

<b>207. Infección por <i>Toxoplasma</i></b>	1305
Lloyd H. Kasper	
<b>208. Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis</b>	1311
Peter F. Weiler	
 <b>SECCIÓN 19 X HELMINTOSIS</b>	
<b>209. <i>Trichinella</i> y otros nematodos hísticos</b>	1316
Peter F. Weiler	
<b>210. Nematodos intestinales</b>	1319
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman	
<b>211. Filariasis e infecciones relacionadas</b>	1324
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller	
<b>212. Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por tremátodos</b>	1330
Adel A. F. Mahmoud	
<b>213. Cestodos</b>	1336
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weiler	

## **PARTE Si** Bioterrorismo y medicina clínica

<b>214. Bioterrorismo microbiano</b> . . . . .	1343
<i>H. Clifford Lañe, Anthony S. Fauci</i>	
<b>215. Bioterrorismo con productos químicos</b> . . . . .	1352
<i>Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.</i>	
<b>216. Bioterrorismo con radiaciones</b> . . . . .	1358
<i>ZeligA. Tochner, Eli Glatstein</i>	

# **VOLUMEN II**

- **PARTE 9:** Enfermedades del aparato cardiovascular

## **SECCIÓN 1** INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

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

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

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

## III. DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

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

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

0;0 e19. Atlas de electrocardiografía . . . . . el31  
*Ary L. Goldberger*

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

0;0 e20 Atlas de imagenología cardiaca inconveniente . . . . . el49  
*Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons,  
James F. Glockner, A. Jamil Tajik*

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

SECCIÓN 31 TRASTORNOS DEL RITMO

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

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

226. Taquiarritmias ..... 1425  
*Francis Marchlinski*

070 e21 Atlas de arritmias cardíacas ..... e159  
*Ary L. Goldberger*

## **^ ENFERMEDADES DEL CORAZÓN**

227. Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale	1443
<i>Douglas L. Mann</i>	
228. Trasplante de corazón y circulación asistida a mediano y largo plazos	1455
<i>Sharon A. Hunt</i>	
229. Cardiopatías congénitas del adulto	1458
<i>John S. Child</i>	
230. Cardiopatías valvulares	1465
<i>Patrick O'Gara, Eugene Braunwald</i>	
231. Miocardiopatías y miocarditis	1481
<i>Joshua Wynne, Eugene Braunwald</i>	
232. Enfermedades del pericardio	1488
<i>Eugene Braunwald</i>	
233. Tumores y traumatismos del corazón	1495
<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	
234. Manifestaciones cardíacas de enfermedades generalizadas	1498
<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES VASCULARES

<b>235. Patogenia, prevención y tratamiento de la ateroesclerosis . . . . .</b>	<b>1501</b>
<i>Peter Libby</i>	
<b>0,0 e22. Atlas de ateroesclerosis . . . . .</b>	<b>el71</b>
<i>Peter Libby</i>	
<b>236. Síndrome metabólico . . . . .</b>	<b>1509</b>
<i>Robert H. Eckel</i>	
<b>237. Cardiopatía isquémica . . . . .</b>	<b>1514</b>
<i>Elliot M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo</i>	
<b>238. Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST . . . . .</b>	<b>1527</b>
<i>Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald</i>	
<b>239. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST . . . . .</b>	<b>1532</b>
<i>Elliott M. Antman, Eugene Braunwald</i>	
<b>240. Intervención coronaria percutánea . . . . .</b>	<b>1544</b>
<i>Donald S. Baim*</i>	
<b>^0 e23 Atlas de intervención coronaria percutánea . . . . .</b>	<b>el 73</b>
<i>Donald S. Baim</i>	
<b>241. Enfermedad vascular hipertensiva . . . . .</b>	<b>1549</b>
<i>Theodore A. Kotchen</i>	
<b>242. Enfermedades de la aorta . . . . .</b>	<b>1563</b>
<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
<b>243. Enfermedades vasculares de las extremidades . . . . .</b>	<b>1568</b>
<i>Mark A. Creager, Joseph Loscalzo</i>	
<b>244. Hipertensión pulmonar _____"</b>	<b>1576</b>
<i>Stuart Rich</i>	

## • PARTE 10: Enfermedades del aparato respiratorio

### SECCIÓN 1 ATIENDA AL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS

245. Estudio del paciente con enfermedades respiratorias . . . . . 1583  
David A. Lipson, Steven E. Weinberger
246. Alteraciones de la función respiratoria . . . . . 1586  
Steven E. Weinberger, Ilene M. Rosen
247. Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias . . . . . 1593  
Scott Manaker, Steven E. Weinberger
- 070 e 24. Atlas de imagenología del tórax . . . . . 1679  
Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

### SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

248. Asma . . . . . 1596  
Peter J. Barnes
249. Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia . . . . . 1607  
Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake
250. Neumopatías de origen ambiental . . . . . 1611  
Frank E. Speizer, John R. Baltnes
251. Neumonía . . . . . 1619  
Lionel A. Mandell, Richard Wunderink
252. Bronquiectasias y abscesos pulmonares . . . . . 1629  
Gregory Tino, Steven E. Weinberger
253. Fibrosis quística . . . . . 1632  
Richard C. Boucher
254. Neumopatía obstructiva crónica . . . . . 1635  
John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman,  
Steven D. Shapiro
255. Enfermedades pulmonares intersticiales . . . . . 1643  
Talmadge E. King, Jr.
256. Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar . . . . . 1651  
Samuel Z. Goldhaber
257. Trastornos de pleura y mediastino . . . . . 1658  
Richard W. Light
258. Trastornos de la ventilación . . . . . 1661  
Eliot A. Phillipson
259. Apnea hípnica . . . . . 1665  
Neil J. Douglas
260. Trasplante de pulmón . . . . . 1668  
Elbert P. Trulock

## ▲ PARTE 11 \* Atención de enfermos en estado crítico

### SECCIÓN 1 ATENCIÓN DE ENFERMOS RESPIRATORIOS EN ESTADO CRÍTICO

261. Principios de la atención de enfermos en estado crítico . . . . . 1673  
John P. Kress, Jesse B. Hall
262. Síndrome de dificultad respiratoria aguda . . . . . 1680  
Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro
263. Apoyo ventilatorio mecánico . . . . . 1684  
Edward P. Ingénito

### SECCIÓN 2 ATENCIÓN A CHOQUE Y PARO CARDIACO

264. El paciente en choque . . . . . 1689  
Ronald V. Maier
265. Septicemia grave y choque séptico . . . . . 1695  
Robert S. Munford
266. Choque cardiógeno y edema pulmonar . . . . . 1702  
Judith S. Hochman, David H. Ingbar
267. Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte súbita . . . . . 1707  
Robert J. Myerburg, Agustín Castellanos

### SECCIÓN 3 ATENCIÓN DE ENFERMOS NEUROLÓGICOS EN ESTADO CRÍTICO

268. Coma . . . . . 1714  
Alain H. Ropper
269. Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea . . . . . 1720  
J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

### SECCIÓN 4 URGENCIAS ONCOLÓGICAS

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

## PARTE 12: Enfermedades de los riñones y vías urinarias

271. Biología celular y molecular de los riñones . . . . . 1741  
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson
272. Adaptación de los riñones al daño intrínseco . . . . . 1748  
Raymond C. Harris, Eric G. Neilson
273. Insuficiencia renal aguda . . . . . 1752  
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow
274. Nefropatía crónica . . . . . 1761  
Joanne M. Bargman, Karl Skorecki
275. Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal . . . . . 1772  
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow
276. Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal . . . . . 1776  
Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford,  
Mohamed H. Sayegh
277. Glomerulopatías . . . . . 1782  
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson
278. Nefropatía poliquística y otros trastornos tubulares hereditarios . . . . . 1797  
David J. Salant, Parul S. Patel
279. Trastornos tubulointersticiales del riñón . . . . . 1806  
Alan S. L. Yu, Barry M. Brenner
280. Lesiones vasculares renales . . . . . 1811  
Kamal F. Badr, Barry M. Brenner
281. Nefrolitiasis . . . . . 1815  
John R. Asplin, Fredric L. Coe, Murray J. Favus
282. Infecciones urinarias, pielonefritis y prostatitis . . . . . 1820  
Walter E. Stamm
283. Obstrucción de las vías urinarias . . . . . 1827  
Julián L. Seifert, Barry M. Brenner

## • PARTE 13: Enfermedades de las vías gastrointestinales

### SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

284. Estrategias diagnósticas en las enfermedades gastrointestinales . . . . .	1831
William L. Hasler, Chung Owyang	
285. Endoscopia gastrointestinal . . . . .	1836
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian	
070 e25. Atlas de videos de endoscopia gastrointestinal . . . . .	e195
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian	
286. Enfermedades del esófago . . . . .	1847
Raj K. Goyal	
287. Úlcera péptica y trastornos relacionados . . . . .	1855
John Del Valle	
288. Trastornos de la absorción . . . . .	1872
Henry J. Binder	
289. Enteropatías inflamatorias . . . . .	1886
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg	
290. Síndrome de colon irritable . . . . .	1899
Chung Owyang	
291. Diverticulosis y trastornos anorrectales comunes . . . . .	1903
Susan L. Gearhart	
292. Insuficiencia vascular mesentérica . . . . .	1910
Susan L. Gearhart	
293. Obstrucción intestinal aguda . . . . .	1912
Susan L. Gearhart, William Silen	
294. Apendicitis y peritonitis agudas . . . . .	1914
Susan L. Gearhart, William Silen	

<b>SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES .</b>	
295. Estudio del paciente con enfermedad hepática . . . . .	1918
Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle	
296. Estudio de la función hepática . . . . .	1923
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan	
297. Hiperbilirrubinemias . . . . .	1927
Alian W. Wolkoff	
298. Hepatitis vírica aguda . . . . .	1932
Jules L. Dienstag	
299. Hepatitis por sustancias tóxicas y medicamentos . . . . .	1949
Jules L. Dienstag	
300. Hepatitis crónica . . . . .	1955
Jules L. Dienstag	
301. Hepatopatía alcohólica . . . . .	1969
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell	
302. Cirrosis y sus complicaciones . . . . .	1971
Bruce R. Bacon	
070 e26. Atlas de biopsias hepáticas . . . . .	e203
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan	
303. Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado . . . . .	1980
Bruce R. Bacon	
304. Trasplante hepático . . . . .	1983
Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung	
305. Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares . . . . .	1991
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner	

### SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PÁNCREAS

306. Estudio del paciente con enfermedad pancreática . . . . .	2001
Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger	
307. Pancreatitis aguda y crónica . . . . .	2005
Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes	

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

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

308. Introducción al sistema inmunitario . . . . .	2019
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci	
309. El complejo principal de histocompatibilidad . . . . .	2045
Gerald T. Nepom	
310. Inmunodeficiencias primarias . . . . .	2053
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.	
070 e27. Enfermedades con inmunodeficiencia primaria: cuadros suplementarios . . . . .	e207
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.	

### SECCIÓN 2 TRASTORNOS POR LESIÓN INMUNITARIA

311. Cuadros alérgicos, anafilaxia y mastocitosis sistémica (generalizada) . . . . .	2061
K. Frank Austen	
312. Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias . . . . .	2071
Peter E. Lipsky, Betty Diamond	
313. Lupus eritematoso generalizado . . . . .	2075
Bevra Hannahs Hahn	
314. Artritis reumatoide . . . . .	2083
Peter E. Lipsky	
315. Fiebre reumática aguda . . . . .	2092
Jonathan R. Carapetis	
316. Esclerosis (esclerodermia) generalizada y trastornos relacionados . . . . .	2096
John Varga	
317. Síndrome de Sjögren . . . . .	2107
Haralampos M. Moutsopoulos	
318. Espondiloartritis . . . . .	2109
Joel D. Taurog	
319. Síndromes de las vasculitis . . . . .	2119
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci	
070 e28. Atlas de imágenes clínicas en los síndromes vasculíticos . . . . .	e209
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci	
320. Síndrome de Behcet . . . . .	2132
Haralampos M. Moutsopoulos	
321. Policondritis recidivante . . . . .	2133
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland	
322. Sarcoidosis . . . . .	2135
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower	
323. Poliserositis familiar recurrente . . . . .	2142
Daniel L. Kastner	
324. Amiloidosis . . . . .	2145
David C. Seldin, Martha Skinner	

**SECCIÓN 3** TRASTORNOS DE ARTICULACIONES Y TEJIDOS ADYACENTES

325. Estudio de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas .....	2149
John J. Cush, Peter E. Lipsky	
326. Osteoartrosis .....	2158
David T. Felson	
327. Gota y otras artropatías por cristales .....	2165
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen	
328. Artritis infecciosa .....	2169
Lawrence C. Madoff	
329. Fibromialgia .....	2175
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland	
330. Artritis de las enfermedades generalizadas y otras artropatías .....	2177
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland	
331. Trastornos periarticulares de las extremidades .....	2184
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland	

**PARTE 15 I Endocrinología y metabolismo**

## A ENDOCRINOLOGÍA

332. Principios de endocrinología .....	2187
/. Larry Jameson	
333. Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo .....	2195
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson	
334. Trastornos de la neurohipófisis .....	2217
Gary L. Robertson	
335. Trastornos de la glándula tiroides .....	2224
/. Larry Jameson, Anthony P. Weetman	
336. Enfermedades de la corteza suprarrenal .....	2247
Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy	
337. Feocromocitoma .....	2269
Hartmut PH. Neumann	
338. Diabetes mellitus .....	2275
Alvin C. Powers	
339. Hipoglucemias .....	2305
Philip E. Cryer	
340. Trastornos de los testículos y del aparato reproductor masculino .....	2310
Shalendar Bhasin, J. Larry Jameson	
341. Aparato reproductor de la mujer: infertilidad y métodos anticonceptivos .....	2324
Janet E. Hall	
342. Transición de la menopausia y hormonoterapia posmenopáusica .....	2334
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk	
343. Trastornos de la diferenciación sexual .....	2339
John C. Achermann, J. Larry Jameson	
344. Tumores endocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas .....	2347
Robert T. Jensen	
345. Trastornos que afectan a múltiples sistemas endocrinos .....	2358
Camilo Jiménez, Robert F. Gagel	

**SECCIÓN 2** TRASTORNOS DEL METABOLISMO OSEO Y MINERAL

346. Metabolismo óseo y mineral en personas sanas y enfermas .....	2365
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg	
347. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalciémicos e hipocalciémicos .....	2377
John T. Potts, Jr.	
348. Osteoporosis .....	2397
Robert Lindsay, Felicia Cosman	
349. Enfermedad de Paget y otras displasias del hueso .....	2408
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes	

**SECCIÓN 3** TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

350. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas .....	2416
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs	
351. Hemocromatosis .....	2429
Lawrie W. Powell	
352. Porfirias .....	2434
Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin	
353. Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas .....	2444
Robert L. Wortmann	
354. Enfermedad de Wilson .....	2449
George J. Brewer	
355. Enfermedades por almacenamiento lisosómico .....	2452
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski	
356. Enfermedades por depósito de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos .....	2457
Yuan-Tsong Chen	
357. Conjuntivopatías hereditarias .....	2461
Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak	
358. Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos en adultos .....	2470
Nicola Longo	
359. Defectos hereditarios del transporte a través de las membranas .....	2474
Nicola Longo	
0;f e29. Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas .....	e215
/. Larry Jameson	

**\* PARTE 1 o ! Trastornos neurológicos**

## 1 DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

360. Mecanismos de las enfermedades neurológicas .....	2477
Stephen L. Hauser, M. Flint Beal	
361. Estudio del paciente con enfermedades neurológicas .....	2484
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Häuser	
362. Estudios de imágenes en enfermedades neurológicas .....	2489
William P. Dillon	
0;f e30. Atlas de neuroimagen .....	e255
Andre Furtado, William Dillon	
0;f G3 1. Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG .....	e261
Michael J. Aminoff	
^0 e32. Técnica de la punción lumbar .....	e267
Elizabeth Robbins, Stephen L. Häuser	

**SECCIÓN 2** ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

363. Convulsiones y epilepsia . . . . .	2498
Daniel H. Lowenstein	
364. Enfermedades cerebrovasculares . . . . .	2513
Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston	
365. Demencia . . . . .	2536
Thomas D. Bird, Bruce L. Miller	
366. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento . . . . .	2549
Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos	
367. Trastornos del movimiento con hipercinesia . . . . .	2560
C. Warren Olanow	
368. Ataxias . . . . .	2565
Roger N. Rosenberg	
369. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora . . . . .	2572
Robert H. Brown, Jr.	
370. Trastornos del sistema nervioso autónomo . . . . .	2576
Phillip A. Low, John W. Engstrom	
371. Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales . . . . .	2583
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser	
372. Enfermedades de la médula espinal . . . . .	2588
Stephen L. Hauser, Alain H. Ropper	
373. Concusión y otras lesiones craneoencefálicas . . . . .	2596
Alain H. Rominger	
374. Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso . . . . .	2601
Stephen M. Sagar, Mark A. Israel	
375. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes . . . . .	2611
Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin	
376. Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema . . . . .	2621
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler	
377. Meningitis crónica y recurrente . . . . .	2641
Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz	
378. Enfermedades causadas por priones . . . . .	2646
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller	

## TRASTORNOS NERVIOSOS Y MUSCULARES

379. Neuropatía periférica . . . . .	2651
Vinay Chaudhry	
380. Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios . . . . .	2667
Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury	
381. Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular . . . . .	2672
Daniel B. Drachman	
382. Distrofias musculares y otras enfermedades musculares . . . . .	2678
Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato, Jerry R. Mendell	
383. Polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión . . . . .	2696
Marinos C. Dalakas	
^0 e33. Aspectos especiales en la consulta neurológica hospitalaria . . . . .	e271
S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels	

**SECCIÓN 4** SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

384. Síndrome de fatiga crónica . . . . .	2703
---	------

Stephen E. Straus

**SECCIÓN 5** TRASTORNOS PSIQUEÁTRICOS

385. Biología de los trastornos psiqueáticos . . . . .	2705
--	------

Steven E. Hyman, Eric Kandel

386. Trastornos mentales . . . . .	2710
------------------------------------	------

Victor I. Reus

**SECCIÓN 6** ALCOHOLISMO Y FARMACODEPENDENCIA

387. Alcohol y alcoholismo . . . . .	2724
--------------------------------------	------

Marc A. Schuckit

388. Abuso y dependencia de Opioídes . . . . .	2729
--	------

Marc A. Schuckit

389. Cocaína y otras drogas comunes . . . . .	2733
---	------

Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

390. Adicción a la nicotina . . . . .	2736
---------------------------------------	------

David M. Burns

**● PARTE 17** Intoxicación, sobredosis y envenenamiento

0jg e34. Intoxicación por metales pesados . . . . .	e277
---	------

Howard Hu

0j0 e35. Intoxicación y sobredosis medicamentosa . . . . .	e281
--	------

Christopher H. Linden, Michael J. Burns, Mark B. Mycyk

391. Trastornos producidos por mordeduras de serpiente y por venenos de animales marinos . . . . .	2741
--	------

Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

392. Infestaciones por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos . . . . .	2748
---	------

Richard J. Pollack, James H. Maguire

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

^0 c36. Biomarcadores pulmonares en COPD . . . . .	e297
--	------

Peter J. Barnes

^0 e37. Enfermedad de Chagas: avances diagnósticos y terapéuticos recientes . . . . .	e303
---	------

Andrei C. Sposito, Jose A. F. Ramires

0j0 e38. La polipíldora . . . . .	e307
-----------------------------------	------

K. Srinath Reddy, Nitish Naik, Ambuj Roy

0j0 e39. DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios . . . . .	e311
--	------

Karl Skorecki, Hanna Mandel

ACRÓNIMOS . . . . .	AC-1
---------------------	------

APÉNDICE: Valores de laboratorio de importancia clínica . . . . .	A-1
---	-----

Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Daniel J. Fink

ÍNDICE . . . . .	II
------------------	----

# PARTE 9: Enfermedades del aparato cardiovascular

## INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

217

### Biología básica del aparato cardiovascular

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

#### EL VASO SANGUÍNEO

##### ULTRAESTRUCTURA VASCULAR

Los vasos sanguíneos participan continuamente en la homeostasis y contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades de casi todos los órganos y sistemas. Por consiguiente, comprender los fundamentos de la biología vascular representa una base sólida para comprender la función normal de todos los órganos y sistemas y muchas enfermedades. Los vasos sanguíneos más pequeños, es decir, los capilares, constan de una sola capa de células endoteliales que se encuentran en yuxtaposición íntima con células interpuestas similares a las de músculo liso y que se conocen como *pericitos* (fig. 217-1A). A diferencia de los vasos de mayor tamaño, los pericitos no recubren todo el microvaso para formar una vaina continua. Típicamente las venas y las arterias tienen una estructura trilaminar (fig. 217-1B-E). La *íntima* consta de una sola capa de células endoteliales que se continúa con las de los lechos capilares. La capa media o *túnica media*, consta de capas de células de músculo liso; en las venas, esta capa puede contener algunas láminas de células de músculo liso (fig. 217-1B). La capa externa o *adventicia* está formada por una matriz extracelular más laxa que tiene interpuestos fibroblastos, mastocitos y terminaciones nerviosas. Las arterias de mayor calibre tienen su propia vasculatura, los *vasa vasorum*, que nutren las superficies externas de la túnica media. La adventicia de muchas venas supera el espesor de la íntima.

El tono de las arterias musculares regula la presión arterial y el flujo a través de diversos lechos arteriales. Estas arterias más pequeñas tienen una túnica media relativamente gruesa con relación a la adventicia (fig. 217-1C). Asimismo, las arterias musculares de tamaño mediano contienen una túnica media prominente (fig. 217-1D). La ateroesclerosis suele afectar este tipo de arteria muscular. Las arterias elásticas de mayor tamaño tienen una túnica media mucho más estructurada que consta de bandas concéntricas de células de músculo liso interpuestas con extractos de matriz extracelular rica en elastina formando una doble pared entre las capas continuas de células de músculo liso (fig. 217-1E). Las arterias de mayor tamaño tienen una lámina elástica interna claramente delimitada que forma la barrera entre la íntima y la media. Una lámina elástica externa delimita la media de las arterias y la separa de la adventicia circundante.

##### ORIGEN DE LAS CÉLULAS VASCULARES

La capa íntima de las arterias humanas a menudo contiene algunas células de músculo liso que residen bajo la monocapa de células endoteliales de los vasos. Es diferente el origen embrionario de las células de músculo liso en los diversos tipos de arteria. Algunas células de músculo liso de arterias de la parte superior del cuerpo se derivan de la cresta neural, en tanto que las arterias de la parte inferior del cuerpo por lo general contienen células de músculo liso derivadas del desarrollo de estructuras mesodérmicas contiguas, como los somitas. Pruebas recientes sugieren que la médula ósea origina tanto células endoteliales vasculares como de músculo liso, sobre todo en condiciones de reparación de lesiones o formación de lesiones vasculares. De hecho, la capacidad de la médula ósea para reparar una monocapa endotelial lesionada contribuye al mantenimiento de la salud vascular y favorece la enfermedad arterial cuando este mecanismo de reparación falla a consecuencia de estímulos nocivos o del envejecimiento. Los orígenes precisos de las células progenitoras endoteliales y mesenquimatosas o sus precursores de citoblastos (células madre) siguen siendo tema de investigación activa (caps. 66 a 68).

##### BIOLOGÍA DE LA CÉLULA VASCULAR

**Célula endotelial.** La célula decisiva de la íntima vascular, es decir, la célula endotelial, desempeña múltiples funciones tanto en condiciones de salud

como durante las enfermedades. Una de las más evidentes es que el endotelio forma la interfaz entre los tejidos y el compartimiento sanguíneo. Por tanto, debe regular la entrada de moléculas y células en los tejidos de una manera selectiva. La capacidad de las células endoteliales para hacer las veces de una barrera permeable selectiva fracasa en muchos trastornos vasculares, incluidas la arteriosclerosis y la hipertensión. Esta deficiencia en la regulación de la permeabilidad selectiva también ocurre en el edema pulmonar y en otros estados que cursan con extravasación capilar.

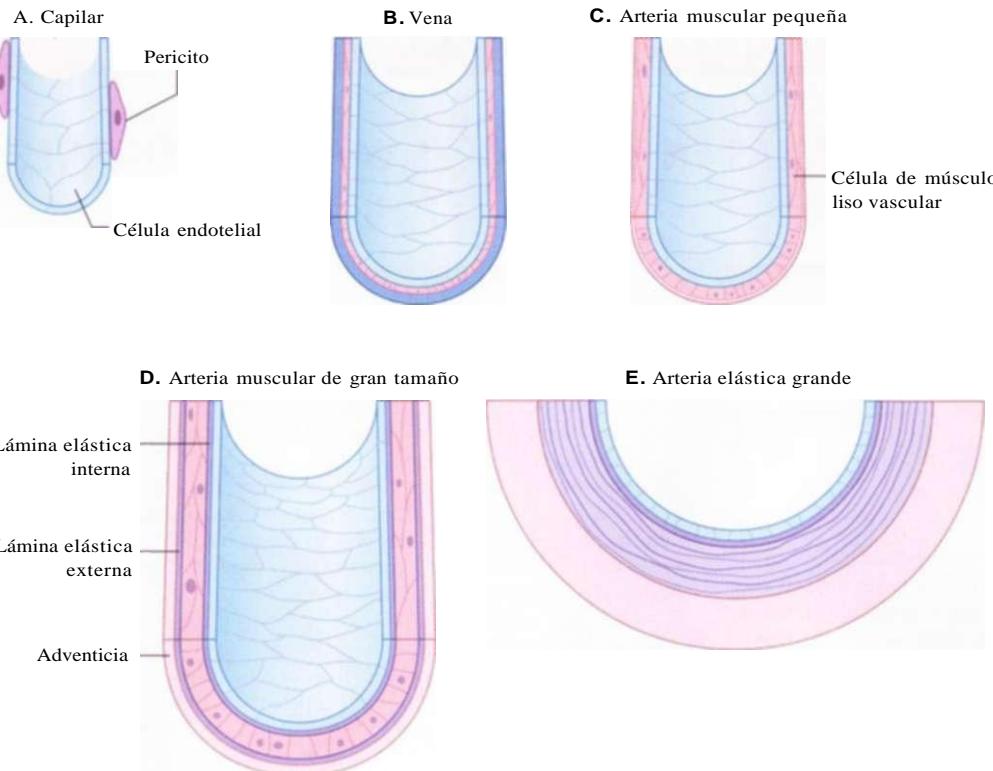
El endotelio también participa en la regulación local del flujo sanguíneo y del calibre de los vasos. Las sustancias endógenas producidas por las células endoteliales, como la prostacilina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y el óxido nítrico (NO), proporcionan estímulos vasodilatadores tónicos bajo condiciones fisiológicas *in vivo* (cuadro 217-1). Las alteraciones en la producción o un catabolismo excesivo de óxido nítrico afectan a la función vasodilatadora dependiente del endotelio y contribuye a una vasoconstricción excesiva en diferentes estados patológicos. En cambio, las células endoteliales también producen en una forma regulada potentes sustancias vasoconstrictoras como la endotelina. La producción excesiva de especies de oxígeno reactivo, como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), por las células endoteliales o de músculo liso en condiciones patológicas (p. ej., exposición excesiva a angiotensina II) favorece la tensión oxidativa local e inactiva el óxido nítrico.

La monocapa endotelial contribuye de manera crítica a los procesos inflamatorios que intervienen en las defensas del hospedador normal y en los estados patológicos. El endotelio normal resiste al contacto prolongado con leucocitos sanguíneos; sin embargo, cuando es activado por productos bacterianos, como la endotoxina, o por las citocinas proinflamatorias liberadas durante la infección o la lesión, las células endoteliales expresan una serie de moléculas de adhesión leucocítica que fijan diversas clases de leucocitos. Las células endoteliales al parecer reclutan selectivamente diferentes clases de leucocitos bajo condiciones patológicas diferentes. La variedad de moléculas de adhesión y quimiocinas que se generan durante los procesos bacterianos agudos tiende a reclutar granulocitos. En las enfermedades inflamatorias crónicas, como en la tuberculosis o en la aterosclerosis, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión que favorecen el suministro de leucocitos mononucleares que de manera característica se acumulan en estas circunstancias.

La monocapa endotelial también regula de manera dinámica la trombosis y la hemostasia. El óxido nítrico, además de sus propiedades vasodilatadoras, limita la activación y la agregación de las plaquetas. Al igual que el óxido nítrico, la prostacilina producida por las células endoteliales en condiciones normales no sólo brinda un estímulo vasodilatador sino también antagoniza la activación y la agregación de plaquetas. La trombomodulina expresada en la superficie de las células endoteliales fija trombina a concentraciones bajas e inhibe la coagulación mediante la activación de la vía de la proteína C, lo cual lleva a un mayor catabolismo de los factores de la coagulación Va y Villa, impidiendo así la formación de trombos. La superficie de las células endoteliales contiene glucosaminoglicanos de sulfato de heparán que aportan una capa de antitrombina endógena a la vasculatura. Las células endoteliales también participan de manera activa en la fibrinólisis y su regulación. Expresan receptores para la activación de plasminógeno y producen activador de plasminógeno hístico. A través de la generación local de plasmina, la monocapa endotelial normal favorece la lisis de los trombos recién formados.

Cuando son activadas por ejemplo, por citocinas inflamatorias, endotoxina bacteriana o angiotensina II, las células endoteliales producen cantidades sustanciosas del principal inhibidor de la fibrinólisis, el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1). Por consiguiente, en circunstancias patológicas, la célula endotelial favorece la acumulación de un trombo local en vez de combatirlo. Los estímulos inflamatorios también inducen a la expresión del potente factor hístico procoagulante, que contribuye a la coagulación intravascular diseminada en los pacientes con sepsis.

Las células endoteliales también participan en la fisiopatología de diversas enfermedades mediadas por factores inmunitarios. La lisis de células endoteliales mediada por complemento representa un ejemplo de lesión de los tejidos mediada por factores inmunitarios. En aloinjertos de órganos sólidos,



**FIGURA 217-1. Esquemas de las estructuras de diversos tipos de vasos sanguíneos.** **A.** Los capilares constan de un tubo endotelial en contacto con una población discontinua de pericitos. **B.** Es típico que las venas tengan capas medias delgadas y adventicias más gruesas. **C.** Una arteria muscular pequeña consta de una túnica media prominente. **D.** Las arterias musculares de mayor tamaño tienen una capa media prominente con células de músculo liso embebidas en una matriz extracelular compleja. **E.** Las arterias elásticas más grandes cuentan con capas circulares de tejido elástico que alternan con anillos concéntricos de células de músculo liso.

la presentación de antígenos del complejo de histocompatibilidad extraños a las células endoteliales desencadena el rechazo inmunitario. Además, la lesión endotelial mediada por factores inmunitarios contribuye en algunos pacientes a la púrpura trombocitopénica trombótica al igual que en los pacientes con síndrome urémico hemolítico. Por consiguiente, además de contribuir a las respuestas inmunitarias innatas, las células endoteliales participan de manera activa en las vertientes humoral y celular de la respuesta inmunológica.

Las células endoteliales también regulan el crecimiento de las células de músculo liso subyacentes. Los glucosaminoglicanos de sulfato de heparán elaborados por las células endoteliales pueden mantener vigilada la proliferación de músculo liso. En cambio, cuando se exponen a diversos estímulos nocivos, las células endoteliales elaboran factores de crecimiento y quimiotácticos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, que favorece la migración y la proliferación de células de músculo liso de los vasos. La falta de regulación de la síntesis de estas moléculas que estimulan el crecimiento fomenta la acumulación de músculo liso en las enfermedades que cursan con hiperplasia arterial, incluidas la ateroesclerosis y la estenosis en endoprótesis vasculares.

**Valoración clínica de la función endotelial.** La función endotelial puede valorarse en forma incruenta o cruenta y típicamente entraña valorar una medida del comportamiento endotelial *in vivo*, es decir, la vasodilatación dependiente del endotelio. Mediante agonistas farmacológicos o mecánicos, el endotelio es estimulado para liberar efectores moleculares en las etapas agudas, los cuales alteran el tono subyacente del músculo liso. Se puede valorar la función endotelial por medios cruentos con el empleo de agonistas que estimulan la libera-

ción de óxido nítrico endotelial, como los agonistas colinérgicos acetilcolina y metacolina. El método típico implica determinar cuantitativamente el cambio ocurrido en el diámetro de las coronarias en respuesta a una perfusión intracoronaria de estos fármacos de acción rápida y de duración breve. Se puede valorar de manera no cruenta la función endotelial en la circulación del antebrazo llevando a cabo la oclusión del flujo sanguíneo de la arteria humeral con un esfigmomanómetro, después de lo cual se desinfla el manguito y se mide mediante ecografía la modificación en el flujo sanguíneo y el diámetro de la arteria humeral (fig. 217-2). Esta técnica depende de los cambios en la liberación endotelial de óxido nítrico, dependiente de la fuerza de cizallamiento, tras el restablecimiento del flujo sanguíneo y también del efecto de la adenosina liberada (transitoriamente) por el tejido isquémico en el antebrazo.

Típicamente, el cambio en el diámetro vascular detectado con estos métodos cruentos e incruentos es aproximadamente de 10%. En los individuos con ateroesclerosis declarada o factores de riesgo para la ateroesclerosis (sobre todo hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y tabaquismo), estos estudios permiten detectar disfunción endotelial, la cual se define por un cambio más leve en el diámetro y en el caso extremo, una respuesta vasoconstrictora paradójica consecutiva al efecto directo de los agonistas colinérgicos sobre el tono vascular de la célula de músculo liso.

#### CÉLULA DE MÚSCULO LISO VASCULAR

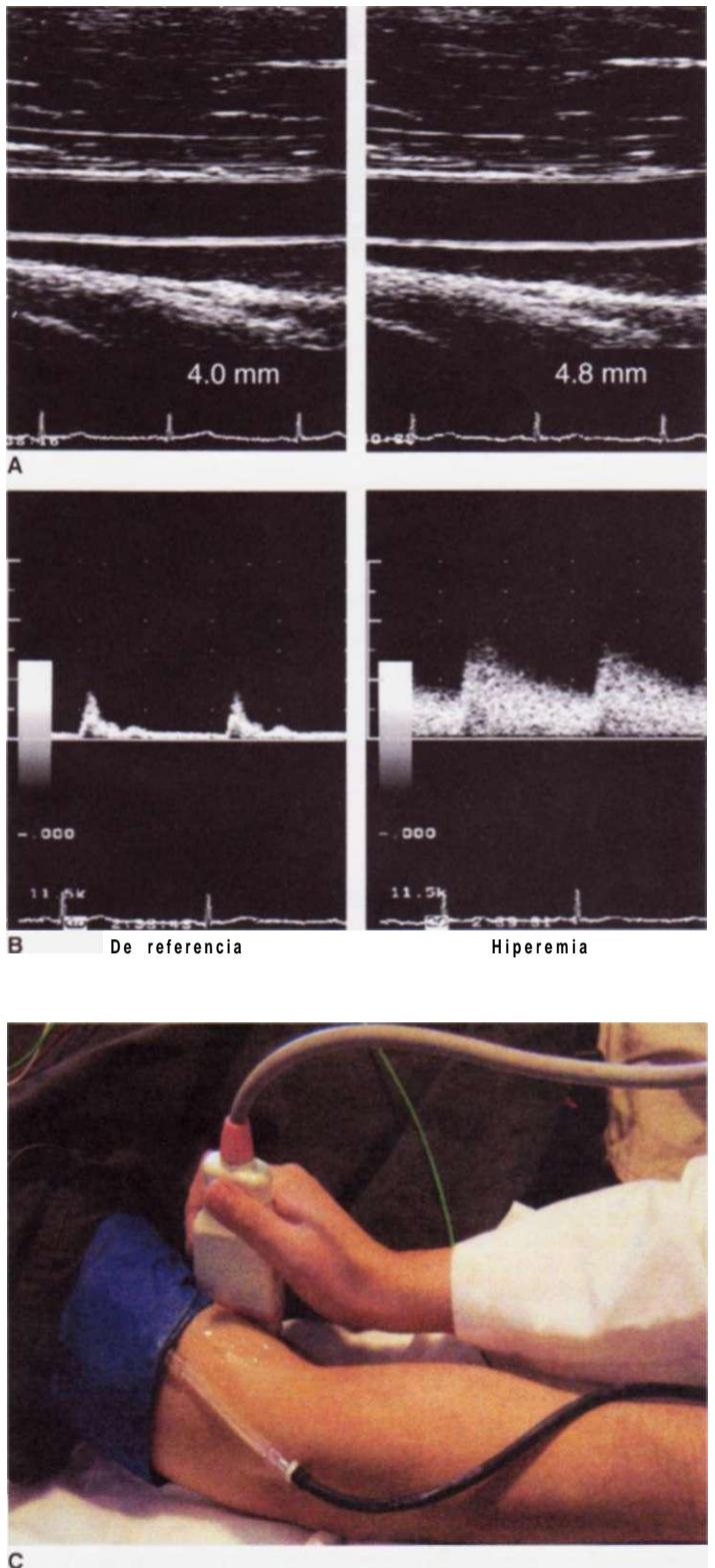
La célula de músculo liso vascular, el principal tipo de célula que se encuentra en la capa media de los vasos sanguíneos, también contribuye de manera activa a la fisiopatología vascular. La contracción y la relajación de las células de músculo liso a nivel de las arterias musculares controla la presión arterial y por consiguiente, el flujo sanguíneo regional y la poscarga que experimenta el ventrículo izquierdo (véase más adelante en este capítulo). El tono vasomotor de las venas, controlado por el tono de las células de músculo liso, regula la capacitancia del árbol venoso e influyen en la precarga que experimentan ambos ventrículos. Las células de músculo liso en el vaso del adulto raras veces se reproducen. Esta latencia homeostática de las células de músculo liso se modifica en condiciones de lesión o activación inflamatoria de las arterias. La proliferación y la migración de células de músculo liso de las arterias contribuyen a la aparición de estenosis arteriales en la ateroesclerosis, a la remodelación arterial que puede mantener y propagar la hipertensión y a la respuesta hiperplásica de las arterias lesionadas por angioplastia o el despliegue de endoprótesis. En la circulación pulmonar, la migración y la proliferación de músculo liso contribuyen de manera decisiva a las enfermedades vasculares pulmonares que gradualmente ocurren en respuesta a estados de alto flujo persistente, como los cortocircuitos de izquierda a derecha. Esta vasculopatía pulmonar representa un obstáculo importante para el tratamiento de muchos pacientes con cardiopatía congénita que son adultos.

Las células de músculo liso también secretan gran parte de la matriz extracelular de los vasos. La producción excesiva de colágeno y glucosaminoglicanos contribuye a la remodelación y a las alteraciones en las características biológicas y biomecánicas de las arterias afectadas por la hipertensión o la ateroesclerosis. En las arterias elásticas de mayor calibre, la elastina sintetizada por las células de músculo liso mantiene no sólo la estructura arterial normal sino también la función hemodinámica. La capacidad de las arterias de mayor calibre, como la aorta, para almacenar la energía cinética de la sístole favorece la perfusión de los tejidos durante la diástole. La rigidez arterial que conlleva el envejecimiento o las enfermedades y que se manifiesta por una mayor presión diferencial, incrementa la poscarga del ventrículo izquierdo y es señal de un pronóstico desfavorable.

Al igual que las células endoteliales, las células de músculo liso vascular no sólo responden a estímulos vasomotores o inflamatorios elaborados por otros tipos de células sino que ellas mismas generan estos estímulos. Por ejemplo,

#### MH>I;?im| FUNCIONES ENDOTELIALES EN LOS ESTADOS DE SALUD Y ENFERMEDAD

Fenotipo homeostático	Fenotipo disfuncional
Vasodilatación	Alteraciones en la dilatación, vasoconstricción
Antitrombótico, profibrinolítico	Protrombótico, antifibrinolítico
Antiinflamatorio	Proinflamatorio
Antiproliferativo	Proproliferativo
Antioxidante	Prooxidante



**FIGURA 217-2.** Valoración de la función endotelial *in vivo* utilizando la oclusión y liberación del esfigmomanómetro. Al desinflarse el manguito, se vigilan los cambios en el diámetro (**A**) y el flujo sanguíneo (**B**) de la arteria humeral con una sonda de ultrasonido (**O-**). (Reproducida con autorización de i. Vita, MD.)

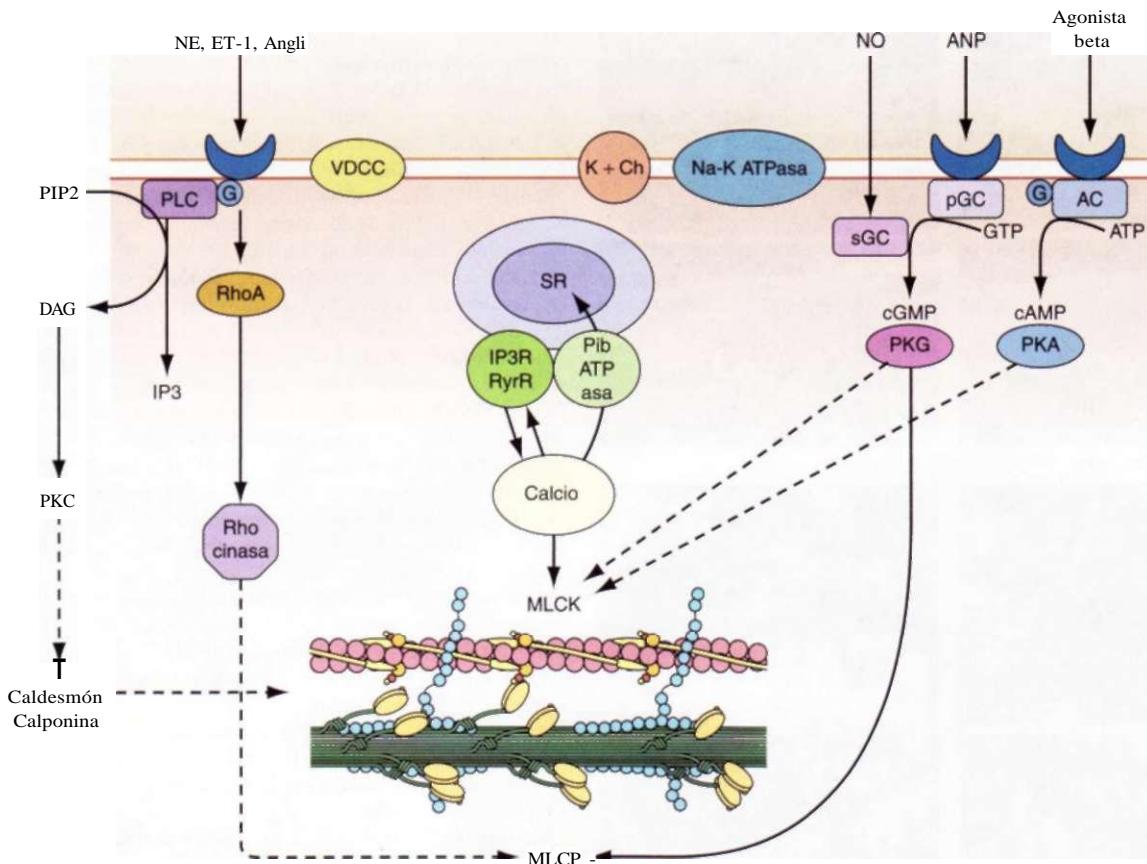
cuando son estimulados por las endotoxinas bacterianas, las células de músculo liso pueden elaborar gran cantidad de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6, al igual que menores cantidades de muchos otros mediadores proinflamatorios. Del mismo modo que las células endoteliales, con la activación inflamatoria, las células de músculo liso de las arterias producen mediadores protrombóticos, como el factor hístico, la proteína antifibrinolítica PAI-1 y otras moléculas que modulan la trombosis y la fibrinólisis. Las células de músculo liso también elaboran factores de crecimiento autocrino que amplifican las respuestas hiperplásicas a la lesión arterial.

**Funciones de la célula de músculo liso vascular.** La función principal de las células de músculo liso vascular es mantener el tono de los vasos. Estas células se contraen cuando son estimuladas por un aumento en la concentración intracelular de calcio por la entrada de éste a través de la membrana plasmática y por la liberación de calcio de las reservas intracelulares (fig. 217-3). En las células vasculares de músculo liso, los canales de calcio tipo L dependiente de voltaje se abren con la despolarización de la membrana, lo cual es regulado por bombas de iones dependientes de energía como la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) y por los canales iónicos como el canal del K<sup>+</sup> sensible a Ca<sup>2+</sup>. Los cambios locales en la concentración intracelular de calcio, denominados *destellos de calcio*, son resultado de la entrada de calcio a través del canal de calcio dependiente de voltaje y son causados por la activación coordinada de un conglomerado de canales de liberación de calcio sensibles a la rianodina que se encuentran en el retículo sarcoplásmico (véase más adelante en este capítulo). Los destellos de calcio originan un incremento directo adicional en la concentración intracelular de calcio y de manera indirecta aumentan la concentración intracelular de calcio al activar los canales de cloruro. Además, los destellos de calcio reducen la contractilidad al activar canales de potasio sensibles al calcio y de gran conductancia, hiperpolarizando la membrana celular y con ello limitando los incrementos adicionales en el calcio intracelular dependientes del voltaje.

Los agonistas bioquímicos también incrementan la concentración intracelular de calcio mediante la activación de la fosfolipasa C dependiente de receptor con hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-difosfato y generación de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (*inositol 1,4,5-triphosphate*, IP<sub>3</sub>). Estos derivados de lípido de membrana, a su vez, activan la proteíncinasa C e incrementan la concentración intracelular de calcio. Además, el IP<sub>3</sub> se une a su receptor específico que se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico e incrementa la salida de calcio de esta reserva de calcio hacia el citoplasma.

La contracción de la célula de músculo liso vascular es controlada principalmente por la fosforilación de la cadena ligera de miosina, la cual, en el estado de equilibrio, depende del equilibrio entre las acciones de la cinasa de cadena ligera de miosina y la fosfatasa de la cadena ligera de miosina. La cinasa de la cadena ligera de miosina es activada por el calcio mediante la formación del complejo calcio-calmodulina; con la fosforilación de la cadena ligera de miosina por esta cinasa, se incrementa la actividad de la ATPasa de la miosina y se mantiene la contracción. La fosfatasa de la cadena ligera de miosina desfosforila la cadena ligera de miosina, disminuyendo la actividad de la ATPasa de miosina y la fuerza contráctil. La fosforilación de la subunidad fijadora de miosina (thr695) de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina por la cinasa de Rho inhibe la actividad de la fosfatasa y desencadena la sensibilización al calcio del aparato contráctil. La cinasa de Rho en sí es activada por la trifosfata de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTPasa) pequeña RhoA, que es estimulada por factores de intercambio de guanosina e inhibida por las proteínas que activan a la trifosfata de guanosina.

Tanto el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico como el monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico relajan las células de músculo liso vascular mediante mecanismos complejos. Los agonistas beta que actúan a través de sus receptores acoplados a la proteína G activan la adenililciclasa para convertir trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en AMP cíclico; el óxido nítrico y el péptido natriurético auricular mediante una acción directa y a través de un receptor acoplado a la proteína G, respectivamente, activan la guanililciclase para convertir trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) en GMP cíclico. Estos medicamentos, a su vez, activan la proteíncinasa A y la proteíncinasa G, respectivamente, lo cual inactiva la cinasa de cadena ligera de la miosina y disminuye el tono de la célula de músculo liso vascular. Además, la proteíncinasa G interacciona de manera directa con el sustrato fijador de miosina, la subunidad de fosfatasa de cadena ligera de la miosina, aumentando la actividad de la fosfatasa y disminuyendo el tono vascular. Por último, diversos mecanismos estimulan las reducciones en la concentración de calcio de la célula de músculo liso vascular dependiente de óxido nítrico y mediada por proteíncinasa G, incluyendo la inactivación de RhoA dependiente de la fosforilación; disminuye la formación de IP<sub>3</sub>; la fosforilación del sustrato de cinasa de GMP cíclico relacionado con el receptor IP<sub>3</sub>, con la inhibición siguiente de las funciones del receptor IP<sub>3</sub>; la fosforilación de fosfolambán, que incrementa la actividad de la ATPasa de calcio y el secuestro de calcio en el retículo sarcoplásmico; y la estimulación de la actividad de la ATPasa de calcio de la membrana plasmática dependiente de la proteíncinasa G, tal vez mediante la activación de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa o la hiperpolarización de la membrana celular mediante la activación de los canales de potasio dependientes de calcio.



**FIGURA 217-3.** Regulación de la concentración de calcio en la célula de músculo liso vascular y contracción dependiente de la ATPasa de la actomiosina. NE, noradrenalina (*norepinephrine*); ET-1, endotelina 1; AngII, angiotensina II; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol 4,5-difosfato (*phosphatidylinositol4,5-biphosphate*); PLC, fosfolipasa C (*phospholipase Q*); DAG, diacilglicerol; G, proteína G; VDCC, canal del calcio dependiente de voltaje (*voltage-dependent calcium channel*); IP<sub>3</sub>, inositol, 1,4,5-trifosfato; PKC, proteincinasa C; SR, retículo sarcoplasmico; NO, óxido nítrico; ANP, péptido na-

triurético auricular (*atrial natriuretic peptide*); pGC, guanilicilcasa particular (*particular guanylyl cyclase*); AC, adenilicilcasa; sGC, guanilil ciclase soluble (*soluble guanylyl cyclase*); PKG, proteincinasa G (*protein kinase G*); PKA, proteincinasa A (*protein kinase A*); MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chain kinase*); MLCP, fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chain phosphatase*). (Con modificaciones, de B Berk, en *Vascular Medicine*, 3d ed, p23. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006; reproducida con autorización.)

**Control del tono de la célula de músculo liso vascular.** El tono de la célula de músculo liso vascular está controlado por el sistema nervioso autónomo y por el endotelio en mecanismos de control íntimamente regulados. Las neuronas autónomas entran en la capa media de los vasos sanguíneos desde la adventicia y modulan el tono de la célula de músculo liso vascular en respuesta a barorreceptores y quimiorreceptores dentro del arco aórtico y los cuerpos carotídeos y en respuesta a los termorreceptores presentes en la piel. Estos componentes reguladores comprenden los arcos reflejos de acción rápida modulados por los impulsos centrales que responden a los impulsos sensoriales (olfativos, visuales, auditivos y táctiles) lo mismo que a estímulos emocionales. La regulación autónoma del tono vascular está mediada por tres clases de nervios: *simpáticos*, cuyos principales neurotransmisores son adrenalina y noradrenalina; *parasimpáticos*, cuyo principal neurotransmisor es la acetilcolina; y *no adrenérgicos/no colinérgicos*, que incluyen dos subgrupos, nitrérgicos, cuyo principal neurotransmisor es el óxido nítrico; y peptídicos, cuyos principales neurotransmisores son la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y trifosfato de adenosina.

Cada uno de estos neurotransmisores se considera que son receptores específicos en la célula de músculo liso vascular para modular el calcio intracelular y, en consecuencia, el tono contráctil. La noradrenalina activa los receptores alfa y la adrenalina activa los receptores alfa y beta (receptores adrenérgicos); en la mayoría de los vasos sanguíneos, la noradrenalina activa los receptores  $\alpha_1$ , que están distales a la unión en las arterias grandes y los receptores  $\alpha_2$ , en las arterias pequeñas y las arteriolas, lo que desencadena vasoconstricción. La mayoría de los vasos sanguíneos expresan receptores adrenérgicos  $\beta_1$  en sus células de músculo liso vascular y responden a los agonistas beta mediante la relajación dependiente de AMP cíclico. La acetilcolina liberada por las neuronas parasimpáticas se une a los receptores muscarínicos (de los cuales hay cinco subtipos, M<sub>1</sub>...) en las células de músculo liso vascular para producir relajación de los vasos. Además, el óxido nítrico estimula las neuronas presinápticas para liberar acetilcolina, la cual puede estimular la liberación de óxido nítrico por el endotelio. Las neuronas nitrérgicas liberan óxido nítrico

producido por la sintasa de óxido nítrico neuronal, lo cual ocasiona relajación de la célula de músculo liso vascular a través de los mecanismos dependientes e independientes del GMP cíclico antes descritos. Todos los neurotransmisores peptídicos producen vasodilatación potente, actuando en forma directa o mediante la liberación de óxido nítrico dependiente de endotelio para reducir el tono de la célula de músculo liso vascular. En el capítulo 370 se describe la fisiología molecular del sistema nervioso autónomo.

El endotelio modula el tono del músculo liso vascular por la liberación directa de varios efectos, entre los que se incluyen óxido nítrico, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos los cuales producen vasorelajación y la endotelina, que ocasiona vasoconstricción. La liberación de estos efectores endoteliales del tono de la célula de músculo liso vascular es estimulada por mediadores mecánicos (cizallamiento, tensión cíclica, etc.) y bioquímicos (agonistas purinérgicos, agonistas muscarínicos y agonistas peptídicos), de manera que los mediadores bioquímicos actúan a través de receptores endoteliales específicos para cada clase.

Además de estos moduladores paracrinos locales del tono de la célula de músculo liso vascular, existen mediadores de la circulación sanguínea que también afectan el tono y entre ellos se incluyen noradrenalina y adrenalina, vasopresina, angiotensina II, bradicinina y los péptidos natriuréticos (ANP, BNP, CNP y DNP) según se describió con anterioridad.

#### REGENERACIÓN VASCULAR

El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos puede ocurrir en respuesta a trastornos como hipoxia crónica o isquemia de los tejidos. Los factores del crecimiento, entre los que se incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular, activan una cascada de señales que estimula la proliferación endotelial y la formación de estructura tubular, definida como *angiogénesis*. El desarrollo de redes vasculares colaterales en el miocardio isquémico refleja este proceso y puede deberse a la activación selectiva de células progenituras endoteliales, las cuales residen en la pared del vaso sanguíneo o se albergan en el tejido isquémico irrigado por un vaso ocluido o muy estenótico de la médula ósea.

CUADRO 217-2 POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA FUNCIÓN VASCULAR Y EN EL RIESGO DE ENFERMEDAD

Gen	Alelo polimórfico	Implicaciones clínicas
Receptores adrenérgicos alfa		
OC1A	Arg492Cys	Ninguna
CX2B	Glu9/G1712	Mayores episodios de CHD
OC2C	A2cDcl3232-325	Diferencias étnicas en el riesgo de hipertensión o de insuficiencia cardíaca
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	Polimorfismo por inserción/deleción en intrón 16	Alelo D o genotipo DD-mayor respuesta a inhibidores de la ACE; datos inconstantes para un mayor riesgo de cardiopatía ateroesclerótica, e hipertensión
Receptor a la angiotensina II tipo I	1166A->CA1a-Cys	Mayor respuesta a Ang II y mayor riesgo de hipertensión relacionada con embarazo
Receptores adrenérgicos beta		
B-1	Ser49Gly Arg389Gly	Aumento en la HR y riesgo de DCM Aumento en la insuficiencia cardíaca en la raza negra
B-2	Arg16Gly	Hipertensión familiar, aumento en el riesgo de obesidad
	Glu27Gln Thr164Ile	Hipertensión en diabetes tipo II en blancos Menor afinidad de agonistas y peor pronóstico para HF
Receptor de la bradicinina B2	Cys58Thr,Cys412Gly, Thr21Met	Mayor riesgo de hipertensión en algunos grupos étnicos
Sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS)	Nucleótido se repite en los intrones 4y 13,Glu298Asp Thr785Cys	Más episodios de MI y trombosis venosa Arteriopatía coronaria incipiente

**Wofo:**CHD, cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*); HR, frecuencia cardíaca (*heart rate*); DCM, miocardiopatía dilatada (*dilatedcardiomyopathy*); HF, insuficiencia cardíaca (*heart failure*); MI, infarto miocárdico (*myocardial infarction*); ECA, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*); eNOS, sintasa de óxido nítrico endotelial (*endothelial nitric oxide synthase*).

Fuente: derivado de B Shaefer et al: *Heart Dis* 5:129,2003.

las líneas Z varía según el grado de contracción o estiramiento del músculo y fluctúa entre 1.6 y 2.2  $\mu\text{m}$ . Dentro de los confines de la sarcómera se encuentran bandas claras y oscuras alternantes, que confieren a las fibras miocárdicas su aspecto estriado en el examen con microscopio óptico. En el centro de la sarcómera se encuentra una banda oscura de longitud constante (1.5  $\mu\text{m}$ ), la banda A, que es flanqueada por dos bandas claras, las bandas I, las cuales tienen una longitud variable. La sarcómera del músculo cardíaco, al igual que la del músculo esquelético, consta de dos series de miofilamentos entrelazados. Los filamentos más gruesos, que constan principalmente de la proteína miosina, atraviesan la banda A. Tienen un diámetro de casi 10 nm (100  $\text{\AA}$ ), con extremos convergentes. Los filamentos más delgados, que constan principalmente de actina, transcurren desde la línea Z a través de la banda I hacia la banda A. Tienen un diámetro aproximado de 5 nm (50  $\text{\AA}$ ) y una longitud de 1.0 pm. Por consiguiente, los filamentos gruesos y los delgados se superponen sólo dentro de la banda A (oscuro), en tanto que la banda I (clara) sólo contiene filamentos delgados. En el examen con microscopio electrónico pueden verse puentes que se extienden entre los filamentos gruesos y delgados dentro de la banda A; estos constan de cabezas de miosina (véase más adelante en este capítulo) unidas\* filamentos de actina.

### EL PROCESO CONTRÁCTIL

El modelo de filamentos de deslizamiento de la contracción muscular se basa en la observación fundamental que tanto los filamentos gruesos como los delgados tienen una longitud global constante durante la contracción y la relajación. Con la activación, los filamentos de actina son impulsados más hacia la banda A. En el proceso, la banda A permanece con una longitud constante, en tanto que la banda I se acorta y las líneas Z se desplazan entre sí.

La molécula de *miosina* es una proteína fibrosa compleja y asimétrica con una masa molecular de casi 500 000 Da; tiene una porción en forma de bastón con una longitud de unos 150 nm (1 500  $\text{\AA}$ ) y una porción globular (cabeza) en su extremo. Estas porciones globulares de la miosina forman los puentes entre las moléculas de miosina y actina y son el sitio de la actividad de la ATPasa. Al formar el miofilamento grueso, que consta de aproximadamente 300 moléculas de miosina dispuestas en forma longitudinal, los segmentos de forma de bastón de la molécula de miosina se depositan en una forma ordenada, de manera polarizada, dejando las porciones globulares proyectadas hacia fuera de modo que pueden interaccionar con la actina para generar fuerza y acortamiento (fig. 217-4B).

La *actina* tiene una masa molecular de casi 47 000 Da. El filamento delgado consta de una hélice doble de dos cadenas de moléculas de actina envueltas entre sí en una molécula más grande, la tropomiosina. Un grupo de proteínas reguladoras (tropomodinas C, I y T) están espaciadas a intervalos regulares en este filamento (fig. 217-5). En contraste con la miosina, la actina carece de actividad enzimática intrínseca pero se combina en forma reversible con la miosina en la presencia de ATP y  $\text{Ca}^{2+}$ . El ion de calcio activa la ATPasa de la miosina, que a su vez desdobra ATP, la fuente de energía para la contracción (fig. 217-5). La actividad de la ATPasa de miosina determina la rapidez de formación y desdoblamiento de los puentes cruzados de actomiosina y, finalmente, la velocidad de la contracción muscular. En el músculo relajado, la tropomiosina inhibe esta interacción. La *tuina* (fig. 217-4D) es una proteína miofibrilar flexible de gran tamaño que conecta a la miosina con la línea Z. Su disfunción contribuye a la elasticidad del corazón.

Durante la activación del miocito cardíaco, el  $\text{Ca}^{2+}$  se adhiere a la tropomodina C y esto origina un cambio en la configuración de la proteína reguladora tropomiosina; esta última, a su vez, expone los sitios de interacción de puentes cruzados de la actina (fig. 217-5). La interacción iterativa entre las cabezas de miosina y los filamentos de actina se denomina *ciclo de formación de puentes*, lo cual origina deslizamiento de la actina a lo largo de los filamentos de miosina, ocasionando finalmente un acortamiento muscular o generación de tensión o ambos fenómenos a la vez. La separación del ATP disociaría luego el puente de miosina de la actina. En la presencia de ATP (fig. 217-5), los enlaces entre los filamentos de actina y miosina se forman y se rompen cíclicamente mientras haya suficiente calcio; estos enlaces cesan cuando desciende el calcio

La arteriogénesis verdadera o el desarrollo de un nuevo vaso sanguíneo que contiene las tres capas de células, normalmente no ocurre en el aparato cardiovascular de los mamíferos. Los conocimientos recientes sobre los factores moleculares determinantes y las células progenitoras que pueden recapitular el desarrollo *de novo* de un vaso sanguíneo es objeto de un estudio constante y de avance rápido (caps. 66 a 68).

### FARMACOGENÓMICA VASCULAR

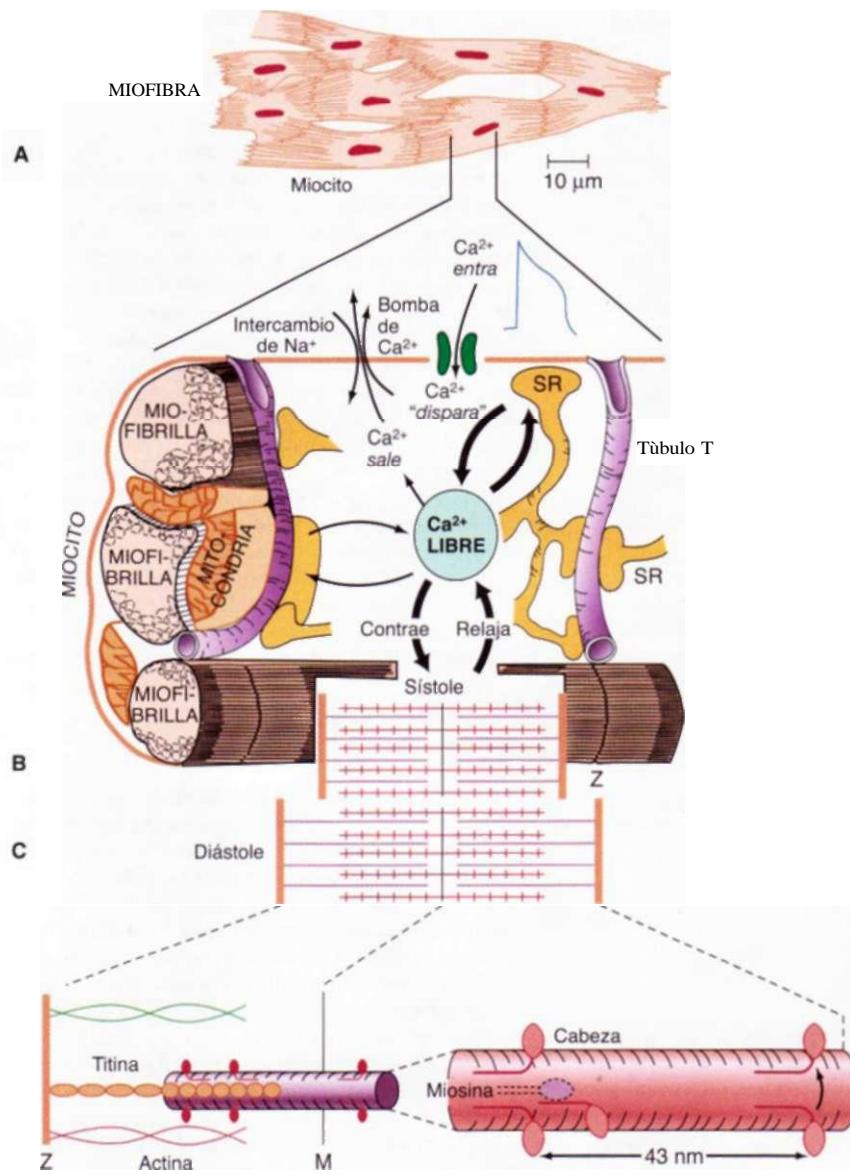
En el último decenio se han observado considerables avances en los esfuerzos por definir diferencias genéticas subyacentes a diferencias individuales en las respuestas farmacológicas vasculares. Muchos investigadores se han enfocado a los receptores y las enzimas relacionadas con la modulación neurohumoral de la función vascular, así como enzimas hepáticas que metabolizan medicamentos que afectan el tono vascular. Los polimorfismos genéticos, hasta ahora relacionados a menudo con diferencias en la respuesta vascular (pero no siempre), se relacionan con diferencias funcionales en la actividad o la expresión del receptor o la enzima de interés. Algunos de estos polimorfismos parecen expresarse de manera diferente en grupos étnicos específicos o según el sexo del individuo. En el cuadro 217-2 se proporciona un resumen de los polimorfismos recién identificados que definen estas diferencias farmacogenómicas.

### FUNDAMENTOS CELULARES DE LA CONTRACCIÓN CARDIACA

#### LA ULTRAESTRUCTURA CARDIACA

Alrededor de tres cuartas partes del ventrículo constan de células de músculo estriado individuales (miocitos), que normalmente tienen una longitud de 60 a 140 pm y un diámetro de 17 a 25 pm (fig. 217-4A). Cada célula contiene múltiples filamentos de bandas cruzadas en forma de bastón (miofibrillas) que transcurren por toda la longitud de la célula y, a su vez, constan de estructuras que se repiten en serie: las sarcómeras. El citoplasma entre las miofibrillas contiene otros componentes celulares entre los que se incluyen el núcleo individual de ubicación central, múltiples mitocondrias y el sistema de membrana intracelular: el retículo sarcoplásmico.

La *sarcómera*, unidad estructural y funcional de la contracción, se encuentra entre dos líneas oscuras adyacentes, las líneas Z. La distancia entre



**FIGURA 217-4.** A. Muestra los miocitos ramificantes que constituyen las miofibrillas cardíacas. B. Ilustra la participación decisiva de la concentración de  $[Ca^{2+}]$  cambiante en el citosol miocárdico. Se muestran esquemáticamente los iones de  $Ca^{2+}$  mientras entran a través del canal del calcio que se abre en respuesta a la onda de despolarización que viaja por el sarcolema. Estos iones de calcio "detonan" la liberación de mayor cantidad de calcio por el retículo sarcoplásmico (SR) y de esta manera inician un ciclo de contracción y relajación. Tarde o temprano, la pequeña cantidad de  $Ca^{2+}$  que entra en la célula la abandona sobre todo a través de un intercambiador de  $Na^+/Ca^{2+}$ , participando en menor grado la bomba sarcolémica de  $Ca^{2+}$ . Se muestra la superposición variable de actina-miosina durante la (B) sístole, cuando la concentración de  $[Ca^{2+}]$  es máxima y (Q) en la diástole, cuando la concentración de  $[Ca^{2+}]$  es mínima. D. Las cabezas de miosina, adheridas a los filamentos gruesos, interactúan con los filamentos de actina delgados. (Reproducida de: LH Opie, Heart Physiology, reimpressa con autorización. Copyright LH Opie, 2004.)

por abajo de una concentración crítica y el complejo troponina-tropomiosina una vez más impide las interacciones entre los puentes cruzados de miosina y los filamentos de actina (fig. 217-6).

El calcio intracitoplasmático es el mediador principal del estado inotrópico del corazón. La acción fundamental de la mayoría de los fármacos que estimulan la contractilidad miocárdica (estímulos inotrópicos positivos), que incluyen los glucósidos digitálicos y los agonistas adrenérgicos beta, radica en aumentar la concentración de calcio en las cercanías de los miofilamentos, lo cual, a su vez, desencadena el ciclo de formación de puentes. El aumento en el tráfico de impulsos en los nervios adrenérgicos cardiacos estimula la contractilidad miocárdica como consecuencia de la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas adrenérgicas del corazón. La noradrenalina activa los receptores beta miocárdicos y a través de la proteína fijadora de nucléotido de guanina estimulado por G<sub>s</sub>, activa la enzima adenililciclasa, lo cual lleva a la formación del segundo mensajero intracelular AMP cíclico a partir de ATP

(fig. 217-6). El AMP cíclico, a su vez, activa la proteíncinasa A (*protein kinase A, PKA*), la cual fosforila el canal de  $Ca^{2+}$  en el sarcolema miocárdico, intensificando de esta manera la afluencia de calcio hacia el miocito. Más adelante se analizan otras funciones de la proteíncinasa A.

El *retículo sarcoplásmico (sarcoplasmic reticulum, SR)* (fig. 217-7) es una red compleja de canales intracelulares que se anastomosan y que revisten las miofibrillas. Sus túbulos revestidos de membrana y dispuestos en sentido longitudinal recubren íntimamente las superficies de sarcómeras individuales que no tienen continuidad directa con el exterior de la célula. Sin embargo, muy relacionados con el SR, tanto desde el punto de vista estructural como funcional, se encuentran los túbulos transversales o el sistema T, formado por invaginaciones tubulares del sarcolema que se extienden hacia la fibra miocárdica a lo largo de las líneas Z, es decir, los extremos de los sarcómeros.

#### ACTIVACIÓN CARDIACA

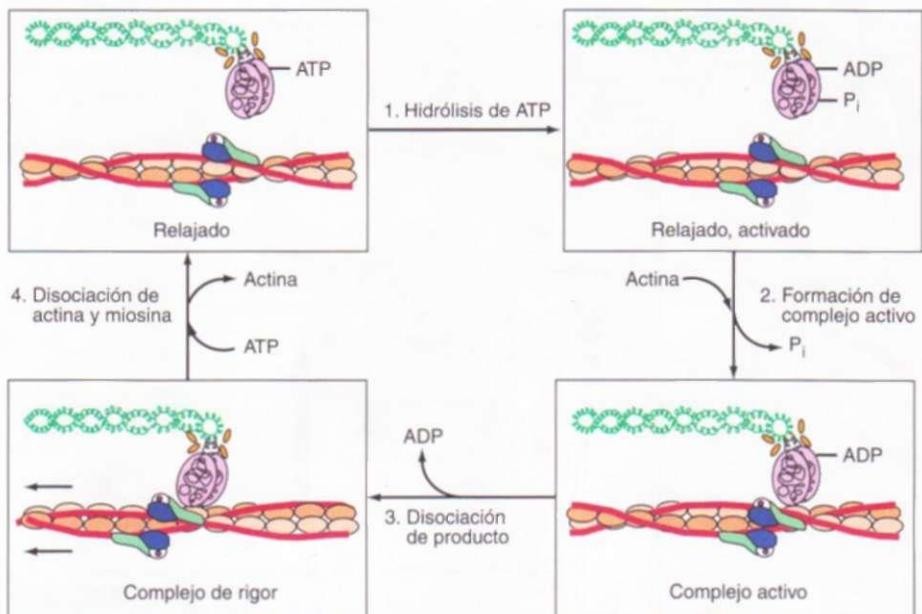
En el estado inactivo, la célula cardiaca se encuentra eléctricamente polarizada, es decir, el interior tiene una carga negativa con relación al exterior de la célula, con un potencial transmembrana de -80 a -100 mV (cap. 224). El sarcolema, que en estado de reposo en gran parte es impermeable al  $Na^+$ , cuenta con una bomba estimuladora de  $Na^+$  y  $K^+$  activada por ATP que saca  $Na^+$  de la célula; esta bomba desempeña una función decisiva para establecer el potencial de reposo. Por consiguiente, la  $[K^+]$  intracelular está relativamente elevada y la  $[Na^+]$  está mucho más baja, en tanto que, a la inversa, la  $[Na^+]$  extracelular se encuentra elevada y la  $[K^+]$  baja. Al mismo tiempo, en el estado de reposo, la  $[Ca^{2+}]$  extracelular excede con mucho a la  $[Ca^{2+}]$  intracelular libre.

Las cuatro fases del potencial de acción se ilustran en la figura 224-1/f. Durante la meseta del potencial de acción (fase 2), hay una lenta corriente hacia dentro a través de los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L en el sarcolema (fig. 217-7). La corriente de despolarización no sólo se extiende a través de la superficie de la célula sino que penetra en la parte profunda a través del sistema tubular T ramificado. La cantidad absoluta de  $Ca^{2+}$  que atraviesa el sarcolema y el sistema T es relativamente pequeña y por sí misma al parecer es insuficiente para desencadenar la activación completa del aparato contráctil. Sin embargo, esta corriente de  $Ca^{2+}$  desencadena la liberación de cantidades mucho más grandes de  $Ca^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico, un proceso denominado *liberación de  $Ca^{2+}$  desencadenada por el calcio*. Este último es un factor importante que determina el  $[Ca^{2+}]$  intracitoplasmático y por tanto la contractilidad miocárdica.

El calcio es liberado del retículo sarcoplásmico a través de un canal de liberación de calcio, una isoforma cardíaca del receptor a la rianodina (*ryanodine receptor, RyR2*), que controla el calcio intracitoplasmático y al igual que en las células de músculo liso vascular, lleva a cambios locales en la  $[Ca^{2+}]$  intracelular que se denominan destellos de calcio. Una serie de proteínas reguladoras, entre las que se incluyen la *calstabina 2*, inhiben al receptor RyR2 y, de esta manera, la liberación de  $Ca^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico. La PKA disocia calstabina de RyR2, intensificando la libe-

ración de  $Ca^{2+}$  y con ello, la contractilidad miocárdica. Las concentraciones plasmáticas excesivas de catecolaminas y la liberación de noradrenalina por las neuronas simpáticas cardiacas producen hiperfosforilación de la PKA, lo cual lleva al agotamiento de RyR2 por la calstabina 2. Esto último agota las reservas de  $Ca^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico y por consiguiente altera la contracción cardiaca y desencadena insuficiencia cardiaca y también arritmias ventriculares.

El  $Ca^{2+}$  liberado por el retículo endoplasmático se difunde luego hacia las miofibrillas donde, según ya se describió, se combina con troponina C (fig. 217-6). Al reprimir el inhibidor de la contracción, el  $Ca^{2+}$  activa el acortamiento de los miofilamentos. Durante la repolarización, la actividad de la bomba de  $Ca^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico, la ATPasa de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (*SERCA<sub>1a</sub>*), reacumula  $Ca^{2+}$  en contra de un gradiente de concentración y el  $Ca^{2+}$  es almacenado en el retículo sarcoplásmico por su adherencia a una proteína, la *calsecuestrina*. Esta reacumulación de  $Ca^{2+}$  es



**FIGURA 217-5. Cuatro pasos en la contracción y relajación del músculo cardíaco.** En el músculo relajado (**arriba a la izquierda**), el ATP unido al enlace cruzado de miosina disocia los filamentos gruesos y delgados. **Paso 1:** la hidrólisis del ATP unido a la miosina por el sitio de ATPasa en la cabeza de la miosina transfiere la energía química del nucleótido al enlace cruzado activado (**arriba a la derecha**). Cuando es baja la concentración citosólica de  $\text{Ca}^{2+}$ , como en el músculo relajado, la reacción no puede proceder debido a que la tropomiosina y el complejo de troponina en el filamento delgado no permiten que los sitios activos en la actina interactúen con los enlaces cruzados. Por tanto, aun cuando estén energizados los enlaces cruzados, no pueden interactuar con la actina. **Paso 2:** cuando la unión de  $\text{Ca}^{2+}$  a la troponina C ha expuesto los sitios activos en el filamento delgado, la actina interactúa con los enlaces cruzados de miosina para formar un complejo activo (**abajo a la derecha**) en el cual la energía derivada del ATP es retida en el enlace cruzado unido a la actina, cuya orientación aún no se ha desviado. **Paso 3:** el músculo se contrae cuando el ADP se disocia del enlace cruzado. Este paso lleva a la formación de un complejo de rigor de baja energía (**abajo a la izquierda**) en el cual la energía química derivada de la hidrólisis del ATP se ha consumido para realizar el trabajo mecánico (el movimiento de "remado" del enlace cruzado). **Paso 4:** el músculo vuelve a su estado de reposo y el ciclo termina cuando una nueva molécula de ATP se une al complejo de rigor y disocia el enlace cruzado del filamento delgado. Este ciclo continúa hasta que el calcio se disocia de la troponina C en el filamento delgado, lo cual hace que las proteínas contráctiles regresen al estado de reposo con el enlace cruzado en el estado energizado. ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina. (De AM Katz: Heart failure: Cardiac function and dysfunction, en *Atlas of Heart Diseases*, 3<sup>rd</sup> ed, W5 Colucci (ed). Philadelphia, Current Medicine, 2002. Reproducida con autorización.)

un proceso que requiere energía (ATP) y que reduce la  $[\text{Ca}^{2+}]$  citoplasmática a un nivel que inhibe las interacciones de actomiosina que intervienen en la contracción y con ello desencadenan relajación miocárdica. Asimismo, hay un intercambio de  $\text{Ca}^{2+}$  por  $\text{Na}^+$  en el sarcolema (fig. 217-7), que reduce la  $[\text{Ca}^{2+}]$  citoplasmática. La PKA dependiente de AMP cíclico fosforila la proteína del retículo sarcoplasmático *fosfolambano*; esta última, a su vez, permite la activación de la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  e incrementa así la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el retículo sarcoplasmático, acelerando la tasa de relajación y proporcionando mayores cantidades de calcio en el retículo sarcoplasmático para la liberación mediante la despolarización subsiguiente, estimulando así la contracción.

Así pues, la combinación de la membrana celular, los túbulos transversales y el retículo sarcoplasmático, con su capacidad para transmitir el potencial de acción y para liberar y luego reacumular  $\text{Ca}^{2+}$ , desempeñan una función importante en la contracción y relajación rítmica del músculo cardíaco. Las alteraciones genéticas o farmacológicas de cualquier componente, cualquiera que sea su causa, alteran estas funciones.

## CONTROL DEL FUNCIONAMIENTO Y EL GASTO CARDIACOS

La magnitud del acortamiento del músculo cardíaco y, por tanto, el volumen sistólico del ventrículo del corazón ilesos depende de tres influencias importantes: 1) la longitud del músculo al inicio de la contracción, es decir, la precarga; 2) la tensión que debe generar el músculo durante la contracción, es decir, la poscarga, y 3) la contractilidad del músculo, es decir, la magnitud y la velocidad de acortamiento a una determinada precarga y poscarga. Los

principales factores que determinan la precarga, la poscarga y la contractilidad se muestran en el cuadro 217-3.

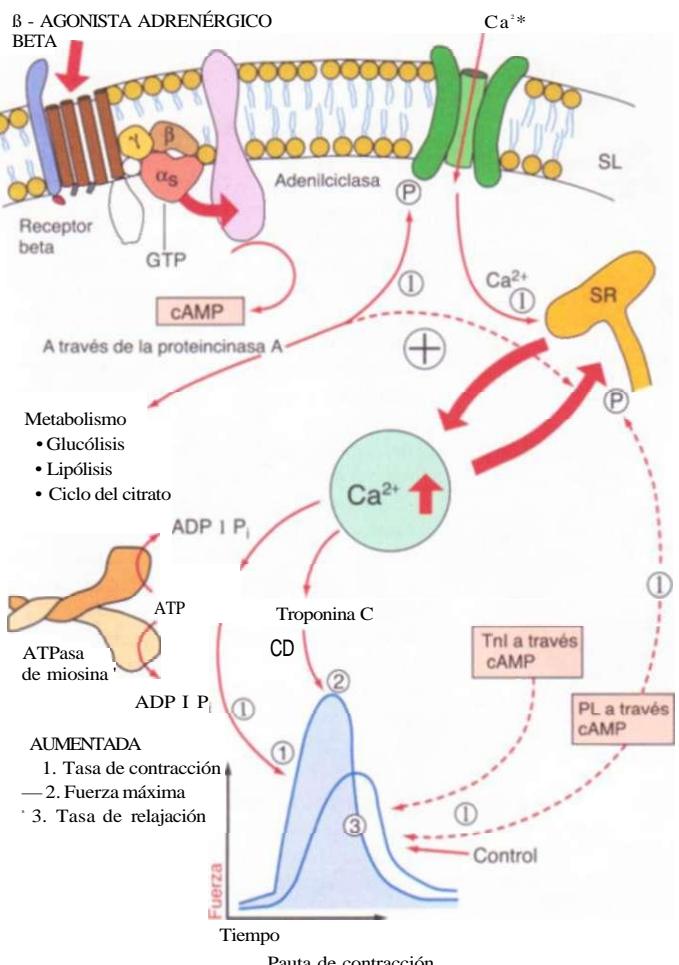
**Importancia de la longitud muscular (precarga).** La precarga determina la longitud de las sarcómeras al inicio de la contracción. La longitud de las sarcómeras durante la contracción más intensa es de aproximadamente 2.2 um. A esta longitud, las dos series de miofilamentos se configuran de manera que proporcionan la máxima área para su interacción. La longitud de la sarcómera también regula la magnitud de la activación del sistema contráctil, es decir, su sensibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ . De acuerdo con este concepto, denominado *activación dependiente de la longitud*, la sensibilidad del miofilamento al  $\text{Ca}^{2+}$  también es máxima a una longitud óptima de la sarcómera.

La relación entre la longitud inicial de las fibras musculares y la fuerza desarrollada tiene una importancia primordial para el funcionamiento del músculo cardíaco. Esta relación constituye la base de la ley de Starling del corazón, la cual señala que, dentro de ciertos límites, la fuerza de la contracción ventricular depende de la longitud telediastólica del músculo cardíaco en el corazón ilesos que más tarde se relaciona íntimamente con el volumen telediastólico ventricular.

**Funcionamiento cardíaco.** La presión telediastólica o "de llenado" ventricular a veces se utiliza como un sustitutivo del volumen telediastólico. En los preparados de corazón y cardiopulmonares, el volumen sistólico varía directamente de acuerdo con la longitud telediastólica de la fibra (precarga) e inversamente con la resistencia arterial (poscarga) y a medida que se torna insuficiente el corazón, es decir, conforme declina su contractilidad, descarga un volumen sistólico progresivamente más pequeño a partir de un volumen telediastólico normal o incluso elevado. La relación entre la presión telediastólica ventricular y el trabajo sistólico del ventrículo (la curva de función ventricular) proporciona una definición útil del nivel de contractilidad del corazón en el organismo ilesos. El incremento en la contractilidad se acompaña de un desplazamiento en la curva de la función ventricular hacia arriba y a la izquierda (mayor trabajo sistólico a cualquier nivel de presión telediastólica ventricular o menor volumen telediastólico a cualquier nivel de trabajo sistólico), en tanto que un desplazamiento hacia abajo y a la derecha caracteriza a la depresión de la contractilidad (fig. 217-8).

**Poscarga ventricular.** En el corazón ilesos, al igual que en el músculo cardíaco aislado, la magnitud (y velocidad) de acortamiento de las fibras del músculo ventricular a cualquier nivel de precarga y de contractilidad miocárdica guardan una relación inversa con la poscarga, es decir, la carga que se opone al acortamiento. En el corazón ilesos, la poscarga se define como la tensión desarrollada en la pared ventricular durante la expulsión. La poscarga es determinada por la presión aórtica y también por el volumen y el espesor de la cavidad ventricular. La ley de Laplace indica que la tensión de la fibra miocárdica es una función del producto de la presión ventricular intracavitaria y el radio ventricular divididos entre el espesor de la pared. Por tanto, a un determinado nivel de presión aórtica, la poscarga ejercida sobre un ventrículo izquierdo dilatado es más alta que en un ventrículo de tamaño normal. A la inversa, a la misma presión aórtica y el mismo volumen diástolico ventricular, la poscarga en un ventrículo hipertrófico es menor que la de una cavidad normal. La presión aórtica, a su vez, depende de la resistencia vascular periférica, de las características físicas del árbol arterial y del volumen de sangre que contiene al inicio de la expulsión.

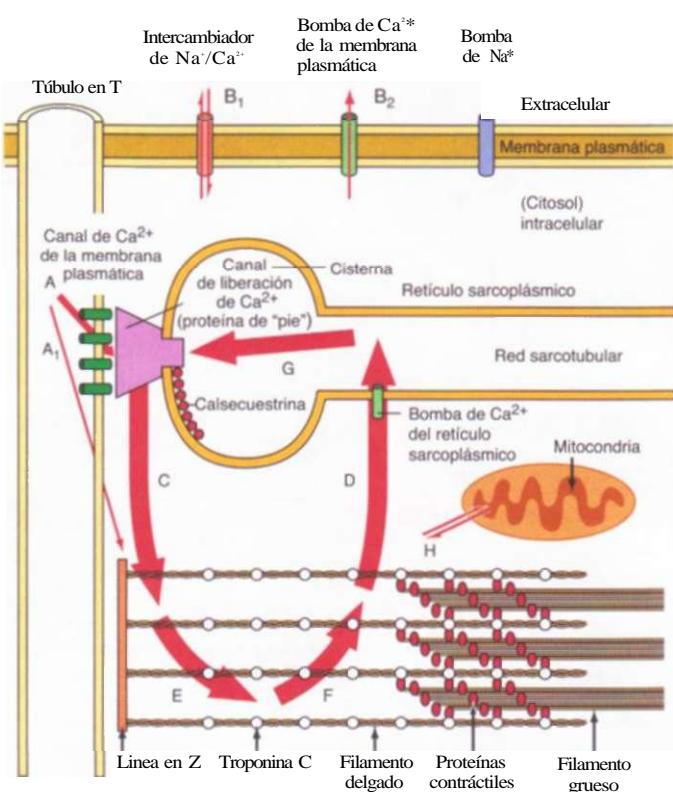
La poscarga ventricular regula de manera crítica el rendimiento cardiovascular (fig. 217-9). Como ya se mencionó, las elevaciones tanto en la precarga como en la contractilidad aumentan el acortamiento de la fibra miocárdica, en



**FIGURA 217-6. Sistemas de señales que intervienen en los efectos positivos inotrópicos y lusítricos (de relajación acentuada) de la estimulación adrenérgica beta.** Cuando el agonista adrenérgico beta interacciona con el receptor beta, una serie de cambios mediados por la proteína G lleva a la activación de la adeniliclasa y la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este último actúa a través de la proteína cinasa A para estimular el metabolismo (izquierda) y para fosforilar la proteína del canal del calcio (derecha). El resultado es una mayor probabilidad de apertura del canal del calcio, incrementando de esta manera el desplazamiento de iones de calcio hacia el interior a través del túculo T del sarcolema (SL). Estos iones de calcio liberan más calcio del retículo sarcoplásmico (SR) e incrementan el Ca<sup>2+</sup> citosólico y activan a la troponina C. Los iones de calcio también aumentan la tasa de degradación de trifosfato de adenosina (ATP) en difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (*inorganic phosphate*, Pi). La mayor actividad de la ATPasa de miosina explica la mayor frecuencia de contracción, con un incremento en la activación de troponina C que explica el aumento en el desarrollo de la fuerza máxima. Una mayor tasa de relajación es explicable porque el cAMP también activa la proteína fosfolambano, situada en la membrana del SR, que controla la rapidez de captación de calcio en el SR. Este último efecto explica la relajación acentuada (efecto lusítrico). P, fosforilación (*phosphorylation*); PL, fosfolambano (*phospholamban*); TnI, troponina I. (Con modificaciones de LH Opie, Heart Physiology, reimpresa con autorización. Copyright LH Opie, 2004.)

Tanto que los incrementos en la poscarga lo reducen. La magnitud del acortamiento de la fibra miocárdica y el tamaño del ventrículo izquierdo son los factores que determinan el volumen sistólico. Un incremento en la presión arterial desencadenado por la vasoconstricción, por ejemplo, aumenta la poscarga, lo cual se opone al acortamiento de la fibra miocárdica y reduce el volumen sistólico.

Cuando se altera la contractilidad miocárdica y se dilata el ventrículo, aumenta la poscarga (ley de Laplace) y limita el gasto cardíaco. El incremento en la poscarga también se debe a estímulos neurales y humorales que ocurren en respuesta a un descenso en el gasto cardíaco. Este aumento en la poscarga reduce más el gasto cardíaco e incrementa así el volumen sistólico e inicia un ciclo vicioso, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica y un limitado aporte de oxígeno al miocardio. El tratamiento con vasodilatadores



**FIGURA 217-7. Los flujos de Ca<sup>2+</sup> y las estructuras fundamentales que intervienen en el acoplamiento de la excitación y la contracción cardíaca.** Las flechas denotan la dirección de los flujos de Ca<sup>2+</sup>. El grosor de cada flecha indica la magnitud del flujo de calcio. Dos ciclos de calcio regulan el acoplamiento de la excitación y la contracción al igual que la relajación. El ciclo más grande ocurre completamente dentro de la célula e implica la entrada y salida de iones de calcio del retículo sarcoplásmico, al igual que la fijación de calcio a la troponina C y su liberación. El ciclo de calcio extracelular más pequeño ocurre cuando este catión se desplaza hacia dentro y hacia fuera de la célula. El potencial de acción abre los canales de calcio de la membrana plasmática y permite la entrada pasiva del calcio hacia la célula desde el líquido extracelular (flecha A). Sólo una pequeña porción del calcio que entra en la célula activa directamente las proteínas contráctiles (flecha A<sub>1</sub>). El ciclo extracelular se concluye cuando el calcio es transportado en forma activa de nuevo al líquido extracelular a través de dos flujos en la membrana plasmática mediados por el intercambiador de sodio y calcio (flecha B<sub>1</sub>) y la bomba de calcio de la membrana plasmática (flecha B<sub>2</sub>). En el ciclo del calcio intracelular, la liberación pasiva de calcio ocurre a través de los conductos en las cisternas (flecha Q) e inicia la contracción; la captación activa de calcio por la bomba de calcio de la red sarcotubular (flecha D) relaja al corazón. La difusión de Ca<sup>2+</sup> en el retículo sarcoplásmico (flecha G) regresa este catión activador a las cisternas, donde es almacenado en un complejo con calsecuestrina y otras proteínas injetoras de calcio. El Ca<sup>2+</sup> liberado del retículo sarcoplásmico inicia la sístole cuando se une a la troponina C (flecha E). La disminución de la concentración citosólica de calcio por el retículo sarcoplásmico (SR) hace que este ion se disocie de la troponina (flecha F) y relaje al corazón. El Ca<sup>2+</sup> también puede desplazarse entre las mitocondrias y el citoplasma (H). (Con adaptaciones, de Katz, reproducida con autorización.)

ejerce el efecto opuesto; al reducir la poscarga, aumenta el gasto cardíaco (cap. 227).

En circunstancias normales, las diversas influencias que actúan sobre el funcionamiento cardíaco antes enunciadas, interactúan de una manera compleja para mantener el gasto cardíaco a un nivel apropiado a las necesidades de los tejidos metabolizantes (fig. 217-9); la interferencia en un solo mecanismo puede no influir en el gasto cardíaco. Por ejemplo, una reducción moderada del volumen sanguíneo o la pérdida de la contribución de las aurículas a la contracción ventricular ordinariamente puede mantenerse sin una disminución en el gasto cardíaco en reposo. En estas circunstancias, otros factores, como los incrementos en la frecuencia de los impulsos de los nervios adrenérgicos al corazón, en la frecuencia cardíaca y en el tono venoso, servirán de mecanismos de compensación y mantendrán el gasto cardíaco en un individuo normal.

**CUADRO 217-3 FACTORES QUE DETERMINAN EL VOLUMEN SISTÓLICO**

- I. Precarga ventricular**
- Volumen sanguíneo
  - Distribución del volumen sanguíneo
    - Posición del cuerpo
    - Presión intratorácica
    - Presión intrapericárdica
    - Tono venoso
    - Acción de bombeo de músculos esqueléticos

**C. Contracción auricular****II. Poscarga ventricular**

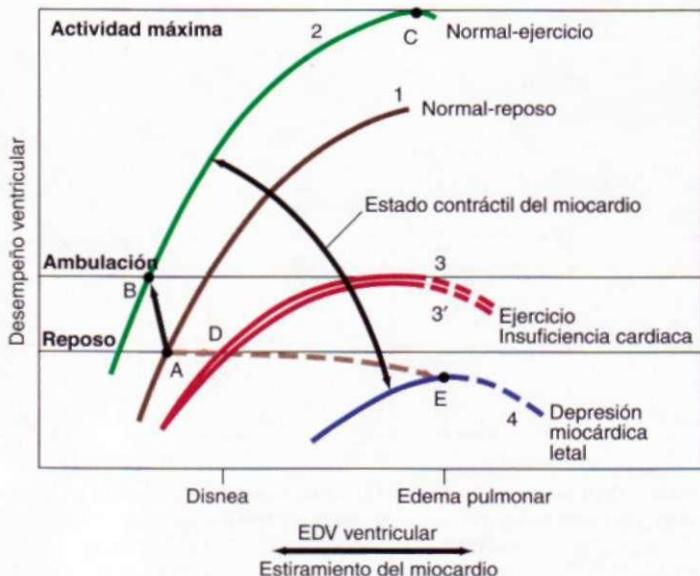
- Resistencia vascular periférica
- Elasticidad del árbol arterial
- Volumen sanguíneo arterial
- Tensión de la pared ventricular
  - Radio ventricular
  - Espesor de la pared ventricular

**III. Contractilidad miocárdica\***

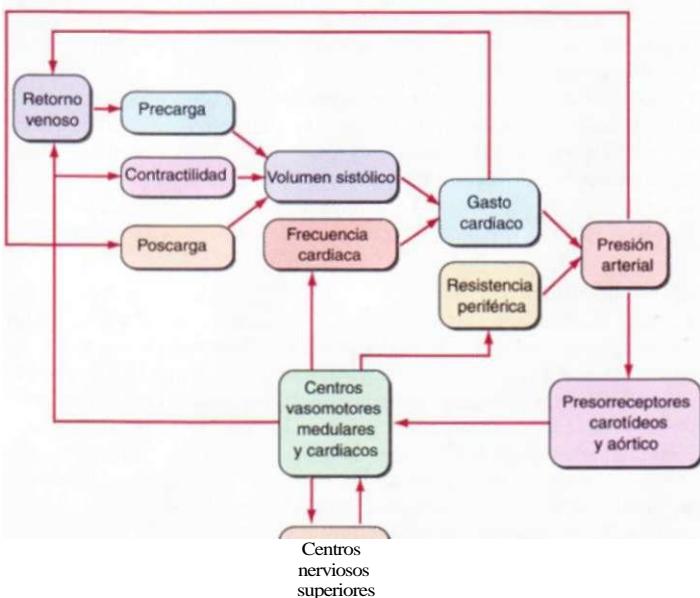
- [Ca<sup>2+</sup>] intramiocárdica Ti
- Actividad de nervio adrenérgico cardíaco *Tt*
- Catecolaminas en la circulación *Tt*
- Frecuencia cardíaca *H*
- Fármacos inotrópicos exógenos T
- Isquemia miocárdica I
- Muerte celular miocárdica (necrosis, apoptosis, autofagia) i
- Alteraciones en las proteínas sarcoméricas y citoesqueléticas I
  - Genéticas
  - Sobrecarga hemodinámica
- Fibrosis miocárdica i
- Sobreexpresión crónica de neurohormonas i
- Remodelación ventricular 4-
- Hipertrofia miocárdica crónica y/o excesiva -l

\* Las flechas indican efectos direccionalles de los factores que determinan la contractilidad.

La contractilidad aumenta al principio pero más tarde disminuye.



**FIGURA 217-8. Las interrelaciones entre las influencias sobre el volumen telediastólico ventricular (EDV) a través de la distensión del miocardio y el estado contráctil del miocardio. Los niveles del volumen telediastólico ventricular (*end-diastolic volume*, EDV) asociados a las presiones diastólicas que originan disnea y edema pulmonar se muestran en la abscisa. En las ordenadas se muestran los niveles de rendimiento ventricular que se requieren cuando el sujeto está en reposo, mientras camina y durante una actividad máxima. Las líneas discontinuas son las ramas descendentes de las curvas de desempeño ventricular, que raras veces se observan durante la vida pero muestran el nivel de desempeño ventricular si se pudiera elevar el volumen telediastólico a niveles muy altos. Véase en el texto una explicación más detallada. [Con modificaciones, de WS Colucci y E Braunwald: *Pathophysiology of Heart Failure*, en Braunwald's Heart Disease, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia: Elsevier, 2005, pp 509-538]**



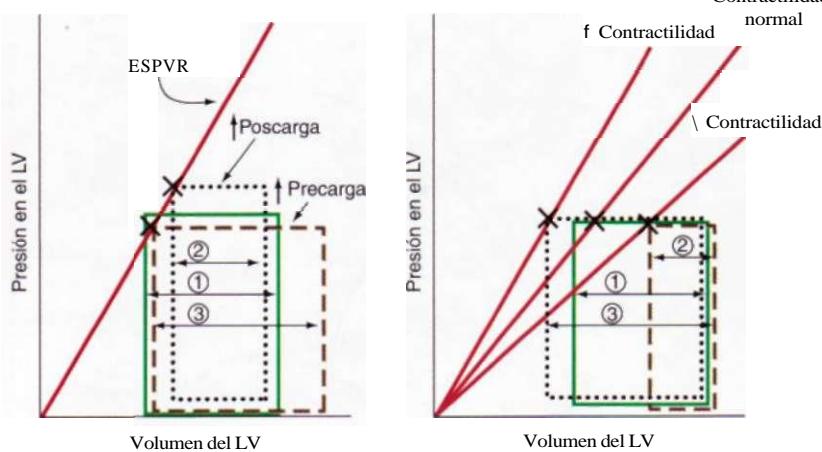
**FIGURA 217-9. Interacciones en la circulación intacta de la precarga, la contractilidad y la poscarga para generar el volumen sistólico.** El volumen sistólico en combinación con la frecuencia cardíaca determinan el gasto cardíaco, el cual, cuando se suma a la resistencia vascular periférica, determina la presión arterial para la irrigación de los tejidos. Las características del sistema arterial también contribuyen a la poscarga, un incremento de la cual reduce el volumen sistólico. La interacción de estos componentes con los barorreceptores carotídeo y del arco aórtico representa un mecanismo de realimentación a los centros cardíacos medulares altos y vasomotores y a los niveles más superiores en el sistema nervioso central para ejercer una influencia moduladora en la frecuencia cardíaca, la resistencia vascular periférica, el retorno venoso y la contractilidad. [Reproducción de MR Starling: *Physiology of myocardial contraction*, en *Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, 3d ed, WS Colucci y E Braunwald (eds). Philadelphia: Current Medicine, 2002, pp 19-35]

**Ejercicio.** La respuesta integrada al ejercicio ilustra las interacciones entre los tres factores que determinan el volumen sistólico, es decir, la precarga, la poscarga y la contractilidad (fig. 217-8). La hiperventilación, la acción de bombeo de los músculos durante el ejercicio y la venoconstricción durante el ejercicio aumentan el retorno venoso y por consiguiente el llenado ventricular y la precarga (cuadro 217-3). En forma simultánea, el incremento en el tránsito de impulsos nerviosos adrenérgicos al miocardio, la mayor concentración de catecolaminas en la circulación sanguínea y la taquicardia que se presentan durante el ejercicio, se combinan para aumentar la contractilidad del miocardio (fig. 217-8, *curvas 1 y 2*) y en conjunto elevan el volumen sistólico y el trabajo sistólico, sin cambio o incluso con una reducción en la presión y en el volumen telediastólico (fig. 217-8, *puntas A y B*). La vasodilatación ocurre en los músculos durante el ejercicio, lo cual por tanto tiende a limitar el incremento en la presión arterial que de otra manera ocurriría a medida que el gasto cardíaco se elevase a niveles hasta de cinco veces mayor que los niveles básales durante el ejercicio máximo. Esta vasodilatación finalmente permite alcanzar un gasto cardíaco muy elevado durante el ejercicio, a una presión arterial sólo moderadamente más elevada que en el estado en reposo.

**VALORACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO CARDIACO**

Diversas técnicas pueden definir las alteraciones del funcionamiento cardiaco en la práctica. El gasto cardíaco y el volumen sistólico pueden estar deprimidos en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no raras veces estas variables se encuentran dentro de límites normales en este trastorno. Un índice un poco más sensible del funcionamiento cardiaco es la fracción de expulsión, es decir, el cociente de volumen sistólico a volumen telediastólico (valor normal =  $67 \pm 8\%$ ), el cual a menudo está reducido en la insuficiencia cardíaca sistólica, aun cuando el volumen sistólico en sí sea normal. Como alternativa, la elevación anormal en el volumen telediastólico ventricular (valor normal =  $75 + 20 \text{ ml/m}^2$ ) o el volumen telesistólico (valor normal =  $25 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ ) significan alteración en la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Las técnicas inquintas, en particular la ecocardiografía lo mismo que la gammagrafía y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) cardíaca (cap. 222), son de gran utilidad en la valoración clínica de la función miocárdica. Permiten determinar los volúmenes telesistólico y telediastólico, la fracción de expulsión y la tasa de acortamiento sistólico y también valorar el llenado ventricular (véase más adelante en este capítulo) al igual que la contracción y relajación regional. Estas últimas determinaciones son muy



**FIGURA 217-10.** Las respuestas del ventrículo izquierdo al aumento en la poscarga, la precarga y el incremento y la reducción en la contractilidad según se muestran en el plano de la presión-volumen. **Izquierda.** Efectos de los incrementos en la precarga y la poscarga sobre el asa de presión-volumen. Puesto que no ha habido cambio en la contractilidad, no se modifica la ESPVR (relación telesistólica de presión-volumen [*end-systolic pressure volume relation*]). Con un incremento en la poscarga, el volumen sistólico descende ( $1 \rightarrow 2$ ); con un incremento en la precarga, el volumen sistólico aumenta ( $1 \rightarrow 3$ ). **Derecha.** Con un incremento en la contractilidad miocárdica y un volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (*left ventricle, LV*) constante, la ESPVR se desplaza a la izquierda de la línea normal (volumen telediastólico inferior a cualquier presión telesistólica) y el volumen sistólico aumenta ( $1 \rightarrow 3$ ). Con la reducción en la contractilidad miocárdica, la ESPVR se desplaza a la derecha; el volumen telesistólico aumenta y el volumen sistólico disminuye ( $1 \rightarrow 2$ ).

importantes en la cardiopatía isquémica, ya que el infarto miocárdico produce lesión miocárdica regional.

Una limitación en la determinación del gasto cardíaco, la fracción de expulsión y los volúmenes ventriculares para valorar el funcionamiento cardíaco es que las condiciones de carga ventricular influyen en alto grado en estas variables. Por consiguiente, se observa una disminución en la fracción de expulsión y en el gasto cardíaco en pacientes con funcionamiento ventricular normal pero con una precarga reducida, como ocurre en la hipovolemia o con un aumento en la poscarga, como sucede en pacientes con elevación aguda de la presión arterial.

La relación de la presión y el volumen telesistólicos del ventrículo izquierdo es un índice de gran utilidad para valorar el rendimiento ventricular ya que no depende de la precarga ni la poscarga (fig. 217-10). A cualquier nivel de contractilidad miocárdica, el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo varía inversamente con la presión telesistólica; a medida que disminuye la contractilidad, aumenta el volumen telesistólico (a cualquier nivel de presión telesistólica).

#### FUNCTION OIASTÓLICA

El llenado ventricular está sujeto a la influencia de la magnitud y la velocidad de la relajación miocárdica, lo cual a su vez está determinado por la tasa de captación de calcio por el retículo sarcoplasmico; esto último es intensificado por la activación adrenérgica y se reduce con la isquemia, lo cual disminuye el ATP disponible para el bombeo de calcio hacia el retículo sarcoplasmico (véase antes en este capítulo). La rigidez de la pared ventricular también impide el llenado. La rigidez ventricular aumenta con la hipertrofia y con trastornos que infiltran el ventrículo, como la sustancia amiloide o por una limitación extrínseca (p. ej., compresión pericárdica) (fig. 217-11).

El llenado ventricular se puede valorar mediante la determinación continua de la velocidad del flujo a través de la válvula mitral utilizando ecografía Doppler. En condiciones normales, la velocidad de la afluencia es más rápida en la protodiástole que durante la sístole auricular; en caso de alteraciones leves a moderadas en la relajación, disminuye la tasa de llenado protodiastólico, en tanto que aumenta la tasa de llenado presistólico. Conforme se altera más el llenado, sobreviene una pauta de "seudonormalidad" y el llenado ventricular incipiente se vuelve más rápido a medida que aumenta la presión de la aurícula izquierda corriente arriba hacia el ventrículo izquierdo rígido.

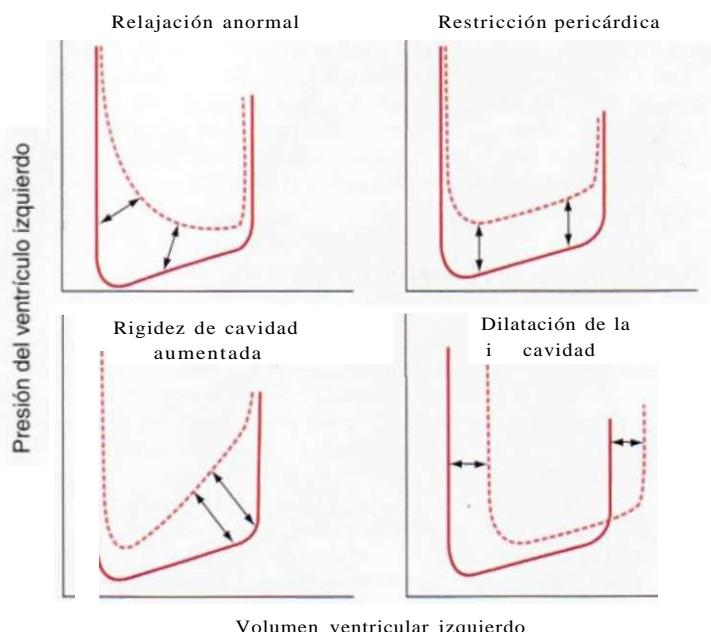
#### METABOLISMO CARDIACO

El corazón requiere un aporte constante de energía (a través del ATP) para llevar a cabo no sólo sus funciones de bombeo mecánico sino también regular los desplazamientos de iones intracelulares y transsarcolémicos y los gradientes de concentración. Entre sus funciones de bombeo, el desarrollo de tensión, la frecuencia de contracción y el nivel de contractilidad miocárdica son los prin-

cipales factores que determinan las necesidades energéticas sustanciales del corazón y hacen que sus requerimientos de oxígeno asciendan a aproximadamente 15% de los de todo el organismo.

La mayor parte de la producción de ATP depende de la oxidación de sustrato [glucosa y ácidos grasos libres (*free fatty acids, FFA*)]. Los ácidos grasos libres del miocardio se derivan de los que se encuentran en la circulación sanguínea, los cuales se generan principalmente por la lipólisis del tejido adiposo, en tanto que la glucosa del miocito se obtiene del plasma y también de la degradación de las reservas de glucógeno de la célula (*glucogenolysis*). Existe una relación recíproca entre la utilización de estas dos fuentes principales de acetil coenzima A en el músculo cardíaco. La glucosa es desdobladada en el citoplasma para formar un producto de tres carbonos, el piruvato, que pasa hacia la mitocondria, donde es metabolizado al fragmento de dos carbonos, la acetil coenzima A y experimenta oxidación. Los ácidos grasos libres son convertidos en acil-coenzima A en el citoplasma y acetil coenzima A (Co-A) en la mitocondria. La acetil coenzima A entra en el ciclo del ácido cítrico (de Krebs) para producir ATP mediante fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria; el ATP entra luego en el citoplasma desde el compartimiento mitocondrial. El difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate, ADP*) intracelular, que se produce por la degradación de ATP, intensifica la producción mitocondrial de trifosfato de adenosina.

En el estado de reposo, en ayuno, las concentraciones de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea y su captación por el miocardio son elevadas y constituyen la principal fuente de acetil coenzima A (aproximadamente 70%). En el estado de alimentación, con elevaciones de la glucemia y la insulina, aumenta la oxidación de la glucosa y disminuye la oxidación de ácidos grasos libres. El aumento del trabajo cardíaco, la administración de medicamentos inotrópicos, la hipoxia y la isquemia leve son factores que intensifican la captación de glucosa por el miocardio, la producción de glucosa como resultado de la glucogenolisis y el metabolismo de glucosa en piruvato (glucólisis). En cambio, la estimulación adrenérgica beta, como ocurre durante el estrés, aumenta las concentraciones circulantes y el metabolismo de los ácidos grasos libres a favor de la glucosa. La isquemia grave inhibe la enzima citoplasmática piruvato deshidrogenasa y pese tanto al desdoblamiento de glucógeno como al de glucosa, esta última es metabolizada únicamente a ácido láctico (glucólisis anaeróbica), el cual no entra en el ciclo del ácido cítrico. La glucólisis anaeróbica produce mucho menos ATP que el metabolismo aeróbico de la glucosa, en el cual ésta es metabolizada a piruvato y ulteriormente oxidada a dióxido de carbono. Las elevadas concen-



**FIGURA 217-11.** Mecanismos que hacen que la disfunción diastólica se refleje en la relación presión-volumen. Se muestra la mitad inferior del asa de presión-volumen. Las líneas sólidas representan sujetos normales; las líneas discontinuas representan pacientes con disfunción diastólica. (From JD Carroll et al: The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 74:815, 1986 with permission.)

traciones de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea, que pueden presentarse cuando la estimulación adrenérgica se superpone a la isquemia grave, disminuye la fosforilación oxidativa y también produce merma de ATP; disminuye el contenido miocárdico de ATP y se altera la contracción miocárdica. Además, los productos de degradación de los ácidos grasos libres ejercen efectos tóxicos en las membranas celulares cardíacas y pueden ser arritmógenos.

La energía miocárdica se almacena en forma de fosfato de creatina (*creatine phosphate*, CP), la cual se encuentra en equilibrio con ATP, la fuente inmediata de energía. En estados de disminución de disponibilidad de la energía, disminuyen primero las reservas de fosfato de creatina. La hipertrofia cardíaca, la fibrosis, la taquicardia, el aumento en la tensión de la pared como resultado de la dilatación ventricular y el incremento en los iones de calcio intracitoplasmáticos contribuyen al aumento en las necesidades energéticas del miocardio. Cuando se aúnan a una disminución en la reserva del flujo coronario, como en el caso de una obstrucción de las arterias coronarias o anomalías de la microcirculación coronaria, ocurre un desequilibrio en la producción de ATP por el miocardio en relación con la demanda y la isquemia consecutiva agrava o produce insuficiencia cardíaca.

#### TEJIDO CARDIACO EN REGENERACIÓN

Hasta hace poco tiempo, se consideraba que el miocardio de los mamíferos era un órgano terminal diferenciado sin potencial de regeneración. Ahora se han identificado células pluripotenciales residentes y derivadas de la médula ósea,

que se están evaluando actualmente como fuentes de potencial regenerativo del corazón y ofrecen la posibilidad excitante de reconstruir un ventrículo infartado o insuficiente (caps. 66 y 67).

#### LECTURAS ADICIONALES

- COLUCCI WS, BRAUNWALD E (eds): *Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, 4th ed. Philadelphia, Current Medicine, 2004**
- DEANFIELD JE et al: Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation* 115:1285, 2007**
- KATZ AM: *Physiology of the Heart*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005**
- LIBBY P et al: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Handbook of Experimental Pharmacology*, S Moneada and EA Higgs (eds). Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006**
- MAHONEY WM, SCHWARTZ SM: Defining smooth muscle cells and smooth muscle cell injury. *J Clin Invest* 15:221, 2005**
- OPIE LH: *Heart Physiology: From Cell to Circulation*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004**
- : Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2008
- WEHREMS XH et al: Intracellular calcium release and cardiac disease. *Annu Rev Physiol* 67:69, 2005**

desnutrición. Aproximadamente 10% de la población mundial permanece en la era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna.

Tanto el ingreso *per capita* como la esperanza de vida aumentan durante la era de las pandemias en retroceso a medida que se combinan el nacimiento de sistemas de salud pública, el suministro de agua más limpia y la mejor nutrición, medidas encaminadas a reducir las defunciones por enfermedades infec-

## 218 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano



Las enfermedades cardiovasculares (*cardiovascular disease*, CVD) representan hoy día la causa más común de defunciones en todo el mundo. Antes de 1900, las infecciones y la desnutrición eran las causas más frecuentes de decesos y a las enfermedades cardiovasculares se les atribuía menos de 10% de las defunciones. Al presente, las enfermedades cardiovasculares contribuyen aproximadamente a 30% de los decesos en el mundo, pero esta cifra es cercana a 40% en los países con ingresos altos y alrededor de 28% en aquéllos con ingresos bajos y medianos.

#### LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El aumento mundial en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares es resultado de una transformación sin precedentes en las causas de morbilidad y mortalidad durante el siglo xx. Conocido como *transición epidemiológica*, este cambio es impulsado por la industrialización, urbanización y cambios correspondientes en el estilo de vida; este fenómeno ocurre en todo el orbe y en todas las razas, grupos étnicos y culturas. La transición se divide en cuatro etapas básicas: enfermedades infectocontagiosas y hambruna, pandemias en retroceso, enfermedades degenerativas y provocadas por el ser humano y enfermedades degenerativas tardías. En algunos países ha surgido una quinta etapa, que se caracteriza por una epidemia de inactividad y obesidad (cuadro 218-1).

La era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna se caracteriza por desnutrición, infecciones y mortalidad elevada durante la lactancia e infancia y que son compensadas por los elevados índices de natalidad. La tuberculosis, disentería, cólera e influenza a menudo resultan fatales y generan una esperanza de vida media de unos 30 años. Las enfermedades cardiovasculares, que contribuyen a menos de 10% de los decesos, adoptan la forma de cardiopatía reumática y miocardiopatía secundaria a infecciones y

**CUADRO 218-1 CINCO ETAPAS DE LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

Etapa	Descripción	Defunciones relacionadas con CVD	Tipo de CVD predominante
<b>Enfermedades infecto-contagiosas y hambruna</b>	Predominio de desnutrición y enfermedades infecciosas como causas de defunción; tasas elevadas de mortalidad en la lactancia y en la infancia; promedio de esperanza de vida bajo	<10%	Cardiopatía reumática, miocardiopatía causada por infección y desnutrición
<b>Pandemias en retroceso</b>	Mejoras en nutrición y salud pública, que originan una disminución en las tasas de defunciones relacionadas con desnutrición e infección; declinación rápida en las tasas de mortalidad durante la lactancia y la infancia	10-35%	Valvulopatía reumática, hipertensión, cardiopatía coronaria y apoplejía (de predominio hemorrágico)
<b>Enfermedades degenerativas y provocadas por el ser humano</b>	Aumento en el consumo de grasas y de calorías y disminución en la actividad física, lo que lleva al surgimiento de hipertensión arterial y aterosclerosis; al aumentar la esperanza de vida, la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles sobrepasa a la mortalidad por desnutrición y enfermedades infecciosas	35-65%	Cardiopatía coronaria y apoplejía (isquémica y hemorrágica)
<b>Enfermedades degenerativas tardías</b>	Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer representan las principales causas de morbilidad y mortalidad; menos defunciones en pacientes con enfermedades y episodios primarios tardíos debido a mejor tratamiento y esfuerzos de prevención; declinación en la mortalidad por CVD ajustada para la edad; CVD que afecta a individuos de edad más avanzada	40-50%	Cardiopatía coronaria, apoplejía e insuficiencia cardiaca congestiva
<b>Inactividad y obesidad</b>	Aumento del sobre peso y obesidad a una tasa alarmante; incremento de diabetes e hipertensión arterial; nivelación de la declinación en la tasa de tabaquismo; recomendaciones de actividad física seguida por una minoría de la población	Possible reversión de las declinaciones en la mortalidad ajustadas a la edad	Cardiopatía coronaria, apoplejía e insuficiencia cardiaca congestiva, vasculopatía periférica

**Nota:** CVD, enfermedades cardiovasculares.

**Fuente:** con adaptaciones de AR Omran: *Milbank Mem Fund Q* 49:509,1971; y SJ Olshansky, AB Ault: *Milbank Q* 64:355,1986.

ciosas y desnutrición. La mortalidad durante la lactancia y la infancia también disminuyen, pero los decesos secundarios a enfermedades cardiovasculares se elevan hasta alcanzar cifras de 10 a 35% de todos los decesos. Las principales variedades de trastornos cardiovasculares son la valvulopatía reumática, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria y accidente vascular cerebral. Hoy, cerca de 40% de la población mundial se encuentra en esta etapa.

La *era de las enfermedades degenerativas y provocadas por el ser humano* se distingue por la mortalidad secundaria a enfermedades no transmisibles (principalmente enfermedades cardiovasculares) que superan la mortalidad por desnutrición y enfermedades infecciosas. Aumenta el consumo de calorías, en particular de grasa animal. Las cardiopatías coronarias y accidentes vasculares cerebrales son más frecuentes, y entre 35 y 65% de las defunciones son causadas por enfermedades cardiovasculares. Habitualmente, la tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria (*coronary heart disease, CHD*) supera a la que es provocada por accidentes vasculares cerebrales en una relación de 2:1 a 3:1. Durante este periodo, la esperanza de vida promedio es mayor de 50 años. Aproximadamente 35% de la población mundial se coloca en esta categoría.

En la *era de las enfermedades degenerativas tardías*, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer siguen siendo las causas principales de morbilidad y mortalidad, y causan entre 40 y 50% de las defunciones. Sin embargo, la mortalidad por enfermedad cardiovascular ajustada para la edad disminuye gracias a las medidas preventivas, como los programas diseñados para suspender el tabaquismo y regular la presión arterial, el tratamiento hospitalario inmediato y los avances tecnológicos, como la revascularización coronaria. La cardiopatía coronaria, el accidente vascular cerebral y la insuficiencia cardiaca congestiva son las principales variedades de enfermedad cardiovascular. Alrededor de 15% de la población mundial se encuentra hoy en la era de las enfermedades degenerativas tardías o están saliendo de esta etapa y se desplazan hacia la quinta etapa de la transición epidemiológica.

En el mundo industrializado, la actividad física ha disminuido conforme aumenta el consumo total de calorías. La epidemia resultante de sobrepeso y obesidad denota el inicio de la *era de la inactividad y la obesidad*. Las tasas de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y anomalías de los lípidos han aumentado, principalmente en los niños. Si estas tendencias persisten, las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular ajustadas a la edad podrían aumentar en los años venideros.

#### LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESTADOS UNIDOS

Estados Unidos, al igual que otros países de ingresos elevados, ha pasado por las cuatro etapas de la transición epidemiológica. Sin embargo, las tendencias recientes indican que las tasas de descenso de algunas enfermedades crónicas y degenerativas son ahora más lentas. Dada la gran cantidad de datos disponibles, este país sirve de punto de referencia útil para comparaciones.

**Era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna (antes de 1900).** Las colonias estadounidenses nacieron entre epidemias infectocontagiosas y hambruna y la mitad de los inmigrantes originales que llegaron en 1620 falleció por infecciones y desnutrición antes de la siguiente primavera. A principios del decenio de 1800, la economía de Estados Unidos todavía era de carácter agrario en gran parte y más de 60% de la población vivía en el medio rural. Hacia 1900, la longevidad promedio había aumentado a cerca de 50 años. Sin embargo, la tuberculosis, neumonía y otras infecciones todavía contribuían a un mayor número de defunciones que cualquier otra causa. Las enfermedades cardiovasculares causaban menos de 10% de las defunciones.

**Era de las pandemias en retroceso (1900 a 1930).** Hacia 1900 ya se tenía una infraestructura de salud pública: 40 estados contaban con divisiones de salud, muchas ciudades grandes realizaban esfuerzos de trabajo público importantes para mejorar el suministro de agua y la eliminación de los desechos, el empleo municipal de cloro para desinfectar el agua era generalizado, se introdujo la pasteurización y otras mejoras en el manejo de los alimentos y mejoró la calidad educativa del personal encargado de la atención sanitaria. Estos cambios redujeron considerablemente las tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas. Sin embargo, el cambio de una economía rural basada en la agricultura a una economía urbana industrial trajo consigo una serie de consecuencias en cuanto a conductas y factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. En particular, disminuyó el consumo de frutas y legumbres y aumentó la ingestión de carne y granos, lo cual originó una dieta con mayor contenido de grasa animal y carbohidratos refinados. Además, la elaboración de cigarrillos en fábricas facilitó su venta masiva. Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares ajustadas a la edad se elevaron de 300 por 100 000 personas en 1900 a cerca de 390 por 100 000 personas durante este periodo, impulsadas por el rápido aumento en las tasas de cardiopatía coronaria.

**Era de las enfermedades degenerativas y provocadas por el ser hombre (1930-1965).** Durante este periodo, las defunciones por enfermedades infecciosas

descendieron a menos de 50 por 100 000 personas por año, y la expectativa de vida aumentó a casi 70 años. Al mismo tiempo, el país cada vez se urbanizó e industrializó más, desencadenando una serie de cambios importantes en el estilo de vida. Hacia 1955, 55% de los varones adultos fumaban, y el consumo de grasas representaba alrededor de 40% del total de calorías. El sedentarismo, las dietas ricas en grasa y el incremento en el tabaquismo incrementaron al máximo las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

**Era de las enfermedades degenerativas tardías (1965-).** La reducción considerable en la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares ajustadas para la edad comenzó a mediados del decenio de 1960. En los decenios de 1970 y 1980 las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad descendieron alrededor de 2% anual, y las tasas de accidente vascular cerebral disminuyeron 3% anual. Una característica importante de esta fase es el aumento constante de la edad a la que ocurre el primer episodio de enfermedad cardiovascular. Dos avances importantes se han atribuido al descenso de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares: los nuevos métodos terapéuticos y la implementación de medidas preventivas. Tratamientos que en un tiempo se consideraban avanzados como la angioplastia, revascularización coronaria e implantación de desfibriladores, hoy día se consideran la norma asistencial. El tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia junto con el empleo generalizado de ácido acetilsalicílico, también han contribuido a reducir las defunciones por enfermedades cardiovasculares. Además, los estadounidenses han recibido numerosas campañas de salud pública que promovieron las modificaciones en el estilo de vida, eficaces para reducir la prevalencia del tabaquismo, hipertensión y dislipidemia.

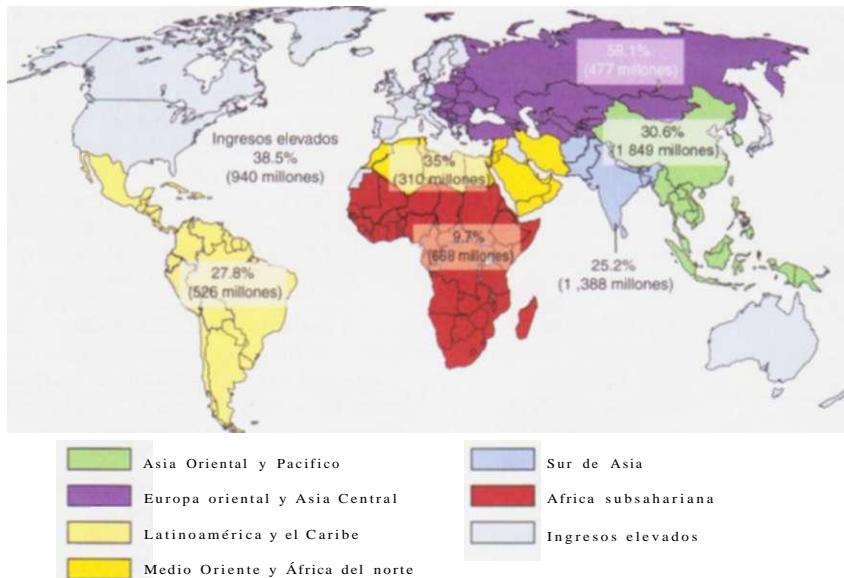
**¿Está entrando Estados Unidos en una quinta etapa?** Al inicio del decenio de 1990, la tasa de mortalidad estandarizada para la edad de la cardiopatía coronaria ha disminuido aproximadamente 2% anual y la del accidente vascular cerebral se ha reducido 1% anual. En 2003, la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares estandarizada para la edad fue de 306 por 100 000. La velocidad de este descenso ha disminuido en parte por la desaceleración en la tasa de reducción de algunos factores de riesgo como el tabaquismo, y a los incrementos alarmantes de otros como la obesidad y el sedentarismo.

#### VARIACIONES ACTUALES EN EL MUNDO

En el resto de mundo está ocurriendo una transición epidemiológica parecida a la que ocurrió en Estados Unidos, pero una serie de características regionales singulares ha modificado ciertos aspectos de la transición en diversas regiones. En términos de desarrollo económico, el mundo se divide en dos amplias categorías: 1) países con ingresos elevados, y 2) países con ingresos medianos y reducidos, que se subdividen también en seis regiones económicas/geográficas. Hoy día, 85% de la población mundial reside áreas con ingresos bajos y medianos y son estas naciones las que rigen los índices de cambio en la carga global de las enfermedades cardiovasculares (fig. 218-1). En los países con ingresos elevados, en 2001 ocurrieron tres millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares, frente a 13 millones en el resto del mundo.

**Países con ingresos elevados.** Aproximadamente 940 millones de personas residen en naciones con ingresos elevados, donde la cardiopatía coronaria constituye la principal enfermedad cardiovascular, con tasas que tienden a duplicarse y quintuplicarse frente a las tasas de accidente vascular cerebral. Las tasas de enfermedades cardiovasculares en Canadá, Nueva Zelanda, Australia y Europa occidental tienden a ser similares a las observadas en Estados Unidos; sin embargo, entre los países de Europa occidental las tasas absolutas varían tres tantos, con un gradiente claro de norte a sur. Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares más elevadas se observan en poblaciones del norte como Finlandia, Irlanda y Escocia, en tanto que las tasas más bajas se registran en regiones mediterráneas como las de Francia, España e Italia. Japón es singular entre los países con ingresos elevados: las tasas de accidente vascular cerebral aumentaron considerablemente durante el último siglo, pero las de cardiopatía coronaria no se incrementaron con la misma intensidad. Quizá esta diferencia tiene un fondo genético, pero lo más probable es que la alimentación a base de pescado y vegetales con un contenido reducido de grasas y colesterol haya desempeñado un papel más importante. Los hábitos alimentarios de los japoneses han experimentando cambios sustanciales, lo que se traduce en un incremento en los índices de colesterolemia.

**Países con ingresos bajos y medianos.** El Banco Mundial agrupa a los países con ingresos bajos y medianos (ingreso nacional bruto *per capita* menor de 9 200 dólares estadounidenses) en seis regiones geográficas: Asia oriental y el Pacífico, Europa oriental y Asia central, Latinoamérica y el Caribe, Medio Oriente y África del norte, sur de Asia y África subsahariana. Si bien las enfermedades transmisibles siguen siendo una causa importante de defunciones, las enfermedades cardiovasculares han surgido como un problema de salud

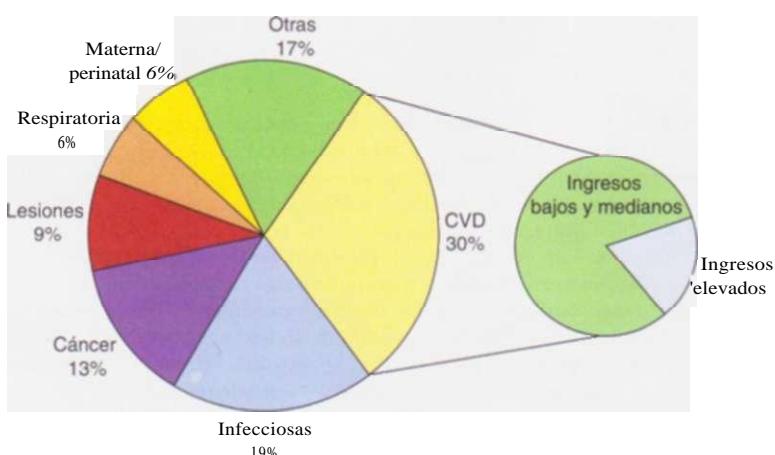


**FIGURA 218-1. Defunciones por enfermedades cardiovasculares como porcentaje de las defunciones totales, y población total, en siete regiones económicas del mundo definidas por el Banco Mundial. (Basada en datos de CD Mathers et al: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. April 2004, modificada en enero de 2005.)**

significativo en los países con ingresos bajos y medianos (fig. 218-2). En la mayor parte de estos países se observa un gradiente urbano/rural para la cardiopatía coronaria, el accidente vascular cerebral y la hipertensión, observándose tasas más elevadas en centros urbanos.

Si bien las tasas de enfermedades cardiovasculares se han elevado con rapidez, existen diferencias enormes entre las regiones, incluso en los países mismos. Muchos factores contribuyen a la heterogeneidad. En primer lugar, cada región atraviesa por una etapa distinta de la transición epidemiológica. En segundo lugar, existen vastas diferencias en cuanto a los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y el comportamiento. En tercer lugar, las diferencias raciales y étnicas generan una predisposición tergiversada a padecer diversas formas de enfermedades cardiovasculares. Además, cabe hacer notar que en la mayor parte de los países en estas regiones los datos nacionales sobre mortalidad por causas específicas no son precisos, ya que no en todos se elabora el certificado de defunción y la mayoría de los países no cuentan con un registro de defunciones centralizado.

Las regiones de *Asia oriental y el Pacífico* al parecer se encuentran entre la segunda y tercera fases de la transición epidemiológica; la población extensa combinada de China, Indonesia y Sri Lanka impulsa la mayoría de las tendencias. En general, las enfermedades cardiovasculares representan una causa importante de defunciones en China pero, al igual que Japón, el accidente vascular cerebral (sobre todo hemorrágico) genera más defunciones que la cardiopatía coronaria. Al parecer, China también tiene un gradiente geográfico como el de Europa occidental, y las tasas de enfermedades cardiovasculares son más



**FIGURA 218-2. Enfermedades cardiovasculares comparadas con otras causas de defunción. CVD, enfermedades cardiovasculares. (Basada en datos de CD Mathers et al: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. April 2004, modificada en enero de 2005.)**

elevadas en el norte que en el sur de China. Otros países, como Vietnam y Camboya, apenas están saliendo de la era de las enfermedades infectocontagiosas y la hambruna.

Las regiones de *Europa oriental y Asia central* se encuentran en la tercera fase y poseen la mayor tasa de mortalidad (58%) del mundo por enfermedades cardiovasculares, lo que casi duplica la tasa de los países con ingresos elevados. Sin embargo, también existen variaciones regionales. En Rusia, el incremento en la tasa de enfermedades cardiovasculares ha contribuido a un descenso en la esperanza de vida, en especial entre varones, cuya esperanza de vida ha descendido desde 71.6 en 1986 hasta 59 en nuestros días. En cambio, en Polonia la tasa de mortalidad ajustada para la edad disminuyó casi 30% para los varones durante el decenio de 1990 y un poco más entre las mujeres.

En términos generales, las regiones de *Latinoamérica y el Caribe* se encuentran en la tercera fase de la transición epidemiológica, aunque al igual que otras regiones de ingresos bajos y medianos, existe una amplia heterogeneidad regional, por lo que algunas regiones se encuentran en la segunda fase de la transición y otras en la cuarta. Hoy día, alrededor de 28% de las defunciones en esta región son atribuibles a enfermedades cardiovasculares y las tasas de cardiopatía coronaria son más elevadas que las de accidente vascular cerebral. Aproximadamente una cuarta parte de los ciudadanos vive en pobreza y muchos todavía padecen enfermedades infecciosas y desnutrición como principales problemas.

Las regiones de *Medio Oriente y África del norte* al parecer han entrado en la tercera fase de la transición epidemiológica, con tasas justo por debajo de las naciones con ingresos elevados. En esta región, la prosperidad económica creciente se ha acompañado de urbanización y tasas de fertilidad cada vez mayores a medida que descienden las tasas de mortalidad durante la lactancia e infancia. La dieta tradicional con alto contenido de fibra, poca grasa y colesterol se ha modificado con rapidez. En los últimos decenios, el consumo diario de grasas ha aumentado en la mayoría de estos países entre 13.6% en Sudán y 143.3% en Arabia Saudita.

La mayoría de las personas en el *sur de Asia* reside en la India rural, un país que ha experimentado un incremento alarmante en el número de cardiópatas. Las enfermedades cardiovasculares contribuyeron 32% en las defunciones del 2000 y la Organización Mundial para la Salud (OMS) calcula que hacia 2010, 60% de los cardiópatas del mundo corresponderá a indios. Al parecer la transición es de estilo occidental y la cardiopatía coronaria es la enfermedad cardiovascular predominante. En 1960 la cardiopatía coronaria provocó 4% de las defunciones por enfermedades cardiovasculares en la India, en tanto que en 1990 esta cifra fue mayor de 50%. Esto es algo inesperado dado que la apoplejía tiende a ser un factor más dominante en las primeras etapas de la transición epidemiológica. Esta observación refleja errores en los cálculos de mortalidad por causas específicas o posiblemente un componente genético de fondo. Se ha sugerido que los indios tienen una resistencia excesiva a la insulina en respuesta al estilo de vida occidental, lo cual tal vez incrementa las tasas de cardiopatía coronaria frente a la del accidente vascular cerebral. Sin embargo, algunas regiones lejanas, aún están saliendo de la era de las enfermedades infectocon-

tagiosas y hambruna, de manera que los padecimientos cardiovasculares contribuyen a menos de 10% de las defunciones. La cardiopatía reumática sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Gran parte de *África subsahariana* se encuentra en la primera fase de la transición epidemiológica y las tasas de enfermedad cardiovascular son de la mitad de las de los países con ingresos elevados. La esperanza de vida ha disminuido un promedio de cinco años desde principios del decenio de 1990, lo cual en gran parte se debe a la infección por VIH, SIDA y otras enfermedades crónicas, según el Banco Mundial; la longevidad es la más reducida del mundo. Si bien la infección por VIH y el SIDA constituyen la principal causa global de decesos en esta región, las enfermedades cardiovasculares representan la tercera causa de muerte y la primera en personas mayores de 30 años de edad. La hipertensión es en la actualidad un problema de salud pública importante y ha provocado que el accidente vascular cerebral constituya la enfermedad cardiovascular predominante. La cardiopatía reumática sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares.

## TENDENCIAS GLOBALES EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En 1990 las enfermedades cardiovasculares contribuyeron a 28% de los 50.4 millones de defunciones en el mundo y 9.7% de los 1 400 mi-

Defunciones	Para 2010	Para 2030
Defunciones por CVD; número anual de las defunciones	18.1 millones	24.2 millones
Defunciones por CVD; porcentaje de las defunciones	30.8%	32.5%
Defunciones por CHD; porcentaje de las defunciones en varones	13.1%	14.9%
Defunciones por CHD; porcentaje de defunciones en mujeres	13.6%	13.1%
Defunciones por apoplejía; porcentaje de defunciones en varones	9.2%	10.4%
Defunciones por apoplejía; porcentaje de defunciones en mujeres	11.5%	11.8%

**Nota:** CVD, enfermedades cardiovasculares; CHD, cardiopatía coronaria.

**Fuente:** con adaptaciones de MacKay y Mensah.

llones de años de vida "ajustados en función de la discapacidad" (*disability-adjusted life years*, DALY). Hacia 2001, estas enfermedades causaron 29% de las defunciones y 14% de los 1 500 millones de DALY perdidos. Para 2030, cuando la población alcance unos 8 200 millones, 32.5% de los decesos serán causados por enfermedades cardiovasculares (cuadro 218-2). De éstos, 14.9% de las defunciones en los varones y 13.1% de las defunciones en mujeres serán provocados por cardiopatía coronaria. El accidente vascular cerebral causará 10.4% de las defunciones en varones y 11.8% de las defunciones en mujeres.

En los países con ingresos elevados, el crecimiento de la población será impulsado por la migración desde países con ingresos bajos y medianos, pero la población de los países con ingresos elevados se reducirá como una proporción de la población mundial. En los países con ingresos elevados continuará el descenso modesto de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares que comenzó en el último tercio del siglo xx, pero la tasa de descenso al parecer está disminuyendo. Sin embargo, es de esperar que en estos países se observe un incremento en la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y en el número absoluto de defunciones a medida que envejezca la población.

Segmentos importantes de la población que vive en países con ingresos bajos y medianos han entrado en la tercera fase de la transición epidemiológica y algunos están entrando en la cuarta etapa. Las características demográficas cambiantes desempeñan un papel importante en las predicciones futuras para las enfermedades cardiovasculares en el mundo. Por ejemplo, entre 1990 y 2001 la población de Europa oriental y Asia central creció a razón de un millón de personas por año, en tanto que en el sur de Asia el crecimiento fue de 25 millones de personas por año.

Las mayores tasas de enfermedades cardiovasculares también tendrán una repercusión económica. Aun asumiendo que no habrá un incremento en los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en la mayoría de los países, pero en especial en India y Sudáfrica, se verá un gran número de personas de 35 a 64 años de edad morir por enfermedades cardiovasculares en los próximos 30 años, al igual que un aumento de la morbilidad en adultos a causa de cardiópatas y accidente vascular cerebral. En China se estima que habrá nueve millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en 2030, empezando con 2.4 millones en 2002, y la mitad será en individuos de 35 a 64 años de edad.

#### TENDENCIAS REGIONALES DE LOS FACTORES DE RIESGO

Según se indicó con anterioridad, la variación mundial en las tasas de enfermedades cardiovasculares es directamente proporcional a las variaciones temporales y regionales de las conductas y factores de riesgo conocidos. Los análisis ecológicos de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y mortalidad demuestran una gran correlación entre las tasas de mortalidad esperadas y observadas para los tres principales factores de riesgo (tabaquismo, colesterolemia e hipertensión) y sugieren que muchas de las variaciones regionales están basadas en diferencias de los factores de riesgo tradicionales.

#### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA CONDUCTA

**Tabaquismo.** Cada año se producen más de 5.5 billones de cigarrillos, suficientes para suministrar a cada persona del planeta 1 000 cigarrillos durante este lapso. En el mundo, 1 200 millones de personas fumaron en 2000, cifra que aumentará a 1 600 millones hacia el 2030. Hoy, el tabaquismo es causal de casi cinco millones de defunciones cada año (9% de las defunciones). De continuar estas tendencias hacia 2030, la mortalidad mundial por enfermedades atribuibles al tabaco alcanzará 10 millones de decesos cada año. Una característica singular de los países con ingresos bajos y medianos es el fácil acceso al tabaquismo durante las primeras etapas de la transición epidemiológica debido a la disponibilidad de productos derivados del tabaco relativamente económicos.

**Dieta.** El aporte calórico total *per capita* aumenta conforme se desarrollan los países. En lo referente a las enfermedades cardiovasculares, un elemento decisivo del cambio en la alimentación es un incremento en el consumo de grasas animales saturadas y grasas vegetales hidrogenadas, con un alto contenido de ácidos grasos *trans* aterógenos, así como una disminución en el consumo de vegetales y aumento en los carbohidratos simples. Las grasas contribuyen a menos de 20% de las calorías en regiones rurales de China e India, menos de 30% en Japón y muy por arriba de 30% en Estados Unidos. Las contribuciones de calorías a expensas de grasas al parecer han disminuido en países con ingresos elevados. En Estados Unidos, entre 1971 y 2000, el porcentaje de calorías derivadas de grasas saturadas disminuyó de 13 a 11 por ciento.

**Inactividad física.** El desarrollo de la mecanización que acompaña a la transición económica provoca un cambio de trabajos que requieren de esfuerzo físico y que están basados en la agricultura por el de trabajos en gran parte sedentarios basados en la industria y las oficinas. En Estados Unidos, alrededor de 25% de la población no participa en actividad física alguna durante las horas de ocio y sólo 22% refiere practicar alguna actividad física de manera constante cuando menos durante 30 min cinco o más días por semana (la recomendación actual). En cambio, en países como China la actividad física todavía forma parte integral de la vida cotidiana. Aproximadamente 90% de la población urbana camina todos los días o se traslada en bicicleta al trabajo, a realizar sus compras o a la escuela.

#### FACTORES DE RIESGO METABÓLICOS

**Concentración de lípidos.** Se calcula que en el mundo la concentración elevada de colesterol genera 56% de las cardiópatas isquémicas y 18% de los accidentes vasculares cerebrales, lo cual provoca 4.4 millones de decesos cada año. A medida que los países pasan por la transición epidemiológica, tienden a aumentar la colesterolemia promedio en la población. No hay duda de que los factores sociales e individuales que acompañan a la urbanización son importantes, ya que la colesterolemia es más elevada en la población urbana que en la rural. Este cambio en gran parte es impulsado por el mayor consumo de grasas en los alimentos, principalmente de productos animales y aceites vegetales procesados, y a la disminución de la actividad física. En los países con ingresos elevados la colesterolemia ha descendido, pero en los países con ingresos bajos y medianos las cifras son muy variables.

**Hipertensión.** La elevación de la presión arterial es un indicador incipiente de la transición epidemiológica. En el mundo, aproximadamente 62% de los accidentes vasculares cerebrales y 49% de los casos de cardiopatía isquémica se atribuyen a una presión arterial elevada ( $>115 \text{ mmHg}$  la sistólica), lo que contribuye a más de siete millones de defunciones cada año. La elevación de la presión arterial media se manifiesta a medida que se industrializan las poblaciones y se desplazan de medios rurales a urbanos. Entre los varones y mujeres que residen en medios urbanos en la India, la prevalencia de hipertensión es de 25.5 y 29.0%, en tanto que en las comunidades rurales es de 14.0 y 10.8%, respectivamente. Un problema importante en los países con ingresos bajos y medianos es la elevada tasa de hipertensión no detectada y por tanto no tratada. Esto explica, al menos en parte, las tasas más elevadas de accidente vascular cerebral en estos países en relación con las tasas de cardiopatía coronaria durante las primeras etapas de la transición. Las tasas elevadas de hipertensión en Asia, sobre todo hipertensión no diagnosticada probablemente contribuyen a la prevalencia tan elevada de accidente vascular cerebral hemorrágico que se observa en esta región.

**Obesidad.** Si bien claramente conlleva un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, gran parte del riesgo que plantea la obesidad se debe a otros factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como hipertensión, diabetes mellitus y anormalidades de los lípidos. A mediados del decenio de 1980, el proyecto MONICA (Vigilancia Multinacional de las Tendencias y Factores Determinantes de las Enfermedades Cardiovasculares) de la OMS obtuvo muestras de 48 poblaciones para identificar factores de riesgo cardiovasculares. En todas excepto una población de varones (China) y en la mayoría de los grupos femeninos, entre 50 y 75% de los adultos de 35 a 64 años tenían sobrepeso o eran obesos. Además, la prevalencia de la obesidad extrema (índice de masa corporal [*body mass index*, BMI]  $>40 \text{ kg/m}^2$ ) se triplicó en el transcurso de un decenio, aumentando desde 1.3 hasta 4.9%. En muchos países con ingresos bajos y medianos, la obesidad coexiste con desnutrición. Si bien la prevalencia de obesidad en los países con ingresos bajos y medianos ciertamente es menor que la observada en países de elevados ingresos, también ha aumentado en los primeros. Por ejemplo, en una encuesta que se realizó en 1998 se encontró que hasta 58% de las mujeres africanas que vivían en Sudáfrica tenían sobrepeso o eran obesas.

**Diabetes mellitus.** Como consecuencia o adjunto del índice de masa corporal creciente y la mayor inactividad física, las tasas de diabetes, especialmente tipo 2, han aumentado en el mundo. En 2003, 194 millones de adultos, o 5% de la población mundial, tenían diabetes, y casi tres cuartas partes vivían en países con ingresos elevados. Para 2025 se prevé que esta cifra aumente a 72%, es decir 333 millones. Para 2025, el número de personas con diabetes tipo 2 se proyecta que se duplicará en tres de las seis regiones con ingresos bajos y medianos: Medio Oriente y África del norte, sur de Asia y África subsahariana. Al parecer en diversos grupos raciales y étnicos existe una predisposición genética clara a la diabetes mellitus. Por ejemplo, los estudios de migración sugieren que los surasiáticos y los indios tienen mayor riesgo que los individuos de origen europeo.

## RESUMEN

Si bien las tasas de enfermedades cardiovasculares han disminuido en los países con ingresos elevados, prácticamente en todas las demás regiones del mundo están aumentando. Las consecuencias de esta epidemia que se puede prevenir serán importantes a distintos niveles: mortalidad y morbilidad individual, sufrimiento familiar y costos económicos elevadísimos.

Se pueden utilizar tres estrategias complementarias para atenuar el impacto. En primer lugar, es posible reducir la carga global de los factores de riesgo relacionados con las enfermedades cardiovasculares por medio de medidas de salud pública dirigidas a toda la población, como campañas nacionales contra el tabaquismo, dietas no sanas e inactividad física. En segundo lugar, es importante identificar a los subgrupos de la población con mayor riesgo que se beneficiarían más de las intervenciones específicas para la prevención de bajo costo, como la detección sistemática y el tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia. Asimismo, es necesario investigar otras acciones sencillas de bajo costo, como un esquema de "muchas pastillas" a base de ácido

acetilsalicílico, una estatina y un antihipertensivo. En tercer lugar, se deben asignar recursos a las acciones de prevención inmediata y secundaria. En los países con recursos limitados, un primer paso decisivo para la instauración de un plan integral es una mejor valoración de la mortalidad y morbilidad por causas específicas, así como la prevalencia de los principales factores de riesgo que se pueden prevenir.

Entre tanto, los países con ingresos elevados deben continuar sosteniendo la carga de la investigación y el desarrollo dirigidos a la prevención y el tratamiento, teniendo presentes las limitaciones económicas de muchos países. El concepto de la transición epidemiológica permite esclarecer sobre la forma de alterar el curso de la epidemia de enfermedades cardiovasculares. La transferencia eficaz de estrategias preventivas y terapéuticas asequibles podría modificar la evolución natural de esta epidemia, reduciendo así la carga global que representan las enfermedades cardiovasculares que se pueden prevenir.

## LECTURAS ADICIONALES

- GAZIANO JM: Global burden of cardiovascular disease, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008
- LOPEZ AD et al (eds): *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington, D.C.: Oxford University Press, 2006
- JAMISON DT et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd ed. Washington, D.C., Oxford University Press, 2006
- LEEDER S et al: *A Race against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies*. New York: Columbia University, 2004
- MACKAY J, MENSAH G: *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva: World Health Organization, 2004

# 219 Estudio del paciente con posible cardiopatía

Eugene Braunwald

## MAGNITUD DEL PROBLEMA\*

Las enfermedades cardiovasculares constituyen los trastornos graves de mayor prevalencia en los países industrializados y representan un problema de crecimiento rápido en los países en vías de desarrollo (cap. 218). Si bien las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad han disminuido en dos tercios en los últimos cuatro decenios en Estados Unidos, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo las causas más frecuentes de muerte e intervienen en 40% de todos los decesos, es decir, casi un millón cada año. Aproximadamente una cuarta parte de estas defunciones son súbitas. La prevalencia creciente de trastornos como obesidad (cap. 74), diabetes mellitus tipo 2 (cap. 338) y síndrome metabólico (cap. 236), que son factores de riesgo importantes para la ateroesclerosis, en la actualidad amenazan con revertir los avances que se han logrado en la reducción de la mortalidad por cardiopatía coronaria ajustada para la edad.

Durante muchos años se consideró que las enfermedades cardiovasculares eran más frecuentes en varones que en mujeres. De hecho, los decesos por enfermedades cardiovasculares son más elevados en mujeres (43%) que en varones (37%). Además, si bien el número absoluto de decesos secundarios a enfermedades cardiovasculares ha disminuido en los últimos decenios en los hombres, esta cifra ha aumentado en las mujeres. La inflamación y los factores de riesgo antes mencionados, como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico al parecer son más importantes en la patogenia de la ateroesclerosis coronaria en mujeres que en varones. La arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) se acompaña más a menudo de disfunción de la microcirculación coronaria en las mujeres que en los varones. La electrocardiografía durante el ejercicio tiene una menor precisión diagnóstica para predecir la obstrucción epicárdica en las mujeres.

## SÍNTOMAS CARDIACOS

Los síntomas causados por las cardiopatías generalmente obedecen a isquemia del miocardio, alteraciones de la contracción o relajación del miocardio, obstrucción del flujo sanguíneo o alteraciones del ritmo o de la frecuencia.

La isquemia, que es causada por un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del corazón, se manifiesta más a menudo como malestar torácico (cap. 13), en tanto que la reducción en la capacidad de bombeo del corazón suele desencadenar fatiga y aumento en la presión intravascular por detrás del ventrículo insuficiente. Esto último produce una acumulación anormal de líquido que se manifiesta por edema periférico (cap. 36) o congestión pulmonar y disnea (cap. 33). La obstrucción al flujo sanguíneo, como la que ocurre en la estenosis valvular, ocasiona síntomas similares a los que produce la insuficiencia miocárdica (cap. 227). Las arritmias cardíacas a menudo aparecen de manera súbita y los síntomas y signos resultantes: palpitaciones (cap. 37), disnea, hipotensión y síncope (cap. 21), por lo general se presentan de manera brusca y desaparecen con la rapidez con que se desarrollan.

Si bien la disnea, el malestar torácico, el edema y el síncope son manifestaciones fundamentales de las enfermedades cardíacas, también se presentan en otros trastornos. Así, se observa disnea en trastornos tan diversos como enfermedades pulmonares, obesidad acentuada y ansiedad (cap. 33). Asimismo, el malestar torácico puede deberse a diversas causas no cardíacas y cardíacas diferentes a la isquemia miocárdica (cap. 13). El edema, dato importante en la insuficiencia cardíaca no tratada o tratada en forma inadecuada, también se presenta en casos de nefropatía primaria y de cirrosis hepática (cap. 36). El síncope ocurre no sólo con las arritmias cardíacas importantes sino también en diversos trastornos neurológicos (cap. 21). A menudo es posible determinar si la cardiopatía es o no la causa de estos síntomas simplemente llevando a cabo una exploración clínica cuidadosa (cap. 220), complementada con estudios inciertos como electrocardiografía en reposo y durante el ejercicio (cap. 221), ecocardiografía, radiografías y otros estudios de imágenes del miocardio (cap. 222).

Aunque la función miocárdica o coronaria sea adecuada en reposo, puede resultar insuficiente durante el esfuerzo. Por eso, una historia de dolor torácico o disnea que aparece únicamente durante la actividad es característica de las cardiopatías, mientras que lo contrario, es decir, la aparición de síntomas en reposo y su remisión con el esfuerzo, raramente ocurren en los enfermos con cardiopatía orgánica. Por lo tanto, es importante interrogar cuidadosamente al paciente respecto a la relación de los síntomas con el esfuerzo.

Muchos enfermos con enfermedad cardiovascular también pueden estar asintomáticos, tanto en reposo como durante el ejercicio, pero suelen manifestar algún signo patológico en la exploración física, como un soplo cardíaco, aumento de la presión arterial sistémica o una anomalía del elec-

Clase I	Clase III
No existe limitación de la actividad física	Notable limitación de la actividad física
Ausencia de síntomas con la actividad habitual	Una actividad inferior a la habitual provoca síntomas
Ligera limitación de la actividad física	Ausencia de síntomas en reposo
La actividad habitual provoca síntomas	Imposibilidad de realizar cualquier actividad física sin sufrir molestias
	Presencia de síntomas en reposo

Fuente: modificado de *The Criteria Committee of the New York Heart Association*.

trocardiograma (ECG) o de la silueta del corazón en la radiografía de tórax u otro examen imagenológico. Es importante valorar el riesgo global de arteriopatía coronaria en individuos asintomáticos, utilizando una combinación de valoración clínica y determinación de las concentraciones de colesterol y sus fracciones, al igual que otros biomarcadores como la proteína C reactiva en algunos pacientes (cap. 235). Puesto que la primera manifestación clínica de la arteriopatía coronaria puede ser letal (muerte vascular súbita, infarto miocárdico agudo o accidente cerebrovascular en personas previamente asintomáticas) es indispensable identificar a los pacientes con riesgo elevado de tales complicaciones y llevar a cabo otros estudios adicionales y medidas preventivas.

#### DIAGNÓSTICO

Como lo ha señalado la *New York Heart Association*, los elementos para efectuar un diagnóstico cardíaco completo comprenden:

1. *La causa subyacente*. La enfermedad, ¿tiene un origen congénito, hipertensivo o isquémico?
2. *Las anomalías anatómicas*. ¿Cuáles son las cámaras afectadas? ¿Se encuentran hipertróficas o dilatadas? ¿Cuáles son las válvulas afectadas? ¿Son insuficientes o presentan estenosis? ¿Existe afección del pericardio? ¿Se ha producido un infarto de miocardio?
3. *Las alteraciones fisiológicas*. ¿Se observa alguna arritmia? ¿Existen signos de insuficiencia cardiaca congestiva o de isquemia miocárdica?
4. *Discapacidad funcional*. ¿Qué intensidad tiene la actividad física necesaria para que surjan los síntomas? La clasificación propuesta por la *New York Heart Association* es útil para describir la discapacidad funcional (cuadro 219-1).

Un ejemplo puede ilustrar la importancia de hacer un diagnóstico completo. En el caso de una persona que acude al médico por dolor precordial desencadenado por el ejercicio, tiene enorme importancia clínica identificar que la causa es isquemia del miocardio. Sin embargo, la simple identificación de la isquemia no basta para plantear la estrategia terapéutica ni el pronóstico. Es necesario identificar las anomalías anatómicas primarias que la originan (p. ej., ateroesclerosis coronaria o estenosis aórtica) y evaluar si están contribuyendo otros factores, como alguna perturbación funcional que origine desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio (anemia acentuada, tirotoxicosis o taquicardia supraventricular). Por último, la intensidad de la discapacidad indicará la extensión y el momento de los estudios diagnósticos e influirá decididamente en la estrategia terapéutica que se escoja.

El establecimiento del diagnóstico cardíaco correcto y completo a menudo comienza con la obtención de la anamnesis y la exploración física (cap. 220) que, sin duda, aún constituyen la base del diagnóstico de una amplia gama de trastornos. La exploración clínica puede entonces complementarse con cinco tipos de estudios de laboratorio: 1) electrocardiograma (cap. 221); 2) estudios por imágenes intracardiacas (radiografías torácicas, ecocardiografía, gammagrafía, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética nuclear; cap. 222); 3) análisis sanguíneos para valorar riesgo [p. ej., determinaciones de lípidos, proteína C reactiva (cap. 235)]; o la función cardíaca [p. ej., péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP); cap. 227]; 4) en ocasiones estudios cruentos especializados, como cateterismo cardíaco y arteriografía coronaria (cap. 223), y 5) pruebas genéticas para identificar enfermedades cardíacas monogénicas [p. ej., miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), síndrome de Marfan (cap. 357) y anomalías de los canales de iones cardíacos que dan lugar a la prolongación del intervalo QT y a un incremento en el riesgo de

muerte súbita (cap. 226)]. Estos estudios cada vez se encuentran disponibles en más lugares.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando se documenta la historia clínica de un paciente con enfermedad cardiovascular conocida o presunta, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares. La presentación familiar es frecuente en muchas enfermedades cardíacas. Se ha descrito la transmisión mendeliana de algunos defectos monogénicos, como sucede en la miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), el síndrome de Marfan (cap. 357) y la muerte súbita relacionada con el síndrome de QT prolongado (cap. 226). La arteriopatía coronaria prematura, hipertensión esencial, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemias (los factores de riesgo más importantes para la aparición de arteriopatía coronaria) suelen ser trastornos poligénicos. Si bien la transmisión familiar resulta menos evidente en los trastornos monogénicos, también resulta útil valorar el riesgo y el pronóstico en los trastornos poligénicos. Las enfermedades cardiovasculares familiares no sólo obedecen a una base genética, sino también a hábitos dietéticos o de comportamiento de la familia, como la ingesta excesiva de sal o de calorías, o el tabaquismo.

#### VALORACIÓN DE LA ALTERACIÓN FUNCIONAL

Para valorar la gravedad del trastorno funcional en un enfermo con cardiopatía se debe conocer con la mayor precisión posible su actividad y el grado de esfuerzo antes que aparezcan los síntomas. Por eso, no basta con establecer que el paciente se queja de disnea. Si la disnea aparece después de subir dos tramos largos de escaleras, la alteración funcional es bastante menor que cuando estos mismos síntomas sobrevienen tras dar unos cuantos pasos sobre el suelo plano. Por otro lado, hay que valorar el grado de actividad física habitual en el trabajo o durante el tiempo libre. La aparición de disnea al subir dos pisos en un corredor de maratón posee una importancia mucho mayor que una disnea al subir un piso en una persona sedentaria. Es necesario incluir en la anamnesis el tratamiento que sigue el enfermo. Por ejemplo, la persistencia o aparición de edema, disnea y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca en un paciente cuya dieta está rígidamente restringida en contenido de sodio y que está recibiendo dosis óptimas de diuréticos y otros medicamentos para la insuficiencia cardiaca (cap. 227) son mucho más graves que manifestaciones similares cuando no se han aplicado estas medidas. Asimismo, la presentación de angina de pecho pese al tratamiento con dosis óptimas de múltiples agentes antianginosos (cap. 237) es más importante que en un paciente que no está recibiendo tratamiento. Para tratar de determinar el avance de los síntomas y de esta manera la gravedad de la enfermedad subyacente, es útil verificar qué tareas específicas, si existiera alguna, podfa realizar el paciente seis meses o un año antes y que en el presente no puede llevar a cabo.

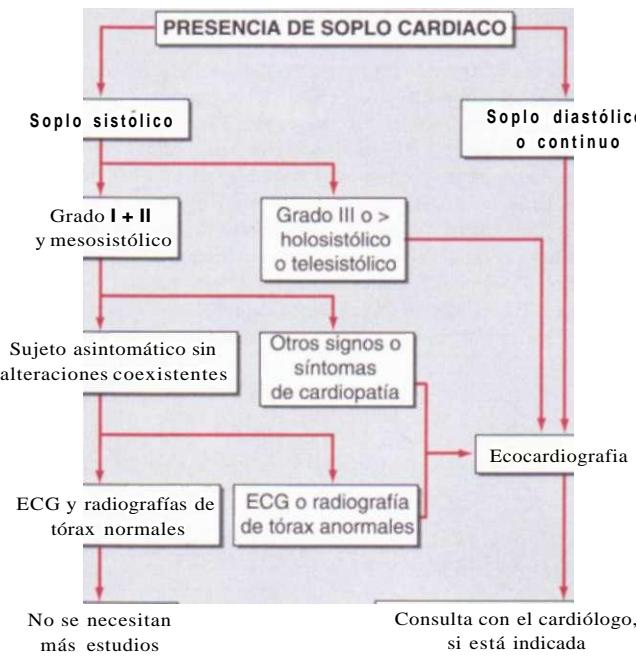
#### ELECTROCARDIOGRAMA

(Véase también el cap. 221.) Aunque se recomienda practicar un ECG a todos los pacientes con cardiopatía posible o confirmada, esta prueba rara vez permite establecer un diagnóstico específico, salvo la identificación de arritmias e infarto agudo del miocardio. La variedad de hallazgos electrocardiográficos normales es muy amplia y el trazo se modifica de forma significativa por factores no cardíacos, como la edad, la constitución corporal y las concentraciones séricas de electrólitos. No debe concederse una importancia excesiva a los cambios electrocardiográficos, cuando no se observan otros datos anormales.

#### VALORACIÓN DEL PACIENTE CON UN SOPLO CARDIACO

(Fig. 219-1.) A menudo se puede dilucidar la causa de un soplo cardíaco mediante una valoración sistemática de sus principales características: momento de aparición durante el ciclo cardíaco, duración, intensidad, calidad, frecuencia, configuración, ubicación e irradiación, tomando en cuenta los antecedentes, la exploración física general y otras características del examen cardíaco, según se describe en el capítulo 220.

Casi todos los soplos cardíacos son mesosistólicos y suaves (grados I a II/VI). Cuando estos soplos se presentan en un niño o adulto joven asintomáticos sin otros datos de cardiopatía en el examen clínico, por lo general son benignos y casi nunca se requiere la ecocardiografía. Por otra parte, la ecocardiografía bidimensional Doppler (cap. 222) está indicada en pacientes con soplos sistólicos intensos (grados >III/VI), sobre todo en los holosistóli-



**FIGURA 219-1. Estrategia para evaluar soplos cardíacos que no privilegia de antemano la ecocardiografía**, sino que utiliza los resultados del electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax en sujetos asintomáticos con soplos mesosistólicos suaves y sin otros signos físicos. El algoritmo es útil en pacientes mayores de 40 años en quienes aumenta la prevalencia de arteriopatía coronaria y estenosis aórtica como causa del soplo sistólico. [Con autorización de RA O'Rourke, en Primary Cardiology, 2d ed, E Braunwald, i Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003.]

eos o telesistólicos, y en la mayoría de los enfermos con soplos diástolos o continuos.

#### EVOLUCIÓN NATURAL

Los trastornos cardiovasculares a menudo se presentan en forma aguda, como en el caso de una persona previamente asintomática con un infarto agudo de miocardio (cap. 239) o el paciente previamente asintomático que sufre de miocardiopatía hipertrófica (cap. 231) o un intervalo QT prolongado (cap. 226) cuya primera manifestación clínica es síncope o incluso muerte súbita. Sin embargo, el médico reconocerá al paciente con riesgo de estas complicaciones mucho antes que se presenten y a menudo tomará las medidas para evitar su presentación. Por ejemplo, el enfermo con infarto agudo del miocardio a menudo tiene factores de riesgo para ateroesclerosis durante muchos años. Si éstos se hubiesen reconocido, su eliminación o reducción podría haber retardado o incluso evitado el infarto. Asimismo, el individuo con miocardiopatía hipertrófica puede haber tenido un soplo cardíaco por años o un antecedente familiar de este trastorno. Estos datos podrían haber sido motivo para llevar a cabo un estudio ecocardiográfico para el reconocimiento del trastorno y para su tratamiento apropiado mucho antes que se presentase una manifestación aguda importante.

Los pacientes con valvulopatía cardíaca o miocardiopatía dilatada idiopática, por otra parte, tienen una evolución prolongada caracterizada por disnea de aumento gradual y otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca crónica que culminan en episodios de deterioro agudo sólo en las etapas avanzadas de la enfermedad. Reviste gran importancia comprender la evolución natural de diversos trastornos cardíacos de manera que se puedan aplicar medidas diagnósticas y terapéuticas que sean apropiadas a cada etapa del padecimiento y brindar al paciente y a su familia un mejor pronóstico.

#### DIFICULTADES LATENTES EN MEDICINA CARDIOVASCULAR

La subespecialización creciente de la medicina interna y el perfeccionamiento de las avanzadas técnicas diagnósticas en cardiología pueden traer consigo diversas consecuencias adversas o desfavorables. Algunos ejemplos son:

1. La imposibilidad del *médico no cardiólogo* de reconocer manifestaciones cardíacas importantes de enfermedades multiorgánicas, por ejemplo,

presentación de estenosis mitral, foramen oval permeable o arritmia auricular transitoria, o los tres problemas a la vez, en un paciente con accidente cerebrovascular, o la presentación de hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar en un enfermo con esclerodermia o síndrome de Raynaud. Se debe realizar un examen cardiovascular para identificar y estimar la gravedad del compromiso cardiovascular que acompaña a muchos trastornos no cardíacos.

2. La imposibilidad del *cardiólogo* de reconocer trastornos multiorgánicos subyacentes en cardiópatas. Por ejemplo, en un paciente de edad avanzada con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca inexplicable habrán de realizarse estudios para detectar hipertiroidismo. Asimismo, la enfermedad de Lyme (borreliosis) se considerará en un paciente con bloqueo auriculoventricular fluctuante sin causa identificable. Una anomalía cardiovascular proporciona el dato clave decisivo para el reconocimiento de algunos trastornos generales. Por ejemplo, un derrame pericárdico inexplicable puede ser un dato inicial clave para el diagnóstico de tuberculosis o neoplasia.
3. El depender en exceso de los estudios de laboratorio o el utilizarlos en demasia, sobre todo de técnicas cruentas para el examen del aparato cardiovascular. El cateterismo cardíaco y la arteriografía coronaria (cap. 223) brindan información diagnóstica precisa que es decisiva para la valoración clínica y que es crucial para formular un plan terapéutico en pacientes con arteriopatía coronaria documentada o sospechada. Si bien se ha prestado mucha atención a estos exámenes, es importante reconocer que sirven para *complementar*, no para *suplantar*, un examen cuidadoso realizado mediante técnicas clínicas no cruentas. No se debe realizar una arteriografía coronaria en vez de un interrogatorio clínico cuidadoso en pacientes con dolor torácico en quienes se sospeche cardiopatía isquémica. Si bien la arteriografía coronaria permite establecer si hay obstrucción de las arterias coronarias y la gravedad de la obstrucción, los resultados del procedimiento en sí, a menudo no proporcionan una respuesta definitiva de si una manifestación de malestar torácico de un paciente se debe a arterioesclerosis coronaria y si está o no indicada una revascularización.

A pesar de la enorme utilidad de las pruebas cruentas en determinadas circunstancias, no hay que olvidar que también entrañan un pequeño riesgo para el enfermo, producen molestias, se acompañan de un considerable gasto económico y provocan una sobrecarga a las instalaciones médicas. Por consiguiente, deben realizarse únicamente cuando después de efectuar una exploración clínica detallada y un estudio con las pruebas no cruentas, los resultados de dichas técnicas invasoras puedan modificar el tratamiento del enfermo.

#### PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES

La prevención de las cardiopatías, sobre todo la arteriopatía coronaria, es una de las tareas más importantes de quienes brindan atención primaria a los pacientes y también de los cardiólogos. La prevención comienza con la valoración del riesgo seguida de la intervención para modificar el estilo de vida, como lograr un peso óptimo y suspender el tabaquismo y el tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo anormales, como son hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus (cap. 338).

Una vez establecido el diagnóstico completo, generalmente se dispone de diversos tratamientos. Para ilustrar los principios del tratamiento cardiovascular moderno se citarán a continuación algunos ejemplos:

1. Cuando no se encuentra cardiopatía se comunicará al paciente de forma clara y definitiva y *no* se le citará para revisión en el futuro. Si no existe enfermedad, una atención continuada puede causar ansiedad y fijación del enfermo hacia su corazón.
2. Si no se detecta enfermedad cardiovascular, pero el enfermo tiene uno o varios factores de riesgo que favorecen la cardiopatía isquémica (cap. 237), conviene diseñar un plan para reducirlos y valorar periódicamente al enfermo con objeto de comprobar si cumple el tratamiento y si se han reducido los factores de riesgo.
3. En los pacientes con valvulopatía que se encuentran asintomáticos o tienen síntomas leves, es necesaria una revisión periódica cada seis o 12 meses, mediante exploración clínica no cruenta. De esta manera se pueden reconocer los primeros signos de deterioro de la función ventricular y efectuar, en los casos indicados, una intervención quirúrgica antes de que aparezcan los síntomas invalidantes, una lesión irreversible del miocardio o se eleve el riesgo de la intervención quirúrgica (cap. 230).
4. En pacientes con arteriopatía coronaria (cap. 237) se considerarán las directrices de ejercicio clínico al tomar la decisión sobre el tipo de tratamiento (farmacológico, intervención coronaria percutánea o revascularización quirúrgica). La revascularización mecánica, es decir, las últimas dos modalidades, tal vez

se emplean con demasiada frecuencia en Estados Unidos y quizás con demasiada poca frecuencia en Europa oriental y en los países en vías de desarrollo. La simple presencia de angina de pecho o la demostración de una estenosis crítica de la arteria coronaria, o ambas a la vez, no debe ser motivo automático para tomar la decisión de tratar al paciente mediante revascularización. Más bien, estos procedimientos habrán de limitarse a los enfermos con arteriopatía coronaria cuya angina de pecho no ha respondido en forma adecuada al tratamiento farmacológico o en quienes se ha demostrado que la revascularización mejora la evolución natural (p. ej., síndrome coronario agudo o arteriopatía coronaria de múltiples vasos con disfunción del ventrículo izquierdo).

## LECTURAS ADICIONALES

ABRAMS J: *Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis*, 2d ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 2001

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart Disease and Stroke Statistics, 2006 Update*. Dallas, TX, American Heart Association, [www.american-heart.org](http://www.american-heart.org)

MORROW DA et al: Chronic coronary artery disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE: *FY 2005 Fact Book*. Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute, 2006

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 9th ed. Boston, Little, Brown, 1994

THE NHLBI-SPONSORED WOMEN'S ISCHEMIA SYNDROME EVALUATION (WISE): Challenging existing paradigms in ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 47(Suppl S):1, 2006

VANDEN BELT J: The history, in *Classic Teachings in Clinical Cardiology: A Tribute to W. Proctor Harvey*, M Chizner (ed). Cedar Grove, NJ, Laennec, 1996, pp 41-54

# SECCIÓN 2k DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

## 220 Exploración física del aparato cardiovascular

Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

La exploración física metódica y detallada es un método de bajo costo que no se utiliza lo suficiente para estudiar el aparato cardiovascular. A menudo brinda información importante que permite seleccionar adecuadamente los estudios cruentos o incruentos adicionales. En primer lugar, se evalúa el aspecto físico general. El paciente puede parecer cansado a consecuencia de un gasto cardíaco bajo de carácter crónico; en la congestión venosa pulmonar la frecuencia respiratoria es rápida. La cianosis central, con frecuencia acompañada de dedos en palillo de tambor, indica la presencia de cortocircuitos cardíacos de derecha a izquierda, o extracardíacos, u oxigenación insuficiente de la sangre en el pulmón. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave, la vasoconstricción provoca cianosis distal de las extremidades, piel fría y diaforesis (cap. 35). Los signos que no son de carácter cardiovascular resultan igualmente importantes. Por ejemplo, el diagnóstico de endocarditis infecciosa es muy probable cuando el enfermo presenta petequias, nódulos de Osler y lesiones de Janeway (cap. 118).

La presión arterial se debe tomar en ambos brazos y con el paciente en decúbito supino y de pie; la frecuencia cardíaca se cronometra durante 30 s. La hipotensión ortostática y la taquicardia a veces indican reducción del volumen sanguíneo, en tanto que la taquicardia en reposo puede deberse a insuficiencia cardíaca o hipovolemia.

### EXAMEN DE LA RETINA

Es posible visualizar los vasos finos del cuerpo en la retina. El explorador debe revisar en primer término el disco óptico, buscando signos de edema, borramiento de los bordes y mayor excavación con contornos netos. También procurará descartar la neovascularización o la palidez propia de la atrofia del nervio óptico. Acto seguido, el examinador debe revisar la arcada temporal superior inspeccionando las arterias en busca de placas embólicas en cada bifurcación y observando los cruzamientos arteriovenosos para buscar intercepción de las venas y estenosis, y muescas notables de los vasos, como ocurre en los pacientes hipertensos (cap. 241).

Los microaneurismas de origen diabético, manifestación temprana del daño microvascular que ocasiona esta enfermedad, se identifican en dirección temporal alejándose de la fóvea siguiendo el rafe horizontal; los infartos "algodonosos" se ubican alrededor del disco (véase fig. 338-9). Así, la revisión cuidadosa de la retina proporciona signos de enfermedad cardiovascular.

Las variaciones en el calibre de un solo vaso son más importantes que las relaciones arteriovenosas. Se presentan como estenosis focal, o dilataciones

locales y se observan en caso de hipercolesterolemia o espasmo. En la hipertensión grave resulta evidente la retinopatía hipertensiva con hemorragias en llamas dispersas, arteriolas muy estrechas y exudados algodonosos (véase fig. 29-7).

Los émbolos en la retina tienen un significado cardiovascular particularmente importante. Los más comunes y que desaparecen con mayor rapidez son los constituidos por plaquetas. Las placas de Hollenhorst de colesterol se identifican en las mismas bifurcaciones, meses o años después de la lluvia de émbolos. Los émbolos plaquetarios, las placas de Hollenhorst y los émbolos de calcio se observan generalmente a lo largo del trayecto de una arteria retiniana y su presencia indica que provienen de lesiones del corazón, la aorta, los grandes vasos o las carótidas (véase fig. 29-5).

### EXPLORACIÓN DEL ABDOMEN

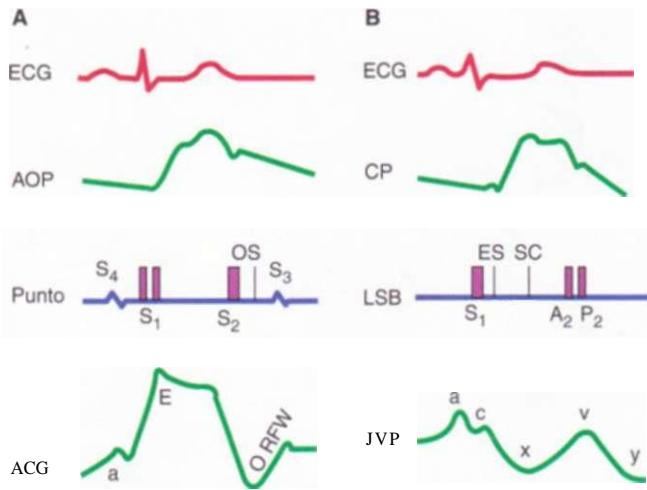
Se calculará el diámetro de la aorta abdominal. Una masa pulsátil y expansible indica un aneurisma de la aorta abdominal (cap. 242). Se puede pasar por alto un aneurisma de la aorta abdominal si el examinador no valora la región supraumbilical.

Algunas anomalías específicas del abdomen son consecuencia de cardiopatías. En los sujetos con insuficiencia cardíaca o pericarditis constrictiva es frecuente encontrar hepatomegalia con dolor a la palpación. Los latidos hepáticos sistólicos son frecuentes en los individuos con insuficiencia tricuspidea. El bazo palpable es un signo tardío de insuficiencia cardíaca grave y también aparece en los sujetos con endocarditis infecciosa. La insuficiencia cardíaca es causa de ascitis, aunque ahora es menos frecuente debido al uso de diuréticos. Cuando la ascitis no guarda proporción con el edema periférico, hay que pensar en pericarditis constrictivas. En caso de una fistula arteriovenosa se ausculta un soplo continuo en el abdomen. En personas con hipertensión arterial, la presencia de un soplo sistólico en el área de los riñones sugiere estenosis de la arteria renal.

### EXPLORACIÓN DE LAS EXTREMIDADES

La exploración de las extremidades superiores e inferiores aporta información diagnóstica relevante. Es necesario palpar los pulsos de las arterias periféricas en las extremidades para valorar el estado de la circulación general y para detectar la presencia de lesiones oclusivas arteriales. La ateroesclerosis periférica origina claudicación intermitente en glúteos, muslos, pantorrilla o pies; si la enfermedad es avanzada, el tejido de los dedos del pie se lesionará. La ateroesclerosis periférica es un factor de riesgo importante para la cardiopatía isquémica.

El índice tobillo-brazo (*ankle-brachial index*, ABI) es de utilidad para valorar el riesgo cardiovascular. El índice tobillo-brazo es el cociente de la presión sistólica a nivel del tobillo dividida entre la cifra más alta de las presiones arteriales sistólicas obtenidas en ambos brazos. Refleja el grado de arteriopatía obstructiva de las extremidades inferiores, lo que se manifiesta por descenso de la presión arterial distal a las lesiones estenóticas. La presión se puede medir



El pulso pequeño y débil, denominado *pulso parvo*, es frecuente en procesos con disminución del volumen sistólico del ventrículo izquierdo, baja presión del pulso e incremento de la resistencia vascular periférica. El pulso *hipocinético* es producido por hipovolemia, insuficiencia ventricular izquierda, pericarditis constrictiva o estenosis de la válvula mitral. En la estenosis valvular aórtica el pico sistólico retrasado, *pulso tardío*, es consecuencia de la obstrucción a la expulsión del ventrículo izquierdo (fig. 220-2B). Por el contrario, el pulso fuerte y saltón (hipercinético) suele relacionarse con incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo, amplia presión del pulso y disminución de la resistencia vascular periférica. Esto se produce en forma característica en los pacientes con un volumen sistólico anormalmente elevado (como sucede en el bloqueo completo y en la circulación hipercinética debida a ansiedad, anemia, esfuerzo o fiebre) o en pacientes con un escape rápido de la sangre del sistema arterial (persistencia del conducto arterioso, fistula arteriovenosa periférica). Algunos enfermos con insuficiencia mitral o comunicación interventricular también presentan un pulso saltón, ya que la expulsión energética del ventrículo izquierdo produce un rápido ascenso del pulso, aunque la duración de la sístole y el volumen sistólico disminuyen. En la insuficiencia aórtica el pulso saltón con ascenso rápido obedece a aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y mayor velocidad de expulsión ventricular.

El *pulso bisferiens*, que consta de dos elevaciones sistólicas (fig. 220-2C), es típico de insuficiencia aórtica (con o sin estenosis) y de miocardiopatía hipertrófica (cap. 231). En esta última, el ascenso inicial de la onda del pulso es rápido y fuerte, produciendo el primer pico sistólico ("onda de percusión")

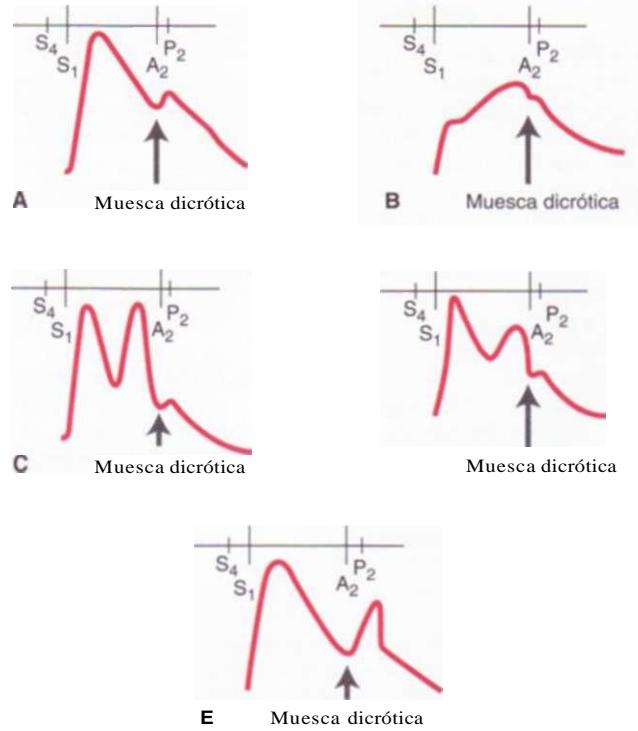


FIGURA 220-2. Esquemas de los cambios en la configuración del pulso carotídeo y su diagnóstico diferencial. También se ilustran los ruidos cardíacos. A. Normal. A., componente aórtico del segundo ruido cardíaco; S., primer ruido cardíaco; S., ruido auricular. B. Pulso anacrótico con un impulso inicial lento. El impulso máximo se observa próximo a S.. Estas características sugieren una obstrucción fija del trácto de salida ventricular izquierdo, como ocurre en la estenosis de la válvula aórtica. C. Pulso bisferiens en el que las ondas de percusión y corriente ocurren durante la sístole. Este tipo de contorno del pulsocarotídeo se observa más a menudo en pacientes con insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa o una combinación de estenosis e insuficiencia aórtica con insuficiencia dominante. Raras veces se percibe a la cabecera del enfermo por medio de palpación. D. En la miocardiopatía obstructiva hipertrófica, la onda del pulso aumenta con rapidez y el nivel mínimo va sucedido de un pulso más leve de elevación positiva lenta. E. Un pulso dicrotico se debe a una onda dicrotica acentuada y tiende a presentarse en pacientes con sepsis, insuficiencia cardiaca grave, choque hipovolémico, taponamiento cardíaco o reemplazo de la válvula aórtica. [De KChatterjee: *Bedside evaluation of the heart: The physical examination*, en *Cardiology: An Illustrated Text/Reference*, KChatterjee, WParmley (eds). Philadelphia, JB Lippincott, 1991]

en la arteria tibial posterior o dorsal del pie. Es importante señalar que cada una refleja por igual el estado de los segmentos aortoilíaco y femoropoplíteo pero diferentes arterias tibiales; por tanto, es posible que los índices tobillo-brazo difieran. Una presión sistólica del brazo de 120 mmHg y una presión sistólica del tobillo de 60 mmHg origina un ABI de 0.5 (60/120). El ABI es inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad. Un ABI en reposo <0.9 se considera anormal. Los valores más bajos corresponden a arteriopatía periférica (*peripheral arterial disease*, PAD) obstructiva gradualmente más grave y claudicación incapacitante. Un ABI <0.3 suele coincidir con isquemia crítica, dolor en reposo y necrosis de tejidos.

La tromboflebitis suele ocasionar dolor (en la pantorrilla o en el muslo) o edema, que también sugieren la posibilidad de embolias pulmonares. El edema de las extremidades inferiores es un signo de insuficiencia cardíaca pero también es consecutivo a factores locales, como varices o tromboflebitis, o a la resección de venas para puentes aortocoronarios. En estas circunstancias el edema suele ser unilateral.

#### PULSO DE PRESIÓN ARTERIAL

La onda normal de pulso aórtico central se caracteriza por una elevación bastante rápida que forma un pico algo redondeado (fig. 220-1). La muesca anacrótica, presente en la rama ascendente, se produce en el momento del flujo aórtico máximo, justo antes de alcanzarse la presión máxima. La parte descendente, menos empinada, está interrumpida por una aguda deflexión hacia abajo, sincrónica con el cierre de la válvula aórtica, denominada *incisura*. Conforme la onda del pulso se transmite periféricamente, el ascenso inicial se vuelve más empinado, la muesca anacrótica se torna menos marcada y la incisura se sustituye por una escotadura dicroítica más suave. En consecuencia, la palpación del pulso arterial periférico (p. ej., radial) suele proporcionar menos información sobre las alteraciones de la expulsión del ventrículo izquierdo o sobre la función de la válvula aórtica que el examen de un pulso más central (p. ej., el carotídeo). Sin embargo, ciertos hallazgos, como el pulso bisferiens (en mitra) de la insuficiencia aórtica o el pulso alternante, son más evidentes en las arterias periféricas (fig. 220-2).

El pulso carotídeo se examina más fácilmente con el músculo esternocleidomastoideo relajado y la cabeza ligeramente rotada hacia el médico. Para explorar el pulso de la arteria humeral, el médico sostiene el codo relajado del paciente con el brazo derecho, mientras presiona el pulso braquial con el pulgar. Habitualmente se comprime la arteria con el pulgar o dedo índice hasta detectar el pulso más fuerte. El médico debe ejercer varios grados de presión mientras se concentra en las fases de la onda del pulso. Este método, conocido como *trisección*, es útil para valorar la agudeza del ascenso inicial, el máximo sistólico y la pendiente diastólica del pulso arterial. En casi ninguna persona sana se palpa la onda dicroítica.

(fig. 220-2D). A continuación tiene lugar una breve disminución de la presión, debida a la brusca reducción mesosistólica de la velocidad de expulsión ventricular izquierda, momento en el que aparece una obstrucción grave. Esta disminución de la presión va seguida de una onda pulsátil positiva más pequeña y más lenta ("onda de arrastre"), producida por la expulsión ventricular continuada y por las ondas reflejadas desde la periferia. El pulso dicrotico tiene dos ondas palpables, una en la sístole y otra en la diástole (fig. 220-2E). A menudo denota un volumen sistólico muy reducido, particularmente en los enfermos que padecen miocardiopatía dilatada.

El **pulso alterante** se refiere a un patrón caracterizado por una alteración regular de la amplitud de la presión del pulso, pese a que existe un ritmo regular. Se debe a la fuerza contráctil alterante del ventrículo izquierdo; por lo general, denota una grave descompensación ventricular izquierda y suele ocurrir en pacientes que también tienen un tercer ruido cardíaco. El pulso alterante también aparece durante una taquicardia paroxística, después de la misma o, en las personas sin cardiopatía, durante varios latidos posterior a una extrasístole. En el **pulso bigémico** existe también una alteración regular de la amplitud de la presión del pulso, pero se debe a una extrasístole ventricular que sigue a cada latido regular. En el **pulso paradójico** se acentúa la disminución de la presión arterial sistólica y la disminución de la amplitud del pulso arterial que normalmente ocurre durante la inspiración. En los pacientes con taponamiento pericárdico (cap. 232), obstrucción respiratoria u obstrucción de la vena cava superior, la reducción de la presión sistólica suele ser mayor de 10 mmHg y el pulso periférico desaparece por completo durante la inspiración.

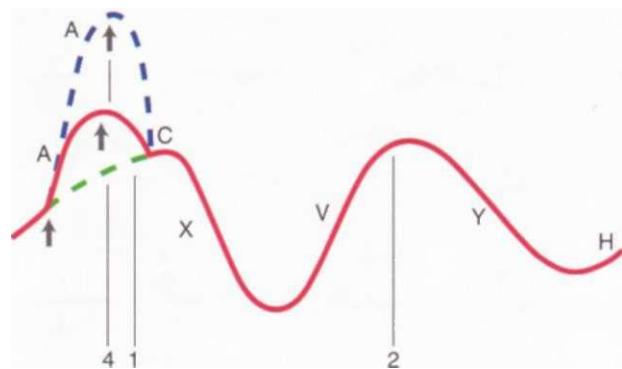
La palpación simultánea de los pulsos radial y femoral, que suelen ser casi coincidentes, es importante para descartar coartación aórtica, en la cual el pulso femoral es más débil y retrasado (cap. 229).

#### PULSO VENOSO YUGULAR (JVP)

Los dos objetivos principales de la exploración de las venas del cuello son la inspección de la forma de sus ondas y el cálculo de la presión venosa central (**central venous pressure**, CVP). En la mayoría de los pacientes la yugular interna es la vena idónea para ambos propósitos. Por lo general, la pulsación máxima de la yugular interna se observa cuando el tronco está inclinado menos de 30°. En los pacientes con presión venosa alta resulta necesario elevar más el tronco, a veces hasta 90°. Cuando los músculos del cuello están relajados, la iluminación tangencial de la piel sobre la vena muestra las pulsaciones de la yugular interna. La palpación simultánea de la carótida izquierda ayuda al médico a precisar cuáles son las pulsaciones venosas y a relacionarlas con las fases del ciclo cardíaco.

El pulso venoso yugular (*jugular venous pulse*, JVP) normal refleja los cambios fásicos de presión en la aurícula derecha y consta de dos, o a veces tres, ondas positivas y dos depresiones negativas (figs. 220-1B y 220-3). La onda presistólica positiva *a* se debe a la distensión venosa producida por la contracción de la aurícula derecha y es la onda dominante del JVP, especialmente durante la inspiración. Las ondas *a* grandes indican que la aurícula derecha se contrae contra una resistencia aumentada, como ocurre en la estenosis tricuspidea (fig. 220-3) o, más a menudo, cuando existe un aumento de la resistencia al llenado del ventrículo derecho (hipertensión pulmonar o estenosis pulmonar). También se producen ondas *a* grandes durante las arritmias, siempre que la aurícula derecha se contrae mientras la válvula tricuspidea permanece cerrada por la sístole ventricular derecha. Estas ondas *a* "en cañón" pueden ser regulares (durante el ritmo de la unión) o irregulares (como en el caso de la disociación auriculoventricular con taquicardia ventricular o en el bloqueo cardíaco completo). La onda *a* desaparece en los pacientes con fibrilación auricular, mientras que en los enfermos con bloqueo auriculovenricular de primer grado aumenta el tiempo transcurrido entre la onda *a* y el pulso carotídeo.

La onda *c*, que se observa con frecuencia en el JVP (fig. 220-1), es una onda positiva producida por la entrada de la válvula tricuspidea en la aurícula derecha durante la sístole isovolumétrica del ventrículo derecho y por el impacto de la arteria carótida adyacente a la vena yugular. La onda descendente *x* deriva de la combinación de la relajación auricular con el desplazamiento hacia abajo de la válvula tricuspidea durante la sístole ventricular. En los pacientes con pericarditis constrictiva la descendente *x* a menudo se acentúa durante la sístole (fig. 220-3), pero el nadir de esta onda se reduce en la dilatación del ventrículo derecho y con frecuencia se invierte en la insuficiencia tricuspidea. La onda *V* positiva, sistólica tardía, resulta del aumento del volumen de sangre en la aurícula derecha durante la sístole ventricular, cuando la válvula tricuspidea está cerrada. Si existe insuficiencia tricuspidea, la onda *v* se torna más prominente, y cuando la insuficiencia se agrava, la combinación de una onda *v* prominente y la desaparición de la onda *x* descendente produce una gran onda sistólica



**FIGURA 220-3. Pulso venoso yugular.** Se muestra el contorno normal con la **línea roja continua**. No se observa la onda A (*a*) en la fibrilación auricular (*línea verde discontinua*). La onda A adopta un gran tamaño cuando se contrae la aurícula derecha contra un volumen sanguíneo mayor que el normal, un ventrículo derecho no distensible o hipertrófico, o una válvula tricuspidea en fase de cierre o cerrada (*línea azul discontinua*). Las flechas indican el inicio y el pico de la onda A. Los números representan los ruidos cardíacos. El cuarto ruido cardíaco coincide con el pico de la onda A grande o gigante. [De TC Evans, et al: *Physical examination, en Cardiology: Fundamentals and Practice*, 2d ed, ER Giuliani (ed). St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, reproducida con autorización de la Fundación Mayo.]

positiva única. Cuando se alcanza el máximo de la onda *v*, la presión en la aurícula derecha disminuye por la menor prominencia de la válvula tricuspidea en la aurícula derecha a medida que decrece la presión ventricular y se abre la válvula tricuspidea (fig. 220-3).

Esta rama descendente negativa (onda *y* descendente del JVP) obedece fundamentalmente a la abertura de la válvula tricuspidea, seguida por la entrada rápida de sangre en el ventrículo derecho. En la insuficiencia tricuspidea grave existe, al principio de la diástole, una onda *y* descendente rápida y profunda. Los pacientes con pericarditis constrictiva o con insuficiencia cardiaca derecha grave y presión venosa elevada presentan un pulso venoso caracterizado por un descenso rápido y profundo de la onda *y* y un ascenso rápido hacia la línea basal. Un descenso lento de la onda *y* en el JVP sugiere una obstrucción en el llenado del ventrículo derecho, como ocurre en la estenosis tricuspidea o en el mixoma de la aurícula derecha.

Para calcular con exactitud la presión venosa central lo mejor es utilizar la vena yugular interna, con el ángulo esternal como punto de referencia, ya que en la mayoría de los pacientes el centro de la aurícula derecha se sitúa unos 5 cm por debajo de este ángulo, con independencia de la posición del cuerpo. Se examina al paciente en el grado óptimo de elevación del tronco para observar las pulsaciones venosas. Se determina la distancia vertical entre la parte superior de la columna venosa oscilante y el nivel del ángulo esternal, que generalmente es inferior a 3 cm ( $3 + 5 = 8$  cm de sangre). La causa más frecuente de elevación de la presión venosa consiste en un aumento de la presión diastólica del ventrículo derecho.

En los pacientes con posible insuficiencia alterada ventricular derecha y CVP normal en reposo resulta útil la **prueba del reflujo abdominoyugular**. Se coloca la palma de la mano sobre el abdomen del enfermo y se ejerce una presión firme durante 10 s o más. En una persona normal, esta maniobra no altera la presión venosa yugular de forma significativa, pero cuando la función del lado derecho del corazón se encuentra alterada, suele incrementarse el nivel superior de la pulsación venosa. Una prueba abdominoyugular positiva se define como un incremento del JVP durante 10 s de compresión centroabdominal firme, seguido de un descenso brusco de la presión, de 4 cm, al retirar la compresión. La causa más frecuente de pruebas positivas es la insuficiencia cardíaca derecha secundaria a elevación de las presiones de llenado del hemicardio izquierdo. La compresión abdominal también puede provocar el JVP típico de la insuficiencia tricuspidea cuando la onda del pulso en reposo es normal. El **signo de Kussmaul**, un aumento en lugar de la disminución normal de la CVP durante la inspiración, casi siempre obedece a una insuficiencia ventricular derecha de carácter grave; se trata de un signo frecuente en los pacientes con pericarditis constrictiva o infarto del ventrículo derecho.

#### PALPACIÓN PRECORDIAL

La ubicación, amplitud, duración y dirección del impulso cardíaco generalmente se palpan con las yemas de los dedos. El impulso normal de la punta del

ventrículo izquierdo está situado en la línea mesoclavicular o a la izquierda de la misma a nivel del cuarto o quinto espacio intercostal. La hipertrofia del ventrículo izquierdo aumenta la amplitud, duración y a menudo la magnitud del impulso normal del ventrículo izquierdo. El impulso se puede desplazar hacia afuera y hacia abajo al sexto o al séptimo espacio intercostal, sobre todo en pacientes con sobrecarga del ventrículo izquierdo como la que ocurre en caso de insuficiencia aórtica o miocardiopatía dilatada. La hipertrofia del ventrículo derecho a menudo origina un levantamiento sistólico prolongado en la zona paraesternal izquierda inferior, que comienza durante la protosístole y que es sincrónico con el impulso apical del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con disinergería ventricular izquierda por una cardiopatía isquémica o de miocardiopatía difusa por alguna otra causa aparecen pulsaciones precordiales anormales durante la sístole. Se palpan principalmente en el mesoprecordio izquierdo, a uno o dos espacios intercostales por arriba del ápice del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con insuficiencia mitral grave a menudo muestran un levantamiento paraesternal izquierdo producido por el desplazamiento anterior del ventrículo derecho a causa del crecimiento de la aurícula izquierda. La pulsación de la arteria pulmonar suele ser visible y palpable en el segundo espacio intercostal izquierdo. Esta pulsación suele denotar hipertensión pulmonar o un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar.

Los **frémitos** son vibraciones palpables de baja frecuencia que se relacionan con soplos cardíacos. El soplo sistólico de la insuficiencia mitral a veces se palpa en el ápice cardíaco. Cuando se coloca la palma de la mano sobre la región precordial, el frémito de la estenosis aórtica cruza la palma hacia el lado derecho del cuello, en tanto que el de la estenosis pulmonar irradia con más frecuencia al lado izquierdo. El frémito producido por una comunicación interventricular suele localizarse en el tercero o el cuarto espacio intercostal, cerca del borde esternal izquierdo.

En todos los pacientes debe practicarse la **percusión** para identificar la posición normal o anormal del corazón, el estómago y el hígado.

## AUSCULTACIÓN CARDIACA

Para obtener la mayor información posible de la auscultación cardíaca el médico debe tener en cuenta varios hechos: 1) la auscultación se debe llevar a cabo en una habitación silenciosa para evitar distracciones causadas por el ruido de la actividad normal. 2) Para una auscultación óptima la atención se debe centrar en la fase del ciclo en la que cabe esperar la aparición del hallazgo auscultatorio. 3) Con el fin de determinar con precisión el momento en que aparece un ruido o soplo habrá que considerar su relación con otros fenómenos del ciclo cardíaco (pulso carotídeo, JVP o impulso apical).

## RUIDOS CARDIACOS

Los componentes principales de los ruidos cardíacos son las vibraciones que acompañan a la aceleración o desaceleración brusca de la sangre en el aparato cardiovascular. Los estudios que realizan simultáneamente registros ecocardiográficos y fonográficos indican que el primer y segundo ruidos cardíacos se deben principalmente al cierre de las válvulas auriculoventricular (AV) y semilunares, y a los acontecimientos que acompañan al mismo. La intensidad del **primer ruido cardíaco** (*first heart sound, S<sub>1</sub>*) depende de: 1) la posición de las valvas mitrales al comienzo de la sístole ventricular; 2) la velocidad con que aumenta la presión en el ventrículo izquierdo; 3) la presencia o ausencia de anomalías estructurales de la válvula mitral, y 4) la cantidad de tejidos, aire o líquido entre el corazón y el estetoscopio.

El *S<sub>1</sub>* es más intenso cuando la diástole se acorta por taquicardia, si aumenta el flujo auriculoventricular a consecuencia de un gasto cardíaco elevado o se prolonga por una estenosis mitral, o cuando la contracción auricular precede a la contracción ventricular en un intervalo excepcionalmente corto, lo que se traduce en un intervalo PR corto. El *S<sub>1</sub>* acentuado de la estenosis mitral significa que la válvula es flexible y permanece abierta al comienzo de la contracción isovolumétrica, como resultado de la elevación de la presión en la aurícula izquierda. Un *S<sub>1</sub>* suave se debe a una conducción defectuosa del ruido a través de la pared torácica, una elevación lenta de la presión en el ventrículo izquierdo, un intervalo PR largo o un cierre valvular imperfecto, como ocurre en la insuficiencia mitral. El *S<sub>1</sub>* también es más suave cuando la valva anterior de la válvula mitral es inmóvil por rigidez o calcificación, incluso en presencia de estenosis mitral.

El desdoblamiento de los dos componentes de tono alto del *S<sub>1</sub>* en 10 a 30 ms es un fenómeno normal (fig. 220-1 A). El primer componente del *S<sub>1</sub>* se atribuye al cierre de la válvula mitral y el segundo al cierre de la tricúspide. Un

desdoblamiento mayor de este ruido generalmente es resultado de un bloqueo completo de rama derecha, con el consiguiente retraso en el inicio del ascenso de la presión en el ventrículo derecho.

**Desdoblamiento del segundo ruido cardíaco.** Este ruido (*second heart sound, S<sub>2</sub>*) por lo común se desdobra en sus componentes aórtico (A<sub>2</sub>) y pulmonar (P<sub>2</sub>) perfectamente audibles y separados durante la inspiración, momento en que el aumento del flujo que llega al ventrículo derecho incrementa su volumen sistólico y el período de expulsión y con ello retraza el cierre de la válvula pulmonar. El P<sub>2</sub> coincide con la incisura de la curva de presión de la arteria pulmonar, que está separada del trazo de la presión del ventrículo derecho por un intervalo denominado *tiempo de espera*. El valor absoluto de este lapso refleja la resistencia al flujo del lecho pulmonar y la impedancia característica del lecho vascular pulmonar. Cuando existe una sobrecarga de volumen del ventrículo derecho y una red vascular pulmonar elástica, el intervalo se prolonga y el desdoblamiento fisiológico del S<sub>2</sub> se acentúa. Sin embargo, en los pacientes con incremento de la resistencia vascular pulmonar el tiempo de espera es muy reducido y existe un pequeño desdoblamiento del S<sub>2</sub>. El desdoblamiento que persiste durante la espiración (se escucha mejor en el foco pulmonar o el borde esternal izquierdo) suele ser anormal cuando el paciente se encuentra erguido. Este desdoblamiento es producido por numerosas causas: retraso en la activación del ventrículo derecho (bloqueo de rama derecha); extrasístoles del ventrículo izquierdo; marcapasos en el ventrículo izquierdo; prolongación de la contracción ventricular derecha con aumento de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho (embolia o estenosis pulmonar), o retraso del cierre de la válvula pulmonar por sobrecarga de volumen del ventrículo derecho a causa de insuficiencia ventricular o disminución de la impedancia del lecho vascular pulmonar y un tiempo de permanencia prolongado (comunicación interauricular).

Cuando existe hipertensión pulmonar, el P<sub>2</sub> es intenso y el desdoblamiento del segundo ruido puede ser normal o bien estar disminuido o acentuado, dependiendo de la causa de la hipertensión pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar y de la presencia o ausencia de descompensación del ventrículo derecho. El cierre precoz de la válvula aórtica, que acompaña a la insuficiencia mitral y la comunicación interventricular, a veces provoca también un desdoblamiento que persiste durante la espiración. En los pacientes con comunicación interauricular, la proporción del llenado de la aurícula derecha, que depende de la aurícula izquierda y de las venas cavas, varía de forma recíproca durante el ciclo respiratorio, de tal manera que el llenado de la aurícula derecha permanece relativamente constante. En consecuencia, el volumen y la duración de la expulsión del ventrículo derecho no aumentan significativamente durante la inspiración y, por consiguiente, existe un incremento muy exiguo del desdoblamiento del S<sub>2</sub> durante la inspiración. Este fenómeno, denominado **desdoblamiento fijo** del segundo ruido, tiene gran importancia diagnóstica.

Un retraso en el cierre de la válvula aórtica que determina que el P<sub>2</sub> preceda al A<sub>2</sub> origina lo que se conoce como desdoblamiento invertido (paradójico) del S<sub>2</sub>. En tales circunstancias, el desdoblamiento es máximo durante la espiración y disminuye en la inspiración, con el retraso normal del cierre de la válvula pulmonar. Las causas más frecuentes de desdoblamiento invertido del S<sub>2</sub> son el bloqueo de rama izquierda y el retraso en la excitación del ventrículo izquierdo causado por una extrasístole del ventrículo derecho. La prolongación mecánica de la sístole ventricular izquierda, que determina una inversión del desdoblamiento del S<sub>2</sub>, se debe a los siguientes factores: obstrucción grave del flujo aórtico, gran cortocircuito aorta-arteria pulmonar, hipertensión sistólica, cardiopatía isquémica o miocardiopatía con insuficiencia ventricular izquierda. Normalmente, en el segundo espacio intercostal izquierdo P<sub>2</sub> es más suave que A<sub>2</sub>; si en este foco P<sub>2</sub> es más intenso que A<sub>2</sub>, esto sugiere una hipertensión pulmonar, excepto en los pacientes con comunicación interauricular.

**Eventos sistólicos.** El **soplido de expulsión** es un tono neto, de frecuencia elevada que se produce al comienzo de la sístole, muy próximo al primer ruido cardíaco (fig. 220-1B, ES). Aparecen ruidos de expulsión cuando existe estenosis de las válvulas semilunares y en los trastornos que acompañan a la dilatación de la aorta o la arteria pulmonar. Los **chasquidos mesosistólicos o no expulsivos**, con o sin soplo telesistólico, a menudo denotan prolapsio de una o de ambas valvas de la válvula mitral (cap. 230). Probablemente son consecuencia de la longitud desigual de las cuerdas tendinosas y se escuchan mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo y en la punta del ventrículo izquierdo. Los chasquidos sistólicos generalmente aparecen después del solplo sistólico de expulsión.

**1386 Ruidos diastólicos.** El chasquido de *abertura* (*opening snap*, OS) (fig. 220-1A) es un ruido protodiastólico, breve y de alta frecuencia, que por lo general es producido por estenosis de una válvula auriculoventricular, casi siempre mitral. En general, se escucha mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo y se irradia hacia la base del corazón. El intervalo entre el A. y el chasquido de abertura es inversamente proporcional a la presión media de la aurícula izquierda y oscila entre 0.04 y 0.12 s. El chasquido de abertura por estenosis tricuspídea es telediastólico y a menudo se pasa por alto. En los pacientes con un mixoma de la aurícula izquierda aparece un ruido apagado que coincide con un chasquido de abertura, pero por lo general tiene un tono más grave.

El tercer ruido cardiaco (*third heart sound*, S<sub>3</sub>) (fig. 220-1A) es un ruido de baja frecuencia producido en el ventrículo 0.14 a 0.16 s después del A., cuando termina el llenado rápido. Este ruido es frecuente en los niños sanos y los pacientes con un gasto cardíaco elevado. Sin embargo, en las personas mayores de 40 años, el S<sub>3</sub> suele indicar descompensación ventricular, insuficiencia de la válvula auriculoventricular u otros trastornos en los que aumenta la velocidad o el volumen de llenado ventricular. El S<sub>3</sub> izquierdo se escucha mejor colocando la campana del estetoscopio en la punta del ventrículo izquierdo durante la inspiración y con el paciente en decúbito lateral izquierdo. El S<sub>3</sub> derecho se aprecia sobre todo en el borde esternal izquierdo o justo por debajo del apéndice xifoides, y habitualmente aumenta durante la inspiración. El tercer ruido cardiaco suele desaparecer con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En los pacientes con pericarditis constrictiva es frecuente auscultar un tercer ruido de tono más alto y prematuro (0.10 a 0.12 s después del A.) que se conoce como golpe pericárdico (cap. 232); su presencia obedece al efecto restrictivo del pericardio adherente, que detiene bruscamente el llenado diastólico.

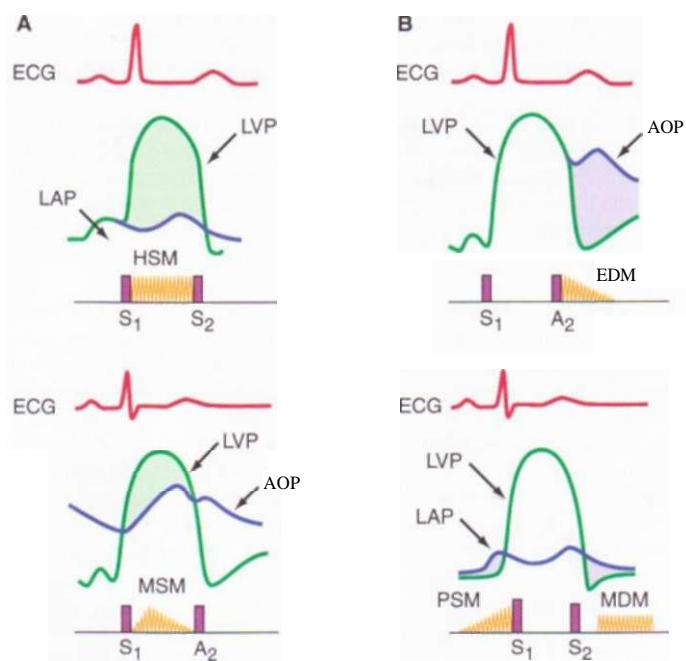
El cuarto ruido cardiaco (*fourth heart sound*, S<sub>4</sub>) es un ruido presistólico de baja frecuencia producido en el ventrículo durante el llenado que indica contracción auricular eficaz y se escucha mejor con la campana del estetoscopio. Este ruido falta en los pacientes con fibrilación auricular. El S<sub>4</sub> surge cuando la hipoelasticidad ventricular aumenta la resistencia al llenado del ventrículo y a menudo aparece en los pacientes con hipertensión arterial, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía isquémica e insuficiencia mitral aguda. La mayoría de los pacientes con un infarto agudo del miocardio y ritmo sinusal tienen un S<sub>4</sub> audible. Su intensidad es mayor en la punta del ventrículo izquierdo, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, y se acentúa con el ejercicio isotónico o isométrico ligero en posición supina. El S<sub>4</sub> derecho aparece en algunos pacientes con hipertrofia ventricular derecha secundaria a estenosis o hipertensión pulmonar y con frecuencia se acompaña de una onda a presistólica prominente en el pulso venoso yugular. El S<sub>4</sub> suele acompañar al retraso en la conducción auriculoventricular, incluso en ausencia de una cardiopatía clínica. La frecuencia del S<sub>4</sub> audible aumenta con la edad. La importancia de un S<sub>4</sub> audible en los adultos sin otros datos de cardiopatía sigue siendo controversial.

#### SOPLOS CARDIACOS

(Véase también cap. e8.) La valoración del paciente con un soplo cardíaco es muy variable y depende de su intensidad, momento de aparición durante el ciclo cardíaco, ubicación e irradiación, así como de la respuesta a diversas maniobras fisiológicas. La intensidad de los soplos se clasifica en grados desde el I hasta el VI. Un soplo grado I es tan débil que sólo se escucha realizando un esfuerzo especial; un soplo grado IV suele acompañarse de un frémito; un soplo grado VI es audible cuando se retira el estetoscopio del tórax. La configuración de un soplo puede ser creciente, decreciente, creciente-decreciente (en forma de diamante) o en meseta (fig. 220-4). El momento preciso en que empieza y en que cesa depende del instante en el ciclo cardíaco en el cual aparece y desaparece una diferencia de presión adecuada entre dos cavidades.

La ubicación en el tórax donde se ausulta mejor el soplo y de las áreas hacia las que se irradia ayuda a identificar la estructura cardíaca en la que se origina. Por ejemplo, el soplo de la estenosis valvular aórtica suele ser más intenso en el segundo espacio intercostal derecho y se irradia a las arterias carótidas. Por lo contrario, el soplo de la insuficiencia mitral casi siempre es más intenso en la punta, pero puede irradiable al borde esternal izquierdo y a la base del corazón (cuando está afectada predominantemente la valva posterior) o a la axila y la espalda, cuando es la valva anterior la más afectada.

**Efectos de las intervenciones fisiológicas.** Al observar los cambios en las características del soplo durante las maniobras que modifican la hemodinamia cardíaca por lo general es posible identificar su origen y significado (cuadro 220-1).



**FIGURA 220-4. A.** Esquema del electrocardiograma (ECG), presión aórtica (*aortic pressure*, AOP), presión del ventrículo izquierdo (*left ventricular pressure*, LVP) y presión de la aurícula izquierda (*left atrial pressure*, LAP). Las áreas sombreadas indican la diferencia de presión transvalvular durante la sístole. HSM, soplo holosistólico (*holosystolic murmur*); MSM, soplo mesosistólico (*midsystolic murmur*). **B.** Representación gráfica del ECG, presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierdo (LVP) y presión en la aurícula izquierda (LAP); las áreas sombreadas indican la diferencia transvalvular de la presión diastólica. EDM, soplo protodiastólico (*early diastolic murmur*); PSM, soplo presistólico (*presystolic murmur*); MDM, soplo mesodiastólico (*middiastolic murmur*).

**Soplos sistólicos . SOPLOS HOLOSTÓLICOS (PANSISTÓLICOS).** Éstos se generan cuando fluye sangre entre dos cavidades que tienen presiones muy diferentes durante la sístole, como sucede entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda o el ventrículo derecho. El gradiente de presión comienza al principio de la contracción y persiste hasta que casi se ha completado la relajación. Por tanto, los soplos holosistólicos comienzan antes de la expulsión aórtica y, en el foco de intensidad máxima, se inicián con S<sub>1</sub> y terminan después de S<sub>2</sub>. Los soplos holosistólicos acompañan a la insuficiencia mitral o tricuspídea y a veces a la comunicación interventricular.

El soplo de insuficiencia tricuspídea por hipertensión pulmonar es holosistólico y suele aumentar durante la inspiración. No todos los pacientes con insuficiencia mitral o tricuspídea o comunicación interventricular presentan soplos holosistólicos. La regurgitación de la insuficiencia valvular leve que se identifica por medio de Doppler a color (cap. 222) casi nunca se acompaña de un soplo audible.

**SOPLOS MESOSISTÓLICOS.** Han sido llamados también *soplos sistólicos de expulsión* y su forma característica es creciente/decreciente; aparecen cuando el corazón expulsa la sangre a través de los tractos de salida aórtico o pulmonar (fig. 220-4). El soplo comienza poco después del S<sub>1</sub>, cuando la presión ventricular es suficiente para abrir la válvula semilunar. Conforme aumenta la velocidad de expulsión se acentúa el soplo y a medida que aquélla declina el soplo disminuye. El soplo termina antes de que la presión ventricular descienda lo suficiente como para permitir el cierre de las valvas aórticas o pulmonares. Cuando las válvulas semilunares son normales, el origen del soplo es el aumento de la velocidad del flujo (como ocurre en los trastornos con gasto cardíaco elevado), la expulsión a un vaso dilatado por detrás de la válvula o la transmisión acentuada del sonido a través de una pared torácica delgada. La mayor parte de los soplos funcionales benignos es de tipo mesosistólico y se origina en la vía de expulsión pulmonar. La obstrucción valvular o subvalvular de alguno de los ventrículos también genera este tipo de soplo mesosistólico, cuya intensidad es directamente proporcional al flujo.

El soplo de la estenosis aórtica es el prototipo de soplo mesosistólico del lado izquierdo. La ubicación e irradiación de este soplo tienen que ver con la dirección del chorro de sangre que entra a gran velocidad en la raíz aórtica.

## CUADRO 220-1 EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS SOBRE LA INTENSIDAD DE LOS SOPLOS Y LOS RUIDOS CARDIACOS

1387

**Respiración.** Los soplos sistólicos por TR o flujo pulmonar a través de una válvula normal o estenótica y los soplos diastólicos de TS o PR suelen aumentar con la inspiración, como lo hacen los S, y S, del lado derecho. Los soplos y ruidos del lado izquierdo suelen ser más intensos durante la inspiración, como en el ruido de la expulsión pulmonar.

**Maniobra de Valsalva.** La mayoría de los soplos disminuyen en duración y en intensidad. Dos excepciones son el soplo sistólico de la HCM, que suele aumentar mucho, y el del MVR que se hace más largo y a menudo más intenso. Tras la maniobra de Valsalva, los soplos del lado derecho tienden a volver a la intensidad previa antes que los soplos del lado izquierdo.

**Después de VPB o AF.** Los soplos que se originan en las valvas semilunares normales o estenóticas aumentan durante el ciclo que sigue a una VPB o tras un ciclo largo en la AF. Por el contrario, los soplos sistólicos de la insuficiencia AV no cambian, disminuyen (disfunción de los músculos papilares) ni se hacen más cortos (MVP).

**Cambios posturales.** En la posición *erguida*, la mayor parte de los soplos disminuye de intensidad; dos excepciones son el soplo de la HCM, que se hace más intenso, y el del MVP, que se prolonga y a menudo aumenta en intensidad. En *cucillas*, aumenta la fuerza de la mayoría de los soplos, pero los de la HCM y el MVP suelen suavizarse y pueden desaparecer. La elevación pasiva de los miembros inferiores provoca el mismo efecto.

**Ejercicio.** Los soplos producidos por el flujo a través de válvulas normales y obstruidas (p. ej., PS, MS) aumentan con el ejercicio isotónico e isométrico moderado (barras). Los soplos de la MR, VSD y AR también aumentan con el ejercicio de barras. Sin embargo, el soplo de la HCM con frecuencia disminuye durante el ejercicio de barras submáximo. Los S, y S, izquierdos con frecuencia se acentúan con el ejercicio, especialmente cuando se deben a cardiopatía isquémica.

**Nota:** TR, insuficiencia tricuspídea (*tricuspid regurgitation*); JS, estenosis tricuspídea (*tricuspid stenosis*); PR, insuficiencia pulmonar (*pulmonic regurgitation*); HCM, miocardiopatía hipertrófica (*hypertrophic cardiomyopathy*); MR prolapse de la válvula mitral (*mitral valve prolapse*); PS, estenosis pulmonar (*pulmonic stenosis*); MS, estenosis mitral (*mitralstenosis*); MR, insuficiencia mitral (*mitralregurgitation*); VSD, comunicación interventricular (*ventricular septal defect*); AR, insuficiencia aórtica (*aortic regurgitation*); VPB, extrasistole ventricular (*ventricular premature beat*); AF, fibrilación auricular (*atrial fibrillation*).

En la *estenosis valvular aórtica* el soplo es más intenso en el segundo espacio intercostal derecho y se irradia hacia el cuello. El soplo puede desaparecer sobre el esternón y aparecer de nuevo a nivel del ápice, dando la falsa impresión de una insuficiencia mitral (fenómeno de Gallavardin). En la miocardiopatía hipertrófica el soplo mesosistólico se origina en la cavidad ventricular izquierda y es más intenso en la parte baja del borde esternal izquierdo y el ápice, con una irradiación relativamente insignificante hacia las carótidas. Cuando la válvula aórtica se encuentra inmóvil (calcificada), el ruido de cierre aórtico (A<sub>2</sub>) es suave e inaudible, de manera que es difícil establecer la duración y la configuración del soplo.

La edad del paciente y el foco de mayor intensidad ayudan a establecer el significado de los soplos mesosistólicos. Así pues, en un adulto joven con una pared costal delgada y una circulación sanguínea veloz la presencia de un soplo mesosistólico débil o moderado que sólo se ausculta en el foco pulmonar no tiene importancia clínica, en tanto que un soplo algo más intenso en el foco aórtico indica quizás una estenosis aórtica congénita. En los pacientes de edad avanzada los soplos del flujo pulmonar son raros, en tanto que los soplos sistólicos aórticos son frecuentes y son producidos por dilatación aórtica, estenosis aórtica o engrosamiento no estenótico de las valvas aórticas. Los soplos mesosistólicos aórticos y pulmonares son más intensos durante el ciclo cardíaco que sigue a una extrasistole ventricular, en tanto que los provocados por insuficiencia mitral no cambian o se tornan más suaves. A veces es necesario realizar una ecocardiografía o un cateterismo cardíaco para diferenciar un soplo funcional llamativo y exagerado de un soplo por estenosis congénita o adquirida de una válvula semilunar.

**SOPLOS PROTOSISTÓLICOS.** Estos soplos comienzan con el primer ruido cardíaco y terminan en la mesosistole. En las *grandes comunicaciones interventriculares con hipertensión pulmonar* el cortocircuito al final de la sistole es leve o nulo y se traduce en un soplo protosistólico. Las *comunicaciones interventriculares muy pequeñas* se acompañan de un soplo similar. Un soplo protosistólico indica *insuficiencia tricuspídea en ausencia de hipertensión pulmonar*. Esta lesión es frecuente en las personas que abusan de los narcóticos y padecen endocarditis infecciosa. En los pacientes con insuficiencia mitral aguda y una

gran onda v en la aurícula izquierda no elástica, frecuentemente se ausculta un soplo protosistólico intenso, que pierde intensidad a medida que disminuye el gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula izquierda al final de la sístole (cap. 230).

**SOPLOS TELESISTÓLICOS.** Estos soplos apicales son débiles o de intensidad moderada, de frecuencia elevada, comienzan tras la expulsión y no enmascaran ninguno de los ruidos cardíacos. Probablemente son producidos por la disfunción de los músculos papilares a causa de un infarto o isquemia, o por su distorsión a consecuencia de la dilatación del ventrículo izquierdo. En ocasiones aparecen sólo durante la angina, pero son frecuentes en los pacientes con infarto de miocardio o miocardiopatía difusa. Los soplos telesistólicos que aparecen después de chasquidos mesosistólicos se deben a insuficiencia sistólica mitral tardía secundaria a prolapsio de la válvula mitral en la aurícula izquierda (cap. 230).

**Soplos diastólicos . SOPLOS PROTODIASTÓLICOS.** Estos soplos comienzan con el S, o poco después, tan pronto como la presión del ventrículo correspondiente desciende por debajo de la presión aórtica o pulmonar. Los soplos de alta frecuencia de la insuficiencia aórtica o pulmonar por hipertensión pulmonar generalmente son decrecientes, ya que durante la diástole disminuyen de modo progresivo el volumen o la velocidad de la regurgitación. Los soplos débiles y de alta frecuencia de la insuficiencia aórtica son difíciles de auscultar salvo que se busquen intencionalmente, aplicando presión firme con el diafragma del estetoscopio sobre el borde medioesternal izquierdo, con el paciente sentado e inclinado hacia delante y en inspiración completa. El soplo diastólico de la insuficiencia aórtica aumenta cuando se eleva bruscamente la presión arterial, como ocurre con el ejercicio de barras.

**SOPLOS MESODIASTÓLICOS.** Estos soplos por lo general provienen de la válvula mitral o tricuspíde, aparecen al principio del llenado ventricular y son producidos por la desproporción entre el diámetro del orificio valvular y la velocidad del flujo. Si el flujo es normal o excesivo, estos soplos llegan a ser bastante intensos (grado III/VI) aunque la estenosis auriculoventricular sea leve. Por el contrario, cuando el gasto cardíaco se encuentra notablemente reducido, el soplo puede ser suave o incluso ausente, aun cuando exista obstrucción grave. Cuando la estenosis es pronunciada, el soplo diastólico se prolonga y la duración del mismo resulta más fiable que su intensidad para valorar la gravedad de la obstrucción.

El soplo mesodiastólico de tono bajo de la estenosis mitral aparece después del chasquido de abertura. Se debe buscar de forma intencional, colocando la campana del estetoscopio sobre el choque de la punta del ventrículo izquierdo, que se localiza mejor con el paciente inclinado hacia la izquierda. A menudo el soplo de la estenosis mitral sólo se escucha a la izquierda de la punta ventricular y su intensidad aumenta con ejercicio ligero en decúbito supino. En la estenosis tricuspídea, el soplo mesodiastólico se ubica en un área relativamente limitada del borde esternal izquierdo y su intensidad aumenta durante la inspiración.

En los enfermos con comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso o insuficiencia mitral aparecen soplos mesodiastólicos que se generan en la válvula mitral, mientras que en los pacientes con insuficiencia tricuspídea o comunicación interauricular los soplos se generan en la válvula tricuspíde. Estos soplos son producidos por el flujo torrencial a través de la válvula auriculoventricular, por lo general aparecen después de un tercer ruido cardíaco y tienden a aparecer en los grandes cortocircuitos de izquierda a derecha o en las regurgitaciones auriculoventriculares graves.

En la insuficiencia aórtica aguda grave, la presión diastólica del ventrículo izquierdo excede a la de la aurícula izquierda, lo que origina un soplo mesodiastólico por "insuficiencia mitral diastólica". En la insuficiencia aórtica crónica grave con frecuencia existe un soplo que puede ser mesodiastólico o persistente (soplo de Austin-Flint). Este soplo se origina en la valva anterior de la mitral cuando la sangre entra en el ventrículo izquierdo desde la raíz aórtica y la aurícula izquierda simultáneamente.

**SOPLOS PRESISTÓLICOS.** Éstos comienzan durante el llenado ventricular que sigue a la contracción de las aurículas y, por tanto, aparecen en ritmo sinusal. Por lo general obedecen a estenosis auriculoventriculares y tienen la misma calidad que el retumbo mesodiastólico de llenado, pero suelen ser crecientes y son más intensos en el momento de un S, intenso. El soplo presistólico corresponde al gradiente de la válvula auriculoventricular, que puede ser mínimo hasta el momento de la contracción de la aurícula derecha o izquierda. En la estenosis tricuspídea con ritmo sinusal es más característico encontrar un soplo presistólico que uno mesodiastólico. Un *mixoma auricular*, derecho

o izquierdo, en ocasiones produce soplos mesodiastólicos o presistólicos que simulan los soplos de la estenosis mitral o tricuspídea.

**SOPLOS CONTINUOS.** Comienzan en la sístole, alcanzan su punto máximo cerca del S<sub>1</sub> y continúan durante parte de la diástole o a lo largo de la diástole completa. Estos soplos indican la presencia de un flujo continuo por una comunicación entre áreas de presiones altas y bajas, que persiste entre el final de la sístole y el comienzo de la diástole. La *persistencia del conducto arterioso* produce un soplo continuo siempre que la presión en la arteria pulmonar sea menor que la de la aorta. Cuando existe hipertensión pulmonar desaparece la porción diastólica y el soplo queda confinado a la sístole. Las conexiones quirúrgicas y la anastomosis entre las arterias subclavia y pulmonar originan soplos semejantes a los de la persistencia del conducto arterioso.

Los soplos continuos son consecuencia de *fistulas arteriovenosas de la circulación general o coronaria*, nacimiento anómalo de la arteria coronaria izquierda, de la arteria pulmonar y de *comunicaciones entre el seno de Valsalva y el hemicardio derecho*. Los soplos por *fistulas arteriovenosas pulmonares* pueden ser continuos, pero por lo general sólo son sistólicos. También cabe la posibilidad de que existan soplos continuos en los trastornos del flujo por estenosis arterial, tanto de la circulación general (p. ej., las arterias renales) como de la circulación pulmonar, cuando se produce una marcada diferencia de la presión a ambos lados del segmento estenótico; la *coartación de la aorta* se acompaña de un soplo continuo en la espalda; la *embolia pulmonar* a veces produce soplos continuos en los vasos parcialmente ocluidos.

El "soplo mamario" es un soplo no patológico que se escucha en las mamas al final del embarazo y al principio del puerperio y que puede ser sistólico o continuo. El inocente zumbido venoso cervical es un soplo continuo, que generalmente se escucha en la superficie medial de la fosa supraclavicular de-

recha, con el paciente de pie. Este zumbido suele ser más intenso durante la diástole y se elimina instantáneamente al comprimir con los dedos la vena yugular interna homolateral. La transmisión de un zumbido venoso intenso al área infraclavicular sugiere el diagnóstico erróneo de persistencia del conducto arterioso.

**Frote pericárdico.** (Véase también cap. 232.) Este ruido extraño puede tener componentes de crujido presistólico, sistólico o protodiastólico; cuando sólo se escucha en la sístole puede confundirse con un soplo o ruido extracardíaco. Se aprecian mejor con el paciente de pie e inclinado hacia delante y se acentúa durante la inspiración.

## LECTURAS ADICIONALES

- BRAUNWALD E, PERLOFF JK: Physical examination of the heart and circulation, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005
- GOSWAMI MJ et al: The history, physical examination and cardiac auscultation, in *Hurst's The Heart Manual of Cardiology*, 11th ed, RA O'Rourke et al (eds). New York, McGraw Hill Medical Publishers, 2006
- JAVHAR S: The demise of the physical exam. N Engl J Med 354:548, 2006
- MARKEL H: The stethoscope and the art of listening. N Engl J Med 354:551, 2006
- O'ROURKE RA: Approach to a patient with a heart murmur, in *Primary Cardiology*, 2d ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003
- PF.RLOFF JK (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000
- VLACHOPOULOUS C, O'ROURKE MF: Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Curr Probl Cardiol 25:297, 2000

# 221 Electrocardiografía

Ary L. Goldberger

El electrocardiograma (ECG o EKG) es el registro gráfico de los potenciales eléctricos generados por el corazón. Las señales se reciben a través de electrodos metálicos que se adhieren a las extremidades y la pared torácica y posteriormente se amplifican y registran con el electrocardiógrafo. Las derivaciones del ECG reciben, en realidad, las *diferencias* instantáneas de potencial entre estos electrodos.

La utilidad clínica del ECG se deriva de su disponibilidad inmediata como técnica incuenta, económica y sumamente versátil. Además de identificar arritmias, alteraciones de la conducción e isquemia miocárdica, la electrocardiografía revela datos relacionados con alteraciones metabólicas que ponen en peligro la vida del enfermo (p. ej., hipertirosiemia) o aumentan la predisposición a la muerte cardiaca súbita (p. ej., síndromes de prolongación de QT). El empleo generalizado del método de la fibrinólisis coronaria y las técnicas percutáneas en el tratamiento inicial del infarto agudo del miocardio (cap. 239) ha encausado de nuevo el interés por la sensibilidad y especificidad de los signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.

### ELECTROFISIOLOGÍA

(Véanse también los caps. 225 y 226.) La despolarización cardíaca es el paso que inicia la contracción. Las corrientes eléctricas que viajan por el corazón se originan en tres elementos diferentes: las células cardíacas con función de marcapasos, el tejido especializado de la conducción y el propio miocardio. Sin embargo, el ECG sólo registra los potenciales de despolarización (estimulación) y repolarización (recuperación) generados por el miocardio auricular y ventricular.

El estímulo para la despolarización que induce el latido cardíaco normal se origina en el *nódulo sinoauricular (SA)* (fig. 221-1) o *sinusal*, que está formado por un conjunto de *células marcapasos*. Éstas descargan espontáneamente, es decir, poseen *automatismo*. La primera fase de la activación eléctrica del corazón consiste en la expansión de la onda de despolarización a través de las aurículas derecha e izquierda y seguida de la contracción auricular. A continuación, el impulso estimula a las células del nódulo sinusal y los tejidos especializados de la conducción del nódulo auriculoventricular (AV) y en el haz de

His; juntas, estas dos regiones conforman la unión AV. El haz de His se bifurca formando dos ramas principales, derecha e izquierda, que transmiten rápidamente la onda de despolarización hacia el miocardio de los ventrículo derecho e izquierdo a través de las fibras de Purkinje. La rama izquierda se divide, a su vez, en dos: un fascículo anterior y otro posterior. Por último, los frentes de despolarización se extienden a través de la pared ventricular, desde el endocardio hacia el epicardio, lo que desencadena la contracción ventricular.

Puesto que las ondas de despolarización y repolarización cardíaca tienen una dirección y una magnitud determinadas, es posible representarlas por medio de vectores. Los *vectorcardiogramas* que miden y muestran estos potenciales instantáneos ya no se usan en la práctica clínica. Sin embargo, los principios generales del análisis vectorial son esenciales para comprender la génesis del ECG normal y patológico. El análisis vectorial ilustra un concepto básico

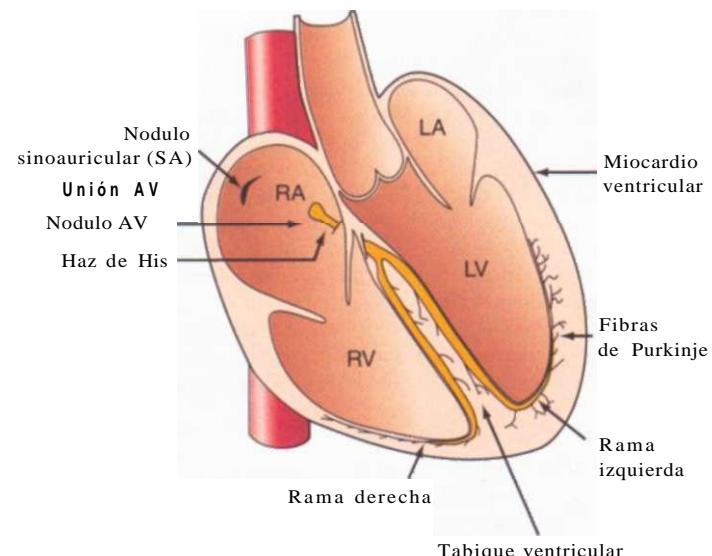
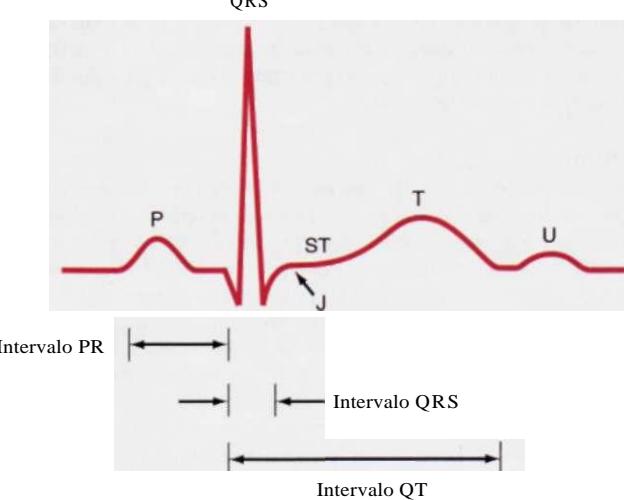


FIGURA 221-1. Esquema del sistema de conducción cardíaco. LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); RA, aurícula derecha (*right atrium*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*).



**FIGURA 221-2. Ondas e intervalos básicos del ECG.** No se muestra el intervalo R-R, o tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos.

de la electrocardiografía: el ECG registra en la superficie cutánea la compleja suma espacial y temporal de los potenciales eléctricos de múltiples fibras del miocardio. Este principio explica las limitaciones inherentes a la *sensibilidad* (la actividad de ciertas regiones cardíacas puede quedar enmascarada o ser demasiado débil como para ser registrada) y *especificidad* del ECG (la misma suma vectorial puede ser consecuencia de un aumento o una pérdida selectiva de fuerzas en direcciones opuestas).

#### FORMAS DE LAS ONDAS E INTERVALOS DEL ECG

Las ondas del ECG se designan con las letras del alfabeto, comenzando por la letra P, que representa la despolarización auricular (fig. 221-2). El complejo QRS representa la despolarización ventricular y el complejo ST-T-U (segmento ST, onda T y onda U), la repolarización ventricular. El punto J es la unión entre el extremo final del complejo QRS y el inicio del segmento ST. La repolarización auricular tiene una amplitud muy reducida como para registrarse, pero se manifiesta en algunas circunstancias como la pericarditis aguda o el infarto auricular.

La morfología de QRS-T en el ECG de superficie se corresponde, en general, con las diferentes fases de los *potenciales de acción* ventriculares registrados simultáneamente en fibras miocárdicas aisladas (registro intracelular) (cap. 225). El ascenso brusco (fase 0) del potencial de acción corresponde al comienzo de QRS. La meseta (fase 2) representa al segmento ST isoelectrónico y la repolarización activa (fase 3) ocurre con la inscripción de la onda T. Los factores que disminuyen la pendiente de la fase 0 al alterar la corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  (p. ej., hipertotasemia o fármacos como quinidina o procainamida) tienden a prolongar la duración del complejo QRS. Los factores que prolongan la fase 2 (amiodarona, hipocalciemía) prolongan el intervalo QT. En cambio, el acortamiento de la repolarización ventricular (fase 2) por acción de la digital o la hiperemía reduce la duración del segmento ST.

El electrocardiograma suele registrarse en un papel milimétrico especial que se divide en cuadros de 1 mm<sup>2</sup>. Puesto que la velocidad de registro del ECG sobre el papel suele ser de 25 mm/s, la división horizontal más pequeña (1 mm) corresponde a 0.04 s (40 ms), mientras que las líneas más gruesas equivalen a 0.20 s (200 ms). En la vertical, la gráfica del ECG mide la amplitud de determinada onda o deflexión (1 mV = 10 mm con la calibración normalizada; los criterios de voltaje que se aplican a la hipertrofia se indican en milímetros). Existen cuatro intervalos ECG básicos: R-R, PR, QRS y QT (fig. 221-2). La frecuencia cardíaca (latidos por minuto [lpm]) se calcula fácilmente midiendo el intervalo entre latidos (R-R) y dividiendo el número de las unidades de tiempo mayores (0.20 s) comprendidas entre las ondas R consecutivas entre 300 o bien el número de unidades pequeñas (0.04 s) entre 1 500. El intervalo PR (normal: 120 a 200 ms) indica el tiempo transcurrido entre las despolarizaciones auricular y ventricular, lo que incluye el retraso fisiológico derivado del estímulo de las células de

la unión AV. El intervalo QRS (normal: 100 a 110 ms o menos) refleja la duración de la despolarización ventricular. El intervalo QT comprende tanto a la despolarización como a la repolarización ventriculares y varía de manera inversamente proporcional a la frecuencia cardiaca. El intervalo QT ajustado a la frecuencia ("corregido") (o QT<sub>c</sub>) se calcula con la fórmula QT<sub>c</sub>=QT/SR que mide normalmente <0.44 s. Algunas fichas bibliográficas hablan de un límite superior normal para QT<sub>c</sub> del orden de 0.43 s en los varones y de 0.45 s en las mujeres.

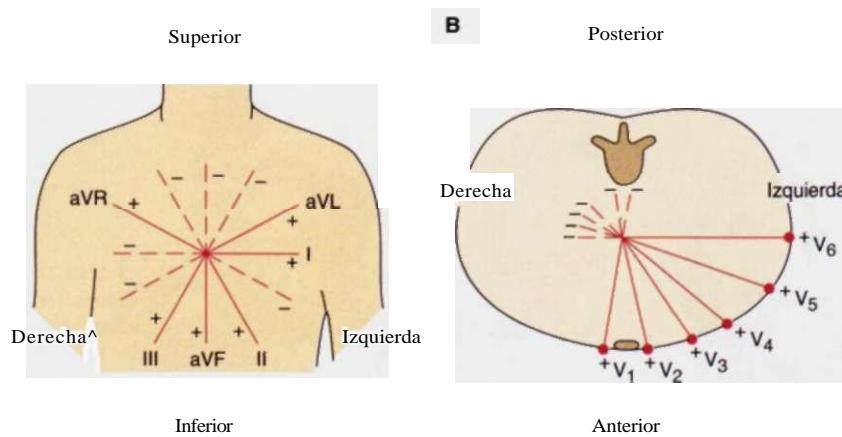
El complejo QRS se subdivide en deflexiones u ondas concretas. Si la deflexión inicial en determinada derivación es negativa, se denomina *onda Q*; si es positiva, se designa como *onda R*. La deflexión negativa que sigue a la onda R se denomina *onda S*. Las ondas positivas o negativas posteriores reciben el nombre de R' y S', respectivamente. Las letras minúsculas (qrs) se utilizan para indicar que la amplitud de las ondas es reducida. Un complejo QRS totalmente negativo se denomina *onda QS*.

#### DERIVACIONES DEL ECG

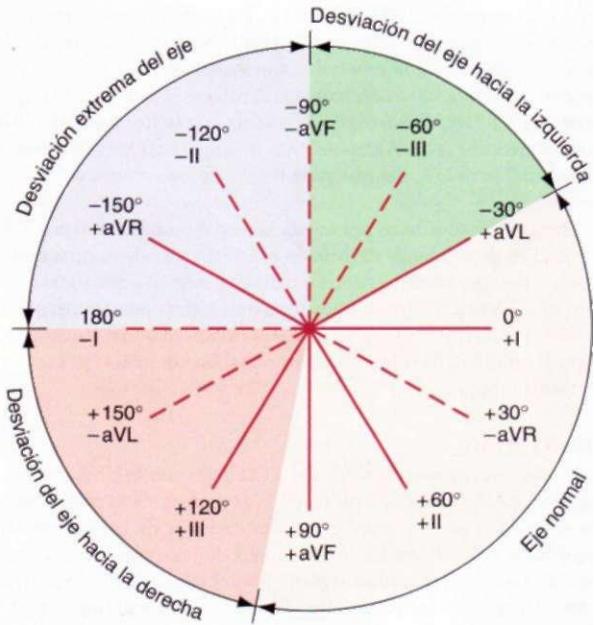
Las 12 derivaciones convencionales del ECG registran la diferencia de potencial entre los electrodos colocados en la superficie de la piel. Estas derivaciones se dividen en dos grupos: seis derivaciones de las extremidades y seis precordiales o torácicas. Las derivaciones de las extremidades registran los potenciales que se transmiten al *plano frontal* (fig. 221-3A), mientras que las precordiales recogen los potenciales del *plano horizontal* (fig. 221-3B). Las seis derivaciones de las extremidades se subdividen, a su vez, en tres *derivaciones bipolares* (I, II y III) y tres *unipolares* (aVR, aVL y aVF). Cada derivación estándar mide la diferencia de potencial entre los electrodos de dos extremidades: derivación I = voltaje de la extremidad superior izquierdo - derecho, derivación II = extremidad inferior izquierda - extremidad superior derecha y derivación III = extremidad inferior izquierda - extremidad superior izquierda. Las derivaciones unipolares miden el voltaje (V) en un determinado lugar con respecto a un electrodo (denominado *electrodo central* o *indiferente*) que tiene un potencial de aproximadamente cero. De ahí, aVR = extremidad superior derecha (*right arm*), aVL = extremidad superior izquierda (*left arm*) y aVF = extremidad inferior izquierda (*left foot*). La letra minúscula *a* indica que estos potenciales unipolares tienen un incremento eléctrico de 50%. El electrodo del pie derecho actúa como tierra. La orientación espacial y la polaridad de las seis derivaciones del plano frontal se representan en el diagrama hexagonal (fig. 221-4).

Las seis derivaciones precordiales unipolares (fig. 221-5) recogen el registro de los electrodos que se colocan en los siguientes lugares: V<sub>1</sub>, cuarto espacio intercostal y paraesternal derecho; V<sub>2</sub>, cuarto espacio intercostal y paraesternal izquierdo; V<sub>3</sub>, entre V<sub>2</sub> y V<sub>4</sub>; V<sub>4</sub>, línea media clavicular, a la altura del quinto espacio intercostal izquierdo; V<sub>5</sub>, línea axilar anterior, al mismo nivel que V<sub>4</sub>, y V<sub>6</sub>, línea media axilar, al mismo nivel que V<sub>5</sub>.

En conjunto, los electrodos de los planos frontal y horizontal ofrecen una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón. Cada derivación se puede comparar con un ángulo diferente de la cámara que "explora" los mismos fenómenos (despolarización y repolarización de las aurículas y ventrículos) desde distintas orientaciones espaciales. El ECG convencional de 12 derivaciones se puede complementar con derivaciones adicionales en circunstancias especiales. Por ejemplo, las derivaciones precordiales derechas V<sub>1,R</sub>, V<sub>2,R</sub>, etcétera, resultan útiles para reconocer la isquemia aguda del ventrículo derecho. Los monitores portátiles y los registros ambulatorios del ECG (Holter) suelen utilizar como base una o dos derivaciones modificadas. La



**FIGURA 221-3. Las seis derivaciones del plano frontal (A) y las seis del plano horizontal (B)** proporcionan una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón.



**FIGURA 221-4.** Las derivaciones del plano frontal (de las extremidades) se representan en un diagrama hexagonal. Cada derivación del ECG tiene una orientación espacial y una polaridad específicas. El polo positivo de cada eje de la derivación (línea continua) y el polo negativo (línea de trazo) se designan según su posición angular con relación al polo positivo de la derivación I ( $0^\circ$ ). El eje eléctrico medio del complejo QRS se mide con respecto a este esquema.

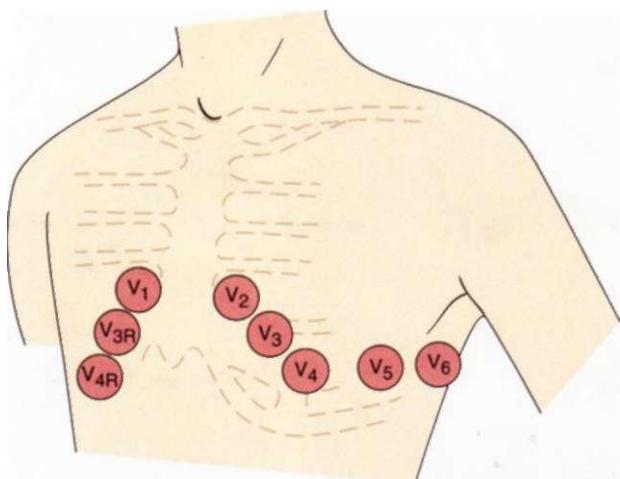
electrocardiografía intracardíaca y las pruebas electrofisiológicas se describen en los capítulos 225 y 226.

La configuración de las derivaciones electrocardiográficas es tal que las deflexiones positivas (hacia arriba) aparecen cuando la onda de despolarización se dirige hacia el polo positivo de dicha derivación, mientras que las negativas lo hacen cuando la onda se propaga hacia el polo negativo. Si la orientación media del vector de despolarización es perpendicular al eje de la derivación, se registra una deflexión bifásica (negativa y positiva).

### ORIGEN DEL ECG NORMAL

#### ONDA P

El vector normal de despolarización de la aurícula se orienta hacia abajo y hacia la izquierda de la persona, lo que indica que la despolarización se dirige desde el nódulo sinusal hacia la aurícula derecha y luego al miocardio de la aurícula izquierda. Puesto que el vector apunta hacia el polo positivo de la derivación II y hacia el negativo de aVR, la onda P normal es positiva en la derivación II y negativa en aVR. En cambio, la activación de la aurícula desde un marcapasos ectópico situado en la porción inferior de una de las



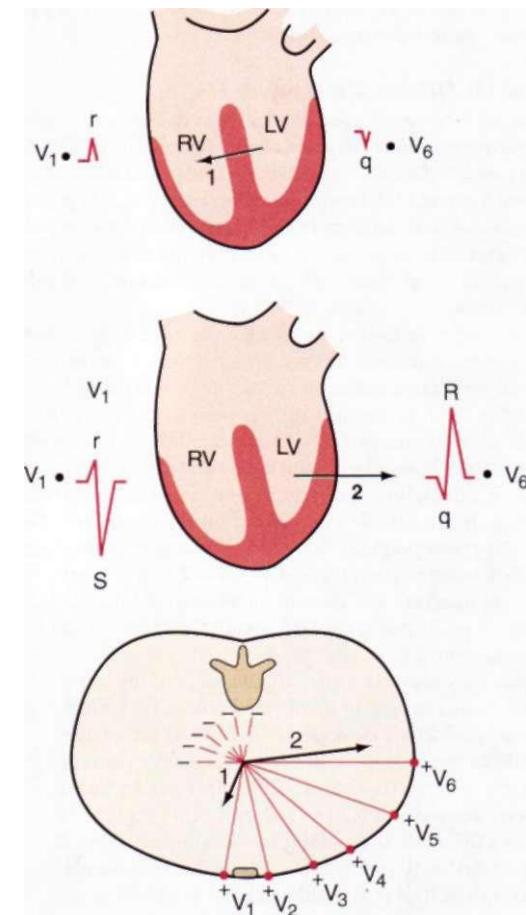
**FIGURA 221-5.** Las derivaciones del plano horizontal (torácicas o precordiales) se obtienen colocando los electrodos en la posición indicada.

aurículas o en la unión AV produce ondas P retrógradas (negativas en D-II y positivas en aVR). La onda P normal en la Vj puede ser bifásica con un componente positivo, lo que refleja la despolarización de la aurícula derecha seguida de un componente negativo pequeño ( $<1 \text{ mm}^2$ ) que refleja la despolarización de la aurícula izquierda.

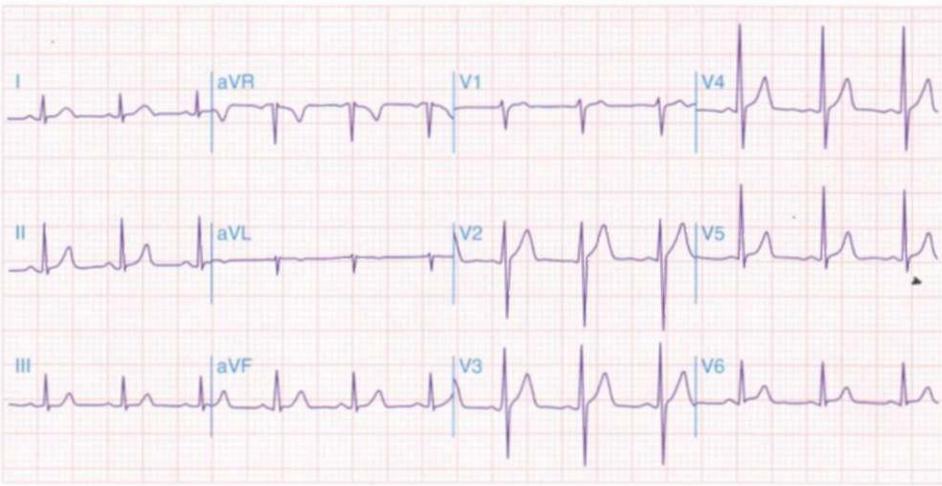
#### COMPLEJO QRS

La despolarización normal del ventrículo equivale a una propagación rápida y continua de los frentes de activación. Este proceso complejo se divide en dos grandes fases secuenciales, cada una representada por un vector medio (fig. 221-6). La primera fase consiste en la despolarización del tabique interventricular de izquierda a derecha (vector 1). La segunda fase obedece a la despolarización simultánea de la masa principal de los ventrículos derecho e izquierdo; normalmente está dominada por el ventrículo de mayor masa, por lo que el vector 2 se dirige hacia la izquierda y atrás. Por eso, la derivación precordial derecha (Vj) registra esta despolarización bifásica en forma de una pequeña deflexión positiva (onda r del tabique) seguida de una gran deflexión negativa (onda S). En cambio, la derivación precordial izquierda V6 registra la misma secuencia con una pequeña deflexión negativa (onda q del tabique) seguida de una deflexión positiva relativamente alta (onda R). Las derivaciones intermedias muestran un aumento relativo de la amplitud de la onda R (propagación normal de la onda R) y una reducción progresiva de la amplitud de la onda S al desplazarse en el tórax de derecha a izquierda. La derivación precordial en la que las ondas S y R tienen aproximadamente la misma amplitud se conoce como *zona de transición* (por lo regular V5 o V6) (fig. 221-7).

El patrón de QRS de las derivaciones de las extremidades varía considerablemente de una persona a otra, dependiendo del *eje eléctrico* de QRS, que



**FIGURA 221-6.** La despolarización ventricular se divide en dos fases fundamentales, que se representan por el vector correspondiente. **A.** La primera fase (flecha 1) indica la despolarización del tabique ventricular, que comienza por la izquierda y se extiende hacia la derecha. Este proceso se representa por la pequeña onda r "del tabique" de la derivación V1 y la pequeña onda q del tabique de V6. **B.** La despolarización simultánea de los ventrículos izquierdo (LV) y derecho (RV) constituye la segunda fase. El segundo vector se orienta hacia la izquierda y hacia atrás, lo que refleja el predominio eléctrico del LV. **C.** Los vectores (flechas) que representan estas dos fases se ilustran en relación con las derivaciones precordiales. (De Goldberger, 2006.)



**FIGURA 221-7. Electrocardiograma normal de una persona sana.** Se aprecia un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto (lpm). El intervalo PR mide 0.16 s; el intervalo QRS (duración), 0.08 s; el intervalo QT, 0.36 s; QTc es de 0.40 s; el eje medio QRS es aproximadamente +70°. Las derivaciones precordiales muestran una propagación normal de la onda R con la zona de transición (onda R = onda S) en la derivación V<sub>1</sub>.

describe la orientación media del vector QRS frente a las seis derivaciones del plano frontal. Normalmente el eje de QRS oscila entre -30 y +100° (fig. 221-4). Si el eje es más negativo que -30° se habla de *desviación hacia la izquierda* y si es más positivo que +100° se denomina de *desviación hacia la derecha*. La desviación del eje hacia la izquierda puede ser una variación normal, pero suele reflejar hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda (bloqueo o hemibloqueo fascicular anterior izquierdo) o infarto de miocardio de la cara inferior. La desviación del eje hacia la derecha también puede suponer una variación normal (sobre todo en los niños y adultos jóvenes) o un hallazgo falso por la colocación invertida de los electrodos en las extremidades superiores. También suele observarse en estados de sobrecarga ventricular derecha (aguda o crónica), infarto de la pared lateral del ventrículo izquierdo, dextrocardia, neumotorax izquierdo o bloqueo fascicular posterior izquierdo.

#### ONDAS T Y U

En condiciones normales, el vector medio de la onda T se orienta más o menos de manera análoga al vector medio de QRS (dentro de un ángulo de 45° en el plano frontal). Puesto que la despolarización y la repolarización son procesos eléctricos opuestos, esta concordancia entre los vectores de las ondas QRS-T indica que la repolarización debe ocurrir en dirección inversa a la despolarización (es decir, del epicardio al endocardio ventricular). La onda U normal es una pequeña deflexión redondeada (<1 mm) que sigue a la onda T y muestra en general su misma polaridad. El aumento patológico de la amplitud de la onda U suele deberse a determinados fármacos (p. ej., dofetilida, amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida, disopiramida) o a hipopotasemia. Las ondas U más prominentes se vinculan con mayor propensión a la taquicardia ventricular polimorfa o taquiarritmia helicoidal (*torsades de pointes*) (cap. 226). La inversión de la onda U en las derivaciones precordiales es patológica y constituye un signo sutil de isquemia.

#### PRINCIPALES ANOMALÍAS ECG

##### DILATACIÓN E HIPERTROFIA CARDIACAS

La sobrecarga de la aurícula derecha (aguda o crónica) aumenta la amplitud de la onda P (>2.5 mm) (fig. 221-8). La sobrecarga de la aurícula izquierda normalmente se acompaña de una onda P bifásica en con un componente negativo ancho o bien una onda P mellada y ancha (>120 ms) en una o más derivaciones de las extremidades (fig. 221-8). Este patrón también se observa en los retrasos de la conducción de la aurícula izquierda si no hay una verdadera dilatación, por lo que se habla más bien de *anomalía auricular izquierda*.

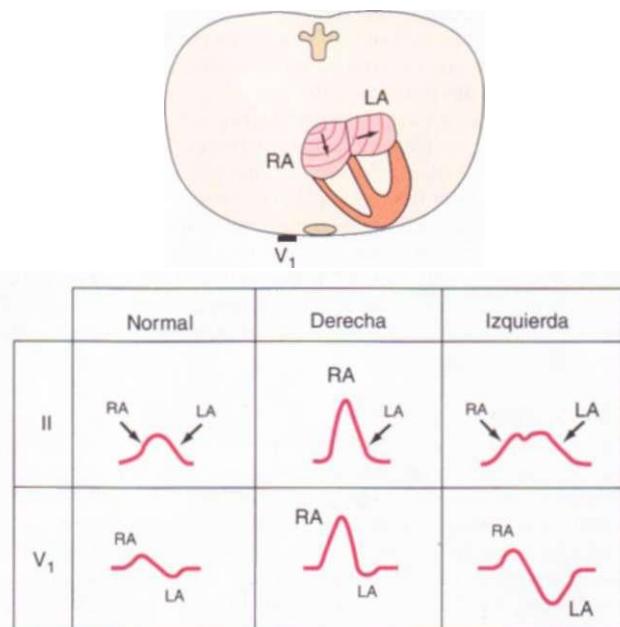
La hipertrofia ventricular derecha por sobrecarga de presión (p. ej., estenosis de la válvula pulmonar o hipertensión arterial pulmonar) se caracteriza por una onda R más o menos alta en V<sub>1</sub> (R > S) generalmente por desviación del eje hacia la derecha (fig. 221-9); otra posibilidad es un patrón QR en V<sub>1</sub>, o V<sub>1</sub>R. También es frecuente observar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones derechas o precordiales medias. Este patrón,

antiguamente llamado "carga" del ventrículo derecho, se atribuye a anomalías en la repolarización muscular por sobrecarga aguda o crónica. En las derivaciones precordiales del lado izquierdo aparecen ondas S prominentes. La hipertrofia ventricular derecha secundaria a una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, que se acompaña de sobrecarga de volumen, suele acompañarse de un bloqueo completo o incompleto de rama derecha con desviación del eje QRS hacia la derecha.

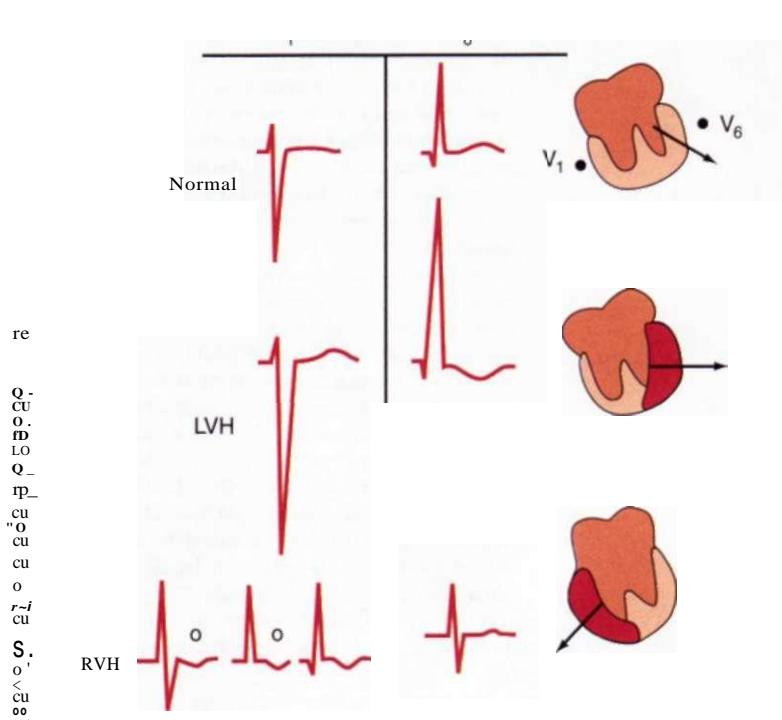
El *cor pulmonale agudo* secundario a embolia pulmonar (cap. 256) se acompaña de un ECG normal o con diversas anomalías. La taquicardia sinusal es la arritmia más frecuente en estos casos, si bien pueden sobrevenir otras taquiarritmias como fibrilación o aleteo auricular. El eje de QRS se desvía hacia la derecha, dando lugar al denominado patrón S;Q,T, (prominencia de la onda S en D-I y de la onda Q en D-III acompañadas de inversión de la onda T en D-III). La dilatación aguda del ventrículo derecho también se acompaña de una propagación deficiente de la onda R y de inversión de la onda T en V<sub>1</sub> a V<sub>6</sub> (sobrecarga ventricular derecha), que simula un infarto agudo de la cara anterior. A veces se observa un defecto de la conducción por el ventrículo derecho.

El *cor pulmonale crónico* secundario a una neumopatía obstructiva (cap. 227) no suele acompañarse de los patrones ECG clásicos de la hipertrofia ventricular derecha expuestos anteriormente. En lugar de ondas R altas en las derivaciones precordiales derechas, la neumopatía crónica suele producir ondas R pequeñas en las derivaciones precordiales derechas o intermedias (propagación lenta de la onda R), en parte por el desplazamiento del diafragma y el corazón hacia abajo. Los complejos de bajo voltaje son frecuentes a causa de la hiperinsuflación pulmonar.

Se han propuesto diferentes criterios de voltaje para la *hipertrofia ventricular izquierda* (fig. 221-9) que se basan en la presencia de ondas R altas en las derivaciones precordiales izquierdas y ondas S profundas en las derechas [p. ej., SV<sub>1</sub> + (RV<sub>5</sub> o RV<sub>6</sub>) > 35 mm]. Asimismo, en las derivaciones con ondas R prominentes se observan alteraciones de la repolarización (depresión de ST e inversión de la onda T) (patrón de sobrecarga del ventrículo izquierdo). Sin



**FIGURA 221-8. La sobrecarga de la aurícula derecha (RA) produce ondas P altas y acuminadas en las derivaciones de las extremidades o en las precordiales. La anomalía auricular izquierda (LA) produce ondas P anchas y, a menudo, con muescas en las derivaciones de las extremidades, y una onda P bifásica en V, con un componente negativo importante que indica despolarización tardía de la LA. (De MK Park, WG Guntheroth: How to Read Pediatric ECGs. 4th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)**

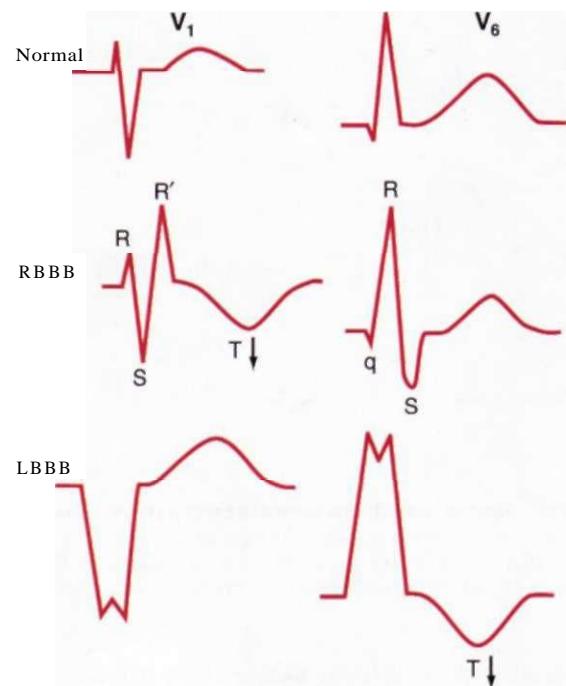


**FIGURA 221-9.** La hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular hypertrophy*, LVH) aumenta la amplitud de las fuerzas eléctricas que se dirigen hacia el plano izquierdo y posterior. Además, las anomalías de la repolarización producen una depresión del segmento ST y una inversión de la onda T en las derivaciones con una onda R prominente. La hipertrofia ventricular derecha (*right ventricular hypertrophy*, RVH) desplaza el vector QRS hacia la derecha, efecto que suele relacionarse con un complejo R, RS o qR en la derivación V<sub>1</sub>. Las derivaciones precordiales derechas muestran, a veces, una inversión de la onda T.

embargo, algunas veces los voltajes precordiales potentes representan una variación normal, especialmente en los deportistas o jóvenes. La hipertrofia ventricular izquierda aumenta el voltaje de las derivaciones de las extremidades con o sin un incremento en el voltaje precordial (p. ej., RaVL + SV<sub>5</sub> > 20 mm en las mujeres y > 28 mm en los varones). La presencia de una anormalidad en la aurícula izquierda aumenta la probabilidad de hipertrofia ventricular izquierda de fondo en los pacientes con voltaje límitrofe. La hipertrofia ventricular izquierda suele degenerar en bloqueo completo o incompleto de la rama izquierda. La sensibilidad de los criterios convencionales de voltaje en la hipertrofia ventricular izquierda disminuye en los sujetos obesos y en los fumadores. Los datos ECG de hipertrofia ventricular izquierda constituyen un marcador incierto de aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, incluso la muerte súbita. Sin embargo, a causa de los resultados falsos positivos o negativos del ECG, la utilidad de esta técnica para el diagnóstico de la dilatación auricular o ventricular es limitada y se requiere de información de carácter más definitivo, como la que aporta la ecocardiografía (cap. 222).

#### BLOQUEOS DE RAMA

La deficiencia intrínseca de la conducción por las ramas izquierda o derecha (anomalías de la conducción intraventricular) provoca una prolongación del intervalo QRS. Cuando existe un bloqueo completo de rama, el intervalo QRS mide > 120 ms; si el bloqueo es incompleto, varía entre 100 y 120 ms. El vector QRS suele orientarse en la dirección de la región miocárdica donde se retrasa la despolarización (fig. 221-10). Por consiguiente, cuando se produce un bloqueo de rama derecha, el vector terminal QRS se orienta hacia la derecha y adelante ( $rSR'$  en V<sub>1</sub> y  $qRS$  en V<sub>5</sub>, en un caso típico). El bloqueo de rama izquierda altera tanto la fase precoz como la tardía de la despolarización ventricular. El vector QRS principal se dirige hacia la izquierda y atrás. Además, en estos pacientes se altera el patrón de activación precoz del tabique de izquierda a derecha, de manera que la despolarización del tabique se lleva a cabo de derecha a izquierda. En consecuencia, el bloqueo de rama izquierda origina complejos anchos y predominantemente negativos (QS) en V<sub>1</sub> y positivos (R) en V<sub>5</sub>. En casi todos los pacientes que portan un marcapasos electrónico en el



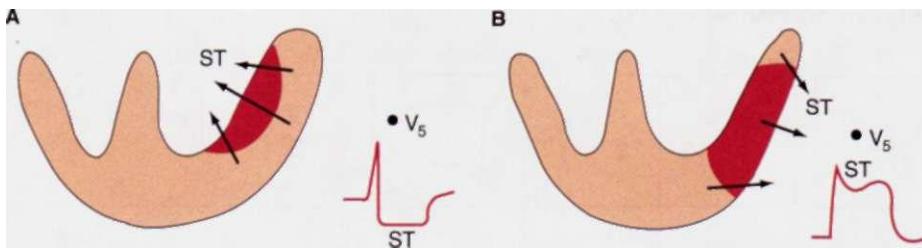
**FIGURA 221-10.** Comparación del patrón QRS-T característico del bloqueo de la rama derecha del haz de His (*rightbundle branch block*, RBBB) y bloqueo de la rama izquierda del haz de His (*left bundle branch block*, LBBB) en comparación con un trazo normal en las derivaciones V<sub>1</sub> y V<sub>5</sub>. Obsérvese la inversión secundaria de la onda T (*flechas*) en las derivaciones con complejo rSR' con RBBB y en las derivaciones con una onda R ancha con bloqueo de la rama izquierda del haz de His.

ventrículo derecho se observa un patrón idéntico al del bloqueo de rama derecha precedido de una espiga marcada por el retraso relativo de la activación del ventrículo izquierdo.

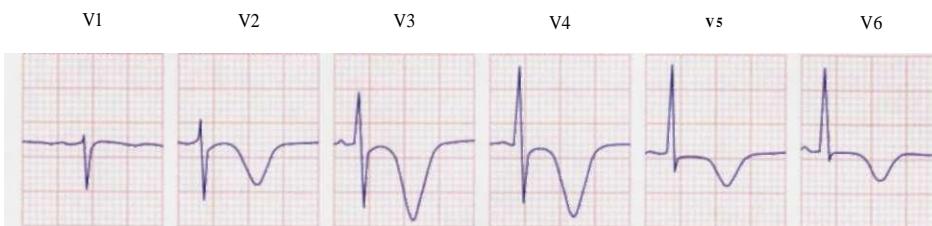
En diversas situaciones puede ocurrir un bloqueo de rama. En las personas sin una lesión cardiaca estructural resulta más frecuente el bloqueo de rama derecha que el de rama izquierda. El bloqueo de rama derecha aparece también en ciertas enfermedades cardíacas congénitas (p. ej., comunicación interauricular) y adquiridas (p. ej., vasculares, isquémicas). El bloqueo de rama izquierda es, a menudo, indicador de una de cuatro enfermedades de fondo que aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular: coronariopatía (frecuentemente con alteraciones de la función ventricular izquierda), hipertensión prolongada, valvulopatía aórtica grave o miocardiopatía. Los bloqueos de rama pueden ser crónicos o intermitentes y algunas veces guardan relación con la frecuencia cardiaca: por ejemplo, a menudo aparecen cuando la frecuencia cardiaca supera cierto valor crítico.

Los bloqueos de rama y las alteraciones de la despolarización secundarias a marcapasos artificiales no sólo afectan a la despolarización ventricular (QRS), sino que también se acompañan, de manera característica, de alteraciones secundarias de la repolarización (ST-T). En el bloqueo de rama, la polaridad de la onda T es normalmente opuesta a la última desviación del QRS (fig. 221-10). Esta discordancia de los vectores de la onda QRS-T es causada por la alteración de la secuencia de repolarización secundaria a la modificación de la despolarización. Por el contrario, las anomalías primarias de la repolarización son independientes de las variaciones del QRS y se deben a alteraciones reales en las propiedades eléctricas de las propias fibras miocárdicas (p. ej., el potencial de membrana de reposo o la duración del potencial de acción) no sólo a los cambios en la secuencia de repolarización. La isquemia, el desequilibrio electrolítico y los fármacos como la digital provocan cambios primarios y secundarios de la onda T. Por ejemplo, la inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas con bloqueo de rama izquierda o en las derivaciones precordiales izquierdas con bloqueo de rama derecha constituye un indicador importante de isquemia de fondo o de otras alteraciones. En el patrón de Brugada se observa una anormalidad distintiva que simula un bloqueo de rama derecha con elevación del segmento ST en las derivaciones torácicas del lado derecho (cap. 226).

Los bloqueos parciales (fasciculares o "hemibloqueos") de la rama izquierda (bloqueo fascicular izquierdo anterior o posterior) no suelen prolongar demasiado el intervalo QRS, pero se acompañan de desviación del eje en el plano



**FIGURA 221-11.** La isquemia aguda produce una corriente de lesión. Cuando predomina la isquemia subendocárdica (**A**) el vector ST resultante se dirige hacia la cara interna del ventrículo afectado y la cavidad ventricular. Por eso, las derivaciones situadas por encima registran una depresión de ST. Cuando la isquemia afecta a la capa ventricular externa (**B**) (lesión transmural o epicárdica), el vector ST se dirige hacia fuera. Las derivaciones situadas por encima registran una elevación de ST.



**FIGURA 221-12.** La isquemia grave de la pared anterior (con o sin infarto) puede causar una inversión importante de la onda T en las derivaciones precordiales. Este patrón en ocasiones se relaciona con una estenosis grave de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda.

frontal (hacia la izquierda o derecha, respectivamente). Algunas veces se observa una combinación más compleja de bloqueos fasciculares y de rama que se extienden hasta ambas ramas, derecha e izquierda. Algunos ejemplos de *bloqueo bifascicular* son bloqueo de rama derecha por hemibloqueo posterior, bloqueo de rama derecha por hemibloqueo anterior y bloqueo completo de la rama izquierda. El bloqueo bifascicular crónico en una persona asintomática tiene pocas posibilidades de desencadenar un bloqueo AV pronunciado. En cambio, un bloqueo bifascicular reciente en un paciente con un infarto agudo de la cara anterior del miocardio tiene muchas posibilidades de evolucionar hasta bloqueo cardíaco completo. La alternancia de bloqueo de rama izquierda y derecha constituye un signo de *enfermedad trifascicular*. Sin embargo, la presencia de un intervalo PR prolongado y de bloqueo bifascicular no indica necesariamente un problema trifascicular, puesto que esta combinación también se observa en las enfermedades del nódulo AV con bloqueo bifascicular. Los retrasos en la conducción intraventricular también se deben a factores extrínsecos (efectos adversos) que demoran la conducción ventricular, especialmente la hipertotasimia o ciertos fármacos (antiarrítmicos tipo 1, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas).

La prolongación del complejo QRS no implica siempre un retraso de la conducción, sino que algunas veces obedece a la *preexcitación* de los ventrículos por una vía anómala, como sucede con el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (cap. 226) y sus variaciones. La tríada diagnóstica del síndrome WPW consta de complejo QRS ancho acompañado de intervalo PR relativamente corto y a desvanecimiento de la porción inicial del QRS (onda delta); esta última es consecuencia de la activación aberrante del miocardio ventricular. La presencia de la vía anómala predispone a las taquiarritmias supraventriculares por reentrada.

#### ISQUEMIA E INFARTO DE MIOCARDIO

(Véase también el cap. 239.) El ECG representa la base para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica aguda y crónica. Los hallazgos dependen de varios factores fundamentales: la naturaleza del proceso [reversible (es decir, isquemia) o irreversible (es decir, infarto)], la duración (aguda o crónica), la extensión (transmural o subendocárdica) y la localización (anterior o inferoposterior), así como de la presencia de otras anomalías agregadas (hipertrofia ventricular, defectos de conducción).

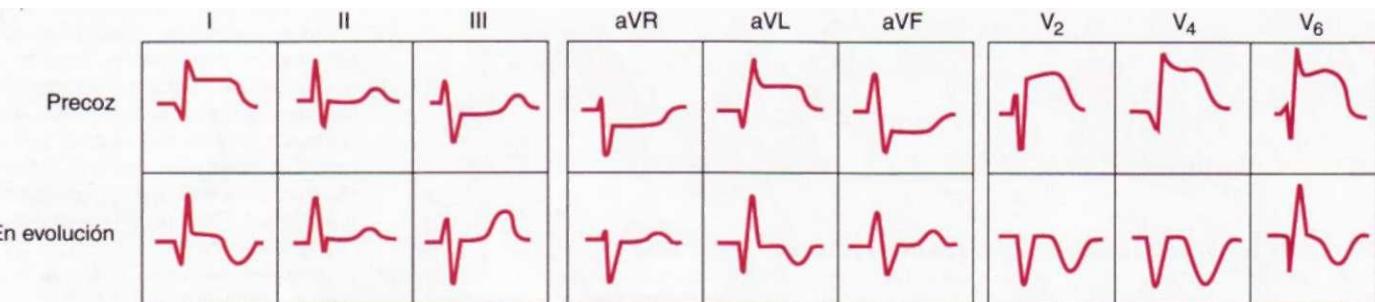
La isquemia ejerce un efecto complejo y supeditado al tiempo sobre las propiedades eléctricas de las células miocárdicas. La isquemia aguda y grave reduce el potencial de reposo de la membrana y acorta la duración del potencial de acción. Estos cambios establecen un gradiente de voltaje entre las zonas normal e isquémica. En consecuencia, la corriente fluye entre estas regiones. Las corrientes denominadas de lesión aparecen en el ECG superficial como una desviación del segmento ST (fig. 221-11). Si la isquemia aguda es

transmural, el vector ST suele desviarse en la dirección de las capas externas (epicárdicas), provocando elevación del segmento ST y, a veces en las primeras fases de la isquemia, ondas T agudas y positivas sobre la zona isquémica. Si la isquemia queda confinada fundamentalmente al *subendocardio*, el vector ST se desvía de forma característica hacia el tejido subendocárdico y la cavidad ventricular, de modo que las derivaciones situadas por encima (p. ej., precordiales anteriores) muestran depresión del segmento ST (con elevación de ST en V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>). Existen múltiples factores que modifican la amplitud de las desviaciones isquémicas agudas del segmento ST. La elevación o depresión profunda del ST en varias derivaciones suele indicar una isquemia muy grave. Desde el punto de vista clínico, la división del infarto agudo de miocardio en dos tipos (con o sin elevación del segmento ST) resulta de gran utilidad, ya que el tratamiento basado en la reperfusión inmediata sólo resulta eficaz en el primer caso.

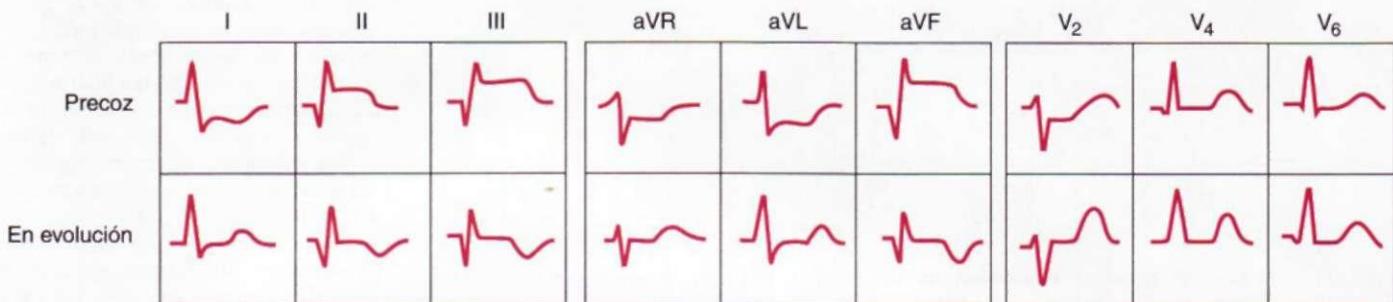
Las derivaciones electrocardiográficas son de mayor utilidad para ubicar las regiones de isquemia con elevación de ST que sin elevación de ST. Así, por ejemplo, la isquemia transmural aguda de la pared anterior (incluso la apical y lateral) se refleja en elevación del segmento ST o aumento de la positividad de las ondas T en una o varias derivaciones precordiales (V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>) y en las derivaciones I y aVL. La isquemia de la cara inferior induce cambios en las derivaciones II, III y aVE. La isquemia de la pared posterior se reconoce indirectamente por una depresión *recíproca* del segmento ST en las derivaciones V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>. En algunos infartos de la cara inferior se registra también depresión prominente y recíproca del segmento ST en estas derivaciones, sobre todo cuando existe extensión a la pared posterior o lateral. La isquemia del ventrículo derecho suele producir elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 221-5). Cuando el primer signo de infarto agudo es la elevación isquémica del segmento ST, al cabo de unas horas o días esta anomalía se acompaña de inversión de la onda T y a menudo de ondas Q en las mismas derivaciones. (La inversión de la onda T secundaria a la isquemia en evolución o crónica se corresponde con la prolongación de la repolarización y suele acompañarse de QT largo.) La isquemia transmural reversible por vasospasmo coronario (angina variante de Prinzmetal) provoca elevación transitoria del segmento ST sin ondas Q. Otras veces las elevaciones del segmento ST desaparecen por completo en cuestión de minutos o bien son seguidas por inversión de la onda T que persiste durante horas o incluso días, dependiendo de la gravedad y duración de la isquemia. Los enfermos con dolor precordial de origen isquémico que se acompaña de inversión profunda de la onda T en varias derivaciones precordiales (p. ej., V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>), con o sin elevación de las enzimas cardíacas, normalmente presentan una obstrucción del territorio coronario de la rama descendente anterior (fig. 221-12). En cambio, aquéllos con una inversión anómala basal de la onda T a veces exhiben normalización (seudonormalización) de la onda T durante los episodios de isquemia transmural aguda.

En el infarto, a menudo aparecen cambios de despolarización (QRS) con anormalidades de la repolarización (ST-T). La necrosis de suficiente tejido miocárdico reduce la amplitud de la onda R o bien produce ondas Q francamente anormales en las derivaciones anteriores o inferiores (fig. 221-13). Antiguamente las ondas Q anormales se consideraban signos de infarto transmural y se creía que los infartos subendocárdicos no producían ondas Q. Sin embargo, varios estudios de correlación electrocardiográfica detallada indican que los infartos transmurales pueden cursar sin onda Q y que los subendocárdicos (no transmurales) algunas veces se acompañan de ondas Q. Por consiguiente, es preferible clasificar a los infartos como lesiones "con onda Q" o "sin onda Q". Los principales cambios agudos del ECG en los síndromes de cardiopatía isquémica se resumen de forma esquemática en la figura 221-14. La pérdida de las fuerzas de despolarización por un infarto posterior o lateral ocasiona un aumento recíproco en la amplitud de la onda R en las derivaciones V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub>, sin ondas Q diagnósticas en ninguna de las derivaciones convencionales. El infarto auricular se acompaña de desviaciones del segmento PR

## Secuencia ECG del infarto de la cara anterior con onda Q



## Secuencia ECG del infarto de la cara inferior con onda Q



**FIGURA 221-13. Secuencia de los cambios de despolarización y repolarización** en (A) el infarto agudo de la cara anterior con onda Q y (B) de la cara inferior con onda Q. En los infartos de la pared anterior, la elevación de ST en las derivaciones I,

aVL y precordiales se acompaña de una depresión recíproca en las derivaciones II, III y aVF. Por el contrario, el infarto agudo de la cara inferior (o posterior) se vincula con depresión recíproca del ST en las derivaciones V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>. (De Goldberger, 2006.)

(producidas por una corriente de lesión auricular), cambios de la morfología de la onda P o arritmias auriculares.

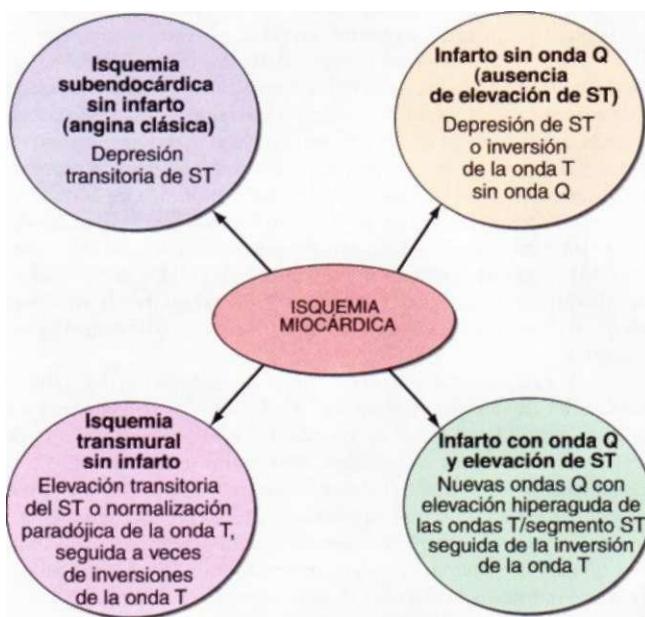
Durante las semanas o meses que siguen al infarto estos cambios ECG persisten o empiezan a resolverse. La normalización completa del ECG después de un infarto con onda Q es infrecuente, pero puede ocurrir, sobre todo con los infartos más pequeños. En cambio, la elevación del segmento ST que persiste durante varias semanas o meses después del infarto con onda Q suelen corresponderse con una alteración grave de la movilidad parietal (zona aci-

nética o discinética), aunque no siempre se trata de un aneurisma ventricular manifiesto.

Los cambios ECG producidos por la isquemia aparecen espontáneamente o bien son provocados por el ejercicio (prueba ECG de esfuerzo) (cap. 237). En los enfermos con cardiopatía isquémica grave, la prueba de esfuerzo suele revelar signos de isquemia subendocárdica (depresión horizontal o en declive del ST en varias derivaciones). La elevación del segmento ST durante el ejercicio es más común en los infartos con onda Q. Este cambio de la repolarización no indica necesariamente isquemia activa, sino que en general se debe a una anomalía del movimiento de la pared ventricular. De todas maneras, en los enfermos *sin* infarto previo la elevación transitoria del segmento ST con el ejercicio constituye un signo fidedigno de isquemia transmural.

El ECG tiene una serie de limitaciones importantes, tanto de sensibilidad como de especificidad, para establecer el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Aunque un ECG normal aislado no descarta la posibilidad de isquemia ni de infarto agudo, un ECG normal *durante* un infarto agudo es un acontecimiento muy poco frecuente. El dolor precordial prolongado sin alteraciones ECG diagnósticas obliga a considerar otras causas de dolor de origen no coronario (cap. 13). Además, los cambios diagnósticos de la isquemia aguda o en evolución suelen enmascararse por la presencia de bloqueo de rama izquierda, patrones de marcapasos eléctricos ventriculares o preexcitación WPW. Por otro lado, los médicos tienden a diagnosticar un número excesivo de isquemias o infartos por la presencia de elevación o depresión del segmento ST, inversión de la onda T, ondas T muy positivas u ondas Q que *no* se deben a una cardiopatía isquémica (patrones de seudoinfarto). Así, por ejemplo, se observan elevaciones del segmento ST que simulan una isquemia en la pericarditis aguda o la miocarditis aguda y como variación normal (patrón de "repolarización precoz") o en otras afecciones diversas (cuadro 221-1). De forma similar, las ondas T altas y positivas no siempre indican una alteración isquémica hiperaguda, sino que a veces representan una variación normal, hipertotasemia, accidente vascular cerebral o sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo por insuficiencia mitral o aórtica, entre otras causas.

Los pacientes con bloqueo de rama izquierda o hipertrofia ventricular izquierda a menudo exhiben elevación del segmento ST y ondas T acuminadas y positivas en las derivaciones V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub>, en ausencia de isquemia. El diagnóstico diferencial de las ondas Q (cuadro 221-2) comprende variaciones fisiológicas o posturales, hipertrofia ventricular, lesión miocárdica aguda o crónica de origen no coronario, miocardiopatía hipertrófica y trastornos de la conducción ventricular. La digoxina, hipertrofia ventricular, hipopotasemia y otros factores



**FIGURA 221-14. Variabilidad de los patrones ECG con isquemia miocárdica.** El ECG puede ser normal o mostrar anomalías inespecíficas. Además, estas categorías no se excluyen mutuamente. Así, un infarto sin elevación de ST puede evolucionar hacia un infarto con onda Q, una elevación del ST puede seguirse de un infarto sin onda Q o bien las depresiones del ST con inversión de la onda T pueden acabar evolucionando a un infarto con onda Q. (De Goldberger, 2006.)

- Isquemia/infarto del miocardio
- Isquemia transmural sin infarto (angina de Prinzmetal y posiblemente síndrome de tako-tsubo)
- Infarto agudo del miocardio
- Estado posterior al infarto miocárdico (perfil de aneurisma ventricular)
- Pericarditis aguda
- Variante normal (patrón de "repolarización temprana")
- Hipertrofia ventricular izquierda/bloqueo de la rama izquierda del haz de His
- Otras (raras)
  - Patrón de Brugada (perfil similar a bloqueo de la rama derecha del haz de His con elevaciones ST en las derivaciones precordiales derechas)<sup>a</sup>
  - Antiarrítmicos de clase 1C°
  - Cardioversión con DC
  - Hipercalemia<sup>b</sup>
  - Hiperpotasiemia<sup>c</sup>
  - Hipotermia (onda J/onda de Osborn)
  - Lesión del miocardio
    - Miocarditis
    - Tumor que invade el ventrículo izquierdo
    - Traumatismo ventricular

<sup>a</sup> Por lo común se localiza en V<sub>1</sub>, -V<sub>2</sub> o V<sub>3</sub>.

**Fuente:** modificado de Goldberger, 2006.

originan en ocasiones una depresión del segmento ST que simula una isquemia subendocárdica. La inversión llamativa de la onda T acompaña también a la hipertrofia ventricular, miocardiopatía, miocarditis y accidentes vasculares cerebrales (especialmente hemorragia intracranal), entre otros trastornos.

#### FACTORES METABÓLICOS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Diversas alteraciones metabólicas y ciertos fármacos modifican el ECG y producen cambios particularmente en la repolarización (ST-T-U) y, en ocasiones, prolongación de QRS. Algunas alteraciones electrolíticas muy graves se diagnostican y vigilan a través del ECG. La *hiperpotasiemia* desencadena una secuencia de cambios (fig. 221-15) que comienza con ondas T anchas y acuminadas (en tienda de campaña). Si la concentración extracelular de K<sup>+</sup> aumenta, aparecen alteraciones de la conducción AV, disminución de la amplitud de la onda P y aumento del intervalo QRS. La *hiperpotasiemia* grave provoca paro cardíaco con un mecanismo sinusoidal lento (patrón de "onda sinusal"), seguido de asistolia. La *hipopotasiemia* (fig. 221-16) prolonga la repolarización ventricular y se acompañan menudo de ondas U prominentes. El intervalo QT se prolonga también con los fármacos que aumentan la duración del potencial de acción ventricular: antiarrítmicos tipo I A y similares (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) y tipo III [amiodarona (fig. 221-16), sotalol, ibutilida]. Asimismo, en los pacientes con hemorragia craneal, principalmente subaracnoidea, se observa

- Factores fisiológicos o posturales
- Ondas q "del tabique" como variación normal
- Ondas Q en V<sub>1</sub>, aVL, III y aVF como variación normal
- Neumotorax izquierdo o dextrocardia: pérdida de la propagación lateral de la onda R

#### Lesión o infiltración del miocardio

- Procesos agudos: isquemia o infarto de miocardio, miocarditis, hiperpotasiemia

- Procesos crónicos: infarto de miocardio, miocardiopatía idiopática, miocarditis, amiloidosis, tumores, sarcoidosis, esclerodermia, enfermedad de Chagas, quiste equinocáscico

#### Hipertrofia/dilatación ventricular

- Ventrículo izquierdo (escasa propagación de la onda R°)

- Ventrículo derecho (propagación inversa de la onda R° o escasa propagación de la onda R, sobre todo en la neuropatía obstructiva crónica)

- Miocardiopatía hipertrófica (puede simular un infarto anterior, inferior, posterior o lateral)

#### Anomalías de la conducción

- Bloqueo de rama izquierda (escasa propagación de la onda R°)

- Patrón de Wolff-Parkinson-White

<sup>a</sup> Onda R pequeña o ausente en las derivaciones precordiales derechas o intermedias.

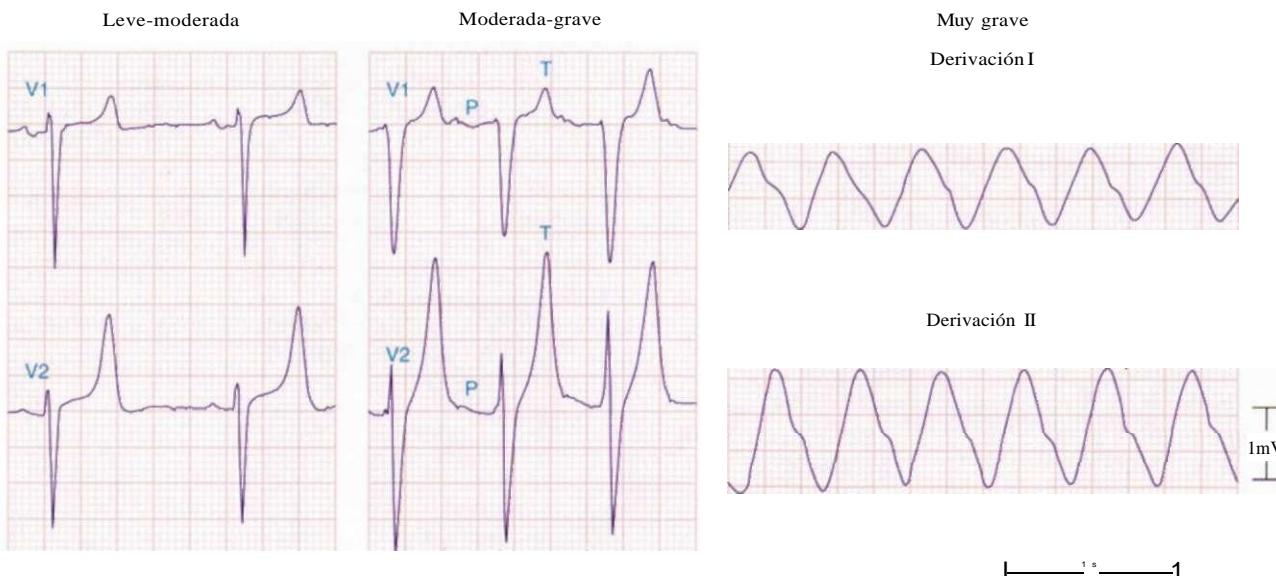
<sup>b</sup> Reducción progresiva de la amplitud de la onda R desde V<sub>1</sub> hasta las derivaciones precordiales medias o laterales.

**Fuente:** tomado de Goldberger, 2006.

un intervalo QT muy prolongado acompañado en ocasiones de inversión profunda de la onda T (patrón de "onda T del accidente vascular cerebral") (fig. 221-16). La *hipotermia* sistémica también prolonga la repolarización, generalmente con elevación convexa del punto J que es distintiva (onda de Osborn). La *hipocalcemia* prolonga el intervalo QT (porción ST), mientras que la *hipercalcemia* lo acorta (fig. 221-17). Los glucósidos de la digital también acortan el intervalo QT y suelen producir una deformación característica en cucharón del complejo ST-T (*efecto digitálico*).

Existen muchos otros factores que provocan cambios ECG, especialmente alteraciones de la repolarización ventricular. El aplanamiento de la onda T, la inversión mínima de la onda T o la depresión discreta del segmento ST ("cambios inespecíficos de la onda ST-T") se observan en diversas alteraciones electrolíticas y del equilibrio acidobásico, enfermedades infecciosas, enfermedades del sistema nervioso central, alteraciones endocrinas, tratamiento con gran cantidad de fármacos, isquemia, hipoxia y prácticamente cualquier anomalía cardiopulmonar. Los cambios sutiles del segmento ST-T pueden indicar isquemia, pero las variaciones inespecíficas y transitorias de la repolarización también aparecen después de una comida o con cambios posturales (ortostáticos), hiperventilación o ejercicio en personas sanas.

#### Hiperpotasiemia



**FIGURA 221-15. El cambio electrocardiográfico inicial en la hipertrofia ventricular izquierda suele ser la presencia de ondas T acuminadas. A medida que aumenta la concentración sérica de potasio, los complejos QRS se ensanchan, la amplitud de las ondas P**

disminuye e incluso pueden desaparecer y por último aparece un patrón sin ondas que desencadena asistolia a menos que se administre tratamiento de urgencia. (De Goldberger, 2006.)

## Hipopotasemia



## Hipotermia



## Amiodarona



## Sobredosis de triptílico



## Hemorragia subaracnoidea



**FIGURA 221-16.** Diversos trastornos metabólicos, efectos de medicamentos y otros factores retardan la repolarización ventricular con prolongación de QT y ondas U prominentes. La prolongación excesiva de la repolarización, en particular por hipopotasemia, canalopatía hereditaria o determinados fármacos, indica una mayor susceptibilidad a la taquicardia helicoidal (cap. 226). La hipotermia generalizada se acompaña de una giba distintiva en el punto J (onda de Osborn, flecha) por alteraciones en el potencial de acción ventricular. Adviértase la prolongación de QRS y QT junto con la taquicardia sinusal en caso de sobredosis de un antidepresivo tricíclico.

## ALTERNANCIA ELÉCTRICA

La alternancia eléctrica, es decir, la alternancia de uno o más de los componentes de la señal ECG de un latido a otro, es una respuesta cardiovascular frecuente y no lineal ante diferentes estímulos nocivos. Por ejemplo, la alternancia eléctrica completa (P-QRS-T) con taquicardia sinusal es un signo más o menos específico de derrame pericárdico generalmente acompañado de taponamiento cardiaco. El mecanismo se basa en el movimiento basculante periódico del corazón dentro del derrame con una frecuencia que se corresponde exactamente con la mitad de la frecuencia cardíaca. La alternancia de repolarización (ST-T u onda U) constituye un signo de inestabilidad eléctrica y a veces precede a la fibrilación ventricular.

## INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL ECG

El análisis exacto del ECG requiere meticulosidad y cuidado, y siempre se debe tener en cuenta la edad del paciente, el sexo y la situación clínica. Por

ejemplo, es más probable que una inversión de la onda T en las derivaciones V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub> constituya una variación normal en una mujer adulta, joven y sana ("patrón persistente de la onda T juvenil") que un hallazgo similar en un varón anciano con dolor torácico. Del mismo modo, la probabilidad de que la depresión del segmento ST, que se produce durante la prueba de esfuerzo, represente una isquemia depende, en parte, de los antecedentes de enfermedad coronaria del enfermo.

Muchos de los errores en la interpretación del ECG son errores de omisión, por lo que es esencial una interpretación sistematizada, analizando cuidadosamente los siguientes 14 apartados en cada ECG: 1) estandarización (calibración) y aspectos técnicos, lo que comprende la colocación de los electrodos y los artefactos; 2) ritmo; 3) frecuencia cardíaca; 4) intervalo PR/conducción AV; 5) intervalo QRS; 6) intervalo QT/QT<sub>c</sub>; 7) media del eje eléctrico de QRS; 8) ondas P; 9) voltajes QRS; 10) recorrido de la onda R precordial; 11) ondas Q anormales; 12) segmentos ST; 13) ondas T, y 14) ondas U.

Únicamente cuando se han analizado todos estos puntos se puede formular la interpretación. Cuando procede, se mencionan las correlaciones o inferencias clínicas de mayor importancia clínica. Por ejemplo, la combinación de una anomalía auricular izquierda (dilatación) con signos de hipertrrofia ventricular derecha indica estenosis mitral.

La taquicardia sinusal con bajos voltajes obliga a considerar un taponamiento pericárdico o neuropatía obstructiva crónica. La taquicardia sinusal con QRS y QT-(U) prolongados apunta a una intoxicación por antidepresivos tricíclicos (fig. 221-16). La trífida compuesta por ondas T acuminadas (hipopotasemia), QT prolongado por alargamiento del segmento ST (hipocalciemia) e hipertrrofia ventricular izquierda (hipertensión sistémica) sugiere insuficiencia renal crónica. Es indispensable la comparación con electrocardiogramas previos. El diagnóstico y el tratamiento de las arritmias cardíacas y las alteraciones de la conducción se describen en los capítulos 225 y 226.

## ELECTROCARDIOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

El empleo de los sistemas electrocardiográficos computadorizados se está extendiendo cada vez más. Los sistemas digitales permiten almacenar y recuperar cómoda e inmediatamente miles de registros ECG. A pesar de los avances, la interpretación informatizada del ECG adolece de graves limitaciones. La lectura incompleta o imprecisa es más frecuente en casos de arritmias o anomalías complejas. Por eso, no se debe aceptar la interpretación computadorizada (que comprende el cálculo de los intervalos elementales) sin que el médico revise cuidadosamente el electrocardiograma.

## LECTURAS ADICIONALES

ASHLEY EA et al: An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 44:55, 2001

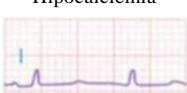
GOLDBERGER AL: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 7th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006

GUGLIN MF, THATAI D: Common errors in computer electrocardiogram interpretation. *Int J Cardiol* 106:232, 2006

MIRVIS DM, GOLDBERGER AL: Electrocardiography, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

SURAWICZ B, KNILANS TK: *Chou's Electrocardiography in Clinical Practice*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2001

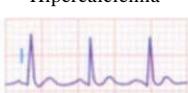
## Hipocalciemia



## Normal



## Hipercalcemia



QT 0.48 s  
QT<sub>c</sub> 0.52

QT 0.36 s  
QT<sub>c</sub> 0.41

QT 0.26 s  
QT<sub>c</sub> 0.36

**FIGURA 221-17.** Prolongación del intervalo Q-T (porción del segmento ST), característica de la hipocalciemia. La hipercalcemia acorta el segmento ST y el intervalo QT.

Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons,  
James F. Glockner, A. Jamil Tajik

Las técnicas imanológicas cardiovasculares han facilitado notablemente la práctica de la cardiología en los últimos decenios. Por medio de la ecocardiografía bidimensional (2D) se visualiza el corazón directamente con aparatos de ecografía de tiempo real y se obtiene una evaluación instantánea del miocardio, las cavidades cardiacas, las válvulas, el pericardio y los grandes vasos. La ecocardiografía Doppler mide la velocidad de los eritrocitos en movimiento y se ha convertido en una opción incruenta del cateterismo cardíaco para la evaluación hemodinámica. La ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) supone un nuevo método de imagen de alta resolución para observar las estructuras posteriores del corazón, en especial la aurícula izquierda, la válvula mitral y la aorta. La cardiología nuclear utiliza isótopos para determinar la perfusión y la función del miocardio y ha contribuido enormemente a la evaluación de los pacientes con cardiopatía isquémica. Por medio de las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se puede definir con gran resolución la estructura y la función del corazón. Son de gran utilidad para el examen de masas cardiacas, el pericardio y los grandes vasos. En la actualidad es posible por medio de pruebas de esfuerzo con resonancia magnética examinar tanto la función como la irrigación de los ventrículos. La detección de calcificación coronaria por medio de TAC así como la visualización directa de las arterias coronarias por medio de angiografía por tomografía computadorizada (*computed tomography angiography*, CTA) son cada vez de mayor utilidad en pacientes en quienes se sospecha arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD). En este capítulo se presenta un panorama de los conceptos básicos de estas modalidades de estudios por imágenes cardiacas, así como las indicaciones clínicas para cada procedimiento. Las ilustraciones en este capítulo se complementan con imágenes en "tiempo real" y otras estáticas en el capítulo e20.

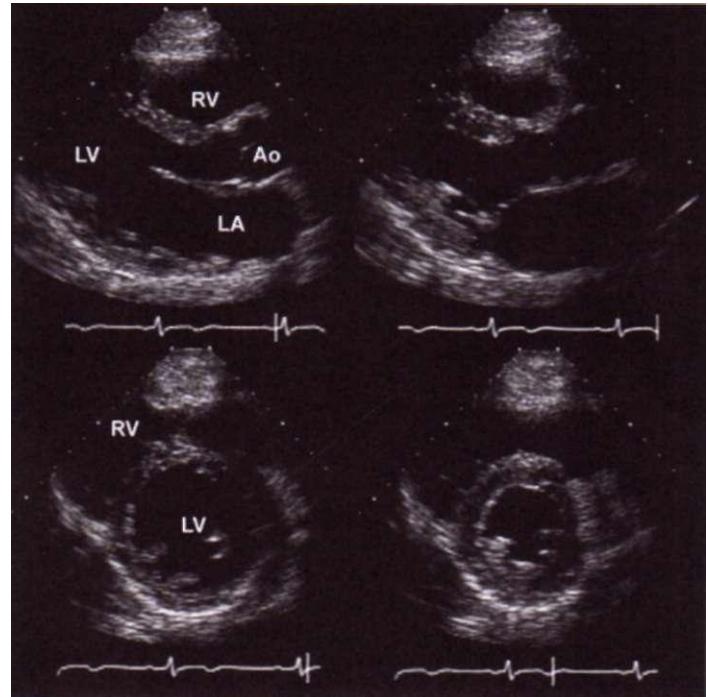
## ECOCARDIOGRAFÍA

### ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL

**Principios fundamentales.** La ecocardiografía bidimensional se basa en la reflexión del ultrasonido sobre las estructuras cardiacas (cuadro 222-1). El ecocardiograma transtorácico (*transthoracic echocardiogram*, TTE) se efectúa colocando un transductor manual directamente sobre la pared torácica. En determinados pacientes se lleva a cabo una ecocardiografía transesofágica, en la que se monta un transductor ecográfico en el extremo de un endoscopio colocado en el esófago y dirigido a las estructuras cardiacas.

**CUADRO 222-1 USOS CLÍNICOS DE LA ECOCARDIOGRAFÍA**

Ecocardiografía bidimensional	Ecocardiografía Doppler
Cavidades cardiacas	Estenosis valvular
Tamaño de las cavidades	Gradiente
Ventrículo izquierdo	Región valvular
Hipertrofia	Insuficiencia valvular
Anomalías regionales del movimiento parietal	Semicuantificación
Válvulas	Presiones intracardiacas
Morfología y movilidad	Flujo volumétrico
Pericardio	Llenado diastólico
Derrame	Cortocircuitos intracardiacos
Taponamiento	
Tumoraciones	
Grandes vasos	
Ecocardiografía de esfuerzo	Ecocardiografía transesofágica
Bidimensional	Imágenes transtorácicas insuficientes
Isquemia miocárdica	Enfermedad aórtica
Miocardio viable	Endocarditis infecciosa
Doppler	Origen de la embolia
Valvulopatía	Prótesis valvular
	Intraoperatoria



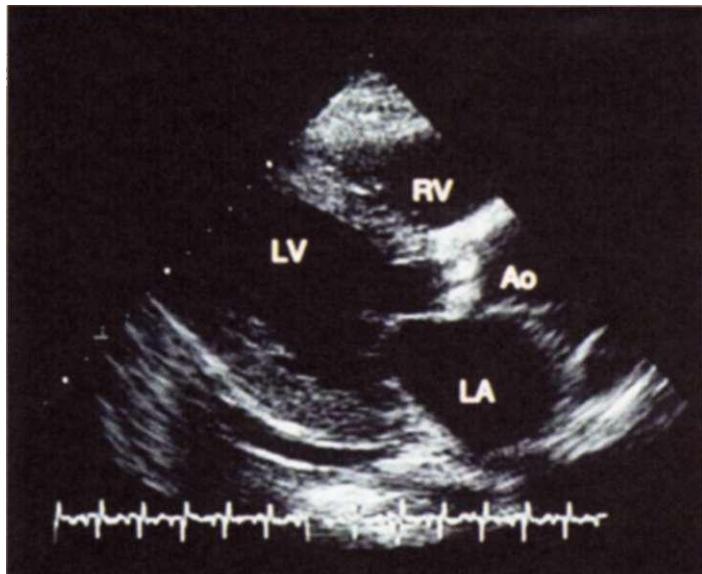
**FIGURA 222-1. Imagen fija de una ecocardiografía bidimensional practicada a una persona sana. Arriba:** proyección paraesternal longitudinal durante la sístole y la diástole (izquierda) y la sístole (derecha). En la sístole se observa engrosamiento del miocardio y menor tamaño del ventrículo izquierdo (LV). Las valvas son finas y están muy abiertas. **Abajo:** proyección paraesternal del eje corto durante la diástole (izquierda) y la sístole (derecha), en la que se aprecia un descenso del tamaño del ventrículo izquierdo durante la sístole y un aumento del grosor parietal. LA, aurícula izquierda (*left atrium*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*); Ao, aorta.

Los equipos ecocardiográficos actuales son portátiles, con lo que pueden transportarse cómodamente y colocarse junto a la cabecera del paciente. Así pues, una de las principales ventajas de la ecocardiografía sobre otras técnicas de imagen consiste en la posibilidad de obtener imágenes instantáneas de las estructuras cardiacas para su interpretación inmediata. Hoy en día se cuenta con unidades ecocardiográficas portátiles que pesan menos de 2.7 kg, lo que permite realizar el estudio con facilidad y mayor movilidad. Se están convirtiendo en una modalidad esencial para el diagnóstico inicial en pacientes en estado crítico en el servicio de urgencias y en las unidades de cuidados intensivos.

Una limitación del TTE es la incapacidad para obtener imágenes de gran calidad en todos los pacientes, sobre todo en aquellos con una pared torácica de espesor grueso o con neumopatía grave, ya que las ondas de ultrasonido no se transmiten bien a través del parénquima pulmonar. Actualmente se pueden utilizar nuevas técnicas como las imágenes armónicas y los medios de contraste intravenoso (que atraviesan la circulación pulmonar) para intensificar los bordes endocárdicos en enfermos con ventanas acústicas deficientes.

**Tamaño y función de las cámaras cardiacas.** La ecocardiografía bidimensional constituye la técnica de imagen ideal para valorar el tamaño y la función del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) (fig. 222-1). Los especialistas experimentados pueden evaluar de forma cualitativa el tamaño del ventrículo y la función sistólica directamente sobre la imagen bidimensional. La ecocardiografía bidimensional es de utilidad para el diagnóstico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y es el estudio por imágenes indicado para el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica. Se valoran los tamaños de otras cavidades por medio del análisis visual, lo que incluye la aurícula izquierda y las cavidades del lado derecho.

**Anormalidades valvulares.** (Véase el cap. 230.) La ecocardiografía 2D es el mejor método disponible para el estudio imanológico de la morfología y los movimientos de las válvulas cardiacas. Permite analizar el grosor y la movilidad de las valvas, la calcificación valvular y el aspecto de las estructuras subvalvulares y supravalvulares. El engrosamiento y la pérdida de movilidad de la válvula indican estenosis. Este estudio también es el mejor para establecer el diagnóstico de estenosis mitral, que produce la típica deformación en cuerda trabada y durante la diástole, en cúpula. La magnitud de la estenosis se



**FIGURA 222-2.** Imagen ecocardiográfica bidimensional de marco inmóvil de una proyección del eje longitudinal paraesternal en un paciente con estenosis aórtica. La válvula aórtica está calcificada y su abertura está restringida durante la sístole. Ao, aorta; RV, ventrículo derecho; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo.

determina midiendo directamente con un planímetro el orificio de la válvula mitral. Con la ecocardiografía bidimensional se puede determinar la presencia y a menudo la causa de la estenosis de las válvulas semilunares (fig. 222-2), pero para la evaluación de la gravedad de la estenosis es necesaria la ecocardiografía Doppler (véase más adelante en este capítulo). El diagnóstico de insuficiencia valvular debe establecerse por medio de ecocardiografía Doppler, pero la ecocardiografía bidimensional es valiosa para determinar la causa de la insuficiencia, así como sus efectos en las dimensiones, la forma y la función de los ventrículos.

**Enfermedades pericárdicas.** (Véase cap. 232.) La ecocardiografía bidimensional es la modalidad de imágenes preferible para la detección de derrame pericárdico, que fácilmente se visualiza como una estructura ovoide ecolúcida negra que rodea al corazón (fig. 232-4). En el paciente hemodinámicamente inestable, con taponamiento pericárdico, los datos ecocardiográficos típicos incluyen una vena cava inferior dilatada, colapso de la aurícula derecha y luego colapso del ventrículo derecho, por lo general en la base del ventrículo. La pericardiocentesis con control ecocardiográfico se ha convertido en la actualidad en una norma asistencial. Un ecocardiograma bidimensional puede visualizar directamente la ubicación del líquido pericárdico y servir de guía para la punta de entrada de la aguja.

**Tumoraciones intracardiacas.** (Véase también el cap. 233.) Las tumoraciones intracardiacas pueden visualizarse con la ecocardiografía bidimensional siempre que se disponga de una calidad de imagen adecuada. Las tumoraciones sólidas aparecen como una estructura ecodensa localizada en el interior de las cámaras cardíacas o una infiltrada en el miocardio o el pericardio. Los trombos del ventrículo izquierdo adoptan la forma de una estructura ecodensa, por lo general en la región apical y se acompañan de anomalías regionales de la movilidad parietal. El aspecto y la movilidad del trombo pronostican fenómenos embólicos. Las vegetaciones aparecen como ecodensidades lineales móviles adheridas a las valvas de la válvula. El mixoma auricular puede diagnosticarse por la aparición de una tumoración móvil bien circunscrita con adherencias al tabique interauricular (fig. 233-1). Pueden requerirse las imágenes de gran resolución que se obtienen con la ecocardiografía transesofágica para delimitar mejor las tumoraciones miocárdicas, sobre todo las que tienen un diámetro de menos de 1 centímetro.

**Enfermedad aórtica.** (Véase también el cap. 242.) La ecocardiografía bidimensional proporciona información sobre las enfermedades de la aorta. Con el método trans-

torácico se visualizan la parte proximal de la aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta descendente distal. El diagnóstico definitivo de una disección aórtica sospechada, por lo general requiere ecocardiografía transesofágica, la cual rápidamente proporciona imágenes muy nítidas de la parte proximal de la aorta torácica ascendente y descendente (fig. 222-3).

#### ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

**Principios fundamentales.** La ecocardiografía Doppler se basa en la reflexión del ultrasonido sobre eritrocitos en movimiento para medir la velocidad del flujo transvalvular dentro de las cámaras cardíacas y a través de los grandes vasos. Los patrones normales y anormales del flujo sanguíneo se pueden evaluar de forma incruenta. Las imágenes del *Doppler de flujo en color* muestran la velocidad sanguínea en tiempo real superpuesta sobre una imagen ecocardiográfica bidimensional. Los distintos colores indican la dirección del flujo sanguíneo (el azul hacia el transductor y el rojo en dirección opuesta); además, aparece un color verde cuando el flujo es turbulento. La *ecografía Doppler de onda pulsada* mide la velocidad del flujo sanguíneo en un sitio específico en la imagen ecocardiográfica bidimensional. La *ecocardiografía Doppler de onda continua* permite determinar velocidades elevadas del flujo sanguíneo dirigido a lo largo del haz del Doppler, como sucede en presencia de estenosis valvular, insuficiencia valvular o cortocircuitos intracardiacos. Estas velocidades elevadas se utilizan para determinar los gradientes de presión intracardiacos con ayuda de una modificación de la ecuación de Bernoulli:

$$\text{Cambio de presión} = 4 \times (\text{velocidad})^2$$

El gradiente de presión derivado se emplea para determinar la presión intracardíaca y la gravedad de la estenosis.

La *ecocardiografía Doppler de tejidos* mide la velocidad del movimiento del miocardio, cuya magnitud es algunas veces menor que la de los eritrocitos en movimiento. Se pueden utilizar velocidades miocárdicas para determinar la intensidad de la carga miocárdica, que es una medida cuantitativa de la contracción y la relajación del miocardio regional.

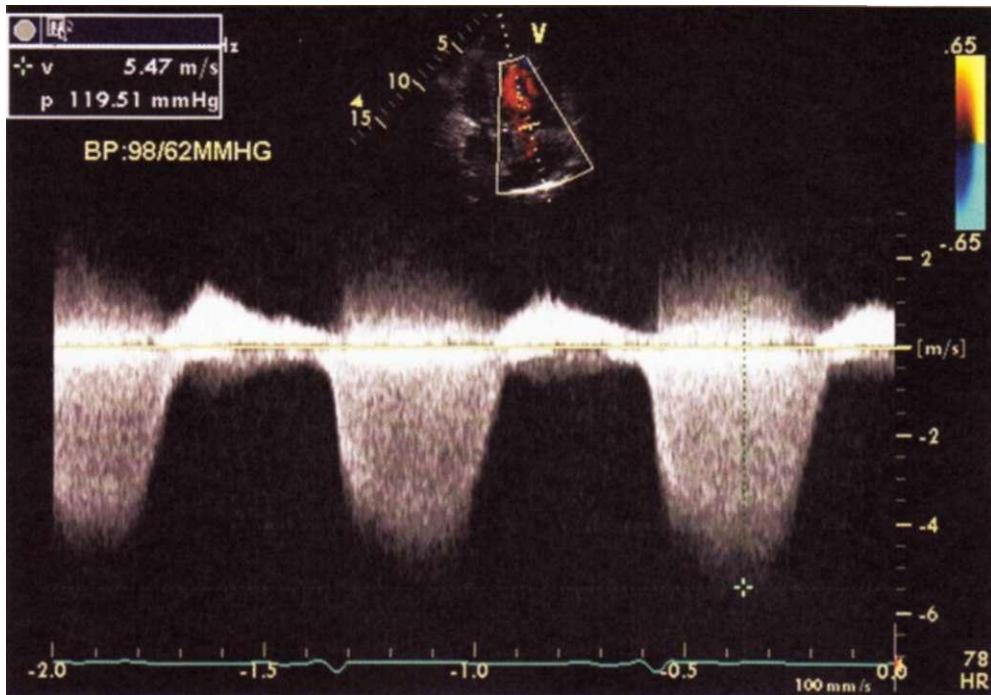
**Gradientes valvulares.** Cuando hay una estenosis valvular se incrementa la velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula estenótica. Se utiliza un haz Doppler de onda continua para determinar un gradiente instantáneo a través de la válvula.

**Insuficiencia valvular.** Se diagnostica insuficiencia valvular por medio de ecocardiografía Doppler cuando existe un flujo retrógrado anómalo a través de la válvula. La imagen en color del flujo representa el método Doppler empleado con mayor frecuencia para detectar la insuficiencia valvular y se basa en la visualización de un chorro turbulento de gran velocidad en la cámara proximal a la válvula afectada (fig. 222-3). El tamaño y la magnitud del flujo en color que entra en la cavidad cardíaca proporcionan un índice cualitativo de la gravedad de la insuficiencia.

**Presiones intracardiacas.** Se calculan a partir de la señal máxima de una lesión por insuficiencia emitida por un Doppler de onda continua. Se aplica



**FIGURA 222-3.** Imagen ecocardiográfica transesofágica de un sujeto con dilatación y disección de la aorta e intensa regurgitación por ese gran vaso. **Izquierda:** vista del eje largo/punta y la imagen bidimensional en blanco y negro en la diástole. La flecha indica el colgajo de íntima que se observa en la aorta ascendente dilatada. **Derecha:** imagen de color donde se observa un gran chorro en mosaico, de regurgitación aórtica. Ao, aorta; RV, ventrículo derecho; AR, insuficiencia aórtica [aortic regurgitation].



**FIGURA 222-4.** Imagen Doppler de onda constante de una insuficiencia tricuspidea en un paciente con hipertensión pulmonar. Hay un aumento en la velocidad de flujo desde el ventrículo derecho hasta la aurícula derecha a 5.4 m/s. Utilizando la ecuación de Bernoulli modificada, el gradiente de presión máxima entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha durante la sístole es de 120 mmHg. Asumiendo una presión en la aurícula derecha de 10 mmHg, la presión sistólica del ventrículo derecho es de 130 mmHg sin que exista obstrucción del infundíbulo ventricular derecho; esto indica que hay una hipertensión pulmonar grave con una presión sistólica de la arteria pulmonar de 130 mmHg.

la ecuación de Bernoulli a la velocidad máxima para obtener el gradiente de presión entre dos cavidades cardíacas. Se trata normalmente de un chorro de regurgitación tricuspidea a partir del cual se puede calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho. El añadir una presión auricular derecha asumida a este gradiente permitirá obtener una tensión sistólica derivada del ventrículo derecho. Cuando no hay obstrucción del infundíbulo ventricular derecho, esta última proporciona la tensión sistólica de la arteria pulmonar (fig. 222-4).

**Gasto cardiaco.** Las tasas de flujo de volumen (o volumen sistólico y gasto cardíaco) pueden medirse de manera fiable e incruenta por medio de ecocardiografía Doppler. El flujo se calcula como el producto de la zona de sección transversal del vaso o cavidad a través de la cual se desplaza la sangre y la velocidad del flujo sanguíneo se valora por medio de la determinación Doppler de onda continua. Se puede utilizar la integral de tiempo-velocidad para calcular el flujo pulsátil y la integral multiplicada por el área de sección transversal de la raíz aórtica, por ejemplo, proporciona el volumen sistólico que al multiplicarse por la frecuencia cardíaca brinda un estimado del gasto cardíaco.

**Llenado diastólico.** La ecocardiografía Doppler permite evaluar de forma incruenta el llenado diastólico ventricular. Las curvas de velocidad transmural reflejan los gradientes relativos de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo durante la diástole. Dependiendo de la relajación ventricular, la fuerza impulsiva que atraviesa la válvula y la distensibilidad del ventrículo izquierdo. En los estados patológicos, el empeoramiento de la disfunción diastólica puede evaluarse con ayuda de curvas Doppler de velocidad del flujo. En la fase precoz de la disfunción diastólica se detecta sobre todo una anomalía de la relajación del LV y una reducción del flujo transmural precoz, unida a un incremento compensador del flujo durante la contracción auricular (fig. 222-5). A medida que evoluciona la enfermedad y declina la dis-

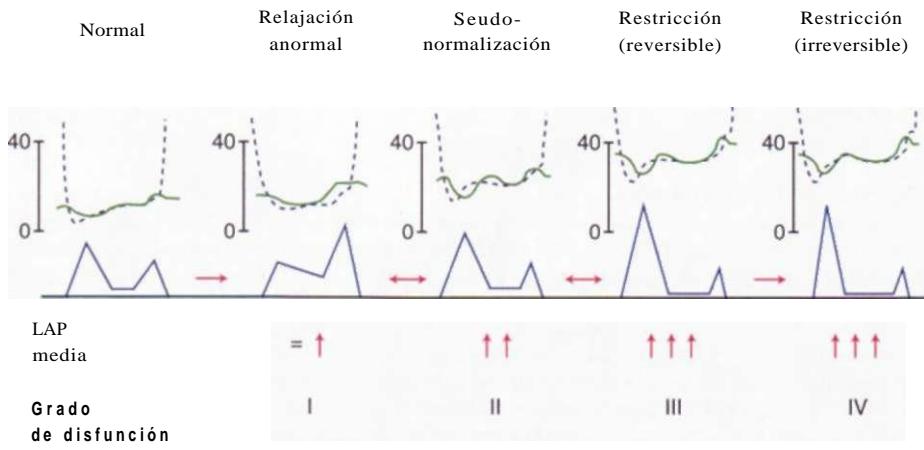
tensibilidad ventricular, aumenta la tensión auricular izquierda lo cual produce una velocidad transmural e incipiente más elevada y acortamiento de la desaceleración del flujo en la protodiástole, de manera que el patrón de llenado se normaliza, a lo que se denomina *seudonormalización*. En los pacientes con disfunción sistólica más grave y elevación adicional de la presión auricular izquierda, la velocidad de flujo protodiastólico aumenta más, a lo que se llama *trazado de llenado restrictivo*. La adición de análisis de velocidades de tejido del movimiento anular en el estudio Doppler proporciona información adicional respecto a las propiedades diastólicas.

**Cardiopatía congenita.** (Véase cap. 229.) Las ecocardiografías bidimensional y la Doppler han sido de utilidad para valorar a los pacientes con cardiopatía congenita. Se pueden valorar las lesiones estenóticas congénitas o la insuficiencia valvular. Es posible la detección de cortocircuitos por medio de las ecocardiografías bidimensional y la Doppler (fig. 229-1). Se pueden determinar la permeabilidad de derivaciones y los conductos quirúrgicos.

#### ECOCARDIOGRAFIA DE ESFUERZO

Las ecocardiografías Doppler y bidimensional generalmente se practican con el paciente en reposo, aunque se puede recabar información adicional obteniendo nuevas imágenes durante el ejercicio o bajo una situación de estrés farmacológico. La ecocardiografía de esfuerzo está indicada sobre todo para confirmar una posible enfermedad coronaria y calcular su gravedad (véase más adelante en este capítulo).

Una disminución en la contracción sistólica de una zona isquémica del miocardio, denominada *anormalidad regional en el movimiento de la pared*, ocurre antes de los cambios electrocardiográficos. Las nuevas anormalidades en el movimiento regional de la pared, una declinación en la fracción de expulsión y un incremento en el volumen telesistólico que acompaña al estrés, son signos de isquemia miocárdica. Las pruebas de estrés con ejercicio suelen realizarse con protocolos de ejercicio en los que se utiliza la banda sin fin inclinada o el ejercicio en bicicleta. Las imágenes ecocardiográficas se obtienen al inicio como referencia y luego inmediatamente después del ejercicio. En los pacientes que no pueden ejercitarse se puede realizar examen farmacológico por medio de la infusión de dobutamina para incrementar la demanda de oxígeno por el miocardio. La ecocardiografía con



**FIGURA 222-5.** Ilustración esquemática que indica la evolución de la disfunción diastólica. Arriba, presiones de la aurícula izquierda y el ventrículo. En medio, velocidad de flujo transmural según se determina por medio de ecocardiografía Doppler. Abajo, grado de disfunción diastólica. LAP presión en la aurícula izquierda (*left atrial pressure*).

dobutamina también se ha utilizado para valorar la viabilidad miocárdica en pacientes con deficiencia en la función sistólica y arteriopatía coronaria concomitante.

La ecocardiografía Doppler se utiliza en reposo y durante el ejercicio en pacientes con cardiopatía valvular para determinar la respuesta hemodinámica al estrés. En el caso de una estenosis aórtica de bajo gasto y bajo gradiente, la respuesta del gradiente a la estimulación con dobutamina es de utilidad diagnóstica y terapéutica.

#### **ECOCARDIOGRAFÍA TRANSSESOFÁGICA**

Cuando se obtiene información limitada de una ecocardiografía transtorácica a causa de ventanas de imágenes deficientes, se puede utilizar la ecocardiografía transsesofágica. Las enfermedades de la aorta, como la disección aórtica, se diagnostican y cuantifican fácilmente con esta técnica (fig. 222-3). La ecocardiografía transsesofágica se practica a menudo para definir la fuente de una embolia, ya que permite detectar trombos auriculares, un agujero oval permeable y detritos aórticos. También resulta posible visualizar otras tumoraciones, en especial las de las aurículas, así como la presencia de vegetaciones en caso de endocarditis infecciosa y sus complicaciones. Esta técnica se ha usado antes de la cardioversión, para buscar trombos en la aurícula o la orejuela auricular izquierda. Si no se detecta trombo se podrá realizar cardioversión de urgencia, siempre que se administre una dosis completa de anticoagulantes antes, durante y después del procedimiento terapéutico.

#### **ECOCARDIOGRAFÍA DE URGENCIA**

Una ventaja importante de la ecocardiografía es su capacidad de generar imágenes instantáneas de estructuras cardíacas para la interpretación inmediata y directa. De ese modo se ha convertido en una modalidad de imágenes ideal para urgencias cardiovasculares.

**Inestabilidad hemodinámica.** En el sujeto con inestabilidad hemodinámica, por medio de la ecocardiografía se pueden valorar el tamaño y la función de los ventrículos izquierdo y derecho, la presencia de insuficiencia valvular aguda y de taponamiento pericárdico. La ecocardiografía es muy útil en el paciente hemodinámicamente inestable que ha sufrido un infarto miocárdico (caps. 239 y 266), en quien se pueden diagnosticar complicaciones mecánicas agudas (p. ej., desgarro de músculo papilar, defecto en el tabique interventricular, perforación de miocardio con taponamiento e infarto ventricular derecho) que deben diferenciarse de la disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo.

**Síndrome de dolor precordial.** (Véase cap. 13.) La ecocardiografía se puede utilizar en algunos pacientes con dolor precordial; si los trazos electrocardiográficos son dudosos, la presencia de anomalías cinéticas regionales en la pared indica que la causa del dolor es isquemia del miocardio. La ecocardiografía también puede establecer el diagnóstico de disección aguda o de pericarditis con derrame.

### **CARDIOLOGÍA NUCLEAR**

#### **PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA CARDIOLÓGIA NUCLEAR**

Todos los estudios de cardiología nuclear se basan en la inyección de un radionúclido que emite fotones, por lo general rayos gamma generados durante la desintegración radiactiva, cuando el núcleo del isótopo pasa de un nivel energético a otro inferior. Para la gammagrafía se utiliza una cámara especial para reproducir estos fotones.

#### **ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR**

La angiogammagrafía en equilibrio, denominada también *estudio en equilibrio sincrónico con el ciclo cardíaco* (*multiple-gated blood pool imaging*), constituye un método incruento de gran utilidad para evaluar la función ventricular. Consiste en la visualización de albúmina o eritrocitos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  distribuidos de forma uniforme en todo el volumen sanguíneo. El estudio isotópico en equilibrio del interior de las cavidades cardíacas se basa en la exploración sincrónica electrocardiográfica a través de múltiples ciclos, con lo que se detecta una cantidad suficiente de cuentas para obtener una imagen. Para ello es preciso que la frecuencia cardíaca permanezca razonablemente constante. Supone un método exacto y reproducible para evaluar la función ventricular izquierda. Se utiliza por lo regular cuando la ecocardiografía es técnicamente difícil o cuando la función deficiente del ventrículo izquierdo requiere cuantificación exacta.

La *tomografía computadorizada por emisión de fotón simple de compuerta* (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) es la técnica de cardiología nuclear que con más frecuencia se utiliza para valorar la fracción de expulsión y el movimiento regional de la pared. Ésta suele realizarse después del estrés, coordinando la adquisición de las imágenes de perfusión miocárdica utilizando compuestos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  (véase más adelante en este capítulo). Una técnica automática determina los bordes endocárdicos de la cavidad del ventrículo izquierdo y se utiliza un modelo geométrico para calcular la fracción de expulsión.

#### **ESTUDIO DE LA PERCUSIÓN MIOCÁRDICA POR SPECT**

(Véase el cap. 237.) Las imágenes de la perfusión miocárdica obtenidas con técnicas nucleares se utilizan con frecuencia para evaluar la cardiopatía isquémica. Se inyectan isótopos en reposo y durante el esfuerzo para obtener imágenes de la captación regional del miocardio, proporcionales al flujo sanguíneo regional. Cuando el esfuerzo es máximo, el flujo sanguíneo miocárdico aumenta hasta cinco veces por encima del detectado en reposo. Cuando existe una estenosis coronaria fija, no resulta posible aumentar la perfusión miocárdica en la región irrigada por la estenosis, con lo que se crea un gradiente de flujo y una distribución poco homogénea del núclido. Si el paciente no puede hacer ejercicio físico se emplean fármacos para incrementar el flujo sanguíneo y crear una situación similar de ausencia de homogeneidad. Los fármacos preferidos son la adenosina y el dipiridamol, que elevan el flujo sanguíneo de forma similar al esfuerzo. En las personas con neumopatía broncospástica, en quienes están contraindicados la adenosina y el dipiridamol, se recurre a la dobutamina, aunque el aumento del flujo no alcanza la misma magnitud.

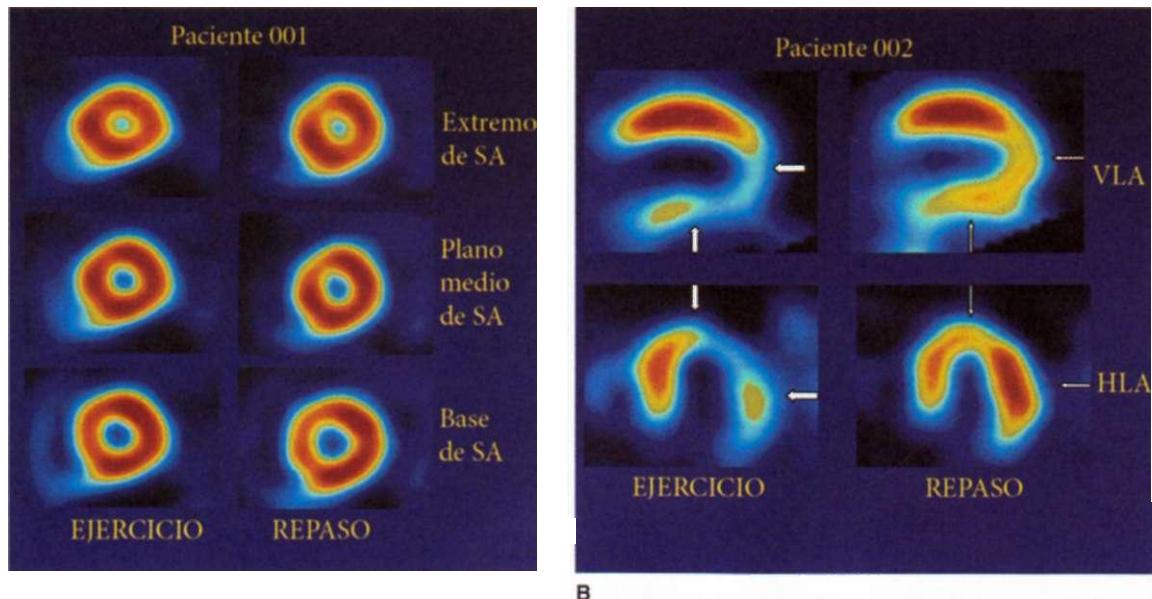
$\text{El}^{131}\text{Tl}$  (talio) fue el primer isótopo utilizado para este fin. En gran parte ha sido reemplazado por  $\text{el}^{99m}\text{Tc}$ , que tiene una mayor energía de fotón y una semivida más breve, pues permite la inyección de dosis más altas, lo que produce gammagrafías de mayor calidad (fig. 222-6). Dos medios para la perfusión miocárdica marcados con tecnecio se utilizan comúnmente: la tetrofosmina y el sestamibi. Al igual que el talio, tanto la tetrofosmina como el sestamibi se distribuyen en el miocardio en relación con el flujo sanguíneo y su captación requiere de una membrana celular intacta y una célula miocárdica viable. Las dos sustancias se unen dentro de la célula en una forma casi irreversible. Como resultado, estas sustancias por lo general deben inyectarse dos veces: una vez en reposo y otra durante el esfuerzo.

#### **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE UN POSITRÓN**

La física subyacente a la tomografía por emisión de un positrón (*positron emission tomography*, PET) difiere de la que interviene en las técnicas de radionúclido estándar antes descritas. La emisión de un positrón es un tipo de degradación beta de un isótopo inestable. En este isótopo inestable, un protón experimenta degradación espontánea hacia un neutrón, un neutrino y una partícula ( $3^+$  positrón). La liberación espontánea de positrones por estos núcleos inestables conduce a su interacción con los electrones, lo que produce la liberación de radiación gamma (fotones) tras la colisión con el tejido. Es esta emisión gamma la que se detecta por medio de la cámara gamma en el tomógrafo de la PET. La energía tan alta de los fotones produce una menor dispersión que con las técnicas de cardiología nuclear estándar. Las cámaras de PET son considerablemente más costosas que las cámaras de cardiología nuclear estándar. El rubidio-82 es el emisor de positrones que más comúnmente se utiliza, ya que está disponible en un generador y no requiere un ciclotrón cercano. El estrés farmacológico con dipiridamol, adenosina o dobutamina es preferible para la tomografía por emisión de un positrón.

Las emisiones de positrones se utilizan para estudiar el flujo y el metabolismo miocárdico. El amonio con nitrógeno-13, el agua con oxígeno-15 y el rubidio-82 se emplean para estudiar el flujo miocárdico. A diferencia de lo que sucede con los compuestos marcados con  $^{201}\text{Tl}$  o  $^{99m}\text{Tc}$ , que sólo miden el flujo relativo, permiten medir el flujo sanguíneo regional absoluto. Esta ventaja se ha utilizado en la investigación, aunque no se ha aprovechado en clínica. El metabolismo miocárdico se estudia casi siempre con desoxiglucosa marcada con flúor-18. Con este fármaco es posible detectar y cuantificar la utilización exógena de glucosa en las regiones hipoperfundidas del miocardio.

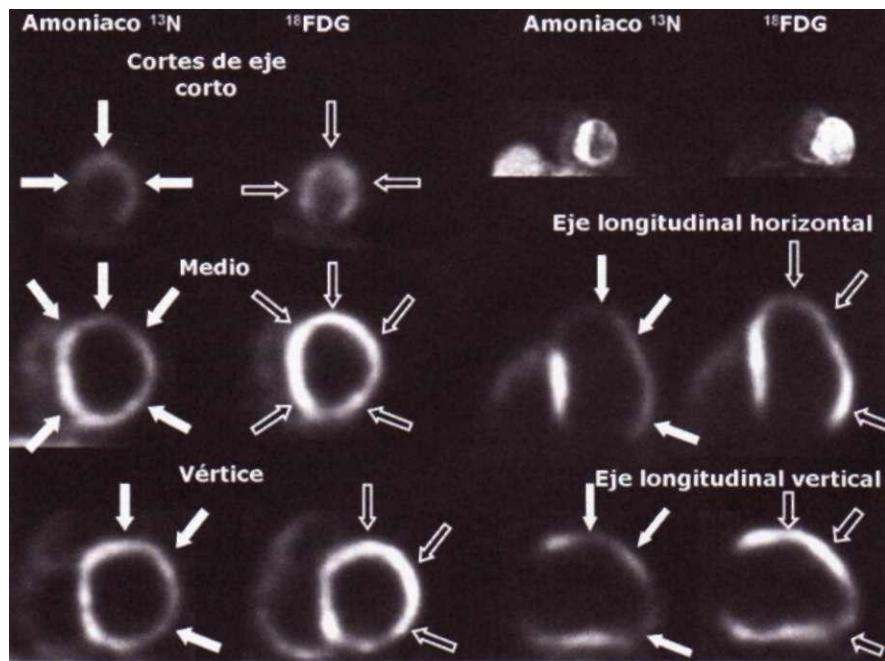
La aplicación clínica de la PET que mejor se conoce es la evaluación de la viabilidad miocárdica. El patrón de aumento de la captación de fluorodesoxiglucosa en las regiones de menor perfusión (denominado *"desacoplamiento"* glucosa/flujo sanguíneo) indica la presencia de un miocardio isquémico que utiliza como sustrato metabólico la glucosa en lugar de los ácidos grasos o el lactato. Este patrón identifica regiones de miocardio isquémico o hibernante cuya función puede mejorar con la revascularización (fig. 222-7).



**FIGURA 222-6. Estudios de esfuerzo en casos atípico y típico de angina.** A. Estudio ergométrico con sestamibi  $^{99m}$ Tc en una mujer de raza blanca de 71 años con angina atípica. **Izquierda:** imágenes durante el ejercicio; **derecha:** imágenes durante el reposo. Ambos tipos de imágenes son normales. Se observa una captación uniforme con sestamibi en todo el miocardio en el reposo y en el ejercicio. B. Estudio ergométrico con sestamibi en un varón de 75 años con el antecedente

En estudios comparativos se ha demostrado de manera consistente que con la PET resulta posible identificar isquemia o hibernación en 10 a 20% de las regiones que se considerarían fibróticas (infartadas) en las pruebas con compuestos marcados con  $^{201}$ Tl o  $^{99m}$ Tc. Por esta razón, esta técnica se considera el "método de elección" para el estudio de la viabilidad miocárdica. Cuando se detectan grandes defectos fijos (infartos) por medio de compuestos marcados con  $^{201}$ Tl o  $^{99m}$ Tc en pacientes que son candidatos para revascularización co-

de angina típica. **Izquierda:** imágenes durante el ejercicio; **derecha:** imágenes en reposo. Las imágenes en el primer caso muestran un gran defecto de captación que abarca el vértice, la pared lateral y la inferior (**flechas gruesas**) y mejora con el reposo (**flechas finas**). La angiografía coronaria posterior demostró ataque grave de tres arterias coronarias. SA, eje corto (*short axis*); VLA, eje largo vertical (*vertical long axis*); HLA, eje largo horizontal (*horizontal long axis*).



**FIGURA 222-7. Tomografía por emisión de positrón (PET).** Imagen con amoniaco  $^{13}\text{N}$  en reposo de PET de eje corto (**izquierda**) y imagen con FDG (**derecha**) de una mujer diabética de 63 años de edad con disnea de esfuerzo, un defecto constante en la SPECT, disfunción grave del ventrículo izquierdo y arteriopatía coronaria grave. Las imágenes con amoniaco muestran un defecto de perfusión muy grande, apical, septal, anterior y lateral, que mejora en las imágenes con FDG. Esto es compatible con un miocardio en hibernación. El paciente fue sometido a CABG y se obtuvo una mejoría espectacular subsiguiente en el funcionamiento del ventrículo izquierdo. FDG, fluorodesoxiglucosa; SPECT, CT por emisión de fotón simple; CABG, injerto de derivación de la arteria coronaria (*coronary artery bypass grafting*); LV, ventricular izquierdo.

## RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

### RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI)

**Principios básicos.** La MRI es una técnica basada en las propiedades magnéticas de los núcleos de hidrógeno. En presencia de un gran campo magnético se pueden inducir transiciones del espín nuclear, del estado basal al de excitación; conforme los núcleos se relajan y vuelven al estado basal liberan energía en forma de radiación electromagnética que se detecta y transforma en imágenes. A menudo se utilizan medios de contraste en la MRI para hacer angiogramas por resonancia magnética (*magnetic resonance angiograms*, MRA); con ello se logra un mayor contraste de partes blandas y también la oportunidad de obtener imágenes angiográficas rápidas en el primer paso del material de contraste por el árbol vascular. La MRI del corazón es un método particularmente difícil, por el movimiento fisiológico rápido de esta viscosa y de las arterias coronarias. Por medio de "estimulación electrocardiográfica" se pueden obtener imágenes estáticas y dinámicas (cinematográficas), a menudo con una breve apnea de 10 a 15 s. Las imágenes cinematográficas se pueden obtener en cualquier plano con excelente contraste sangre/miocardio y pueden usarse para cuantificar con gran exactitud, fiabilidad y reproducibilidad la fracción de expulsión, los volúmenes telesistólico y telediastólico y la masa cardiaca, sin necesidad de exponer al paciente a radiación ionizante.

**Utilidad clínica.** Las posibilidades multiplanares de la MRI, junto con el contraste y la resolución espacial excepcionales que logra, suelen ser útiles para definir las relacio-

nes anatómicas en individuos con cardiopatías congénitas y miocardiopatías complejas (fig. 231-2). Se pueden definir las tumoraciones en el corazón y también sus relaciones con las estructuras anatómicas normales. La MRI suele ser el estudio más conveniente para determinar si una tumoración mediastínica o pulmonar ha invadido el pericardio o el corazón. También es posible visualizar en múltiples planos todo el pericardio para definir derrames y engrosamiento de pericardio, así como pericarditis constrictiva en pacientes en los cuales los resultados de la ecocardiografía no son concluyentes. Se han diseñado secuencias de pulso especializadas para medir la velocidad de la sangre en cada pixel de la imagen, de manera que puede determinarse con precisión el flujo sanguíneo a través de válvulas y en el interior de los vasos sanguíneos. Estas técnicas permiten caracterizar la gravedad de la valvulopatía y cuantificar los volúmenes de cortocircuitos.

La MRA es una técnica estándar para obtener imágenes de la aorta y los grandes vasos del tórax y el abdomen, con resultados prácticamente idénticos a los obtenidos con la angiografía por cateterismo (fig. 222-8). La MRA de las arterias coronarias es una técnica mucho más difícil, por el pequeño calibre de esos vasos y por el movimiento rápido y complejo que se produce en todo el ciclo cardíaco. Se han logrado resultados promisorios, pero la MRA coronaria todavía no constituye una técnica clínica precisa y fiable.

La resonancia magnética nuclear es una técnica promisoria para valorar a los pacientes cuando se sospecha o se documenta cardiopatía coronaria. Es posible evaluar la función ventricular y el movimiento de la pared en reposo y durante la infusión de fármacos inotrópicos. Se puede llevar a cabo la valoración de la perfusión miocárdica inyectando un bolo de gadolinio como medio de contraste y obteniendo luego en forma continua imágenes del corazón conforme el gadolinio pasa a través de las cavidades cardiacas hacia el miocardio. Las deficiencias relativas en la perfusión se reflejan en regiones de baja intensidad de señal dentro del miocardio. El estrés farmacológico (que típicamente se logra con los vasodilatadores) se puede aplicar durante las imágenes de perfusión para detectar lesiones de la arteria coronaria de importancia funcional. Las imágenes de perfusión del miocardio con cardiorresonancia son más sensibles que las imágenes de SPECT para detectar isquemia subendocárdica debido a su mejor resolución espacial. La viabilidad del miocardio puede determinarse por medio de la obtención de imágenes del corazón 10 a 20 min después de la inyección de gadolinio, ya que el tejido infartado retiene el medio de contraste en virtud de su mayor volumen extracelular.

**LIMITACIONES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.** Las contraindicaciones relativas incluyen la presencia de marcapasos, desfibriladores internos o grapas en aneurismas cerebrales. Un pequeño porcentaje de los pacientes son claustrofóbicos y no pueden tolerar el examen dentro de los espacios relativamente confinados de la bóveda del aparato de resonancia. Sin embargo, en la actualidad se dispone de imanes de bóveda abierta para solucionar este problema. El examen de pacientes clínicamente inestables es problemático ya que resulta difícil la vigilancia estrecha. A menudo es limitada la calidad de la imagen en pacientes con arritmias importantes.

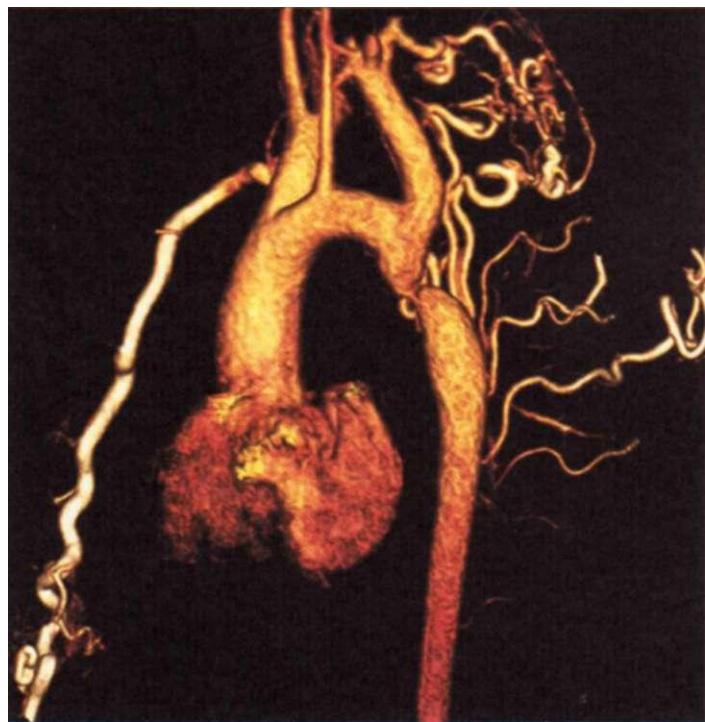


FIGURA 222-8. Marco inmóvil de una angiografía por resonancia magnética que muestra una coartación grave de la aorta descendente con arterias colaterales abundantes.

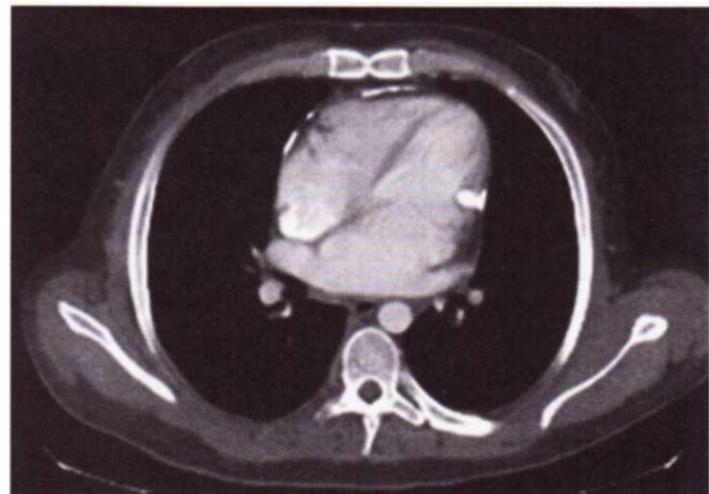


FIGURA 222-9. CT que demuestra calcio en un pericardio engrosado en un paciente con pericarditis constrictiva. El calcio se muestra como densidades de color blanco.

lidad se dispone de imanes de bóveda abierta para solucionar este problema. El examen de pacientes clínicamente inestables es problemático ya que resulta difícil la vigilancia estrecha. A menudo es limitada la calidad de la imagen en pacientes con arritmias importantes.

#### IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

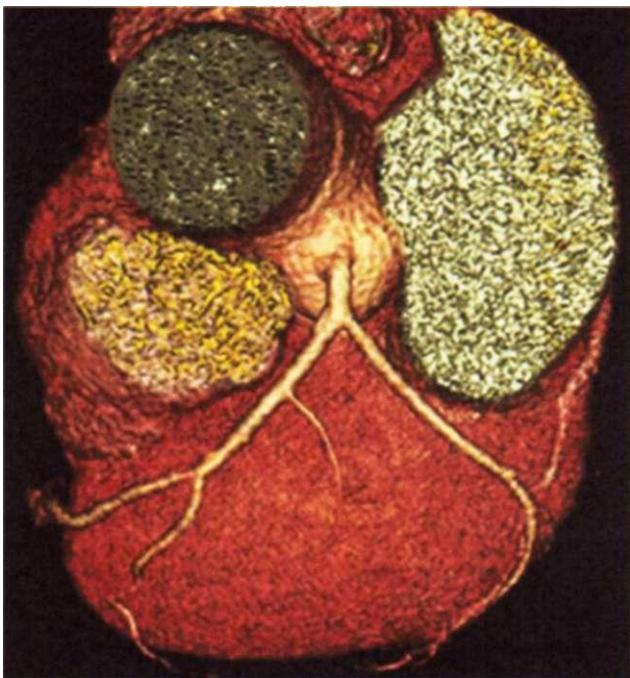
**Principios básicos.** La CT es rápida, simple, incruenta y proporciona imágenes con excelente resolución espacial y un contraste de tejidos blandos satisfactorio. La CT cardíaca por mucho tiempo ha representado un desafío técnico en virtud de que los tiempos de adquisición de la imagen para la CT estándar eran demasiado prolongados para congelar el movimiento cardíaco. El advenimiento de los tomógrafos de haz electrónico y del helicoidal multisectorial ha llevado a un mejoramiento en la resolución temporal y en las imágenes sistemáticas del corazón durante su pulsación.

**Aplicaciones clínicas.** La CT del corazón tiene algunas aplicaciones clínicas. La calcificación pericárdica, signo importante de pericarditis constrictiva, se detecta fácilmente con este método (fig. 222-9). También es útil para definir tumoraciones en el corazón, en particular las que contienen grasa o calcio. La posibilidad de detectar cantidades pequeñas de grasa con gran resolución espacial hace de la tomografía computadorizada una técnica atractiva para el estudio por imágenes en personas en quienes se sospecha displasia arritmogena de ventrículo derecho (cap. 231). Las imágenes cinematográficas pueden utilizarse para evaluar el movimiento de la pared y cuantificar la fracción de expulsión, los volúmenes telediástolico y telesistólico y la masa cardíaca.

La precisión de la angiografía por tomografía computadorizada (CTA) es similar a la de la MRA para el estudio imangenológico de la aorta y grandes vasos y rápidamente se ha convertido en el estudio más indicado para evaluar pacientes bajo sospecha de embolia pulmonar. La CTA es una excelente modalidad de estudio por imágenes para el diagnóstico de la disección aórtica o úlceras penetrantes. Por medio de este estudio se puede visualizar toda la aorta, de manera que es posible el diagnóstico inicial lo mismo que el seguimiento de los pacientes con aneurismas de esta arteria.

**Calcificación de coronarias.** El depósito de calcio en las arterias coronarias ocurre en la ateroesclerosis y no se observa en arterias normales. La CT es muy sensible para detectar la calcificación en estos vasos y se está promoviendo como modalidad no cruenta para el cribado y el diagnóstico de coronariopatía. El grado de calcificación (puntuación de calcio en coronarias) depende de la intensidad de la coronariopatía. Sin embargo, a pesar de que la CT es un método extraordinariamente sensible para detectar CAD, tiene poca especificidad. La exactitud pronostica global en cuanto a coronariopatía obstructiva de tipo angiográfico en una población típica de pacientes de CAD es similar a la de otras modalidades de imagen, como la SPECT. Dada su escasa especificidad, la CT no debe utilizarse para el diagnóstico de coronariopatía obstructiva.

**Angiografía por tomografía computadorizada intensificada con medio de contraste.** Gracias a la excelente resolución temporal y espacial de la tomografía computadorizada helicoidal de múltiples cortes, se puede valorar con



**FIGURA 222-10.** Reconstrucción tridimensional de una angiografía por tomografía computadorizada que muestra una arteria coronaria izquierda principal normal que se origina en la aorta y sus dos ramas, la arteria descendente anterior izquierda (**izquierda**) y la arteria circunfleja izquierda (**derecha**).

precisión la estenosis luminal en las ramas principales de las arterias coronarias en algunos pacientes. Los estudios realizados en centros experimentados han demostrado gran sensibilidad (>85%) y especificidad (>90%) de la CTA en comparación con el cateterismo cardíaco. Se ha observado la máxima precisión en las porciones principal izquierda y proximal de las arterias circunflejas descendente anterior izquierda y circunfleja izquierda (fig. 222-10), probablemente debido al rápido movimiento de las arterias derecha y circunfleja. Las frecuencias cardíacas rápidas e irregulares y el movimiento del cuerpo limitan la precisión de la angiografía por tomografía computadorizada.

El concepto de la "angiografía coronaria incruenta" ha generado sumo interés en la utilidad generalizada de la CTA. Sin embargo, por el momento, la principal indicación aceptada para la CTA coronaria es la evaluación de anomalías coronarias sospechadas. La CTA también es de utilidad en los pacientes con síndrome de dolor torácico que tienen una probabilidad intermedia de arteriopatía coronaria preliminar a la prueba y que no pueden hacer ejercicio o tienen una prueba de esfuerzo no interpretable o equívoca.

**Limitaciones de la CT.** Las limitaciones del método incluyen radiación ionizante y la necesidad de usar medio de contraste yodado (en contraste con la MRI), situación que genera problemas en individuos con insuficiencia renal o con alergia al medio de contraste. Si bien las dosis de radiación para algunas aplicaciones (como la valoración de la calcificación coronaria) son relativamente bajas, tienden a aumentar conforme mejora la resolución espacial y las dosis para la CTA coronaria por lo general sobrepasa a las que se aplican durante el cateterismo cardíaco diagnóstico estándar.

## SELECCIÓN DE ESTUDIOS DE IMÁGENES

### PREMISA BÁSICA

La opción de la modalidad de imagen óptima en un determinado paciente se basará en el principal problema que se esté estudiando, otras interrogantes clínicas concomitantes y la experiencia y el equipo disponible en una institución local. Debe considerarse la urgencia clínica lo mismo que el costo, debido a los altos costos de algunas de estas modalidades (cuadro 222-2).

**Tamaño y función del ventrículo izquierdo.** La ecocardiografía bidimensional es la principal modalidad de imágenes que se obtiene para valorar el tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo, la función sistólica y el espesor de la pared. Se encuentra disponible en muchas partes, es portátil y proporciona una imagen instantánea del corazón. La ecocardiografía también proporciona información simultánea sobre el funcionamiento valvular, las presiones de la arteria pulmonar y el llenado diastólico, que son de utilidad en el paciente con una posible insuficiencia cardíaca. La desventaja es la resolución endocárdica deficiente en algunos casos y la falta de determinaciones cuantitativas reproducibles.

La angiografía de equilibrio de radionúclido brinda una medición cuantitativa exacta del funcionamiento del ventrículo izquierdo pero no está disponible en todas partes y no se puede emplear en pacientes con arritmias. La SPECT de compuerta o coordinada permite medir la fracción de expulsión como parte de las imágenes durante el esfuerzo. Tanto la resonancia magnética nuclear como la CT proporcionan resolución de máxima calidad del borde endocárdico y por tanto son las más exactas de todas las modalidades. Sin embargo, tienen un costo más elevado, no son portátiles ni proporcionan información hemodinámica simultánea como la ecocardiografía.

**Valvulopatía cardíaca.** Las ecocardiografías bidimensional y Doppler proporcionan información anatómica y hemodinámica respecto a la valvulopatía y por consiguiente la ecocardiografía es el primer estudio de elección. La resonancia magnética también permite visualizar el movimiento valvular y determinar velocidades de flujo anormales a través de las válvulas, pero están menos validadas las determinaciones hemodinámicas cuantitativas en comparación con la ecocardiografía.

**Enfermedades pericárdicas.** La ecocardiografía es la primera modalidad de imágenes preferible cuando se sospecha derrame pericárdico y taponamiento, debido a su rápida representación de imagen y portabilidad. Cuando se sospecha pericarditis constrictiva, la resonancia magnética nuclear o la tomografía axial computadorizada es la modalidad por imágenes que mejor delimita el espesor del pericardio. La ecocardiografía Doppler permite un análisis hemodinámico de la intensificación de la interacción ventricular que ocurre en la constrictión pericárdica.

**Enfermedades de la aorta.** Tanto la CT como la resonancia magnética son los estudios por imágenes indicados para valorar al paciente estable en quien se sospecha aneurisma de la aorta o disección de la aorta. En el enfermo agudo con una posible disección de la aorta, la ecocardiografía transesofágica o la CT representan estudios por imágenes fiables.

**CUADRO 222-2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS POR IMÁGENES**

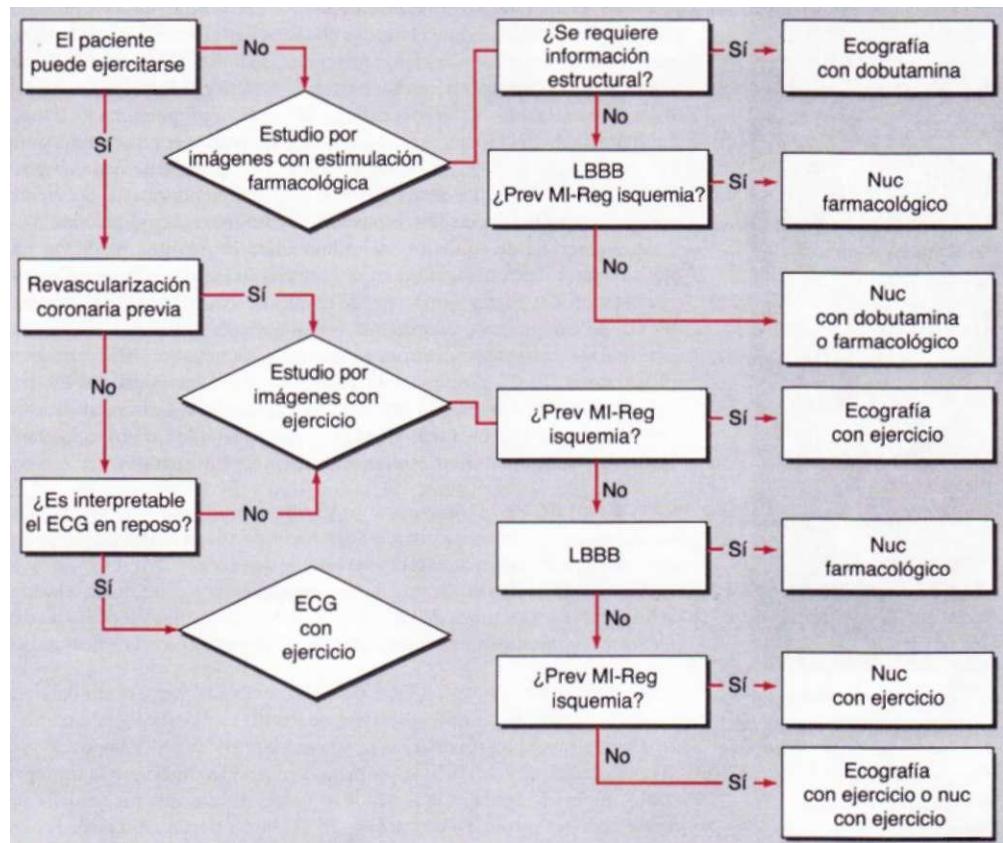
	<b>Ecocardiografía</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>CT<sup>a</sup></b>	<b>MRI<sup>b</sup></b>
Tamaño/funcióndel ventrículo izquierdo	Modalidad inicial de elección Bajo costo, portátil Proporciona información estructural y hemodinámica complementaria	Disponible a través de imágenes de SPECT coordinada durante el esfuerzo	Mejor resolución Mayor costo	Mejor resolución Mayor costo
Valvulopatía	Modalidad inicial preferible Movimiento valvular Hemodinámica Doppler			Se visualiza el movimiento valvular Se delimita el flujo anormal
Enfermedad pericárdica	Derrame pericárdico Hemodinámica Doppler		Engrosamiento pericárdico	Engrosamiento pericárdico
Enfermedad aórtica	Diagnóstico rápido por medio de TEE <sup>c</sup> Disección aguda		Imagen de toda la aorta	Se obtiene imagen de toda la aorta Aneurisma agudo Disección de la aorta
Tumoraciones cardíacas	TTE: tumoraciones intracardiacas de gran tamaño TEE: tumoraciones intracardiacas más pequeñas <sup>d</sup>		Tumoraciones extracardiacas	Aneurisma aórtico Disección crónica Tumoraciones extracardiacas
			Tumoraciones miocárdicas	Tumoraciones miocárdicas

<sup>a</sup> Se requiere medio de contraste.

<sup>b</sup> Contraindicación relativa: marcapasos, objetos metálicos, claustrofóbico.

<sup>c</sup> Cuando no se observa en la ecocardiografía transtorácica.

<sup>d</sup> Nota: SPECT, CT por emisión de fotón simple; TEE, ecocardiografía transesofágica; TTE, ecocardiografía transtorácica.



**FIGURA 222-11. Flujograma que muestra selección de un estudio inicial con esfuerzo en un paciente con dolor torácico.** Los pacientes que pueden realizar ejercicio, sin revascularización previa y con un ECG en reposo interpretable pueden someterse a pruebas con un ECG durante el ejercicio. El estudio por imágenes apropiado en otros pacientes depende de múltiples factores (véase texto). LBBB, bloqueo de rama izquierda (*left bundle branch block*); Prev MI-Reg isquemia, infarto miocárdico (*myocardial infarction*) previo con la necesidad de detectar isquemia regional; Nuc, estudio por imágenes nucleares de SPECT.

**Tumoraciones cardíacas.** La ecocardiografía transtorácica bidimensional es el primer estudio que se realiza para descartar una tumoración intracardíaca; por lo general se visualizan bien tumoraciones >1.0 cm de diámetro. La ecocardiografía transesofágica permite visualizar tumoraciones intracardíacas de tamaño más pequeño. La CT y la resonancia magnética son óptimas para valorar tumoraciones extracardíacas o que afectan al miocardio.

#### SELECCIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO APROPIADA

La selección de un estudio de esfuerzo inicial deberá basarse en la evaluación del electrocardiograma del paciente en reposo, la capacidad para realizar ejercicio y la experiencia y los recursos tecnológicos de que se dispone en cada lugar (fig. 222-1 1). En la evaluación estándar de riesgos de CAD, el electrocardiograma de esfuerzo debe ser la primera modalidad de estudio de esfuerzo en individuos con trazos electrocardiográficos normales. Si en reposo se advierten anormalidades electrocardiográficas (depresión de ST >1 mm, hipertrofia del LV, bloqueo de ramas del haz de His, ritmo "reactivo", preexcitación) o la persona toma digoxina o ha sido sometida a revascularización coronaria, se utilizará para la evaluación inicial una modalidad imagenológica (estudio con radionúclidos o ecocardiografía). En personas que no son capaces de hacer ejercicio se utilizará un método "farmacológico" de esfuerzo con modalidad imagenológica.

La decisión de utilizar un método ecocardiográfico o con radionúclidos dependerá no sólo de la situación del enfermo sino de la experiencia local y la tecnología. Las técnicas ecocardiográfica y de núcleos requieren experiencia en su realización y en la interpretación de los datos y la mejor información se obtiene de la modalidad de imagen con la que se tiene mayor experiencia teórica y práctica. Sin embargo, existen algunas situaciones en que una modalidad posee ventaja respecto a las demás.

La ecocardiografía genera información estructural adicional, de manera que cuando hay alguna duda sobre la coexistencia de alguna valvulopatía,

pericarditis o enfermedad de aorta, este método aportará más información. Su principal limitación es que no aporta imágenes diagnósticas en todos los enfermos, en particular en quienes sufren neumopatía obstructiva crónica u obesidad grave. Si hay una definición inadecuada del movimiento endocárdial en el electrocardiograma en reposo, no debe realizarse la ecocardiografía de esfuerzo a menos que se pueda utilizar la intensificación con medio de contraste. Si el individuo ha tenido ya un infarto y el médico necesita saber si muestra isquemia un área específica del miocardio, la imagenología con radionúclidos es la modalidad preferida. En sujetos obesos o con neumopatía grave se utiliza <sup>99m</sup>Tc. La imagenología con radionúclidos es más sensible y menos específica que la ecocardiografía para detectar isquemia del miocardio.

Los estudios por imágenes añaden información de importancia para el pronóstico, sobre todo cuando los resultados de un electrocardiograma durante el ejercicio caen en una categoría de riesgo intermedio. En el caso de la gammagrafía, un gammagrama de la irrigación miocárdica con esfuerzo normal (ejercicio o farmacológico) predice en alto grado la ausencia de enfermedad importante de la arteria y conlleva un bajo riesgo de muerte cardiaca subsiguiente. Asimismo, en el caso de la ecocardiografía durante el esfuerzo (ejercicio o dobutamina), un incremento en la fracción de expulsión y una disminución en el volumen telesistólico a una carga de trabajo elevada predicen la ausencia de arteriopatía coronaria importante y un bajo riesgo de muerte cardiaca subsiguiente.

Por otra parte, en lo que respecta a la gammagrafía, los defectos grandes o múltiples provocados por el esfuerzo, un defecto grande constante con dilatación del ventrículo izquierdo o un incremento en la captación pulmonar de <sup>99m</sup>Tl son datos de riesgo elevado. En la ecocardiografía durante el esfuerzo, los pacientes con una disminución en la fracción de expulsión, múltiples anomalías nuevas en el movimiento regional de la pared y un incremento en el volumen telesistólico a una carga de trabajo baja representan un riesgo elevado. Se están llevando a cabo investigaciones para determinar la utilidad crítica de la resonancia magnética durante el esfuerzo.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ACHENBACH S, DANIEL WG: Computed tomography of the heart, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, Philadelphia: Elsevier, 2008
- CHEITLIN MD et al: ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 108:1146, 2003
- CONSTANTINE G et al: Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet* 363:2162, 2004
- GIBBONS RJ et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 40:1531, 2002
- HENDEL RC et al: ACCF Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 48:1475, 2006
- KLOCKE FJ et al: ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging—Executive Summary: A Report of the American

## 223 Cateterismo cardiaco y angiografía con fines de diagnóstico

Donald S. Bairn\*

No obstante los adelantos constantes en las técnicas incruentas, el cateterismo cardiaco sigue siendo una herramienta clínica fundamental para evaluar la anatomía y fisiología del corazón y sus vasos sanguíneos. Implica la inserción de catéteres (tubos de plástico huecos de 2 mm de diámetro) en una arteria o vena periférica bajo anestesia local y su inserción en las cavidades cardíacas con el propósito de medir las presiones intracardiacas o inyectar un medio de contraste radiográfico líquido. Los resultados que se obtienen durante el cateterismo cardiaco de tipo diagnóstico determinan la magnitud y la gravedad de las enfermedades cardíacas y de esta manera permiten establecer el plan más apropiado para el tratamiento médico, quirúrgico o por medio de catéteres. Si bien la mayoría de los pacientes con arteriopatía coronaria (*coronary artery disease, CAD*) o valvulopatía pueden someterse a su tratamiento médico correspondiente con base en los datos clínicos y los resultados de los estudios incruentos (p. ej., pruebas de esfuerzo, ecocardiografía y resonancia magnética [*magnetic resonance imaging, MRI*]), más de dos millones de pacientes se someten cada año a cateterismo cardiaco y procedimientos angiográficos con fines intervencionistas, de diagnóstico o ambos a la vez. En este capítulo se aborda el empleo del cateterismo cardiaco como herramienta diagnóstica. Véase en el capítulo 240 un análisis más detallado de las intervenciones por medio de catéteres.

### PRINCIPIOS BÁSICOS

Dado el costo y los riesgos reducidos pero reales que implica el cateterismo cardiaco, este procedimiento no siempre está indicado cuando se diagnostica o sospecha una enfermedad cardíaca. Más bien, es un estudio que se reserva para las situaciones en las que es necesario confirmar un trastorno que se sospecha con bases clínicas, definir su gravedad anatómica y fisiológica y determinar si hay o no trastornos concomitantes de importancia. Esta situación surge más a menudo cuando un paciente experimenta síntomas limitantes o progresivos de disfunción cardíaca (cap. 227) que comprenden síndrome coronario agudo, como angina de pecho inestable o infarto miocárdico agudo (cap. 238), o cuando las medidas objetivas (como las pruebas de ejercicio o la ecocardiografía) sugieren que el paciente tiene datos (p. ej., una prueba de ejercicio incipiente positiva o agravamiento de la función ventricular) que señalan un riesgo elevado de evolución a un deterioro funcional rápido, infarto de miocardio u otras complicaciones. En estas circunstancias, el cateterismo diagnóstico no sólo identifica las lesiones coronarias causales, sino que en casi 40% de los procedimientos puede convertirse sin obstáculos en un procedimiento percutáneo [intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention, PCI*); cap. 240] que permite la corrección definitiva. Como alternativa, el cateterismo diagnóstico únicamente muestra lesiones menos críticas que pueden resolverse por medio de tratamiento médico o lesiones graves que no son aptas para una PCI pero que se pueden operar (p. ej., revascularización coronaria, reemplazo valvular o valvuloplastia).

Si bien el cateterismo cardiaco en un tiempo se consideró indispensable en todos los pacientes en quienes se consideraba alguna operación del corazón, en la actualidad muchos individuos con cardiopatía congénita o valvular se someten a corrección quirúrgica con base sólo en los datos clínicos y derivados de pruebas incruentas [p. ej., ecocardiografía y MRI (cap. 222)], y se realiza la coronariografía diagnóstica antes del procedimiento quirúrgico en pacientes

de edad más avanzada o en aquellos con factores de riesgo para pruebas incruentas que sugieran cardiopatía coronaria.

Cuando hay la "necesidad clínica de saber", existen muy pocas contraindicaciones absolutas para el cateterismo cardiaco diagnóstico en un paciente que comprende y acepta los riesgos asociados. El riesgo de defunción por procedimientos de cateterismo cardiaco electivo se aproxima a uno en 10 000 (0.01%), pero el procedimiento conlleva un riesgo escaso (aproximadamente uno en 1 000) de apoplejía o de infarto de miocardio, taquiarritmia o bradiarritmia transitoria, o equimosis o hemorragia en el sitio de inserción del catéter. Estas complicaciones responden a farmacoterapia, contrachoque o reparación quirúrgica vascular, sin que queden secuelas a largo plazo. Aproximadamente 1% de los pacientes solían experimentar *reacciones alérgicas* a los medios de contraste yodados, las cuales fluctuaban entre urticaria y anafilaxia declarada en pacientes sensibles, pero estas reacciones se han vuelto raras con los actuales medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad.

Otros pacientes (en particular aquellos con disfunción renal inicial o proteinuria) presentan un deterioro transitorio en funcionamiento renal, cuya posibilidad se reduce más por medio de la hidratación adecuada (solución salina normal al 50%, o dextrosa al 5% en agua [5% dextrose in water, D<sub>5</sub>W] con 154 meq/L de bicarbonato sódico añadido, administrada a una dosificación de 3 ml/kg durante 1 h antes y 1 ml/kg durante 6 h después del procedimiento, cuando no hay insuficiencia cardíaca congestiva), la administración de N-acetilcisteína (Mucomist, 600 mg por vía oral antes y dos veces al día después del procedimiento) previa al procedimiento, o el empleo de un medio de contraste isotónico (yodixanol). Los medios de contraste hiposmolares o isoosmolares más nuevos también reducen la posibilidad de depresión miocárdica y otros efectos secundarios (hipotensión, náusea, bradicardia o una sensación de calor intenso tras la inyección) que en un tiempo fueron comunes cuando se utilizaban los medios de contraste hiperosmolares previos.

En general, el cateterismo cardiaco se lleva a cabo con el paciente en ayuno previo de 6 h de duración y despierto pero con sedación leve. El nivel conveniente de sedación se logra con sedantes preliminares al procedimiento, como diazepam oral (Valium, 5 a 10 mg), o con sedación intravenosa sin pérdida de la conciencia utilizando midazolam (Versed, 1 mg) o fentanil (25 a 50 µg) en observancia de las directrices para la sedación sin pérdida del conocimiento. La mayor parte de los procedimientos electivos se realizan en forma ambulatoria, y al paciente se le da de alta con instrucciones para el mantenimiento de una ingesta abundante de líquidos, evitación de actividades extenuantes y autovigilancia para detectar complicaciones en el sitio del acceso, seguida de 2 a 4 h de reposo en cama después del procedimiento. Si los trastornos médicos concomitantes o las complicaciones relacionadas lo obligan, o si se ha realizado una intervención coronaria percutánea, se recomienda la hospitalización por una noche.

Para reducir al mínimo los riesgos de hemorragia en el sitio de inserción del catéter local, a los pacientes que han recibido tratamiento anticoagulante crónico con warfarina se les suspenderá este fármaco mínimo 48 h antes del procedimiento, de manera que el índice internacional normalizado (*international normalized ratio, INR*) descienda a menos de 2. Se administra en forma sistemática ácido acetilsalicílico (325 mg/día) por vía oral a quienes se someten a un cateterismo diagnóstico por sospechas de cardiopatía coronaria, ya que es conveniente el tratamiento preliminar con ácido acetilsalicílico si se va a llevar a cabo una intervención coronaria. Puesto que el cateterismo cardiaco es un procedimiento estéril, no se requieren antibióticos profilácticos.

La mayor parte de los cateterismos cardíacos (>95%) se lleva a cabo con la técnica femoral percutánea que comienza con la punción de la arteria femoral común o (para el cateterismo de hemicardio derecho) la vena femoral. Se inserta un alambre guía flexible a través de esta aguja y se brinda soporte a la inserción de una camisa para acceso vascular, a través de la cual se pueden introducir los catéteres convenientes. Esta técnica percutánea puede adaptarse a otros sitios arteriales como: 1) la arteria humeral y radial en pacientes con vasculopatía periférica que afecta la aorta abdominal y las arterias iliacas o femorales o en quienes se desea la ambulación inmediata después del procedimiento, o 2) la vena yugular interna para el cateterismo del hemicardio derecho en pacientes que requieren vigilancia hemodinámica prolongada.

El cateterismo cardiaco comprende una serie de diferentes determinaciones de la presión y el flujo (hemodinamia), así como diversas inyecciones de medio de contraste que se registran como películas radiográficas (angiografía);

\*Al momento en que el Dr. Bairn preparó este capítulo era profesor de medicina en la Harvard Medical School y Senior Physician en el Brigham and Women's Hospital. Desde entonces, ha asumido el puesto de Senior Vice-President en Boston Scientific Co. y se le ha asignado como Profesor Adjunto de Medicina en la Harvard Medical School.

Presiones (mmHg)	
Arterial general	
Sistólica máxima/telediastólica	100-140/60-65
Media	70-105
Ventrículo izquierdo	
Sistólica máxima/telediastólica	100-140/3-1
Aurícula izquierda (o en cuña de los capilares pulmonares)	
Media	2-10
Onda a	3-15
Onda v	3-15
Arteria pulmonar	
Sistólica máxima/telediastólica	15-30/4-12
Media	9-18
Ventrículo derecho	
Sistólica máxima/telediastólica	15-30/2-8
Aurícula derecha	
Media	2-8
Onda a	2-10
Onda v	2-10
Resistencias [ $(\text{din} \cdot \text{s})/\text{cm}^3$ ]	
Resistencia vascular periférica	700-1 600
Resistencia vascular pulmonar	20-130
índice cardiaco [ $(\text{L}/\text{min})/\text{m}^2$ ]	2.6-4.2
índice de consumo de oxígeno [ $(\text{L}/\text{min})/\text{m}^2$ ]	110-150
Diferencia arteriovenosa de oxígeno (ml/L)	30-50

Enfermedades del aparato cardiovascular  
esto depende de las características del problema clínico que se está evaluando y la magnitud de la información disponible con la evaluación incruenta previa de la función del ventrículo izquierdo y la válvula. Los estudios hemodinámicos completos de los hemicardios izquierdo y derecho en general se reservan para los pacientes en quienes no son claros los resultados de los estudios incruentos, o en los que es conveniente la vigilancia hemodinámica del estado circulatorio inestable durante el procedimiento o después del mismo.

**Cateterismo del hemicardio derecho.** En este procedimiento se miden las presiones en el hemicardio derecho. En un tiempo se consideró un componente sistemático del cateterismo cardiaco, pero en la actualidad se utiliza en <25% de los procedimientos, sobre todo cuando se sospecha de disfunción significativa de los ventrículos izquierdo, derecho o ambos, valvulopatía, enfermedades miopericárdicas o cortocircuitos intracardiacos. El cateterismo del hemicardio derecho es similar a la inserción de un catéter de Swan-Ganz a la cabecera del enfermo (excepto que se lleva a cabo bajo control fluoroscópico). Se inserta por vía percutánea un catéter con globo de flotación hasta una vena apropiada (femoral, humeral, subclavia o yugular interna) y se avanza sucesivamente hacia la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y la posición en cuña de la arteria pulmonar. La presión que registra en cada uno de estos sitios y después de registrar la presión en cuña pulmonar (que es aproximadamente equivalente a la presión de la aurícula izquierda), se desinfla el globo de manera que se pueden obtener muestras de sangre para la medición de la saturación de oxígeno a fin de detectar cortocircuitos intracardiacos y calcular el gasto cardíaco por medio del principio de Fick (cuadro 223-1). Como alternativa, el gasto cardíaco se puede medir utilizando el método de termodilución, con un resistor térmico adaptado al catéter para analizar las desviaciones de la temperatura en la arteria pulmonar que ocurren tras la inyección de un bolo intravenoso de 10 ml de solución a temperatura ambiente en la aurícula derecha.

**Cateterismo del hemicardio izquierdo.** Este procedimiento se puede realizar por vía percutánea hasta las arterias femoral, humeral o radial. El catéter para el hemicardio izquierdo se avanza bajo control fluoroscópico hacia la aorta central y luego en dirección retrógrada para cruzar por la válvula aórtica hacia el ventrículo izquierdo. Si el paciente tiene colocado un catéter en el hemicardio derecho, la medición simultánea y el registro del hemicardio izquierdo, el hemicardio derecho y las presiones de arterias periféricas, junto con una determinación del gasto cardíaco por medio del método de termodilución o el de Fick, permiten obtener un registro hemodinámico completo. Cuando hay una estenosis valvular, las mediciones de las presiones en las cámaras corriente arriba y corriente abajo (p. ej., en el ventrículo izquierdo y en la aorta ascendente para la estenosis aórtica, o la presión en cuña de los capilares pulmonares del ventrículo izquierdo en la estenosis mitral) pueden combinarse con la medición del flujo derivada de la determinación del gasto cardíaco para permitir el cálculo del área del orificio valvular estenótico.

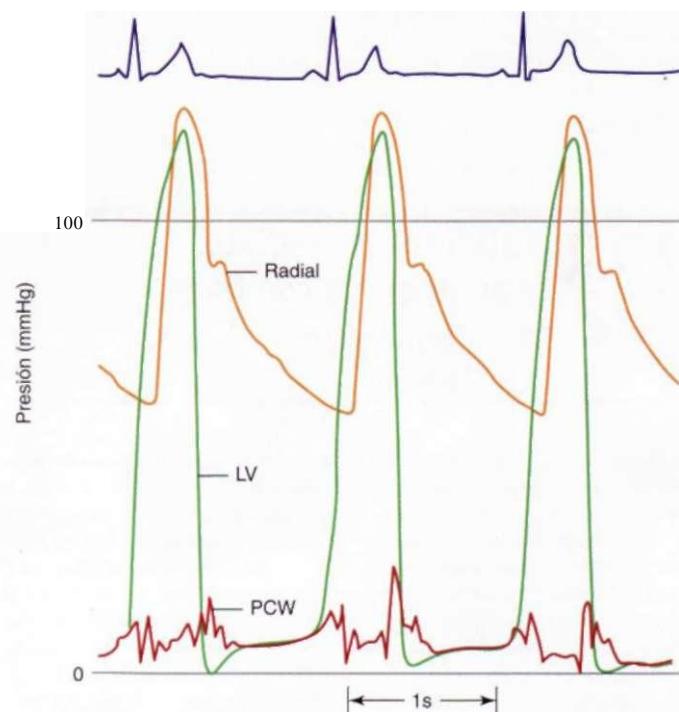


FIGURA 223-1. Presiones ventricular izquierdo (LV), de la arteria radial y los capilares pulmonares en cuña (PCW) en un paciente con función cardiovascular normal. Adviértase la falta de gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) y la arteria radial durante la sistole y entre el ventrículo izquierdo y los capilares pulmonares en cuña (*pulmonary capillary wedge*, PCW) durante la diástole.

En la figura 223-1 se muestra un ejemplo de los trazos de presión normales. En contraste, en la figura 223-2 se pueden ver los trazos hemodinámicos característicos de la estenosis mitral, con un gradiente de presión diastólica entre la aurícula izquierda (o la presión en cuña de los capilares pulmonares) y el ventrículo izquierdo, y en la figura 223-3 se muestran los datos de una insuficiencia mitral importante con una onda v prominente en la presión en

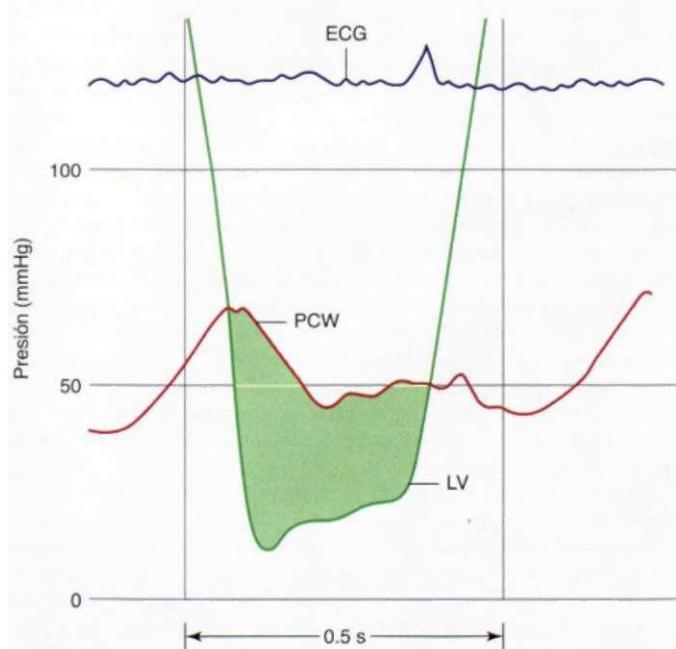
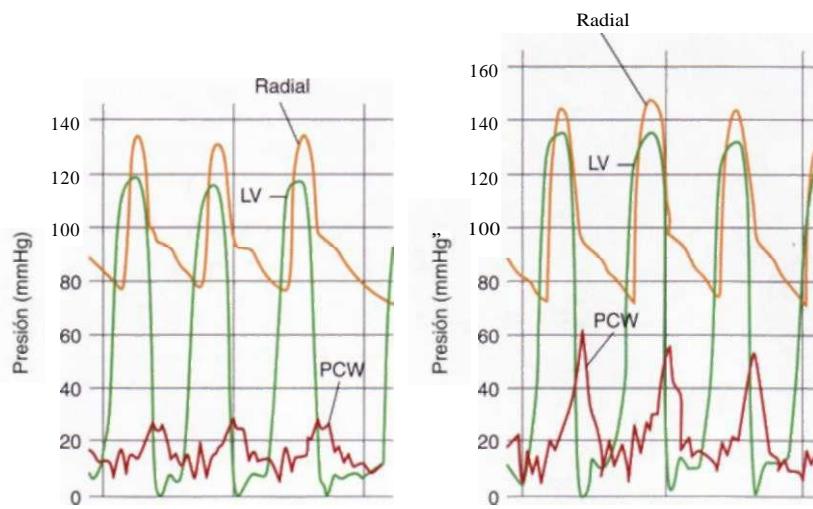
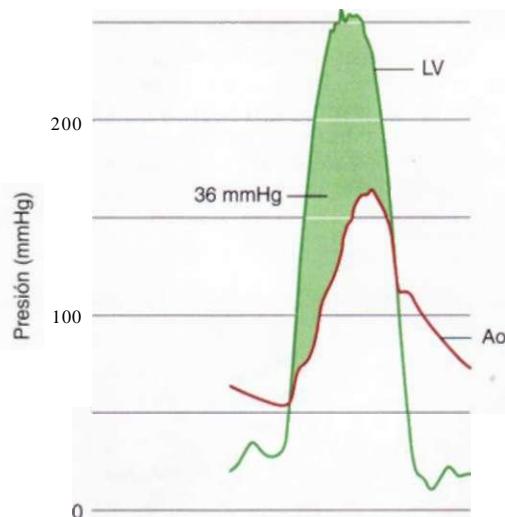


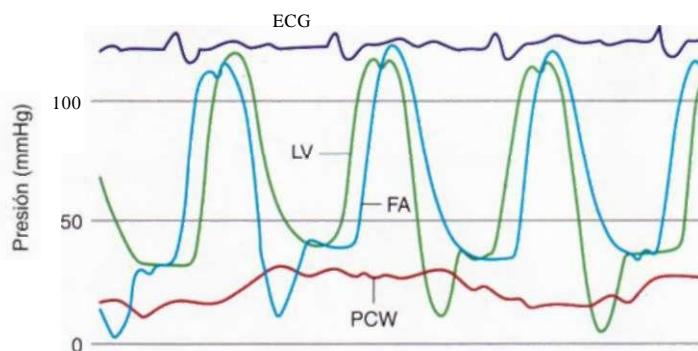
FIGURA 223-2. Trazos de presión de los capilares pulmonares en cuña (PCW) y del ventrículo izquierdo (LV) en una mujer de 40 años de edad con estenosis mitral. Esta paciente también tenía hipertensión general y elevación importante de su presión diastólica en el ventrículo izquierdo. [Reproducida de BA Carabello, W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baum (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]



**FIGURA 223-3. Datos hemodinámicos en reposo y durante el ejercicio en un paciente con insuficiencia mitral.** Se muestran los trazos de las presiones del ventrículo izquierdo (LV), de los capilares pulmonares en cuña (PCW) y de la arteria radial antes (*izquierda*) y durante (*derecha*) el sexto minuto del ejercicio en bicicleta en posición supina. La presión media de los PCW y la onda V aumentan sustancialmente con el ejercicio. [De W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]



**FIGURA 223-4. Estenosis aórtica grave.** Datos hemodinámicos que muestran la presión del ventrículo izquierdo (LV) y de la aorta (Ao) con una elevación sistólica lenta y un gradiente sistólico de gran tamaño (96 mmHg) (*zona sombreada*) que corresponde a una estenosis crítica de la aorta (área de la válvula aórtica de  $0.5 \text{ cm}^2$ ). [De BA Carabello, W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]



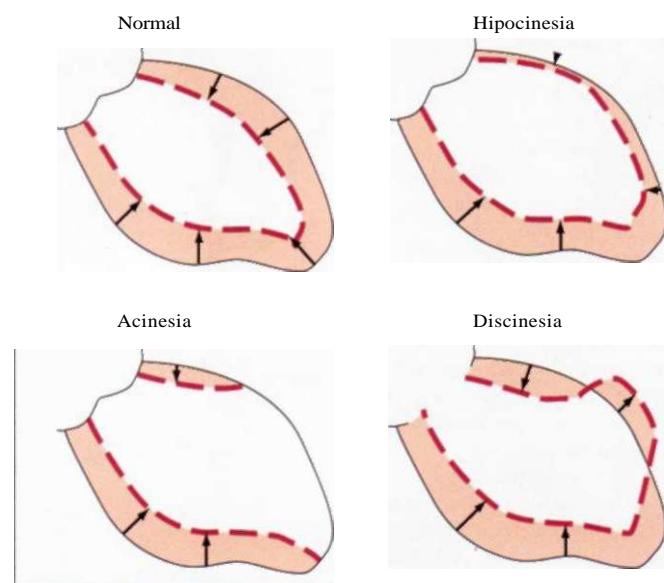
**FIGURA 223-5. Insuficiencia aórtica grave.** Hay un equilibrio entre las presiones del ventrículo izquierdo (LV) y la arteria aórtica o femoral (*femoral artery*, FA) durante la diástole. Asimismo, la presión diastólica del ventrículo izquierdo sobrepasa la presión de los capilares pulmonares en cuña (PCW) en las primeras etapas de la diástole, lo que indica cierre prematuro de la válvula mitral (una manifestación característica de la insuficiencia aórtica grave). [De WG Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim, W Grossman (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

cuña de los capilares pulmonares que aumenta sustancialmente durante el ejercicio modesto. La *estenosis aórtica* grave produce un gradiente sistólico entre la cavidad del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, según se muestra en la figura 223-4, en tanto que la *insuficiencia aórtica* grave produce un ensanchamiento de la presión diferencial aórtica, con equilibrio de las presiones de la aorta y del ventrículo izquierdo durante la diástole según se observa en la figura 223-5. La cardiopatía valvular que afecta la válvula tricúspide o pulmonar produce deformidades similares de las presiones del lado derecho, es decir, en pacientes con *insuficiencia tricuspidea* grave, la presión de la aurícula derecha es parecida a la presión del ventrículo izquierdo, en tanto que en la *estenosis tricuspidea* se produce un gradiente de presión entre la aurícula derecha y el ventrículo correspondiente durante la diástole.

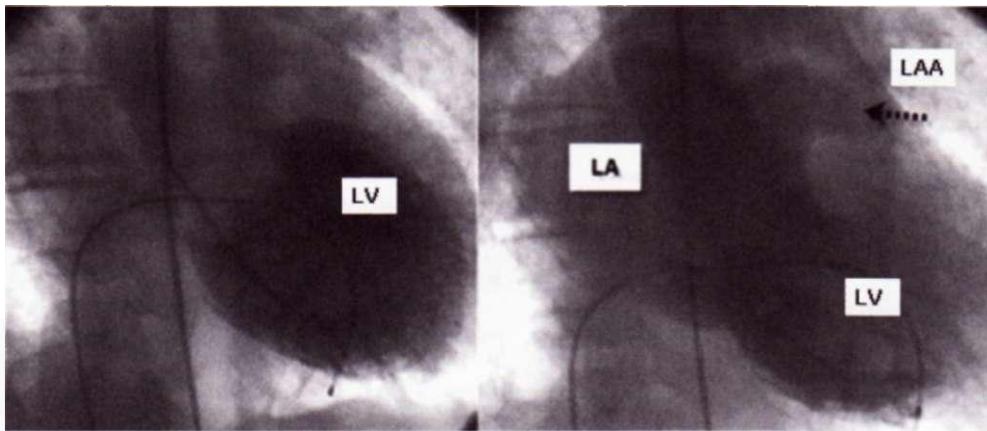
#### ANGIOGRAFIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y DE LA AORTA

Si no se ha valorado con anterioridad el tamaño y la función del ventrículo izquierdo por medios incruentos, se puede llevar a cabo una ventriculografía izquierda inyectando con fuerza a través de un catéter adecuado (por lo general uno en cola de cerdo) de 30 a 45 ml de medio de contraste radiográfico en la cámara ventricular izquierda a una velocidad de 10 a 12 ml/s. Las imágenes radiográficas resultantes definen la silueta de la cavidad ventricular izquierda durante todo el ciclo cardíaco, y el trazo de la silueta en la telediástole y en la telesistole permite calcular los volúmenes absolutos del ventrículo izquierdo así como la fracción de expulsión (la fracción del volumen telediastólico expulsado durante la sístole; en condiciones normales 50 a 80%), así como la valoración cualitativa de las anomalías regionales en el movimiento de la pared. Éstas incluyen disminución del movimiento de un segmento miocárdico hacia adentro (*hipocinesia*), falta de movimiento del miocardio hacia adentro de un segmento (*acinesia*) y expansión sistólica paradójica de un segmento regional del miocardio (*discinesia*) (fig. 223-6).

La insuficiencia mitral también se visualiza fácilmente durante la ventriculografía izquierda como el reflujo de material de contraste radiográfico hacia la aurícula izquierda durante la sístole del ventrículo izquierdo (fig. 223-7). Su



**FIGURA 223-6. Representación esquemática de las siluetas telediastólicas (línea continua) y telesistólicas (línea discontinua) de cineangiogramas del ventrículo izquierdo.** Éstos representan diferentes formas de trastorno circunscrito del movimiento de la pared en pacientes con cardiopatía coronaria. El movimiento normal de la pared es simétrico; un paciente con *hipocinesia* muestra una disminución en la contracción, que aquí se observa sobre las superficies anterior y apical; un paciente con *acinesia* muestra falta del movimiento de la pared, que aquí se observa en la superficie anteroapical; un individuo con *discinesia* muestra prominencia paradójica de una pequeña porción de la pared anterior durante la sístole.



**FIGURA 223-7.** Angiografía del ventrículo izquierdo que muestra la telediástole (izquierda) y la telesistole (derecha). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo sigue siendo normal, pero están aumentados los volúmenes ventriculares calculados, debido a insuficiencia mitral crónica grave [advírtase la opacificación densa de la aurícula izquierda (*left atrium, LA*) y el apéndice auricular izquierdo (*left atrial appendage, LAA*) (*flecha*) en el marco sistólico]. [De D Bairn, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Bairn (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006]

gravedad se calcula en forma cualitativa utilizando un sistema de 1+ (leve; el medio de contraste radiográfico se despeja con cada latido y nunca opacifica toda la aurícula izquierda) hasta 4+ (grave; ocurre opacificación de toda la aurícula izquierda en un mismo latido, y se puede ver el reflujo del medio de contraste hacia las venas pulmonares).

La aortografía implica la inyección rápida de medio de contraste radiográfico en la aorta ascendente, para detectar anomalías de este segmento así como de la válvula aórtica. Permite la valoración cualitativa de anomalías como insuficiencia aórtica, la cual se gradúa en una escala de 1+ a 4+, de un modo similar al que se emplea para la insuficiencia mitral (véase antes en este capítulo). La aortografía permite identificar el aneurisma aórtico o la disección de la aorta, o ambos a la vez, en los cuales la compresión externa de la luz aórtica verdadera es causada por desplazamiento de un colgajo de la íntima que separa la luz aórtica verdadera de la falsa (cap. 242). También se puede recurrir a la aortografía para identificar el origen de los injertos permeables de la vena safena que no se pueden cateterizar en forma selectiva y el cirujano cardiovascular no ha logrado identificar inyectando medio de contraste radiopaco en el origen del injerto.

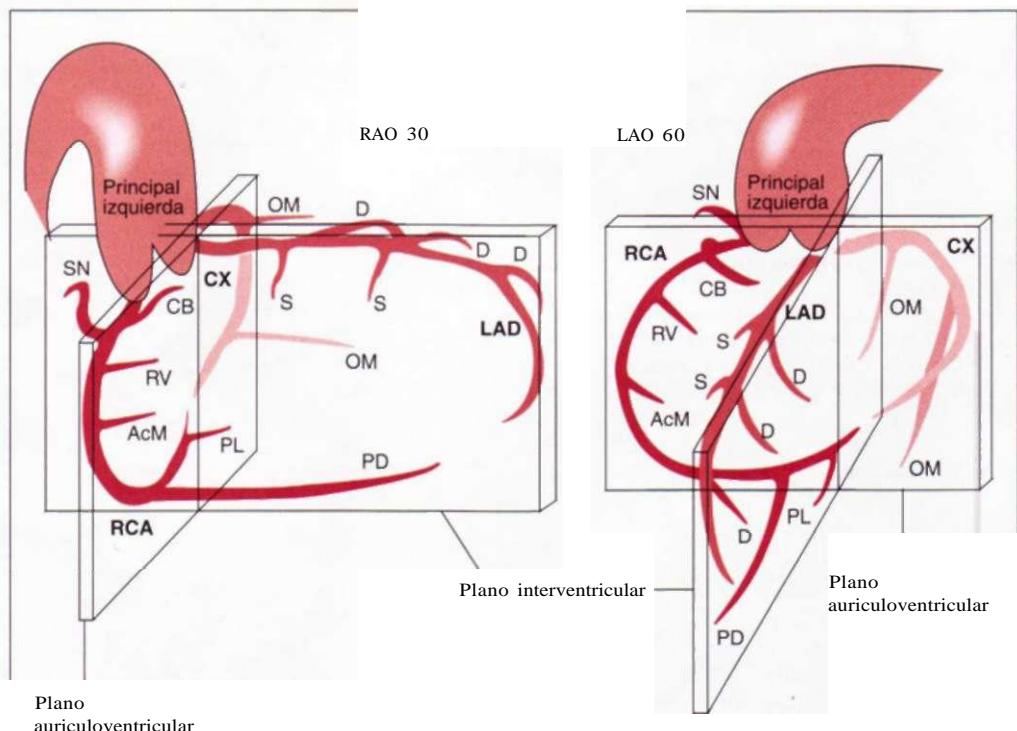
#### CORONARIOGRAFÍA

Si bien los aspectos del cateterismo cardíaco antes descritos pueden realizarse en situaciones clínicas específicas, la esencia del cateterismo moderno es la coronariografía de gran calidad. Las puntas de catéteres de forma especial se colocan en la arteria coronaria izquierda y luego en la derecha, lo mismo que cualquier injerto para la revascularización quirúrgica, bajo control fluoroscópico. La inyección manual de un medio de contraste radiográfico permite la opacificación de sus luces, y se registran las imágenes a 15 cuadros por segundo en una imagen radiográfica (*cineangiografía*). Cada arteria coronaria suele visualizarse en varias proyecciones para permitir la valoración del sitio y la gravedad de cualquier estenosis con relación a segmentos de datos "normales" adyacentes (fig. 223-8). Además de la detección de estenosis de la arteria co-

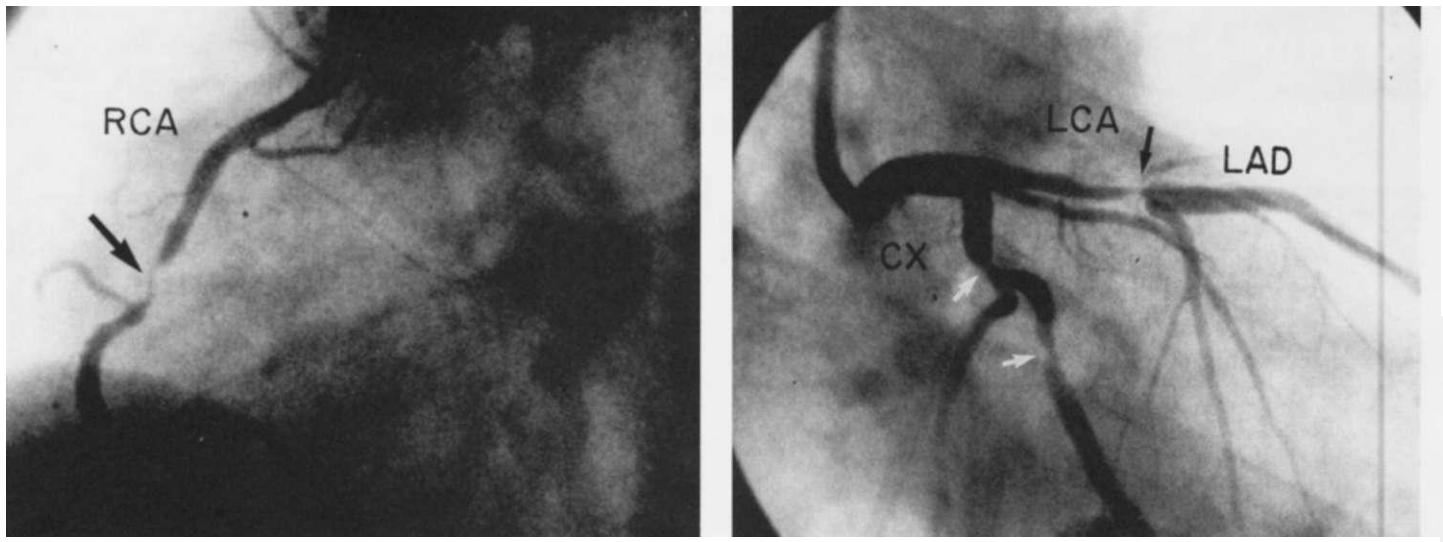
ronaria, la coronariografía ayuda a valorar la rapidez del flujo coronario, el chorro del llenado capilar en el miocardio, las vías colaterales que irrigan territorios miocárdicos abastecidos por un vaso ocluido, la presencia de anomalías congénitas de la circulación coronaria (p. ej., fistulas coronarias) y la permeabilidad del injerto utilizado para la revascularización coronaria que se haya aplicado antes.

El grado de estenosis se evalúa de manera típica calculando visualmente el porcentaje de estenosis del diámetro de cada lesión con relación al segmento "no afectado" adyacente que sirve de referencia, de manera tal que una estenosis de 50% del diámetro representa el mínimo que interfiere con la perfusión del territorio miocárdico relacionado durante el estrés (fig. 223-9). Las lesiones limítrofes (es decir, las estenosis de diámetro de entre 40 y 70%) que no están claramente relacionadas con el síndrome isquémico clínico se pueden valorar además por medio de las siguientes medidas: 1) cálculo del gradiente de presión entre los segmentos proximal y distal a la estenosis; 2) cálculo del incremento en el

flujo sanguíneo coronario distal durante la vasodilatación coronaria máxima utilizando adenosina, y 3) el uso de ecografía intravascular (*intravascular ultrasound, IVUS*), que tiene la ventaja de que permite obtener imágenes de la placa subyacente y de medir con precisión el área de corte transversal de la luz hasta el punto de una lesión limítrofe. No obstante los avances recientes en la tomografía computadorizada de multidetector (*multidetector computed tomography, MDCT*) que sugiere que esta técnica en evolución (cap. 222) acabará por reemplazar la coronariografía en la detección prequirúrgica (fig. 223-10), la arteriografía coronaria sigue siendo la herramienta diagnóstica



**FIGURA 223-8.** Representación de la anatomía coronaria con relación a los planos de las válvulas interventriculares y auriculoventriculares. Las ramas coronarias están indicadas como "principal izquierda", LAD (anterior izquierda descendente [*left anterior descending*]), D (diagonal), S (del tabique), CX (circunflexa), OM (marginal obtusa [*obtuse marginal*]), RCA (arteria coronaria derecha [*right coronary artery*]), CB (rama del cono [*conus branch*]), SN (nodo sinusal [*sinus node*]), AcM (marginal aguda [*acute marginal*]), PL (ventricular izquierda posterolateral). RAO, oblicua anterior derecha (*right anterior oblique*); LAO, oblicua anterior izquierda (*left anterior oblique*). [De DS Balm en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Bairn (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006]



**FIGURA 223-9.** **A.** Coronariografía que muestra una arteria coronaria derecha (RCA) con estenosis grave (95%) en su punto medio (flecha). **B.** Coronariografía de una arteria coronaria izquierda (*left coronary artery*, LCA) con una estenosis justa en la

parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) (flecha negra) inmediatamente previa al origen de una gran rama del tabique. La arteria circunfleja (CX) tiene dos estenosis moderadamente graves (flechas blancas).

más definitiva para valorar la *anatomía coronaria* con una precisión suficiente que sirve de base para tomar decisiones entre la intervención quirúrgica o las intervenciones por medio de catéter en pacientes con arteriopatía coronaria.

#### CUIDADOS DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

El cateterismo cardíaco diagnóstico promedio dilata aproximadamente 30 min y se requieren alrededor de 60 mi de medio de contraste que se incrementan a casi

90 mi para la ventriculografía izquierda con medio de contraste. No suelen administrarse anticoagulantes para un procedimiento puramente diagnóstico, y se retiran las camisas vasculares al final del procedimiento. La hemostasia se logra aplicando presión local en el sitio de punción durante 10 a 15 min, seguido de un periodo de 2 a 4 h de reposo en cama antes de la ambulación y el alta. Como alternativa, en la actualidad se dispone de diversos dispositivos de cierre vascular (suturas o grapas externas o tapones de colágeno) para sellar el sitio de la punción arterial, lo que permite un periodo más breve de reposo en

cama y ambulación más rápida. No obstante, la mayoría de los pacientes con características anatómicas apropiadas se someterán sin obstáculos a una intervención coronaria percutánea luego del cateterismo diagnóstico, antes de retirar las camisas y permanecerán hospitalizados por una noche (cap. 240).

#### LECTURAS ADICIONALES

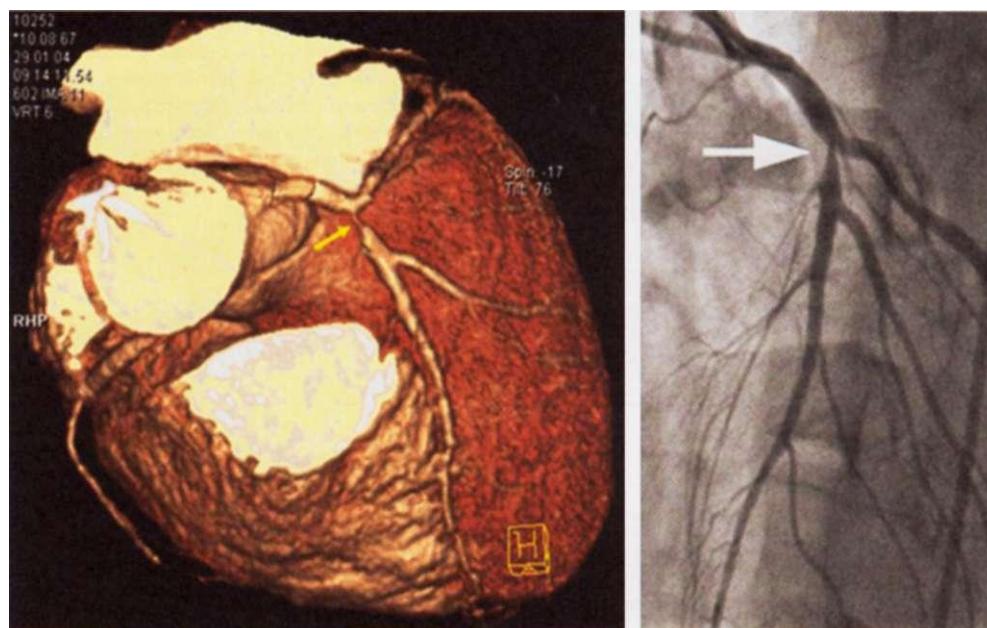
**BAIM DS** (ed): *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

**BUDOFF MJ.** Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 42:1867, 2003

**DAVIDSON CJ** et al: Cardiac catheterization, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed., **D Zipes** et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

**NICHOLLS SJ** et al: Exploring the natural history of atherosclerosis with intravascular ultrasound. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5:295, 2007

**RYAN TJ:** The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation* 106:752, 2002



**FIGURA 223-10.** Comparación de imágenes de CT de multidetección de 64 cortes con la coronariografía de contraste en un paciente con estenosis grave de la parte proximal de la descendente anterior izquierda (flecha). Esta técnica quizás reemplace a la coronariografía de detección en pacientes que no tienen indicaciones clínicas para la intervención coronaria percutánea. (Imagenes proporcionadas por Thomas J. Brady, M.D.)

# TRASTORNOS DEL RITMO

## 224 Principios de electrofisiología

Gordon F. Tomaselli

### 2 HISTORIA E INTRODUCCIÓN

La primera incursión en el campo de la electrofisiología cardiaca correspondió al desarrollo del electrocardiograma (ECG) por Einthoven a finales del siglo xx. El registro de las corrientes de la membrana celular reveló que el ECG de la superficie corporal es la suma cronometrada de los potenciales de acción celular en las aurículas y en los ventrículos. A finales del decenio de 1960, el desarrollo del registro intracavitario y en particular la posibilidad de registrar electrogramas del haz de His con la estimulación programada del corazón, marcó el principio de la electrofisiología clínica contemporánea. La adopción de las técnicas de radiofrecuencia para producir ablación del tejido cardiaco a principios del decenio de 1990 fue el preludio del surgimiento de la electrofisiología cardiaca intervencionista.

El problema clínico de la muerte súbita causada por arritmias ventriculares, más comúnmente en el contexto de una obstrucción coronaria, fue reconocido ya desde finales del siglo xix. El problema era complejo y dio lugar al desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, como los desfibriladores transtorácicos, el masaje cardíaco y en tiempos más recientes, desfibriladores implantables. Con el tiempo, las limitaciones de la fármacoterapia antiarrítmica una y otra vez se han resaltado en los ensayos clínicos, de manera que la ablación y los dispositivos constituyen el tratamiento de primera opción en diversas arritmias cardíacas.

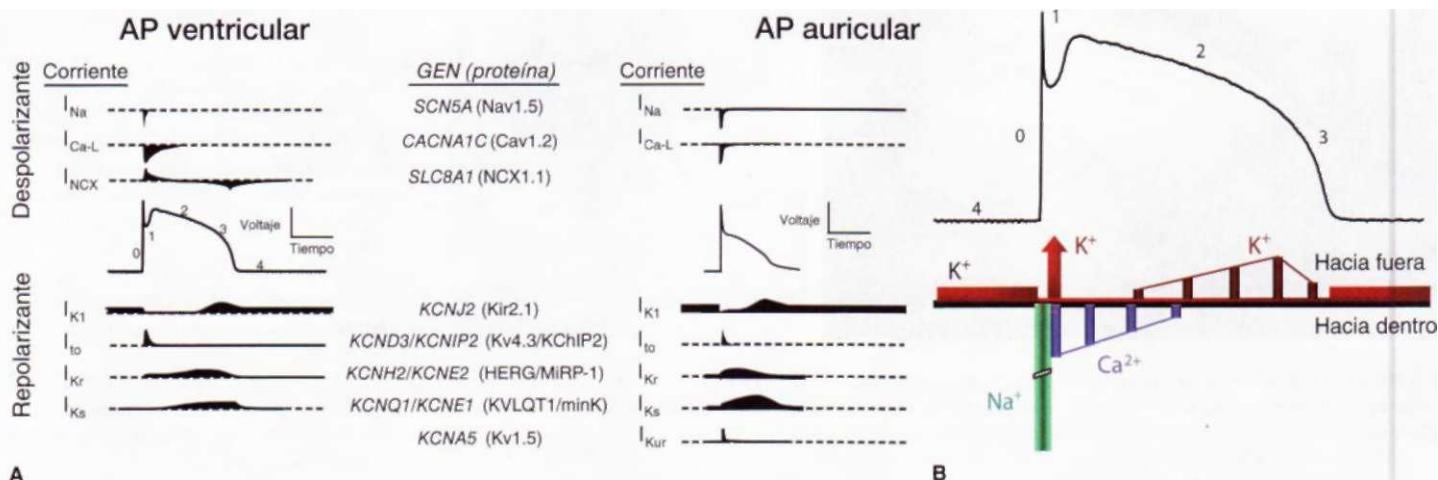
En el decenio pasado se ha dilucidado el fundamento genético de diversas arritmias hereditarias, revelando importantes conceptos sobre los mecanismos no sólo de estas arritmias raras, sino también de trastornos del ritmo que son similares y que se observan en formas de cardiopatías más comunes.

### FISIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El impulso cardíaco normal es generado por las células de marcapasos en el nodo sinoauricular situado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava

superior (véase fig. 221-1). Este impulso se transmite con lentitud a través del tejido nodal hacia las aurículas anatómicamente complejas, donde se conduce con más rapidez al nodo auriculoventricular (*atrioventricular node*, AVN) que inscribe la onda P del ECG (véase fig. 221-2). Hay un retardo perceptible en la conducción a través del AVN anatómico y funcionalmente heterogéneo. El tiempo necesario para la activación de las aurículas y el AVN se retarda y se representa como el intervalo PR del ECG. El AVN es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos en el corazón normal. El impulso eléctrico surge del AVN y es transmitido al sistema de His-Purkinje, específicamente el haz de His común, luego a las ramas izquierda y derecha y de ahí a la red de Purkinje, facilitando la activación del músculo ventricular. En circunstancias normales, los ventrículos son activados con rapidez en una forma bien definida que está determinada por el trayecto de la red de Purkinje e inscribe el complejo QRS (véase fig. 221-2). La recuperación de la excitabilidad eléctrica ocurre con más lentitud y está regida por el tiempo de activación y la duración de los potenciales de acción regionales. La brevedad relativa de los potenciales de acción epicárdicos en el ventrículo origina una repolarización que se presenta al principio en la superficie epicárdica y que luego prosigue al endocardio, lo que inscribe una onda T normalmente de la misma polaridad que el complejo QRS. La duración de la activación y la recuperación están determinadas por la duración del potencial de acción representado en el electrocardiograma obtenido en la superficie del cuerpo por el intervalo QT (véase fig. 221-2).

Las características anatómicas macroscópicas del corazón (la matriz extracelular y la vasculatura intramural) crean barreras tanto macroanatómicas como microanatómicas que son centrales tanto para la electrofisiología normal del corazón como para las arritmias de importancia clínica. Los miocitos cardiacos muestran un potencial de acción característicamente prolongado (200 a 400 ms) en comparación con las neuronas o las células del músculo esquelético (1 a 5 ms). El perfil del potencial de acción es esculpido por la actividad coordinada de múltiples corrientes de iones dependientes de tiempo y voltaje distintivas (fig. 224-1 A). Las corrientes, a su vez, son conducidas por las proteínas transmembrana complejas que de manera pasiva conducen iones a lo largo de sus gradientes electroquímicos a través de poros selectivos (canales iónicos), transportan de manera activa iones contra su gradiente electroquímico (bomba, transportadora) o intercambian por acción electrógena especies iónicas (intercambiadores).



de acción. La corriente del potasio ( $I_{K1}$ ) es la principal corriente durante la fase 4 y determina el potencial de membrana en reposo del miocito. La corriente de sodio genera la inscripción ascendente del potencial de acción (fase 0), la activación de  $I_{to}$  con inactivación de la corriente de  $Na^+$  inscribe la repolarización incipiente (fase 1). La fase de meseta (2) es generada por un equilibrio de las corrientes de potasio repolarizantes y la corriente de calcio despolarizante. La inactivación de la corriente de calcio con la activación persistente de las corrientes de potasio (predominantemente  $I_{Ks}$  e  $I_{Kur}$ ) produce la repolarización de la fase 3. AP, potencial de acción.

Los potenciales de acción en el corazón son distintivos en cada región. La variabilidad regional en los potenciales de acción cardíacos es resultado de diferencias en el número y los tipos de proteínas de los canales de iones expresados por diferentes tipos de células en el corazón. Asimismo, series singulares de corrientes iónicas son activas en las células marcapasos y musculares y las contribuciones relativas de estas corrientes varían en el mismo tipo de célula en diferentes regiones del corazón (fig. 224-1A).

Los canales iónicos son glucoproteínas transmembrana de múltiples subunidades, complejas, que se abren y cierran en respuesta a diversos estímulos biológicos, como un cambio en el voltaje de membrana, la unión a ligando (directamente a las proteínas del canal o a un receptor acoplado a proteína G) y la deformación mecánica (fig. 224-2). Otras proteínas transmembrana con motivos iónicos como los intercambiadores y los transportadores, contribuyen en grado importante a la excitabilidad celular en el corazón. Las bombas de iones establecen y mantienen los gradientes iónicos a través de la membrana celular que sirven de fuerza impulsora para el flujo de la corriente a través de los canales iónicos. Los transportadores o intercambiadores que no desplazan iones de una manera eléctricamente neutral (p. ej., el intercambiador de sodio y calcio transporta tres iones  $\text{Na}^+$  por un ion  $\text{Ca}^{2+}$ ) se denominan *electrógenos* y contribuyen directamente al perfil del potencial de acción.

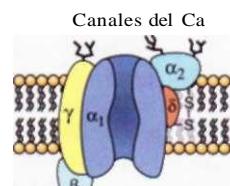
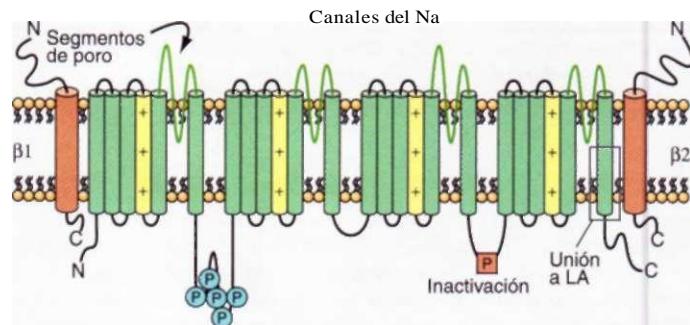
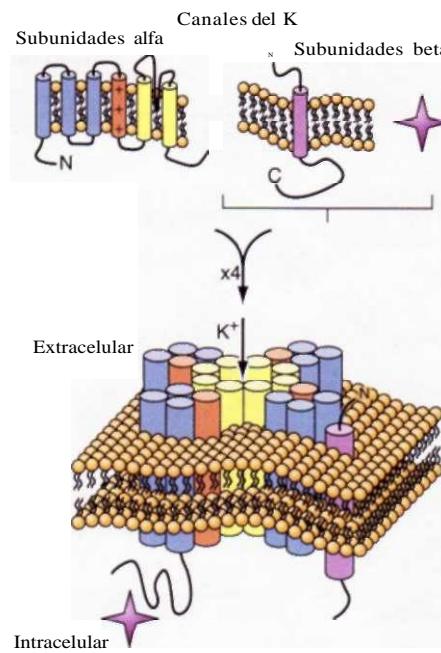
La superfamilia más abundante de canales de iones que se expresa en el corazón depende del voltaje. Diversos temas estructurales son comunes a todos los canales iónicos dependientes de voltaje. En primer lugar la estructura es modular y consiste en cuatro subunidades homólogas (p. ej., canales del  $\text{K}^+$ ) o de cuatro dominios internamente homólogos (p. ej., canales del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{Ca}^{2+}$ ). En segundo lugar, las proteínas se pliegan alrededor de un poro central revestido por aminoácidos que muestran una conservación delicada en una determinada familia de canales de selectividad similar (p. ej., los canales iónicos de aguamalas, anguilas, mosca de la fruta y del ser humano no tienen segmentos P muy similares). En tercer lugar, la estrategia general para coordinar la activación (abertura y cierre en respuestas a cambios en el voltaje de membrana) está conservada en alto grado: el cuarto segmento transmembrana (S4), salpicado de residuos de carga positiva, yace dentro del campo de membrana y se mueve en respuesta a la despolarización, abriendo el canal. En cuarto lugar, la mayor parte de los complejos de canales iónicos incluye no sólo las proteínas formadoras de poro (subunidades alfa) sino también subunidades auxiliares (p. ej., subunidades beta) que modifican la función de canal (fig. 224-2).

Los canales del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{Ca}^{2+}$  son los principales portadores de corriente despolarizante tanto en la aurícula como en los ventrículos; la inactivación de estas corrientes y la activación de las corrientes repolarizantes de  $\text{K}^+$  hiperpolarizan la célula cardíaca, restableciendo el potencial de membrana en reposo negativo (fig. 224-1B). La fase de meseta es un período en el que fluye escasa corriente y cambios relativamente menores en las corrientes de despolarización o repolarización pueden tener notables efectos en la forma y la duración del potencial de acción. Las mutaciones en las subunidades de estas proteínas del canal producen alteraciones arritmogénas en los potenciales de acción que ocasionan un síndrome de QT largo y corto, fibrilación ventricular idiopática, fibrilación auricular familiar y algunas formas de enfermedad del sistema de conducción.

#### MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Las arritmias cardíacas se deben a anomalías en la generación de impulsos, la conducción, o ambas a la vez. Sin embargo, es difícil establecer con certeza un mecanismo subyacente en muchas arritmias clínicas. La respuesta de una taquicardia a la marcación (inicio, terminación, arrastre) se utiliza en el laboratorio de electrofisiología clínica para establecer el diagnóstico de reentrada. Hay incluso menos herramientas específicas disponibles para diagnosticar arritmias que no son por reentrada. Es claro que los cambios moleculares en el corazón predisponen a la aparición de anomalías del ritmo cardíaco. Sin embargo, un método exclusivamente molecular para comprender los mecanismos de la arritmia es limitado por la imposibilidad de incluir las propiedades celulares y de red del corazón. En el cuadro 224-1 se muestra un resumen de los cambios celulares y moleculares subyacentes a las arritmias prototípicas y sus mecanismos putativos.

**Alteraciones en el inicio del impulso: automatismo.** La despolarización diástólica espontánea (fase 4) subyace a la propiedad de automatismo (marcación del paso) que caracteriza a las células en los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), el sistema de His-Purkinje, el seno coronario y las venas pulmonares. La despolarización de la fase 4 es resultado de la acción concertada de una serie de corrientes iónicas que incluyen las corrientes de  $\text{K}^+$  rectificadoras hacia el interior ( $I_{\text{K}}$ ) y rectificadoras tardías (componentes  $I_{\text{K}}$ , rápido



**FIGURA 224-2. Topología y composición de las subunidades de los canales iónicos dependientes de voltaje. (Grupo de la izquierda.)** Los canales del potasio se forman por la tetramerización de subunidades alfa o formadoras de poro y en una o más subunidades beta por claridad sólo se muestran subunidades beta simples. **(Cuadro de la derecha.)** Los canales del sodio y del calcio constan de subunidades alfa con cuatro dominios homólogos y una o más subunidades auxiliares. En todos los tipos de canales el asa de proteína entre la quinta y la sexta repetición de la extensión de la membrana en cada subunidad o dominio forma el poro selectivo de ion. En el caso del canal del calcio, el canal es un objetivo para la fosforilación, el vinculador entre el tercero y el cuarto dominio homólogo es decisivo para la inactivación, y la sexta repetición en la extensión de la membrana en el cuarto dominio es importante para la fijación de fármacos antiarrítmicos anestésicos locales. LA, anestésico local (*local anesthetic*).

e  $I_{\text{K}}$ , lento [s/ow]), las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -trifosfatasa de adenosina [*adenosine triphosphatase*, ATPasa] electrógena, el intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , y la corriente llamada curiosa (*funny*), o marcapaso ( $I_f$ ); sin embargo, la importancia relativa de estas corrientes sigue siendo controversial.

La frecuencia de despolarización de la fase 4, y por tanto, la frecuencia de descarga de las células marcapasos son reguladas dinámicamente. En la modulación de la fase 4 destaca el tono del sistema nervioso autónomo. El efecto cronotropo negativo de la activación del sistema nervioso parasim-

Propiedades electrofisiológicas	Componentes moleculares	Mecanismo	Arritmias prototípicas
<b>Celulares</b>			
<b>Inicio del impulso</b>			
Automatismo	$I_f$ , $CaL$ , $CaT$ , $'k'$ , $'ki'$	Supresión/acceleración de fase 4	Bradicardia sinusal, taquicardia sinusal
Automatismo detonado	Sobrecarga de calcio, $I_{Ca}$ , $CaL$ , $K'Na$	DAD	Toxicidad digitalítica, VT por reperfusión
<b>Excitación</b>			
	$Na$ , $'k'-ATP$	Supresión de fase 0	VF isquémica
	$CaL$	Acortamiento de AP inexcitabilidad	Bloqueo AV
<b>Repolarización</b>			
	$'Na'ca-L'k'-ki'$ homeostasis del $Ca^{2+}$	Supresión	VT polimorfa (HF, LVH)
	$I_{Ca,L}$ , canales del K, homeostasis del $Ca^{2+}$	Prolongación de AP, EAD, DAD	Fibrilación auricular
<b>Multicelular</b>			
Acoplamiento celular	Conexinas (Cx43), $Na' - k$ -ATP	Disminución del acoplamiento	VT/VF isquémicas
Estructura de tejidos	Matriz extracelular, colágeno	Brecha excitable y reentrada funcional	VT monomorfa, fibrilación auricular

**Nota:** DAD, posdespolarización tardía; VT, taquiarritmia ventricular (*ventricular tachyarrhythmia*); IVR, ritmo idioventricular (*idioventricular rhythm*); EAD, posdespolarización precoz; VF, fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*); AV, auriculoventricular; HF, insuficiencia cardiaca (*heart failure*); AP, potencial de acción (*action potential*).

pático es el resultado de la liberación de acetilcolina que se une a los receptores muscarínicos, liberando subunidades  $\beta\gamma$  de la proteína G que activan corrientes de potasio ( $I_{K,ACh}$ ) incrementando la actividad de las  $K^+$ -ATPasa, lo cual reduce la corriente de repolarización de fondo e intensifica la despolarización diastólica de la fase 4. El resultado final sería un incremento en la tasa de descarga espontánea de las células marcapasos. Los incrementos moderados en el potasio extracelular vuelven más positivo el potencial diastólico máximo y de esta manera también incrementan la velocidad de descarga de las células marcapasos. Sin embargo, un incremento más significativo en  $[K^+]_o$  vuelve al corazón inexcitable al despolarizar el potencial de membrana.

El automatismo normal es afectado por otra serie de factores relacionados con cardiopatía. La hipopotasemia y la isquemia reducen la actividad de la  $Na^+,K^+$ -ATPasa, reduciendo así la corriente de repolarización de fondo e intensificando la despolarización diastólica de la fase 4. El resultado final sería un incremento en la tasa de descarga espontánea de las células marcapasos. Los incrementos moderados en el potasio extracelular vuelven más positivo el potencial diastólico máximo y de esta manera también incrementan la velocidad de descarga de las células marcapasos. Sin embargo, un incremento más significativo en  $[K^+]_o$  vuelve al corazón inexcitable al despolarizar el potencial de membrana.

El automatismo normal o intensificado de los marcapasos latentes auxiliares produce ritmos de escape en caso de deficiencia de marcapasos más dominantes. La supresión de una célula marcapasos por un ritmo más rápido lleva a un incremento intracelular en la carga de  $Na^+$  ( $[Na^+]_i$ ), y la extrusión de  $Na^+$  de la célula por la  $Na^+,K^+$ -ATPasa produce un aumento en la corriente de repolarización de fondo que ralentiza la despolarización diastólica de la fase 4. A velocidades más lentas, disminuye el  $[Na^+]_i$ , lo mismo que la actividad de la  $Na^+,K^+$ -ATPasa, lo cual produce una despolarización diastólica progresivamente más rápida y calentamiento de la frecuencia de taquicardia. La supresión superpuesta y el calentamiento son característicos, pero no se observan en todas las taquicardias automáticas. La conducción anormal hacia el tejido con un mayor automatismo (*bloqueo de entrada*) retarda o

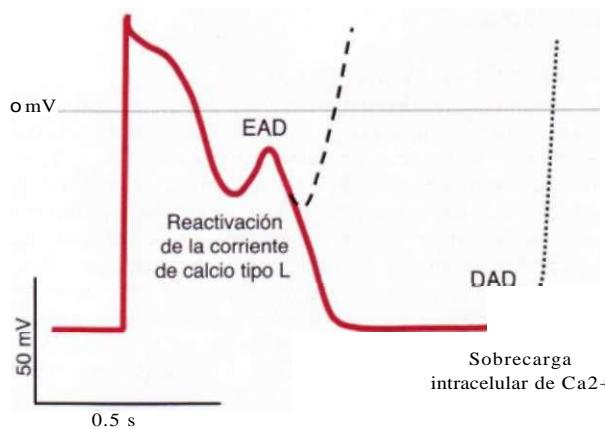
elimina los fenómenos de supresión superpuesta y calentamiento del tejido automático.

El automatismo anormal subyace a problemas como taquicardia auricular, ritmos idioventriculares acelerados y taquicardia ventricular, en particular la relacionada con isquemia y restablecimiento de la perfusión. Asimismo, se ha sugerido que las corrientes de lesión en los bordes del miocardio isquémico despolarizan tejido adyacente no isquémico y predisponen a la taquicardia ventricular automática.

**Posdespolarizaciones y automatismo detonado.** El automatismo o actividad detonados aluden al inicio del impulso que depende de posdespolarizaciones (fig. 224-3). Las posdespolarizaciones son oscilaciones de voltaje de membrana que ocurren durante (posdespolarizaciones precoces [*early afterdepolarizations*, EAD]) o después (posdespolarizaciones tardías [*delayed afterdepolarizations*, DAD]) de un potencial de acción.

La característica celular común a la inducción de la DAD es la presencia de un aumento en la carga de  $Ca^{2+}$  en el citosol y el retículo sarcoplásmico. La inhibición de la  $Na^+,K^+$ -ATPasa por los glucósidos digitálicos facilita pero no es necesaria para crear la sobrecarga de  $Ca^{2+}$  que predispone a las DAD. Las catecolaminas y la isquemia intensifican en grado suficiente la carga de  $Ca^{2+}$  para producir DAD. Se ha sugerido la acumulación de lisofosfolípidos en el miocardio isquémico con la sobrecarga consecutiva en  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  como un mecanismo para las DAD y el automatismo detonado. Las células de zonas lesionadas o que sobreviven a un infarto miocárdico despliegan la liberación espontánea de calcio del retículo sarcoplásmico y esto genera "ondas" de elevación del calcio intracelular y arritmias.

Las EAD se presentan durante el potencial de acción e interrumpen la repolarización ordenada del miocito. Tradicionalmente se ha sostenido que, a diferencia de las DAD, las EAD no dependen de una elevación en el  $Ca^{2+}$  intracelular y que, en cambio, la prolongación del potencial de acción y la reactivación de las corrientes de despolarización son fundamentales para su producción. Pruebas experimentales más recientes sugieren una interrelación previamente no apreciada entre la carga de calcio intracelular y las EAD. El calcio citosólico puede aumentar cuando los potenciales de acción están prolongados. Esto, a su vez, parece intensificar la corriente de  $Ca$  tipo L, prolongando más la duración del potencial de acción y proporcionando la corriente hacia dentro de la célula que impulsa las EAD. La carga de calcio



**FIGURA 224-3. Potenciales de acción esquemáticos con posdespolarizaciones precoces (EAD) y tardías (DAD).** Las posdespolarizaciones son despolarizaciones espontáneas en los miocitos cardiacos. Las EAD se presentan antes del término del potencial de acción (fases 2 y 3) interrumpiendo la repolarización. Las DAD ocurren durante la fase 4 del potencial de acción después que concluye la repolarización. Son diferentes los mecanismos celulares de las EAD y las DAD (véase texto).

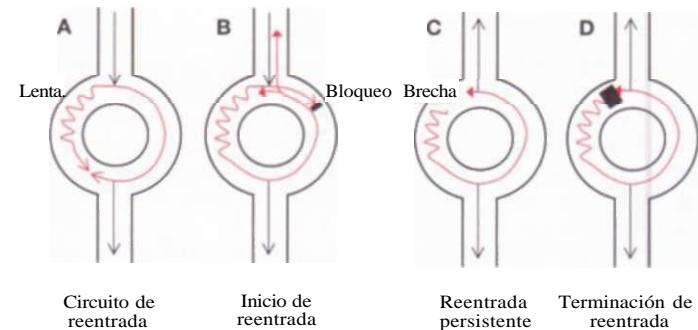
intracelular por la prolongación del potencial de acción también intensifica la probabilidad de DAD. La interrelación entre el calcio intracelular, las EAD y las DAD es una explicación de la susceptibilidad de los corazones que tienen carga de calcio (p. ej., en la isquemia o en la insuficiencia cardiaca congestiva) para presentar arritmias, sobre todo tras la administración de fármacos que prolongan el potencial de acción.

Las arritmias detonadas por las EAD muestran una dependencia de la frecuencia, en general, la amplitud de una EAD aumenta a frecuencias lentas cuando los potenciales de acción son más prolongados. La marcación rápida abreviará la duración del potencial de acción y reducirá la amplitud de las EAD, probablemente debido al aumento de las corrientes de  $K^+$  rectificadoras tardías y tal vez, acelerando la inactivación de las corrientes de Ca tipo L desencadenadas por Ca<sup>2+</sup>. Asimismo, las catecolaminas aumentan la frecuencia cardíaca y disminuyen la duración del potencial de acción y la amplitud de las EAD, pese al efecto bien descrito de la estimulación adrenérgica beta en el incremento de la corriente de Ca tipo L. Un trastorno fundamental que subyace a la aparición de las EAD es el potencial de acción y la prolongación de QT. La hipopotasemia, la hipomagnesemia, la bradicardia y lo que es más común, los fármacos predisponen a la generación de EAD, invariablemente en el contexto de prolongación del potencial de acción. Los antiarrítmicos con acción clases IA y III (véase más adelante en este capítulo) producen prolongación del potencial de acción y de QT que pretende ser terapéutica, pero que a menudo genera arritmias. Fármacos no cardíacos, como las fenotiazinas, los antihistamínicos no sedantes y algunos antibióticos también prolongan la duración del potencial de acción y predisponen a las arritmias detonadas mediadas por EAD. La disminución en el  $[K^+]$  paradójicamente reduce las corrientes de potasio en la membrana (sobre todo  $I_{K_ACh}$ ) en el miocito ventricular, lo cual explica por qué la hipopotasemia produce prolongación del potencial de acción y EAD. De hecho, las infusiones de potasio en pacientes con el síndrome de QT prolongado congénito (*long QT syndrome*, LQTS) y en aquellos con prolongación de QT adquirida provocada por fármacos abrevian el intervalo QT.

La actividad detonada mediada por EAD probablemente subyace al inicio de la taquicardia ventricular polimorfa característica, taquicardia ventricular en entorchado (*torsades des pointes*), que se observa en pacientes con formas congénitas y adquiridas de LQTS. La cardiopatía estructural, como la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas, también retardan la repolarización ventricular (la llamada remodelación eléctrica) y predisponen a arritmias relacionadas con anomalías de la repolarización. Las anomalías de la repolarización en la hipertrofia y la insuficiencia a menudo se magnifican por la farmacoterapia o los trastornos electrolíticos concomitantes.

**Anormalidades en la conducción de impulso: reentrada.** El mecanismo de arritmia más común es la reentrada. Ésta es una propiedad de las redes de miocitos. Fundamentalmente, la reentrada se define como la circulación de una onda de activación alrededor de un obstáculo no excitable. Por consiguiente, los requerimientos para la reentrada son dos vías electrofisiológicamente distintas para la propagación del impulso alrededor de una región no excitable de modo que ocurre bloqueo unidireccional en una de las vías y una región de tejido excitables sale en el frente de la onda frontal de propagación (fig. 224-4). Las propiedades estructurales y electrofisiológicas del corazón contribuyen al desarrollo del obstáculo no excitable y del bloqueo unidireccional. La geometría compleja de los fascículos musculares en el corazón y la heterogeneidad espacial del acoplamiento celular u otras propiedades de membrana activa (es decir, corrientes iónicas) al parecer son decisivas.

Una característica fundamental para clasificar las arritmias por reentrada, en particular para tratamiento, es la presencia y el tamaño de una brecha excitable. Existe una brecha excitable cuando el circuito de taquicardia es más prolongado que la longitud de onda de la taquicardia ( $X =$  velocidad de conducción  $\times$  periodo refractario, que representa el tamaño del circuito que puede sostener la reentrada), lo que permite que estímulos en tiempo apropiado restablezcan la propagación en el circuito. Las arritmias por reentrada existen en el corazón cuando no hay una brecha excitable y con una longitud de onda de la taquicardia de casi el mismo tamaño que la longitud de la vía. En este caso, el frente de onda se propaga a través de tejido parcialmente refractario sin obstáculo anatómico y sin una brecha completamente excitable; a esto se le conoce como *reentrada de círculo directriz*, una forma de reentrada funcional (reentrada que depende de las propiedades funcionales del tejido). A diferencia de la reentrada de brecha excitable, no hay un circuito anatómico constante en la reentrada de círculo directriz y por tanto no es posible disolver la taquicardia con marcación o destrucción de una parte del circuito. Asimismo, el circuito en la reentrada de círculo directriz tiende a ser menos estable que en las arritmias por reentrada de brecha excitable, con grandes variaciones en la longitud del ciclo y predilección a la terminación.



**FIGURA 224-4. Diagrama esquemático de la reentrada.** **A.** El circuito comprende dos extremidades, una con conducción lenta. **B.** Un impulso prematuro bloquea la vía rápida y se conduce sobre la vía lenta, permitiendo la recuperación de la vía rápida de manera que la onda de activación pueda reentrar en la vía rápida desde la dirección retrógrada. **C.** Durante la reentrada persistente utilizando este circuito existe una brecha (brecha excitable) entre el frente activador de la onda y la cola de recuperación. **D.** Un mecanismo de terminación de la reentrada ocurre cuando se modifican las características de conducción y recuperación del circuito, y el frente de activación de la onda choque con la cola, extinguiéndose la taquicardia.

La reentrada de brecha excitable, determinada por factores anatómicos, explica varias taquicardias clínicamente importantes, como la reentrada auriculoventricular, el aleteo (*flúter*) auricular, la taquicardia ventricular por reentrada de rama y la taquicardia ventricular en el miocardio fibrótico. El aleteo auricular representa un ejemplo de una taquicardia por reentrada con una brecha excitable grande no siempre debida a una constrictión anatómica sino a un bloqueo funcional (lo que refleja las propiedades especiales de la cresta terminal antes descrita). Hay pruebas contundentes que indican que las arritmias, como la fibrilación auricular y la ventricular, se relacionan con una activación más compleja del corazón y se deben a la reentrada funcional.

La cardiopatía estructural se asocia a cambios en la conducción y refractoriesidad que incrementan el riesgo de arritmias por reentrada. El miocardio con isquemia crónica muestra una regulación por descenso de la proteína del canal de la unión de la brecha (conexina 43) que transporta la corriente de iones intercelulares. Las zonas límite de miocardio ventricular infartado e insuficiente muestran no sólo alteraciones funcionales de las corrientes iónicas sino también remodelación de tejidos y alteraciones en la distribución de las uniones de brecha. Los cambios en la expresión y en la distribución de los canales de la unión de brecha, en combinación con las alteraciones macroscópicas en el tejido, respaldan la intervención en una conducción lenta en las arritmias por reentrada que complican a la arteriopatía coronaria crónica. El miocardio auricular humano envejecido muestra alteraciones en la conducción, que se manifiestan como electrogramas auriculares muy fraccionados, las cuales representan un sustrato ideal para la reentrada que puede subyacer al desarrollo muy común de fibrilación auricular en los ancianos.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Arritmias cardíacas

La valoración de los pacientes cuando se sospechan arritmias cardíacas es muy individualizada; sin embargo, dos aspectos fundamentales, los antecedentes y el ECG, son primordiales como guía para el estudio diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes con arritmias cardíacas muestran una amplia gama de cuadros clínicos que van desde las anormalidades electrocardiográficas asintomáticas hasta la supervivencia tras un paro cardíaco. En general, cuanto más graves sean los síntomas que se presentan, tanto más intensiva será la valoración y el tratamiento. La pérdida de conocimiento que se considera de origen cardiaco típicamente obliga a una búsqueda exhaustiva de las causas y a menudo requiere tratamiento cruento basado en el empleo de dispositivos. La presentación de cardiopatía estructural y de infarto miocárdico previo obligan a cambiar el enfoque terapéutico del síncope o de las arritmias ventriculares. Un antecedente familiar de arritmias ventriculares importantes o de muerte súbita prematura influirá en la valoración de supuestas arritmias hereditarias.

La exploración física se enfoca a determinar si existe una enfermedad cardiopulmonar relacionada con arritmias cardíacas específicas. La ausencia de enfermedades cardiopulmonares importantes a menudo, pero no siempre, sugiere benignidad en el trastorno del ritmo. En contraste, las palpitaciones, el síncope o el síncope inminente en el contexto de cardiópatas o neumopatías importantes tienen implicaciones más perjudiciales. Además, la exploración física puede evidenciar la existencia de una arritmia persistente como fibrilación auricular.

El uso razonable de estudios diagnósticos incruentos es un elemento de importancia para valorar a los pacientes con arritmia y no hay alguno más importante que el ECG, sobre todo si se obtiene al momento de los síntomas. Los signos raros pero diagnósticamente importantes de trastornos electrofisiológicos pueden detectarse en el ECG en reposo, por ejemplo, ondas delta en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), prolongación o acortamiento del intervalo QT, anomalías en el segmento ST en las derivaciones precordiales derechas en el síndrome de Brugada y ondas épsilon en la displasia ventricular derecha arritmogéna. Las variaciones en el registro electrocardiográfico en la superficie del cuerpo brindan información importante sobre sustratos y factores detonantes de arritmias. El registro Holter y el de episodios, de manera constante o intermitente, registra el ECG en la superficie corporal por períodos más prolongados, aumentando la posibilidad de observar el ritmo cardíaco durante la presentación de los síntomas. Los monitores implantables a largo plazo y la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria comercial permiten la vigilancia telemétrica prolongada tanto para el diagnóstico como para valorar la eficacia del tratamiento.

Los registros a largo plazo permiten valorar el comportamiento del ritmo cardíaco y su variación en el tiempo. La variabilidad del latido cardíaco (*heart rate variability, HRV*) y la variabilidad en el intervalo QT (*QT interval variability, QTV*) representan métodos incruentos para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón. La HRV surge a causa de cambios sutiles en la frecuencia sinusal debido a modificaciones en los estímulos simpático-vagales que llegan al nodo sinusal. Se ha establecido para la HRV dominio de tiempo normal, dominio de frecuencia y métrica de métodos geométricos; una disminución en la HRV y un aumento en la potencia de baja frecuencia se han relacionado con un incremento en el tono del sistema nervioso simpático y un incremento en la mortalidad en pacientes que han sufrido infarto miocárdico. La electrocardiografía de señal promediada (*signal-averaged electrocardiography, SAECG*) utiliza técnicas de premedición de señal para amplificar pequeños potenciales en el ECG de la superficie del cuerpo que se asocian a una conducción lenta en el miocardio. La presencia de estos potenciales pequeños, referidos como *potenciales tardíos* debido al momento en que se presentan con respecto al complejo QRS y la prolongación de la duración del QRS filtrado (o promediado) son indicativos de una conducción más lenta en el ventrículo y se han relacionado con un mayor riesgo de arritmias ventriculares después de infarto del miocardio. La electrocardiografía de ejercicio es importante para determinar si existe una isquemia por demanda miocárdica; en tiempos más recientes, se ha utilizado el análisis de la morfología del intervalo QT con ejercicio para valorar el riesgo de arritmias ventriculares graves. Las alteraciones microscópicas en la onda T (alternancias de onda T [*T wave alternans, TWAs*]) a frecuencias cardíacas lentas identifican a pacientes con riesgo de arritmias ventriculares. Se ha empleado otra serie de pruebas de la variabilidad en la morfología de la onda T o la duración del intervalo QT para evaluar la inestabilidad en la repolarización del ventrículo y un mayor riesgo de arritmias.

La prueba de la mesa oscilante (*head-up tilt, HUT*) es de utilidad para valorar a algunos pacientes con síncope. La respuesta fisiológica a la HUT no se ha dilucidado bien; sin embargo, siempre ocurre una redistribución del volumen sanguíneo y un aumento en la contractilidad vascular. La activación acentuada de un reflejo central en respuesta a la HUT produce una respuesta estereotípica que consiste en un incremento inicial en la frecuencia cardíaca, luego un descenso en la presión arterial que se acompaña de una disminución de la frecuencia cardíaca característica de la hipertensión mediada por factores neurales. Otras respuestas a la HUT se observan en pacientes con hipotensión ortostática e insuficiencia autónoma. La HUT a menudo se utiliza en pacientes con síncope recidivante, aunque es útil en enfermos con episodios sincópales únicos con lesiones concomitantes, sobre todo cuando no hay una cardiopatía estructural. En los pacientes con cardiopatía estructural, la HUT está indicada en caso de síncope, cuando se han descartado otras causas (p. ej., asistolia, taquiarritmias ventriculares). Se ha sugerido la HUT como una

herramienta de utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de vértigo idiopático recidivante, síndrome de fatiga crónica, ataques recidivantes de isquemia transitoria y caídas repetidas de causas desconocidas en los ancianos. Es importante señalar que la HUT está relativamente contraindicada cuando existe una arteriopatía coronaria grave con estenosis coronarias proximales, trastorno vascular cerebral grave documentado, estenosis mitral grave y obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo (p. ej., estenosis aórtica). El método de la HUT es variable, pero el ángulo de inclinación y la duración de la postura vertical son fundamentales para la utilidad diagnóstica del estudio. El empleo de la provocación farmacológica del estrés ortostático con isoproterenol, nitratos, adenosina y edrofonio se han utilizado para abreviar la prueba y aumentar la especificidad.

Los estudios electrofisiológicos son fundamentales para comprender y tratar muchas arritmias cardíacas. De hecho, es muy frecuente que los estudios electrofisiológicos sean intervencionistas y permitan tanto el diagnóstico como el tratamiento. Los componentes de la prueba electrofisiológica son cuantificaciones iniciales de la conducción en reposo y en condiciones de estrés (frecuencia farmacológica) así como diversas maniobras, tanto marcapasos como farmacológicas, para desencadenar arritmias. Se ha ideado una serie de técnicas refinadas de cartografía eléctrica y de control con catéter para facilitar la terapéutica a base de catéter que se aplica en el laboratorio de electrofisiología.

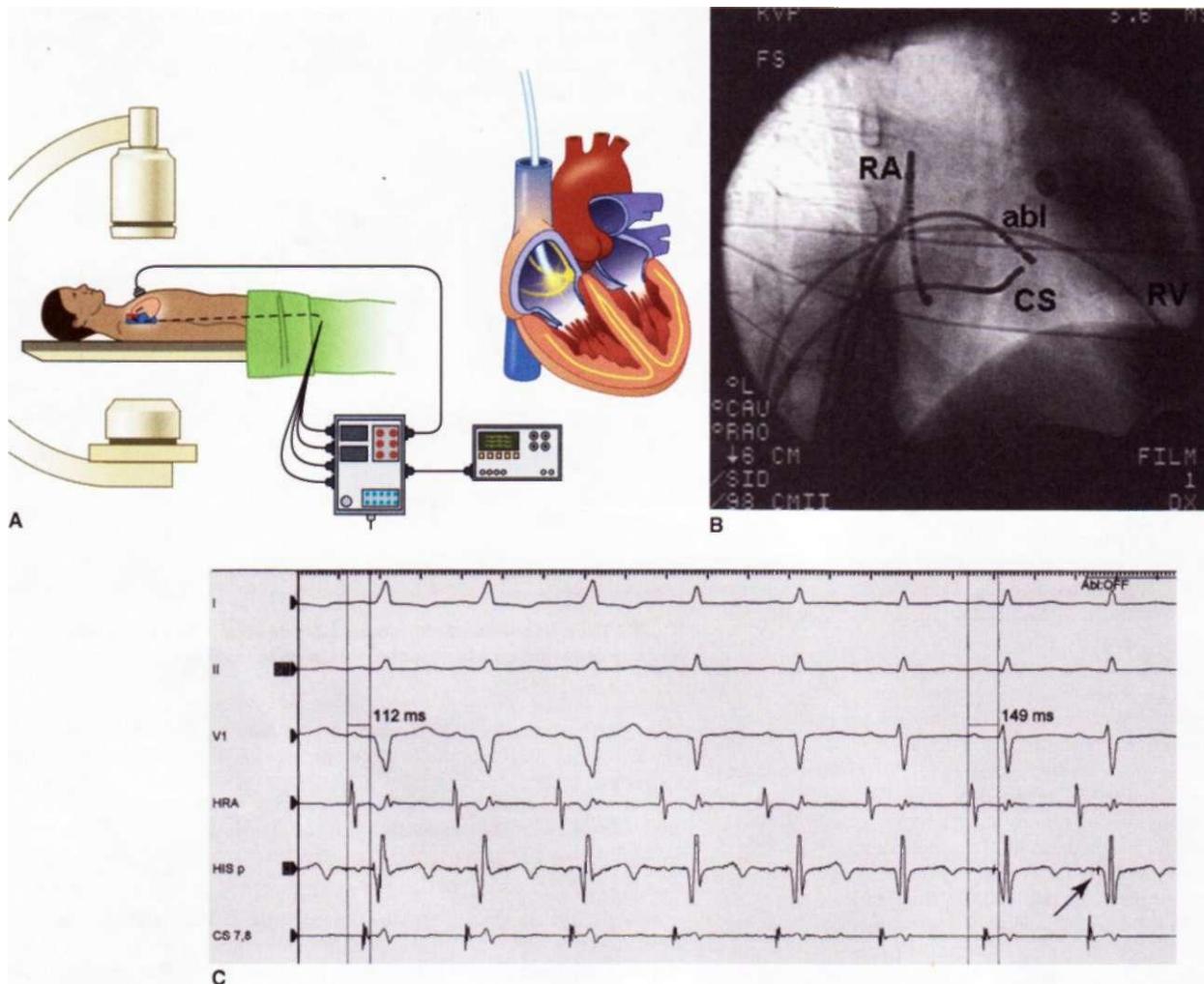
### 3 ARRITMIAS CARDIACAS

**FARMACOTERAPIA ANTIARRÍTMICA.** La interacción de fármacos antiarrítmicos con los tejidos cardíacos y los cambios electrofisiológicos resultantes son complejos. Una comprensión incompleta de los efectos de estos fármacos ha producido serios errores que han tenido efectos adversos en los desenlaces para los pacientes y la aparición de fármacos más nuevos. En la actualidad, los antiarrítmicos se han relegado a un papel auxiliar en el tratamiento de la mayor parte de las arritmias cardíacas.

Hay varias explicaciones a la complejidad de la acción de los fármacos antiarrítmicos: la similitud estructural de los canales iónicos diana; diferencias regionales en los grados de expresión de los canales y los transportadores, que se modifican con la enfermedad; la dependencia de la acción del fármaco en el tiempo de voltaje; el efecto de estos fármacos en otros objetivos además de los canales iónicos. Reconociendo las limitaciones de todo esquema para clasificar los antiarrítmicos, es de utilidad un método práctico que ayude a describir los principales mecanismos de acción. Este esquema de clasificación fue propuesto en 1970 por Vaughan-Williams y modificado más tarde por Singh y Harrison. Las clases de acción antiarrítmica son: clase I, efecto anestésico local debido a bloqueo de la corriente de  $\text{Na}^+$ ; clase II, interferencia en la acción de catecolaminas en el receptor adrenérgico beta; clase III, retardo de la repolarización debido a inhibición de la corriente de  $\text{K}^+$  o activación de la corriente de despolarización; clase IV, interferencia en la conductancia del calcio (**cuadro 224-2**). Las limitaciones del esquema de clasificación de Vaughan-Williams incluyen múltiples acciones de la mayor parte de los fármacos, la consideración contundente del antagonismo como un mecanismo de acción y el hecho de que diversos fármacos no tienen alguna de las cuatro clases de acción descritas en el esquema.

**CUADRO 224-2 ACCIONES DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS**

Fármacos	Clase de acciones		
	IV	Acción diversa	
Quinidina	++	++	Bloqueo adrenérgico alfa
Procainamida	++	++	Bloqueo ganglionar
Flecainida	+++	+	
Propafenona	++	+	
Sotalol	++	+++	
Dofetilida		+++	
Amiodarona	++	++	Bloqueo adrenérgico alfa
Ibutilida		+++	Activador de los canales del $\text{Na}^+$



**FIGURA 224-5. Ablación de arritmias cardíacas con catéter.** **A.** Un esquema del sistema directriz y generador en un paciente sometido a ablación mediante catéter de radiofrecuencia (*radiofrequency catheter ablation, RFA*); el circuito incluye el electrodo en el corazón y una placa dispersiva colocada en la superficie del cuerpo (por lo general el dorso). El recuadro muestra un esquema del corazón con un catéter situado en el anillo de la válvula AV para la ablación de una vía accesoria. **B.** Una imagen fluoroscópica en posición oblicua anterior derecha de la posición del catéter para la ablación de una vía accesoria en el lado izquierdo. Se coloca un catéter en el lado auricular del anillo de la válvula mitral (*abl*) a través de una punción transeptal, se colocan otros catéteres en el seno coronario para registrar

electroagramas intracardiacos alrededor del anillo mitral: un catéter circunferencial en la aurícula derecha (*right atrium, RA*) y un catéter en la punta del ventrículo de recho (*right ventricular, RV*). **C.** Registros electrocardiográficos en la superficie del cuerpo (I, II, VI) y electrogramas endocárdicos (HRA, aurícula derecha alta [*high right atrium*]; HISp, electrograma proximal del haz de His; CS 7,8 registros de los polos 7 y 8 de un catéter decapolar colocado en el seno coronario [*coronary sinus*]) durante la RFA de una vía accesoria en el lado izquierdo en un paciente con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. El QRS se estrecha en el cuarto complejo, la flecha muestra el electrograma del haz de His, que se vuelve evidente con la eliminación de la preexcitación ventricular sobre la vía accesoria.

**ABLACIÓN CON CATÉTER.** El empleo de la ablación con catéter se basa en el principio de que hay una región anatómica crítica de generación o propagación del impulso que se requiere para iniciar y mantener las arritmias cardíacas. La destrucción de esta región crítica da por resultado la eliminación de la arritmia. El empleo de energía de radiofrecuencia (RF) en medicina clínica, tiene casi un siglo de antigüedad. La primera ablación con catéter en la que se utilizó una fuente de energía de corriente directa fue realizada a principios del decenio de 1980 por Scheinman *et al.* Hacia principios del decenio de 1990, la radiofrecuencia se había adaptado para utilizarse a la ablación basada en catéter en el corazón (fig. 224-5).

La banda de frecuencia de RF (300 a 30 000 kHz) se utiliza para generar energía para varias aplicaciones biomédicas, como la coagulación y cauterización de los tejidos. La energía de esta frecuencia no estimulará el músculo esquelético o el corazón y calienta el tejido mediante un mecanismo de resistencia, en el que la intensidad del calentamiento es proporcional a la energía que se descarga. La densidad de la energía en el tejido cede con rapidez (con la cuarta potencia del radio o la distancia), lo mismo que la temperatura, permitiendo la producción de lesiones de pequeño volumen. La potencia, energía o corriente aplicada no permite predecir satisfactoriamente el tamaño de la lesión; la temperatura en la interfaz del electrodo y el tejido es el mejor elemento para la predicción, de manera que las temperaturas mayores de 55°C siempre producen necrosis de tejido. La elevación de la temperatura en la interfaz de tejido y electrodo es rápida, pero el calentamiento es más lento en el tejido y puede no alcanzarse el tamaño de la lesión en estado de equilibrio durante >40 s de aplicación de energía de radiofrecuencia. Notablemente, la temperatura en los tejidos permanece elevada por muchos segundos pese a que se suspende la aplicación de la energía, ocasionando

una ablación inconveniente de las estructuras cardíacas. Algunas fuentes de energía alternativas que se utilizan con menos frecuencia para la ablación de las arritmias cardíacas con catéter, son las microondas (915 o 2 450 MHz), los láseres, la ecografía o el congelamiento (crioablación). Además de la energía de RF, se está utilizando la crioblación clínicamente y es una alternativa segura y eficaz a la RF sobre todo por la ablación en la región del nodo auriculoventricular. A temperaturas por debajo de 32°C se altera el transporte de iones a través de la membrana, produciendo la despolarización de las células, disminución en la amplitud y la duración del potencial de acción y una ralentización en la velocidad de conducción (lo que produce un bloqueo en la conducción local), todo lo cual es reversible, si se recalienta el tejido en forma oportuna. El enfriamiento del tejido puede utilizarse para cartografía y ablación. La criocartografía se puede utilizar para confirmar la ubicación de un objetivo de ablación conveniente, como una vía accesoria en el síndrome de WPW, o se puede utilizar para determinar la seguridad de la ablación alrededor del nodo AV mediante la vigilancia de la conducción AV utilizando el enfriamiento. Otra ventaja de la crioblación es que una vez que se enfria la punta del catéter por debajo del punto de congelamiento se adhiere al tejido, aumentando la estabilidad del catéter independientemente del ritmo o de la marcación.

#### LECTURAS APICIONALES

AKAR FG, TOMASELLI GF: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in Hurst's The Heart, 11th ed, V Fuster et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2004

## 225 Las bradiarritmias

Gordon F. Tomaselli

La activación eléctrica del corazón normalmente se origina en el nodo sinusal o seno (SA), que es el marcapasos predominante. Otros marcapasos auxiliares en el nodo auriculoventricular (AV), el sistema especializado de la conducción y el músculo inician la activación eléctrica en caso de disfunción o supresión del nodo sinusal. Los marcapasos auxiliares típicamente descargan a una velocidad más lenta y, cuando no existe un incremento apropiado del volumen sistólico, pueden ocasionar hipoperfusión de los tejidos.

La activación y la contracción espontáneas del corazón son generadas por el tejido especializado que se encuentra en estos sitios anatómicos. Según se describe en el capítulo 224, los potenciales de acción del corazón son heterogéneos en las distintas regiones. En las células aisladas de tejido del nodo son diferentes a los que se registran en los miocitos auriculares y ventriculares (fig. 225-1). El complemento de las corrientes iónicas de las células del nodo origina un potencial de membrana en reposo menos negativo que el de los miocitos auriculares o ventriculares. La diástole eléctrica en las células del nodo se caracteriza por una despolarización diastólica lenta (fase 4), que genera un potencial de acción a medida que el voltaje de membrana llega al umbral. Los trazos ascendentes del potencial de acción (fase 0) son lentos frente a los de los miocitos auriculares o ventriculares y son controlados por la corriente de calcio y no por la de sodio. Las células con propiedades de nodo sinusal y auriculoventricular tienen conexiones eléctricas con la parte restante del miocardio por medio de células de un fenotipo electrofisiológico que es una combinación del de células del nodo y el de miocitos de las aurículas o los ventrículos. Las células en el nodo sinusal tienen una despolarización más rápida en la fase 4 y por tanto son los marcapasos dominantes en el corazón sano.

La bradicardia es resultado de una falla en la generación o la conducción del impulso. La falla en la generación del impulso puede ser consecuencia de un automatismo atenuado por la demora o deficiencia de la despolarización diastólica de la fase 4 (fig. 225-2), lo cual es causado por una enfermedad o por medicamentos. Destaca el hecho de que el sistema nervioso autónomo modula la velocidad de la despolarización diastólica de la fase 4 y, por consiguiente, la frecuencia de descarga de los marcapasos primarios (nodo sinusal) y auxiliares. La falla en la conducción de un impulso desde el tejido del nodo hasta el miocardio auricular o ventricular ocasiona bradicardia por un bloqueo en la salida. Los trastornos que alteran la activación y la conectividad de las células cardíacas (p. ej., fibrosis) obedecen en ocasiones a una deficiencia en la conducción del impulso.

Las causas más comunes de bradicardia patológica son la disfunción del nodo sinusal y el bloqueo de la conducción auriculoventricular. La disfunción del nodo sinusal es difícil de distinguir de la bradicardia sinusal funcional, sobre todo en los jóvenes. La disfunción del nodo sinusal es más frecuente entre el quinto y sexto decenios de edad y se debe tener en mente en pacientes

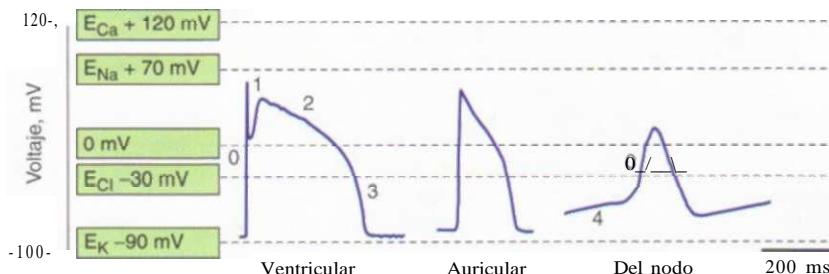


FIGURA 225-1. Características del potencial de acción registradas en las células aisladas del tejido del nodo sinusal o auriculoventricular en comparación con las de las células del miocardio auricular o ventricular. Los potenciales de acción de la célula del nodo muestran potenciales de membrana en reposo más despolarizados, disminución de la velocidad de infusión de la fase 0 y despolarización diastólica de fase 4.

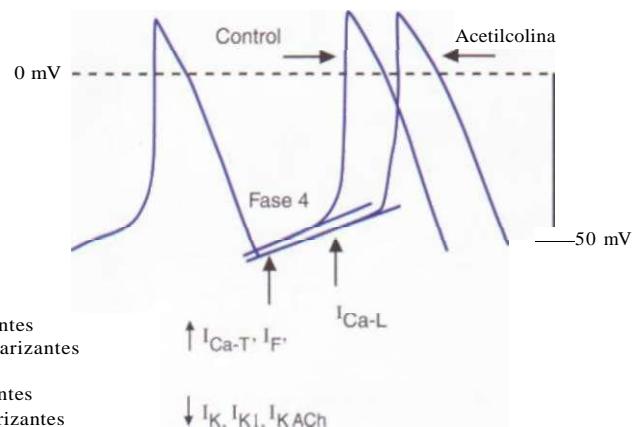


FIGURA 225-2. Esquemas de los potenciales de acción del nodo y las corrientes que contribuyen a la despolarización de la fase 4. Los incrementos relativos en las corrientes de despolarización L- ( $I_{Ca-L}$ ) y T- ( $I_{Ca-T}$ ) tipo calcio y de marcapasos (If) junto con una reducción en las corrientes de repolarización rectificadora entrante de potasio ( $I_{K+}$ ) y rectificadora entrante de potasio tardía ( $I_{Kt}$ ) producen despolarización. La activación de la corriente de potasio activada por acetilcolina ( $I_{KACH}$ ) y el bloqueo adrenérgico beta ralentiza la velocidad de la fase 4 y disminuye la frecuencia de marcapasos. (Con modificaciones de J Jalife et al: *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*, Blackwell Publishing, 1999.)

con fatiga, intolerancia al ejercicio o síncope y bradicardia sinusal. El bloqueo auriculoventricular transitorio es común en los niños y quizás es consecuencia del tono vagal acentuado presente hasta en 10% de los adultos jóvenes. La deficiencia adquirida y persistente de la conducción auriculoventricular sin duda es rara en los adultos sanos y su frecuencia es de aproximadamente 200/millón de personas por año.

El marcapasos permanente es el único tratamiento fiable de las bradicardias sintomáticas ante la ausencia de causas extrínsecas y reversibles, como aumento del tono vagal, hipoxemia, hipotermia y administración de medicamentos (cuadro 225-1). Alrededor de 50% de los 150 000 marcapasos permanentes implantados en Estados Unidos y de 20 a 30% de los 150 000 en Europa se han insertado por disfunción del nodo sinusal.

### DISFUCIÓN DEL NODO SINUSAL

**Estructura y fisiología del nodo sinusal.** El nodo sinusal consta de un conjunto de células fusiformes pequeñas ubicadas en el surco terminal en la superficie epicárdica del corazón y en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior, donde envuelven a la arteria del nodo sinusal. El nodo sinusal es heterogéneo desde el punto de vista estructural, pero las células centrales y prototípicas del nodo tienen menos miofibrillas distintivas que el miocardio auricular circundante, ningún disco intercalado visible bajo el microscopio de luz, un retículo sarcoplasmático mal desarrollado y ningún túbulo en T. Las células de las regiones periféricas del nodo sinusal son de transición tanto en su estructura como en su función. La arteria del nodo se origina a partir de la coronaria derecha en 55 a 60% de los casos y a partir de la circunflexa izquierda en 40 a 45% de las personas. El nodo sinusal posee una inervación abundante tanto simpática como parasimpática.

La propagación irregular y lenta de los impulsos desde el nodo sinusal suele explicarse por la electrofisiología de las células del nodo y la estructura del nodo mismo. Los potenciales de acción de las células nodales se caracterizan por un potencial de membrana relativamente despolarizado (fig. 225-1) de -40 a -60 mV, un trazo ascendente de fase 0 lento y despolarización diastólica de fase 4 relativamente rápida si se compara con los potenciales de acción registrados en los miocitos cardíacos. La ausencia relativa de corriente rectificadora entrante de los canales de potasio ( $I_{K+}$ ) contribuye al potencial de membrana despolarizado; el trazo ascendente lento de la fase 0 es resultado de la falta de

**CUADRO 225-1 CAUSAS DE DISFUNCIÓN DEL NODO SINUSAL**

Extrínsecas	Intrínsecas
Autonómicas	Síndrome de disfunción sinusal (SSS)
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Arteriopatía coronaria (MI crónico y agudo)
Estimulación vasovagal (cardioinhibitoria)	Inflamatorias
Medicamentos	Pericarditis
Bloqueadores adrenérgicos beta	Miocarditis (incluida la vírica)
Bloqueadores de los canales del calcio	Cardiopatía reumática
Digoxina	Colagenopatías vasculares
Antiarrítmicos (clases I y III)	Enfermedad de Lyme
Adenosina	Amiloidosis senil
Clonidina (otros simpaticolíticos)	Cardiopatía congénita
Carbonato de litio	TGA/reparaciones de Mustard y Fontan
Cimetidina	Yatrógenas
Amitriptilina	Radioterapia
Fenotiazinas	Posoperatoria
Narcóticos (metadona)	Traumatismo torácico
Pentamidina	Familiar
Hipotiroidismo	AD SSS, OMIM #163800 (15q24-25)
Apnea del sueño	AR SSS, OMIM #608567 (3p21)
Hipoxia	Disfunción del nodo SA con miopía, OMIM 182190
Succión endotraqueal (maniobras vagales)	Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000
Hipotermia	Distrofia miotónica
Hipertensión intracranegal	Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)
	Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)
	Ataxia de Friedreich, OMIM #229300 (9q13.9,p23-p11)

**Nota:** MI, infarto de miocardio; TGA, transposición de grandes arterias; AD, autosómico dominante; AR, autosómica recesiva; OMIM, *Online Mendelian inheritance in Man* (base de datos).

corriente rápida de sodio ( $I_{Na}$ ) y es dominada por la corriente de calcio tipo L ( $I_{Ca-L}$ ); y la despolarización de la fase 4 es resultado de la actividad agregada de diversas corriente iónicas. Es notorio que las corrientes de calcio tanto tipo L como T ( $I^{+3.7}$ ), la corriente del marcapasos (llamada corriente graciosa o I<sub>G</sub>) formada por la tetramerización de los canales regulados por nucleótido cíclico y activados por hiperpolarización, y el intercambiador electrógeno de sodio y calcio, proporcionan la corriente de despolarización que es opuesta por las corrientes de potasio rectificadoras tardías ( $I_{K,ACh}$ ) y activada por acetilcolina (*acetylcholine*)  $U^{\alpha}ACh\cdot$ . Las corrientes  $I_{Na}, I_{Ca-L}, I_{Ca-T}, I^{+3.7}, I_{G}$  y  $I_{K,ACh}$  por el estímulo adrenérgica beta y la  $I_{K,ACh}$  por el estímulo vagal, lo que explica la finísima sensibilidad de la despolarización diastólica a la actividad del sistema nervioso autónomo. La conducción lenta en el nodo sinusal se explica por la ausencia de  $I_{Na}$ , y por un acoplamiento eléctrico deficiente de las células en el nodo, lo que resulta de la gran cantidad de tejido intersticial y de la escasez de uniones intercelulares comunicantes. El acoplamiento deficiente permite propiedades electrofisiológicas escalonadas en el nodo y las células periféricas de transición son silenciadas por el acoplamiento electrónico al miocardio auricular.

**Causas de la disfunción del nodo sinusal.** La disfunción del nodo sinusal se clasifica como intrínseca o extrínseca. Es importante distinguir entre ambas pues la disfunción extrínseca suele ser reversible y por lo general se corrige antes de considerar el tratamiento con marcapasos (cuadro 225-1). La causa más común de disfunción extrínseca del nodo sinusal es la administración de medicamentos y la acción del sistema nervioso autónomo que suprime el automatismo, altera la conducción, o ambos fenómenos a la vez. Otras causas extrínsecas comprenden hipotiroidismo, apnea del sueño y trastornos que quizás se manifiestan en pacientes en estado crítico como hipotermia, hipoxemia, hipertensión intracraneal (respuesta de Cushing) y succión endotraqueal por la activación del nervio vago.

La disfunción intrínseca del nodo sinusal es degenerativa y a menudo se caracteriza desde el punto de vista patológico por la formación de fibrosis en el nodo mismo o en sus conexiones con la aurícula. La arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) aguda y crónica se acompaña de disfunción del nodo sinusal, aunque en el caso del infarto agudo del miocardio (*myo-*

*cardial infarction*, MI] típicamente de cara inferior) las anormalidades son transitorias. Los procesos inflamatorios alteran la función del nodo sinusal provocando finalmente fibrosis de reemplazo. La pericarditis, miocarditis y cardiopatía reumática se acompañan en ocasiones de disfunción del nodo sinusal con bradicardia sinusal, paro sinusal y bloqueo de la salida. La carditis del lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) y enfermedad mixta del tejido conectivo (*mixed connective tissue disorders*, MCTD) también lesionan la estructura y función del nodo sinusal. La amiloidosis senil es un trastorno infiltrante en ancianos mayores de 90 años; el depósito de proteína amiloide en el miocardio auricular altera la función del nodo sinusal. Algunas enfermedades del nodo sinusal son yatrógenas y una consecuencia de la corrección quirúrgica de una cardiopatía congénita, sobre todo la reparación paliativa de la transposición corregida de las grandes arterias por medio de la técnica de Mustard.

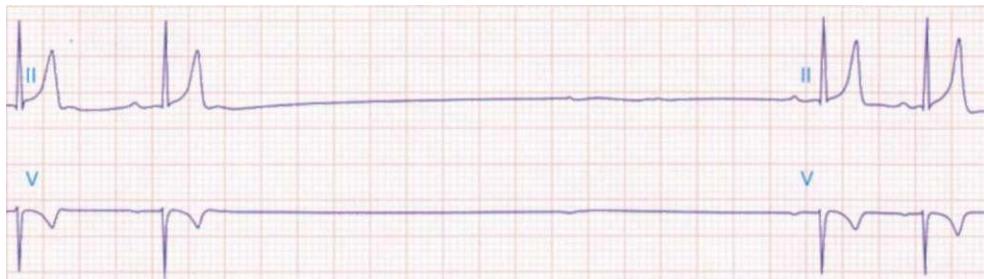
Se han descrito algunas variedades hereditarias raras de disfunción del nodo sinusal y en muchas de ellas se ha encontrado un origen genético. La disfunción autosómica dominante del nodo sinusal acompañada de taquicardia supraventricular (es decir, la variedad taquibradicárdica del síndrome de disfunción sinusal [*sick-sinus syndrome*, SSS]), se ha vinculado con mutaciones del gen *HCN4* de la subunidad de corriente de marcapasos (If) situado en el cromosoma 15. Una forma autosómica recesiva del SSS con la característica peculiar de excitación auricular nula y ausencia de ondas P en el electrocardiograma (ECG) es causada por mutaciones en el gen de los canales del sodio del corazón, *SCN5A*, ubicado en el cromosoma 3. Se ha descrito SSS acompañado de miopía, pero no se ha caracterizado desde el punto de vista genético. Existen varias enfermedades neuromusculares, como síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y miocardiopatía) y distrofia miotónica que tienen predilección por el sistema de la conducción y el nodo sinusal.

El SSS tanto en niños como en ancianos se acompaña de una mayor cantidad de tejido fibroso en el nodo sinusal. El inicio de este síndrome se acelera por la presencia de ciertas enfermedades concomitantes, como CAD, diabetes mellitus, hipertensión, valvulopatías y miocardiopatías.

**Manifestaciones clínicas de la disfunción del nodo sinusal.** La disfunción del nodo sinusal es asintomática y se manifiesta por medio de alguna anomalía electrocardiográfica, como bradicardia sinusal; paro sinusal y bloqueo de la salida; taquicardia supraventricular alternante, por lo general fibrilación auricular, y bradicardia. Los síntomas de la disfunción del nodo sinusal, y en particular el síndrome taquibradicárdico, son directamente proporcionales a la bradicardia y la taquicardia. Por ejemplo, la taquicardia se acompaña de palpitaciones, angina de pecho e insuficiencia cardiaca; la bradicardia puede acompañarse de síncope por hipotensión, presíncope, fatiga y debilidad. En el caso del SSS, la supresión superpuesta del nodo sinusal origina pausas prolongadas y síncope al terminar la taquicardia. En muchos casos, los síntomas que acompañan a la disfunción del nodo sinusal son resultado de enfermedades cardiovasculares concomitantes. Una minoría significativa de pacientes con SSS desarrolla signos y síntomas de insuficiencia cardiaca que dependen de la bradicardia o taquicardia.

Entre un tercio y la mitad de los individuos con disfunción del nodo sinusal desarrolla taquicardia supraventricular, por lo general fibrilación o aleteo auricular. La frecuencia de fibrilación auricular crónica en pacientes con disfunción del nodo sinusal aumenta conforme avanza la edad y en las personas con hipertensión, diabetes mellitus, dilatación del ventrículo izquierdo, valvulopatía cardíaca y marcapasos ventricular. Notablemente, algunos enfermos sintomáticos experimentan cierta mejoría sintomática cuando aparece la fibrilación auricular, probablemente por la aceleración de la frecuencia cardíaca promedio. En el caso de la variante taquibradicárdica del SSS, de modo similar a lo que sucede en la fibrilación auricular, el paciente tiene riesgo de padecer tromboembolias, de manera que los *pacientes con más riesgo* como aquellos mayores de 65 años de edad o con antecedente de accidente vascular cerebral, cardiopatía valvular, disfunción del ventrículo izquierdo o crecimiento auricular, deben recibir anticoagulantes. Hasta 25% de los individuos con disfunción del nodo sinusal padecen algún trastorno concomitante de la conducción auriculoventricular, pero muy pocos necesitan tratamiento específico de un bloqueo auriculoventricular de grado avanzado.

La evolución natural de la disfunción del nodo sinusal se caracteriza por la intensidad variable de los síntomas aun en los enfermos que presentan síncope. Las manifestaciones que acompañan a la disfunción del nodo sinusal son considerables, pero la mortalidad global no suele alterarse en ausencia de otros trastornos concomitantes graves. Estas características de la evolución natural habrán de tomarse en cuenta al considerar el tratamiento en estos



**FIGURA 225-3. Reducción de la velocidad sinusal y pausas en el ECG.** El ECG se registra durante el sueño en un paciente joven sin cardiopatía. La frecuencia cardíaca antes de la pausa es lenta, y el intervalo PR es prolongado lo cual es compatible con una respuesta fisiológica a un incremento en el tono vagal. Las ondas P tienen una morfología compatible con el ritmo sinusal.

**Electrocardiografía de la disfunción del nodo sinusal.** Las manifestaciones electrocardiográficas de la disfunción del nodo sinusal comprenden bradicardia sinusal, pausas sinusales, paro sinusal, bloqueo de la salida sinusal, taquicardia (en el SSS) e insuficiencia crónotropa. A menudo es difícil distinguir la bradicardia sinusal patológica de la fisiológica. Por definición la bradicardia sinusal es un ritmo generado por el nodo sinusal con una frecuencia menor de 60 latidos por minuto (lpm); la bradicardia sinusal es muy común y suele ser benigna. Se observa a menudo en jóvenes sanos y en sujetos con acondicionamiento físico. La frecuencia sinusal menor de 40 lpm en estado de vigilia y sin acondicionamiento físico se considera anormal. Las pausas sinusales y el paro sinusal son producidos por la ausencia de descarga en el nodo sinusal, lo que origina una pausa sin ondas P visibles en el electrocardiograma (fig. 225-3). Las pausas sinusales hasta de 3 s son comunes en los atletas en estado de vigilia y en ancianos asintomáticos. Las fallas intermitentes de la conducción desde el nodo sinusal generan bloques de la salida sinusal. La gravedad de este bloqueo varía de una manera similar a la de un bloqueo auriculoventricular (véase más adelante en este capítulo). La conducción prolongada del nodo sinusal no se manifiesta en el electrocardiograma; el bloqueo sinusal de segundo grado origina una conducción intermitente del nodo sinusal y un ritmo auricular regularmente irregular.

El bloqueo sinusal de segundo grado tipo I es resultado de la prolongación progresiva de la conducción del nodo sinusal y aparece en el electrocardiograma como alargamiento progresivo del intervalo P-R y acortamiento gradual del intervalo R-R seguido de una pausa (fig. 225-4). En el bloqueo sinusal de segundo grado tipo II, el intervalo P-R no se modifica antes de la pausa. El bloqueo sinusal completo o de tercer grado no produce ondas P en el electrocardiograma. El síndrome taquibradicárdico se manifiesta por sucesiones de bradicardia sinusal y taquiarritmias auriculares. Aunque puede acompañarse de taquicardia auricular, aleteo auricular y fibrilación auricular, esta última es la taquicardia más común. La insuficiencia crónotropa es la incapacidad para aumentar en forma apropiada la frecuencia cardíaca en respuesta al ejercicio u otro esfuerzo y se define adelante con más detalle.

**Estudios para el diagnóstico.** La disfunción del nodo sinusal es a menudo un diagnóstico clínico o electrocardiográfico. La bradicardia sinusal y las pausas en el electrocardiograma de reposo rara vez bastan para diagnosticar disfunción del nodo sinusal, y es necesario recurrir a un estudio más prolongado y a la correlación con los síntomas. Los síntomas sin bradiarritmia sinusal bastan para descartar un diagnóstico de disfunción del nodo sinusal.

El electrocardiograma desempeña un papel mediular en el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción del nodo sinusal. Pese a las limitaciones del electrocardiograma de reposo, el registro más prolongado por medio de la técnica Holter o los monitores de eventos cardíacos permite correlacionar los sínto-

mas con el ritmo cardíaco. Muchos monitores modernos de eventos cardíacos se disparan en forma automática para registrar el ECG cuando se cumplen los criterios programados para la frecuencia cardíaca. Los dispositivos implantables permiten registrar el trazo a largo plazo (12 a 18 meses) en pacientes con problemas especiales.

Cuando la frecuencia cardíaca no se acelera con el ejercicio se dice que se trata de una *insuficiencia crónotropa*, la cual se define también como la incapacidad para alcanzar 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista durante el ejercicio máximo, o la imposibilidad para lograr una frecuencia cardíaca >100 lpm durante el ejercicio o la frecuencia cardíaca máxima con el ejercicio menos dos desviaciones estándar por debajo de la del grupo testigo de edad equiparable. Las pruebas de esfuerzo son de utilidad para distinguir a la insuficiencia crónotropa de la bradicardia de reposo y ayuda a identificar el mecanismo de la intolerancia al esfuerzo.

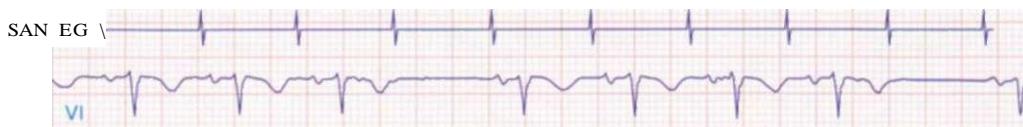
Las pruebas del sistema nervioso autónomo son de utilidad para diagnosticar hipersensibilidad del seno carótido; las pausas >3 s son compatibles con el diagnóstico, pero también aparecen en ancianos asintomáticos. La frecuencia cardíaca intrínseca (*intrinsic heart rate*, IHR) permite distinguir a la disfunción del nodo sinusal de las bradicardias por un tono vagal exagerado. La IHR normal tras la administración de 0.2 mg/kg de propranolol y 0.04 mg/kg de atropina es de 117.2 - (0.53 x edad) en latidos por minuto (lpm); una frecuencia cardíaca intrínseca reducida indica disfunción del nodo sinusal.

Los estudios electrofisiológicos son de utilidad para valorar a los pacientes con supuesta disfunción del nodo sinusal y para evaluar al síncope, especialmente en caso de una cardiopatía estructural. En estas circunstancias, las pruebas electrofisiológicas se utilizan a fin de descartar causas más malignas de síncope como taquiarritmias ventriculares y bloqueo de la conducción auriculoventricular. Existen diversas formas para estudiar con estudios cruentos la función del nodo sinusal como el tiempo de recuperación del nodo sinusal (*sinus node recovery time*, SNRT), que se define como la pausa más prolongada después de suspender el marcapasos superpuesto de la aurícula derecha cerca del nodo sinusal (normal: <1 500 ms o, corregida para la longitud del ciclo sinusal, <550 ms); y el tiempo de conducción sinoauricular (*sinoatrial conduction time*, SACT), que se define como la mitad de la diferencia entre la duración intrínseca del ciclo sinusal y una pausa no compensadora tras un estímulo auricular extrasistólico (normal < 125 ms). La combinación de SNRT anormal, SACT anormal y la IHR reducida es un indicador sensible y específico de disfunción intrínseca del nodo sinusal.

## DISFUCIÓN DEL NODO SINUSAL

Puesto que la disfunción del nodo sinusal no aumenta la mortalidad, el objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas. Una parte fundamental del tratamiento es excluir las causas extrínsecas de la disfunción del nodo sinusal y correlacionar el ritmo cardíaco con los síntomas. La inserción de un marcapasos es la acción terapéutica primaria en los pacientes con disfunción sintomática del nodo sinusal. En la valoración y el tratamiento de los pacientes con disfunción del nodo sinusal también son importantes las consideraciones farmacológicas. Diversos medicamentos modulan la función del nodo sinusal y constituyen causas extrínsecas de disfunción (cuadro 225-1). Los bloqueadores adrenérgicos beta y los bloqueadores de los canales del calcio aumentan el SNRT en los pacientes con disfunción del nodo sinusal, en tanto que los antiarrítmicos con

acción de las clases I y III favorecen el bloqueo de salida del nodo sinusal. En general, estos compuestos deberán suspenderse antes de tomar decisiones sobre la necesidad de instalar un marcapasos permanente en estos pacientes. La farmacoterapia crónica de las bradiarritmias sinusales es limitada. Algunos medicamentos mejoran la función del nodo sinusal; por ejemplo, se ha demostrado que la digital acorta el SNRT en estos casos. El isoproterenol o la atropina administrados por vía intravenosa aceleran de inmediato la frecuencia sinusal. Asimismo, se ha utilizado teofilina tanto en forma aguda como crónica



**FIGURA 225-4. Bloqueo de salida del nodo SA Mobitz tipo I.** Se muestra un electrocardiograma teórico del nodo SA (SA node electrogram, SAN EG). Adviértase que hay una pulsación agrupada que produce un ritmo cardíaco regularmente irregular. La frecuencia del EG del nodo SA es constante y hay un retraso progresivo en la salida desde el nodo, y la activación de las aurículas, que inscriben la onda R. Esto produce disminución sutil en los intervalos P-P antes de la pausa, y ésta tiene una duración de menos del doble de la del ciclo del último intervalo sinusal.

para incrementar la frecuencia cardíaca pero conlleva riesgos cuando se utiliza en pacientes con el síndrome taquibradicárdico, por cuanto incrementa la frecuencia de taquiarritmias supraventriculares; y en los pacientes con cardiopatía estructural, porque aumenta el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente graves. En la actualidad, sólo se dispone de un estudio aleatorizado sobre el tratamiento de la disfunción del nodo sinusal. En una serie de pacientes aleatorizados con frecuencias cardíacas en reposo <50 y >30 lpm en un monitor Holter, la implantación de un marcapasos de doble cámara se acompañó de un número significativamente menor de episodios de síncope y de una mejoría sintomática por contraposición a la administración de teofilina o ningún tratamiento.

En determinadas circunstancias, la bradicardia sinusal no requiere tratamiento específico o bien sólo apoyo temporal a la frecuencia. La bradicardia sinusal es común en pacientes con infarto del miocardio agudo inferior o posterior y puede exacerbarse a causa de la activación vagal desencadenada por el dolor o el empleo de medicamentos como la morfina. La isquemia de la arteria del nodo sinusal probablemente ocurre en el síndrome coronario agudo, de manera más típica con la afección de la coronaria derecha, e incluso en caso de infarto, el efecto sobre la función del nodo sinusal muy a menudo es transitorio.

La bradicardia sinusal es una característica destacada de la hipersensibilidad del seno carotídeo y la hipotensión controlada por factores neurales y acompañada de síncope vasovagal que responde al tratamiento con marcapasos. La hipersensibilidad carotídea con síncope o presíncope recidivante por un componente cardioinhibidor predominante también responde a la colocación de un marcapasos. Diversos estudios aleatorizados han demostrado que los pacientes con síncope vasovagal resistente a los medicamentos tienen menos recidivas y un intervalo más prolongado hasta el nuevo episodio de síntomas con los marcapasos permanentes.

Más adelante se describen los detalles de los modos de los marcapasos y las indicaciones para los marcapasos en la disfunción del nodo sinusal.

## TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR

**Estructura y fisiología del nodo auriculoventricular.** El eje de la conducción auriculoventricular (AV) es complejo desde el punto de vista estructural y comprende a las aurículas y los ventrículos, lo mismo que al nodo auriculoventricular. A diferencia del nodo sinusal, el nodo AV es una estructura subendocárdica que se origina en la zona de transición y consta de conglomerados de células en la parte posterior e inferior de la aurícula derecha. En el nodo AV compacto convergen los fascículos superior, medial y posterior del tejido de transición AV. El nodo auriculoventricular compacto (aproximadamente 1 x 3 x 5 mm) se ubica en el vértice del triángulo de Koch, limitado por el *ostium* del seno coronario en la cara posterior, el anillo de la válvula tricúspide septal y en la cara anterior y el tendón de Todaro en la superior. El nodo AV compacto se continúa con el fascículo auriculoventricular penetrante en el sitio donde atraviesa el cuerpo fibroso central y se ubica muy cerca de los anillos aórtico, mitral y tricuspídeo; por consiguiente, puede lesionarse cuando existe una valvulopatía o cuando ésta se corrige por medio de cirugía. El fascículo AV penetrante continúa a través del anillo fibroso y emerge a lo largo del tabique interventricular adyacente al tabique membranoso como el haz de His. La rama derecha (*right bundle branch*, RBB) emerge de la parte distal del fascículo AV por medio de una banda que atraviesa el ventrículo derecho (banda moderadora). En cambio, la rama izquierda (*left bundle branch*, LBB) es una lámina subendocárdica ancha de tejido en el tabique del ventrículo izquierdo. La red de fibras de Purkinje emerge de la RBB y la LBB y se ramifica ampliamente en las superficies endocárdicas de los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente.

La irrigación del fascículo auriculoventricular penetrante proviene de la arteria del nodo AV y la primera perforante septal de la coronaria descendente anterior izquierda. La irrigación de las ramas del fascículo también es doble y proviene de las perforantes septales de la coronaria descendente anterior izquierda y ramas de la coronaria descendente posterior. La inervación del nodo AV proviene de nervios simpáticos y parasimpáticos posganglionares. El haz de His y el sistema distal de la conducción reciben muy poca influencia del tono autónomo.

Las células que comprenden el complejo del nodo auriculoventricular son heterogéneas y generan una gran variedad de potenciales de acción. En las zonas de transición, las células tienen un fenotipo eléctrico entre los miocitos auriculares y las células del nodo compacto (fig. 225-1). Las conexiones auriculonodales de transición muestran una *conducción decreciente*, que se define como la velocidad de la conducción más lenta con una frecuencia de estímulo creciente. Se han descrito vías rápidas y lentas en el nodo AV, pero no se sabe si estos dos tipos de vías son distintos desde el punto de vista anatómico o bien representan diferencias funcionales en diversas regiones del complejo del nodo AV. Los miocitos que comprenden al nodo compacto

son despolarizados (potencial de membrana de reposo cercano a -60 mV); muestran potenciales de acción con baja amplitud, trazos ascendentes lentos de fase 0 (<10 V/s) y despolarización diastólica de fase 4; resistencia a una entrada considerable; e insensibilidad relativa al potasio externo. El fenotipo del potencial de acción se explica por el complemento de las corrientes iónicas expresadas. Las células del nodo auriculoventricular carecen de  $I_K$ ,  $I_{Na}$ ;  $I_{Ca-L}$  interviene en la fase 0 y la despolarización de la fase 4 refleja la actividad compuesta de las corrientes de despolarización  $I_F$ ,  $I_{Ca-T}$ ,  $\Delta Ca-T$  e  $INCX$  y  $I^{ACH}$  de repolarización  $I_K$ ,  $I^{ACH}$  acoplamiento eléctrico entre las células en el nodo auriculoventricular es tenue a causa de la expresión relativamente reducida de canales de la unión intercelular comunicante (principalmente conexina 40) y el incremento del volumen extracelular.

El haz de His y sus ramas se encuentran aislados del miocardio ventricular. En estos tejidos se observa la conducción más rápida del corazón. Los potenciales de acción exhiben impulsos muy rápidos (fase 0), mesetas prolongadas (fase 2) y automatismo moderado (despolarización de fase 4). Las uniones intercelulares comunicantes, que constan en gran parte de conexina 40, abundan pero los fascículos tienen conexiones transversas deficientes con el miocardio ventricular.

**Causas de las alteraciones de la conducción auriculoventricular.** El bloqueo de la conducción desde la aurícula hasta el ventrículo puede tener causas diversas dependiendo de la situación clínica y clasificarse de varias maneras. Las causas pueden ser funcionales o estructurales, en parte análogas a las causas extrínsecas e intrínsecas de la disfunción del nodo sinusal. El bloqueo se clasifica, según su gravedad, en grados del I al III o bloqueo AV completo o bien según el sitio donde se ubica el bloqueo dentro del sistema de la conducción AV. En el cuadro 225-2 se resumen las causas del bloqueo AV, donde las funcionales (autonómicas, metabólicas/endocrinas y medicamentosas) tienden a ser reversibles. Casi todas las demás originan cambios estructurales, casi siempre fibrosis, en segmentos del eje de conducción auriculoventricular que

## CUADRO 225-2 CAUSAS DE BLOQUEO AV

### Autonómicas

Hipersensibilidad del seno carotídeo

Vasovagal

### Metabólicas/endocrinas

Hipertirosísmo

Hipotiroidismo

Hipermagnesemia

Insuficiencia suprarrenal

### Relacionadas con medicamentos

Bloqueadores adrenérgicos beta

Adenosina

Bloqueadores de los canales del calcio

Antiarrítmicos (clases I y II)

Digital

Litio

### Infecciosas

Endocarditis

Tuberculosis

Enfermedad de Lyme

Difteria

Enfermedad de Chagas

Toxoplasmosis

### Hereditarias/congénitas

Cardiopatía congénita

MD facioescapulohumeral,  
OMIM #158900 (4q35)

SLE materno

MD de Emery-Dreifuss, OMIM  
#310300(Xq28)

Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM  
#530000

Distrofia miotónica

Bloqueo cardíaco familiar  
progresivo, OMIM #113900  
(19q 13.2-q 13.3. 3p21)

Tipo 1,OMIM #160900  
(19q13.2-13.3)

Tipo 2, OMIM #602668  
(3q13.3-q24)

### Inflamatorias

SLE

MCTD

Artritis reumatoide

Esclerodermia

### Infiltrativas

Amiloidosis

Hemocromatosis

Sarcoidosis

### Neoplásicas/traumáticas

Linfoma

Radioterapia

Mesotelioma

Ablación con catéter

Melanoma

### Degenerativas

Enfermedad de Lev

Enfermedad de Lenegre

### Arteriopatía coronaria

MI agudo

**Nota:** SLE, lupus eritematoso generalizado; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (base de datos); MCTD, enfermedad mixta del tejido conectivo; MI, infarto miocárdico.

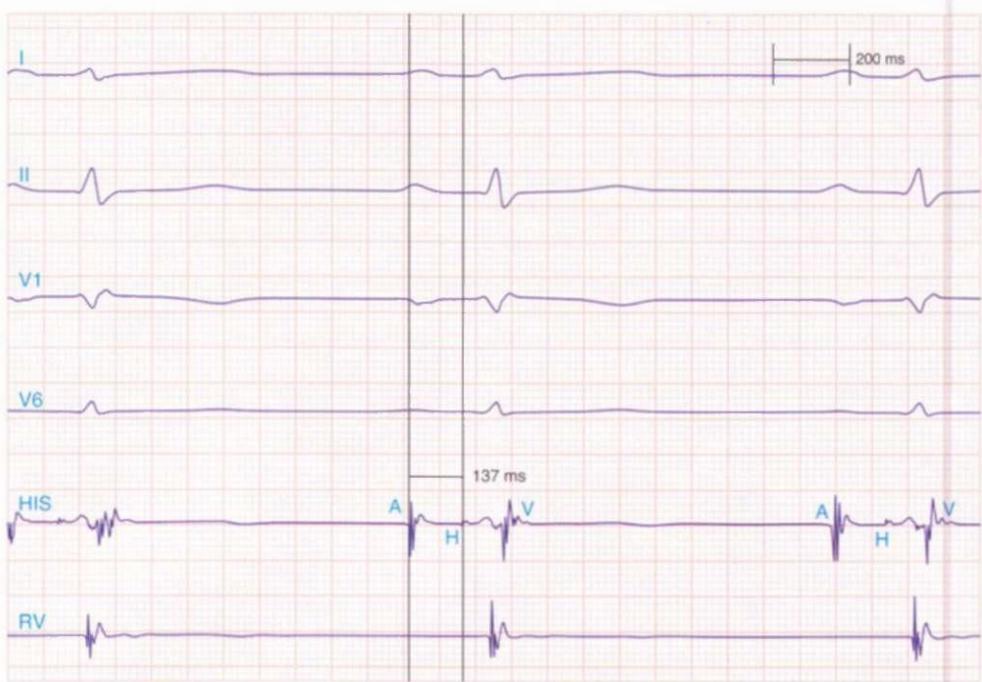
por lo general son permanentes. El tono vagal pronunciado durante el sueño o en los individuos con buena condición física puede acompañarse de cualquier grado de bloqueo AV. La hipersensibilidad del seno carotídeo, el síntoma vasovagal y el síndrome de tos y micción en ocasiones se acompañan de nodo sinusal lento y bloqueo AV. Las alteraciones metabólicas y endocrinas transitorias, lo mismo que diversos fármacos, también producen bloqueo de la conducción AV.

Varias enfermedades infecciosas muestran cierta predilección por el sistema de la conducción. La enfermedad de Lyme afecta al corazón hasta en 50% de los casos; 10% de los pacientes con carditis de Lyme desarrollan bloqueo AV, que por lo general es reversible pero puede requerir de apoyo con un marcapasos temporal. La enfermedad de Chagas, que es más frecuente en Latinoamérica, y la sífilis producen trastornos más persistentes de la conducción AV. Algunas enfermedades autoinmunitarias e infiltrantes ocasionan bloqueo AV como SLE, RA, MCTD, esclerodermia, amiloidosis (primaria y secundaria), sarcoidosis y hemocromatosis; varias neoplasias malignas raras también alteran la conducción AV.

La fibrosis progresiva idiopática del sistema de la conducción es una de las causas más comunes y degenerativas del bloqueo en la conducción AV. La edad avanzada se relaciona con cambios degenerativos en la parte superior del tabique interventricular, un cuerpo fibroso central y anillos aórtico y mitral, y se ha descrito como "esclerosis del esqueleto cardiaco izquierdo". Es típico que el proceso comience durante el cuarto decenio de la vida y que sea acelerado por la ateroesclerosis, la hipertensión con arteriectomía y la diabetes mellitus. Se han identificado formas aceleradas de bloqueo cardiaco familiar progresivo en familias con mutaciones en el gen de los canales del sodio cardíacos (*SCN5A*) y se ha cartografiado un segundo locus en el cromosoma 19.

El bloqueo de la conducción auriculoventricular se ha relacionado con enfermedades neuromusculares hereditarias, que incluyen la distrofia miotónica por repetición anómala de nucleótido, el síndrome de miopatía mitocondrial de Kearns-Sayre (cap. 382) y diversas distrofias musculares monogénicas. El bloqueo auriculoventricular congénito se observa en anomalías cardíacas congénitas complejas (cap. 229), como transposición de las grandes arterias, comunicación interauricular tipo *ostium primum atrial septal defects*, ASD), comunicación interventricular (*ventricular septal defects*, VSD), defectos en el colchoncillo endocárdico y algunos defectos de ventrículo unitario. El bloqueo auriculoventricular congénito en pacientes con un corazón estructuralmente normal se ha observado en niños que nacen de madres con lupus eritematoso generalizado. El bloqueo auriculoventricular yatrógeno ocurre durante los procedimientos quirúrgicos en la válvula mitral o en la aórtica, raras veces en caso de radioterapia torácica, y como consecuencia de ablación con catéter. El bloqueo auriculoventricular es sin duda una complicación rara de la reparación quirúrgica de los defectos en el tabique interventricular o en el tabique interauricular pero pueden complicar a la reparación de la transposición de las grandes arterias con la técnica de Fontan o de Mustard.

La arteriopatía coronaria puede ocasionar bloqueo auriculoventricular transitorio o persistente. En pacientes con espasmo coronario, la isquemia, sobre todo en la distribución de la coronaria derecha, puede ocasionar bloqueo auriculoventricular transitorio. En 10 a 25% de los pacientes con infarto agudo del miocardio sobreviene bloqueo auriculoventricular transitorio; es muy común que este bloqueo auriculoventricular sea de primero o de segundo grado pero también puede presentarse bloqueo cardíaco completo (*complete heart block*, CHB). El bloqueo auriculoventricular de segundo grado y más avanzado tiende a presentarse con más frecuencia en el infarto agudo del miocardio inferior más que anterior; sin embargo, el nivel del bloqueo en el infarto miocárdico inferior tiende a ser en el nodo auriculoventricular con los ritmos de escape estrechos, más estables. En cambio, el infarto miocárdico anterior agudo guarda relación con bloqueo en el complejo del nodo auriculoventricular distal, el haz de His o las ramas de haz y produce ritmos



**FIGURA 225-5. Bloqueo auriculoventricular de primer grado con reducción de la velocidad de la conducción en el nodo AV.** Según lo indica el intervalo del electrocardiograma auricular al haz de His (AH) prolongado, en este caso 137 ms. La activación desde el haz de His hasta la primera porción ventricular en el intervalo del ECG de superficie (HV) es normal. El intervalo HV normal sugiere una conducción normal por debajo del nodo auriculoventricular hasta el ventrículo. I y VI son las derivaciones electrocardiográficas de superficie, HIS es el registro del electrocardiograma endocavitario en la posición del haz de His. A, H y V son designaciones de los electrocardiogramas auricular, del haz del His y del ventrículo derecho, respectivamente.

de escape inestables con complejos amplios y un peor pronóstico con una mortalidad elevada.

#### Características electrocardiográficas y electrofisiológicas del bloqueo en la conducción AV

Por lo general el bloqueo AV se diagnostica por medio del electrocardiograma, el cual describe la gravedad del trastorno en la conducción y permite deducir dónde se ubica. El bloqueo AV leve se manifiesta en forma de conducción lenta y como conducción deficiente, ya sea intermitente o persistente, en las variantes más graves. El bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR >200 ms) es una reducción de la velocidad de la conducción a través de la unión auriculoventricular (fig. 225-5). El sitio del retraso es por lo general el nodo AV, si bien también se produce en las aurículas, el nodo AV, el haz de His o el sistema de His-Purkinje; la presencia de un complejo QRS amplio habla a favor de un retraso distal de la conducción, mientras que un complejo QRS estrecho indica retraso en el nodo mismo o, con menos frecuencia, en el haz de His. El bloqueo AV de segundo grado se acompaña de una deficiencia intermitente en la conducción del impulso eléctrico desde la aurícula hasta el ventrículo. El bloqueo AV de segundo grado se clasifica en Mobitz tipo 1 o Wenckebach y Mobitz tipo 2. La ausencia periódica de conducción en el bloqueo Mobitz tipo 1 se caracteriza por una prolongación progresiva del intervalo PR, acortamiento del intervalo RR y una pausa que mide menos del doble del intervalo RR inmediatamente precedente en el ECG. El complejo electrocardiográfico después de la pausa muestra un intervalo PR más breve que el que precede inmediatamente a la pausa (fig. 225-6). Este trazo electrocardiográfico suele originarse por una conducción deficiente de los eléctricos en el nodo AV.

Es importante distinguir al bloqueo AV de segundo grado tipo 1 del tipo 2, ya que este último tiene efectos más importantes para el pronóstico. El bloqueo AV de segundo grado tipo 2 se caracteriza por una falla intermitente en la conducción de la onda P sin cambios en los intervalos PR o RR precedentes. Cuando el bloqueo AV es de 2:1 es difícil distinguir al bloqueo tipo 1 del tipo 2. Por lo general el bloqueo AV de segundo grado tipo 2 se ubica en la parte distal del haz de His o incluso más adelante; a menudo se acompaña de retrasos en la conducción intraventricular (p. ej., bloqueo de rama), y tiene más probabilidades de degenerar en un bloqueo AV más grave que el bloqueo de segundo grado tipo 1. El bloqueo de segundo grado (sobre todo el tipo 2) se acompaña de una serie de ondas P no conducidas, conocidas como *bloqueo AV paroxístico* (fig. 225-7), implica disfunción importante del sistema de la conducción



**FIGURA 225-6. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz tipo I.** El intervalo PR se prolonga antes de la pausa, según se muestra en el diagrama en escalera. El trazo electrocardiográfico se debe a reducción de la velocidad de la conducción en el nodo AV.



**FIGURA 225-7. Bloqueo auriculoventricular paroxístico.** Múltiples ondas P no conducidas tras un período de bradicardia sinusal con un intervalo PR normal. Esto implica un trastorno importante en el sistema de la conducción, que requiere implantación de un marcapasos permanente.

y constituye una indicación para colocar un marcapasos permanente. La ausencia de conducción desde la aurícula hasta el ventrículo se conoce como bloqueo AV completo o de tercer grado. El bloqueo AV intermedio entre el de segundo y tercer grados se conoce como bloqueo AV de grado avanzado y, al igual que con el CHB, implica un daño grave del sistema de la conducción AV. En ambos casos, el bloqueo suele ubicarse distal al nodo AV y la duración del complejo QRS es de utilidad para establecer el nivel del bloqueo. En caso de un bloqueo previo de rama anterior, un ritmo de escape con QRS amplio (fig. 225-8R) significa que existe bloqueo en la parte distal del haz de His o de sus ramas; en cambio, un QRS estrecho implica bloqueo en el nodo auriculoventricular o en la parte proximal del haz de His y un ritmo de escape que se origina en la unión auriculoventricular (fig. 225-8A). Los ritmos de escape con QRS estrecho suelen ser más rápidos y estables que los ritmos de escape con QRS amplio y se originan en una parte más proximal del sistema de la conducción AV.

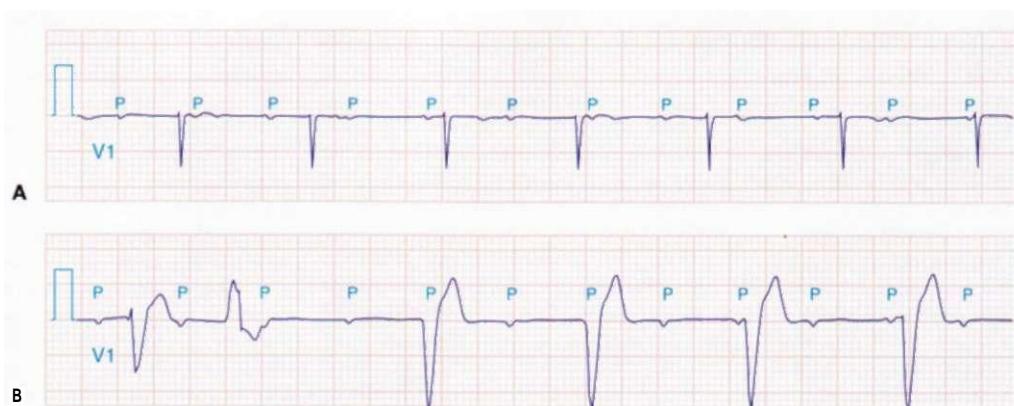
**Estudios para el diagnóstico.** Los estudios realizados para valorar un bloqueo auriculoventricular tienen por objeto establecer el sitio del bloqueo de la conducción, principalmente en pacientes asintomáticos, puesto que el pronóstico y el tratamiento varían si el bloqueo se ubica en el nodo auriculoventricular o más adelante. Las maniobras vagales, el masaje de seno carotídeo, el ejercicio y la administración de medicamentos como atropina o isoproterenol proporcionan información para el diagnóstico. Gracias a las diferencias en la inervación del nodo AV y del sistema de la conducción por debajo del mismo, el estímulo vagal y el masaje del seno carotídeo reducen la velocidad de la conducción en el nodo AV, pero su efecto es menor sobre el tejido restante e incluso mejoran la conducción al reducir la

velocidad de activación de los tejidos distales. Por el contrario, la atropina, el isoproterenol y el ejercicio mejoran la conducción a través del nodo AV y reducen la del resto de tejido de la conducción. En los pacientes con bloqueo cardíaco completo congénito (CHB) y un complejo QRS estrecho el ejercicio acelera la frecuencia cardíaca; en cambio, en los que padecen de un CHB adquirido, en especial con complejos QRS amplios, no ocurre este fenómeno.

En los pacientes con síntope y sospecha de bloqueo AV de grado avanzado está indicado realizar otros estudios para el diagnóstico, incluso estudios electrofisiológicos. Esto es conveniente cuando las pruebas inciertas no revelan la causa del síntope o si los síntomas obedecen a una cardiopatía estructural con taquiarritmias ventriculares. Los estudios electrofisiológicos proporcionan información más precisa en torno a la ubicación del bloqueo AV y permiten realizar estudios de la conducción auriculoventricular en condiciones de estrés farmacológico durante el esfuerzo. El registro del electrocardiograma del haz de His colocando un catéter en el borde superior del anillo de la válvula tricúspide brinda información sobre la conducción en todos los niveles del eje AV. Un electrocardiograma del haz de His que se realiza correctamente revela actividad auricular local, el registro del haz de His y la activación ventricular local; cuando se registra al mismo tiempo que el ECG de superficie permite evaluar los tiempos de conducción intraauricular, del nodo auriculoventricular e infranodal (fig. 225-5).

El intervalo PA, que es aquél que transcurre desde el inicio de la onda P en el electrocardiograma de superficie hasta el inicio de la deflexión auricular en el catéter del haz de His,

es un índice del tiempo de conducción intraauricular y debe ser <50 ms. El tiempo transcurrido desde la deflexión más rápida del electrocardiograma auricular en el registro del haz de His hasta el electrocardiograma de His (*intervalo AH*) representa la conducción a través del nodo auriculoventricular y normalmente dura <130 ms. Por último, el tiempo transcurrido desde el electrocardiograma de His hasta el inicio del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie (*intervalo HV*) representa el tiempo de conducción a través del sistema de His-Purkinje y normalmente dura <55 ms. El esfuerzo al que somete el marcapasos a la frecuencia pone de manifiesto ciertas anomalías en la conducción AV. El bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz I con un ciclo breve del marcapasos auricular breve es una respuesta normal; sin embargo, cuando ocurre con un ciclo auricular >500 ms (<120 lpm) sin que se eleve el tono vagal, es anormal. El bloqueo AV de segundo grado tipo I se acompaña de prolongación del intervalo AH, lo que representa



**FIGURA 225-8. Bloqueo auriculoventricular de grado avanzado.** **A.** Múltiples ondas P no conducidas con un ritmo de escape regular de complejo QRS estrecho que probablemente emana de la unión AV. **B.** Un escape de complejo QRS amplio y una sola extrasístole ventricular. En los dos casos no hay una relación temporal uniforme entre las ondas P y los complejos QRS.

una reducción de la velocidad de la conducción y bloqueo en el nodo AV. El bloqueo por debajo del nodo con prolongación del intervalo HV o un electrocardiograma del haz de His sin activación ventricular (fig. 225-9) es anormal a menos que se desencadene con una frecuencia rápida del marcapasos o por medio de intervalos de acoplamiento breves con estímulo adicional.

El bloqueo AV de primer grado suele ubicarse en el nodo y se acompaña de un intervalo AH prolongado. A menudo, la prolongación de AH se debe al efecto de ciertos medicamentos (bloqueadores adrenérgicos beta, bloqueadores de la entrada del calcio, digital) o al aumento del tono vagal. La atropina se puede utilizar para invertir el tono vagal pronunciado; sin embargo, cuando persisten la prolongación del AH y el bloqueo AV con una longitud extensa del ciclo del marcapasos, es posible que se trate de una disfunción intrínseca del nodo AV. El bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo 1 suele ser intranodal y el bloqueo de segundo grado tipo 2 es infranodal, a menudo en el sistema de His-Purkinje. Por lo general es difícil establecer el tipo de bloqueo AV de segundo grado cuando la conducción es de 2:1; sin embargo, al encontrar un electrograma de haz de His después de cada electrograma auricular significa que existe un bloqueo en el sistema distal de la conducción.

Cuando el registro intracardíaco del estudio electrofisiológico revela un bloqueo de la conducción del sistema His-Purkinje, el riesgo de que el bloqueo avance es mayor y en general es indicación para colocar un marcapasos. En caso de un bloqueo de rama izquierda, el intervalo HV revela el estado del fascículo no bloqueado y la posibilidad de que aparezca un bloqueo AV más avanzado. La prolongación del intervalo H-V en pacientes con bloqueo de rama asintomático conlleva mayor riesgo de bloqueo auriculoventricular de grado más avanzado. El riesgo aumenta de manera directamente proporcional a la prolongación del intervalo HV, así que en los pacientes con un intervalo HV >100 ms, la frecuencia anual del bloqueo auriculoventricular completo se acerca a 10%, dato indicativo de la necesidad de colocar un marcapasos. En pacientes con CHB adquirido, aun cuando sea intermitente, el estudio electrofisiológico tiene una utilidad muy limitada y casi siempre es necesario colocar un marcapasos.

## BLOQUEO DE LA CONDUCCIÓN AV

Los marcapasos artificiales temporales o permanentes constituyen el tratamiento más fiable en los pacientes con disfunción sintomática del sistema de la conducción AV. Sin embargo, en todos los casos es necesario excluir ciertas causas reversibles de bloqueo AV y valorar la necesidad de apoyo temporal de la frecuencia cardíaca con base en el estado hemodinámico del paciente. Algunas medidas que aceleran la frecuencia cardíaca son corregir los trastornos electrolíticos y la isquemia, inhibir el tono vagal excesivo y suspender los medicamentos que bloquean al nodo auriculoventricular. La farmacoterapia complementaria con atropina o isoproterenol es de utilidad cuando el bloqueo se extiende al nodo AV. Puesto que la mayor parte de los medicamentos tardan cierto tiempo en surtir efecto y ser eficaces, en algunos casos es necesario recurrir al marcapasos temporal. La técnica más rápida es la colocación transcutánea del marcapasos, donde los parches de marcapasos se colocan en la cara anterior sobre el vértice cardíaco (cátodo) y en la cara posterior entre la columna y la escápula o arriba del pezón derecho (ánodo). En las etapas agudas, el marcapasos transcutáneo es muy eficaz, pero su duración es limitada por el malestar que ocasiona al paciente y por la imposibilidad de capturar al ventrículo durante un tiempo prolongado a causa de los cambios en la impedancia de los electrodos. Cuando un paciente requiere algunos minutos más de apoyo con el marcapasos se utiliza uno temporal transvenoso. Los electrodos del marcapasos temporal se introducen desde la vena yugular o subclavia y se insertan hasta el ventrículo derecho para permanecer en este sitio durante varios días, si es necesario. En la mayor parte de los casos, cuando la resolución no es



**FIGURA 225-9. Bloqueo auriculoventricular de grado avanzado por debajo del haz de His.** El intervalo AH es normal y no está cambiando antes del bloqueo. Se registran electrocardiogramas de la aurícula y del haz de His compatibles con el bloqueo por debajo de la unión auriculoventricular distal. I, II, III y VI son derivaciones del electrocardiograma de superficie. HISp, HISd, RVA son los registros eléctricos de HIS proximal, HIS distal y del ápice el ventrículo derecho (*right ventricular apical*). A, H y V representan los electrocardiogramas auricular, de His y ventricular en el registro del haz de His. (Trazo cortesía del Dr. Joseph Marine.)

rápida, el bloqueo en la conducción distal al nodo auriculoventricular requiere de un marcapasos permanente.

## MARCAPASOS PERMANENTES

**Nomenclatura y complicaciones.** La principal acción terapéutica ante la disfunción del nodo sinusal y el bloqueo AV es la colocación de un marcapasos permanente. Desde que ésta se puso en práctica por primera vez en el decenio de 1950, los avances tecnológicos han logrado elaborar miniaturas, aumentar en la longevidad de los generadores eléctricos, mejorar los electrodos y conseguir una mayor funcionalidad. Para comprender mejor el tratamiento de las bradicardias con marcapasos es importante familiarizarse con los fundamentos de este aparato. Los módulos y las funciones del marcapasos se designan por medio de un código de cinco letras. La primera letra indica la(s) cavidad(es) que se marca o estimula (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, simple), la segunda señala la(s) cavidad(es) donde ocurre la detección (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, simple), la tercera es la respuesta a un evento detectado (O, ninguno; I, inhibición; T, desencadenado [*triggered*]; D, inhibición y desencadenado), la cuarta letra alude a la programación o respuesta de la frecuencia (R, respuesta de la frecuencia) y la quinta se refiere a la presencia de funciones contra la taquicardia cuando existen (O, ninguna; P, marcapasos contra taquicardia; S, choque [*shock*]; D, marcapasos y choque). Casi todos los marcapasos modernos son multiprogramados y tienen el potencial de responder a la frecuencia cardiaca utilizando uno de varios sensores de frecuencia: actividad o movimiento, ventilación por minuto o intervalo QT. Los modos programados más utilizados para los marcapasos implantados de una sola cavidad y de cavidad doble son VVIR y DDDR, respectivamente, si bien pueden programarse múltiples módulos en los marcapasos modernos.

Aunque los marcapasos son muy fiables están sujetos a diversas complicaciones relacionadas con la implantación y la función electrónica. En los adultos, los marcapasos permanentes se introducen hasta el corazón a tra-

vés del sistema venoso subclavio-vena cava superior. Algunas de las posibles complicaciones inmediatas de la implantación transvenosa de un marcapasos son infección, hematoma, neumotorax, perforación cardiaca, estimulación diafragmática/nervio frénico y desalojamiento del electrodo. Las limitaciones del tratamiento crónico con marcapasos son infección, erosión, falla del electrodo y anomalías por una programación incorrecta o la interacción con la función cardiaca eléctrica natural del paciente. La rotación del generador eléctrico del marcapasos en su bolsa subcutánea, ya sea intencional o accidental, a menudo referida como "síndrome del jugueteo", puede enredar los electrodos en el generador provocando desalojamiento y error en la detección del estímulo o en el impulso del corazón. En la actualidad esta complicación es rara gracias al tamaño minúsculo y peso mínimo de los marcapasos modernos.

Un problema común es el síndrome de marcapasos, que comprende un espectro de signos y síntomas relacionados con cualquier modo de marcapasos que no mantiene o restablece la sincronía AV. Algunos síntomas son pulsación cervical, fatiga, palpitaciones, tos, confusión, disnea de esfuerzo, mareo y síntoma y se acompañan de elevación de la presión venosa yugular, ondas A de cañón y estigmas de insuficiencia cardiaca congestiva como edema, estertores y un tercer ruido cardíaco. Con los marcapasos ventriculares a menudo desciende considerablemente la presión arterial. El tratamiento del síndrome de marcapasos comprende la modificación del modo del marcapasos para restablecer la sincronía AV.

**Tratamiento con marcapasos en la disfunción del nodo sinusal.** El marcapasos en la disfunción del nodo sinusal está indicado para aliviar los síntomas de la bradicardia. Las normas acordadas y publicadas por la AHA/ACC/HRS definen las indicaciones para el empleo de los marcapasos y las clasifican en clases con base en los grados de datos científicos. Los trastornos de clase I son aquellos en los cuales hay indicios o un consenso de opinión respecto a que el tratamiento es útil y eficaz. En los trastornos clase II las pruebas son contradictorias o existen opiniones divergentes sobre la eficacia de un procedimiento o tratamiento; en los trastornos Ha las pruebas o la opinión favorecen al tratamiento y en los trastornos clase IIb la eficacia se encuentra menos corroborada por los datos científicos o la opinión de expertos. En los trastornos clase III, las pruebas científicas o los criterios indican que el tratamiento no es eficaz ni útil y puede resultar nocivo.

Las indicaciones de la clase I para la colocación de un marcapasos en la disfunción del nodo sinusal comprenden bradicardia sintomática documentada, farmacoterapia prolongada por disfunción del nodo sinusal y para la cual no hay alternativa o insuficiencia crónótrapa sintomática. Las indicaciones de la clase Ha comprenden las esbozadas previamente en las cuales se sospecha pero no se documenta la disfunción del nodo sinusal y para el síncope de origen inexplicable cuando hay anomalías importantes en la disfunción del nodo sinusal. Los individuos con síntomas leves y frecuencia cardiaca constante <40 lpm constituyen una indicación de clase IIb para colocar un marcapasos. Éste no se requiere en pacientes con disfunción del nodo sinusal que no tienen síntomas ni en aquellos en quienes la bradicardia es secundaria al uso de medicamentos no indispensables (cuadro 225-3).

Existen varias controversias respecto al modo de marcapasos que se debe utilizar en la disfunción del nodo sinusal. Se han realizado diversos estudios clínicos aleatorizados y doblemente ciegos sobre el modo de marcapasos. No existen estudios demostrando una mejoría en la mortalidad con la sincronía auriculoventricular en comparación con el marcapasos de doble cámara en la disfunción del nodo sinusal. En algunos de estos estudios, la frecuencia de la fibrilación auricular y de complicaciones tromboembólicas se redujo con un marcapasos AV sincrónico. En los estudios de pacientes con marcapasos de doble cámara planeados para comparar al marcapasos de cámara simple con el de cámara doble por medio un diseño cruzado, fue común la necesidad del marcapasos sincrónico auriculoventricular debido al síndrome de marcapasos. Al parecer, los modos de marcapasos que conservan la sincronía auriculoventricular reducen la frecuencia de fibrilación auricular y tienen como resultado una mejor calidad de vida. A causa de la frecuencia reducida pero definitiva de trastornos en la conducción AV, los pacientes con disfunción del nodo sinusal por lo general reciben un marcapasos de doble cámara.

**Tratamiento con marcapasos en la hipersensibilidad del seno carotídeo y el síncope vasovagal.** La hipersensibilidad del seno carotídeo, si se acompaña de un componente cardioinhibidor importante, responde bien al marcapasos. En esta circunstancia, el marcapasos sólo se requiere en forma intermitente y a menudo basta con uno ventricular de cámara simple. No se ha esclarecido bien el mecanismo del síncope vasovagal pero al parecer implica la activación

#### CUADRO 225-3 RESUMEN DE LAS DIRECTRICES PARA LA IMPLANTACIÓN DE MARCAPASOS EN LA DISFUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

##### Clase

1. Disfunción del nodo sinusal con bradicardia sintomática o pausas sinusales
2. Disfunción sintomática del nodo sinusal como resultado de farmacoterapia esencial a largo plazo sin alternativas aceptables
3. Insuficiencia crónótrapa sintomática

##### Clase Ha

1. Disfunción del nodo sinusal con frecuencias cardíacas <40 lpm sin una relación clara y constante entre la bradicardia y los síntomas
2. Disfunción del nodo sinusal con frecuencias cardíacas <40 lpm con una farmacoterapia a largo plazo esencial sin alternativas aceptables, sin una relación clara y constante entre la bradicardia y los síntomas
3. Síncope de origen desconocido cuando se descubren anomalías de disfunción del nodo sinusal o se desencadena con las pruebas electrofisiológicas

##### Clase IIb

1. Pacientes levemente sintomáticos con frecuencias cardíacas crónicas en estado de vigilia <40 lpm

##### Clase III

1. Disfunción del nodo sinusal en pacientes asintomáticos incluso en aquellos con frecuencias cardíacas <40 lpm
2. Disfunción del nodo sinusal en la cual los síntomas sugestivos de bradicardia no guardan relación con una frecuencia cardíaca lenta
3. Disfunción del nodo sinusal con bradicardia sintomática consecutiva a farmacoterapia no esencial

Fuente: con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997, y Gregoratos et al, 2002.

de mecanorreceptores cardíacos con la activación consecutiva de centros neurales que dominan la activación vagal y la suspensión del tono del sistema nervioso simpático. Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con síncope vasovagal resistente a los medicamentos encontrando una reducción en la frecuencia y el tiempo transcurrido hasta la recidiva del síncope en los enfermos que recibieron marcapasos en comparación con los que no lo recibieron.

**Marcapasos en el trastorno de la conducción AV.** No se dispone de estudios aleatorizados en los que se valore la eficacia del marcapasos en pacientes con bloqueo auriculoventricular, puesto que no existen otras alternativas terapéuticas fiables y, si no se trata, el bloqueo AV de grado avanzado es potencialmente fatal. Las normas acordadas para utilizar marcapasos en el bloqueo AV adquirido en adultos proporcionan un esbozo general que se puede aplicar a otras situaciones en las que está indicado un marcapasos (cuadro 225-4). En todo paciente con bradicardia sintomática y bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado irreversible, sea cual sea la causa o el nivel de bloqueo, se debe colocar un marcapasos. Los síntomas comprenden a los que son causados directamente por la bradicardia y el gasto cardíaco reducido o por la insuficiencia cardíaca acentuada, la angina de pecho pronunciada o la intolerancia a un medicamento indispensable. El marcapasos en los pacientes con bloqueo auriculoventricular asintomático se debe individualizar; las situaciones en las cuales se considera la posibilidad de colocar un marcapasos son los pacientes con bloqueo cardíaco completo adquirido, sobre todo en caso de cardiomegalia; disfunción del ventrículo izquierdo, y frecuencia cardíaca en estado de vigilia <40 lpm. Los pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado asintomático de cualquier tipo son candidatos para recibir un marcapasos si se demuestra que el bloqueo se encuentra dentro o por debajo del haz de His o se acompaña de complejos QRS amplios. El marcapasos está indicado en los pacientes asintomáticos en circunstancias especiales; en aquellos con bloqueo auriculoventricular de primer grado intenso y disfunción del ventrículo izquierdo en quienes un intervalo auriculoventricular más breve logra la mejoría hemodinámica, y en el caso de retraso de la conducción auriculoventricular leve (bloqueo auriculoventricular de primer grado, retraso en la conducción infraventricular) en pacientes con enfermedades neuromusculares que tienden a dañar al sistema de la conducción, como distrofia miotónica y otras distrofias musculares y síndrome de Kearns-Sayre.

**Tratamiento del infarto del miocardio con marcapasos.** El bloqueo auriculoventricular en el infarto agudo del miocardio suele ser transitorio, principalmente el de cara inferior. Las circunstancias en las que está indicado un marcapasos en pacientes con infarto agudo del miocardio son bloqueo AV de segundo o de tercer grado persistente, principalmente si es sintomático y el bloqueo AV transitorio de segundo o de tercer grado con bloqueo de rama (cuadro 225-5). No está indicado en caso de bloqueo AV transitorio

**CUADRO 225-4 RESUMEN DE DIRETRICES PARA LA IMPLANTACIÓN DE MARCAPASOS EN EL BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR ADQUIRIDO**

Clase I

1. Bloqueo auriculoventricular de tercer grado o grado avanzado a cualquier nivel anatómico que se acompaña de:
  - a. Bradicardia sintomática
  - b. Farmacoterapia esencial que produce bradicardia sintomática
  - c. Periodos de asistolia >3 s o cualquier frecuencia de escape de <40 lpm en estado de vigilia
  - d. Bloqueo auriculoventricular posoperatorio que cabe esperar no se resuelva
  - e. Ablación con catéter de la unión AV
  - f. Enfermedades neuromusculares como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea, independientemente de la presentación de síntomas
2. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado con bradicardia sintomática
3. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II con un complejo QRS amplio con o sin síntomas

Clase IIa

1. Bloqueo auriculoventricular de tercer grado asintomático sea cual sea el nivel
2. Bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado tipo II con un complejo QRS estrecho
3. Bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado tipo II con bloqueo en el haz de His o por debajo del mismo en el estudio electrofisiológico
4. Bloqueo auriculoventricular de primero o de segundo grado con síntomas similares al síndrome de marcapaso

Clase IIb

1. Bloqueo auriculoventricular de primer grado intenso (intervalo PR >300 ms) en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo en quienes el acortamiento del retraso auriculoventricular mejoraría la hemodinamia
2. Enfermedades neuromusculares, como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea, con algún grado de bloqueo auriculoventricular independientemente de la presentación de síntomas

Clase III

1. Bloqueo auriculoventricular de primer grado asintomático
2. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo I asintomático a nivel del nodo AV
3. Bloqueo auriculoventricular que cabe esperar se resuelva o que es poco probable que recidive (enfermedad de Lyme, toxicidad medicamentos)

**Fuente:** con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997 y Gregoratos et al, 2002.

cuando existen demoras en la conducción intraventricular, o en individuos con bloqueo fascicular o bloqueo AV de primer grado que sobreviene en un paciente con un bloqueo de rama preexistente. Los bloques fasciculares que acompañan al infarto agudo del miocardio sin otras formas de bloqueo auriculoventricular tampoco requieren de marcapasos (cuadros 225-5 y 225-6).

El bloqueo AV distal requiere de marcapasos en determinadas circunstancias clínicas. En pacientes con bloqueo bifascicular o trifascicular y

**CUADRO 225-5 RESUMEN DE LAS NORMAS PARA COLOCAR MARCAPASOS EN EL BLOQUEO AV EN UN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (AMI)**

Clase I

1. Bloqueo AV de segundo grado persistente en el sistema de His-Purkinje con bloqueo de rama bilateral o bloqueo de tercer grado en el haz de His o más allá del mismo después de un AMI
2. Bloqueo AV infranodal avanzado (segundo o tercero grado) transitorio y asociado a bloqueo de rama izquierda. Si es dudoso el sitio del bloqueo se requiere un estudio electrofisiológico
3. Bloqueo AV de segundo o de tercer grado persistente y sintomático

Clase IIb

1. Bloqueo AV persistente de segundo o tercero grado a nivel del nodo AV

Clase III

1. Bloqueo AV transitorio cuando no hay defectos en la conducción intraventricular
2. Bloqueo AV transitorio cuando hay bloqueo fascicular anterior izquierdo solamente
3. Bloqueo fascicular anterior izquierdo adquirido sin bloqueo AV
4. Bloqueo AV de primer grado persistente con bloqueo de rama antigua o de antigüedad indeterminada

**Nota:** AMI, infarto agudo de miocardio (*acute myocardial infarction*).

**Fuente:** con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997

**CUADRO 225-6 INDICACIONES PARA COLOCAR MARCAPASOS EN LOS BLOQUEOS BIFASCULAR Y TRIFASCULAR CRÓNICOS**

Clase I

1. Bloqueo AV de tercer grado intermitente
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II
3. Bloqueo de rama alternante

Clase IIa

1. Síncope cuya causa no se demuestra que sea bloqueo AV cuando se han descartado otras causas probables (p. ej., taquicardia ventricular)
2. Hallazgo incidental en el estudio electrofisiológico de un intervalo HV muy prolongado (>100 ms) en pacientes asintomáticos
3. Hallazgo incidental en el estudio electrofisiológico del bloqueo ubicado por debajo del haz de His no fisiológico provocado por el marcapasos

Clase IIb

1. Enfermedades neuromusculares, como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea, con algún grado de bloqueo fascicular independientemente de la presentación de síntomas, ya que puede haber un avance imprevisible del trastorno en la conducción AV

Clase III

1. Bloqueo fascicular con bloqueo AV o síntomas
2. Bloqueo fascicular con bloqueo AV de primer grado sin síntomas

**Fuente:** con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997, y Gregoratos et al, 2002.

síntomas, específicamente síncope que no es atribuible a otras causas, es necesario colocar un marcapasos. También está indicado en pacientes asintomáticos con bloqueo bifascicular o trifascicular que experimentan bloqueo AV de segundo grado tipo II o de tercer grado intermitente o bloqueo de rama alternante. En los enfermos con bloqueo fascicular que se someterán a un estudio electrofisiológico o que exhiben una prolongación notable del intervalo HV o bloqueo por debajo del haz de His con ciclos largos también son candidatos para recibir un marcapasos permanente. En los pacientes con bloqueo fascicular o con alguna de las enfermedades neuromusculares antes descritas también es necesario colocar un marcapasos (cuadro 225-6).

**Selección del modo del marcapasos.** En general, un modo de marcapasos que mantiene la sincronía auriculoventricular reduce las complicaciones del marcapasos como el síndrome del marcapasos y la taquicardia gobernada por marcapasos. Esto es aplicable sobre todo en pacientes más jóvenes, pero no se ha documentado la importancia del marcapasos de doble cámara, sobre todo en los ancianos. Diversos estudios no han logrado demostrar una diferencia en la mortalidad en pacientes de edad más avanzada con bloqueo AV tratado con un solo modo de marcapasos de cámara individual (VVI) en comparación con uno de cámara doble (DDD). En algunos de estos estudios que asignan al azar el modo de marcapasos, el riesgo de fibrilación auricular crónica y el riesgo de accidente vascular cerebral disminuyeron con el marcapasos fisiológico. En los sujetos con ritmo sinusal y bloqueo AV, el aumento tan modesto en el riesgo que conlleva la implantación de un marcapasos de cámara doble al parecer está justificado para evitar las posibles complicaciones del marcapasos de cámara individual.

## LECTURAS ADICIONALES

BHARATI S et al: Sinus node dysfunction, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 12

GOLDSCHLAGER N et al: Atrioventricular block, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 13

GREGORATOS G et al: ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary. Circulation 97:1325, 1997

—et al: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. Circulation 106:2145, 2002

JOSEPHSON ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

VIIAYARAMAN P, ELLENBOGEN KA: Bradyarrhythmias and pacemakers, in *Hurst's The Heart*, 12th ed, V Fuster et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, Chap. 40

# 226 Taquiarritmias

Francis Marchlinski

Las taquiarritmias por lo general se refieren a extrasístoles aisladas (despolarizaciones) o a estílos de taquicardia sostenida o no sostenida que se originan en focos miocárdicos o circuitos de reentrada. La definición tradicional de la taquicardia es el ritmo que origina una frecuencia ventricular mayor de 100 latidos por minuto (lpm). Esta definición tiene ciertas limitaciones en el sentido de que la frecuencia auricular en ocasiones es mayor de 100 lpm pese a una frecuencia ventricular lenta. Además, a veces la frecuencia ventricular es mayor que la frecuencia sinusal basal por debajo de 100 lpm pero aún representa una "taquicardia" importante como la que se observa con los ritmos ventriculares acelerados.

## SÍNTOMAS OCASIONADOS POR LAS TAQUIARRITMIAS

Las taquiarritmias originan palpitaciones o aceleración del pulso. En el caso de las extrasístoles, el paciente percibe una pausa o la falta de un latido y en ocasiones incluso siente desaceleración de la frecuencia cardíaca. Cuando el ritmo rápido es irregular o la taquiarritmia se origina en las aurículas y se conduce en forma variable hacia los ventrículos el paciente experimenta un pulso más irregular. Las taquicardias muy rápidas se acompañan de deterioro hemodinámico con mareo o síncope por disminución del gasto cardíaco o bien disnea por elevación de la presión de llenado de las cavidades cardíacas. Otros pacientes refieren dolor torácico que simula una isquemia miocárdica. La cardiopatía de fondo establece la gravedad de los síntomas con determinada frecuencia cardíaca. Incluso los pacientes con una función sistólica normal del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) experimentan síntomas pronunciados cuando se altera la elasticidad diastólica por hipertrofia u obstrucción valvular. El colapso hemodinámico con fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*, VF) provoca muerte cardíaca súbita (*sudden cardiac death*, SCD) (cap. 267) y sigue siendo una de las principales causas de muerte en la población de adultos, lo que resalta la importancia de la prevención y el tratamiento de las taquiarritmias.

## PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO EN LA EVALUACIÓN DE LAS TAQUIARRITMIAS

En los pacientes con síntomas que no ponen en peligro la vida, como palpitaciones o mareo, es esencial confirmar la arritmia realizando un electrocardiograma (ECG) cuando los síntomas recurren. El estudio Holter de 24 h se reserva para los pacientes con síntomas diarios. En el caso de síntomas intermitentes de duración prolongada se puede utilizar un monitor de eventos activado por el propio paciente con el fin de obtener información electrocardiográfica sin la necesidad de usar continuamente un electrocardiógrafo. También se puede utilizar un monitor con registro continuo activado por el paciente para documentar episodios de corta duración y el inicio de las taquiarritmias. Esta es la técnica de seguimiento que se prefiere para los pacientes sintomáticos con arritmias menos frecuentes cuando se necesita un registro electrocardiográfico continuo. En los pacientes con síntomas graves y poco frecuentes que no se pueden identificar por medio de seguimiento o electrocardiografía intermitente, es necesario instalar un monitor electrocardiográfico implantable que proporciona períodos de seguimiento más prolongados y detección automática de arritmias (fig. 226-1).

En los pacientes con síntomas más graves como síncope la vigilancia ambulatoria suele ser insuficiente. En el caso de una cardiopatía estructural y síncope donde se sospecha de taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*, VT) está indicado hospitalizar al paciente y realizar pruebas electrofisiológicas, valorando el uso de un dispositivo implantable para cardioversión/desfibrilación (*implantable cardioverter/defibrillator*, ICD).

En los pacientes sin una cardiopatía estructural y con ritmo sinusal el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones se examina detalladamente en busca de elevación del segmento de ST en las derivaciones V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub> que sean compatibles con el síndrome de Brugada, cambios en el intervalo QT compatibles con los síndromes de QT largo o corto, intervalo PR corto y presencia de onda delta, que son compatibles con el síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW). Estos patrones electrocardiográficos identifican a un sustrato arritmogénico que ori-

gina síntomas intermitentes que ponen en peligro la vida y que constituyen una indicación para llevar a cabo una evaluación adicional y administrar tratamiento. Más adelante en este capítulo se describe cada síntoma.

Las taquiarritmias asintomáticas se deben monitorear en varias situaciones específicas. En los pacientes con probable miocardiopatía inducida por taquicardia con dilatación de las cavidades y función sistólica reducida es fundamental demostrar que la arritmia se ha estabilizado. Las extrasístoles ventriculares (*ventricular premature complexes*, VPC) asintomáticas y la taquicardia ventricular no sostenida se deben monitorear para clasificar el peligro de muerte cardíaca súbita en los pacientes con una función deficiente del ventrículo izquierdo o después de un infarto del miocardio. Por último, en los pacientes con fibrilación auricular (*atrial fibrillation*, AF) el tipo de tratamiento anticoagulante depende de la comprobación de esta arritmia. La duración del monitoreo de las arritmias asintomáticas es variable. La transición del monitoreo Holter de 24 h a períodos más prolongados de monitoreo con tecnología que permite detectar arritmias en forma automática mejora la fiabilidad de la información obtenida que se utiliza en la toma de decisiones.

Durante la taquicardia, una herramienta importante para el diagnóstico es el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones para identificar los mecanismos y el origen de la taquicardia que no se puede realizar con los registros de una o dos derivaciones. El electrocardiograma de 12 derivaciones de la taquiarritmia se debe incorporar en forma permanente al expediente médico siempre que esto sea posible. En los pacientes cuya arritmia es provocada por el esfuerzo, la prueba de esfuerzo ofrece la oportunidad de obtener registros electrocardiográficos de 12 derivaciones de la arritmia evitando la necesidad de prolongar el monitoreo.

Muchas taquiarritmias paroxísticas supraventriculares no se acompañan de una cardiopatía estructural y por lo tanto no suele ser necesario buscar una cardiopatía isquémica ni evaluar la función cardíaca a menos que la gravedad o características de los síntomas lo indiquen. Sin embargo, en los pacientes con taquicardias auricular (*atrial tachycardias*, AT) focal o con macrorreentrada, aleteo auricular (*atrial flutter*, AFL), o AF, se debe evaluar el tamaño y la función de las cavidades cardíacas y las válvulas. En los pacientes con taquicardia ventricular se realiza una evaluación ecocardiográfica del tamaño de los ventrículos derecho (*right ventricular*, RV) e izquierdo y su función. La taquicardia ventricular que acompaña a una hipofunción del ventrículo izquierdo despierta la sospecha de arteriopatía coronaria avanzada. La taquicardia ventricular polimorfa en ausencia de segmento QT prolongado sugiere la posibilidad de una isquemia potencialmente inestable que se debe corregir para estabilizar la taquicardia ventricular.

## MECANISMOS DE LAS TAQUIARRITMIAS

Las taquicardias son causadas por anomalías en la formación o propagación de los impulsos (fig. 226-2).

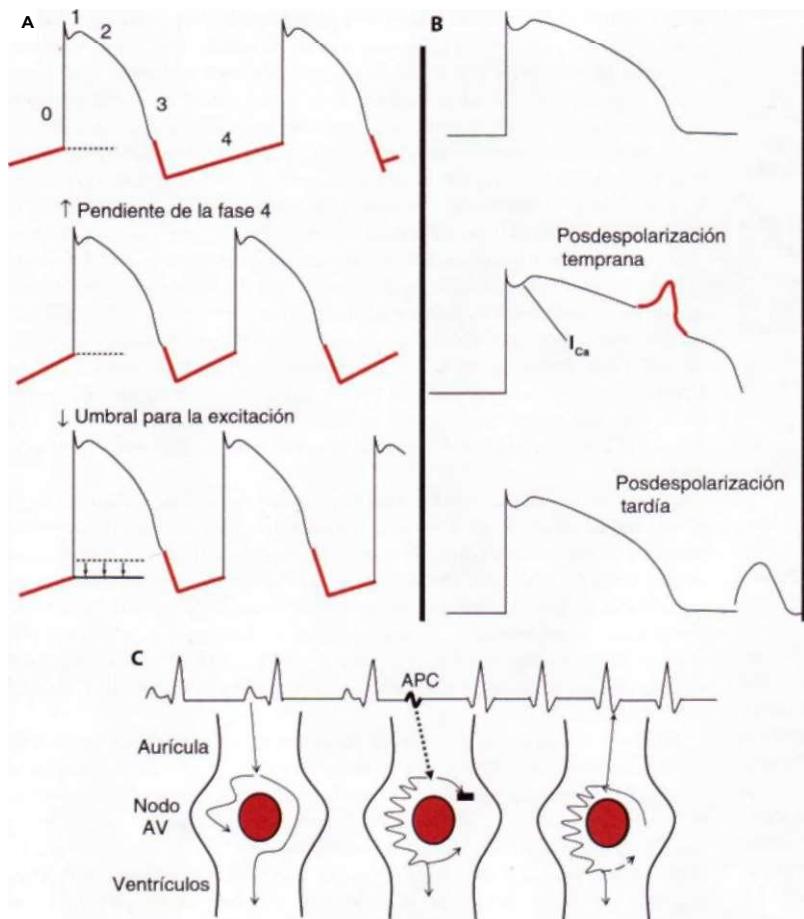
**Anormalidades en la formación de los impulsos.** La automaticidad intensificada por lo general acelera la frecuencia del nodo sinusal provocando taquicardia sinusal (fig. 226-2A). La automaticidad anormal es consecuencia de una pendiente más pronunciada de la fase 4 de la despolarización o de un umbral reducido para el potencial de acción de despolarización en el miocardio fuera del nodo sinusal. Al parecer, la mayor parte de las extrasístoles auriculares (*atrial premature complexes*, APC) y ventriculares y algunas taquicardias auriculares son consecuencia de una automaticidad anormal. El marcapasos no origina ritmos automáticos. Con menos frecuencia se forman impulsos anormalmente como consecuencia de una actividad desencadenada. La actividad desencadenada es producida por la posdespolarización que ocurre al final del potencial de acción durante la fase 3 y se denomina *posdespolarización temprana*, o bien ocurre después del potencial de acción durante la fase 4 y se conoce como *posdespolarización tardía*. Las posdespo-

09:22:49

09:22:59

09:23:09

FIGURA 226-1. Interrupción espontánea de la fibrilación auricular al momento de un episodio de síncope identificado con un registro electrocardiográfico implantable de asa.



**FIGURA 226-2.** Representación esquemática de los diferentes mecanismos de las arritmias. **A.** Automaticidad anormal por aumento de la pendiente de la fase 4 del potencial de acción o disminución en el umbral para la fase 0. **B.** Actividad desencadenada por posdespolarizaciones (*early afterdepolarizations*, EAD) durante la fase 3 del potencial de acción por alteración en las corrientes de meseta o retraso en las posdespolarizaciones (*delayed afterdepolarizations*, DAD) durante la fase 4 del potencial de acción por acumulación intracelular de calcio. **C.** Reentrada que requiere de dos vías con propiedades electrofisiológicas heterogéneas, lo que permite la conducción del bloqueo en una vía y la propagación lenta en la otra; de esta manera se produce un retraso suficiente como para que el sitio bloqueado se recupere y permita la reentrada o taquicardia con movimiento circular. Se muestra un esquema típico para la reentrada en el nodo AV. (AV, auriculoventricular; APC, extrasistole auricular.)

lariaciones se atribuyen a una acumulación excesiva de calcio intracelular. Si se logra una amplitud suficiente de la posdespolarización puede ocurrir una despolarización repetida del miocardio y una respuesta taquicárdica. Quizás las posdespolarizaciones tempranas originan extrasístoles ventriculares que desencadenan en la arritmia ventricular polimorfa conocida como taquicardia ventricular helicoidal (*torsade de pointes*, TDP) (véase más adelante en este capítulo). Se cree que las posdespolarizaciones tardías causan taquiarritmias auriculares, taquicardias de la unión y taquicardias fasciculares por intoxicación digitalítica y aparentemente también son la base de las taquicardias ventriculares sensibles a las catecolaminas que se originan en el infundíbulo ventricular. A diferencia de las taquicardias automáticas, las taquicardias por actividad desencadenada (fig. 226-2B) a menudo son generadas por las maniobras de los marcapasos.

**Anormalidades en la propagación del impulso.** Los mecanismos de reentrada son consecuencia de la falta de uniformidad en la conducción miocárdica, las propiedades de recuperación o ambas. La presencia de un bloqueo unidireccional con una conducción lenta que permite la recuperación retrógrada del miocardio bloqueado permite la creación de un circuito que, si se perpetúa, origina una taquicardia sostenida (fig. 226-2C). Esta falta de uniformidad es inherente pero mínima en la activación/recuperación normales del miocardio. La falta de uniformidad se exagera en presencia de vías adicionales, como las que ocurren en el síndrome de WPW; las anomalías genéticas generalizadas de los conductos iónicos como las que se observan en el síndrome del QT largo (*long QT syndrome*, LQTS) o por la interrupción de los patrones miocárdicos normales de activación por fibrosis.

Al parecer, el mecanismo de reentrada es la base de la mayor parte de las taquicardias supraventriculares (*supraventricular tachycardias*, SVT) sostenidas y la taquicardia ventricular. En términos generales, los mecanismos de reentrada tienen un origen anatómico (fijo) por la presencia de vías "accesorias", barreras anatómicas naturales a la conducción como la cresta terminal, que es la cresta vertical ubicada en la cara interna de la aurícula derecha y separa al seno de la vena cava y la cara posterior de la aurícula derecha sin trabéculas del resto de la aurícula derecha con trabéculas y que se ubica por fuera de la estructura, así como por la fibrosis extensa creada por una lesión miocárdica de fondo. Este mecanismo de reentrada es al parecer más estable y origina una taquicardia uniforme (a menudo monomorfa) y de aspecto repetitivo. Otras variedades de reentrada son más funcionales y dependen más de cambios dinámicos en las propiedades electrofisiológicas del miocardio. Estas taquicardias tienden a ser más inestables y originan taquicardias de aspecto polimorfo. Dos ejemplos clásicos de reentrada de predominio funcional son la fibrilación ventricular por isquemia miocárdica aguda y la taquicardia ventricular polimorfa en pacientes con anomalías genéticas determinadas por los conductos iónicos, como el síndrome de Brugada, el LQTS o la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (véase más adelante en este capítulo).

## TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

### EXTRASÍSTOLES AURICULARES

Las extrasístoles auriculares (APC) son las arritmias más frecuentes durante el monitoreo electrocardiográfico prolongado. La frecuencia de las extrasístoles auriculares aumenta con la edad y con la presencia de una cardiopatía estructural. Por lo general son asintomáticas, aunque algunos pacientes experimentan palpitaciones o irregularidad del pulso.

**Diagnóstico electrocardiográfico de las extrasístoles auriculares.** El diagnóstico electrocardiográfico de las extrasístoles auriculares se basa en la identificación de la onda P antes del latido sinusal (figs. 226-3A y 226-3B). Al parecer, las extrasístoles auriculares se originan en los mismos sitios que las taquicardias auriculares. Las ubicaciones más frecuentes son los orificios de la vena cava superior y las venas pulmonares, los senos coronarios, la cresta terminal, los anillos de las válvulas mitral y tricúspide y las orejuelas auriculares derecha a izquierda. El contorno de la onda P difiere del que se observa durante el ritmo sinusal, aunque las extrasístoles auriculares provenientes de la orejuela derecha, vena cava superior (*superior vena cava*, SVC) y borde

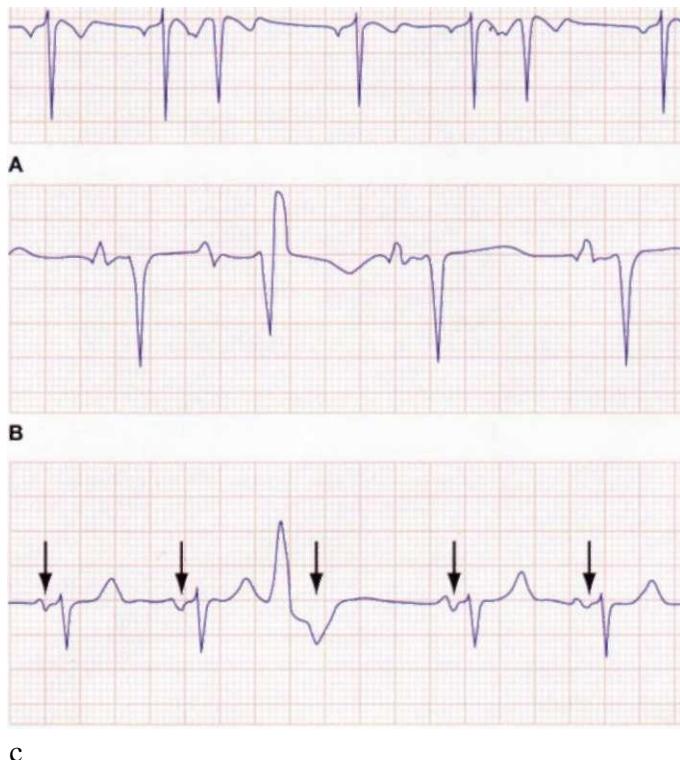
superior de la cresta terminal en la región del nodo sinusal simulan en ocasiones la morfología de la onda P sinusal. Como respuesta a la extrasistole auricular, el intervalo PR se prolonga pero las extrasístoles auriculares que se originan cerca del nodo auriculoventricular (AV) generan un intervalo PR más corto puesto que se acorta la conducción en el sitio de la unión. Algunas extrasístoles auriculares muy tempranas no se propagan hacia el ventrículo y originan irregularidades del pulso que se perciben como pausas o "latidos faltantes". Cuando la extrasistole auricular se conduce con rapidez a través del nodo auriculoventricular se topa con un sistema de His-Purkinje parcialmente recuperado generando una onda QRS similar a la que se observa en el bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Este patrón de QRS ancho y la incapacidad para identificar a la onda P precedente sugiere el diagnóstico equivocado de extrasístoles ventriculares. Las extrasístoles auriculares por lo general reinician la actividad del nodo sinusal. La suma resultante del intervalo RR antes y después de la extrasistole auricular es menor a dos intervalos PP.

## EXTRASÍSTOLES AURICULARES

Las extrasístoles auriculares rara vez requieren de tratamiento. Para los pacientes con síntomas pronunciados que no responden al asesoramiento y la consolación se puede intentar suprimir las extrasístoles con fármacos. Incluso es posible eliminar el foco iterativo por medio de ablación con catéter. Por lo general el tratamiento de primera línea consta de bloqueadores beta, pero exacerbán los síntomas en caso de bloqueo AV con la extrasistole auricular, con lo que se acentúa el pulso irregular. El uso de antiarrítmicos de la clase IC permite eliminar las extrasístoles auriculares pero se deben evitar si existe una cardiopatía estructural.

## 0 TAQUICARDIA SINUSAL FISIOLÓGICA

El tratamiento de la taquicardia sinusal fisiológica se enfoca hacia la enfermedad de fondo que causa la taquicardia. Los bloqueadores beta para reducir la taquicardia se utilizan únicamente cuando se establece que es potencialmente peligrosa, como ocurre en los pacientes con cardiopatía isquémica y angina.



**FIGURA 226-3. Extrasístoles auriculares y ventriculares (APC y VPC).** Las APC reinidan el nodo sinusal y no producen pausa compensadora (**A**), incluso cuando se conducen de manera aberrante en los ventrículos con un patrón similar de complejo QRS al de bloqueo de la rama (**B**). Las extrasístoles ventriculares no reinician la actividad del nodo sinusal (**flechas**) y exhiben una pausa compensadora (**O-**)

### EXTRASÍSTOLES DE LA UNIÓN

Las extrasístoles de la unión son muy raras. Los complejos se originan del nodo AV y la región del haz de His activando a las aurículas en forma retrógrada donde la onda P distorsiona la porción inicial o terminal del complejo QRS, lo que origina falsas ondas Q o S en las derivaciones II, III y aVR. Las extrasístoles que se originan en el haz de His no se conducen al ventrículo y también provocan bloqueo auricular que prolonga de manera inexplicable el intervalo PR son la periodicidad típica de Wenckebach, es decir, con prolongación gradual del intervalo PR que culmina en ausencia de la conducción a los ventrículos. Los registros intracardiacos permiten identificar a esta despolarización del haz de His y de esta forma se identifica el origen del complejo en la unión AV. Los pacientes sintomáticos reciben bloqueadores beta o, en ausencia de cardiopatía estructural, con antiarrítmicos de la clase IC.

### TAQUICARDIA SINUSAL

La *taquicardia sinusal fisiológica* es una respuesta normal o apropiada a la tensión fisiológica, como la que acompaña al ejercicio, la ansiedad o la fiebre. Algunas enfermedades como tirotoxicosis, anemia o hipotensión también producen taquicardia sinusal. Es importante distinguir a la taquicardia sinusal de otras taquicardias supraventriculares. La taquicardia sinusal produce una onda P compatible con su origen en el nodo sinusal ubicado en la cara superoexterna y posterior de la aurícula derecha. La onda P es positiva en las derivaciones II, III y aVF y negativa en aVR. La morfología de la onda P en la derivación V<sub>1</sub> es bifásica con un contorno positivo/negativo. El inicio de la taquicardia es gradual y el masaje del seno carotídeo la reduce transitoriamente pero no la elimina. El diagnóstico no se debe basar en el intervalo PR o en la presencia de una onda P antes de cada complejo QRS. El intervalo PR y la presencia de conducción AV 1:1 dependen por completo de la conducción en el nodo AV y el haz de His-Purkinje y, por tanto, el intervalo PR se puede prolongar notablemente mientras que la taquicardia sinusal permanece como el mecanismo de actividad auricular.

La *taquicardia sinusal inapropiada* es una enfermedad importante pero poco común en la cual la frecuencia cardíaca se acelera de manera espontánea o exagerada en relación con el grado de tensión fisiológica o de esfuerzo. La taquicardia sinusal a menudo se acompaña de mareo e incluso síntope y palpitaciones. Este síndrome es en ocasiones incapacitante. También se acompaña de otros síntomas como dolor torácico, cefalea y molestias digestivas. En muchos pacientes el síndrome ocurre después de una virosis y desaparece espontáneamente en tres a 12 meses, lo que sugiere un trastorno autónomo después de una infección vírica.

La taquicardia auricular automática que se origina en la región del nodo sinusal es difícil de excluir y en algunos casos es necesario realizar un estudio electrofisiológico cruento. En estos pacientes a menudo se confunde con ansiedad y taquicardia sinusal fisiológica.

## 0 TAQUICARDIA SINUSAL INAPROPIADA

En los pacientes sintomáticos casi siempre los síntomas disminuyen manteniendo una buena hidratación, administrando suficiente sal y ajustando la dosis de bloqueadores beta hasta alcanzar la dosis máxima tolerada dividida en varias dosis. Para los pacientes con síntomas graves que no toleran o no responden a los bloqueadores beta, la ablación con catéter para modificar el nodo sinusal suele ser eficaz. Puesto que el índice de recurrencias después de la ablación es muy elevado y la necesidad de instalar un marcapasos auricular es bastante frecuente, por lo que esta técnica constituye un tratamiento de segunda línea.

### FIBRILACIÓN AURICULAR

(Fig. 226-4.) La fibrilación auricular (AF) es la arritmia sostenida más común. Se caracteriza por una activación auricular desorganizada, rápida e irregular. La respuesta ventricular a la activación auricular rápida también es irregular. En los pacientes que no reciben tratamiento, la frecuencia ventricular tiende a ser más rápida y depende por completo de las propiedades de conducción de la unión AV. Por lo general la frecuencia varía entre 120 y 160 lpm, pero en algunos pacientes puede ser hasta >200 lpm. En otras personas la respuesta ventricular es menor de 100 lpm e incluso más lenta por un aumento del tono vagal o por las propiedades intrínsecas de la conducción del nodo AV. Los mecanismos de inicio y perpetuación de la fibrilación auricular son aún tema de debate, pero al parecer se trata de una interacción compleja entre el estímulo de inicio y el complejo auricular anatómico que favorece la perpetuación de la (micro)reentrada múltiple. Al parecer el estímulo se origina principalmente a partir de la musculatura auricularizada que penetra en las venas pulmonares y representa una automatidad focal anormal o bien una actividad desencadenada que está regulada en cierta medida por influencias autónomas. Se han encontrado otras variedades de microrreentrada sostenida como estímulo alrededor del orificio de las venas pulmonares y en otras venas fuera de las pulmonares. La participación de estos estímulos en la perpetuación de la taquicardia también es significativa y explica el éxito de las técnicas de aislamiento de las venas pulmonares para eliminar la variedades más crónicas o persistentes de fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es más común en los adultos y es poco frecuente en los niños en ausencia de una cardiopatía estructural o de otra arritmia que precipite la fibrilación auricular, como taquicardia paroxística supraventricular en pacientes con síndrome de WPW. La frecuencia de fibrilación auricular aumenta con la edad, de manera que más de 5% de la población mayor de 70 años de edad padece de esta arritmia. Muchos pacientes con fibrilación auricular permanecen asintomáticos y seguramente la frecuencia general, especialmente entre los ancianos, es más del doble de la que se publica. En ocasiones la fibrilación auricular tiene una causa bien definida como hipertiroidismo agudo, un episodio vagotónico agudo o intoxicación alcohólica. La fibrilación auricular aguda es especialmente común durante la recuperación inmediata de una cirugía mayor vascular, abdominal o torácica, donde el estímulo autónomo, la irritación mecánica directa o ambas desencadenan la arritmia. La fibrilación auricular también puede ser desencadenada por otras taquicardias supraventriculares (véase más adelante en este capítulo) como taquicardia por reentrada del nodo auriculoventricular (*AV nodal reentrant tachycardia*,



**FIGURA 226-4. Taquicardia supraventricular con frecuencias ventriculares irregulares.** Se muestran la fibrilación auricular (**A**), aleto auricular (**B**), taquicardia auricular (**C**) y taquicardia auricular multifocal (MAT; **D**). Las características de la actividad auricular en relación con la morfología y frecuencia proporcionan los indicios para el diagnóstico.

AVNRT) y la eliminación de estas arritmias evita que la fibrilación auricular recorra.

La importancia clínica de la fibrilación auricular estriba en: 1) la pérdida de la contractilidad auricular, 2) la respuesta ventricular excesivamente rápida y 3) la pérdida de la contractilidad y vaciamiento de las orejuelas auriculares, lo que aumenta el riesgo de que se formen coágulos y eventos tromboembólicos subsiguientes.

Los síntomas de la fibrilación auricular varían considerablemente. Muchos pacientes permanecen asintomáticos y no tienen consecuencias hemodinámicas aparentes por la arritmia. Otros experimentan sólo palpitaciones menores o perciben un pulso irregular. No obstante, muchos pacientes padecen palpitaciones intensas. El efecto hemodinámico en algunos casos es espectacular, dependiendo de la necesidad de una contractilidad auricular normal y de la respuesta ventricular. En algunos pacientes se acompaña de hipotensión, congestión pulmonar y angina que pueden ser graves. En los pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o valvulopatía aórtica obstructiva, los síntomas son más pronunciados, en especial si la frecuencia ventricular no permite el llenado adecuado de los ventrículos. La intolerancia al ejercicio y la fatiga fácil son características distintivas de la regulación insuficiente de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo. Otras veces la única manifestación de fibrilación auricular es el mareo o el sincopal a causa de la pausa que se produce al término de la fibrilación auricular, antes de que se restablezca el ritmo sinusal (fig. 226-1).

El trazo electrocardiográfico en la fibrilación auricular se caracteriza por la ausencia de actividad auricular organizada y de una respuesta ventricular irregularmente irregular. En ocasiones es necesario registrar el trazo en varias derivaciones simultáneamente para identificar la activación auricular continua desorganizada. La derivación V<sub>1</sub> con frecuencia muestra el aspecto de actividad auricular organizada similar al aleto auricular. Esto ocurre porque la cresta terminal actúa como barrera anatómica eficaz a la conducción eléctrica y a la activación de la cara externa de la aurícula derecha, lo que origina una activación más uniforme a partir del techo de la aurícula derecha. La valoración electrocardiográfica del intervalo PP (<200 ms) y la morfología variable de la onda P en el resto del trazo electrocardiográfico confirman la presencia de fibrilación auricular.

La valoración del paciente con fibrilación auricular debe incluir la búsqueda de causas reversibles para la arritmia, como hipertiroidismo o anemia. Se debe realizar una ecocardiografía para establecer la presencia de una cardiopatía estructural. También es importante identificar y tratar la hipertensión lábil o persistente y optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

## FIBRILACIÓN AURICULAR

El tratamiento de la fibrilación auricular debe tomar en consideración la situación clínica en la cual se encuentra la arritmia, la cronicidad de la fibrilación auricular, la cantidad de antiocoagulantes que recibe el paciente, la presencia de factores de riesgo de apoplejía, los síntomas del paciente, el impacto hemodinámico de la fibrilación auricular y la frecuencia ventricular.

### REGULACIÓN INMEDIATA DE LA FRECUENCIA CARDIACA

En ausencia de deficiencia hemodinámica, que sería indicación para realizar una cardioversión con el fin de interrumpir la fibrilación auricular, los objetivos iniciales del tratamiento son: 1) regular la frecuencia ventricular y 2) evaluar la anticoagulación e iniciar la administración intravenosa de heparina si la fibrilación auricular dura más de 12 h y existen factores de riesgo de apoplejía en presencia de fibrilación auricular (cuadro 226-1). El método ideal para regular la frecuencia ventricular por fibrilación auricular aguda es la administración de bloqueadores beta, antagonistas de los conductos del calcio (verapamilo o diltiazem) o ambos. La vía de administración y la posología dependen de la frecuencia ventricular y el estado clínico. En caso necesario se añade digoxina para facilitar la regulación de la frecuencia cardíaca, pero se utiliza con poca frecuencia como monoterapia, especialmente en la fibrilación aguda.

Los *anticoagulantes* son particularmente importantes en los pacientes con factores de riesgo conocidos de apoplejía por fibrilación auricular. Los principales factores que aumentan el riesgo de sufrir una apoplejía son el antecedente de apoplejía, isquemia cerebral transitoria o embolia sistémica o bien la presencia de estenosis mitral reumática. Otros factores de riesgo son la edad >65 años, el antecedente de insuficiencia

cardiaca congestiva, diabetes mellitus, hipertensión, disfunción del ventrículo izquierdo y evidencia de hipertrofia auricular izquierda (>5.0 cm). Se recomienda administrar warfarina durante un tiempo prolongado con un índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR) ideal de 2.0 a 3.0 en los pacientes con fibrilación auricular persistente o frecuente y paroxística de larga duración, así como con factores de riesgo. En el paciente que no recibe una anticoagulación adecuada y la fibrilación auricular dura más de 24 a 48 h se puede realizar una ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) para excluir la posibilidad de un trombo en la aurícula izquierda que pudiera soltarse al intentar restablecer el ritmo sinusal con tratamiento farmacológico o no farmacológico. La anticoagulación se debe iniciar simultáneamente con la TEE y mantenerse cuando menos durante un mes después de restablecer el ritmo sinusal cuando la fibrilación auricular fue prolongada o se desconoce su tiempo de evolución. La heparina se prolonga hasta que el INR es de 1.8 administrando warfarina después de la TEE. En los pacientes que no necesitan cardioversión para la fibrilación auricular, los anticoagulantes se prolongan cuando menos durante tres semanas siempre y cuando el INR sea >1.8 por lo menos en dos ocasiones antes de intentar la cardioversión.

Los parámetros clínicos, el estado hemodinámico o ambos indican la necesidad de *interrumpir de inmediato la fibrilación auricular*. Es importante confirmar que la anticoagulación es satisfactoria, como se describió antes, a menos que los síntomas y el estado clínico demanden un tratamiento de urgencia. La cardioversión transtorácica con corriente directa bajo anestesia de corta duración es una forma fiable para interrumpir la fibrilación auricular. La cardioversión con 200 J de corriente bifásica suministrados en forma sincrónica con el complejo QRS tienen éxito en >90% de los casos. El tratamiento farmacológico para interrumpir la fibrilación auricular es menos fiable. La administración oral o intravenosa de amiodarona o procainamida tiene éxito limitado. La administración intravenosa de ibutilida parece ser un poco más eficaz en la fase aguda y se puede utilizar en ciertos casos para facilitar la interrupción por medio de cardioversión con corriente directa (*direct current, DC*) (cuadros 226-2 y 226-3).

El *tratamiento farmacológico para prolongar el ritmo sinusal* se instituye una vez que se ha establecido este ritmo o anticipando una cardioversión (cuadro 226-3). Un

### CUADRO 226-1 FACTORES DE RIESGO DE APOLLEJÍA EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Antecedente de apoplejía o isquemia cerebral transitoria	Edad >75 años
Estenosis mitral	Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipertensión	Disfunción del ventrículo izquierdo
Diabetes mellitus	Hipertrofia de la aurícula izquierda (>5 cm)
	Ecocardiografía con contraste espontáneo

Fármaco	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Indicación primaria	Clase <sup>a</sup>
Adenosina	6-18 mg (administración rápida)	N/A	Interrupción de la SVT con reentrada en el nodo AV	-
Amiodarona	15 mg/min por 10 min, 1 mg/min por 6 h	0.5-1 mg/min	AF,AFL,SVT,VT/VF	III
Digoxina	0.25 mg cada 2 h hasta un total de 1 mg	0.125-0.25 mg/día	Regulación de la frecuencia en AF/AFL	-
Diltiazem	0.25 mg/kg administrados en 3-5 min (máximo, 20 mg)	5-15 mg/h	Regulación de la frecuencia en SVT, AF/AFL	IV
Esmolol	500 pg/kg administrados en 1 min	50 pg/kg/min	Regulación de la frecuencia en AF/AFL	II
Ibutilida	1 mg administrado en 10 min si el paciente pesa más de 60 kg	N/A	Interrupción de la AF/AFL	III
Lidocaína	1-3 mg/kg administrados en 20-50 mg/min	1-4 mg/min	VT	IB
Metoprolol	5 mg en 3-5 min en 3 dosis	1.25-5 mg cada 6 h	Regulación de la frecuencia en SVT, AF; VT inducida por el ejercicio; QT largo	II
Procainamida	15 mg/kg en 60 min	1-4 mg/min	Conversión/prevención de AF/VT	IA
Quinidina	6-10 mg/kg a una velocidad de 0.3-0.5 mg/kg/min	N/A	Conversión/prevención de AF/VT	IA
Verapamilo	5-10 mg en 3-5 min	2.5-10 mg/h	Regulación de la frecuencia en SVT, AF	IV

<sup>a</sup>Clasificación de los fármacos antiarrítmicos: clase I: fármacos que bloquean principalmente la entrada de sodio; los fármacos de clase IA también prolongan la duración del potencial de acción; clase II: fármacos antagonistas del sistema simpático; clase III: fármacos que prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio.

**Nota:** SVT, taquicardia supraventricular; AV, auriculoventricular; AF, fibrilación auricular; AFL, aleteo auricular; VT, taquicardia ventricular; VF, fibrilación ventricular.

episodio aislado de fibrilación auricular no siempre es indicación para administrar tratamiento y en ocasiones sólo se necesita un ciclo de tratamiento corto con bloqueadores beta. Para prevenir la fibrilación auricular recurrente que no responde a los bloqueadores beta está indicado un ciclo de tratamiento con antiarrítmicos, en particular si la fibrilación auricular se acompaña de frecuencias rápidas, síntomas pronunciados o ambos. La selección de antiarrítmicos depende sobre todo de la presencia o ausencia de arteriopatía coronaria, función ventricular izquierda deficiente no atribuible a miocardiopatía inducida por taquicardia, hipertensión grave con evidencia de hipertrofia notable del ventrículo izquierdo o una combinación de éstos. La presencia de cualquier cardiopatía estructural por lo general reduce las opciones terapéuticas al uso de sotalol, amiodarona o dofetilida. La hipofunción pronunciada del ventrículo izquierdo impide el tratamiento con sotalol o requiere únicamente una dosis reducida del mismo. A causa del riesgo de prolongar el intervalo QT y de taquicardia ventricular polimorfa, en la mayor parte de los casos es necesario iniciar el sotalol y dofetilida durante la hospitalización.

En pacientes sin evidencia de cardiopatía estructural o con cardiopatía hipertensiva sin evidencia de hipertrofia grave, los antiarrítmicos de la clase IC como flecainida o propafenona son bastante bien tolerados y no conllevan un riesgo significativo de proarritmia. Es importante reconocer que dichos fármacos carecen de eficacia uniforme y se debe anticipar la recurrencia de la arritmia en más de 50% de los pacientes durante el seguimiento prolongado, no obstante el tipo y número de fármacos utilizados con fines terapéuticos. También es importante recordar que aunque la prolongación del ritmo sinusal aumenta la supervivencia a largo plazo, los resultados

de los estudios AFFIRM y RACE indican que la supervivencia de los pacientes que recibieron al azar tratamiento farmacológico para prolongar el ritmo sinusal no fue superior a la de aquellos que recibieron únicamente regulación de la frecuencia cardíaca y anticoagulantes. Dichos estudios compararon la supervivencia y la presencia de fenómenos embólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para apoplejía con el empleo de dos estrategias terapéuticas. Se cree que los malos resultados obtenidos con el tratamiento farmacológico para mantener el ritmo sinusal fueron consecuencia sobre todo de la ineficacia frecuente de dicho tratamiento y de la mayor frecuencia de fibrilación auricular asintomática. Muchos de los fármacos utilizados para regular el ritmo como sotalol, amiodarona, propafenona y flecainida reducen aún más la conducción a nivel del nodo AV. La ausencia de síntomas a menudo provoca que el paciente interrumpe el tratamiento anticoagulante y la fibrilación auricular asintomática sin anticoagulantes aumenta el riesgo de apoplejía. Por tanto, cuando se contempla la posibilidad de interrumpir los anticoagulantes se debe realizar un seguimiento electrocardiográfico prolongado para documentar una fibrilación auricular asintomática. También se recomienda que los pacientes participen en este seguimiento aprendiendo a tomar su pulso dos veces al día para identificar cualquier irregularidad del pulso, si se planea formalmente interrumpir el tratamiento anticoagulante.

Es claro que para reducir el riesgo de las complicaciones farmacológicas del tratamiento de la fibrilación auricular es fundamental conocer el fármaco que se desea utilizar, como su posología, metabolismo, efectos secundarios comunes e interacciones medicamentosas importantes. Esta información se resume en los cu-

#### ANTIARRÍTMICOS UTILIZADOS CON FRECUENCIA: POSOLOGÍA PROLONGADA POR VÍA ORAL/INDICACIONES PRIMARIAS

Fármaco	Dosis oral de mantenimiento en mg	Semivida, en horas	Vía principal de metabolismo/eliminación	Indicación más común	Clase <sup>a</sup>
Acebutolol	200-400 mg cada 12 h	6-7	Renal/hepática	Regulación de la frecuencia cardíaca en AF/SVT	II
Amiodarona	100-400 una vez al día	40-55 días	Hepática	QTlargo/VTdel RVOT	III
Atenolol	25-100 mg/día	6-9	Renal	Prevención de AF/VT	II
Digoxina	0.125-0.5 una vez al día	38-48	Renal	Regulación de la frecuencia cardíaca en AF/SVT	IV
Diltiazem	30-60 cada 6 h	3-4.5	Hepática	Regulación de la frecuencia cardíaca en AF/SVT	la
Disopiramida	100-300 cada 6-8 h	4-10	50% renal/hepática	Prevención de AF/SVT	la
Dofetilida	125-500 cada 12 h	10	Renal	Prevención de AF	III
Flecainida	50-200 cada 12 h	7-22	75% hepática/renal	Prevención de AF/SVT/VT	le
Metoprolol	25-100 cada 6 h	3-8	Hepática	Regulación de la frecuencia cardíaca en AF/SVT	II
Mexiletina	150-300 cada 8-12 h	10-14	Hepática	QTlargo/VTdel RVOT	Ib
Moricizina	100-400 cada 8 h	3-13	60% hepática/renal	Prevención de VT	le
Nadolol	40-240 mg/día	10-24	Renal	Prevención de AF	II
Procainamida	250-500 cada 3-6 h	3-5	Hepática/renal	Igual al metoprolol	la
Propafenona	150-300 cada 8 h	2-8	Hepática	Prevención de AF/SVT/VT	la
Quinidina	300-600 cada 6 h	6-8	75% hepática/renal	Prevención de AF/SVT/VT	la
Sotalol	80-160 cada 12 h	12	Renal	Prevención de AF/VT	III
Verapamilo	80-120 cada 6-8 h	4.5-12	Hepática/renal	Regulación de la frecuencia cardíaca en AF/VT del RVOT	IV
				VT idiopática del LV	

<sup>a</sup> Clasificación de los antiarrítmicos: clase I: fármacos que bloquean principalmente la entrada de sodio; clase II: fármacos antagonistas del sistema simpático; clase III: fármacos que prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio.

**Nota:** AF, fibrilación auricular; SVT, taquicardia supraventricular; RVOT, infundíbulo ventricular derecho (*right ventricular outflow tract*); VT, taquicardia ventricular; LV, ventrículo izquierdo.

Fármaco	Efectos adversos comunes independientes de las arritmias
Amiodarona	Tremor, neuropatía periférica, inflamación pulmonar, hipotiroidismo, hipertiroidismo, fotosensibilidad
Adenosina	Tos, rubor
Digoxina	Anorexia, náusea, vómito, trastornos visuales
Disopiramida	Efectos anticolinérgicos, disminución de la contractilidad miocárdica
Dofetilida	Náusea
Flecainida	Mareo, náusea, cefalea, disminución de la contractilidad miocárdica
Ibutilida	Náusea
Lidocaína	Mareo, confusión, delirio, convulsiones, -coma
Mexiletina	Ataxia, temblor, trastornos de la marcha, exantema, náusea
Moricizina	Cambios en el estado de ánimo, temblor, pérdida de la claridad mental, náusea
Procainamida	Síndrome similar al lupus eritematoso (más común en aceitilladores lentos), anorexia, náusea, neutropenia
Propafenona	Disgeusia, dispepsia, náusea, vómito
Quinidina	Diarrea, náusea, vómito, quinismo, trombocitopenia
Sotalol	Hipotensión, broncoespasmo

dros 226-2, 226-3, 226-4 y 226-5 y sirve como punto de partida para una revisión más amplia. Cuando se utilizan antiarrítmicos que reducen la conducción auricular, se debe valorar de manera escrupulosa la posibilidad de añadir un bloqueador beta o un antagonista de los conductos del calcio (verapamilo o a diltiazem) al esquema terapéutico. Esto ayuda a evitar la respuesta ventricular rápida si la fibrilación auricular se convierte en fibrilación auricular "lenta" con el tratamiento farmacológico (fig. 226-5).

**REGULACIÓN PROLONGADA DE LA FRECUENCIA CARDIACA.** Ésta es una opción en los pacientes asintomáticos o con síntomas ocasionados por la taquicardia. En pacientes con fibrilación paroxística auricular a menudo es difícil regular la frecuencia cardíaca. En los pacientes con variedades de fibrilación auricular más persistente, la frecuencia cardíaca se regula administrando bloqueadores beta, antagonistas de los conductos del calcio (diltiazem o verapamilo), digoxina o combinaciones de éstos. Al combinar medicamentos se evitan algunos de los efectos secundarios que con frecuencia se observan con la monoterapia en dosis elevadas. Se debe hacer lo posible por regular la frecuencia cardíaca con el fin de reducir el riesgo de miocardiopatía inducida por taquicardia. En caso de fibrilación auricular persistente, una frecuencia cardíaca por arriba de 80 lpm en reposo o de 100 lpm con actividad física indican que la regulación de la frecuencia cardíaca es insatisfactoria. Se debe contemplar la posibilidad de someter al paciente a períodos de seguimiento más prolongados o a un seguimiento electrocardiográfico con valoración de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo.

En los pacientes sintomáticos por una regulación deficiente de la frecuencia cardíaca con tratamiento farmacológico o deterioro de la función del ventrículo izquierdo por taquicardia persistente, se puede recurrir a la ablación del haz de His/unión auriculoventricular. Dicha ablación se acompaña de la implantación de un marcapasos con sensor de actividad para mantener la frecuencia cardíaca en rangos fisiológicos. También se debe tomar en consideración la evidencia reciente de que un marcapasos en el ventrículo derecho en ocasiones puede reducir la función del ventrículo izquierdo en los posibles candidatos de una "ablación y marcapasos". También se pueden utilizar marcapasos biventriculares para reducir el riesgo de perder sincronización que ocurre con la aplicación de un marcapasos aislado en el vértice del ventrículo derecho. Las opciones terapéuticas para regular la frecuencia cardíaca se deben acompañar de antiocoagulantes en todos los casos. Se están realizando estudios evaluando la supresión del riesgo embólico por medio de la eliminación quirúrgica o el aislamiento de la orejuela izquierda insertando un dispositivo endovascular que obstruye a la orejuela izquierda, lo que ofrece otra opción terapéutica y evita la necesidad de administrar anticoagulantes por tiempo indefinido.

**ABLACIÓN QUIRÚRGICA Y CON CATÉTER PARA PREVENIR LA FIBRILACIÓN AURICULAR RECURRENTE.** No se ha definido la estrategia óptima para la ablación, pero la mayor parte de las maniobras incorpora técnicas que aislan bandas del músculo auricular que rodea a las venas pulmonares; estas bandas se han identificado como el origen de la mayor parte de los estímulos que incitan la fibrilación auricular. Actualmente la ablación se recomienda como alternativa del tratamiento farmacológico en los pacientes con fibrilación auricular sintomática recurrente. La fibrilación auricular se elimina en 50 a 80% de los pacientes sometidos a una ablación con catéter, dependiendo de la cronicidad de la fibrilación, y más pacientes responden a los fármacos que previamente eran ineficaces.

## H MANIFESTACIONES PROARRÍTMICAS DE LOS ANTIARRÍTMICOS MÁS UTILIZADOS

Fármaco	Toxicidad proarrítmica común
Amiodarona	Bradicardia sinusal, bloqueo AV, incremento del umbral de desfibrilación Poco común: QT largo y taquicardia ventricular helicoidal ( <i>torsade de pointes</i> ), conducción ventricular II con aleteo auricular
Adenosina	Todas las arritmias que se refuerzan con pausas prolongadas, fibrilación auricular
Digoxina	Bloqueo AV grave, taquicardia fascicular, ritmo de la unión acelerado, taquicardia auricular
Disopiramida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal; conducción ventricular II con aleteo auricular; mayor riesgo de algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural
Dofetilida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal
Flecainida	Conducción ventricular II con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural; bradicardia sinusal
Ibutilida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal
Procainamida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal; conducción ventricular II con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural
Propafenona	Conducción ventricular II con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural; bradicardia sinusal
Quinidina	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal, conducción ventricular II con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con una cardiopatía estructural
Sotalol	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal, bradicardia sinusal

**Nota:** AV, auriculoventricular.

La ablación con catéter también es promisoria en los pacientes con variedades más persistentes de fibrilación auricular, incluso en aquellos con dilatación auricular grave. Su eficacia se ha confirmado en otros estudios y constituye una alternativa importante de la ablación del haz de His con colocación de marcapasos. Los riesgos de la ablación de la aurícula izquierda, si bien son reducidos (a menudo 2 a 4%) comprenden estenosis de la vena pulmonar, fistula auricular esofágica, fenómenos embólicos generalizados y perforación/taponamiento cardiaco.

La ablación quirúrgica de la fibrilación auricular por lo general se realiza al momento de otra cirugía de las coronarias o las válvulas y, con menos frecuencia, como procedimiento aislado. La técnica quirúrgica de Cox Maze (laberinto) fue diseñada para



FIGURA 226-5. Transición de fibrilación auricular (A) a aleteo auricular "lento" durante el tratamiento farmacológico de la arritmia. B. Con el ejercicio aparece una respuesta ventricular rápida con conducción auriculoventricular II, lo que genera mareo (O).

interrumpir los circuitos de macrorreentrada que pudieran formarse en las aurículas, con lo que se evita la fibrilación auricular. Con el fin de simplificar la cirugía, las incisiones múltiples del procedimiento tradicional de Cox-Maze han sido sustituidas por una ablación lineal y aislamiento de las venas pulmonares utilizando diversas fuentes de energía.

La gravedad de los síntomas de la fibrilación auricular y las dificultades para regular el ritmo, la frecuencia o ambos con tratamiento farmacológico a menudo dictan la estrategia terapéutica óptima para la fibrilación auricular. De manera similar al método farmacológico para regular el ritmo se recomienda eliminar el tratamiento anticoagulante después de la ablación quirúrgica o con catéter. Se debe contemplar la posibilidad de realizar un seguimiento electrocardiográfico escrupuloso en busca de fibrilación auricular asintomática, especialmente en los pacientes con factores múltiples de riesgo para apoplejía, hasta que se establezcan guías sólidas. Si se ha retirado la orejuela izquierda por medio de cirugía, entonces se debe reducir el umbral para interrumpir el tratamiento anticoagulante. Despues de la ablación quirúrgica o con catéter de la fibrilación auricular se deben suspender los antiarrítmicos. Sin embargo, en algunos pacientes es necesario administrar el tratamiento farmacológico que previamente era ineficaz para regular de manera satisfactoria la fibrilación auricular.

### ALETEO AURICULAR Y TAQUICARDIAS AURICULARES POR MACRORREENTRADA

Las arritmias por macrorreentrada que se extienden en el miocardio auricular se conocen en conjunto como aleteo auricular (AFL). Los términos *AFL* y *taquicardia auricular por macrorreentrada* a menudo se utilizan indistintamente, pues ambas denotan una arritmia auricular de origen focalizado. El circuito típico del AFL rota en el sentido de las manecillas del reloj o en sentido contrario en la aurícula derecha alrededor del anillo de la válvula tricuspíde. El límite posterior del circuito del AFL derecho se encuentra limitado por la cresta terminal, el borde de la válvula de Eustaquio y los límites superior e inferior de la vena cava superior. El aleteo auricular derecho en el sentido contrario al de las manecillas del reloj constituye casi 80% de todos los AFL con activación superior directa del tabique interauricular, lo que provoca el aspecto aserrado de las ondas P en las derivaciones electrocardiográficas II, III y aVF. La rotación en el sentido de las manecillas del reloj en el mismo circuito auricular derecho produce ondas P predominantemente positivas en las derivaciones II, III y aVF (fig. 226-4). También existe AFL con macrorreentrada del lado izquierdo, pero es mucho menos común. Este tipo de arritmia puede ser secuela de la ablación quirúrgica o con catéter para crear grandes barreras anatómicas o fomentar una conducción más lenta en la aurícula izquierda, en especial alrededor del anillo de la válvula mitral. Los AFL atípicos o las taquicardias auriculares con macrorreentrada también aparecen alrededor de las incisiones creadas durante la cirugía para corregir una cardiopatía o valvulopatía congénita, alrededor de las grandes áreas de fibrosis auricular o ambas.

El AFL clásico o del lado derecho tiene una frecuencia auricular de 260 a 300 lpm con una respuesta ventricular de 2:1, o por lo general de 130 a 150 lpm. Cuando existe un trastorno grave de la conducción auricular o cuando el paciente recibe antiarrítmicos, la frecuencia auricular puede disminuir hasta menos de 200 lpm. En este caso aparece una respuesta ventricular rápida de 1:1, especialmente durante el esfuerzo, lo que tiene efectos hemodinámicos adversos (fig. 226-5). Los AFL atípicos o las taquicardias auriculares con macrorreentrada por una incisión quirúrgica previa y fibrosis auricular son menos predecibles en términos de la frecuencia auricular y es más probable encontrar una frecuencia menor que se superpone con la que se identifica en la taquicardia auricular focal (véase más adelante en este capítulo).

En los pacientes hospitalizados a menudo se vigila la derivación V<sub>j</sub>, por lo que existe la posibilidad de confundir una fibrilación auricular con aleteo auricular. Esto ocurre porque en el AFL típico del lado derecho y en la fibrilación auricular evidente la cresta terminal en la aurícula derecha actúa como barrera anatómica eficaz. La pared libre de la aurícula derecha, cuya despolarización eléctrica se refleja mejor en la derivación V<sub>j</sub>, exhibe una onda uniforme de actividad auricular en ambos trastornos. La actividad auricular es mucho más rápida en la fibrilación auricular y casi siempre se acompaña de intervalos auriculares variables con algunos intervalos entre las ondas P menores de 200 ms (fig. 226-6). Las demás

derivaciones electrocardiográficas demuestran una despolarización auricular desorganizada característica de fibrilación auricular. Con frecuencia se observa alternancia entre aleteo y fibrilación auriculares o, con menos frecuencia, fibrilación auricular en una aurícula y aleteo en la otra, lo que dificulta la diferenciación.

### ALETEO AURICULAR

Estos pacientes con frecuencia reciben cardioversión con corriente directa puesto que es de esperarse una respuesta ventricular rápida por la fibrilación auricular, además de que el fracaso terapéutico medicamentoso es elevado. La actividad auricular organizada a menudo se detiene con una cardioversión externa de baja intensidad con 50 a 100 J. El riesgo de fenómenos tromboembólicos en la AFL típica es elevado y se deben administrar anticoagulantes como se describe para los pacientes con fibrilación auricular (véase antes en este capítulo).

Los pacientes asintomáticos con AFL padecen en ocasiones síntomas de insuficiencia cardíaca con disfunción grave del ventrículo izquierdo por la taquicardia. En todos los casos es importante regular la frecuencia ventricular con medicamentos o bien restablecer el ritmo sinusal. Algunas veces es difícil regular la frecuencia cardíaca administrando antagonistas de los conductos del calcio (diltiazem o verapamilo), bloqueadores beta, digoxina o una combinación de éstos. Incluso reduciendo sustancialmente la respuesta AV, por ejemplo de 4:1, la regulación de la frecuencia cardíaca puede ser transitoria y desaparece fácilmente con la actividad física o el estrés emocional. A causa de la frecuencia ventricular que por lo general es rápida, el AFL tiende a ser mal tolerado en comparación con la fibrilación auricular.

En algunos pacientes con alto riesgo anestésico conviene intentar la cardioversión farmacológica con procainamida, amiodarona o ibutilida. El tratamiento farmacológico con antiarrítmicos también mejora la eficacia de la cardioversión con corriente directa y la conservación del ritmo sinusal después de la cardioversión. Los índices de recurrencia del AFL utilizando medios farmacológicos para regular el ritmo se encuentran por arriba de 80% a un año.

En los pacientes con AFL recurrente la ablación con catéter al parecer tiene buenos resultados. Para el AFL típico del lado derecho, la línea de ablación del istmo desde el anillo tricuspídeo hasta el orificio de la vena cava inferior permite eliminar permanentemente el aleteo, con un índice de éxito superior a 90% en los centros médicos con mayor experiencia. En los individuos con taquicardia auricular por macrorreentrada o AFL por incisiones quirúrgicas previas o en áreas de fibrosis auricular, es necesario realizar un mapeo detallado del circuito de la arritmia para diseñar la mejor estrategia de ablación con el fin de interrumpir el circuito. En ciertos pacientes con fibrilación auricular y AFL típico del lado derecho, el tratamiento farmacológico ayuda a prevenir la fibrilación auricular pero no el AFL. En ese tipo de pacientes, el tratamiento combinado con antiarrítmicos y ablación del istmo de la aurícula derecha origina muchas veces fibrilación auricular y regula el aleteo auricular.

### TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

La taquicardia auricular multifocal (*multifocal atrial tachycardia*, MAT) es la taquicardia característica de los pacientes con una neumopatía significativa. El ritmo auricular se caracteriza por al menos tres morfologías distintas de la onda P y a menudo al menos tres diferentes intervalos PR y las frecuencias auricular y ventricular suelen encontrarse entre 100 y 150 lpm. La presencia de



**FIGURA 226-6. Aleteo y fibrilación auriculares.** La fibrilación auricular desorganizada (**A**) contrasta con el aleteo auricular organizado (**B**).

una línea basíal isoelectrífica distingue a esta arritmia de la fibrilación auricular (fig. 226-4). La ausencia de un ritmo sinusal interpuesto distingue a la MAT del ritmo sinusal normal con extrasístoles auriculares multifocales frecuentes, aunque esta diferenciación es tema de controversia puesto que estas vías definen a un espectro electrofisiológico.

## J TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

El tratamiento de la MAT está encaminado a mejorar la enfermedad de fondo, que suele ser (aunque no invariablemente) neumopatía obstructiva o restrictiva crónica. El tratamiento con verapamilo, antagonista de los conductos del calcio, también ofrece algunos beneficios. El uso sensato de flecainida o propafenona también reduce las arritmias auriculares. Los pacientes deben ser estudiados en busca de disfunción ventricular significativa o arteriopatía coronaria antes de iniciar estos fármacos. El tratamiento con amiodarona en dosis reducidas permite regular la arritmia y los efectos adversos pulmonares de este medicamento.

### TAQUICARDIAS AURICULARES FOCALES

Los dos mecanismos generales de las taquicardias auriculares (AT) focales se distinguen por las observaciones realizadas al comienzo de la taquicardia auricular y en respuesta a la administración de adenosina. Las AT *automáticas* comienzan con un período de "calentamiento" en los primeros 3 a 10 complejos y exhiben un patrón similar antes del término de la taquicardia. Responden a la adenosina con datos de bloqueo AV, pero también con reducción gradual e interrupción del ritmo auricular. Con frecuencia el goteo intravenoso de isoproterenol desencadena una AT. La primera onda P de la taquicardia tiene la misma morfología que el resto de las ondas. Algunas de las AT pueden ser desencadenadas por una descarga del marcapasos auricular, pero no se reproduce de manera fiable con un estímulo auricular programado.

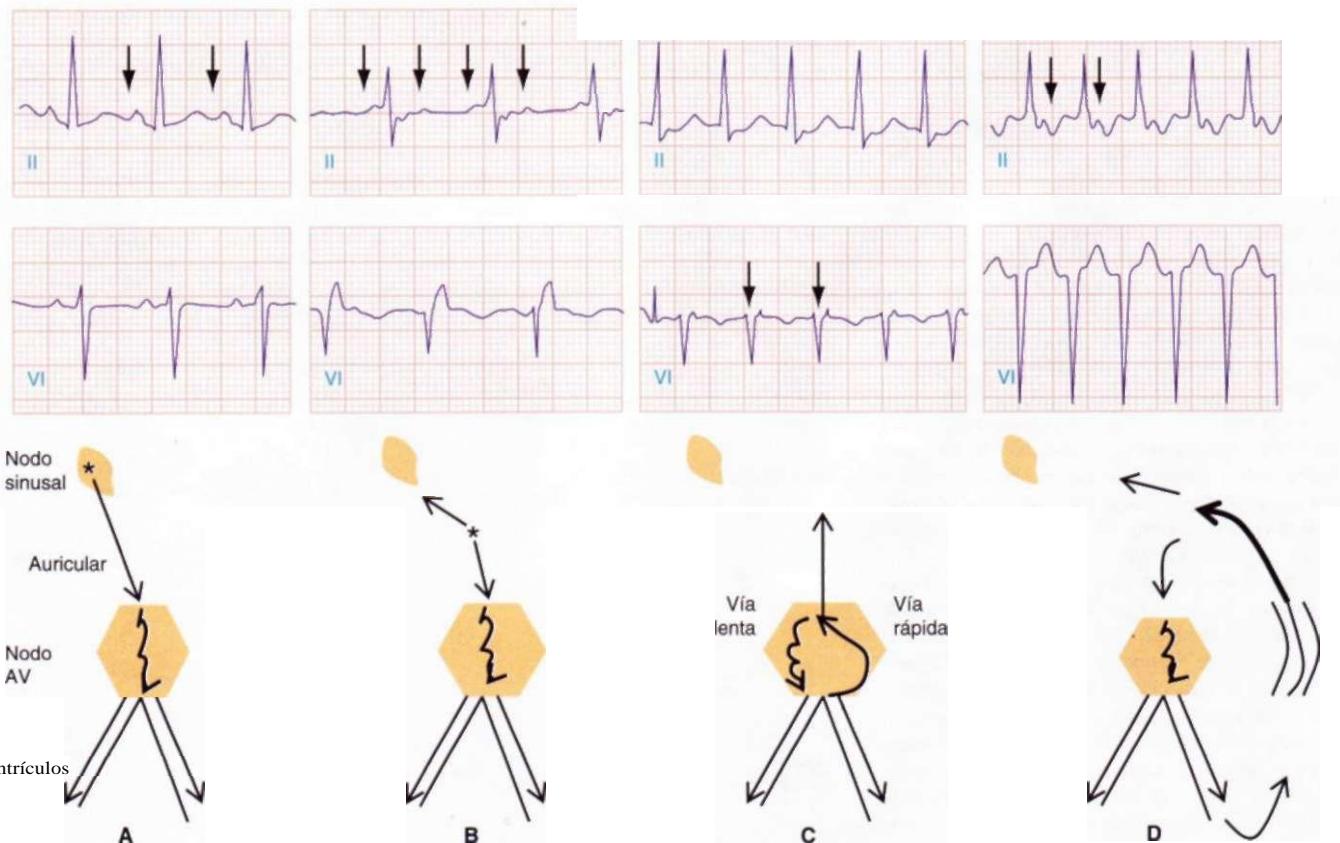
Por el contrario, la evidencia que apoya una AT por reentrada focal comprende el comienzo de la taquicardia con un estímulo auricular programado o con extrasístoles espontáneas. La onda P que encabeza la taquicardia por lo general tiene una morfología diferente a la de las ondas P que aparecen durante la AT sostenida. En respuesta a la adenosina, las AT por reentrada exhiben

bloqueo AV, pero la frecuencia no suele disminuir o bien se interrumpen. En ausencia de una cardiopatía estructural, la mayor parte de las AT focales se origina en puntos anatómicos específicos. Estas ubicaciones al parecer constituyen límites anatómicos como la cresta terminal, el anillo valvular o el limbo de la fosa oval. Aparentemente las AT se originan también en las capas musculares de las venas torácicas cardiacas, es decir, la vena cava superior, el seno coronario y las venas pulmonares. La descarga repetida de estos focos actúa como mecanismo desencadenante de fibrilación auricular en la mayoría de los pacientes.

Es importante distinguir entre AT focales y taquicardias con reentrada que incorporan al nodo AV al circuito (fig. 226-7). La diferencia principal es la persistencia de la AT en presencia de bloqueo AV espontáneo, por masaje del seno carótido o por la administración de adenosina (fig. 226-4). La actividad auricular estimula a los ventrículos en las AT y todos los cambios en el intervalo PP que se acompañan de los cambios correspondientes en los intervalos RR; además, la relación V-A se modifica con los cambios en la frecuencia auricular. Las ondas P en la taquicardia auricular se caracterizan por retraso significativo en la conducción en el nodo AV, acortamiento del intervalo PR comparado con el intervalo RP cuando la relación entre las aurículas y los ventrículos es de 1:1 (fig. 226-7).

La onda P en la taquicardia auricular depende del sitio anatómico de origen. Además de intentar crear un bloqueo AV para establecer el diagnóstico de AT, el análisis de la morfología de las ondas P en un trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones ayuda a excluir una reentrada al nivel del nodo AV, una taquicardia por reentrada mediada por un cortocircuito AV y una taquicardia sinusal fisiológica o inapropiada (fig. 226-7).

No siempre es posible distinguir entre taquicardia auricular automática, taquicardia por microrreentrada, taquicardia por macrorreentrada o AFL por medio de la electrocardiografía. Las taquicardias focales sostenidas tienden a ser más lentas, pero a menudo se superponen las frecuencias auriculares. Las taquicardias auriculares focales son más comunes en ausencia de cardiopatía estructural y tienden a mostrar líneas báseales isoelectríficas entre las ondas P, en tanto que las AT por macrorreentrada representan una activación auricular continua y no se suele observar una línea basal isoelectrífica entre las ondas P. En los pacientes con antecedente de cirugía auricular se debe sospechar de un mecanismo de macrorreentrada. Esta distinción es menos importante durante el tratamiento inmediato, pero se debe tener en



**FIGURA 226-7. Patrones de activación auricular y ventricular y relaciones características de la onda P y del complejo QRS como se registra en las derivaciones II y V, durante la taquicardia supraventricular regular. A. Taquicardia sinusal.**

**B.** Taquicardia auricular desde la porción superior de la aurícula. **C.** Reentrada a nivel del nodo auriculoventricular. **D.** Taquicardia supraventricular ortodrómica mediada por una vía accesoria.

cuenta para las estrategias de ablación y los resultados esperados (véase an-tes en este capítulo).

## 0 TAQUICARDIA AURICULAR

El tratamiento farmacológico de las AT suele ser similar al que se emplea para la fibrilación y aleteo auriculares. Los fármacos bloqueadores del nodo AV se administran cuando la respuesta ventricular es rápida. La administración intravenosa de procainamida o amiodarona permite interrumpir la taquicardia. Las taquicardias que no responden al tratamiento farmacológico pueden interrumpirse con cardioversión eléctrica. No suele ser necesario administrar anticoagulantes antes del tratamiento a menos que exista evidencia de dilatación auricular, con un diámetro de la aurícula izquierda mayor de 5 cm y con un riesgo elevado de fibrilación auricular o el antecedente de fibrilación auricular paroxística concomitante. La mayor parte de las AT focales responde a la ablación con catéter. En los pacientes que no responden al tratamiento médico o que se encuentran renuentes a recibir medicamentos durante un tiempo prolongado se debe considerar esta opción, con la que se obtiene un índice de curación cercano a 90%. Cuando la AT se origina cerca del haz de His o en un foco situado en la aurícula izquierda el peligro del procedimiento aumenta, por lo que se debe hacer lo posible para establecer el probable origen de la AT analizando la morfología de la onda P en un trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones antes del procedimiento.

### TAQUICARDIAS DEL NODO AV

**Taquicardia por reentrada en el nodo AV.** La AVNRT es la taquicardia supraventricular uniforme y paroxística más común. Es más frecuente en mujeres que en varones y por lo general se manifiesta entre la segunda y cuarta décadas de la vida. En términos generales, las AVNRT tienden a ocurrir en ausencia de cardiopatía estructural y por tanto son bien toleradas. En presencia de hipertensión u otras cardiopatías estructurales que limitan el llenado ventricular se pueden acompañar de hipotensión o síncope.

Las AVNRT son consecuencia de dos vías electrofisiológicas diferentes para la conducción en el complejo sincitial de fibras musculares que forman parte del nodo AV. La vía más rápida ubicada en la porción más superior del nodo tiene un periodo refractario más prolongado, en tanto que la vía inferior en la región del nodo AV conduce con mayor lentitud pero tiene un periodo refractario más breve. La falta de homogeneidad de la conducción y el periodo refractario breve en ocasiones tienen como resultado un circuito de reentrada como respuesta a un estímulo prematuro. Si bien la conducción se realiza a lo largo de ambas vías durante el ritmo sinusal, sólo se manifiesta la conducción sobre la vía más rápida y, por lo tanto, el intervalo PR es normal. Las extrasístoles auriculares que aparecen en un intervalo de acoplamiento crítico se bloquean en la vía más rápida puesto que su periodo refractario es más prolongado y se conducen con mayor lentitud sobre la vía lenta. Cuando la conducción es lo suficientemente lenta, la vía rápida bloqueada recupera su excitabilidad y las aurículas se activan sobre la vía rápida para completar el circuito. La activación repetitiva en sentido distal y lenta en sentido proximal produce la taquicardia típica por reentrada en el nodo AV (fig. 226-7).

#### DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS DE LA AVNRT.

Las extrasístoles auriculares que desencadenan la AVNRT por lo general persisten durante un intervalo PR que es compatible con una conducción a través de la vía lenta. Las AVNRT se manifiestan típicamente como taquicardia de complejos QRS estrechos con frecuencias que varían de 120 a 250 lpm. El patrón de onda QRS-P que acompaña a la AVNRT típica es bastante característico, con activación simultánea de las aurículas y ventrículos por un circuito de reentrada a nivel del nodo AV. La onda P con frecuencia queda oculta dentro del complejo QRS y es invisible o bien distorsiona la porción inicial o terminal del complejo QRS (fig. 226-7). La activación auricular originada en la región del nodo AV crea una deflexión negativa que es generada por la despolarización auricular retrógrada.

Algunas AVNRT aparecen durante la activación en dirección inversa, y se conducen por la vía rápida y regresan a través de la vía lenta. Esta forma de AVNRT ocurre con menos frecuencia y produce un intervalo RP prolongado durante la taquicardia con onda P negativa en las derivaciones V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> y aVF. Esta variedad atípica de AVNRT es precipitada con mayor facilidad por el estímulo ventricular.

## 0 TAQUICARDIA POR REENTRADA EN EL NODO AURICULOVENTRICULAR

**TRATAMIENTO INMEDIATO.** El tratamiento está encaminado a modificar la conducción en el nodo AV. El estímulo vagal, como ocurre con la maniobra de

Valsalva o el masaje del seno carotídeo, reduce la velocidad de la conducción en el nodo AV lo suficiente como para suspender la AVNRT. En los pacientes en quienes las maniobras físicas no interrumpen la taquicardia por lo general responden a la administración intravenosa de 6 a 12 mg de adenosina. La administración intravenosa de bloqueadores beta o antagonistas de los conductos del calcio se considera tratamiento de segunda línea. En caso de deterioro hemodinámico, la cardioversión sincrónica con la onda R con corriente directa utilizando de 100 a 200 J permite interrumpir la taquicardia.

**PREVENCIÓN.** La prevención se realiza administrando fármacos que reducen la conducción en la vía anterógrada lenta, por ejemplo, los digitálicos, bloqueadores beta o antagonistas de los conductos del calcio. Cuando existe antecedente de AVNRT desencadenada por el ejercicio, el uso de bloqueadores beta con frecuencia elimina los síntomas en los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico dirigido hacia la vía anterógrada lenta, pero también se puede contemplar la posibilidad de administrar fármacos clase IA o IC encaminados a modificar la conducción en la vía rápida.

La ablación con catéter para eliminar o modificar la conducción en la vía lenta elimina eficaz y permanentemente las AVNRT. En los pacientes con AVNRT recurrente que genera síntomas significativos o frecuencias cardíacas por arriba de 200 lpm y los casos de incumplimiento terapéutico se debe considerar la posibilidad de utilizar la ablación. La ablación con catéter es curativa en más de 95% de los pacientes con reentrada en el nodo AV. El riesgo de bloqueo AV por ablación, que es indicación para colocar un marcapasos a permanencia, es cercano a 1%. Este peligro se puede reducir aún más utilizando técnicas de crioblación cuando la vía lenta se encuentra en estrecha proximidad a un nodo AV compacto.

**Taquicardias de la unión AV.** Estas taquicardias también aparecen en caso de una mayor automaticidad normal, automática anormal o actividad desencadenada. Estas taquicardias se acompañan o no de conducción retrógrada hacia las aurículas y las ondas P son disociadas o bien generan una conducción intermitente y activación precoz de la unión. Estas arritmias ocurren como manifestación del incremento del tono adrenérgico o como efecto farmacológico en los pacientes con disfunción del nodo sinusal o después de una ablación quirúrgica o con catéter. También puede ser manifestación de intoxicación digitalítica. La manifestación más común de intoxicación digitalítica es la regularización súbita de la respuesta a la fibrilación auricular. La taquicardia de la unión por intoxicación digitalítica no suele acompañarse de conducción retrógrada. La actividad sinusal aparece disociada o bien origina latidos de captura intermitentes con intervalo PR largo. Si la frecuencia cardíaca es mayor de 50 y menor de 100 lpm se denomina *ritmo acelerado de la unión*. Algunos ritmos automáticos tienen aspecto de AVNRT que no conducen a las aurículas. Los eventos desencadenantes de la taquicardia ofrecen indicios para establecer el diagnóstico correcto. El inicio de la taquicardia sin extrasístoles auriculares con aceleración gradual de la frecuencia sugiere un foco automático.

## 0 TAQUICARDIAS DE LA UNIÓN AURICULOVENTRICULAR

El objetivo del tratamiento de las taquicardias automáticas/desencadenadas de la unión es reducir el estímulo adrenérgico y antagonizar la intoxicación digitalítica, si ésta está presente. Ante la sospecha de intoxicación digitalítica el tratamiento con digoxina se interrumpe y la administración de fragmentos de anticuerpos específicos contra digoxina antagoniza con rapidez la intoxicación si la taquicardia produce síntomas significativos y está indicado suspenderla de inmediato. La taquicardia de la unión por automatismo anormal se corrige con bloqueadores beta. También se puede intentar el tratamiento con antiarrítmicos de la clase IA o IC. Para la taquicardia de la unión automática e incesante se puede realizar una ablación focal con catéter, pero el riesgo de bloqueo auriculoventricular aumenta.

### TAQUICARDIA GENERADA POR VÍAS ACCESORIAS

Las taquicardias generadas en vías accesorias (*accessory pathways*, AP) entre las aurículas y ventrículos por lo general se manifiestan con complejos QRS normales con intervalo RP largo o corto. Se deben considerar como parte del diagnóstico diferencial de otras taquicardias con complejos estrechos. La mayor parte de las taquicardias generadas en vías accesorias comprende circuitos grandes de macroreentrada que abarcan a los ventrículos (fig. 226-7). Por lo tanto, el hecho de llamar a estas arritmias "supraventriculares" es en realidad un error y merecen describirse por separado.

Las vías accesorias por lo general conducen con rapidez tanto en dirección anterógrada como retrógrada. En ausencia de vías accesorias, el im-

pulso sinusal activa a los ventrículos a través del nodo AV y el sistema de His-Purkinje, lo que da origen a un intervalo PR de 120 a 200 ms. Cuando existe una vía de la conducción en sentido anterógrado, el impulso sinusal no pasa a través del nodo AV y activa con rapidez a los ventrículos, lo que da origen a una preexcitación ventricular. El resultado es un intervalo PR más corto de lo esperado. Además, puesto que la activación ventricular inicial es generada por la conducción de músculo a músculo, a diferencia de la propagación rápida de la activación por el sistema His-Purkinje, la porción inicial del complejo QRS es mal definido, originando la "onda delta" característica. La porción restante del complejo QRS en el ritmo sinusal es creado por la fusión de la activación ventricular por el frente de la onda a través de la red de Purkinje y la propagación continua de la activación desde el sitio de inserción de la vía accesoria (fig. 226-8). Algunos datos de preexcitación ventricular son evidencia de ritmo sinusal, intervalo PR corto y presencia de onda delta.

Las vías accesorias más comunes conectan a la aurícula izquierda con el ventrículo ipsolateral, seguidas de las vías accesorias de la cara posterior del tabique, la pared libre del lado derecho y la cara anterior del tabique. Las vías accesorias por lo general se insertan en la aurícula hacia el miocardio ventricular adyacente. Sin embargo algunas vías, en particular aquellas que se originan en la aurícula derecha, tienen una inserción ventricular lejos del surco auriculoventricular en los fascículos. Estas vías tienden a ser más largas, conducen con mayor lentitud y se conocen como *vías accesorias auriculofasciculares*. Las vías accesorias auriculofasciculares son únicas en el sentido de que tienden a poseer una conducción anterógrada descendente gradual.

Entre el nodo AV y los fascículos pueden existir otras vías accesorias. Estas vías se conocen como *fibras de Mahaim* y por lo general se manifiestan por un intervalo PR normal con onda delta.

Los pacientes con manifestaciones de preexcitación y síndrome de WPW por lo general sufren taquicardias por macrorreentrada y respuesta rápida a la fibrilación auricular (fig. 226-8). La taquicardia por macrorreentrada más común que acompaña al síndrome de WPW se conoce como *reentrada AV ortodrómica*. La activación ventricular ocurre a través del nodo AV y el sistema de His-Purkinje. La conducción que regresa exhibe reentrada a las aurículas a través de la conducción retrógrada sobre las vías accesorias. El circuito de reentrada se forma por la falta de homogeneidad en la conducción y por el periodo refractario de las vías de reentrada y el nodo AV normal.

En forma característica, las vías accesorias poseen una conducción más rápida y un periodo refractario más prolongado que el nodo AV. Por lo general las vías accesorias no muestran evidencia de conducción anterógrada descendente. Algunas extrasístoles auriculares bloquean una vía accesoria y

conducen de manera descendente a través del nodo AV o con lentitud suficiente como para permitir la recuperación retrógrada de la activación de la vía accesoria y, a su vez, de la aurícula (fig. 226-7). Esta activación auricular retrógrada a través de la vía accesoria se conoce como *eco del latido*. Si el patrón se repite aparece una taquicardia. Rara vez los circuitos de reentrada se invierten de manera que los impulsos alcanzan los ventrículos a través de las vías accesorias y conducen en sentido retrógrado a través de las aurículas por medio del sistema His-Purkinje y del nodo AV; esto se conoce como *reentrada AV antídromática y/o macrorreentrada por preexcitación*, con activación de la totalidad del ventrículo en la cual el estímulo se origina en el sitio de inserción de la vía accesoria. Aunque es poco común, es importante identificar a la taquicardia supraventricular antídromática. El patrón electrocardiográfico durante la taquicardia simula una taquicardia ventricular que se origina del sitio de inserción ventricular de la vía accesoria. La presencia de una preexcitación similar o menor durante el ritmo sinusal proporciona un indicio útil para el diagnóstico.

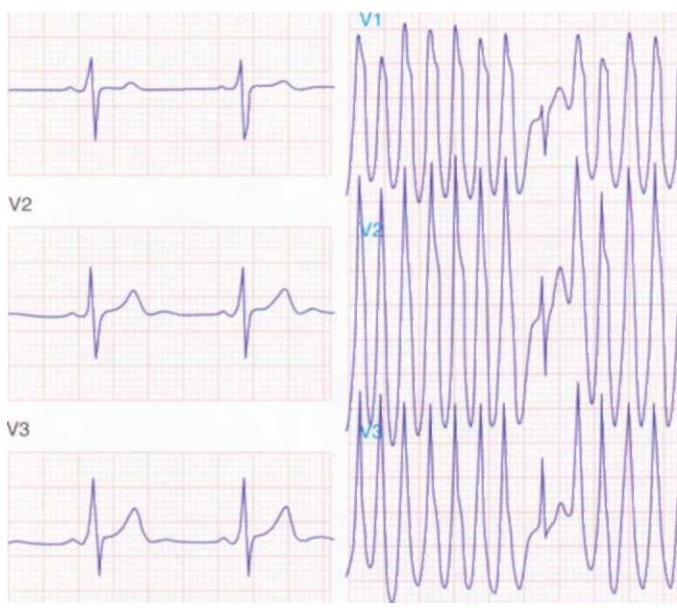
La segunda causa más común, y en potencia la arritmia más grave que acompaña al síndrome de WPW, es la fibrilación auricular de conducción rápida. Casi 50% de los pacientes con evidencia de vías accesorias tiene predisposición a padecer episodios de fibrilación auricular. En los pacientes con conducción anterógrada rápida desde las aurículas hasta los ventrículos sobre la vía accesoria, ésta puede conducir con rapidez en respuesta a la fibrilación auricular. La respuesta ventricular rápida provoca deterioro hemodinámico e incluso precipita una fibrilación ventricular. El patrón del QRS durante la fibrilación auricular en los pacientes con preexcitación manifiesta adquirir un aspecto bastante anómalo y cambia de un latido a otro con base en la variabilidad y el grado de función de la activación sobre el nodo AV (fig. 226-8).

**Vías accesorias ocultas.** En casi 50% de los pacientes con vías accesorias no hay conducción anterógrada sobre dichas vías; sin embargo la conducción retrógrada persiste. Como consecuencia, la vía accesoria no se manifiesta en el ritmo sinusal y sólo se registra durante las taquicardias sostenidas. La presencia de una vía accesoria oculta se sospecha por el tiempo y patrón de activación auricular durante la taquicardia: la onda P por lo general se continúa con activación ventricular y un intervalo RP corto (fig. 226-7). Muchas vías accesorias conectan al ventrículo izquierdo con la aurícula izquierda, y el patrón de activación auricular durante la taquicardia a menudo genera ondas P negativas en las derivaciones I y aVL. El circuito de la taquicardia y, por tanto, sus manifestaciones electrocardiográficas durante la taquicardia ortodrómica, son idénticos en ambos pacientes con preexcitación evidente durante el ritmo sinusal y en aquellos con vías accesorias ocultas. Los pacientes con vías accesorias ocultas, aunque son propensos a padecer episodios de fibrilación auricular, no se encuentran en peligro de desarrollar una respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular.

Algunas vías accesorias conducen con extremada lentitud en sentido retrógrado, lo que da origen a una conducción retrógrada más larga y a un intervalo RP más prolongado durante la taquicardia (*taquicardia con intervalo RP prolongado*). Gracias a esta conducción notablemente reducida no es necesaria una reducción adicional de la conducción creada por extrasístoles auriculares para que sobrevenga la taquicardia. Estos pacientes tienen una mayor predisposición a padecer episodios frecuentes de taquicardia que muchas veces constituyen taquicardias "incesantes" y miocardiopatía del ventrículo izquierdo inducida por la taquicardia. El diagnóstico correcto de la taquicardia con intervalo RP largo se sospecha por el patrón de inicio y por la morfología de la onda P. No obstante, a menudo es necesario realizar una evaluación electrofisiológica para establecer el diagnóstico.

## TAQUICARDIAS MEDIADAS POR VÍAS ACCESORIAS

El tratamiento inmediato de las taquicardias ortodrómicas con macrorreentrada mediadas por vías accesorias es similar al de la reentrada del nodo AV y su finalidad es modificar la conducción en el nodo AV. El estímulo vagal con la maniobra de Valsalva y la presión sobre el seno carotídeo reducen la conducción lo suficiente en el nodo AV como para interrumpir una AVRT. La administración intravenosa de 6 a 12 mg de adenosina es el tratamiento farmacológico de primera línea; también son efectivos los antagonistas de los conductos del calcio, verapamilo o diltiazem, y los bloqueadores beta por vía intravenosa. En los pacientes que muestran manifestaciones de preexcitación y fibrilación auricular el objetivo del tratamiento es prevenir la respuesta ventricular rápida. En las situaciones que ponen en peligro la vida se aplica cardioversión con corriente directa para suspender la fibrilación auricular. En las situaciones que no ponen en peligro la vida, la administración de 15 mg/kg de procainamida intravenosa a lo largo de 20 a 30 min reduce la respuesta ventricular y permite organizar y suspender la fibrilación auricular. También se puede emplear ibutilida para facilitar la



**FIGURA 226-8.** A. Trazos de ritmo sinusal en las derivaciones V1, V2 y V3, con evidencia de síndrome de Wolf-Parkinson-White, intervalo PR corto y onda delta. B. Durante la fibrilación auricular se observa conducción rápida a los ventrículos, lo que genera taquicardia con complejos QRS anchos, irregularidad notable de la respuesta ventricular y de la morfología del complejo QRS.

suspensión de la fibrilación auricular. Algunos casos de fibrilación auricular se acompañan de conducción rápida sobre el nodo AV y las vías accesorias. Se debe tener precaución al intentar reducir la velocidad de la conducción del nodo AV con digoxina o verapamilo; cuando se administran por vía intravenosa estos fármacos aumentan la frecuencia cardíaca en la vía accesoria, poniendo al paciente en peligro de padecer fibrilación ventricular. La digoxina acorta directamente el periodo refractario de las vías accesorias y por lo tanto acelera la frecuencia ventricular. El verapamilo acorta el periodo refractario en forma indirecta al causar vasodilatación e incremento reflejo en el tono simpático.

La administración prolongada de bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem por vía oral previene las taquicardias supraventriculares recurrentes por reentrada generadas por vías accesorias. En los pacientes con evidencia de fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida y en aquellos con taquicardia supraventricular recurrente a pesar de la administración de fármacos que bloquean el nodo AV, se debe valorar con cuidado la administración de antiarrítmicos de la clase IA o IC, como quinidina, flecainida o propafenona, que reducen la velocidad de la conducción y prolongan el periodo refractario en las vías accesorias.

Los pacientes con antecedente de taquicardia supraventricular (SVT) sintomática recurrente, SVT incesante y SVT con frecuencia cardíaca mayor de 200 lpm son candidatos posibles para una ablación con catéter. Los pacientes con conducción anterógrada rápida demostrada sobre una vía accesoria o con posible conducción rápida también son candidatos para una ablación con catéter. La ablación con catéter ha demostrado éxito en más de 95% de los pacientes con síndrome documentado de WPW y al parecer es eficaz independientemente de la edad. El peligro de la ablación con catéter es mínimo y depende sobre todo de la ubicación de la vía accesoria. La ablación de una vía accesoria cercana al haz de His puede generar un bloqueo cardíaco, en tanto que la ablación en la aurícula izquierda tiene un riesgo mínimo pero definitivo de provocar fenómenos tromboembólicos. Estos peligros se deben sopesar contra la posibilidad de complicaciones graves por deterioro hemodinámico, la posibilidad de fibrilación ventricular y la gravedad de los síntomas del paciente con taquicardia mediada por alguna vía accesoria.

Los pacientes con datos de preexcitación ventricular sin antecedente de arritmia merecen consideración especial. En algunos la primera manifestación de arritmia es una SVT rápida o, aunque de riesgo reducido (<1%), una fibrilación auricular con respuesta rápida que pone en peligro la vida. Los pacientes con preexcitación intermitente durante la vigilancia electrocardiográfica o pérdida repentina de la conducción a través de una vía accesoria durante una prueba de esfuerzo, tienen un riesgo reducido de padecer fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida que ponga en peligro la vida. Los demás pacientes deben recibir información sobre los riesgos y opciones terapéuticas antes de que padecan una arritmia documentada.

## TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES

### EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES (VPC)

El origen de las extrasístoles ventriculares fuera de la red de Purkinje genera una activación ventricular lenta y complejos QRS amplios que por lo general tienen duración mayor de 140 ms. Las extrasístoles ventriculares son comunes y su frecuencia aumenta con la edad y en presencia de una cardiopatía estructural. Algunas poseen cierto grado de periodicidad que se ha incorporado al léxico electrocardiográfico. Por ejemplo, existe el patrón de *bigeminismo*, en el cual después de cada latido sinusal aparece una extrasístole ventricular o el *trigeminismo*, en el que aparece una extrasístole ventricular, después de dos latidos sinusales. Otras veces la morfología de las extrasístoles ventriculares difiere, por lo que se conocen como *multiformes*. Dos extrasístoles ventriculares consecutivas se denominan *pares* o *dobletes*. Tres a cuatro extrasístoles consecutivas constituyen una *taquicardia ventricular* cuando la frecuencia se encuentra por arriba de 100 lpm. Si las extrasístoles ventriculares repetitivas se interrumpen de manera espontánea y tienen una duración mayor a tres latidos, la arritmia se conoce como *taquicardia ventricular no sostenida*.

Las extrasístoles auriculares con conducción ventricular aberrante también pueden crear complejos QRS anchos y prematuros. En ocasiones es difícil distinguir cuándo una onda P prematura cae sobre la onda T precedente y es necesario recurrir a otros criterios para establecer el diagnóstico. El patrón del complejo QRS de las extrasístoles ventriculares no adquiere el patrón típico de bloqueo de la rama derecha o izquierda del haz de His puesto que la morfología del complejo se acompaña de una conducción auricular aberrante y anormal. En ocasiones, las extrasístoles ventriculares se originan en la red de Purkinje de los ventrículos, en cuyo caso el patrón del complejo QRS es aberrante. Otras veces es necesario obtener un trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones de las extrasístoles ventriculares para identificar datos morfológicos útiles del complejo QRS para confirmar su origen ventricular. Por lo general las extrasístoles ventriculares se acompañan de una "pausa compensadora completa", es decir, la duración entre el último complejo QRS

antes de la extrasístole y el siguiente es igual al doble de la frecuencia sinusal (fig. 226-3). Las extrasístoles ventriculares no suelen conducirse hacia las aurículas. Si una extrasístole ventricular se conduce hasta la aurícula no lo hace con tiempo suficiente como para reiniciar la actividad del nodo sinusal. Como consecuencia, la actividad sinusal consta de una onda anterógrada desde el nodo sinusal encontrando cierto retraso en el nodo AV o el sistema His-Purkinje por el bloqueo inducido por la extrasístole ventricular, o bien choca con la onda auricular retrógrada. La actividad sinusal continúa sin alteraciones, lo que da origen a un retraso en el siguiente complejo QRS (fig. 226-3). En ocasiones la extrasístole ventricular aparece en una etapa muy temprana, generando una conducción retrógrada hacia la aurícula con restablecimiento del nodo sinusal; la pausa que se origina es menor que la pausa compensadora. Las extrasístoles ventriculares que no repercuten sobre el impulso sinusal se denominan *extrasístoles ventriculares interpoladas*. Un foco ventricular que descarga en forma repetitiva a un intervalo fijo produce diversos grupos de extrasístoles ventriculares, lo que depende de la frecuencia sinusal. Este tipo de foco se conoce como *foco parasistólico* puesto que la descarga no es mediada por la actividad sinusal ni por los complejos QRS conducidos. La extrasístole ventricular aparece a intervalos fijos de números enteros o múltiplos. Los grupos variables de extrasístoles en relación con el complejo QRS de fondo y el intervalo fijo entre los complejos de origen ventricular proporcionan la información diagnóstica necesaria para identificar el foco parasistólico.

### EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES

El umbral para iniciar el tratamiento de las extrasístoles ventriculares es elevado y está encaminado principalmente a eliminar los síntomas más pronunciados de las palpitaciones. Las extrasístoles ventriculares con una frecuencia suficiente pueden causar una miocardiopatía reversible. La hipofunción del ventrículo izquierdo en caso de bigeminismo ventricular o taquicardia ventricular frecuente no sostenida despierta la posibilidad de miocardiopatía que es reversible al regular la arritmia ventricular. En ausencia de una cardiopatía estructural, las extrasístoles ventriculares no parecen tener importancia para el pronóstico. En los pacientes con una cardiopatía estructural las extrasístoles frecuentes y salvas de taquicardia ventricular no sostenida tienen importancia para el pronóstico y permiten anticipar el mayor riesgo de muerte cardíaca súbita. Sin embargo, no existe algún estudio que haya documentado que la eliminación de las extrasístoles ventriculares con antiarrítmicos reduzca el riesgo de muerte por arritmia en los pacientes con cardiopatía estructural grave. De hecho, los tratamientos medicamentosos que reducen la conducción miocárdica o que favorecen la dispersión del periodo refractario en realidad aumentan el riesgo de arritmias que ponen en peligro la vida (alargamiento medicamentoso del intervalo QT y taquicardia ventricular helicoidal) pese a la eliminación eficaz de las extrasístoles ventriculares.

### RITMO IDIOVENTRICULAR ACCELERADO (AIVR)

El término ritmo idioventricular acelerado (*accelerated idioventricular rhythm*, AIVR) se refiere al ritmo ventricular que se caracteriza por la presencia de tres o más complejos con una frecuencia >40 y <120 lpm. El mecanismo de la arritmia que causa la AIVR es al parecer una automatidad anormal. Por definición, existe superposición entre la AIVR y la taquicardia ventricular "lenta"; ambos ritmos tienen una frecuencia de 90 a 120 latidos por minuto. Puesto que la AIVR tiende a ser benigna con diversas consecuencias terapéuticas, vale la pena intentar distinguirla de la VT "lenta". La AIVR tiene en forma característica un inicio y término graduales y mayor variabilidad en ciclos largos. Por lo general es una arritmia breve que cesa en forma espontánea y en ocasiones se observa en ausencia de una cardiopatía estructural, pero con frecuencia aparece después de un infarto del miocardio, intoxicación por cocaína, miocarditis aguda, intoxicación digitálica y en el posoperatorio de una cirugía cardíaca. Existen variedades sostenidas de AIVR, especialmente en caso de un infarto agudo del miocardio y en el posoperatorio. La AIVR sostenida se acompaña de deterioro hemodinámico puesto que se pierde la sincronía AV. Los pacientes con infarto del ventrículo derecho por oclusión de la porción proximal de la coronaria derecha son más propensos a padecer bradiarritmia y las consecuencias hemodinámicas de la AIVR. En estos pacientes, la aceleración de la frecuencia auricular, ya sea con la administración cautelosa de atropina o con marcapasos auricular, pueden ser una consideración terapéutica de importancia.

### TAQUICARDIA VENTRICULAR

Las taquicardias ventriculares (VT) se originan por debajo del haz de His con frecuencias >100 lpm; la mayor parte tiene una frecuencia >120 lpm. Es po-

sible observar VT sostenidas con frecuencias <120 lpm e incluso <100 lpm, en particular cuando se administran antiarrítmicos que reducen la frecuencia cardiaca. A causa de la superposición en las frecuencias en la AIVR, algunas veces se pueden utilizar las características electrocardiográficas de la arritmia y las circunstancias clínicas para distinguir ambos tipos de taquicardia. La taquicardia ventricular sostenida lenta tiene menos probabilidades de exhibir un periodo de calentamiento en la frecuencia y las oscilaciones marcadas en la duración del ciclo con la AIVR, y es más probable que ocurra en el caso de un infarto crónico o una miocardíopatía con menor probabilidad en infarto agudo o miocarditis. Es obvio que puede existir superposición significativa. Por lo general la taquicardia ventricular lenta comienza con un estímulo programado y se ha encontrado que representa un circuito de macrorreentrada grande en las enfermedades crónicas del miocardio que fomentan una conducción notablemente lenta.

Los complejos QRS durante la taquicardia ventricular pueden ser uniformes (monomorfos) o bien variar de un latido a otro (polimorfos). La taquicardia ventricular polimorfa en los pacientes con intervalos QT largos durante el ritmo basal por lo general se denomina *taquicardia ventricular helicoidal*. La taquicardia ventricular helicoidal acompañada de intervalo QT largo y que oscila en forma notable alrededor de la línea basal en la mayor parte de las derivaciones electrocardiográficas revisadas simula el "punto atrás" de la costura (fig. 226-9).

La taquicardia ventricular monomorfa sugiere un foco estable de taquicardia en ausencia de una cardiopatía estructural o de un sustrato anatómico fijo que pueda crear el sustrato para un circuito estable de taquicardia ventricular por reentrada en presencia de un problema estructural. La taquicardia ventricular monomorfa tiende a ser reproducible y recurrente y puede iniciarse con marcapasos y con un estímulo ventricular programado. Por el contrario, la taquicardia ventricular polimorfa sugiere un proceso dinámico o inestable y es menos reproducible. La taquicardia ventricular polimorfa es desencadenada por isquemia aguda, miocarditis o cambios dinámicos en el intervalo QT, con incremento en la dispersión del periodo refractario ventricular. Las taquicardias ventriculares polimorfas no se desencadenan con fiabilidad con marcapasos o con estímulos programados.

Para distinguir a las VT sostenidas de las no sostenidas se utilizan 30 segundos. La VT con inestabilidad hemodinámica que requiere de su terminación antes de 30 s, o aquella que se interrumpe con un desfibrilador implantable también suelen clasificarse como sostenidas. El aleteo ventricular tiene el aspecto de una onda sinusoidal en el trazo electrocardiográfico y tiene una frecuencia >250 lpm. Una frecuencia rápida acoplada con una arritmia con onda sinusoidal hace imposible identificar la morfología de complejos QRS aislados. Cuando se inicia la administración de fármacos antiarrítmicos puede observarse la aparición de un complejo QRS en forma sinusoidal incluso con frecuencias de 200 lpm. La fibrilación ventricular se caracteriza por activación ventricular por completo desorganizada en el trazo electrocardiográfico de superficie. Las arritmias ventriculares polimorfas, el aleteo ventricular y la fibrilación ventricular siempre producen trastorno hemodinámico si se permite su continuación. La estabilidad hemodinámica de las taquicardias ventriculares monomorfas depende de la presencia y gravedad de la cardiopatía estructural de fondo, la ubicación del sitio de origen de la arritmia y la frecuencia cardiaca.

Es importante distinguir la taquicardia ventricular monomorfa de las SVT con conducción ventricular aberrante por bloqueo de la rama derecha o izquierda del haz de His.

El trazo electrocardiográfico basal de 12 derivaciones o en ritmo sinusal proporciona indicios importantes para establecer el diagnóstico correcto de taquicardia de complejos anchos. La presencia de complejos QRS aberrantes

que corresponden con exactitud al ritmo de complejo ancho sugiere el diagnóstico de taquicardia supraventricular. Los patrones del complejo QRS en los bloqueos de la rama derecha o izquierda que no corresponden a la forma del complejo QRS, que son más anchos que el QRS durante la taquicardia de complejos anchos, apoya el diagnóstico de taquicardia ventricular. La mayoría de los pacientes con VT tienen una cardiopatía estructural y exhiben una onda Q de infarto del miocardio previo durante el ritmo sinusal. Se describen excepciones importantes a esta regla (véase más adelante en este capítulo). Por último, la presencia de un patrón de QRS de preexcitación en el electrocardiograma de 12 derivaciones en ritmo sinusal sugiere que el ritmo de complejo ancho representa una arritmia auricular, como aleteo auricular o taquicardia auricular focal con conducción rápida sobre una vía accesoria o taquicardia antidiátrórica con macrorreentrada (fig. 226-8). Si la arritmia es irregular con complejos QRS cambiantes se debe contemplar la posibilidad de fibrilación auricular con preexcitación ventricular.

Con la excepción de algunas taquicardias idiopáticas del infundíbulo ventricular, la mayor parte de las VT no responde al estímulo vagal del masaje del seno carotídeo, la maniobra de Valsalva o la administración de adenosina. La administración intravenosa de verapamilo, adenosina o ambos no se recomienda como prueba diagnóstica. El verapamilo se ha vinculado con colapso hemodinámico cuando se administra en pacientes con cardiopatía estructural y taquicardia ventricular.

Los pacientes con VT a menudo exhiben disociación AV. La presencia en la exploración física de ondas *a* intermitentes y primer ruido cardíaco variable son compatibles con disociación AV. Esta disociación se caracteriza por captura sinusal o latidos de fusión. La presencia de una conducción ventriculoauricular de 1:1 no descarta el diagnóstico de taquicardia ventricular.

Otras características en el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones durante la taquicardia que sugieren VT son: 1) un complejo QRS con duración >140 ms en ausencia de tratamiento farmacológico, 2) plano frontal del eje QRS hacia arriba y el lado derecho, 3) complejos QRS anormales que carecen de las características típicas de bloqueo de las ramas derecha o izquierda del haz de His y 4) porción inicial del complejo QRS mal definida (fig. 226-10). En el cuadro 226-6 figura un resumen útil de los criterios electrocardiográficos que han evolucionado con base en las características descritas de las taquicardias ventriculares.

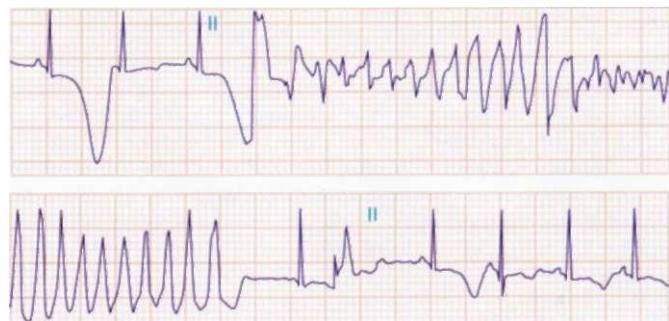
### 3 TAQUICARDIA/FIBRILACION VENTRICULARES

Las taquicardias ventriculares polimorfas sostenidas, el aleteo y fibrilación ventriculares causan colapso hemodinámico inmediato. Es necesario aplicar una desfibrilación asincrónica de urgencia con al menos 200 J de energía monofásica o 100 J de energía bifásica. La energía se suministra en forma sincronizada para evitar los retrasos relacionados con la percepción del complejo QRS. Si la arritmia persiste se aplican varias descargas utilizando la energía máxima del desfibrilador para aumentar la posibilidad de una reanimación exitosa. Además se administran lidocaína, amiodarona o ambas por vía intravenosa, pero esto no debe retrasar la desfibrilación.

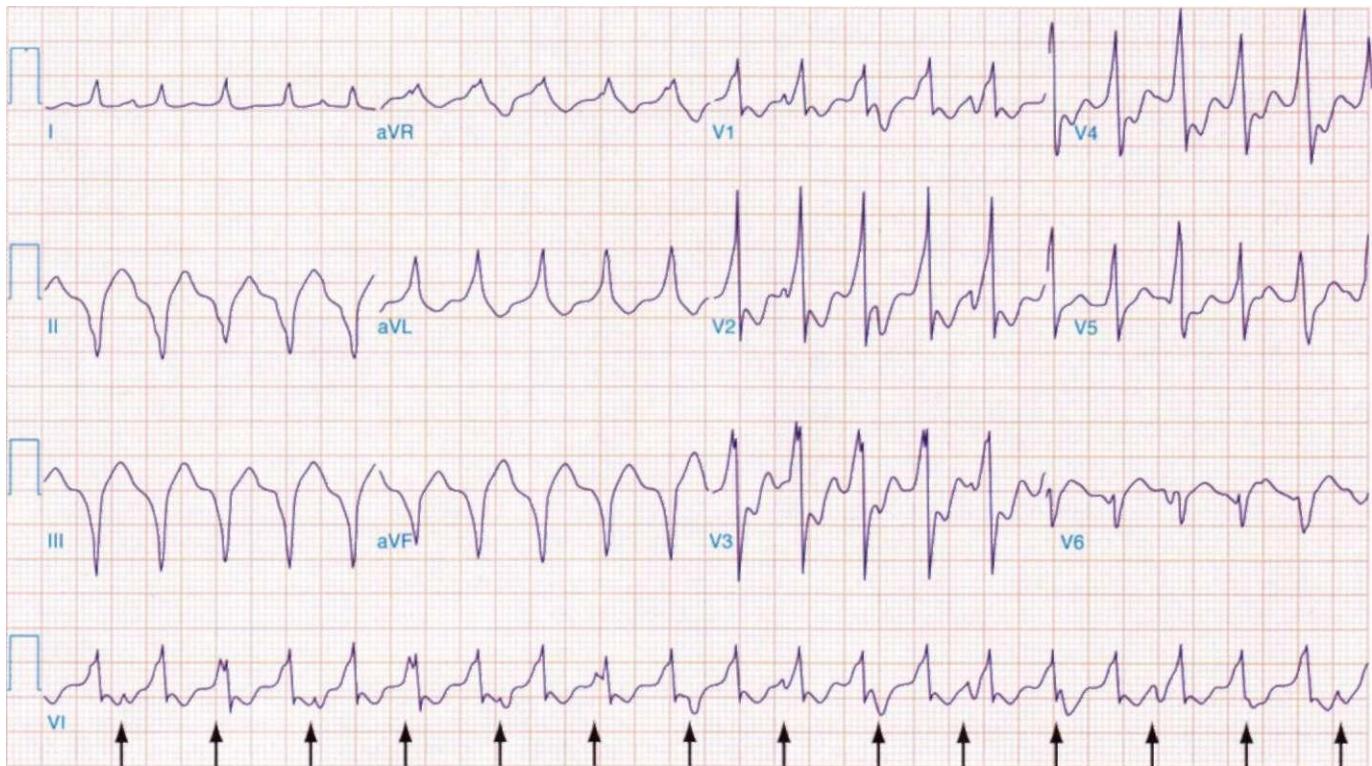
Para cualquier ritmo monomorfo de complejos anchos que altera la hemodinamia es necesario aplicar de inmediato descargas eléctricas sincrónicas con la onda R. El paciente recibirá sedación consciente si lo permite el estado hemodinámico. Para los pacientes con una taquicardia de complejos anchos bien tolerada, se debe establecer el diagnóstico apropiado con base en criterios electrocardiográficos estrictos (cuadro 226-6). Por lo general el tratamiento farmacológico para interrumpir una VT monomorfa es poco satisfactorio (<30%). Se puede recurrir a la administración intravenosa de procainamida, lidocaína o amiodarona. Si persiste la arritmia, una medida apropiada es la cardioversión sincrónica con la onda R después de aplicar la sedación consciente. Algunos pacientes con taquicardias focales del infundíbulo ventricular (véase más adelante en este capítulo) que exhiben taquicardia ventricular automática o desencadenada responden a la administración intravenosa de bloqueadores beta. La taquicardia ventricular septal idiopática del ventrículo izquierdo (véase más adelante en este capítulo) responde únicamente a la administración intravenosa de verapamilo.

La taquicardia ventricular en los pacientes con una cardiopatía estructural casi siempre se corrige con la implantación de un ICD para evitar las recurrencias esperadas de taquicardia ventricular. Estos dispositivos ofrecen un marcapasos rápido y descargas eléctricas para el tratamiento más eficaz de la mayor parte de taquicardias ventriculares (fig. 226-11).

Es importante prevenir la taquicardia ventricular, y más de 50% de los pacientes con antecedente de VT e ICD necesita tratamiento con antiarrítmicos para prevenir las recurrencias de la VT o para el tratamiento de las arritmias auriculares. Gracias a la presencia de un ICD, la selección del tratamiento antiarrítmico es más flexible. El uso de sotalol o amiodarona constituye el tratamiento de primera línea para los pacientes con antecedente de cardiopatía estructural y VT monomorfa o polimorfa que pone en peligro la vida, pero no para el síndrome del intervalo QT largo. El



**FIGURA 226-9. Ritmo sinusal con intervalo QT largo y arritmia ventricular polimorfa (torsade de pointes).** En ritmo sinusal se observan ondas T alternantes muy evidentes.



**FIGURA 226-10. Taquicardia ventricular.** El trazo electrocardiográfico muestra disociación AV (las flechas señalan a las ondas P), complejos QRS anchos >200 ms, eje eléctrico del corazón hacia arriba y hacia delante, mala definición de la porción

inicial del complejo QRS y ondas S grandes en  $V_6$ ; todos éstos son indicios para el diagnóstico de taquicardia ventricular.

sotalol se ha vinculado con un umbral de desfibrilación más bajo, lo que refleja la cantidad de energía necesaria para interrumpir la fibrilación ventricular. Los pacientes con hemodinamia marginal y presión arterial sistólica límitrofe toleran bastante bien la amiodarona. Sin embargo, es importante comparar el riesgo de obtener efectos adversos en el órgano terminal con su facilidad de administración y eficacia general. El tratamiento con antiarrítmicos como quinidina, procainamida o propafenona, que no se utilizan en los pacientes con una cardiopatía estructural por el peligro de provocar una proarritmia, constituye una posibilidad en los pacientes con un ICD y taquicardia ventricular recurrente.

La ablación con catéter para la taquicardia ventricular en los pacientes sin cardiopatía estructural genera tasas de curación superiores a 90%. En los pacientes con una cardiopatía estructural se debe utilizar una ablación con catéter que comprenda una estrategia para eliminar la taquicardia ventricular rápida que no se puede someter a mapeo y una estrategia que incorpora el mapeo endocárdico y pericárdico. En la mayor parte de los casos, la ablación con catéter reduce o elimina la necesidad de administrar fármacos tóxicos y se debe considerar como posibilidad en todo paciente con VT recurrente. Se está estudiando el uso de la ablación para reducir la frecuencia de las

descargas del ICD por VT en los pacientes a quienes se les colocó este tipo de dispositivo como parte de la prevención primaria de una VT.

**TRATAMIENTO DE LA TORMENTA DE TAQUICARDIA VENTRICULAR.** Los episodios repetidos de VT que requieren de cardioversión/desfibrilación externas o varias descargas del ICD se conocen como *tormenta de VT*. Pese a que la definición contempla la presencia de más de dos episodios en 24 h, la mayoría de los pacientes con tormenta de VT experimenta muchos episodios más. En la variedad más extrema de tormenta de VT, la taquicardia es incesante y el ritmo basal no puede ser restablecido por períodos prolongados. En los pacientes con una VT polimorfa recurrente en ausencia de intervalo QT prolongado se debe sospechar de una isquemia activa o de miocarditis fulminante. Durante la administración intravenosa de lidocaina o amiodarona es importante valorar la anatomía de las coronarias. Si está indicada por las circunstancias clínicas, la biopsia endomiocárdica permite confirmar el diagnóstico de miocarditis, aunque los resultados diagnósticos son limitados. En los pacientes que exhiben intervalo QT prolongado y VT polimorfa recurrente supeditada a las pausas (TDP) es necesario suspender los medicamentos que prolongan el intervalo QT y corregir las deficiencias de potasio o de magnesio, pero también se debe contemplar la posibilidad de colocar un marcapasos de urgencia para prevenir las pausas. En el tratamiento de la tormenta de VT polimorfa se debe considerar el empleo de bloqueadores beta intravenosos. La estrategia terapéutica será dirigida si se establece el diagnóstico de síndrome de VT polimorfa. Por ejemplo, se puede aplicar quinidina o isoproterenol para el tratamiento del síndrome de Brugada (véase más adelante en este capítulo). Otras veces es necesario colocar un globo de contrapulsación intraaórtica o realizar una angioplastia coronaria para detener la VT polimorfa recurrente desencadenada por isquemia aguda. En pacientes selectos con extrasistoles ventriculares de repetición desencadenadas por una VT polimorfa, las extrasistoles ventriculares se corrigen con ablación para prevenir la VT recurrente.

En los pacientes con VT monomorfa recurrente aguda/la administración intravenosa de lidocaína, procainamida o amiodarona previene las recurrencias. Este tratamiento es empírico y no existe certeza sobre la respuesta clínica. Probablemente la procainamida y la amiodarona reducen la velocidad de la taquicardia, con lo que es más tolerable desde el punto de vista hemodinámico. Por desgracia, los fármacos antiarrítmicos, en especial aquellos que reducen la conducción cardíaca (p. ej., amiodarona, procainamida), también facilitan la VT recurrente o incluso causan una VT incesante. La ablación con catéter de la VT elimina la VT recurrente frecuente o incesante y las descargas frecuentes del ICD. Este tratamiento se utiliza en las primeras etapas de la arritmia para prevenir las consecuencias adversas de los episodios de VT recurrente y los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos.

## 9 DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO I DE TAQUICARDIA VENTRICULAR

Disociación AV (captura auricular, latidos de fusión)

Duración del QRS >140 ms con imagen de bloqueo de la rama derecha del haz de His en la derivación  $V_1$ . Morfología de bloqueo de la rama izquierda del haz de His tipo  $VI, V_5, >160$  ms

Eje eléctrico del corazón en el plano frontal de -90 a 180°

Retraso de la activación durante la fase inicial del complejo QRS

Patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His: onda R en derivaciones  $V_1, V_2, >40$  ms

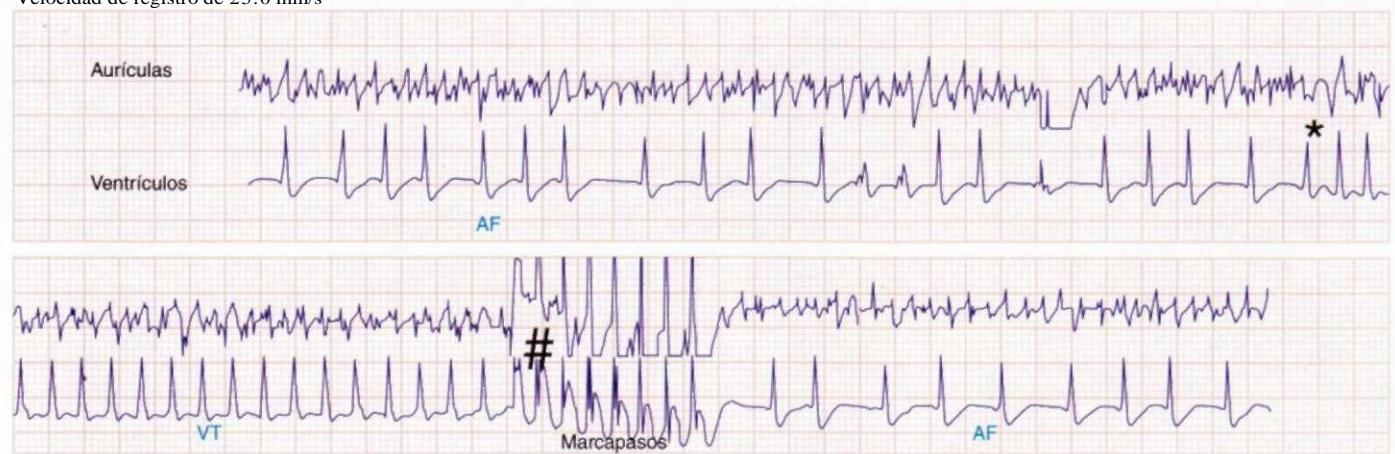
Patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His: inicio de la onda R hasta el nadir de S >100 ms

Patrón anormal de los complejos QRS sin el aspecto típico de bloqueo de la rama derecha o izquierda del haz de His

Concordancia del complejo QRS en todas las derivaciones precordiales RS o S dominante en  $V_6$  para VT con bloqueo de la rama derecha del haz de His

Onda Q en  $V_6$  con patrón QRS de bloqueo de la rama izquierda del haz de His

Onda R monofásica o qS bifásica o R/S en  $V_6$ , con patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His



**FIGURA 226-11.** Taquicardia ventricular (VT) (\*) durante la fibrilación auricular interrumpida por el marcapasos (#) de un dispositivo implantable de desfibrilación/cardioversión (ICD) de los registros almacenados en el ICD. El electrograma auricular muestra ondas características de fibrilación a lo largo de todo el trazo. El electrograma ventricular exhibe una respuesta irregularmente irregular compatible

ble con fibrilación auricular al principio del trazo. La morfología del electrograma ventricular cambió súbitamente (\*) y se regularizó, lo que es compatible con el diagnóstico de VT. El marcapasos aceleró en forma transitoria la frecuencia e interrumpió la VT rápida. El paciente no advirtió que sufrió un fenómeno que puso en peligro su vida.

#### SÍNDROMES SINGULARES DE VT

La mayor parte de las arritmias ventriculares ocurre en casos de arteriopatía coronaria con antecedente de infarto del miocardio, pero un número significativo de pacientes desarrolla VT en otras circunstancias. Por esta razón es necesario describir brevemente los síndromes singulares de VT. Se resalta la información que ilustra su fisiopatología singular que facilita el diagnóstico correcto y el inicio del tratamiento apropiado.

**VT idiopática del infundíbulo ventricular.** La VT en ausencia de una cardiopatía estructural se conoce como *VT idiopática*. Existen dos variedades principales de estas VT. Las taquicardias del infundíbulo ventricular se originan en las regiones del infundíbulo ventricular derecho e izquierdo. Casi 80% de las VT del infundíbulo ventricular se originan en el ventrículo derecho y alrededor de 20% en el infundíbulo ventricular izquierdo. Al parecer, las VT del infundíbulo ventricular se originan en sitios anatómicos que forman un arco que comienza justo por arriba de la válvula tricúspide y se extiende a lo largo del techo del infundíbulo ventricular abarcando la pared libre y la cara septal del ventrículo derecho, justo por debajo de la vena pulmonar, la región de la válvula aórtica y el borde anterosuperior del anillo mitral. Estas arritmias son más comunes en mujeres. Es importante señalar que estas arritmias ventriculares *no* provocan muerte súbita de origen cardíaco. Los pacientes se quejan de palpitaciones con el esfuerzo, el estrés emocional y el consumo de cafeína. En las mujeres, esta arritmia suele acompañarse de efectos hormonales desencadenantes y con frecuencia se manifiesta durante el periodo premenstrual, el embarazo y la menopausia. En raras ocasiones aparecen extrasístoles ventriculares y VT con la frecuencia y duración suficientes como para causar una miocardiopatía por taquicardia.

La fisiopatología de las VT del infundíbulo ventricular se desconoce y por tanto no se ha definido una anomalía anatómica en dichas VT. Las maniobras vagales, la adenosina y los bloqueadores beta tienden a interrumpir las VT, en tanto que la administración intravenosa de catecolaminas, el esfuerzo y la tensión emocional tienden a potenciar las VT del infundíbulo ventricular. Con base en estas observaciones, el mecanismo de la arritmia probablemente depende de la actividad desencadenada por el calcio. Algunos resultados preliminares sugieren que al menos en algunos pacientes, una mutación somática de la proteína inhibidora G (Gex 12) actúa como base genética para la VT. A diferencia de la VT que se observa en los pacientes con arteriopatía coronaria, las del infundíbulo ventricular se desencadenan con un estímulo programado, pero también se pueden iniciar con una salva de actividad rápida del marcapasos auricular o ventricular, especialmente cuando se combina con la administración intravenosa de isoproterenol.

Las VT del infundíbulo ventricular por lo general producen ondas R monofásicas grandes en el plano frontal en las derivaciones II, III y aVF y por lo general forman salvadas no sostenidas de VT o con extrasístoles frecuentes. A menudo la duración del ciclo oscila. La mayor parte de las VT se origina en el infundíbulo ventricular derecho y por lo tanto las VT adquieren un patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His en la derivación V<sub>j</sub> (vector

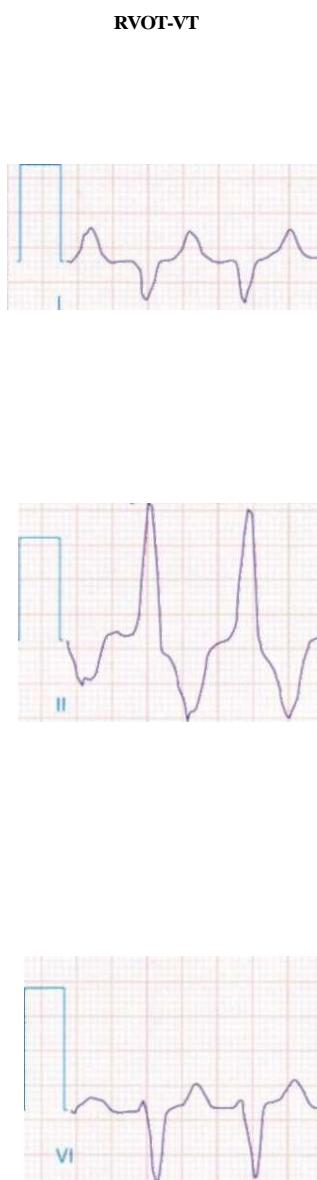
negativo del complejo QRS) (fig. 226-12). La VT del infundíbulo ventricular que se origina en el ventrículo izquierdo, en particular la que se origina en el anillo mitral, tiene un patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His en la derivación V<sub>j</sub> (vector positivo del complejo QRS).

#### TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPÁTICA DEL INFUNDÍBULO VENTRICULAR

Rara vez es necesario administrar tratamiento médico de urgencia en la VT idiopática del infundíbulo ventricular puesto que esta taquicardia es tolerable desde el punto de vista hemodinámico y no suele durar mucho tiempo. Los bloqueadores beta intravenosos con frecuencia interrumpen la taquicardia. El tratamiento prolongado con bloqueadores beta o antagonistas de los conductos del calcio previenen las recurrencias. La arritmia también responde al tratamiento con fármacos de la clase IA o IC y al sotalol. En los pacientes renuentes a recibir tratamiento farmacológico por períodos prolongados o con síntomas persistentes pese al tratamiento farmacológico, se ha empleado la ablación con catéter para eliminar la taquicardia, con tasas de éxito superiores a 90%. Por la ausencia de cardiopatía estructural y la naturaleza focal de estas arritmias, el patrón electrocardiográfico de 12 derivaciones durante la VT ayuda a localizar el sitio de origen de la arritmia y facilita la ablación con catéter. La eficacia del tratamiento se valora con una prueba de esfuerzo en banda sin fin, con vigilancia electrocardiográfica o ambas y se realiza un estudio electrofisiológico sólo cuando el diagnóstico está en duda o se realizará una ablación con catéter.

**VT idiopática septal/fascicular del ventrículo izquierdo.** La segunda VT idiopática más común nace en el sistema de Purkinje del ventrículo izquierdo. El mecanismo de la arritmia es aparentemente una macrorreentrada que se extiende hasta las fibras de respuesta lenta supeditadas al calcio que forman parte de la red de Purkinje, aunque también se han observado taquicardias automáticas. La morfología en el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones consta de complejos estrechos con patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His y desviación del eje eléctrico del corazón hacia arriba y a la izquierda o hacia abajo y a la derecha, dependiendo del sitio donde se origina la VT en los fascículos anteriores o posteriores (fig. 226-12). La VT idiopática del tabique ventricular izquierdo es única puesto que se suprime con la administración de verapamilo. También se han utilizado bloqueadores beta con cierto éxito como tratamiento primario o auxiliar. La ablación con catéter es muy eficaz para la VT resistente al tratamiento farmacológico o para los pacientes que se muestran renuentes a tomar medicamentos diariamente y corrige la taquicardia en más de 90% de los pacientes.

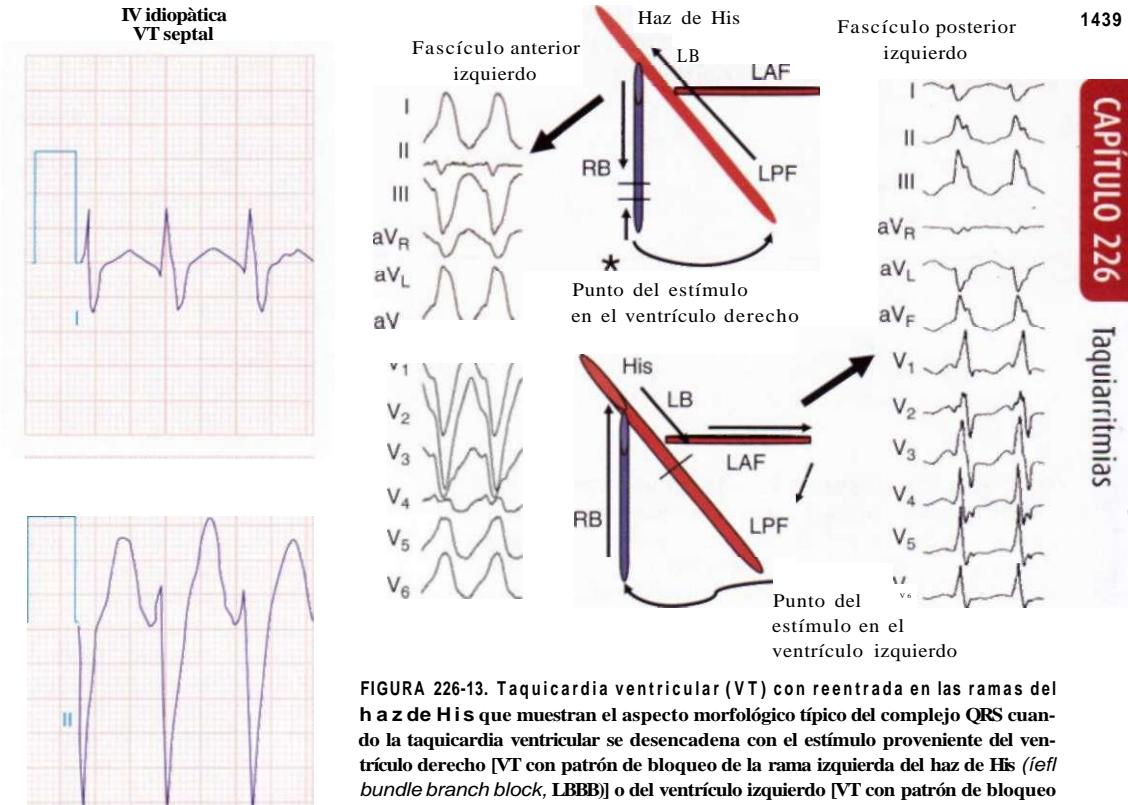
**VT y miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo.** En algunos pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica aparecen VT monomorfas y polimorfas (cap. 231). El proceso miopático es difuso, pero al parecer tiende a formarse fibrosis alrededor de las regiones valvulares mitral y aórtica. Las



**FIGURA 226-12.** Patrones electrocardiográficos comunes en la taquicardia ventricular (VT) idiopática. VT del infundíbulo ventricular derecho (RVOT) con patrón típico de bloqueo de rama en el complejo QRS en V<sub>5</sub>, eje eléctrico del corazón dirigido hacia abajo y adelante y VT del tabique ventricular izquierdo, que empieza desde la porción inferior del tabique con complejos QRS estrechos y patrón de bloqueo de la rama derecha en V<sub>1</sub>, con eje eléctrico del corazón hacia arriba y hacia la izquierda.

VT sostenidas más uniformes se pueden mapear en estas regiones de fibrosis. El tratamiento farmacológico suele ser ineficaz para prevenir la VT y los tratamientos empíricos con sotalol o amiodarona se utilizan únicamente en los episodios recurrentes de VT después de la implantación de ICD. La VT con miocardiopatía dilatada no isquémica es menos sensible a la ablación con catéter en el endocardio; frecuentemente la VT se origina en las áreas epicárdicas de fibrosis y el catéter se introduce en el epicardio a través de una punción pericárdica percutánea para mejorar los resultados de la ablación. En los pacientes con antecedente de disfunción miocárdica por miocardiopatía no isquémica y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 30%, los datos apoyan la implantación de un dispositivo ICD profiláctico para reducir el riesgo de muerte súbita de origen cardíaco por el primer episodio de fibrilación o taquicardia ventricular.

**VT con reentrada en el haz de His.** Las VT monomorfas en los pacientes con miocardiopatía idiopática no isquémica o miocardiopatía valvular a menudo son generadas por circuitos grandes de macrorreentrada que abarcan varios elementos de la red de His-Purkinje. La arritmia por lo general ocu-



**FIGURA 226-13.** Taquicardia ventricular (VT) con reentrada en las ramas del haz de His que muestran el aspecto morfológico típico del complejo QRS cuando la taquicardia ventricular se desencadena con el estímulo proveniente del ventrículo derecho [VT con patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His (*left bundle branch block, LBBB*) o del ventrículo izquierdo [VT con patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His (*right bundle branch block, RBBB*) y un bosquejo de circuito que abarca a la red de His-Purkinje.

rre en presencia de alguna enfermedad de fondo del sistema de His-Purkinje. Durante el ritmo sinusal, por lo general se observa bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His y retraso en el tiempo necesario para atravesar la totalidad de la red de Purkinje; esta conducción lenta actúa como sustrato para la reentrada. En forma característica, el circuito de la VT exhibe rotación en dirección anterógrada y distal a la rama derecha del haz de His y en dirección retrógrada y proximal hacia los fascículos posterior izquierdo o anterior y hacia la rama izquierda del haz de His. Como consecuencia, en la VT con reentrada en el haz de His la morfología de complejo QRS suele ser similar a la del marcapasos apical del ventrículo derecho, con un patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His y desviación del eje eléctrico del corazón hacia arriba y a la izquierda (fig. 226-13). El circuito de la VT con reentrada en el haz de His en ocasiones rota en dirección opuesta, en sentido anterógrado a través de la rama izquierda del haz de His y en dirección retrógrada a través de la rama derecha, en cuyo caso se manifestará con VT y bloqueo de la rama derecha del haz de His.

Es importante reconocer a la VT con reentrada en las ramas del haz de His puesto que responde a la ablación de los componentes del sistema de His-Purkinje, por lo general a la rama derecha, con el fin de bloquear el circuito de la VT. En la mayoría de los pacientes, por la presencia de depresión grave de la función del ventrículo izquierdo y el riesgo elevado de muerte súbita de origen cardíaco, la ablación se acompaña de la colocación de un ICD. Con menos frecuencia puede ocurrir reentrada del haz de His en ausencia de una cardiopatía estructural o en caso de arteriopatía coronaria. El tratamiento auxiliar con un ICD depende de su potencial para eliminar con éxito las VT y de la gravedad de la disfunción del ventrículo izquierdo.

**VT y miocardiopatía hipertrófica.** (Véase también el cap. 231.) También se han observado las VT y fibrilación ventricular con miocardiopatía hipertrófica. En los pacientes con antecedente de miocardiopatía hipertrófica y taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (VT/VF) sostenida, síncope inexplicable, antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardíaco, grosor del tabique del ventrículo izquierdo >30 mm o VT espontánea no sostenida, el riesgo de muerte súbita de origen cardíaco es mayor y por lo general está indicada la implantación de un ICD. Se han utilizado amiodarona, sotalol y bloqueadores beta para regular la VT recurrente. La experiencia a la ablación es limitada por la frecuencia tan reducida con la que se tolera la VT desde el punto de vista hemodinámico. La ablación dirigida hacia el origen de la VT/VF y la ablación de áreas de bajo voltaje compatibles con fibrosis son bastante prometedoras

Sarcoidosis*	Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss*
Enfermedad de Chagas*	Distrofia muscular de la cintura escapular*
Amiloidosis*	Distrofia muscular de Duchenne
Enfermedad de Fabry	Distrofia muscular de Becker
Hemocromatosis	Síndrome de Kearn-Sayre*
Distrofia muscular miotónica*	Ataxia de Friedreich

\* Frecuencia elevada de arritmias ventriculares.

en estas situaciones. Se ha observado síndrome de WPW en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica asociada y mutación *PRKAG2*.

**VT en otras miocardiopatías y trastornos neuromusculares.** Se ha identificado un mayor riesgo de padecer arritmias cuando existen alteraciones cardíacas en diversas enfermedades infiltrantes y neuromusculares (cuadro 226-7). Muchos pacientes manifiestan trastornos de la conducción AV e incluso algunos necesitan un marcapasos permanente. La decisión de implantar un ICD debe seguir las guías actualizadas para los pacientes con miocardiopatía no isquémica, lo que incluye antecedente de síncope con disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción acentuada del ventrículo izquierdo y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 35% con síntomas de insuficiencia cardíaca de las clases 2 o 3. Se necesitan estudios adicionales para establecer si los pacientes con disfunción ventricular izquierda menos grave también tienen alguna indicación para la implantación de un ICD. Es importante conocer el posible riesgo proarrítmico del tratamiento medicamentoso, el cual se reserva para las arritmias sintomáticas y se limita a amiodarona o sotalol si no se ha colocado un dispositivo implantable para cardioversión/desfibrilación.

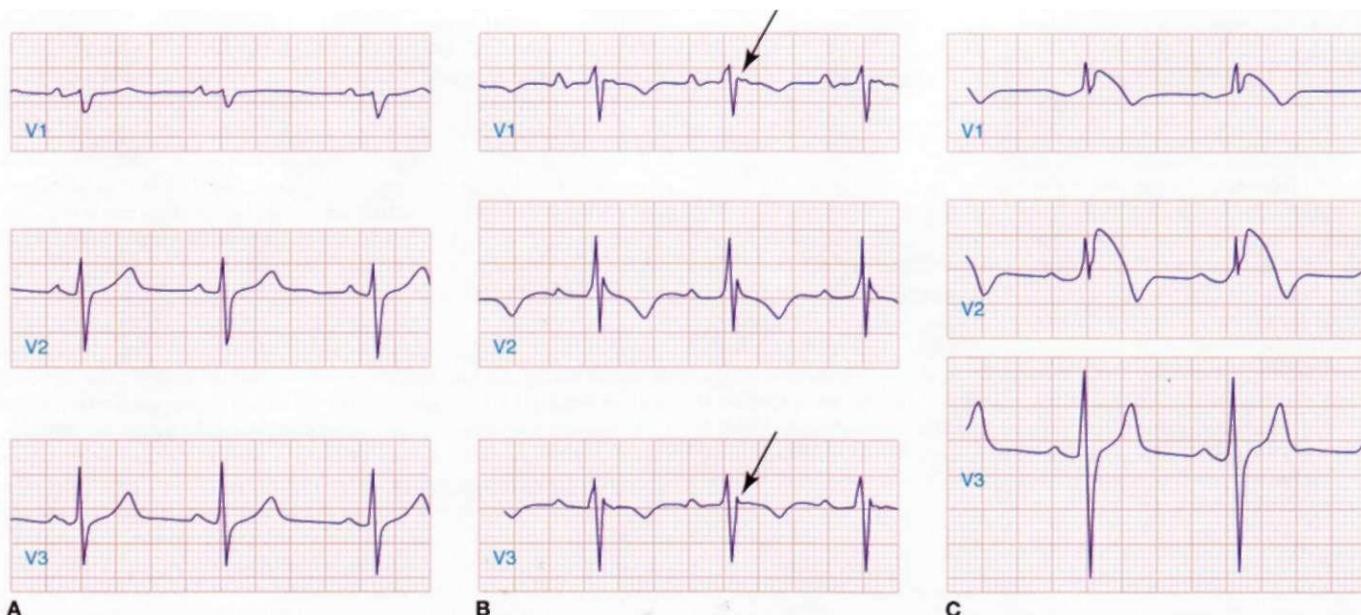
**Miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho (ARVCM/D).** (Véase también el cap. 231.) Las miocardiopatías/displasias arritmogénas del ventrículo derecho (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*, ARVCM/D) por una displasia de origen genético o por una miocarditis vírica también se acompañan de VT/VF. La variedad esporádica no familiar/no displásica de miocardiopatía del ventrículo derecho es la más común, pero existen variaciones según el grupo étnico. En los pacientes predispuestos a padecer una VT predomina la fibrosis perivascular principalmente de la pared libre del ventrículo derecho muy cerca de las válvulas pulmonar y tricúspide. Las derivaciones del ECG de superficie que reflejan la activación del ventrículo derecho, como V<sub>1</sub>, a V<sub>3</sub>, exhiben una muesca terminal del comple-

jo QRS y ondas T invertidas durante el ritmo sinusal. Cuando se identifica la muesca terminal y parece estar separada del complejo QRS, se conoce como *onda epsilon* (fig. 226-14). Las ondas epsilon son compatibles con retraso notable de la activación ventricular en la región de la pared libre del ventrículo derecho, cerca de la base de las válvulas pulmonar y tricúspide en áreas de fibrosis extensa.

En los pacientes con ARVCM/D, la ecocardiografía exhibe hipertrofia ventricular derecha con anomalías en la motilidad de su pared y formación de un aneurisma apical. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) muestra sustitución adiposa del ventrículo, adelgazamiento de la pared libre del ventrículo derecho con aumento de la fibrosis y anomalías en la motilidad de la pared. La gran cantidad de grasa que normalmente cubre el epicardio en la región del ventrículo derecho se puede confundir en la MRI al intentar establecer el diagnóstico apropiado. Los pacientes suelen tener VT con múltiples morfologías. El patrón de QRS en la VT es similar al que se observa en el bloqueo de la rama izquierda del haz de His en V<sub>1</sub> y se acompaña de falta de elevación de la onda R en V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub>, compatible con su origen en la pared libre del ventrículo derecho. Las áreas de bajo voltaje en el electrocardiograma, identificadas durante el cateterismo endocárdico del ventrículo derecho con mapeo del voltaje del ritmo, es de utilidad para confirmar el diagnóstico. La biopsia miocárdica no siempre permite identificar sustitución adiposa o fibrosis a menos que se dirija hacia la base de la pared libre del ventrículo derecho. Las formas familiares de este síndrome se han vinculado con diversas mutaciones proteínicas desmosómicas. Una forma genética distinta de este síndrome, la enfermedad de Naxos, consta de displasia arritmogénica del ventrículo derecho con queratosis palmar y plantar, pelo lanoso y un riesgo elevado de sufrir muerte súbita de origen cardíaco en adolescentes y adultos jóvenes.

## MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO

El umbral para la implantación de un ICD en los pacientes con diagnóstico establecido de ARVCM/D es bajo. Un ICD por lo general se implanta en los pacientes con riesgo persistente de padecer VT, aquellos con VT espontánea o de fácil inducción y en pacientes con miocardiopatía concomitante del ventrículo izquierdo. Las opciones terapéuticas para la VT recurrente con ARVCM/D comprenden antiarrítmicos o sotalol. Los bloqueadores beta sirven como tratamiento auxiliar útil cuando se combinan con otros antiarrítmicos. La ablación con catéter de las arritmias ventriculares sostenidas susceptibles de mapeo también tienen altas tasas de éxito para regular la VT recurrente. En algunos pacientes con múltiples morfologías de VT y VT inestable, la ablación con catéter dirigida hacia la arritmia ventricular sostenida, la lesión endocárdica con ablación y, si es necesario, la cicatrización epicárdica definida por medio de mapeo con voltaje bipolar con catéter, reduce considerablemente los episodios recurrentes de taquicardia ventricular.



**FIGURA 226-14.** Derivaciones V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub> en ritmo sinusal de un sujeto sano (A); paciente con miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica que muestra ondas epsilon (flecha) e inversión de la onda T (B); y paciente con síndrome de Brugada con elevación del segmento ST en V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub> (C).

(flecha) e inversión de la onda T (B); y paciente con síndrome de Brugada con elevación del segmento ST en V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub> (C).

**VT después de la reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot.** Después de la reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot algunas veces aparecen las VT, por lo general varios años después de la cirugía y principalmente en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo derecho. El mecanismo y ubicación de la VT por lo general corresponde al de un circuito de macro-reentrada alrededor de la cicatriz de ventriculotomía derecha hasta el anillo valvular. La ablación con catéter para crear lesiones lineales que se extienden desde el anillo de las válvulas pulmonar o tricúspide hasta la cicatriz de la ventriculotomía permite prevenir las recurrencias de las arritmias. En los pacientes con una VT rápida, VT persistente después de la ablación o disfunción concomitante del ventrículo izquierdo se implanta un ICD.

**Taquicardia fascicular por intoxicación digitalítica.** La intoxicación digitalítica aumenta la ectopia ventricular y, si se combina con una bradiarritmia por intoxicación digitalítica, predispone a la formación de arritmias ventriculares polimorfas y fibrilación ventricular. La característica de la VT por intoxicación digitalítica es la VT bidireccional (fig. 226-15). Esta VT singular es ocasionada por la actividad desencadenada por la sobrecarga de calcio como consecuencia de la inhibición de la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de sodio/potasio por acción de la digoxina. La VT bidireccional que se origina de los fascículos izquierdos, anterior y posterior, crean un complejo QRS relativamente estrecho con configuración de bloqueo de la rama derecha, alternancia de un latido a otro y variaciones en el eje eléctrico del corazón a la derecha e izquierda. La frecuencia de esta VT es mínima en ausencia de intoxicación digitalítica. El tratamiento de las VT bidireccionales y otras arritmias con importancia hemodinámica por exceso de digoxina incluyen la corrección de los trastornos electrolíticos y la administración intravenosa de fragmentos Fab específicos contra digoxina. Los

**CUADRO 226-8 ARRITMIAS HEREDITARIAS: ALTERACIONES DE LOS CONDUCTOS QUE ELEVAN EL RIESGO DE PADECER ARRITMIAS VENTRICULARES**

Trastorno	Gen	Proteína/conducto afectado
LQT1	KCNQ1	Subunidad alfa del conducto $I_{Ks}$
LQT2	KCNH2 (HERG)	Subunidad alfa del conducto $I_{Kr}$
LQT3	SCN5A	Subunidad alfa del conducto $I_{Na}$
LQT4	ANK2	Ankirina-B
LQT5	KCNE1	Subunidad beta del conducto $I^{\beta}$
LQT6	KCNE2	Subunidad beta del conducto $I_{Ks}$
LQT7	KCNJ2	Subunidad alfa del conducto $I_{Ks}$
LQT8	CACNA1C	Subunidad alfa del conducto $I_{Ca}$
Jervell LNI	KCNQ1	Subunidad beta del conducto $I_{Ks}$
Jervell LN2	KCNE1	Subunidad beta del conducto $I_{Ks}$
Síndrome de Brugada	SCN5A	Conducto $L_s$
VT catecolaminérgica	RyR2	Receptor de rianodina, receptor calcequestron
SQTS1	KCNH2 (HERG)	Subunidad alfa del conducto $I_{Kr}$
SQTS2	KCNQ1 (KvLQT1)	Subunidad alfa del conducto $I_{Ks}$
SQTS3	KCNJ2	Conducto $I_{Kl}$

**Nota:** LQT, intervalo QT largo (*long QT*); SQT, intervalo QT corto (*short QT*).

fragmentos de anticuerpos se unirán a la digoxina en el transcurso de 1 h eliminando sus efectos tóxicos. Cuando la función renal es normal el complejo unido se excreta.

#### ANOMALÍAS GENÉTICAS QUE PREDISPONEN A LAS ARRITMIAS VENTRICULARES POLIMORFAS

Los defectos de los conductos iónicos que afectan la despolarización y repolarización cardíacas pueden predisponer a VT polimorfas que ponen en peligro la vida y a muerte súbita de origen cardiaco. Estos defectos con frecuencia producen manifestaciones electrocardiográficas singulares durante el ritmo sinusal que facilitan el diagnóstico.

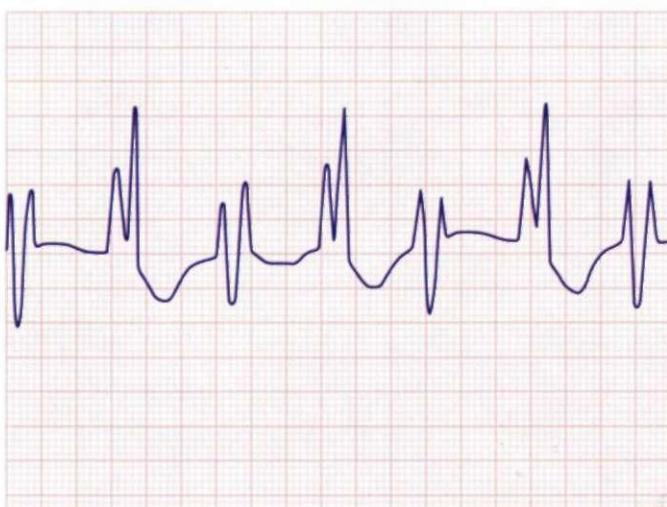
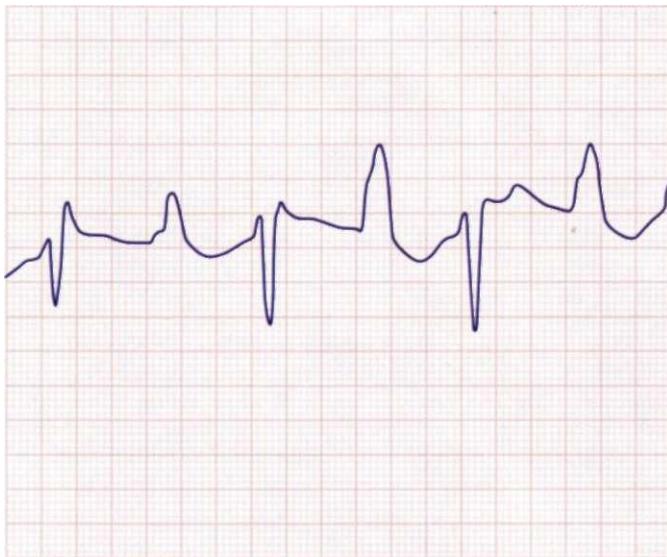
**Síndrome de QT largo (LQTS).** Las formas congénitas de LQTS consisten en defectos en los conductos iónicos cardíacos que participan en la repolarización cardíaca. Los defectos que incrementan la entrada de sodio o calcio o inhiben la salida de potasio durante la fase de meseta del potencial de acción prolongan la duración de dicho potencial y, por tanto, el intervalo QT. De las ocho mutaciones genéticas identificadas hasta la fecha, cinco afectan a las subunidades alfa o beta de los tres diferentes conductos del potasio que participan en la repolarización (cuadro 226-8). Muchos pacientes con intervalo QT prolongado carecen de una mutación definida, por lo que es probable que se identifiquen otras anomalías genéticas que alteran la función de los conductos de la repolarización.

Se cree que los factores que desencadenan las arritmias ventriculares se deben a posdespolarizaciones tardías reforzadas por la acumulación intracelular de calcio durante una fase de meseta prolongada del potencial de acción. La heterogeneidad de la repolarización miocárdica que depende del intervalo QT prolongado predispone a las arritmias ventriculares polimorfas en respuesta a los factores desencadenantes (fig. 226-9).

En la mayoría de los pacientes con LQTS, el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Bazette es de 4 a 460 ms en varones y de 4 a 480 ms en mujeres. El alargamiento notable del intervalo QT a más de 500 ms aumenta claramente el riesgo de padecer arritmias en los pacientes con LQTS. Muchos enfermos tienen intervalos QT con medidas intermitentes que incluso son normales o bien no se acortan lo suficiente con el esfuerzo. Algunos individuos sólo manifiestan el síndrome cuando reciben ciertos fármacos como sotalol, el cual altera la función de los conductos iónicos.

El genotipo ligado al LQTS repercute en el pronóstico; la identificación del genotipo ayuda a optimizar el tratamiento médico. Las tres primeras designaciones genéticas de las mutaciones identificadas, LQT1, LQT2 y LQT3 causan más de 99% de los casos de LQTS importante desde el punto de vista clínico. Las características electrocardiográficas en el trazo de superficie son útiles para distinguir a los tres genotipos más comunes, con la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico definitivo.

El *LQT1* representa la anomalía genotípica más común. En los pacientes con LQT1 el QT no se acorta e incluso se alarga con el ejercicio. La onda T en los pacientes con LQT1 tiende a ser más ancha y comprende la mayor parte



**FIGURA 226-15. Taquicardia fascicular bidireccional por intoxicación digitalítica.**

del intervalo QT prolongado. El factor desencadenante más común de arritmias cardíacas en los pacientes con LQT1 es el ejercicio, seguido de la tensión emocional.

Más de 80% de los pacientes varones sufren su primer evento cardíaco alrededor de los 20 años de edad, de manera que deben limitar las actividades de competencia y evitar la natación. Los pacientes tienden a responder al tratamiento con bloqueadores beta. Los pacientes con dos alelos LQT1 padecen el síndrome de Jervell y Lange-Neilsen, con un intervalo QT más prolongado, sordera y una arritmia de peor pronóstico.

El LQT2 es la segunda anomalía fenotípica más común. Las ondas T tienen una muesca y su aspecto es bífido. En los pacientes con LQT2 el factor desencadenante más frecuente es la tensión emocional, seguida de estímulos oníricos o auditivos. Pese a que aparecen durante el sueño, por lo general los pacientes responden al tratamiento con bloqueadores beta.

El LQT3 es ocasionado por mutaciones en el gen que codifica los conductos cardíacos de sodio ubicados en el cromosoma 3. La prolongación del potencial de acción es consecuencia de la incapacidad para activar este conductor. Los pacientes con LQT3 poseen ondas T difásicas acuminadas de inicio tardío u ondas T acuminadas asimétricas. Las arritmias son más peligrosas y por lo tanto el pronóstico para LQT3 es el más sombrío. Los varones con LQT3 tienen un pronóstico peor. La mayor parte de las arritmias en los pacientes con LQT3 ocurren durante el sueño, lo que sugiere que predominan cuando la frecuencia cardíaca es lenta. No se recomienda administrar bloqueadores beta y no existe restricción para realizar ejercicio en casos de LQT3.

## SÍNDROME DEL QT LARGO

En todo paciente con LQTS que ha padecido cualquier arritmia peligrosa se debe considerar la posibilidad de instalar un ICD. Lo mismo sucede con los pacientes con síncope y diagnóstico electrocardiográfico o genético confirmado. En los varones con LQT3 y en todo paciente con alargamiento considerable del intervalo QT ( $>500$  ms) se debe contemplar la posibilidad de implantar un ICD profiláctico con fines de prevención primaria, en particular cuando existe algún antecedente heredofamiliar inmediato de muerte súbita de origen cardíaco. Probablemente la investigación epidemiológica futura proporcionará guías más firmes para elegir a los pacientes con base en factores de riesgo como la edad, género, antecedentes de arritmia y características genéticas. En todo paciente con LQTS documentado o sospechado se deben evitar los fármacos que prolongan el intervalo QT. Para obtener una lista actualizada de estos fármacos véase [www.qtdrug.org](http://www.qtdrug.org)

**LQTS adquirido.** Algunos pacientes con predisposición genética por mutaciones esporádicas o polimorfismos de un solo nucleótido desarrollan prolongación notable del intervalo QT en respuesta a los fármacos que alteran las corrientes de repolarización. El alargamiento del intervalo QT y la taquicardia ventricular polimorfa (TDP) concomitante son más frecuentes en mujeres y en ocasiones constituyen una manifestación subclínica de LQTS. Tanto la hipopotasemia como la bradicardia favorecen el alargamiento del intervalo QT y las TDP inducidas por fármacos. Estos fármacos por lo general bloquean el conductor  $I_{Na}$  del potasio (cuadro 226-5). La mayor parte de los efectos farmacológicos depende de la dosis y existen interacciones medicamentosas importantes que alteran el metabolismo y la cinética de la eliminación por disfunción hepática o renal, que con frecuencia contribuyen a la generación de arritmias.

## a SÍNDROME DEL QT LARGO ADQUIRIDO

El tratamiento inmediato del LQTS adquirido está encaminado a eliminar el fármaco agresor, corregir las anomalías metabólicas administrando magnesio, potasio o ambos por goteo continuo y evitar las arritmias supeditadas a las pausas colocando un marcapasos temporal o administrando isoproterenol con cautela. También se puede recurrir a los antiarrítmicos de la clase IB (p. ej., lidocaína) que no alargan el intervalo QT, aunque no suelen ser eficaces. Otras medidas importantes son el tratamiento complementario para evitar la ansiedad y el dolor cuando se aplican descargas con corriente directa para las arritmias sostenidas y finalmente las tentativas para facilitar la eliminación de los fármacos.

periodo refractario tanto auricular como ventricular generando acortamiento considerable del intervalo QT en el trazo electrocardiográfico de superficie (cuadro 226-8). Las ondas T tienden a ser altas y acuminadas. Se necesita un intervalo QT  $<320$  ms para establecer el diagnóstico de este síndrome poco común. Se han identificado mutaciones en los genes *HERG*, *KvLQT1* y *KCNJ2*. Los pacientes con este síndrome tienden a padecer fibrilación auricular y ventricular. Se recomienda colocar un ICD. El conteo doble de los complejos QRS y ondas T provoca descargas ICD inadecuadas. El tratamiento farmacológico con quinidina se utiliza para prolongar el intervalo QT y reducir la amplitud de la onda T. F.ste tratamiento a la fecha está siendo evaluado para establecer su eficacia a largo plazo en la prevención de las arritmias en este síndrome.

**Síndrome de Brugada.** La causa del síndrome de Brugada aparentemente son mutaciones en los genes *SCN5A* que reducen el ingreso de la corriente de sodio en el epicardio del infundíbulo del ventrículo derecho (cuadro 226-8). La pérdida del potencial de acción máximo en el epicardio del ventrículo derecho por la salida sin oposición de potasio a través de los conductos  $I_{Na}$  acorta considerablemente el potencial de acción. Las grandes diferencias del potencial entre el endocardio sano y el epicardio del infundíbulo del ventrículo derecho con despolarización rápida provoca elevación del segmento ST en las derivaciones V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub> en ritmo sinusal y predispone a la reentrada local y a arritmias ventriculares peligrosas en ausencia de una cardiopatía estructural (fig. 226-14). Aunque se ha identificado en ambos géneros y en todos los grupos étnicos, la arritmia es más común en varones asiáticos jóvenes y se cree que provoca el síndrome de muerte cardíaca súbita nocturna inesperada, que antiguamente se describía en varones del sureste asiático.

## SÍNDROME DE BRUGADA

Estos pacientes no mejoran con bloqueadores beta. Los fármacos que bloquean los conductos de sodio, como procainamida y flecainida, exacerbar el síndrome y se utilizan como prueba de provocación para identificar la presencia de la anomalía en diversos miembros de la familia con una expresión más limitada del trastorno genético. Esta prueba de estimulación con fármacos también es importante para establecer el diagnóstico con mayor certeza y en algunos casos provoca síncope inexplicable cuando el trazo electrocardiográfico de superficie es dudoso. Se ha publicado que el tratamiento inmediato de las VT recurrentes responde a la administración de isoproterenol o quinidina, aunque su eficacia aún se debe establecer por medio de estudios más extensos. Se recomienda colocar un ICD cuando el paciente con episodios arrítmicos documentados padece recurrencias. Es importante realizar pruebas de detección en los miembros de la familia buscando la anomalía. El antecedente de síncope, elevación espontánea del segmento ST e inducción de una VT con un estímulo programado permite identificar a los miembros de la familia que se encuentran en peligro de sufrir muerte súbita de origen cardíaco y en los cuales existe una indicación para realizar el tratamiento profiláctico con un dispositivo implantable para cardioversión/desfibrilación.

**VT polimorfa cateColaminérgica.** En los pacientes con una VT catecolaminérgica se ha identificado una mutación en el conductor de liberación de la rianodina, que efectivamente crea una "fuga" de calcio del retículo sarcoplasmático (cuadro 226-8). La acumulación de calcio intracelular favorece las posdespolarizaciones tardías y la actividad desencadenada. Los pacientes manifiestan VT bidireccional, VT polimorfa no sostenida o fibrilación ventricular recurrente. Se ha descrito una variedad autosómica dominante familiar y otra esporádica. En fechas más recientes también se ha identificado una variedad autosómica recesiva ligada con una mutación de una proteína amortiguadora de calcio



**Síndrome del QT corto.** La hiperfunción de las corrientes de repolarización provoca acortamiento del

FIGURA 226-16. Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica detectada durante una prueba de esfuerzo.

del retículo sarcoplasmico. Las arritmias son precipitadas por el ejercicio y la tensión emocional (fig. 226-16). En estos pacientes está indicado limitar el ejercicio; se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta y colocación de un ICD. Es indispensable evitar las descargas del ICD que se disparan fácilmente por medio de la programación correcta del dispositivo con el fin de evitar tormentas de VT por liberación endógena de catecolaminas.

## LECTURAS ADICIONALES

- CAPPATO R et al: Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111(9): 1100, 2005
- DELACRETAZ E: Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 354(10): 1039, 2006
- FUSTER V et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 114:e257, 2006
- HAISAGUERRE M et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339(10):659, 1998
- JOSEPHSON ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
- KEATING MJ, SANGUINETTI MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmia. *Cell* 104:569, 2001
- MARCHLINSKI FE et al: Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 110(16):2293, 2004
- et al: Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation in the setting of ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16(1):59, 2005
- MILLER JM, ZIPES DP: Therapy for cardiac arrhythmias, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 712-756
- PAGE RL: Medical management of atrial fibrillation: Future directions. *Heart Rhythm* 4:580, 2007
- PRIORI SG et al: Clinical and molecular characterization of patients with the catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 106:69, 2002
- et al: Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med* 348: 1866, 2003
- RODEN DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013, 2004
- TAYLOR FC et al: Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 322:321, 2001
- VAN GELDER IC et al: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347(23): 1834, 2002
- WELLENS HJ: Contemporary management of atrial flutter. *Circulation* 106:649, 2002
- WYSE DG et al: AFFIRM: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1825, 2002
- ZIPES DP et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 114:e385, 2006

## SECCIÓN 4 ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

### 227 Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale

Douglas L. Mann

#### INSUFICIENCIA CARDIACA

##### DEFINICIÓN

La insuficiencia cardiaca (*heart failure*, HF) es un síndrome clínico que ocurre en pacientes que, a causa de una anomalía hereditaria o adquirida del corazón, ya sea estructural, funcional o ambas, desarrolla síntomas (disnea y fatiga) y signos (edema y estertores) que conducen con frecuencia a hospitalización y mala calidad de vida, así como menor esperanza de vida.

##### EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardiaca es un problema mundial, con mas de 20 M millones de personas afectadas. La prevalencia general de HF en la población adulta en países industrializados es de 2%. Su prevalencia sigue un modelo exponencial, se incrementa con la edad y afecta a 6 a 10% de la población mayor de 65 años de edad. La incidencia relativa de HF es más baja en mujeres que en varones, pero las mujeres representan casi 50% de los casos de HF por su mayor esperanza de vida. En Estados Unidos y Europa el riesgo de por vida para desarrollar HF es de casi uno en cinco a los 40 años de edad. La prevalencia general de HF parece incrementarse, en parte por los tratamientos disponibles a la fecha para las cardiopatías, como infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI), valvulopatías cardíacas y arritmias, lo que permite que los pacientes sobrevivan por períodos más prolongados. Muy poco se sabe con respecto a la prevalencia o al riesgo de desarrollar HF en las naciones pobres, por la falta de estudios poblacionales en dichos países. Durante algún tiempo se creyó que la HF se originaba sobre todo por disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV), pero estudios epidemiológicos han demostrado que casi 50% de los pacientes que desarrollan HF tienen fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF)

normal o conservada (>40 a 50%). En consecuencia, los pacientes con HF se clasifican en términos generales en dos grupos: 1) HF con disminución de la EF (que se denomina *insuficiencia sistólica*) o 2) HF con conservación de la EF (denominada *insuficiencia diastólica*).

##### CAUSAS

Como se muestra en el cuadro 227-1, todo trastorno que conduce a alteración en la estructura del ventrículo izquierdo o de su función puede predisponer al paciente a desarrollar HF. Aunque la causa de HF en pacientes con conservación de la EF difiere de la que se observa en casos de disminución de la EF, existe una superposición considerable entre las causas de estos dos trastornos. En países industrializados, la arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) se ha tornado la causa predominante en mujeres y varones y explica casi 60 a 75% de los casos de HF. La hipertensión también contribuye al desarrollo de insuficiencia cardiaca en 75% de los pacientes, lo que incluye a la mayoría de los pacientes con CAD. Tanto la CAD como la hipertensión interactúan para incrementar el riesgo de HF, al igual que la diabetes mellitus.

En 20 a 30% de los casos de HF con disminución de la EF se desconoce la causa exacta. En estos pacientes se establece que tienen miocardiopatía no isquémica, dilatada o idiopática si se desconoce la causa (cap. 231). El antecedente de infecciones víricas o de exposición a toxinas (p. ej., alcohólicos o individuos que recibieron quimioterapia) también puede ocasionar miocardiopatía dilatada. Además, cada vez se hace más claro que hay un mayor número de casos de miocardiopatía dilatada secundaria a defectos genéticos específicos, en forma más notable en el citoesqueleto. La mayor parte de las formas de miocardiopatía dilatada familiar es hereditaria con patrón autosómico dominante. También se han identificado mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto (desmina, miosina cardíaca, vinculina) y proteínas de membrana nuclear (lámina). La miocardiopatía dilatada también se asocia con distrofias musculares de Duchenne, Becker y del cinturón escapular. Los trastornos que ocasionan gasto cardíaco elevado (p. ej., fístula arteriovenosa, anemia) rara vez causan el desarrollo de insuficiencia cardíaca en un corazón sano. No obstante, en presencia de cardiopatía estructural subyacente, estos trastornos pueden ocasionar insuficiencia cardíaca evidente.

## Disminución de la fracción de expulsión (&lt;40%)

Arteriopatía coronaria	Miocardiopatía dilatada no isquémica
Infarto miocárdico*	Trastornos familiares/genéticos
Isquemia miocárdica*	Trastornos infiltrativos*
Sobrecarga crónica de presión	Daño inducido por tóxicos/fármacos
Hipertensión*	Trastornos metabólicos*
Valvulopatía obstructiva*	Vírica
Sobrecarga crónica de volumen	Enfermedad de Chagas
Valvulopatía con insuficiencia	Trastornos del ritmo y la frecuencia
Cortocircuito intracardíaco (de izquierda a derecha)	Bradirritmias crónicas
Cortocircuito extracardíaco	Taquiarritmias crónicas

## Conservación de la fracción de expulsión (&gt;40-50%)

Hipertrofia patológica	Miocardiopatía restrictiva
Primaria (miocardiopatía hipertrófica)	Trastornos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis)
Secundaria (hipertensión)	Enfermedades por almacenamiento (hemocromatosis)
Envejecimiento	Fibrosis
	Trastornos endomiocárdicos

## Cardiopatía pulmonar

Corazón pulmonar (cardiopatía pulmonar)	
Trastornos vasculares pulmonares	
<b>Estados de alto gasto cardíaco</b>	

Trastornos metabólicos	Requerimientos excesivos de flujo sanguíneo
Tirotoxicosis	Cortocírculo arteriovenoso sistémico
Trastornos nutricionales (beriberi)	Anemia crónica

\*Nota: indica trastornos que pueden producir insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión.

## CONSIDERACIONES GENERALES

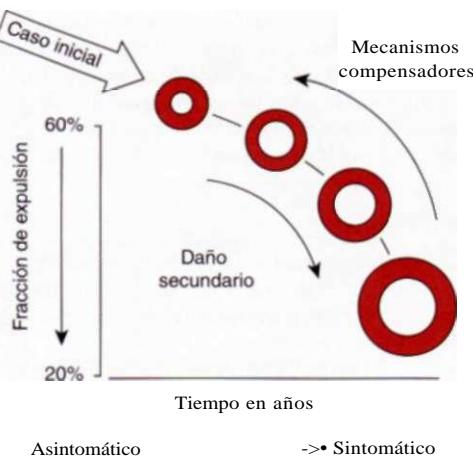
**I B I R** La cardiopatía reumática es la principal causa de HF en África y Asia, en especial en individuos jóvenes. La hipertensión es una causa importante de IIF en la población africana y en estadounidenses de raza negra. La enfermedad de Chagas es la principal causa de HF en Sudamérica. No es de sorprender que la anemia sea un factor concomitante frecuente en la insuficiencia cardiaca en muchos países en vías de desarrollo. Conforme las naciones subdesarrolladas presenten desarrollo socioeconómico, la epidemiología de la HF será similar a la de Europa occidental y Estados Unidos, con la CAD como la causa más común de HF. No se comprende bien la participación de la diabetes mellitus en la HF, pero acelera la atherosclerosis y a menudo se acompaña de hipertensión.

## PRONÓSTICO

Pese a los avances recientes en la valoración y tratamiento de HF, el desarrollo de HF sintomática se acompaña de mal pronóstico. Estudios poblacionales indican que 30 a 40% de los pacientes fallecen en menos de un año a partir del diagnóstico, en tanto que 60 a 70% fallece en los primeros cinco años, sobre todo por empeoramiento de la HF o por un suceso súbito (tal vez por arritmia ventricular). Es difícil predecir el pronóstico de pacientes individuales, pero la presencia de síntomas en reposo [clase IV de la *New York Heart Association* (NYHA)] se acompaña de tasas de mortalidad anual de 30 a 70%, en tanto que pacientes con síntomas con la actividad moderada (clase II de la NYHA) tienen tasas de mortalidad anual de 5 a 10%. Así, el estado funcional es un factor pronóstico importante para el resultado del paciente (cuadro 272-2).

## FISIOPATOLOGÍA

En la figura 227-1 se muestra un marco conceptual general del desarrollo y progresión de HF con disminución de la EF. Como se muestra, la HF puede percibirse como un trastorno progresivo que se inicia después de un *caso inicial* con daño al músculo cardiaco, y pérdida resultante de los miocitos cardiacos funcionales, o también podría existir alteración de la capacidad del miocardio para generar fuerza, lo que evitaría que el corazón se contrajera en forma normal. El caso inicial puede tener aparición súbita, como un infarto

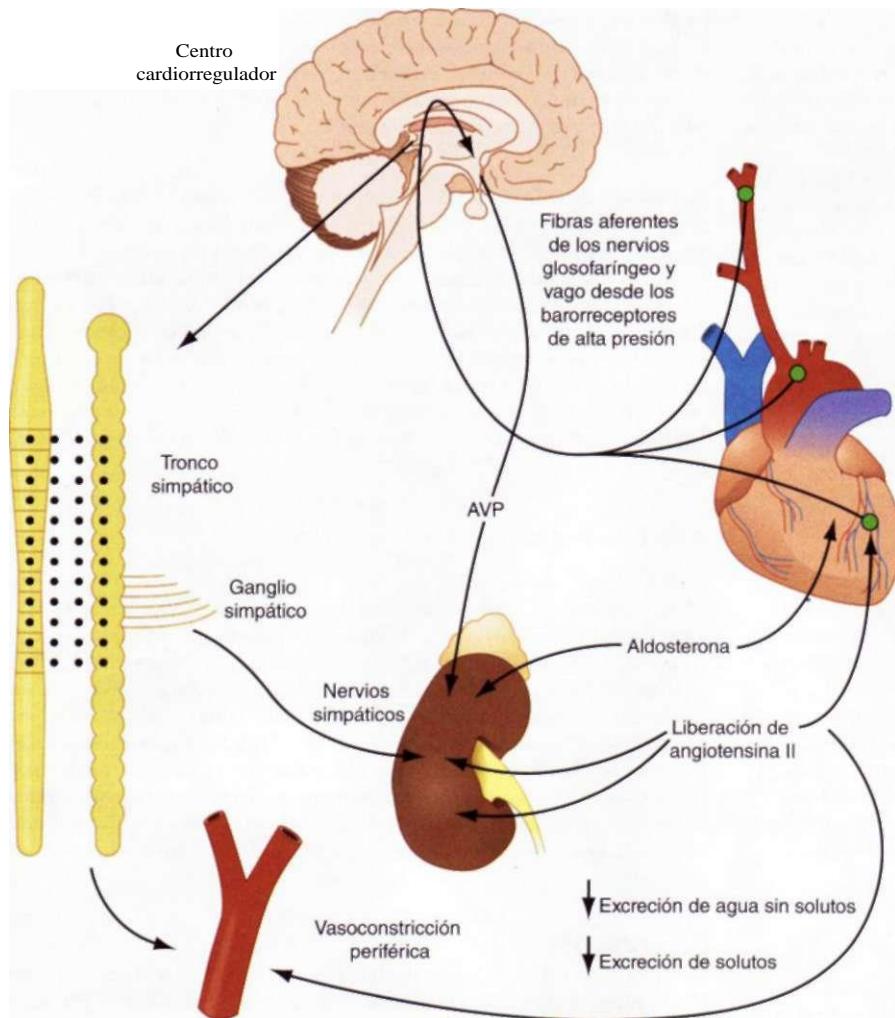


**FIGURA 227-1. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión.** La insuficiencia cardiaca inicia después de un caso inicial que produce una primera reducción en la capacidad de bombeo del corazón. Después de esta disminución inicial en la capacidad de bombeo se activan diversos mecanismos compensadores, lo que incluye al sistema nervioso adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de atocinas. A corto plazo, estos sistemas son capaces de restablecer la función cardiovascular a un nivel de homeostasis normal, lo que ocasiona que el paciente permanezca asintomático. Sin embargo, con la activación sostenida de estos sistemas se produce daño de órgano terminal en el ventrículo, con empeoramiento de la remodelación del ventrículo izquierdo y descompensación cardiaca subsiguiente. (*Tomado de D Marín: Circulation 100:999, 1999.*)

miocárdico o bien ser de inicio gradual o insidioso, como una sobrecarga hemodinámica de presión o volumen; o bien, podría ser un trastorno hereditario, como en el caso de muchas miocardiopatías genéticas. Sin importar la naturaleza del suceso desencadenante, la característica común a cada uno de estos casos iniciales es que todos, de alguna manera, producen reducción en la capacidad de bombeo del corazón. En la mayor parte de los casos los pacientes permanecen asintomáticos o con pocos síntomas después de una reducción inicial en la capacidad de bombeo del corazón o desarrollan síntomas sólo después de que se ha presentado disfunción por algún tiempo. Así, cuando se valora desde un marco conceptual, es necesaria la disfunción del ventrículo izquierdo, pero no es suficiente, para el desarrollo del síndrome de insuficiencia cardiaca.

Se desconocen las razones precisas por las cuales los pacientes con disfunción ventricular izquierda pueden permanecer asintomáticos, pero una posible explicación son los diversos mecanismos de compensación que se activan en presencia de lesión cardiaca, de disfunción ventricular izquierda o de ambas y puede ser capaz de sostener y modular la función ventricular izquierda por un periodo de meses o años. La lista de mecanismos compensadores se ha descrito desde hace mucho tiempo e incluye: 1) la activación de los sistemas de renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y del sistema nervioso adrenérgico, que participan en el mantenimiento del gasto cardíaco a través del incremento en la retención de sal y agua (fig. 227-2) y 2) incremento de la contractilidad miocárdica. Además, hay activación de la familia de vasodilatadores, lo que incluye a los péptidos auricular y encefálico natriuréticos [*atrial natriuretic peptide*, ANP] y [*brain natriuretic peptide*, BNP], respectivamente), prostaglandinas (PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>) y óxido nítrico (*nitric oxide*, NO), que evitan la vasoconstricción periférica excesiva. Los antecedentes genéticos, el sexo, edad o el entorno pueden influir en estos mecanismos compensadores, los cuales son capaces de modular la función del ventrículo izquierdo dentro de un intervalo fisiológico/homeostásico, de forma tal que la capacidad funcional del paciente se conserve o disminuya sólo en pequeña medida. Así, un paciente puede permanecer asintomático o con síntomas leves por períodos de años. No obstante, en algún momento los pacientes manifiestan síntomas evidentes con un incremento notable en la morbilidad y mortalidad. Se desconocen los mecanismos exactos que causan la transición, como se comenta más adelante, pero la transición a HF sintomática se acompaña de incremento en la activación de los sistemas neurohormonales, adrenérgicos y de citocinas que conducen a una serie de cambios adaptativos en el miocardio, que en conjunto se conocen como *remodelación del ventrículo izquierdo*.

A diferencia de la comprensión con respecto a la fisiopatología de HF con disminución de la EF, la comprensión de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de HF con conservación de la EF aún está evolucionando. Si bien



**FIGURA 227-2.** Activación de los sistemas neurohormonales en la insuficiencia cardiaca. La disminución del gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardiaca produce "disminución de la carga" de los barorreceptores de alta presión (círculos) en el ventrículo izquierdo, seno carótido y arco aórtico. Esta disminución de la carga genera señales aferentes al sistema nervioso central (SNC) que estimulan los centros cardiorreguladores en el encéfalo, y que estimulan la liberación de arginina-vasopresina (AVP) en la neurohipófisis. La AVP [u hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH)] es un vasoconstrictor potente que incrementa la permeabilidad de los túbulos colectores renales, lo que favorece la reabsorción de agua libre. Estas señales aferentes al SNC también activan las vías eferentes del sistema nervioso simpático que inerva en el corazón, riñones, vasos periféricos y músculo estriado.

La estimulación simpática de los riñones produce la liberación de renina, con incremento resultante en las concentraciones circulantes de angiotensina II y aldosterona. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece la retención de sal y agua y produce vasoconstricción de la vasculatura periférica, hipertrofia de los miocitos, muerte celular de los mismos y fibrosis miocárdica. Estos mecanismos neurohormonales facilitan la adaptación a corto plazo al mantener la presión arterial y por tanto la irrigación a órganos vitales, pero se cree que estos mecanismos neurohormonales contribuyen a los cambios en órganos terminales en el corazón y la circulación y a la retención excesiva de sal y agua en la insuficiencia cardiaca avanzada. [Tomada de E Braunwald: *Pathophysiology of heart failure*, en *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, pp 509-538; y de Schrier RW, Abraham WT: *N Engl J Med* 341:577, 1999.]

con anterioridad se creía que la disfunción diastólica (véase más adelante en este capítulo) era el único mecanismo causante del desarrollo de HF con conservación de EF, estudios poblacionales sugieren que también pueden ser de importancia otros mecanismos, como el incremento en la rigidez vascular y ventricular (*ventricular-vascular*).

#### MECANISMOS BÁSICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La remodelación del ventrículo izquierdo se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a los niveles celular y molecular. Estos cambios incluyen: 1) hipertrofia de los miocitos; 2) alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito; 3) pérdida progresiva de los miocitos a través de necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica; 4) desensibilización adrenérgica beta; 5) anomalías en la producción de energía y en el metabolismo del miocardio, y 6) reorganización de la matriz extracelular

con disolución del colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos con sustitución subsiguiente por una matriz de colágeno intersticial que no proporciona apoyo estructural a los miocitos. El estímulo biológico para estos cambios profundos incluye tensión mecánica del miocito, neurohormonas circulantes (p. ej., noradrenalina, angiotensina II), citocinas inflamatorias [p. ej., factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF)], otros péptidos y factores de crecimiento (p. ej., endotelina), y variedades reactivas de oxígeno (p. ej., superóxido, NO). Estas moléculas en conjunto se conocen como *neurohormonas*, un término antiguo que en ocasiones produce confusión con las neurohormonas clásicas, como la noradrenalina y angiotensina II, que también pueden ser sintetizadas en forma directa en el miocardio y de este modo actúan de manera autocrina y paracrina. Sin embargo, el concepto prevaleciente es que la expresión excesiva y sostenida de estas moléculas con actividad biológica contribuye a la progresión de HF en virtud de sus efectos nocivos sobre el corazón y la circulación. Además, esto constituye la base racional para el uso farmacológico de sustancias que antagonizan estos sistemas [p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y bloqueadores beta] en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Disfunción Sistólica.** A fin de comprender la forma en que ocurren los cambios en el miocito del corazón insuficiente y que contribuyen a la disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo en la insuficiencia cardiaca, vale la pena revisar en primer lugar la biología de la célula muscular cardiaca (cap. 217). La activación neurohormonal sostenida produce cambios de transcripción y de postranscripción en los genes y proteínas que regulan el acoplamiento de excitación-contracción y la interacción de puentes cruzados (véase fig. 217-7). En conjunto, estos cambios alteran la capacidad del miocito para contraerse y por tanto contribuyen a la disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo que se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Disfunción diastólica.** La relajación miocárdica es un proceso dependiente del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) que está regulado por la captación de calcio citoplasmico o en el retículo sarcoplasmico (*sarcoplasmic reticulum*, SR) por acción de la trifosfatasa de adenosina calcica del retículo sarcoplasmico (SERCA2A) y salida de calcio intracelular por acción de las bombas del sarcolema (véase fig. 217-7). En consecuencia, la reducción en las concentraciones de ATP, como ocurre en casos de isquemia, puede interferir con este proceso, lo que conduce a disminución de la relajación miocárdica. También puede ocurrir retraso en el llenado del ventrículo izquierdo por disminución de la distensibilidad de dicho ventrículo (p. ej., por hipertrofia o fibrosis), con un incremento similar en las presiones de llenado o al final de la diástole (véase fig. 217-11). Un incremento en la frecuencia cardíaca acorta en forma desproporcionada el tiempo para el llenado diastólico, lo que puede occasionar incremento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, en particular en ventrículos no distensibles. La elevación de las presiones telediastólicas de llenado ocasiona incremento en las presiones capilares pulmonares, que puede contribuir a la disnea que experimentan los pacientes con disfunción diastólica. Es de importancia que puede ocurrir disfunción diastólica sola o en combinación con disfunción sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Remodelación del Ventrículo izquierdo.** El término *remodelación ventricular* se refiere a los cambios en la masa, forma y composición del ventrículo

izquierdo que ocurren después de lesión cardiaca o de enfermedades que ocasionan cargas hemodinámicas anormales. La remodelación del ventrículo izquierdo puede contribuir en forma independiente a la progresión de la insuficiencia cardiaca en virtud de la carga mecánica que se origina de los cambios en la geometría del ventrículo izquierdo remodelado. Por ejemplo, los cambios en la forma del ventrículo izquierdo de una elipse estirada a través de los polos o una forma más esférica durante la remodelación del ventrículo izquierdo da origen a incremento en la tensión parietal meridional del ventrículo izquierdo, lo que crea una nueva carga mecánica para el corazón insuficiente. Además de incrementar el volumen telediastólico del LV, también ocurre adelgazamiento de la pared ventricular izquierda conforme inicia la dilatación del LV. El incremento en el adelgazamiento parietal junto con el incremento en la poscarga creada por la dilatación del ventrículo izquierdo conduce a un *desequilibrio funcional de la poscarga* que puede contribuir aún más a la disminución en el volumen sistólico. Además, es de esperarse que el incremento de la tensión parietal telediastólica ocasione: 1) hipoperfusión del subendocardio con el deterioro resultante en la función ventricular izquierda; 2) incremento de la tensión oxidativa con la activación resultante de la familia de genes que son sensibles a la producción de radicales libres de oxígeno (p. ej., TNF e interleucina 1(3), y 3) expresión sostenida de genes activados por la distensión (angiotensina II, endotelina y TNF) con o sin la activación de las vías de señalización de la hipertrofia por distensión.

Un segundo problema de importancia surge del incremento en la forma esférica del ventrículo, y consiste en el desplazamiento de los músculos papilares, lo que da origen a insuficiencia de la válvula mitral y desarrollo de insuficiencia mitral funcional. Además de la pérdida del flujo sanguíneo anterógrado, la insuficiencia mitral también da origen a sobrecarga hemodinámica adicional del ventrículo. En conjunto, es de esperarse que la carga mecánica generada por la remodelación del ventrículo izquierdo produzca disminución del gasto cardíaco anterógrado, incremento de la dilatación del ventrículo izquierdo (distensión) y aumento de la sobrecarga hemodinámica, que en conjunto son suficientes para contribuir a la progresión de la insuficiencia cardiaca.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Síntomas.** Los síntomas cardinales de HF son fatiga y disnea. La fatiga por lo común se atribuye a la disminución del gasto cardíaco en los casos de insuficiencia cardiaca, pero es probable que otras anomalías del músculo estriado y otras enfermedades no cardíacas (p. ej., anemia) también contribuyan a este síntoma. En etapas iniciales de HF, la disnea se observa sólo durante el esfuerzo; no obstante, conforme progresa la enfermedad la disnea ocurre con actividades menos extenuantes y por último ocurre incluso en reposo. El origen de la disnea en la HF probablemente sea de tipo multifactorial (cap. 33). El mecanismo más importante es la congestión pulmonar con acumulación de líquido intersticial o en el espacio alveolar, lo que activa a los receptores J yuxtagapilares, que a su vez estimulan la respiración rápida y superficial que caracteriza a la disnea cardiaca. Otros factores que contribuyen a la disnea de esfuerzo incluyen la reducción en la distensibilidad pulmonar, incremento de la resistencia de la vía respiratoria, fatiga de los músculos respiratorios, del diafragma o de ambos, así como anemia. La disnea se hace menos frecuente con el inicio de la insuficiencia ventricular derecha (*right ventricular, RV*) y la insuficiencia de la válvula tricúspide.

**ORTOPNEA.** Puede definirse como la disnea que ocurre en decúbito, y suele ser una manifestación más tardía de HF en comparación con la disnea de esfuerzo. Resulta de la redistribución de líquido de la circulación esplácnica y de las extremidades inferiores hacia la circulación central durante el decúbito, con el incremento resultante en la presión capilar pulmonar. La tos nocturna es una manifestación frecuente de este proceso y es un síntoma de HF que con frecuencia se pasa por alto. La ortopnea suele aliviarse con la posición sentada o al dormir con almohadas adicionales. La ortopnea es un síntoma relativamente específico de HF, pero puede ocurrir en pacientes con obesidad abdominal o ascitis y en pacientes con enfermedades pulmonares cuya mecánica pulmonar favorece una postura erecta.

**DISNEA PAROXÍSTICA NOCTURNA (PND).** El término se refiere a los episodios agudos de disnea grave y tos que suelen ocurrir por la noche y que despiertan al paciente, por lo general 1 a 3 h después de acostarse. La disnea paroxística nocturna (*paroxysmal nocturnal dyspnea, PND*) puede manifestarse por tos o sibilancias, tal vez por incremento de la presión en las arterias bronquiales que ocasiona compresión de la vía respiratoria, junto con el edema pulmonar intersticial, lo que ocasiona incremento en la resistencia de las vías respiratorias. La ortopnea puede aliviarse con la posición sentada al lado de la cama, con

las piernas en posición declive, pero los pacientes con PND a menudo tienen tos persistente con sibilancias incluso después de haber asumido la posición errecta. El *asma cardiaca* tiene relación estrecha con PND, y se caracteriza por sibilancias secundarias a broncoespasmo y debe diferenciarse del asma primaria y de las causas pulmonares de sibilancias.

#### RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

También conocida como respiración periódica o respiración cíclica, la respiración de Cheyne-Stokes es común en HF avanzada y a menudo se asocia con gasto cardíaco bajo. La respiración de Cheyne-Stokes es causada por disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la  $P_{CO_2}$  arterial. Hay una fase apneica, durante la cual la  $P_{O_2}$  arterial disminuye y la  $P_{CO_2}$  arterial se incrementa. Estos cambios en el contenido de gases de la sangre arterial estimulan el centro respiratorio que se encuentra deprimido, lo que da origen a hiperventilación e hipocapnia, seguida a su vez de recurrencia de la apnea. La respiración de Cheyne-Stokes puede percibirse por el paciente o por su familia como disnea grave o como interrupción transitoria de la respiración.

EDEMA PULMONAR AGUDO.

Véase capítulo 266.

**Otros Síntomas.** Los pacientes con HF pueden presentar síntomas gastrointestinales. Síntomas frecuentes incluyen anorexia, náusea y saciedad precoz relacionada con dolor abdominal y sensación de plenitud abdominal y tal vez están relacionadas con edema de la pared intestinal, con congestión hepática o con ambas. La congestión hepática y la distensión de su cápsula pueden conducir a dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. En pacientes con HF grave se han observado síntomas cerebrales como confusión, desorientación y trastornos del sueño y del estado de ánimo, en particular en individuos de edad avanzada con arteriosclerosis cerebral y disminución de la perfusión cerebral. La nicturia es común en individuos con HF y puede contribuir al insomnio.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física cuidadosa siempre está indicada al valorar pacientes con HF. Su objetivo es ayudar a establecer la causa de HF y a valorar la gravedad del síndrome. Objetivos adicionales importantes de la exploración física incluyen obtener información adicional con respecto al perfil hemodinámico y la respuesta al tratamiento para establecer el pronóstico.

**Apariencia y signos vitales.** En la HF moderada el paciente no presenta angustia en reposo, excepto por una sensación de incomodidad cuando permanece en decúbito por más de unos cuantos minutos. En la HF grave, el paciente debe permanecer sentado y la respiración podría ser difícil, y tal vez no sea capaz de finalizar una oración a causa de la disnea. La presión arterial sistólica puede estar normal o encontrarse elevada en etapas iniciales de la HF, pero en general se encuentra reducida en HF avanzada por la disfunción grave del ventrículo izquierdo. Puede haber reducción de la presión del pulso, lo que refleja disminución del volumen sistólico. La taquicardia sinusal es un signo inespecífico causado por incremento de la actividad adrenérgica. La vasoconstricción periférica ocasiona frialdad de las extremidades y cianosis en los labios y lechos ungueales, como consecuencia de la excesiva actividad adrenérgica.

**Venas yugulares.** (Véase también el cap. 220.) La exploración de las venas yugulares permite estimar la presión auricular derecha. La presión venosa yugular se aprecia mejor con el paciente en decúbito, con inclinación de la cabeza a 45°. La presión venosa yugular debe cuantificarse en centímetros de agua (normal <8 cm) al estimar la altura de la columna venosa de sangre por arriba del ángulo del esternón en centímetros y después añadirle 5 cm. En etapas tempranas de HF, la presión venosa puede encontrarse anormal en reposo, pero elevarse en forma normal con el incremento sostenido de la presión abdominal (cerca de 1 min) (reflujo abdominoyugular positivo). Las ondas v gigantes indican la presencia de insuficiencia tricuspídea.

**Exploración de los Campos pulmonares.** La presencia de estertores (crepitantes o subcrepitantes) son consecuencia de la trasudación de líquido del espacio intravascular hacia los alvéolos. En pacientes con edema pulmonar pueden auscultarse estertores en ambos campos pulmonares y acompañarse de sibilancias respiratorias (asma cardiaca). Cuando se presenta en pacientes sin neumopatía concomitante, los estertores son específicos de HF. Los

estertores con frecuencia no se detectan en pacientes con HF crónica, incluso con presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas, por el incremento de la eliminación del líquido alveolar a través del drenaje linfático. El derrame pleural sobreviene por la elevación de la presión capilar pleural y la trasudación resultante de líquido hacia la cavidad pleural. Las venas pleurales drenan hacia las venas pulmonares y sistémicas, y por tanto los derrames pleurales ocurren más a menudo con la insuficiencia biventricular. Los derrames pleurales a menudo son bilaterales en HF, pero cuando son unilaterales ocurren con mayor frecuencia en la cavidad pleural derecha.

**Exploración del área cardiaca.** La exploración del corazón, aunque esencial, con frecuencia no proporciona información útil con respecto a la gravedad de HF. Si hay cardiomegalia, el punto de impulso máximo (*point maximal impulse*, PMI) por lo general se desplaza por debajo del quinto espacio intercostal y por fuera de la línea mesoclavicular y el impulso se palpa en más de dos espacios intercostales. La hipertrofia grave del ventrículo izquierdo ocasiona PMI sostenida. En algunos pacientes se ausulta un tercer ruido cardíaco (S<sub>3</sub>) el cual también se palpa en el vértice del corazón. Los pacientes con aumento de tamaño o hipertrofia del ventrículo derecho pueden tener un impulso paraesternal izquierdo prolongado durante toda la sístole. Un ruido S<sub>3</sub> (*o galope protodiastólico*) con frecuencia se detecta en pacientes con sobrecarga de volumen con taquicardia y taquipnea y a menudo indica compromiso hemodinámico grave. Un cuarto ruido cardíaco (S<sub>4</sub>) no es un indicador específico de HF, pero sólo está presente en pacientes con disfunción diastólica. En pacientes con HF avanzada a menudo se ausultan soplos de insuficiencia mitral y triscupídea.

**Abdomen y extremidades.** La hepatomegalia es un signo importante en pacientes con HF. Cuando está presente, la hepatomegalia con frecuencia es dolorosa y puede pulsar durante la sístole en casos de insuficiencia tricuspidéa. La ascitis es un signo tardío que ocurre como consecuencia de incremento de la presión en las venas hepáticas y en las venas que drenan el peritoneo. La ictericia es una manifestación tardía en individuos con HF, y es consecuencia de la alteración de la función hepática por la congestión de la glándula e hipoxia hepatocelular; se asocia con elevación de las bilirrubinas directa e indirecta.

El edema periférico es una manifestación cardinal de HF, pero suele ser inespecífico y a menudo está ausente en pacientes que han recibido tratamiento adecuado con diuréticos. El edema periférico suele ser simétrico, se observa en regiones declive y en la HF ocurre sobre todo en tobillos y zonas pretibiales en pacientes ambulatorios. En enfermos encamados puede encontrarse edema en el área del sacro (*edema presacro*) y en el escroto. El edema de larga evolución puede asociarse con induración y pigmentación de la piel.

**Caquexia cardíaca.** En casos de HF crónica grave puede haber pérdida notable de peso y caquexia. El mecanismo de la caquexia no se comprende por completo, pero tal vez sea multifactorial, lo que incluye elevación de la tasa metabólica en reposo, presencia de anorexia, náusea y vómito por hepatomegalia por congestión y sensación de plenitud abdominal, incremento de las concentraciones circulantes de citocinas como TNF y alteración de la absorción intestinal por congestión de las venas intestinales. Cuando está presente, la caquexia indica un mal pronóstico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HF es relativamente sencillo cuando el paciente presenta los signos y síntomas clásicos; sin embargo los signos y síntomas de HF no son específicos ni sensibles. En consecuencia, la base para hacer el diagnóstico es tener un alto índice de sospecha, en particular para pacientes con alto riesgo. Cuando estos pacientes presentan signos o síntomas de HF deben realizarse pruebas de laboratorio adicionales.

**Exámenes de laboratorio habituales.** Los pacientes con HF de inicio reciente y aquellos con HF crónica y descompensación aguda deben ser sometidos a estudios de biometría hemática completa, electrólitos en sangre, nitrógeno único sanguíneo, creatinina sérica, enzimas hepáticas y análisis de orina. En pacientes selectos se realiza la valoración de diabetes mellitus (glucosa sérica en ayuno o prueba de tolerancia a la glucosa oral), dislipidemia (perfil de lípidos en ayuno) y anomalías tiroideas (concentración de hormona estimulante de la tiroide).

**Electrocardiograma (ECG).** Se recomienda la realización sistemática de un ECG de 12 derivaciones. La mayor importancia de este estudio es valorar el ritmo cardíaco, establecer la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo

o el antecedente de infarto miocárdico (presencia o ausencia de ondas Q) así como medir la duración del complejo QRS para establecer si el paciente podría beneficiarse del tratamiento de resincronización (véase más adelante en este capítulo). Un ECG normal prácticamente excluye disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

**Radiografía torácica.** Proporciona información útil con respecto al tamaño y forma del corazón, y permite valorar el estado de la vasculatura pulmonar, además de identificar causas no cardíacas de los síntomas del paciente. Los pacientes con HF aguda tienen evidencia de hipertensión pulmonar, edema intersticial, edema pulmonar o combinación de éstos, pero la mayoría de los pacientes con HF crónica no presentan estas manifestaciones. La ausencia de estos datos en pacientes con HF crónica refleja el incremento de la capacidad de los linfáticos para eliminar líquido pulmonar e intersticial.

**Valoración de la función del ventrículo izquierdo.** Los estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal (cap. 222) son esenciales para el diagnóstico, valoración y tratamiento de HF. La prueba más útil es el Doppler/ecocardiograma bidimensional, el cual proporciona una valoración semiquantitativa del tamaño del ventrículo izquierdo y de su función, así como de la-presencia o ausencia de anomalías valvulares o del movimiento parietal regional (lo que sugiere infarto miocárdico previo). La presencia de dilatación auricular izquierda e hipertrofia ventricular izquierda, en conjunto con anomalías del llenado diastólico del ventrículo izquierdo detectados por pulso de ondas y Doppler hístico son útiles para valorar HF con conservación de la fracción de expulsión. El Doppler/ecocardiograma bidimensional también es de gran utilidad para valorar el tamaño del ventrículo derecho y las presiones pulmonares, las cuales son fundamentales en la valoración y tratamiento del cor pulmonale (véase más adelante en este capítulo). La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) también proporciona un análisis amplio de la anatomía y función cardíacas y hoy en día es el método ideal para valorar la masa y volumen del ventrículo izquierdo.

El índice más útil de la función del ventrículo izquierdo es la fracción de expulsión (volumen sistólico dividido entre el volumen telediástolico). La fracción de expulsión (EF) es fácil de medir con pruebas sin penetración corporal y es fácil de comprender, por lo que ha ganado amplia aceptación entre los médicos. Por desgracia, la fracción de expulsión tiene diversas limitaciones como una verdadera medición de la contractilidad, porque se ve influida por alteraciones en la precarga y en la poscarga. Por ejemplo, la EF del ventrículo izquierdo se incrementa en la insuficiencia mitral como consecuencia de la expulsión de sangre hacia la aurícula izquierda, la cual posee baja presión. No obstante, con las excepciones que se indican antes, cuando la EF es normal (>50%), la función sistólica suele ser adecuada, y cuando la EF presenta disminución significativa (<30 a 40%), suele haber disminución de la contractilidad.

**Marcadores biológicos.** Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos son auxiliares útiles en el diagnóstico de pacientes con HF. El péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-BNP N-terminal se liberan en el corazón insuficiente y son marcadores relativamente sensibles para la presencia de HF con disminución de EF; también se encuentran elevados en pacientes con HF leve, aunque en menor grado. Sin embargo, es importante reconocer que las concentraciones de péptido natriurético se incrementan con la edad y con el deterioro de la función renal, que se encuentran más elevadas en mujeres y pueden elevarse en la insuficiencia cardíaca derecha de cualquier causa. Las concentraciones pueden ser falsas bajas en pacientes obesos y puede normalizarse en algunos pacientes después del tratamiento apropiado. Una concentración normal de péptidos natriuréticos en un paciente no tratado es de extrema utilidad para excluir el diagnóstico de HF. Otros marcadores biológicos, como la troponina T e I, proteína C reactiva, receptores de TNF y ácido úrico también pueden estar elevados en pacientes con HF y proporcionan información importante para el pronóstico. Las mediciones seriadas de uno o más marcadores biológicos pueden ayudar a guiar el tratamiento en casos de HF, pero a la fecha no se recomiendan para tal fin.

**Prueba de esfuerzo.** Las pruebas de esfuerzo en banda o cinta sin fin o en bicicleta fija no se recomiendan de manera habitual para pacientes con HF, pero pueden ser útiles para valorar la necesidad de trasplante cardíaco en pacientes con HF avanzada (cap. 228). Una captación máxima de oxígeno ( $V_{O_2}$ ) <14 ml/kg/min se asocia con un pronóstico relativamente malo. Los pacientes con  $V_{O_2}$  <14 ml/kg/min han mostrado, en términos generales, mejor supervivencia cuando son sometidos a trasplante que cuando reciben tratamiento médico.

El diagnóstico diferencial de la HF incluye 1) trastornos con congestión circulatoria por retención anormal de sal y agua pero en los cuales no hay alteración de la estructura o función cardiaca (p. ej., insuficiencia renal) y 2) causas no cardíacas de edema pulmonar (p. ej., síndrome de insuficiencia respiratoria aguda). En la mayoría de los pacientes con signos y síntomas clásicos de HF, el diagnóstico es relativamente sencillo. No obstante, incluso los médicos expertos pueden tener dificultades para diferenciar la disnea que se origina de causas cardíacas y pulmonares (cap. 33). En ese sentido, los estudios de imagen cardíaca sin penetración corporal, marcadores biológicos, pruebas de función pulmonar y radiografía torácica pueden ser de utilidad. Concentraciones muy bajas de BNP o de pro-BNP N-terminal pueden ser útiles para excluir una causa cardíaca de disnea. El edema de tobillos puede ser consecuencia de venas varicosas, obesidad, enfermedades renales o por efecto de la gravedad. Cuando se desarrolla HF en pacientes con conservación de la EF puede ser difícil establecer la contribución relativa de HF a la disnea que ocurre en la neumopatía crónica u obesidad.

### 3 INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca debe percibirse como un continuo que abarca cuatro etapas interrelacionadas. La **etapa A** incluye a pacientes con alto riesgo para desarrollar HF pero sin cardiopatía estructural o síntomas de HF (p. ej., pacientes con diabetes mellitus o hipertensión). La **etapa B** incluye pacientes con cardiopatía estructural pero sin síntomas de HF (p. ej., pacientes con infarto miocárdico previo y disfunción sintomática del ventrículo izquierdo). La **etapa C** incluye pacientes con cardiopatía estructural y que han desarrollado síntomas de HF (p. ej., pacientes con antecedente de infarto miocárdico con disnea y fatiga). La **etapa D** incluye pacientes con HF resistente al tratamiento y que requieren intervenciones especiales (p. ej., pacientes con HF resistente al tratamiento que están en espera de trasplante cardíaco). En este proceso continuo, deben realizarse todos los esfuerzos necesarios para prevenir la HF; no sólo mediante la corrección de las causas prevenibles de HF (p. ej., hipertensión), sino por el tratamiento de pacientes en etapas B y C con fármacos que evitan la progresión de la enfermedad (p. ej., inhibidores de la ACE y bloqueadores beta) y mediante el tratamiento sintomático de pacientes en etapa D.

**DEFINICIÓN DE UNA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA APROPIADA PARA HF CRÓNICA.** Una vez que el paciente ha desarrollado cardiopatía estructural, su tratamiento depende de la clasificación funcional de la NYHA (cuadro 227-2). Este sistema de clasificación es notoriamente subjetivo, y tiene una gran variabilidad entre diferentes observadores, pero ha superado la prueba del tiempo y continúa su aplicación amplia a pacientes con HF. Para pacientes que desarrollan disfunción sistólica del ventrículo izquierdo pero permanecen asintomáticos (clase I), el objetivo debe ser disminuir la progresión de la enfermedad al bloquear los sistemas neurohormonales que favorecen la remodelación cardíaca (véase más adelante en este capítulo). Para pacientes que han desarrollado síntomas (clases II a IV), el objetivo primario debe ser aliviar la retención de líquidos, disminuir la incapacidad y reducir el riesgo de progresión adicional de la enfermedad y de muerte. Estos objetivos en general requieren una estrategia que combine la administración de diuréticos (para controlar la retención de sal y agua) con intervenciones neurohormonales (para reducir al mínimo la remodelación cardíaca).

CUADRO 227-2 CLASIFICACIÓN DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION

Capacidad funcional	Valoración objetiva
Clase I	Pacientes con enfermedad cardíaca pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa en forma indebida fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Pacientes con enfermedad cardíaca que produce ligera limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo pero la actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Pacientes con enfermedad cardíaca que produce limitación notable de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Actividades inferiores a las ordinarias causan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Pacientes con enfermedad cardíaca que produce incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física se incrementa la molestia.

Fuente: adaptado de New York Heart Association, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 6th ed. Boston Little Brown, 1964, p. 114.

**TRATAMIENTO DE HF CON DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN (<40%). Medidas generales.** Los médicos deben buscar y tratar enfermedades concomitantes como hipertensión, arteriopatía coronaria, diabetes mellitus, anemia y trastornos de la respiración durante el sueño, porque estos trastornos tienden a exacerbar la HF. Se debe recomendar que estos pacientes interrumpan el tabaquismo y limiten su consumo de alcohol a dos bebidas estándar por día en varones y una por día en mujeres. En pacientes con sospecha de probable miocardiopatía inducida por alcohol debe indicarse la abstinenza de consumo de alcohol en forma indefinida. Deben evitarse las temperaturas extremas y el esfuerzo físico intenso. Se sabe que ciertos fármacos empeoran la HF y también deben evitarse (cuadro 227-3). Por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que incluyen los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, no se recomiendan para pacientes con HF crónica por el riesgo de insuficiencia renal y por el incremento notable en la retención de líquidos en presencia de alteración de la función renal o tratamiento con inhibidores de la ACE. Los pacientes deben ser vacunados contra la influenza y neumococo a fin de prevenir infecciones respiratorias. Es de gran importancia educar al paciente y a su familia con respecto a la HF, la importancia de un régimen alimentario apropiado y la importancia del apego al régimen terapéutico. La supervisión del paciente ambulatorio por una enfermera con capacitación especial o un médico asistente o bien, por médicos especialistas en HF ha mostrado ser de utilidad, en particular en individuos con enfermedad avanzada.

**Actividad.** No se recomienda la actividad física intensa en individuos con HF, pero se ha demostrado que el ejercicio habitual moderado puede ser beneficioso en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases funcionales I a III de la NYHA. Para pacientes euvolémicos, debe fomentarse el ejercicio regular isotónico, por ejemplo caminar o utilizar una bicicleta estacionaria, según se tolere. En algunos estudios clínicos el ejercicio ha producido resultados alentadores con reducción de los síntomas, incremento de la capacidad de esfuerzo y mejoría de la calidad y duración de vida. No se han establecido con claridad los beneficios de la pérdida de peso y de la restricción del consumo calórico.

**Régimen alimentario.** La restricción alimentaria de sodio (2 a 3 g/día) se recomienda en todo paciente con HF, ya sea con conservación o disminución de la EF. Puede considerarse una restricción más energética (<2 g/día) en pacientes con HF moderada a grave. Suele ser innecesaria la restricción de líquidos a menos que el paciente desarrolle hiponatriemia (<130 meq/L), la cual puede surgir por la activación del sistema renina-angiotensina, secreción excesiva de hormona antidiurética o por pérdida de sal en mayor proporción que el agua por el uso de diuréticos. Puede considerarse la restricción de líquidos (<2 L/día) en pacientes con hiponatriemia o en aquellos con retención de líquidos de difícil control pese a la administración de dosis altas de diurético y de la restricción de sodio. Se recomienda la administración de complementos calóricos para pacientes con HF avanzada y pérdida de peso no intencional o desgaste muscular (caquexia cardíaca); sin embargo, no se recomienda el uso de esferoides anabólicos por sus problemas potenciales con la retención de volumen. El uso de complementos alimentarios ("nutraceuticos") debe evitarse en el tratamiento de HF sintomática por la falta de beneficios demostrados y por las interacciones potenciales significativas (adversas) con los tratamientos con utilidad demostrada para insuficiencia cardíaca.

**Diuréticos.** Muchas de las manifestaciones clínicas de HF moderada a grave son consecuencia de la retención excesiva de sal y agua que conducen a expansión de volumen y síntomas de congestión. Los diuréticos (cuadro 227-4) son los tónicos fármacos que pueden controlar en forma adecuada la retención de líquidos en la HF avanzada, y

CUADRO 227-3 FACTORES QUE PUEDEN PRECIPITAR LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Transgresión alimentaria
Isquemia/infarto miocárdicos
Arritmias (taquicardia o bradicardia)
Interrupción del tratamiento para insuficiencia cardíaca
Infección
Anemia
Inicio de medicamentos que empeoran la insuficiencia cardíaca
Antagonistas del calcio (verapamil, diltiazem)
Bloqueadores beta
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Fármacos antiarrítmicos [todos los fármacos de clase I, sotalol (clase I)]
Anticuerpos contra TNF
Consumo de alcohol
Embarazo
Empeoramiento de hipertensión
Insuficiencia valvular aguda

Ator: TNF, factor de necrosis tumoral.

**CUADRO 227-4 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA (EF <40%)**

	Dosis de inicio	Dosis máxima
<b>Diuréticos</b>		
Furosemida	20-40 mg una o dos veces al día	400 mg/día <sup>o</sup>
Torsemida	10-20 mg una o dos veces al día	200 mg/día <sup>o</sup>
Bumetanida	0.5-1.0 mg una o dos veces al día	10 mg/día <sup>o</sup>
Hidroclorotiazida	25 mg una vez al día	100 mg/día <sup>o</sup>
Metolazona	2.5-5.0 mg una o dos veces al día	20 mg/día <sup>o</sup>
<b>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</b>		
Captopril	6.25 mg cada 8 h	50 mg cada 8 h
Enalapril	2.5 mg cada 12 h	10 mg cada 12 h
Lisinopril	2.5-5.0 mg una vez al día	20-35 mg una vez al día
Ramipril	1.25-2.5 mg cada 12 h	2.5-5 mg cada 12 h
Trandolapril	0.5 mg una vez al día	4 mg una vez al día
<b>Antagonistas de los receptores de angiotensina</b>		
Valsartán	40 mg cada 12 h	160 mg cada 12 h
Candesartán	4 mg una vez al día	32 mg una vez al día
Irbesartán	75 mg una vez al día	300 mg una vez al día
Losartán	12.5 mg una vez al día	50 mg una vez al día
<b>Antagonistas de los receptores beta</b>		
Carvedilol	3.125 mg cada 12 h	25-50 mg cada 12 h
Bisoprolol	1.25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Metoprolol, succinato, CR	12.5-25 mg una vez al día	Dosis ideal, dosis 200 mg una vez al día
<b>Tratamientos adicionales</b>		
Espironolactona	12.5-25 mg una vez al día	25-50 mg una vez al día
Eplerenona	25 mg una vez al día	50 mg una vez al día
Combinación de hidralazina/dinitrato de isosorbida	10-25 mg/10 mg cada 8 h	75 mg/40 mg cada 8 h
Dosis fijas de hidralazina/dinitrato de isosorbida	37.5 mg/20 mg (una tableta) cada 8 h	75 mg/40 mg (dos tabletas) cada 8 h
Digoxina	0.125 mg una vez al día	<0.375 mg/día <sup>o</sup>

<sup>o</sup> La dosis debe ajustarse para reducir los síntomas de congestión del paciente.

\* No se ha establecido la dosis ideal.

deben utilizarse para restablecer y mantener el estado volumétrico normal en pacientes con síntomas de congestión (disnea, ortopnea, edema) o signos de incremento de las presiones de llenado (estertores, distensión venosa yugular o edema periférico). Furosemida, torsemida y bumetanida actúan al nivel del asa de Henle (*diuréticos de asa*) por la inhibición reversible de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; los diuréticos tiazídicos y la metolazona reducen la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en la primera mitad del túbulos contorneado distal; en tanto que los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo espironolactona, actúan al nivel del túbulos colector.

Todos los diuréticos incrementan la excreción de sodio y el volumen urinario, pero difieren en su potencia y propiedades farmacológicas. Los diuréticos de asa incrementan la excreción fraccional de sodio en 20 a 25%, mientras que los diuréticos tiazídicos la incrementan en sólo 5 a 10% y tienden a perder su eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina >2.5 mg/100 ml). Por tanto, los diuréticos de asa suelen ser necesarios para restablecer el estado normal de volumen en pacientes con HF. Los diuréticos deben iniciarse en dosis bajas (cuadro 227-4) y más tarde ajustarse la dosis con cuidado para aliviar los signos y síntomas de sobre-carga de volumen en un intento para obtener el "peso seco" del paciente. Esto suele necesitar múltiples ajustes de la dosis a lo largo de varios días y en ocasiones semanas, en pacientes con sobrecarga grave de líquidos. La administración intravenosa de diuréticos puede ser necesaria para aliviar la congestión aguda y puede realizarse con seguridad en pacientes ambulatorios. Una vez que la congestión se ha aliviado, el tratamiento con diuréticos debe continuarse para prevenir la recurrencia de la retención de sal y agua.

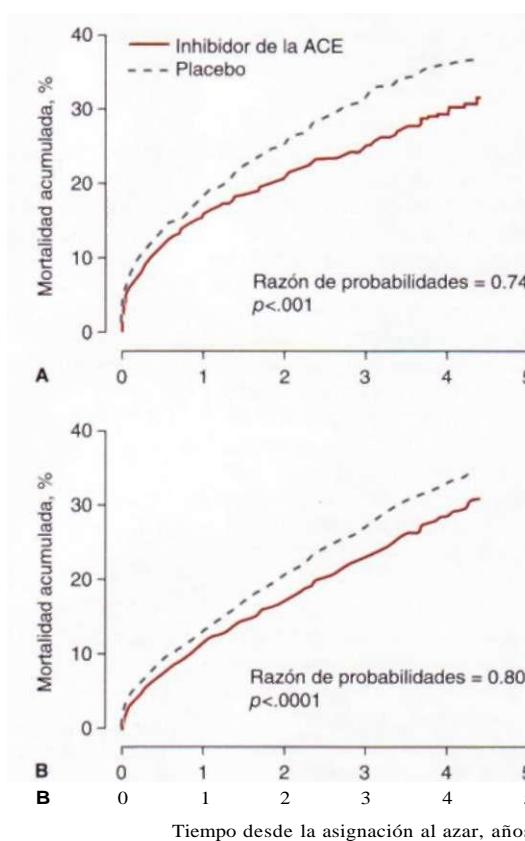
La resistencia al tratamiento con diuréticos puede indicar falta de apego terapéutico del paciente, un efecto directo del uso crónico de diuréticos sobre el riñón o bien, la progresión de la insuficiencia cardiaca. Puede considerarse la adición de diuréticos tiazídicos o metolazona una o dos veces al día, al tratamiento con diuréticos de asa en pacientes con retención persistente de líquidos pese al tratamiento

con diuréticos de asa en dosis altas. La metolazona en términos generales es más potente y tiene una actividad mucho más prolongada que las tiazidas en estas situaciones, así como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el uso crónico diario, en especial de metolazona, debe evitarse si es posible por los trastornos potenciales en los electrólitos y pérdida de volumen. Pueden utilizarse la ultrafiltración y diálisis en casos de retención de líquidos resistente al tratamiento y que no responde a la administración de dosis altas de diuréticos, que han demostrado su utilidad a corto plazo.

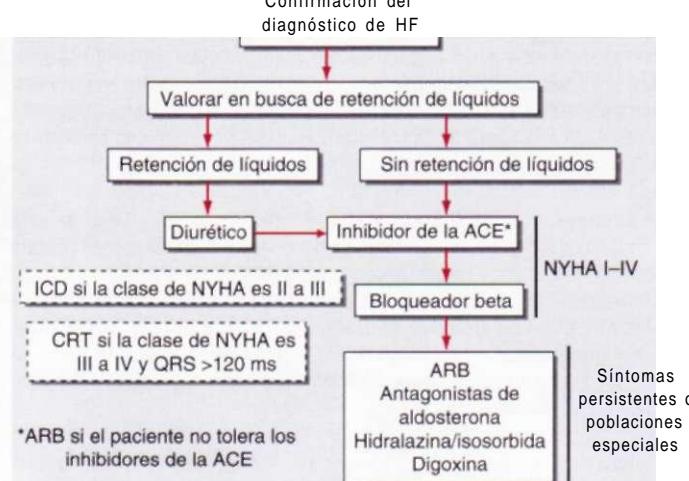
**Efectos adversos.** Los diuréticos tienen el potencial de producir pérdida de volumen y electrólitos, así como de empeorar la hiperozemia. Además, pueden conducir a deterioro de la activación neurohormonal y progresión de la enfermedad. Una de las consecuencias adversas más importantes del uso de diuréticos es la alteración en la homeostasis de potasio (hipopotasemia o hipertotasemia), lo que incrementa el riesgo de arritmias que ponen en riesgo la vida. En términos generales, los diuréticos tiazídicos y de asa causan hipopotasemia, en tanto que la espironolactona, eplerenona y triamtereno causan hipertotasemia.

**PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (CUADRO 227-4).** Los fármacos que interfiere con la activación excesiva del sistema RAA y el sistema nervioso adrenérgico pueden aliviar los síntomas de HF con disminución de la fracción de expulsión al estabilizar o revertir la remodelación cardiaca. En este sentido, los inhibidores de la ACE y los bloqueadores beta han surgido como la base del tratamiento moderno para HF con disminución de la fracción de expulsión.

**Inhibidores de la ACE.** Existe evidencia abrumadora de que los inhibidores de la ACE deben utilizarse en pacientes con o sin síntomas (figs. 227-3 y 227-4) con reducción de la fracción de expulsión (<40%). Los inhibidores de la ACE interfieren con el sistema renina-angiotensina al inhibir la enzima que participa en la conversión de angiotensina I o angiotensina II. Sin embargo, como los inhibidores de la ACE también



**FIGURA 227-3.** Metaanálisis de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión. **A.** Las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad de 5 966 pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión tratados con inhibidores de la ACE después de infarto miocárdico agudo (tres estudios). **B.** Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad de 12 763 pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión tratados con inhibidores de la ACE en cinco estudios clínicos, lo que incluye estudios después de infarto miocárdico. Los beneficios de los inhibidores de la ACE se observaron en etapas tempranas y persistieron por períodos prolongados. (Modificado de Flather et al: Lancet 355: / 575, 2000.)



**FIGURA 227-4.** ALGORITMO TERAPÉUTICO PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN. Una vez que se ha establecido el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca, es importante tratar la retención de líquidos antes de iniciar los inhibidores de la ACE a un ARB en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE. Los bloqueadores beta deben iniciarse después de haber tratado la retención de líquidos o de haber ajustado al alza la dosis de inhibidores de la ACE. Si el paciente permanece con síntomas puede añadirse un ARB, antagonistas de la aldosterona o digoxina para un "triple tratamiento". Debe añadirse la combinación de hidralazina/dinitrato de isosorbida en dosis fijas o un inhibidor de la ACE y bloqueadores beta en estadounidenses de raza negra con insuficiencia cardíaca de clases funcionales de la NYHA II a IV. Debe considerarse el tratamiento con dispositivos además del tratamiento farmacológico en los pacientes apropiados. HF, insuficiencia cardíaca; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista de los receptores de angiotensina; NYHA, New York Heart Association; CRT, tratamiento de resincronización cardíaca; ICD, desfibrilador cardiaco implantable.

Inhiben la cininasa II, pueden conducir a regulación ascendente de bradicinina, lo que puede incrementar aún más los efectos beneficiosos de la supresión de angiotensina. Los inhibidores de la ACE estabilizan la remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas, reducen la hospitalización y prolongan la supervivencia. La retención de líquidos puede atenuar los efectos de los inhibidores de la ACE, y por tanto es preferible utilizar la dosis óptima de diuréticos antes de iniciar los inhibidores de la ACE. Sin embargo, podría ser necesario reducir la dosis de diuréticos durante el inicio de los inhibidores de la ACE a fin de evitar la hipotensión sintomática. Los inhibidores de la ACE deben iniciarse en dosis bajas, seguidas de incremento gradual si no se toleran dosis más bajas. Las dosis de los inhibidores de la ACE deben incrementarse hasta que sean símilares a las que han demostrado eficacia en los estudios clínicos (cuadro 227-4). Dosis altas son más eficaces que las dosis bajas para la prevención de hospitalización.

**Efectos adversos.** La mayor parte de los efectos adversos se relaciona con la supresión del sistema renina-angiotensina. Durante el inicio del tratamiento puede ocurrir disminución de la presión arterial e hiperozoemia leve, que suelen ser bien tolerados y no necesitan la disminución en la dosis de inhibidores de la ACE. No obstante, si la hipotensión se acompaña de mareo o si hay disfunción renal grave, podría ser necesario reducir la dosis del inhibidor. La retención de potasio también puede ser problemática si el paciente recibe complementos de potasio o un diurético ahorrador de potasio. La retención de potasio que no responde a estas medidas podría necesitar reducción en la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la ACE relacionados con la potenciación de cíni-

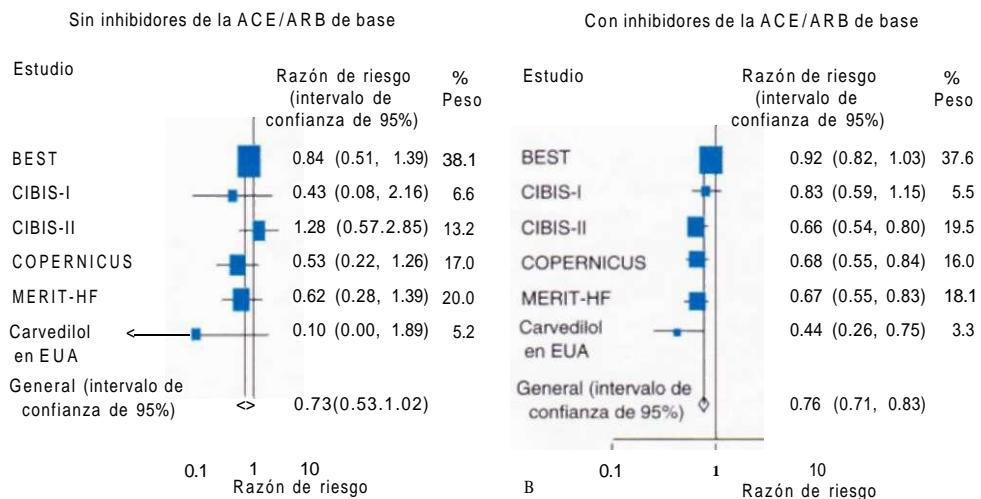
nas incluyen tos no productiva (10 a 15% de los pacientes) y angioedema (1% de los pacientes). En pacientes que no pueden tolerar los inhibidores de la ACE por las otoñadas o angioedema, los antagonistas de los receptores de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) son el tratamiento de primera línea (véase más adelante en este capítulo). Los pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE por la hipertotasemia o insuficiencia renal tal vez experimenten los mismos efectos secundarios con ARB. En estos casos debe valorarse la combinación de hidralazina con un nitrato oral (cuadro 227-4).

**Antagonistas de los receptores de angiotensina.** Estos fármacos son bien tolerados en pacientes que no aceptan inhibidores de la ACE a causa de la tos, manifestaciones cutáneas y angioedema. Deben utilizarse en pacientes con o sin síntomas con EF <40% que no toleran los inhibidores de la ACE por razones diferentes a hipertotasemia o insuficiencia renal (cuadro 227-4). Los inhibidores de la ACE y los ARB inhiben el sistema renina-angiotensina, pero lo hacen por diferentes mecanismos. Mientras que los primeros bloquean la enzima que participa en la conversión de angiotensina I a angiotensina II, los ARB bloquean los efectos de la angiotensina II sobre los receptores tipo 1 de angiotensina. Algunos estudios clínicos han demostrado beneficios terapéuticos por la adición de un ARB a un inhibidor de la ACE en pacientes con HF crónica. Cuando se administran en combinación con bloqueadores beta, los ARB revierten el proceso de remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas del paciente, previenen la hospitalización y prolongan la vida.

**Efectos adversos.** Los inhibidores de la ACE y los ARB tienen efectos similares sobre la presión arterial, función renal y potasio. Por tanto, los problemas de hipotensión sintomática, hiperozoemia o hipertotasemia son similares con ambos tipos de fármacos.

**Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta.** El tratamiento con bloqueadores beta constituye el principal avance del tratamiento de pacientes con disminución de la fracción de expulsión (fig. 227-5). Estos fármacos interfieren con los efectos nocivos de la activación sostenida del sistema nervioso adrenérgico por antagonismo competitivo en uno o más receptores adrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ). Aunque hay diversos beneficios potenciales al bloquear los tres receptores, la mayor parte de los efectos nocivos de la activación adrenérgica son mediados por receptores  $\beta_1$ . Cuando se administra en combinación con inhibidores de la ACE, los bloqueadores beta revierten el proceso de remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas del paciente, previenen la hospitalización y prolongan la vida. Por tanto, los bloqueadores beta están indicados para pacientes con HF sintomática o asintomática con disminución de la fracción de expulsión por debajo de 40 por ciento.

Al igual que el uso de los inhibidores de la ACE, los bloqueadores beta deben iniciarse en dosis bajas (cuadro 227-4), seguido por incrementos graduales en la dosis si se toleran bien dosis más bajas. La dosis de bloqueadores beta debe incrementarse hasta que se utilicen dosis similares a las que se han reportado como eficaces en los estudios clínicos (cuadro 227-4). No obstante, a diferencia de los inhibidores de la



ACE, los cuales deben ajustarse al alza con relativa rapidez, el ajuste de los bloqueadores beta no debe llevarse a cabo en intervalos menores a dos semanas, porque el inicio o incremento de la dosis de estos fármacos puede conducir a deterioro en la retención de líquidos como consecuencia de la supresión del apoyo adrenérgico al corazón y a la circulación. Así, es importante optimizar la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento con bloqueadores beta. Si hay empeoramiento de la retención de líquidos, probablemente se dé dentro de los tres a cinco días de iniciado el tratamiento, lo cual se manifestará como aumento ponderal, síntomas de empeoramiento del HF, o ambos. El aumento de la retención de líquido usualmente se contrarresta con mayores dosis de diuréticos. En algunos pacientes es posible reducir la dosis de bloqueadores beta.

Contrario a los reportes iniciales, los resultados de varios estudios clínicos sugieren que el tratamiento con bloqueadores beta es bien tolerado por la mayoría de los pacientes (>85%), lo que incluye aquellos con enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, neuropatía obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica. No obstante, hay un subgrupo de pacientes (10 a 15%) que continúan con intolerancia a los bloqueadores beta por la retención de líquidos o bien, por hipotensión o bradicardia sintomática.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos del uso de bloqueadores beta por lo general se relacionan con complicaciones predecibles que surgen de la interferencia con el sistema nervioso adrenérgico. Estas reacciones por lo general ocurren en el lapso de varios días de iniciado el tratamiento y casi siempre responden al ajuste de los medicamentos consumidos en forma simultánea, como se describió antes. El tratamiento con bloqueadores beta puede producir bradicardia o incrementar el bloqueo cardíaco. En consecuencia, la dosis de bloqueador beta debe reducirse si la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o si se desarrollan bloques cardíacos de segundo o tercer grado o hipotensión sintomática. Los bloqueadores beta no se recomiendan para pacientes con asma con el broncoespasmo activo. Los bloqueadores beta que también antagonizan los receptores pueden producir efectos vasodilatadores.

**Antagonistas de la aldosterona.** Aunque se clasifican como diuréticos ahorreadores de potasio, los fármacos que bloquean los efectos de la aldosterona (espironolactona o eplerenona) tienen efectos beneficiosos que son independientes de los efectos de estos fármacos sobre el equilibrio de sodio. Aunque la inhibición de la ACE puede reducir de manera transitoria la secreción de aldosterona, con el tratamiento crónico hay un rápido restablecimiento de las concentraciones de aldosterona a niveles similares de los encontrados antes de la administración de inhibidores de la ACE. En consecuencia, la administración de un antagonista de la aldosterona se recomienda para pacientes con clase funcional IV de la NYHA o clase III (antes clase IV) de insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión (<35%) y quienes reciben tratamiento estándar, lo que incluye diuréticos, inhibidores de la ACE y bloqueadores beta. La dosis de los antagonistas de la aldosterona debe incrementarse hasta que las dosis empleadas sean similares a las que han demostrado ser eficaces en estudios clínicos (cuadro 227-4).

**Efectos adversos.** El mayor problema por uso de antagonistas de aldosterona es el desarrollo de hiperpotasiemia que pone en riesgo la vida, la cual es más probable que ocurra en pacientes que reciben complementos de potasio o que padecen insuficiencia renal. Los antagonistas de la aldosterona no se recomiendan cuando las concentraciones séricas de creatinina son >2.5 mg/100 ml (o con depuración de creatinina <30 ml/min) o con concentraciones séricas de potasio >5.0 mmol/L. Puede desarrollarse ginecomastia dolorosa en 10 a 15% de los pacientes que usan espironolactona, en cuyo caso puede sustituirse con eplerenona.

**POBLACIONES ESPECIALES.** La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (cuadro 227-4) se recomienda como parte del tratamiento estándar en adición a los bloqueadores beta e inhibidores de la ACE para estadounidenses de raza negra con insuficiencia cardiaca con clases funcionales de la NYHA II a IV. El mecanismo exacto para el efecto de esta combinación se desconoce, pero se cree que es secundario a los efectos beneficiosos de NO sobre la circulación periférica. Estudios recientes sugieren que la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida puede ser más eficaz para pacientes con marcadores fenotípicos variantes (polimorfismos) para genes que codifican la sintasa de óxido nítrico endotelial (*nitric oxide synthase*, NOS3) y la sintasa de aldosterona.

**TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES QUE PERMANECEN SINTOMÁTICOS.** Como se mencionó antes, los inhibidores de la ACE (o los ARB) con la adición de un bloqueador beta son el tratamiento estándar de base para pacientes con HF y disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Debe valorarse el tratamiento farmacológico adicional en pacientes con síntomas persistentes o deterioro progresivo pese al tratamiento óptimo con inhibidores de la ACE y bloqueadores beta. Los fármacos que deben considerarse como parte del tratamiento adicional incluyen un ARB, espironolactona, la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida o

compuestos digitálicos. La elección óptima del tratamiento farmacológico adicional para mejorar aún más los resultados no se ha establecido con certeza. Así, la elección de un fármaco específico debe verse influida por consideraciones clínicas, lo que incluye la función renal, concentración sérica de potasio, presión arterial y grupo étnico. La combinación triple de un inhibidor de la ACE, un ARB y un antagonista de la aldosterona no debe emplearse por el alto riesgo de hiperpotasiemia.

La *digoxina* se recomienda para pacientes con disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo con fibrilación auricular concomitante, y debe valorarse para pacientes que tienen signos o síntomas de HF mientras reciben el tratamiento estándar, lo que incluye inhibidores de la ACE y bloqueadores beta. El tratamiento con digoxina por lo común se inicia y se mantiene con dosis de 0.125 a 0.25 mg/día. Para la gran mayoría de los pacientes, la dosis será de 0.125 mg/día, y la concentración sérica de digoxina debe encontrarse <1.0 ng/ml, en especial en pacientes de edad avanzada, aquellos con alteración de la función renal y pacientes con poca masa corporal. Dosis más elevadas (y concentraciones séricas) parecen tener menos efectos beneficiosos. No hay indicación para el uso de dosis de carga de digoxina al iniciar el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca.

**ANTICOAGULACIÓN Y TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO.** Los pacientes con HF tienen incremento del riesgo de sucesos tromboembólicos arteriales o venosos. En estudios clínicos de HF, la tasa de apoplejía varía de 1.3 a 2.4% por año. Se cree que la disminución de la función del ventrículo izquierdo favorece la estasis relativa de sangre en las cavidades cardíacas dilatadas, con incremento del riesgo de formación de trombos. El tratamiento con warfarina [razón internacional normalizada (*international Normalized Ratio*, INR) ideal de 2.0 a 3.0] se recomienda para pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular crónica o paroxística, o bien, con antecedente de embolia sistémica o pulmonar, lo que incluye apoplejía o isquemia cerebral transitoria. Los pacientes con miocardiopatía isquémica, sintomática o asintomática, e infarto miocárdico reciente extenso anterior o infarto miocárdico reciente con trombo documentado en ventrículo izquierdo, deben recibir tratamiento con warfarina (INR ideal de 2.0 a 3.0) para los primeros tres meses después del infarto miocárdico, a menos que existan contraindicaciones para su uso.

El ácido acetilsalicílico se recomienda para pacientes con HF, con cardiopatía isquémica para prevenir infarto miocárdico y muerte. Sin embargo, dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 u 81 mg) pueden ser preferibles por la preocupación de deterioro de la insuficiencia cardiaca con dosis más altas.

**TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS.** (Véase también cap. 226.) Ocurre fibrilación auricular en 15 a 30% de los pacientes con HF y es una causa frecuente de descompensación cardiaca. La mayor parte de antiarrítmicos, con excepción de amiodarona y dofetilida, tienen efectos inotrópicos negativos y son proarrítmicos. La amiodarona es un antiarrítmico de clase III que tiene poco o ningún efecto inotrópico negativo o efectos proarrítmicos y es eficaz contra la mayor parte de las arritmias supraventriculares. La amiodarona es el fármaco preferido para el restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal, y puede mejorar el éxito de la cardioversión eléctrica en pacientes con HF. La amiodarona incrementa las concentraciones de difenilhidantoinato y digoxina y prolonga el INR en pacientes que toman warfarina. Por tanto, a menudo es necesario reducir la dosis de estos fármacos hasta en 50% cuando se inicia el tratamiento con amiodarona. El riesgo de sucesos adversos como hipertiroidismo, hipotiroidismo, fibrosis pulmonar y hepatitis son relativamente bajos, en particular cuando se utilizan dosis bajas de amiodarona (100 a 200 mg/día).

Los desfibriladores cardíacos implantables (*implantable cardiac defibrillators*, ICD); véase más adelante en este capítulo) son muy eficaces en el tratamiento de recurrencias de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular en pacientes con HF con arritmias recurrentes y síncope cardiaco, y pueden utilizarse como único tratamiento o en combinación con amiodarona, con bloqueadores beta o con ambos (cap. 226). No es de utilidad el tratamiento de arritmias ventriculares con un antiarrítmico sin un desfibrilador cardíaco implantable.

**DISPOSITIVOS TERAPÉUTICOS. Resincronización cardíaca.** Casi 33% de pacientes con disminución de la fracción de expulsión y HF sintomática (clases funcionales III a IV de la NYHA) tienen duración del complejo QRS >120 ms. Este dato electrocardiográfico de conducción interventricular o intraventricular anormal se ha utilizado para identificar a pacientes con contracción ventricular asincrónica. Las consecuencias mecánicas de esta asincronía ventricular incluyen llenado ventricular subóptimo, reducción en la contractilidad del ventrículo izquierdo, duración prolongada de la insuficiencia mitral (y por tanto, mayor gravedad) y movimiento paradójico de la pared del tabique ventricular. La colocación de marcapasos biventriculares, también conocido como *tratamiento de resincronización cardíaca* (*cardiac synchronization therapy*, CRT), estimula ambos ventrículos en forma casi simultánea, lo que mejora la coordinación de la contracción ventricular y reduce la gravedad de la insuficiencia mitral. Cuando se añade CRT al tratamiento médico óptimo en pacientes con ritmo sinusal hay una disminución significativa en la mortalidad y hospitalización de pacientes, reversión de la remodelación y mejor calidad de vida y de la capacidad de esfuerzo. En consecuencia, se recomienda la CRT para pacientes con ritmo sinusal y fracción de expulsión <35%

1452 y QRS >120 ms y en aquellos que permanecen sintomáticos (NYHA III a IV) pese al tratamiento médico óptimo. No se han establecido los beneficios de CRT en pacientes con fibrilación auricular.

**Desfibriladores cardiacos implantables.** (Véase también el cap. 226.) La implantación profiláctica de un ICD en paciente con HF leve a moderada (clases funcionales II a III) ha mostrado reducción en la incidencia de muerte cardíaca súbita en individuos con miocardiopatía isquémica o no isquémica. En consecuencia, la implantación de un ICD debe considerarse en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional II o III con disminución de la fracción de expulsión <30 a 35% y que ya están recibiendo tratamiento óptimo de base, lo que incluye un inhibidor de la ACE (o un ARB), un bloqueador beta y un antagonista de la aldosterona. Un ICD puede combinarse con marcapasos biventricular en los pacientes apropiados.

**TRATAMIENTO DE HF CON CONSERVACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN (>40 A 50%).** Pese a la abundante información con respecto a la valoración y tratamiento de HF con disminución de la fracción de expulsión, no hay tratamientos demostrados o aprobados, ya sea farmacológicos o con dispositivos para el tratamiento de pacientes con HF con conservación de la fracción de expulsión. Por tanto, se recomienda que el tratamiento inicial se dirija, en la medida de lo posible, al proceso patológico subyacente (p. ej., isquemia miocárdica, hipertensión) asociado con la insuficiencia cardíaca con conservación de la fracción de expulsión. Los factores precipitantes, como taquicardia o fibrilación auricular, deben ser tratados tan pronto como sea posible mediante el control de la frecuencia cardíaca y el restablecimiento del ritmo sinusal cuando sea apropiado. La disnea puede tratarse al reducir el volumen sanguíneo total (restricción de sodio en la dieta y diuréticos), disminución del volumen sanguíneo central (nitratos) o al reducir la activación neurohormonal con inhibidores de la ACE, ARB, bloqueadores beta o combinación de los mismos. El tratamiento con diuréticos y nitratos debe iniciarse a dosis bajas para evitar la hipotensión y la fatiga.

**HF AGUDA.** Definición de una estrategia terapéutica apropiada. LOS objetivos terapéuticos para la HF aguda son: 1) estabilizar el daño hemodinámico que provocan los síntomas que llevaron a la hospitalización, 2) identificar y tratar los factores reversibles que precipitaron la descompensación y 3) restablecer un régimen ambulatorio eficaz que evite la progresión de la enfermedad y las recaídas. La mayor parte de los casos necesita hospitalización, a menudo en la unidad de cuidados intensivos [*intensive care unit, ICU*]. Deben realizarse esfuerzos para identificar las causas precipitantes como infecciones, arritmias, modificación del régimen alimentario, embolia pulmonar, endocarditis infecciosa, isquemia miocárdica oculta/infarto, tensión ambiental o emocional (cuadro 227-3), porque la eliminación de estos factores precipitantes es fundamental para lograr el éxito con el tratamiento.

Los dos determinantes hemodinámicos primarios de la HF aguda son la elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la disminución del gasto cardíaco. Con frecuencia, la disminución del gasto cardíaco se acompaña de incremento en la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance, SVR*) como consecuencia de la activación neurohormonal excesiva. Estos trastornos hemodinámicos pueden ocurrir aislados o en combinación, y por tanto los pacientes con HF aguda por lo común presentan uno de cuatro perfiles hemodinámicos básicos (fig. 227-6): presión de llenado normal del ventrículo izquierdo con perfusión normal (perfil A), elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con perfusión normal (perfil B),

elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con disminución de la perfusión (perfil C) y presiones de llenado normales o bajas del ventrículo izquierdo con hipoperfusión hística (perfil L).

En consecuencia, el método terapéutico para pacientes con HF aguda debe ajustarse para reflejar el estado hemodinámico del paciente. El objetivo debe ser, en la medida de lo posible, restablecer al paciente a un estado hemodinámico normal (perfil A). En muchos casos, el perfil hemodinámico del paciente puede establecerse con la exploración clínica. Por ejemplo, los pacientes con incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo pueden tener signos de retención de líquidos (estertores, distensión de las venas del cuello, edema periférico) y referirse como "con retención de líquidos", en tanto que los pacientes con disminución del gasto cardíaco y elevación de las SVR por lo general tienen hipoperfusión hística manifestada por extremidades frías en su porción distal, por lo que se les conoce como "fríos". Sin embargo, cabe hacer énfasis en que los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica podrían no tener estertores o evidencia de edema periférico al momento de la presentación inicial con descompensación aguda, lo cual puede conducir a la falta de identificación del incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. En estos pacientes, tal vez sea apropiado realizar vigilancia hemodinámica con penetración corporal.

Los pacientes sin congestión y con perfusión hística normal se conocen como "sin retención de líquidos (secos)" y "tibios", respectivamente. Cuando pacientes con HF aguda se presentan al hospital con un perfil A, sus síntomas a menudo son ocasionados por trastornos diferentes a HF (p. ej., enfermedad hepática o pulmonar o isquemia miocárdica transitoria). No obstante, con frecuencia, los pacientes con HF aguda presentan síntomas de congestión ["calientes y con retención de líquidos" (perfil B)], en cuyo caso está indicado el tratamiento del incremento de las presiones de llenado con diuréticos y vasodilatadores para disminuir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. El perfil B incluye a la mayoría de pacientes con edema pulmonar agudo. El tratamiento de este trastorno que pone en riesgo la vida se revisa en el capítulo 266.

Los pacientes también pueden presentar congestión y elevación significativa de las SVR con reducción del gasto cardíaco ["fríos y con retención de líquidos" (perfil C)]. En estos pacientes puede incrementarse el gasto cardíaco y reducirse las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con el uso de vasodilatadores intravenosos. Los fármacos inotrópicos intravenosos con acción vasodilatadora [dobutamina, dopamina en dosis bajas, milrinona (cuadro 227-5)] incrementan el gasto cardíaco al estimular la contractilidad miocárdica al tiempo que reducen la carga funcional al corazón.

Los pacientes con perfil L ("fríos y sin retención de líquidos") deben ser valorados con cuidado mediante cateterismo de cavidades derechas del corazón en busca de elevación oculta de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Si dichas presiones se encuentran bajas [presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (*pulmonary capillary wedge pressure, PCWP*) <12 mmHg], puede considerarse la administración cuidadosa de líquidos. Los objetivos terapéuticos adicionales dependen de la situación clínica. El tratamiento para lograr los objetivos antes mencionados podría no ser posible en algunos pacientes, en particular si tienen disfunción desproporcionada del ventrículo derecho o si desarrollan síndrome cardiorrenal, en el cual la función renal se deteriora con la diuresis energética. Ocurre disfunción renal progresiva en casi 25% de los pacientes hospitalizados con HF y se asocia con estancia hospitalaria prolongada y tiene altas tasas de mortalidad después del alta.

#### Tratamiento farmacológico de HF aguda. (Cuadro 227-5.)

CUADRO 227-5 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

	Dosis de inicio	Dosis máxima
<b>Vasodilatadores</b>		
Nitroglicerina	20 pg/mín	40-400 pg/min
Nitroprussiato	10 pg/min	30-350 pg/min
Nesiritida	Dosis rápida de 2 pg/kg	0.01-0.03 pg/kg/min*
<b>Inotrópicos</b>		
Dobutamina	1-2 pg/kg/mín	2-10 pg/kg/min*
Milrinona	Dosis rápida de 50 pg/kg	0.1-0.75 pg/kg/min*
Dopamina	1-2 pg/kg/mín	2-4 pg/kg/min^
Levosimendan	Dosis rápida de 12 pg/kg	0.1-0.2 pg/kg/mín*
<b>Vasoconstrictores</b>		
Dopamina para la hipotensión	5 pg/kg/min	5-15 pg/kg/min
Adrenalina	0.5 pg/kg/min	50 pg/kg/min
Fenilefrina	0.3 pg/kg/min	3 pg/kg/min
Vasopresina	0.05 U/min	0.1-0.4 U/min

\*Por lo general <4 pg/kg/minuto.

^Los fármacos inotrópicos también podrían tener propiedades vasodilatadoras.

\*Aprobado fuera de Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.

¿Incremento de las presiones de llenado de LV?	
No	No
i CO?	Perfil A "Caliente y sin retención de líquidos"
T SVR?	Perfil B "Caliente y con retención de líquidos"
Sí	Perfil L "Seco y sin retención de líquidos"
	Perfil C "Frío y con retención de líquidos"

FIGURA 227-6. Perfiles hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. La mayoría de los pacientes pueden clasificarse en uno de cuatro perfiles hemodinámicos al realizar exploraciones breves al lado de la cama, lo que incluye exploración de las venas del cuello, campos pulmonares y porción distal de las extremidades. Puede obtenerse una información hemodinámica más definitiva al realizar vigilancia hemodinámica con penetración corporal, en particular si el paciente tiene enfermedad grave o si las manifestaciones clínicas son poco claras. Esta clasificación hemodinámica proporciona una guía útil para elegir el tratamiento óptimo inicial de la insuficiencia cardíaca aguda. LV, ventrículo izquierdo; CO, gasto cardíaco (*cardiac output*); SVR, resistencia vascular sistémica. (Modificado de Grady et al: Circulation 102:2443,2000)

**Vasodilatadores.** Despues de los diuréticos, los vasodilatadores intravenosos son los medicamentos más útiles para el tratamiento de HF aguda. Mediante la estimulación de la ciclosa de guanilato en las células de músculo liso, la nitroglicerina, nitróprusiato y nesiritida ejercen efectos vasodilatadores sobre la resistencia arterial y los vasos de capacitancia venosa, lo que ocasiona reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, reducción de la insuficiencia mitral y mejoría del gasto cardíaco anterogrado, sin incremento en la frecuencia cardiaca o en la producción de arritmias.

La **nitroglicerina** intravenosa por lo general inicia en dosis de 20 µg/min y se incrementa en 20 µg hasta que mejoran los síntomas del paciente o disminuye la PCWP a 16 mmHg sin reducción de la presión sistólica por debajo de 80 mmHg. El efecto secundario más común de los nitratos intravenosos u orales es la cefalea, que cuando es leve, puede tratarse con analgésicos y a menudo se resuelve con la continuación del tratamiento.

El **nitróprusiato** por lo general se inicia en dosis de 10 µg/min y se incrementa en 10 a 20 µg cada 10 a 20 min, según se tolere, con los mismos objetivos hemodinámicos descritos antes. La rapidez de inicio y término de su acción, con una semivida cercana a 2 min, facilita el establecimiento del nivel de vasodilatación óptimo del paciente en la ICU. La principal limitación del nitróprusiato es la producción de cianuro, que se presenta sobre todo con manifestaciones gastrointestinales y del sistema nervioso central. Es más probable que se acumule cianuro en pacientes con disminución de la perfusión hepática y disminución de la función hepática por bajo gasto cardíaco, y es más probable que se desarrolle en pacientes que reciben más de 250 µg/min por más de 48 h. Una probable intoxicación por cianuro se trata con la disminución o interrupción del goteo de nitróprusiato. La administración de nitróprusiato y nitroglicerina por períodos prolongados (>48 h) se asocia con tolerancia hemodinámica.

La **nesiritida** es el vasodilatador más novedoso, y es una forma recombinante de péptido natriurético encefálico (BNP); es un péptido endógeno secretado sobre todo en el ventrículo izquierdo en respuesta al incremento de la tensión parietal. La nesiritida se administra en dosis rápida (2 µg/kg) seguida por un goteo en dosis fija (0.01 a 0.03 µg/kg/min). La nesiritida reduce de manera eficaz las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y mejora los síntomas durante el tratamiento de HF aguda. La cefalea es menos común con nesiritida que con nitroglicerina. Aunque se conoce como **péptido natriurético**, la nesiritida no se ha asociado con mayor diuresis cuando se utiliza sola en estudios clínicos. Sin embargo, parece potenciar los efectos de diuréticos administrados en forma simultánea, de manera tal que la dosis de diuréticos necesarios puede ser un poco menor.

La hipotensión es el efecto secundario más común de los tres fármacos vasodilatadores, aunque es menor con nesiritida. La hipotensión con frecuencia se asocia con bradicardia, en particular cuando se utiliza nitroglicerina. Los tres fármacos pueden causar vasodilatación arterial pulmonar, que conduce a mayor hipoxia en pacientes con anomalías de la ventilación/perfusión.

**Fármacos inotrópicos.** Los inotrópicos positivos producen beneficios hemodinámicos directos al estimular la contractilidad cardíaca, así como al producir vasodilatación periférica. En conjunto, estos efectos hemodinámicos producen mejoría en el gasto cardíaco y reducción en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

La **dobutamina** es el fármaco inotrópico utilizado con mayor frecuencia para el tratamiento de HF aguda; ejerce sus efectos mediante la estimulación de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , con poco efecto sobre los receptores  $\alpha_1$ . La dobutamina se administra en goteo continuo, con una velocidad inicial de goteo de 1 a 2 µg/kg/min. Dosis más altas (>5 µg/kg/min) con frecuencia son necesarias para hipoperfusión grave, sin embargo se añade poco beneficio al incrementar la dosis por arriba de 10 µg/kg/min. Los pacientes mantenidos con goteo por más de 72 h por lo general desarrollan taquifiliaxia y necesitan incremento de la dosis.

La **milrinona** es un inhibidor de la fosfodiesterasa III que incrementa las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) al inhibir su degradación. Actúa en forma sinérgica con agonistas adrenérgicos beta para lograr un incremento adicional en el gasto cardíaco en comparación con un fármaco solo, y puede ser más eficaz que la dobutamina para incrementar el gasto cardíaco en presencia de bloqueadores beta. La milrinona también puede administrarse en dosis rápida de 0.5 µg/kg/min, seguida por goteo continuo a una velocidad de 0.1 a 0.75 µg/kg/min. La milrinona es un vasodilatador más eficaz que la dobutamina, y por tanto produce mayor reducción en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, aunque tiene un mayor riesgo de hipotensión.

El uso a corto plazo de fármacos inotrópicos produce beneficios hemodinámicos, pero estos fármacos tienen mayor propensión a causar taquiarritmias y sucesos isquémicos que los vasodilatadores. Por tanto, los fármacos inotrópicos se utilizan en forma más apropiada en situaciones clínicas en las cuales los vasodilatadores y diuréticos no son de utilidad, por ejemplo en pacientes con hipoperfusión sistémica o choque cardíogeno, en pacientes que necesitan apoyo hemodinámico de corta duración después de infarto miocárdico o intervención quirúrgica, en pacientes que esperan trasplante cardíaco o bien, como tratamiento paliativo en pacientes con HF avanzada. Si los pacientes necesitan el uso sostenido de fármacos inotrópicos intravenosos, debe ponerse especial atención al uso de un ICD para atender los posibles efectos proarrítmicos de estos fármacos.

**Vasoconstrictores.** Estos fármacos se utilizan para apoyar la presión arterial sistémica en pacientes con HF. De los tres fármacos utilizados con mayor frecuencia (cuadro 227-5), la dopamina suele ser el tratamiento de primera elección en situaciones donde se necesitan apoyos inotrópico y presor leves. La dopamina es una catecolamina endógena que estimula los receptores  $\alpha_1$  y dopamínergicos ( $\alpha_2$  y  $\beta_1$ ) en el corazón y circulación. Los efectos de la dopamina dependen de las dosis; dosis bajas (<2 µg/kg/min) estimulan los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y causan vasodilatación de la vasculatura esplánica y renal. Dosis moderadas (2 a 4 µg/kg/min) estimulan los receptores  $\beta_1$  e incrementan el gasto cardíaco con poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca o SVR. Con dosis más altas (>5 µg/kg/min) los efectos de la dopamina sobre los receptores  $\alpha_1$  sobrepasan a los receptores dopamínergicos y sobreviene vasoconstricción, lo que incrementa las SVR, la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca.

La dopamina también causa liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas, lo que por sí mismo causa estimulación de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  con incremento de la presión arterial. La dopamina es más útil en el tratamiento de pacientes con HF con disminución del gasto cardíaco e hipoperfusión hística (perfil C). Puede proporcionarse apoyo significativo adicional inotrópico y sobre la presión arterial con la administración de adrenalina, fenilefrina y vasopresina (cuadro 227-5); sin embargo, el uso prolongado de estos fármacos puede ocasionar insuficiencia hepática y renal y causar gangrena de las extremidades. Por tanto, estos fármacos no deben administrarse con excepción de situaciones de verdadera urgencia.

**Intervenciones mecánicas y quirúrgicas.** Si las intervenciones farmacológicas no estabilizan una HF resistente al tratamiento, las intervenciones mecánicas y quirúrgicas pueden proporcionar apoyo circulatorio eficaz. Éstas incluyen globo de contrapulsación intraaórtica, dispositivos de asistencia del ventrículo izquierdo y trasplante cardíaco (cap. 228).

**Planificación del alta hospitalaria.** La educación del paciente tiene lugar durante toda la hospitalización, con énfasis específico en el estado hídrico y salino mediante la medición diaria de peso, además de establecer horarios para los medicamentos. La mayoría de pacientes hospitalizados con HF pueden estabilizarse y obtener un buen nivel funcional con un régimen farmacológico oral diseñado para mantener la estabilidad, pero 30 a 50% de los pacientes dados de alta con diagnóstico de HF presentan una nueva hospitalización en tres a seis meses. Existen múltiples razones para una nueva hospitalización, pero quizás la más frecuente incluya la incapacidad para satisfacer los criterios de alta. Los criterios de alta deben incluir al menos 24 h de estabilidad en el estado hídrico, presión arterial y función renal con un régimen farmacológico oral planificado para su aplicación en el hogar. Los pacientes no deben tener disnea o hipotensión sintomática en reposo, durante el aseo y al caminar en las áreas hospitalarias.

## COR PULMONAL

### DEFINICIÓN

El cor pulmonal, a menudo conocido como *corazón pulmonar* o *cardiopatía pulmonar*, se define como la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV) en respuesta a enfermedades de la vasculatura pulmonar o del parénquima pulmonar. En la antigüedad, esta definición excluía a las cardiopatías congénitas y aquellas enfermedades en las cuales hay insuficiencia de las cavidades derechas del corazón como consecuencia de la disfunción de las cavidades cardíacas izquierdas.

### CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía pulmonar se desarrolla en respuesta a cambios agudos o crónicos en la vasculatura pulmonar, en el parénquima pulmonar o en ambos y que son suficientes para causar hipertensión pulmonar. Es difícil conocer la verdadera prevalencia de cardiopatía pulmonar por dos razones. En primer lugar, no todos los casos de neumopatía crónica desarrollan cardiopatía pulmonar y, en segundo lugar, existe una relativa insensibilidad de la exploración física y de los exámenes de laboratorio para diagnosticar hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar. No obstante, avances recientes en el Doppler/ecocardiografía bidimensional y en los marcadores biológicos (BNP) han facilitado la detección de la cardiopatía pulmonar.

Una vez que el paciente con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad vascular pulmonar desarrolla cardiopatía pulmonar, su pronóstico empeora. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) y la bronquitis crónica causan casi 50% de los casos de cardiopatía pulmonar en Estados Unidos (cap. 254), pero cualquier enfermedad que afecta la vasculatura pulmonar (cap. 244) o el parénquima pueden ocasionar la referida cardiopatía. En el cuadro 227-6 se proporciona una lista de enfermedades comunes que la producen. A diferencia de COPD, la elevación en la

**Enfermedades que producen vasoconstricción por hipoxia**

Bronquitis crónica  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Fibrosis quística  
Hipoventilación crónica  
Obesidad  
Enfermedad neuromuscular  
Disfunción de la pared torácica  
Vivir en grandes altitudes

**Enfermedades que causan obstrucción del lecho vascular pulmonar**

Tromboembolia pulmonar recurrente  
Hipertensión pulmonar primaria  
Enfermedad venooclusiva  
Colagenopatías  
Neumopatía inducida por fármacos

**Enfermedades que causan trastornos parenquimatosos**

Bronquitis crónica  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Bronquiectasias  
Fibrosis quística  
Neumocionosis  
Sarcoidosis  
Fibrosis pulmonar idiopática

presión de la arteria pulmonar parece ser sustancialmente más elevada en la neumopatía intersticial (cap. 255), en la cual hay una correlación inversa entre la presión de la arteria pulmonar y la capacidad de difusión para el monóxido de carbono, así como para la supervivencia del paciente. Los trastornos de la respiración relacionados con el sueño, que durante algún tiempo se consideraron uno de los principales mecanismos para cardiopatía pulmonar, rara vez causan por sí mismos hipertensión pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho (RV). La combinación de COPD e hipoxemia diurna asociada son necesarios para causar la hipertensión pulmonar sostenida en la apnea obstructiva del sueño (cap. 259).

**FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS BÁSICOS**

Muchos trastornos pueden producir cardiopatía pulmonar, pero el mecanismo fisiopatológico más común en cada caso es la hipertensión pulmonar suficiente para producir dilatación del RV, con o sin el desarrollo de hipertrofia concomitante de dicho ventrículo. Las consecuencias sistémicas de la cardiopatía pulmonar se relacionan con la alteración en el gasto cardíaco y con la homeostasis de sal y agua. Desde el punto de vista anatómico, el ventrículo derecho es una cavidad distensible, de pared delgada, que es más apropiada para manejar sobrecarga de volumen que sobrecarga de presión. Así, la sobrecarga sostenida de presión impuesta por la hipertensión pulmonar y por el incremento en la resistencia vascular pulmonar finalmente produce insuficiencia del ventrículo derecho.

La respuesta del RV a la hipertensión pulmonar depende de la rapidez de instalación y gravedad de la sobrecarga de presión. La cardiopatía pulmonar aguda a menudo ocurre después de un estímulo súbito y grave (p. ej., embolia pulmonar masiva), con dilatación e insuficiencia del ventrículo derecho pero sin hipertrofia (cap. 256). Sin embargo, la cardiopatía pulmonar crónica se asocia con evolución más lenta y con hipertensión pulmonar progresiva que produce dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. La gravedad de la hipertensión arterial pulmonar y el inicio de la insuficiencia del RV se ve influida por múltiples factores que ocurren en forma intermitente, lo que incluye hipoxia secundaria a la alteración en el intercambio gaseoso, hipercapnia y acidosis, así como alteraciones en la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho que se ven afectadas por el esfuerzo, frecuencia cardíaca, policitemia o incremento en la retención de sal por una reducción en el gasto cardíaco (fig. 227-2). En el capítulo 244 se revisan los mecanismos más comunes que producen hipertensión pulmonar, lo que incluye vasoconstricción, activación de la cascada de coagulación y obstrucción de los vasos arteriales pulmonares.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

**Síntomas.** Los síntomas de cardiopatía pulmonar crónica por lo general se relacionan con neumopatía subyacente. La disnea es el síntoma más común, que suele ser consecuencia del incremento del trabajo respiratorio por los cambios en el rebote elástico de los pulmones (neumopatías fibrosantes) o

alteración de la mecánica respiratoria (p. ej., distensión pulmonar excesiva en casos de COPD); ambos pueden ser agravados por el incremento del estímulo respiratorio por la hipoxia. La hipoxia que ocurre en las enfermedades pulmonares es consecuencia de la reducción en la permeabilidad capilar, pérdida de la relación entre la ventilación y perfusión y en ocasiones por cortocircuitos intracardiacos o intrapulmonares.

La ortopnea y la disnea paroxística nocturna rara vez son síntomas de HF derecha aislada. Sin embargo, cuando se presentan, estos síntomas por lo general reflejan el incremento del trabajo respiratorio en decúbito dorsal como consecuencia de la limitación en el movimiento diafragmático. Los esfuerzos relacionados con el síncope o la tos pueden ocurrir en pacientes de cardiopatía pulmonar con hipertensión pulmonar grave, por la incapacidad del RV para suministrar cantidades adecuadas de sangre a las cavidades cardíacas izquierdas. El dolor abdominal y la ascitis que ocurren con la cardiopatía pulmonar son similares a la insuficiencia cardíaca derecha que sobreviene en HF crónica. El edema de las extremidades inferiores puede ser consecuencia de la activación neurohormonal, la elevación de las presiones del ventrículo derecho, incremento en las concentraciones de dióxido de carbono e hipoxia, las cuales pueden producir vasoconstricción periférica y edema. Los síntomas de cardiopatía pulmonar aguda con embolia pulmonar se revisan en el capítulo 256.

**Signos.** Muchos de los signos que se encuentran en la cardiopatía pulmonar también están presentes en pacientes de HF con disminución de la fracción de expulsión, lo que incluye taquipnea, aumento de las presiones venosas yugulares, hepatomegalia y edema de las extremidades inferiores. Los pacientes pueden tener ondas v prominentes en el pulso venoso yugular como consecuencia de la insuficiencia tricuspídea. Otros signos cardiovasculares incluyen choque de punta intenso del RV sobre el borde esternal izquierdo o en el epigastrio. Puede auscultarse un chasquido de expulsión sistólica pulmonar sobre el lado izquierdo y superior del esternón. El incremento en la intensidad del soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea con la inspiración ("signo de Carvalho") puede desaparecer conforme empeora la insuficiencia del ventrículo derecho. La cianosis es una manifestación tardía en la cardiopatía pulmonar y es consecuencia de la reducción del gasto cardíaco junto con vasoconstricción sistémica y pérdida de la relación ventilación/perfusión en los pulmones.

**DIAGNÓSTICO**

La causa más común de insuficiencia cardíaca derecha no son las enfermedades parenquimatosas o vasculares pulmonares, sino la insuficiencia cardíaca izquierda. Por tanto, es importante valorar al paciente en busca de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. El ECG en la hipertensión pulmonar grave muestra una P pulmonar, desviación del eje eléctrico del corazón a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho. La exploración radiográfica del tórax puede mostrar aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal, de los vasos hiliares y de la porción descendente de la arteria pulmonar derecha. La tomografía helicoidal de tórax es útil en el diagnóstico de enfermedad tromboembólica aguda; sin embargo, la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar es el método más fiable para establecer el diagnóstico de *enfermedad tromboembólica crónica* (cap. 256). La tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) de tórax de alta resolución es el método más preciso para el diagnóstico de enfisema y neumopatía intersticial.

La ecocardiografía bidimensional es útil para la medición del grosor del ventrículo derecho y de las dimensiones de las cavidades cardíacas, así como de la anatomía de las válvulas pulmonar y tricuspíde. El tabique interventricular puede presentar movimiento paradójico durante la sístole en presencia de hipertensión pulmonar. Como se mencionó, la ecocardiografía Doppler puede utilizarse para valorar las presiones arteriales pulmonares. La resonancia magnética nuclear (*MRI*) también es útil para valorar la estructura y función del ventrículo derecho, en particular en pacientes con dificultades para obtener imágenes con la ecocardiografía bidimensional a causa de la neumopatía grave. El cateterismo de las cavidades derechas del corazón es útil para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar y para excluir la elevación de las presiones de las cavidades izquierdas (medidas con PCWP) como una causa de la insuficiencia cardíaca. Las concentraciones de BNP y de BNP N-terminal se elevan en pacientes de cardiopatía pulmonar secundaria a distensión del ventrículo derecho y pueden elevarse en forma espectacular en la embolia pulmonar aguda.

**COR PULMONALE**

El objetivo terapéutico primario de la cardiopatía pulmonar se dirige a la enfermedad pulmonar subyacente, porque esto produce disminución en la resistencia vascular

pulmonar y alivia la sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho. La mayor parte de las enfermedades pulmonares que producen cardiopatía pulmonar crónica suelen estar muy avanzadas y, por tanto, son menos susceptibles de tratamiento. Los principios terapéuticos generales incluyen la reducción del trabajo respiratorio por medio de ventilación mecánica sin penetración corporal, broncodilatación y administración de esteroides, así como el tratamiento de las infecciones subyacentes (caps. 254 y 255). La oxigenación adecuada (saturación de oxígeno >90 a 92%) también reducirá la resistencia vascular pulmonar, así como las demandas sobre el ventrículo derecho. Los pacientes deben recibir transfusión si están anémicos, y debe realizarse flebotomía para reducir la presión arterial pulmonar si el hematocrito rebasa 65 por ciento.

Los diuréticos son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha, y las indicaciones para su uso son similares a las de HF crónica. Un inconveniente del uso crónico de diuréticos es que pueden ocasionar reducción del volumen circulante, alcalosis y deterioro de la hipercapnia. La digoxina tiene beneficios inciertos en el tratamiento del cor pulmonale y puede producir arritmias en situaciones con hipoxia hística y acidosis. Por tanto, si se administra digoxina, debe administrarse en dosis bajas y vigilarse en forma cuidadosa. **El tratamiento de la cardiopatía pulmonar aguda que ocurre con embolia pulmonar se describe en el capítulo 256. El tratamiento de la hipertensión pulmonar se revisa en el capítulo 244.**

## 228

### Trasplante de corazón y circulación asistida a mediano y largo plazos

Sharon A. Hunt

La insuficiencia cardíaca avanzada o terminal constituye una secuela cada vez más frecuente de la identificación y utilización amplia de medidas de eficacia creciente aplicadas tanto para atenuar las etapas iniciales de las cardiopatías como a evitar la muerte repentina que pueden causar (cap. 227). Al identificar a una persona con insuficiencia cardíaca terminal o rebelde, el médico debe escoger entre proponer medidas humanitarias para mejorar la calidad de vida hasta la muerte o recomendar medidas heroicas para prolongar la existencia. En el caso de la persona relativamente joven y sin más enfermedades graves, la segunda pudiera ser una opción razonable. Las opciones terapéuticas actuales están limitadas al trasplante cardíaco (con la opción de asistencia cardíaca mecánica como un "puente" para el trasplante) o (por lo menos en teoría) la opción de la asistencia mecánica permanente a la circulación.

#### TRASPLANTE DE CORAZÓN

En el decenio de 1960 se crearon técnicas operatorias para el trasplante ortotópico del corazón, que comenzaron a aplicarse a la práctica clínica en 1967. Tal metodología no tuvo aceptación clínica muy amplia hasta que se introdujo la inmunodepresión "moderna", más eficaz, a principios del decenio de 1980. Hacia el decenio de 1990 la demanda de corazones transplantados fue satisfecha, y luego superó el abastecimiento disponible de donadores y se niveló más o menos en 4 000 trasplantes cardíacos cada año en todo el mundo, de acuerdo con los datos de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Ulteriormente, la actividad de trasplante cardíaco en Estados Unidos se ha mantenido estable en alrededor de 2 200 por año, pero ha disminuido algo la actividad mundial notificada a este registro. Esta declinación aparente en las cifras obedece al hecho de que en Estados Unidos la notificación es obligatoria desde el punto de vista legal, pero no en otras partes, y diversos países han iniciado sus propias bases de datos.

#### TÉCNICA OPERATORIA

Se extraen el corazón del donante y el del receptor en operaciones casi idénticas, en que se efectúan incisiones en las aurículas y el tabique interauricular al nivel mesoauricular (se deja en su sitio la porción posterior de la aurícula) y el corte abarca los grandes vasos exactamente por arriba de las válvulas semilunares. El corazón donado por lo común se obtiene por métodos anatómicos, idénticos, tarea que realiza un segundo grupo quirúrgico, y la pieza es transportada desde el hospital en que se extrajo, dentro de un recipiente con solución salina helada, hasta unirla mediante anastomosis al receptor, en una

#### LECTURAS ADICIONALES

- ASHRAFIAN H et al: Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 116:434, 2007  
 BARDY GH et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352:225, 2005  
 CHAPMAN HA: Disorders of lung matrix remodeling. *J Clin Invest* 113:148, 2004  
 CLELAND JG et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539, 2005  
 FRIEDRICH EB, BOHM M: Management of end stage heart failure. *Heart* 93:626, 2007  
 KESSLER R et al: "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:219, 2001  
 MANN DL, BRISTOW MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 111:2837, 2005  
 MAZHARI R, HARE JM: Advances in cell-based therapy for structural heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 49:387, 2007  
 MOSTERD A, HOES AW: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93:1137, 2007  
 PENGO V et al: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350:2257, 2004

posición anatómica ortotópica normal. La única modificación de la técnica operatoria en años recientes, desde que se describió originalmente, ha sido cambiar la anastomosis auricular derecha, hasta el nivel de las venas cava superior e inferior, a fin de conservar mejor la geometría de dicha cavidad (aurícula derecha) y evitar arritmias auriculares. Ambos métodos de implante dejan al receptor con el corazón quirúrgicamente desnervado que no reacciona a los estímulos simpáticos o parasimpáticos directos, pero sí lo hace a las catecolaminas de la sangre circulante. Las respuestas fisiológicas del corazón desnervado a las exigencias que impone el ejercicio son atípicas, pero aun así, adecuadas para lograr una actividad física normal.

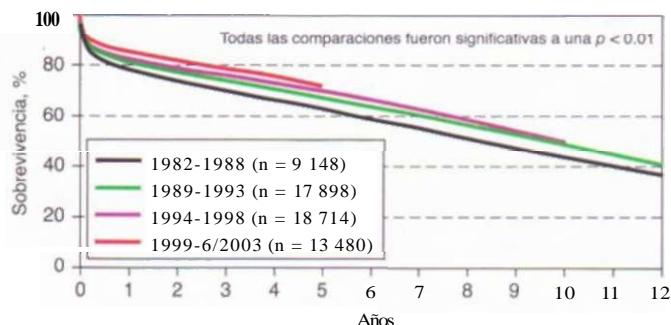
#### SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS DONADOS

En Estados Unidos, la asignación de órganos donados se hace bajo la supervisión de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS), organización privada que labora bajo contrato con el gobierno federal. Para la asignación de corazones donados, el país se ha dividido en 11 regiones geográficas. La asignación del órgano donado dentro de una región se decide con arreglo a un sistema de prioridades que toma en consideración: 1) la gravedad de la enfermedad; 2) la distancia geográfica desde el sujeto donante, y 3) el tiempo que ha estado el enfermo en la lista de espera. El límite fisiológico de unas 3 h de "isquemia" (lapso en que el corazón está fuera del cuerpo) impide la cobertura nacional de la demanda de corazones para alijo. El diseño del sistema mencionado se renueva cada año, teniendo en cuenta los aportes de diversos elementos que lo constituyen, como las familias de los donantes y los trasplantólogos profesionales.

En la actualidad, la mayor prioridad considerando la gravedad de la enfermedad se asigna a los pacientes que requieren hospitalización en el centro de trasplante para apoyo inótropo intravenoso con un catéter en la arteria pulmonar colocado para la vigilancia hemodinámica o a pacientes que requieren apoyo circulatorio mecánico [es decir, bomba con globo intraaórtico (*intra-aortic balloon pump*, IABP), y dispositivo de asistencia ventricular derecha o izquierda (*right ventricular assist device*, RVAD; *left ventricular assist device*, LVAD), oxigenación mediante membrana extracorporeal (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) o ventilación mecánica]. La segunda prioridad máxima se otorga a los pacientes que requieren apoyo inótropo constante, pero que no tienen colocado un catéter en la arteria pulmonar. Todos los demás pacientes tienen prioridad de acuerdo con su programación en la lista de espera, y la compatibilidad que se considera es la de grupo sanguíneo ABO y la compatibilidad general en la talla corporal, aunque algunos pacientes que son "presensibilizados" y tienen anticuerpos anti-HLA persistentes (por lo general mujeres multíparas o pacientes que han recibido múltiples transfusiones previas) se someten a pruebas de compatibilidad cruzada prospectivas con el donador.

#### INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La insuficiencia cardíaca es una causa cada vez más frecuente de muerte, particularmente en los ancianos. Casi todos los enfermos que han alcanzado la



**FIGURA 228-1. Trasplante cardíaco en el adulto.** Análisis de Kaplan-Meier. Sobrevida actuarial para trasplantes cardíacos realizados entre 1982 y 2003 según época de trasplante. (*J Heart Lung Transplant* 24:945, 2005. Datos publicados con autorización de la International Society for Heart and Lung Transplantation.)

llamada categoría de la etapa D, es decir insuficiencia terminal rebelde, son tratados de manera adecuada con medidas humanitarias hasta que mueren (cuidados paliativos). Un subgrupo de esos pacientes, más jóvenes y que no tienen otras enfermedades notables coexistentes, pudiera considerarse elegible para el trasplante de corazón. Los criterios exactos varían con el centro, pero por lo común toman en consideración la edad fisiológica de la persona y la existencia de otras enfermedades como las de tipo periférico o cerebrovasculares, obesidad, diabetes, cáncer o infección crónica.

## RESULTADOS

El registro organizado por la ISHLT ha recopilado desde 1982 a nivel mundial y en Estados Unidos las tasas de supervivencia después de trasplante de corazón. La actualización más reciente indica una supervivencia de 83 y 76%, uno y tres años después del trasplante, o un promedio de vida después del injerto de 9.3 años (fig. 228-1). La calidad de vida de los operados por lo común ha sido excelente y más de 90% de los enfermos incluidos en el registro han recuperado sus funciones normales y sin limitaciones después del trasplante.

## INMUNODEPRESIÓN

Los regímenes médicos utilizados para suprimir la reacción inmunitaria normal a un órgano sólido implantado como alioinjerto varían con el centro y están en evolución constante, conforme se introducen agentes más eficaces con mejores perfiles de reacciones adversas y menores efectos tóxicos. Todos los regímenes utilizados son inespecíficos y logran una hiporreactividad general a los antígenos heterólogos y no una hiporreactividad con especificidad de donante y todos causan la predisposición concomitante, e indeseable, a infecciones y cánceres. Casi todos los programas de trasplante de corazón utilizan un régimen con tres fármacos que comprende un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), un inhibidor de la proliferación o la diferenciación de linfocitos T (azatioprina, mofetilo de micofenolato o sirolimús) y por lo menos un ciclo inicial breve de glucocorticoides. Muchos programas también incluyen un ciclo de inducción inicial con anticuerpos monoclonales o policlonales contra los linfocitos T en el perioperatorio, a fin de disminuir la frecuencia o la intensidad de rechazo temprano después del injerto. Entre los anticuerpos monoclonales de introducción más reciente están daclizumab y basiliximab, que bloquean al receptor de interleucina 2 y pueden evitar el rechazo del alioinjerto, sin originar una inmunodepresión global adicional.

El diagnóstico de rechazo del alioinjerto de corazón por lo común se hace por medio de la biopsia endomiocárdica, en general como parte de un sistema de vigilancia, o en respuesta al deterioro clínico. Se lleva a cabo vigilancia mediante biopsia con regularidad en la mayor parte de los programas durante el primer año después de la operación y durante los primeros cinco años en muchos programas. El tratamiento consiste en intensificar la inmunodepresión, cuya duración y gradación dependen de la intensidad del rechazo.

## PROBLEMAS DE TRATAMIENTO DE LA FASE TARDÍA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Un número creciente de personas con corazones injertados viven años después de la operación y así constituyen una población con problemas de tratamiento a largo plazo.

**Arteriopatía coronaria en el alioinjerto.** A pesar de que el corazón donado proviene de personas jóvenes, quienes reciben un alioinjerto tienden a desarrollar enfermedad de arterias coronarias (*coronary artery disease, CAD*); por

lo regular, se trata de un trastorno difuso, concéntrico y longitudinal, muy distinto al de CAD ateroesclerótica "convencional", que es más focal y a menudo excéntrica. Es muy probable que la causa fundamental sea la lesión principalmente inmunitaria del endotelio vascular, pero diversos factores de riesgo influyen en su presentación y evolución e incluyen factores no inmunitarios como dislipidemia, diabetes e infección por citomegalovirus (CMV). Cabe esperar que modalidades inmunosupresoras más nuevas y mejores reduzcan la frecuencia y la repercusión de estas complicaciones devastadoras, las cuales en la actualidad contribuyen a la mayor parte de las defunciones tardías después del trasplante. Hasta el momento los nuevos agentes inmunosupresores micofenolato de mofetilo y la diana molecular de mamífero de los inhibidores de la rapamicina (*mammalian target of rapamycin, mTOR*) sirolimús y everolimús, se han relacionado con una menor frecuencia a corto plazo y un menor grado de engrosamiento de la íntima de las coronarias. En informes anecdotáticos, la instauración de sirolimús se acompaña de cierta resolución de la enfermedad. También se ha demostrado que el empleo de estatinas conlleva una menor frecuencia de esta vasculopatía y en la actualidad estos medicamentos casi siempre se utilizan en receptores de trasplantes, a menos que estén contraindicados. La palidación de la enfermedad con intervenciones percutáneas probablemente es segura y eficaz a corto plazo, aunque la enfermedad a menudo avanza inexorablemente. A causa de la desnervación del corazón injertado, las personas rara vez sufren angina de pecho, ni siquiera en etapas avanzadas de la enfermedad.

En el caso de CAD avanzada del alioinjerto, un nuevo trasplante sería la única forma definitiva de tratamiento, pero las cifras de menor supervivencia después del nuevo injerto y la escasez de corazones para injertar dificultan en grado sumo ese segundo intento en el paciente individual y también surgen problemas éticos.

**Cánceres.** La mayor incidencia de cánceres constituye una secuela identificada de cualquier programa de inmunodepresión a largo plazo y el trasplante de órganos no es la excepción. Entre las complicaciones más frecuentes después del injerto están las enfermedades linfoproliferativas, que en muchos casos parecen haber sido desencadenadas por el virus de Epstein-Barr. El tratamiento eficaz consiste en disminuir la inmunodepresión (sin duda una "espada de doble filo", en el marco de un órgano del que depende la vida), agentes antiviricos y la quimioterapia y radioterapia tradicionales. En fecha reciente han sido muy promisorios los intentos hechos con fármacos antilinfoцитicos específicos (CD20). En personas que han recibido trasplantes también se observa una mayor frecuencia de cánceres de la piel (carcinomas de células básales y pavimentosas) y su evolución puede ser muy agresiva. No se ha precisado la utilidad que tendría disminuir la intensidad de la inmunodepresión para tratar dichos cánceres.

**Infecciones.** El empleo de las modalidades inmunodepresoras inespecíficas con que se cuenta para evitar el rechazo del alioinjerto origina naturalmente una mayor predisposición a las complicaciones infecciosas en la persona que las recibe. La incidencia de tal complicación ha disminuido desde que se introduce la ciclosporina, pero las infecciones por microorganismos poco comunes y oportunistas siguen siendo la causa principal de muerte en el primer año después de la operación y subsisten como una amenaza para el individuo que necesita inmunodepresión permanentemente durante toda su vida. El tratamiento eficaz depende de la vigilancia cuidadosa en busca de signos y síntomas tempranos de infecciones por oportunistas y una estrategia extraordinariamente intensiva para llegar a un diagnóstico específico y también el concurso de expertos que identifiquen los cuadros iniciales más frecuentes de infecciones por citomegalovirus, *Aspergillus* y otros oportunistas infecciosos.

## CIRCULACIÓN ASISTIDA DE LARGO PLAZO

La época actual del apoyo circulatorio mecánico se inició en 1953, cuando se utilizó por primera vez la derivación cardiopulmonar (circulación extracorporeal) en seres humanos y ello abrió la puerta para contar con posibles períodos breves de apoyo circulatorio que permitieran intervenciones con corazón abierto. Más adelante se crearon muy diversas bombas extracorporea para apoyo circulatorio por lapsos breves. El uso de un dispositivo mecánico que conservara la circulación por varias horas tuvo un inicio lento en el decenio de 1980, en que se introdujo por primera vez el corazón artificial, con publicidad amplia, pero que no cumplió con las expectativas de contar con un tratamiento de la cardiopatía terminal. Más adelante, la tecnología mejoró hasta proporcionar asistencia mecánica al ventrículo insuficiente (en vez de sustitución), aunque están otra vez en fases preliminares en seres humanos las pruebas de versiones nuevas del corazón totalmente artificial.

Los dispositivos de apoyo de ventrículo izquierdo (*left ventricular assist devices*, LVAD), a pesar de que al principio fueron concebidos como aparatos para uso en vez del reemplazo biológico del corazón, se comenzaron a utilizar (y aún se les usa predominantemente) como dispositivos provisionales o temporales hasta que se efectuaba el trasplante de corazón en sujetos elegibles, en quienes comenzaba a ser ineficaz la terapéutica médica, antes de contar con un corazón donado. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó algunos aparatos de ese tipo que aún se utilizan ampliamente. Los que se implantan dentro del cuerpo son compatibles con la vida extrahospitalaria y con ellos el paciente tiene la posibilidad de vivir en su hogar en tanto está en la lista de espera de un corazón donado. Cualesquiera que sean los buenos resultados de tal "lafso de espera" para el paciente individual, no se mitiga la escasez de corazones donados y el objetivo último en estas situaciones sigue siendo contar con una alternativa razonable a la reposición biológica del corazón, es decir, una que pudiera practicarse en forma amplia y fácil y cuya eficacia fuera proporcional a su costo.

#### APARATOS DISPONIBLES

En Estados Unidos se usan tres aparatos aprobados por la FDA como sustitutivos temporales, mientras se espera un órgano para injerto. Hay otra serie de dispositivos que están aprobados únicamente para el apoyo a corto plazo en el choque consecutivo a operaciones cardíacas y no se considerarán aquí. Ninguno de los dispositivos para uso a largo plazo ha sido totalmente implantable y ante la necesidad de poseer conexiones transcutáneas, el problema común a todos ellos es el de las complicaciones infecciosas. En forma similar, todos tienen y comparten alguna tendencia a ocasionar complicaciones tromboembólicas, y también la posibilidad prevista de fallas en el dispositivo, lo cual es frecuente con cualquier aparato artificial.

El Thoratec LVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) es una bomba extracorpóral que recibe la sangre de una gran cánula colocada en el vértice del ventrículo izquierdo y la impulsa a través de otra cánula de salida, insertada en la aorta ascendente. La propia bomba está situada en una posición paracorpóral en el abdomen y fijada a un transportador con ruedas, que es una consola y que consiente una ambulación restringida. La naturaleza extracorpóral de la bomba permite su uso en adultos de talla pequeña, en quienes las bombas intracorpórales serían demasiado grandes.

El aparato Novacor LVAD (WorldHeart Inc., Oakland, CA) también impulsa sangre desde el vértice del ventrículo izquierdo, a través de una cánula, y la vacía en la aorta ascendente a través de una segunda cánula. Con el aparato en cuestión, la propia bomba se coloca en una depresión hecha quirúrgicamente en la aponeurosis preperitoneal del abdomen. A través de un túnel subcutáneo, discurre un cable que conecta el dispositivo con la fuente de energía y por lo común sale en el cuadrante superior derecho del abdomen.

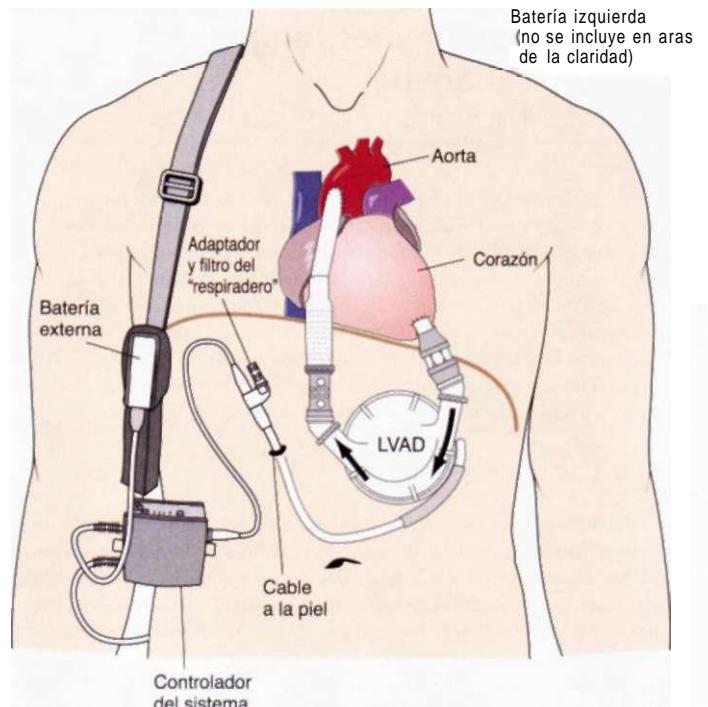
El aparato HeartMate LVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) posee una configuración idéntica a la del aparato Novacor (fig. 228-2). Las diferencias entre los dos incluyen los materiales usados y la tendencia a ocasionar complicaciones tromboembólicas. Con ambos, el sujeto puede vivir fuera del hospital y como paciente ambulatorio estar en la lista de espera de un corazón para injerto.

Nuevos dispositivos, en la actualidad sujetos a ensayos clínicos, incluyen varias bombas de flujo axial que básicamente tienen las mismas conexiones con el sistema circulatorio pero son considerablemente más pequeñas, tienen menos partes móviles que los dispositivos previos, y proporcionan un flujo sanguíneo no pulsátil. Todas las bombas de flujo axial actuales siguen requiriendo conexiones transcutáneas.

#### RESULTADOS

El empleo de estos dispositivos en Estados Unidos está limitado principalmente a pacientes con choque consecutivo a operaciones cardíacas y como una medida temporal en los pacientes que están a la espera de someterse a trasplante. Los resultados de la aplicación temporal mientras se realiza el trasplante en el caso de los dispositivos disponibles son muy satisfactorios, y casi 75% de los pacientes más jóvenes reciben un trasplante en término de un año y tienen excelentes tasas de sobrevida después del mismo.

La publicación del ensayo REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure*) en el año 2001 documentó tasas de sobrevida algo mejores en pacientes con cardiopatía en etapa terminal que no eran apropiados para trasplantes y que fueron aleatorizados a un dispositivo Heartmate LVAD (aunque con una elevada tasa de complicaciones, sobre todo neurológicas) por contraposición a la farmacoterapia persistente; lo anterior llevó a un renovado interés en utilizar también los dispositivos como



**FIGURA 228-2. Esquema del aparato HeartMate de apoyo del ventrículo izquierdo.** (Con autorización de Thoratec Corp., Pleasanton, CA.)

reemplazo permanente no biológico de la función cardiaca y a la aprobación de un dispositivo para esta indicación por parte de la FDA. Esto, a su vez, fue motivo de que la ISHLT iniciara la elaboración de una base de datos sobre Apoyo Circulatorio Mecánico en 2002. Tal base de datos reúne pruebas en voluntarios de 60 centros internacionales y contenía datos de 655 pacientes en sus publicaciones más recientes. Sólo en 12% de éstos se había colocado el dispositivo con la intención de uso permanente o de "destino", con tasas de sobrevida a seis meses de sólo 65% y a un año de 34 por ciento.

#### OBJETIVOS

Es posible que las innovaciones futuras en este campo se hagan en dos direcciones. En primer lugar, las bombas de nueva generación muy probablemente serán más pequeñas y sencillas en sus funciones mecánicas, y como aspecto de máxima importancia, totalmente implantables. En segundo lugar, no sería raro que en un futuro cercano se utilizaran las bombas como un recurso permanente (destinación) en los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal que no son sujetos idóneos para el trasplante. Se espera que, con el tiempo, estos dispositivos asistenciales mejorados sean aceptados como alternativas válidas de la sustitución de un corazón biológico, incluso en individuos considerados elegibles para el trasplante y permitan modificar la diferencia enorme entre la oferta y la demanda en el caso de los corazones de la cirugía de trasplante.

#### LECTURAS ADICIONALES

- DENG MC et al: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third annual report—2005. *J Heart Lung Transplant* 24:1182, 2005
- GARNIER JL et al: Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. *Recent Results Cancer Res* 159:113, 2002
- GRAY NA JR, SELZMAN CH: Current status of the total artificial heart. *Am Heart J* 152:4, 2006
- HUNT SA et al: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Available at <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>
- MANCINI D et al: Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 108:48, 2003
- TAYLOR DO et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 22:945, 2005

Las cardiopatías congénitas (*congenital heart disease*, CHD) son complicaciones que afectan a casi 1% de los niños nacidos vivos en la población general pero se presentan en 4% de la progenie de mujeres con cardiopatía congénita. Un buen número de lactantes y niños afectados, en la actualidad estimados en más de 85%, llegan a la adultez gracias al tratamiento médico y quirúrgico satisfactorio o porque se han adaptado bien a su fisiología cardiovascular específica. En Estados Unidos hoy en día existen más de 800 000 adultos con cardiopatías coronarias operadas o no; en sí, los adultos en la actualidad superan a los niños con cardiopatías congénitas.

### Etiología

La CHD suele ser el resultado de un desarrollo embrionario atípico de una estructura normal, o del fallo de dicha estructura a la hora de progresar más allá del estadio embrionario o fetal. Las malformaciones se deben a causas genéticas complejas multifactoriales y ambientales. Las aberraciones cromosómicas y las mutaciones de un solo gen causan menos de 10% de todas las cardiopatías congénitas.

La presencia de una malformación cardíaca que forme parte de un trastorno multisistémico en el síndrome de Down, en el síndrome de Turner y en las trisomías 13-15(D1) y 17-18(E) se puede prever en algunos embarazos mediante la detección de los cromosomas anormales en las células fetales obtenidas del líquido amniótico o con biopsia de las vellosidades coriónicas. La identificación en dichas células de alteraciones enzimáticas características del síndrome de Hurler, de la homocistinuria o de la glucogenosis tipo II, permite también la predicción de la enfermedad cardíaca.

### Fisiopatología

Los cambios anatómicos y fisiológicos del corazón y de la circulación por lesiones cardiocirculatorias congénitas no son estáticos, sino que progresan desde la vida prenatal hasta la edad adulta. Por tanto, las malformaciones benignas o que escapan a su detección en la infancia pueden llegar a ser importantes desde el punto de vista clínico en la edad adulta. Por ejemplo, una válvula aórtica bicúspide congénita, funcionalmente normal, puede engrosarse y calcificarse con el tiempo, causando una estenosis aórtica grave; o un cortocircuito de izquierda a derecha bien tolerado por comunicación interauricular a veces no ocasiona descompensación cardíaca, con o sin hipertensión pulmonar, sólo después del cuarto o quinto decenio de la vida.

**Hipertensión pulmonar.** El estado del lecho vascular pulmonar suele ser un factor principal que determina las manifestaciones clínicas y la evolución de una determinada lesión y la posibilidad de la reparación quirúrgica. El incremento en la presión arterial pulmonar se debe a un aumento en el flujo sanguíneo o la resistencia pulmonar, o en ambos a la vez, y la última suele deberse a cambios estructurales obstructivos, obliterativos, en el lecho vascular pulmonar. Es importante cuantificar y comparar el flujo pulmonar con el periférico, lo mismo que las resistencias, en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se desconocen las causas de la enfermedad vascular obstructiva pulmonar, pero se ha implicado al incremento de flujo pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar, aumento de la presión venosa pulmonar, eritrocitosis, hipoxemia grave, acidosis y a la circulación bronquial. La denominación *síndrome de Eisenmenger* se aplica a los pacientes con grandes comunicaciones entre las dos circulaciones a nivel aortopulmonar, ventricular o auricular, y cortocircuito bidireccional o predominante de derecha a izquierda a consecuencia de una gran resistencia e hipertensión pulmonar obstructiva. Los vasodilatadores arteriales pulmonares y el trasplante de un pulmón con reparación del defecto intracardíaco y el trasplante cardiopulmonar total muestran perspectivas favorables para mejorar los síntomas (caps. 228 y 260).

**Eritrocitosis.** La hipoxemia crónica de la cardiopatía congénita cianótica ocasiona *eritrocitosis* por aumento de la producción de eritropoyetina (cap. 35). El término habitual de *policitemia* es erróneo, porque el número de leucocitos es normal y el de las plaquetas normal o disminuido. Los enfermos

cianóticos con eritrocitosis pueden tener un valor hematocrito compensado o descompensado. La eritrocitosis compensada con un hematocrito elevado (reposición de hierro) rara vez produce síntomas de hiperviscosidad si el hematocrito es inferior a 65%; con valores hematocíticos de 70% o más se observan ocasionalmente síntomas. La flebotomía terapéutica casi nunca se requiere en la eritrocitosis compensada. En cambio, los enfermos con eritrocitosis descompensada no logran establecer el equilibrio necesario y presentan hematocritos inestables y crecientes, así como síntomas recidivantes de hiperviscosidad. La flebotomía terapéutica, un arma de doble filo, alivia temporalmente los síntomas, pero aumenta la inestabilidad del hematocrito y complica aún más el problema de la feropenia. Los síntomas feropénicos no suelen diferenciarse bien de los de la hiperviscosidad; en general, los síntomas progresivos que aparecen tras las flebotomías reiteradas son por disminución de hierro y microcitos hipocrómicos. La feropenia explica el mayor número de hematés hipocrómicos y microcíticos (de menor tamaño), con una capacidad menor de transporte de oxígeno. Como estos microcitos no son tan elásticos y su número aumenta en relación con el volumen plasmático, la viscosidad de la sangre es mayor que para un hematocrito equivalente con un número más reducido de hematés, de mayor tamaño, llenos de hierro. Por este motivo, la eritrocitosis feropénica aumenta los síntomas derivados de la oxigenación inadecuada de los tejidos.

La hemostasia es patológica en las cardiopatías congénitas cianóticas, en parte por aumento del volumen sanguíneo e ingurgitación capilar, anomalías de la función plaquetaria e hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a los antiinflamatorios no esteroideos, así como por las anomalías del sistema extrínseco o intrínseco de la coagulación. Los anticonceptivos orales están contraindicados en las mujeres cianóticas, por el mayor riesgo de trombosis vascular.

El riesgo de ictus es más acentuado para los niños de menos de cuatro años con cardiopatía congénita y feropenia, pues la causa desencadenante suele ser la deshidratación. En cambio, los adultos con cardiopatía congénita cianótica no corren mayor riesgo de ictus, a menos que se aplique un número excesivo e importante de flebotomías, se utilicen de forma incorrecta el ácido acetilsalicílico o los anticoagulantes o existan arritmias auriculares o una endocarditis infecciosa.

Los síntomas de hiperviscosidad pueden afectar a cualquier enfermo cianótico con eritrocitosis, si la deshidratación reduce el volumen plasmático. La flebotomía, que se requiere cuando los síntomas de hiperviscosidad no se deben a deshidratación ni a feropenia, es un procedimiento ambulatorio sencillo en el que se extraen 500 ml de sangre durante 45 min y se procede a la sustitución isovolumétrica con solución salina isotónica. La flebotomía aguda sin reposición de volumen está contraindicada. La reposición de hierro en la eritrocitosis feropénica mejora los síntomas de la deficiencia, pero debe efectuarse gradualmente para evitar aumento brusco y excesivo del hematocrito con la hiperviscosidad consiguiente.

**Embarazo.** Las alteraciones fisiológicas de la gestación normal (cap. 7) pueden ocasionar signos y síntomas que se atribuyan equivocadamente a una enfermedad del corazón. El riesgo materno alcanza el máximo en toda lesión cardiovascular asociada a enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar (p. ej., fisiología de Eisenmenger o estenosis mitral) u obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo (*left ventricle, LV*) (p. ej., estenosis aórtica), pero la muerte también amenaza a las mujeres con una malformación causante de insuficiencia cardíaca o de una arritmia con repercusión hemodinámica. El riesgo fetal es máximo en caso de cianosis, insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar maternas. Las mujeres con coartación de aorta o síndrome de Marfan pueden sufrir una disección de aorta. Las enfermas con cardiopatía cianótica, hipertensión pulmonar o síndrome de Marfan no deben embarazarse; aquéllas con lesiones que puedan corregirse habrán de recibir asesoramiento sobre los riesgos de la gestación con una malformación no corregida frente a la reparación y posterior embarazo. La repercusión del embarazo para una enferma operada depende del resultado de la reparación, es decir, de la presencia y gravedad de las lesiones residuales, secuelas o complicaciones. Para estas mujeres la anticoncepción representa un tema muy importante. Debe considerarse la ligadura de trompas cuando el embarazo esté estrictamente contraindicado.

### Endocarditis infecciosa

(Véase también cap. 118.) Se recomienda la profilaxis antibiótica sistemática a la mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita, operada o no, en todos los procedimientos dentales, en cirugía digestiva y genitourinaria, y en procedimientos diagnósticos como la proctosigmoidoscopia y la cistoscopia. El perfil clínico y bacteriológico de la endocarditis infecciosa de los enfermos

**CUADRO 229-1 CARDIOPATÍA CONGÉNITA COMPLEJA DEL ADULTO**

- Cardiopatías congénitas cianóticas (todas las formas)
- Síndrome de Eisenmenger
- Anomalía de Ebstein
- Tetralogía de Fallot o atresia pulmonar (todas las formas)
- Transposición de las grandes arterias
- Ventrículo unitario, atresia tricuspídea o mitral
- Ventrículo de doble infundíbulo
- Tronco arterial persistente
- Procedimiento de Fontan o Rastelli

con cardiopatía congénita se ha modificado desde la introducción de la cirugía intracardíaca y las prótesis. Las dos causas principales que predisponen a la endocarditis infecciosa comprenden un sustrato cardiovascular vulnerable y un foco de bacteriemia. La profilaxis se efectúa con medidas quimioterapéuticas (antimicrobianos) y no quimioterapéuticas (de higiene). Se requiere un cuidado meticoloso de los dientes y de la piel.

**EJERCICIO**

La recomendación sobre el ejercicio depende de la naturaleza del mismo y del tipo y gravedad de la lesión cardiovascular congénita. Los enfermos con lesiones que se caracterizan por obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo de carácter más que leve o moderado, o con enfermedades vasculares pulmonares muestran riesgo de síncope o incluso de muerte súbita. En la tetralogía de Fallot no reparada, la disminución de las resistencias vasculares generales en relación con la obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho (*right ventricle, RV*) inducida por el ejercicio isotónico aumenta el cortocircuito de derecha a izquierda y la hipoxemia, y produce mayor disnea subjetiva como consecuencia de la respuesta del centro respiratorio a los cambios gasométricos y del pH.

**MALFORMACIONES CARDIACAS CONCRETAS**

En los cuadros 229-1, 229-2 y 229-3 se enumeran las malformaciones de las cardiopatías congénitas como complejas, intermedias o simples. El objetivo de estos cuadros es sugerir cuándo se requiere una interconsulta cardiológica o atención especializada avanzada de la cardiopatía coronaria. Los pacientes con cardiopatías congénitas complejas (que incluyen la mayor parte de las operaciones "denominadas" que suelen implicar cardiopatía congénita compleja) prácticamente siempre deben tratarse con el apoyo de un centro especializado y experimentado en cardiopatía congénita del adulto. Las lesiones intermedias serán valoradas inicialmente y en ocasiones sujetas a seguimiento intermitente subsiguiente por un cardiólogo. Las lesiones simples puede tratarlas un interlista bien informado, aunque a veces es recomendable la interconsulta con un cardiólogo.

**CARDIOPATIA CONGÉNITA ACIANÓTICA****CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA**

**Comunicación interauricular.** Se trata de una anomalía cardíaca común que puede encontrarse primero en el adulto y que ocurre con más frecuencia en las mujeres. Los defectos de tipo *seno venoso* se localizan en la parte alta del tabique, cerca de la entrada de la vena cava superior, y suelen asociarse con una desembocadura anómala de las venas pulmonares del pulmón derecho en la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha. Las anomalías de tipo *ostium primum* representan una forma de comunicación auriculoventricular, precisamente adyacente a las válvulas auriculoventriculares; estas válvulas

**CUADRO 229-2 CARDIOPATÍA CONGÉNITA DE COMPLEJIDAD INTERMEDIA**

- Comunicación interauricular tipo *ostium primum* o de seno venoso
- Drenaje venoso pulmonar anómalo, parcial o completo
- Defectos en el canal auriculoventricular (parciales o completos)
- Comunicación interventricular, complicada (p. ej., válvulas atrésicas o anormales o con lesiones obstructivas concomitantes, insuficiencia aórtica)
- Coartación de la aorta
- Estenosis de la válvula pulmonar (moderada a grave)
- Obstrucción importante del infundíbulo ventricular derecho
- Insuficiencia de la válvula pulmonar (moderada a grave)
- Conducto arterial persistente (no cerrado), moderado a grande
- Fístula de seno de Valsalva/aneurisma
- Estenosis subvalvular o supravalvular de la aorta

**CUADRO 229-3 CARDIOPATÍA CONGÉNITA SIMPLE DEL ADULTO**

- Enfermedades naturales
- Valvulopatía aórtica congénita no complicada
- Valvulopatía mitral congénita leve (p. ej., las excepcionales válvulas en paracaidas, valva hendida)
- Comunicación interauricular pequeña no complicada
- Comunicación interventricular pequeña no complicada
- Estenosis pulmonar leve
- Trastornos reparados
- Conducto arterial previamente ligado u ocluido
- Comunicación interauricular tipo *ostium secundum* o de seno venoso reparado sin residuos
- Comunicación interventricular reparada sin residuos

pueden estar deformadas y ser insuficientes. Los defectos del *ostium primum* suelen aparecer en el síndrome de Down, aunque en esta anomalía cromosómica predominan las comunicaciones auriculoventriculares más complejas, con una válvula auriculoventricular común y una comunicación posterior de la porción basal del tabique interventricular. Más a menudo, la comunicación afecta a la fosa oval, de localización mesoseptal y es del tipo *ostium secundum*. Este tipo de defecto no debe confundirse con el *agujero oval permeable*. La obliteración anatómica del agujero oval se produce después de su cierre funcional, poco después del nacimiento, si bien la permeabilidad residual, "que deja pasar una sonda", supone una variante normal; la comunicación interauricular es una auténtica deficiencia del tabique interauricular e implica permeabilidad funcional y anatómica.

La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha a través de una comunicación interauricular depende del tamaño del defecto, propiedades diastólicas de ambos ventrículos, y de la resistencia relativa de las circulaciones general y pulmonar. El cortocircuito de izquierda a derecha produce una sobrecarga diastólica del ventrículo derecho y aumento del flujo pulmonar.

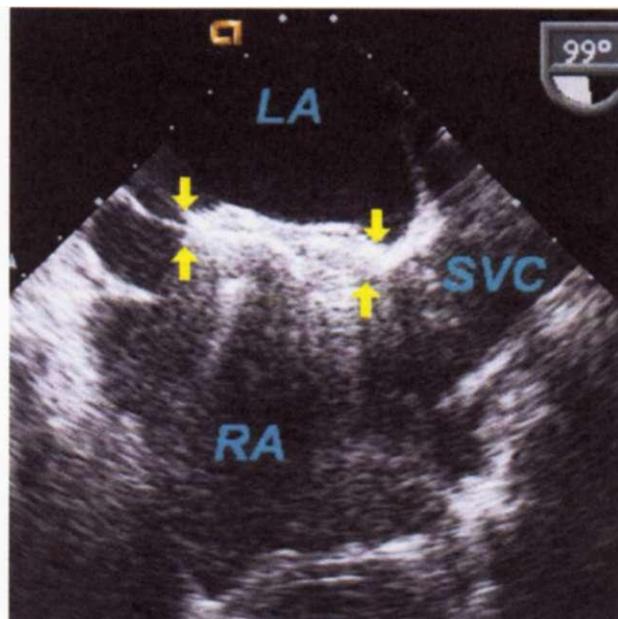
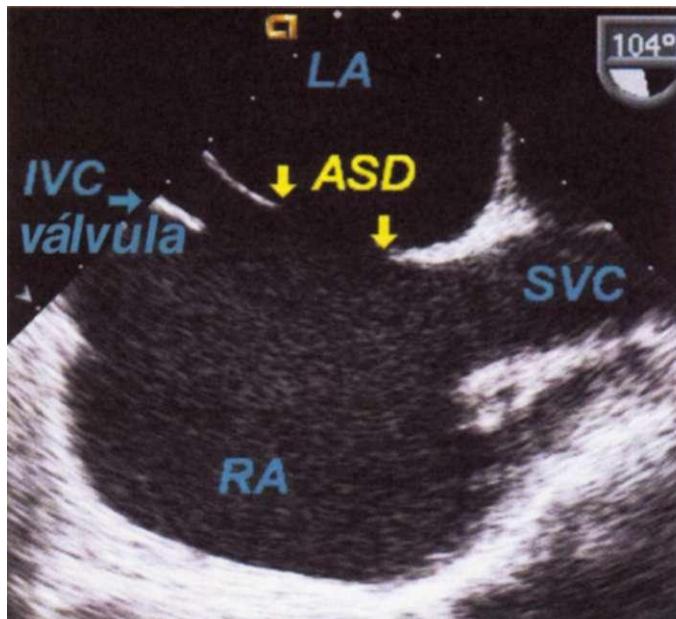
Los pacientes con comunicación interauricular suelen encontrarse asintomáticos al principio de su vida, aunque pueden presentar cierto retraso del desarrollo y mayor tendencia a las infecciones respiratorias; los pacientes de más edad pueden sufrir síntomas cardiorrespiratorios. Después de los 30 años, un número significativo de pacientes presenta arritmias auriculares, hipertensión pulmonar, cortocircuito bidireccional, y luego de derecha a izquierda, e insuficiencia cardíaca. Los pacientes expuestos a hipoxia ambiental crónica de las grandes altitudes tienden a padecer hipertensión pulmonar a edades más tempranas. El cortocircuito de izquierda a derecha de algunos pacientes de mayor edad aumenta, al igual que la hipertensión arterial y la cardiopatía coronaria, a consecuencia de disminución de la elasticidad del ventrículo izquierdo.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Suele revelar un impulso prominente del ventrículo derecho y pulsaciones palpables de la arteria pulmonar. El primer ruido cardíaco parece normal o desdoblado, con acentuación del ruido de cierre de la válvula tricuspíde. El aumento del flujo a través de la válvula pulmonar causa un soplo mesosistólico pulmonar de expulsión. El segundo ruido presenta un desdoblamiento amplio y se mantiene relativamente fijo en relación con la respiración. Un retumbo mesodiastólico más intenso en el cuarto espacio intercostal y borde esternal izquierdo refleja el incremento del flujo a través de la tricuspide. La presencia de frémito y soplo holosistólico en la punta del corazón de pacientes con defectos del *ostium primum* indican insuficiencia mitral o tricuspídea o comunicación interventricular.

Los signos físicos se alteran cuando el aumento de la resistencia pulmonar disminuye el cortocircuito de izquierda a derecha. Los soplos pulmonar y tricuspideo disminuyen de intensidad, se acentúan el componente pulmonar del segundo tono y el soplo sistólico de expulsión, pueden fusionarse los dos componentes del segundo ruido y aparecer un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. El desarrollo de un cortocircuito de derecha a izquierda puede acompañarse de cianosis y acropañquias.

Entre los adultos con comunicación interauricular y fibrilación auricular, los signos físicos pueden confundirse con los de una estenosis mitral con hipertensión pulmonar, ya que el soplo del flujo a través de la tricuspide y el desdoblamiento amplio del segundo ruido se pueden confundir con el soplo diastólico de la estenosis mitral y con el "chasquido de abertura" de esta válvula, respectivamente.

**ELECTROCARDIOGRAMA (ECG).** En pacientes con defectos del tipo *ostium secundum*, el electrocardiograma (ECG) suele mostrar desviación del eje a la derecha y un modelo *rSr'* en las derivaciones precordiales derechas, que representan la activación posterobasal retrasada del tabique ventricular y ensan-



**FIGURA 229-1. Comunicación interauricular tipo *ostium secundum*.** Ecocardiograma transesofágico de la comunicación interauricular tipo *ostium secundum* y cierre mediante dispositivo. **A.** Se muestra la comunicación interauricular (*atrial septal defect*, ASD) entre la aurícula izquierda (*left atrium*, LA) y la aurícula derecha

chamiento del infundíbulo del ventrículo derecho. Los pacientes con defectos del tipo seno venoso muestran en ocasiones un marcapasos auricular ectópico o un bloqueo de primer grado. En los defectos del tipo *ostium primum*, el defecto de la conducción en el ventrículo derecho se acompaña casi siempre de desviación del eje a la izquierda y de una orientación superior, y rotación antihoraria del QRS en el plano frontal. En cada tipo de defecto puede haber grados variables de hipertrofia del ventrículo derecho y de la aurícula derecha (*right atrial*, RA), dependiendo del nivel de la presión arterial pulmonar. La radiografía de tórax muestra agrandamiento de la aurícula y el ventrículo derechos, dilatación de la arteria pulmonar y de sus ramas, y aumento de la trama vascular pulmonar.

**ECOCARDIOGRAFÍA.** La ecocardiografía revela dilatación arterial pulmonar y del ventrículo derecho y la aurícula derecha con movimiento anormal (paradójico) del tabique interventricular aunado a una sobrecarga de volumen importante en el hemicardio derecho. La comunicación interauricular puede visualizarse directamente mediante imágenes bidimensionales, imágenes de flujo a color o ecocontraste. En la mayor parte de las instituciones, la ecocardiografía bidimensional más el examen Doppler de flujo a color han reemplazado al cateterismo cardíaco. La ecocardiografía transesofágica está indicada cuando la ecocardiografía transtorácica es ambigua, lo cual sucede a menudo en caso de defectos del seno venoso o durante el cierre del dispositivo del catéter (fig. 229-1). El cateterismo se emplea si existen discrepancias con los datos clínicos, si se sospecha una hipertensión pulmonar significativa o malformaciones asociadas, o si existe la posibilidad de una enfermedad coronaria.

## 0 COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

La reparación quirúrgica, por lo general con un parche de pericardio o de material protésico, o el cierre con dispositivo a través de un catéter percutáneo, si el defecto es de tamaño y forma apropiados, es recomendable en todos los pacientes con defectos tipo *ostium secundum* en el tabique interauricular que no están complicados y que cursan con un cortocircuito de izquierda a derecha importante, es decir, índices de flujo pulmonar a sistémico >2.0:1.0. Son de esperar resultados excelentes con bajo riesgo, incluso en pacientes mayores de 40 años de edad, cuando no hay hipertensión pulmonar grave. En los defectos tipo *ostium primum*, las válvulas mitrales hendidas requieren reparación además del cierre de la comunicación interauricular con parche. En pacientes con un defecto pequeño y una derivación mínima de izquierda a derecha el orificio no se debe cerrar, al igual que en individuos con una neumopatía vascular pronunciada sin mayor derivación de izquierda a derecha.

Los pacientes con comunicación interauricular del tipo seno venoso u *ostium secundum* raras veces mueren antes del quinto decenio de la vida. Durante los decenios

(right atrium, RA). **B.** Un dispositivo aplicado mediante un catéter percutáneo ha obstruido el defecto. IVC, Vena cava inferior (*inferior vena cava*); SVC, vena cava superior (*superior vena cava*).

quinto y sexto aumenta considerablemente la incidencia de síntomas progresivos que a menudo producen una incapacidad grave. El tratamiento médico debe comprender el tratamiento inmediato de las infecciones respiratorias, antiarrítmicos para la fibrilación auricular o taquicardia supraventricular y medidas habituales para hipertensión, enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca (cap. 227) cuando se produzcan estas complicaciones. El riesgo de endocarditis infecciosa es bajo, a menos que la lesión se complique con insuficiencia valvular o haya sido reparada recientemente con un parche o dispositivo (cap. 118).

**Comunicación interventricular.** Los defectos del tabique interventricular son frecuentes, ya sea aislados o como componentes de combinaciones de anomalías. El defecto suele ser único y situado en la porción membranosa del tabique. La alteración funcional depende principalmente de su tamaño y del estado de la circulación pulmonar. Entre los adultos sólo se suelen observar los defectos de tamaño pequeño o moderado, ya que la mayoría de los pacientes con grandes defectos aislados solicitan atención médica, y a menudo quirúrgica, a edades muy tempranas.

La evolución natural de la comunicación interventricular es muy variada y oscila entre el cierre espontáneo, la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte en las primeras fases de la lactancia. Dentro de estas variedades se encuentran el desarrollo de obstrucción vascular pulmonar, obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho, insuficiencia aórtica y endocarditis infecciosa. El cierre espontáneo es más frecuente entre pacientes con defectos de pequeño tamaño y suele producirse al principio de la infancia en la mayor parte de los casos.

Los pacientes con grandes comunicaciones interventriculares e hipertensión pulmonar son los que corren mayor riesgo de lesiones obstructivas en la circulación pulmonar. Por tanto, los defectos de gran tamaño se deben corregir quirúrgicamente a edades muy tempranas de la vida, cuando la enfermedad vascular pulmonar es aún reversible o no se ha desarrollado. Los síntomas de los pacientes adultos con obstrucción pulmonar grave (síndrome de Eisenmenger) consisten en disnea de esfuerzo, dolor precordial, síncope y hemoptisis. El cortocircuito de derecha a izquierda produce cianosis, acropañquias y eritrocitosis. El nivel del aumento de la resistencia pulmonar antes de la intervención es un factor crucial en cuanto al pronóstico en todos los pacientes. Si la resistencia pulmonar representa un tercio o menos del valor sistémico, es raro que la enfermedad vascular pulmonar progrese tras la intervención. Sin embargo, si existe un incremento moderado a intenso de la resistencia pulmonar antes de la intervención quirúrgica, es frecuente que ésta no cambie o que progrese después de la misma.

La obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho se desarrolla aproximadamente en 5 a 10% de los pacientes que se presentan en la lactancia con un

gran cortocircuito de izquierda a derecha. Con el tiempo, a medida que progresa la obstrucción subvalvular del infundíbulo del ventrículo derecho, los signos de estos pacientes, para quienes sigue siendo importante la comunicación interventricular (*ventricular septal defect*, VSD), comienzan a ser más parecidos a los de la tetralogía de Fallot cianótica.

Aproximadamente, 5% de los pacientes manifiestan insuficiencia de la válvula aórtica por insuficiencia del tejido valvular o por prolapsio de una valva a través de la comunicación interventricular; en este caso, la insuficiencia aórtica constituye una complicación que a veces domina la evolución clínica.

La *ecocardiografía bidimensional* con examen espectral y Doppler a color define el número y la ubicación de defectos en el tabique interventricular y las anomalías relacionadas así como la fisiología hemodinámica del o los defectos. El estudio hemodinámico y angiográfico a veces es necesario para valorar el estado del lecho vascular pulmonar y esclarecer los detalles de la anatomía alterada.

## II. COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

No se recomienda la cirugía para los pacientes con presiones arteriales pulmonares normales y cortocircuitos de pequeño tamaño (relación flujo pulmonanflujo sistémico inferior a 1.5 a 2:1). La corrección quirúrgica está indicada cuando existe un cortocircuito de izquierda a derecha moderado a grande, con una relación entre el flujo pulmonar y el sistémico superior a 1.5:1 o 2:1, en ausencia de niveles prohibitivamente elevados de resistencia vascular pulmonar.

**Conducto arterioso permeable.** El conducto arterioso es un vaso que se extiende desde la bifurcación de la arteria pulmonar hasta la aorta, inmediatamente distal a la arteria subclavia izquierda. Este conducto vascular está normalmente abierto en el feto, pero se cierra después del nacimiento. El flujo a través del conducto depende de las relaciones de presión y resistencia entre la circulación general y pulmonar, y del área transversal y longitud del conducto. Las presiones pulmonares de la mayoría de los adultos con esta anomalía son normales, y persisten un gradiente y un cortocircuito aortopulmonar a lo largo del ciclo cardiaco, produciendo un frémito característico y un soplo en "maquinaria" continuo con acentuación sistólica tardía en el borde esternal superior izquierdo. Entre los adultos que nacen con gran cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto arterioso, suelen desarrollarse obstrucción vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger) con hipertensión pulmonar, cortocircuito de derecha a izquierda y cianosis. La enfermedad vascular pulmonar grave causa una inversión del flujo a través del conducto, fluyendo la sangre no oxigenada por la aorta descendente y produciendo cianosis en los dedos de los pies, pero no de las manos; este signo se conoce como *cianosis diferencial*. Las causas principales de muerte entre los adultos con conducto arterioso permeable son insuficiencia cardíaca y endocarditis infecciosa; en ocasiones, la obstrucción pulmonar grave produce dilatación aneurismática, calcificación y rotura del conducto.

## CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE

En ausencia de vasculopatía pulmonar acentuada y derivación predominante de izquierda a derecha, la persistencia del conducto arterioso se somete a ligadura o sección quirúrgica. Los defectos que tienen la forma propicia se cierran a través de un catéter por medio de espirales, botones, tapones y sombrillas. Los métodos quirúrgicos toracoscópicos se consideran experimentales. Conviene aplazar la intervención algunos meses si el paciente responde eficazmente al tratamiento de la endocarditis infecciosa, porque el conducto puede hallarse algo edematoso y friable.

**Cortocircuito desde la raíz aórtica hasta el hemicardio derecho.** Las tres causas más comunes de cortocircuito entre la raíz aórtica y el hemicardio derecho son aneurisma congénito de un seno de Valsalva con fistula, fistula arteriovenosa coronaria y origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el tronco pulmonar. El *aneurisma de un seno aórtico de Valsalva* consiste en la separación o falta de fusión entre la capa media de la aorta y el anillo fibroso de la válvula aórtica. La rotura suele producirse en el tercer o cuarto decenio de la vida; la mayor parte de las veces, la fistula aortocardiaca se produce entre la valva coronaria derecha y el ventrículo derecho, aunque a veces afecta a la valva no coronaria, en cuyo caso la fistula drena a la aurícula derecha. La ro-

tura brusca causa dolor precordial, pulso saltón y soplo continuo con refuerzo diastólico, y produce sobrecarga de volumen en el corazón. El diagnóstico se confirma mediante ecocardiografía bidimensional y con Doppler, el cateterismo cardíaco cuantifica el cortocircuito de izquierda a derecha y la aortografía torácica permite la visualización de la fistula. El tratamiento médico se dirige a la insuficiencia cardíaca, arritmias o endocarditis. En la intervención quirúrgica se cierra y amputa el aneurisma, y se vuelve a unir la pared aórtica al corazón mediante sutura directa o con una prótesis.

**La fistula arteriovenosa coronaria**, una anomalía poco frecuente, consiste en la comunicación entre una arteria coronaria y otra cavidad cardíaca, habitualmente el seno coronario o la aurícula o ventrículo derecho. El cortocircuito suele ser de magnitud pequeña y por lo general no está afectado el flujo sanguíneo miocárdico; si el cortocircuito es de gran tamaño, puede haber un síndrome de "hurto" coronario con isquemia miocárdica y posible angina de pecho o arritmias ventriculares. Las posibles complicaciones comprenden endocarditis infecciosa, formación de trombos con oclusión o embolia distal, rotura de una fistula aneurismática y raras veces hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva. Un soplo continuo fuerte y superficial en la parte inferior o media del reborde esternal suele conducir a la rápida valoración de los pacientes asintomáticos. La ecocardiografía con Doppler demuestra el lugar de drenaje; si el origen es proximal puede detectarse mediante ecocardiografía bidimensional. La angiografía (cateterismo clásico, tomografía computadorizada o resonancia magnética angiográfica) permite identificar el tamaño y las características anatómicas del proyecto fistuloso, el cual puede cerrarse mediante sutura u obliteración a través del catéter.

La tercera anomalía que produce cortocircuito desde la raíz aórtica al hemicardio derecho es el *origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar*. A menudo, el infarto y la fibrosis del miocardio causan la muerte en el primer año, si bien hasta 20% de los pacientes alcanzan la adolescencia o edades más tardías sin corrección quirúrgica. El diagnóstico de origen anómalo de la arteria coronaria se basa en los datos electrocardiográficos correspondientes a un infarto anterolateral de miocardio e hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular hypertrophy*, LVH). El tratamiento quirúrgico del adulto consiste en la revascularización coronaria con injertos de arteria mamaria interna o de vena safena.

## CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIÁTICAS SIN CORTOCIRCUITO

**Estenosis aórtica congénita.** Las malformaciones que producen obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo comprenden estenosis aórtica, subaórtica, aórtica supravalvular y miocardiopatía hipertrófica obstructiva (cap. 231).

**ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA.** Las válvulas aórticas bicúspides son más comunes en varones que en mujeres. La válvula aórtica bicúspide congénita, que al principio puede ser normal desde el punto de vista funcional, es una de las malformaciones congénitas más frecuentes del corazón y puede pasar inadvertida a una edad temprana. Dado que las válvulas bicúspides con el tiempo desarrollan estenosis o insuficiencia o pueden ser el sitio de endocarditis infecciosa, en adultos de edad más avanzada la lesión es difícil de distinguir de valvulopatía aórtica calcificada de origen reumático o degenerativo adquirido. La dinámica del flujo sanguíneo en un paciente con una válvula aórtica rígida congénitamente deformada, lleva por lo común a engrasamiento de las valvas y, a una edad ulterior, a la calcificación. La oclusión hemodinámicamente significativa produce hipertrofia concéntrica de la pared del ventrículo izquierdo. La aorta ascendente suele estar dilatada, a lo que se denomina erróneamente dilatación "posostenótica"; esto se debe a anomalías histológicas de la media de la aorta que son similares a las observadas en el síndrome de Marfan, y puede ocasionar disección aórtica. El mejor medio para establecer el diagnóstico es la ecocardiografía, la cual revela las características morfológicas de la válvula aórtica y la raíz de la aorta y permite cuantificar el grado de estenosis o de insuficiencia. En el capítulo 2M se describen las manifestaciones clínicas y las anomalías hemodinámicas.

## ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA

El tratamiento médico de la estenosis aórtica congénita comprende profilaxis contra endocarditis infecciosa y, en pacientes con una reserva cardíaca reducida, la administración de digitalicos y diuréticos además de restricción de sodio, mientras esperan la cirugía. Cuando existe dilatación de la raíz aórtica algunas veces es necesario administrar bloqueadores beta. Si la estenosis es grave, hay que evitar los ejercicios agotadores, incluso aunque el paciente se encuentre asintomático, y se restringirá la

participación en competiciones deportivas a pacientes con grados leves de obstrucción. La sustitución valvular está indicada para adultos con una obstrucción grave, un área valvular aórtica  $<0.45 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  o síntomas secundarios a disfunción del ventrículo izquierdo o isquemia de miocardio, o bien pruebas hemodinámicas de disfunción ventricular izquierda. La valvuloplastia con globo aórtico suele dar resultado en los niños o adolescentes o adultos jóvenes y asintomáticos con una estenosis aórtica crítica sin calcificación valvular ni las características mencionadas anteriormente (cap. 240). Cuando la cirugía está contraindicada para enfermos de mayor edad, por enfermedad maligna o insuficiencia renal o hepática, la valvuloplastia con globo puede ofrecer una mejoría pasajera y servir de puente hasta la sustitución de la válvula aórtica en los casos de insuficiencia cardíaca grave.

**ESTENOSIS SUBAÓRTICA.** La forma más frecuente de estenosis subaórtica es la variedad *hipertrófica idiopática*, también denominada *miocardiopatía hipertrófica*, que aparece desde el nacimiento en aproximadamente un tercio de los casos y se expone en el capítulo 231. La variante *circunscrita* de la estenosis subaórtica consiste en un diafragma membranoso de anillo fibromuscular que envuelve el infundibulo del ventrículo izquierdo precisamente debajo de la base de la válvula aórtica. El impacto del chorro del flujo estenótico subaórtico en el lado inferior de la válvula aórtica a menudo predisponde a la fibrosis progresiva de la válvula aórtica y la insuficiencia aórtica. La ecocardiografía demuestra la anatomía de la obstrucción subaórtica; los estudios Doppler muestran turbulencia proximal a la válvula aórtica y permiten cuantificar el gradiente de presión y la gravedad de la insuficiencia aórtica. El tratamiento consiste en resección completa de la membrana o del anillo fibromuscular.

**ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR.** Esta anomalía consiste en un estrechamiento difuso o localizado de la aorta ascendente, inmediatamente por encima del nivel de las arterias coronarias, en el borde superior de los senos de Valsalva. A diferencia de otras formas de estenosis aórtica, las arterias coronarias están sometidas a presiones sistólicas elevadas del ventrículo izquierdo, suelen dilatarse y volverse tortuosas y pueden sufrir atherosclerosis prematura. En la mayoría de los pacientes hay un defecto genético localizado en la misma subunidad cromosómica de la elastina en el cromosoma 7.

**Coartación de la aorta.** El estrechamiento o constricción de la luz de la aorta puede localizarse a cualquier nivel de su longitud, pero con más frecuencia se produce distalmente al origen de la arteria subclavia izquierda, cerca de la inserción del ligamento arterioso. La coartación afege aproximadamente a 7% de los pacientes con una cardiopatía congénita y es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres; la lesión también aparece a menudo en la disgenesia gonadal (p. ej., síndrome de Turner). Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y grado de estenosis, así como de la presencia de anomalías cardíacas asociadas, en general, válvula aórtica bicúspide. Los aneurismas en el círculo de Willis pueden ocurrir hasta en 10% de los casos y plantean un riesgo elevado de desgarro súbito y muerte.

La mayoría de los niños y adultos jóvenes con coartación aislada son asintomáticos. Puede haber cefalea, epistaxis, frialdad de las extremidades y claudicación con el ejercicio, y se debe sospechar una alteración del aparato cardiovascular cuando se detecta en la exploración física un soplo o hipertensión en las extremidades superiores y ausencia o disminución notable de los pulsos femorales. Los vasos colaterales dilatados y pulsátiles se pueden palpar en los espacios intercostales anteriores, en la axila o, posteriormente, en el área interescapular. Las extremidades superiores y el tórax pueden estar más desarrollados que las extremidades inferiores. Un soplo mesosistólico en la parte anterior del tórax, la espalda y las apófisis espinosas puede transformarse en continuo si la luz está lo bastante estenosada como para producir un chorro a gran velocidad durante todo el ciclo cardíaco. Otros soplos sistólicos y continuos en la pared lateral del tórax pueden reflejar el aumento del flujo en los vasos colaterales dilatados y tortuosos. El electrocardiograma suele revelar una hipertrofia ventricular izquierda. Las radiografías de tórax tal vez muestren dilatación de la arteria subclavia izquierda en la parte alta del borde mediastínico izquierdo y dilatación de la aorta ascendente. La escotadura de la aorta en el lugar de la coartación y la dilatación preestenótica y posestenótica (el signo del "3") en el borde paramediastínico izquierdo son casi patognomónicas. Las muescas en las costillas tercera y novena, un importante signo radiológico, se deben a la erosión causada por los vasos colaterales tortuosos (figs. 229-2 y 229-3). Las proyecciones paraesternal y supraesternal de la ecocardiografía bidimensional identifican la localización y tamaño de la coartación, en tanto que los estudios con Doppler registran y cuantifican el gradiente de presión. La ecocardiografía transesofágica y las imágenes por resonancia magnética

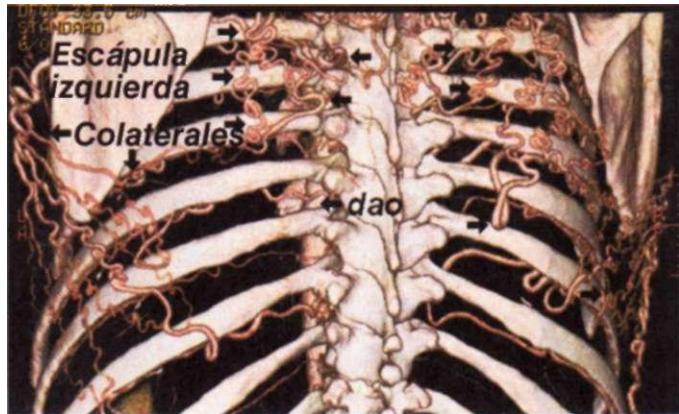


FIGURA 229-2. Coartación de la aorta. Se muestran las colaterales extensas (izquierdas) por debajo de los arcos costales y en la región periescapular en una proyección posterior de una tomografía computadoraizada angiográfica tridimensional, la cual es la causa de la muesca costal en la radiografía torácica, dao, Aorta descendente (descending aorta).

(magnetic resonance imaging, MRI), o tomografía tridimensional, visualizan el tamaño y gravedad de la obstrucción y arterias colaterales asociadas (figs. 229-2 y 229-3). En los adultos, está indicado el cateterismo cardíaco, principalmente para valorar las arterias coronarias o llevar a cabo una intervención con catéter (angioplastia y endoprótesis de la coartación).

Los principales riesgos de la hipertensión grave de la parte proximal de la aorta incluyen aneurisma cerebral y hemorragia, disección de la aorta y desgarro, arteriosclerosis coronaria prematura e insuficiencia del ventrículo izquierdo; la endarteritis infecciosa puede presentarse en el sitio de la coartación o puede ocurrir endocarditis en una válvula aórtica bicúspide concomitante.

## 0 COARTACIÓN DE LA AORTA

El tratamiento suele ser quirúrgico, aunque en la actualidad la dilatación percutánea mediante catéter con globo y endoprótesis es una opción viable en muchos pacientes.

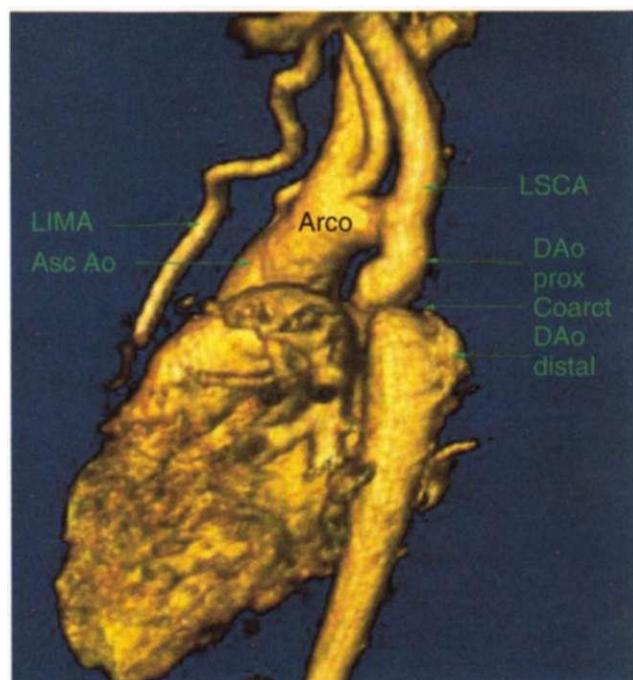


FIGURA 229-3. Coartación de la aorta. La coartación (coarctation, Coart) de la aorta se muestra en la ubicación del "adulto" típica en la aorta descendente (DAO) precisamente distal a la arteria subclavia izquierda (left subclavian artery, LSCA) dilatada en esta reconstrucción tridimensional de una resonancia magnética angiográfica. Hay un aneurisma poscoartación que en parte se debe a la debilidad del tejido intrínseco de la media aórtica. La arteria mamaria interna izquierda (left internal mammary artery, LIMA) está dilatada. Asc Ao, aorta ascendente (ascending aorta); prox, proximal.

La hipertensión periférica preoperatoria tardía, ante la falta de coartación residual, al parecer guarda relación con la duración de la hipertensión preoperatoria. El seguimiento de las tensiones arteriales en reposo y durante el ejercicio es importante, en muchos casos sólo se observa hipertensión sistólica excesiva durante el ejercicio, en parte debido a una vasculopatía difusa. Todos los pacientes con coartación operados o que reciben endoprótesis, requieren durante su seguimiento un estudio de MRI o de CT de gran calidad.

**Estenosis pulmonar con tabique interventricular intacto.** La obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho puede localizarse a nivel supravalvular, valvular o subvalvular, o en una combinación de estos lugares. Las estenosis múltiples de las arterias pulmonares periféricas son un rasgo de la *embriopatía rubeólica* y pueden sobrevenir en las formas esporádica y familiar de la estenosis aórtica supravalvular. La forma más frecuente de obstrucción aislada del ventrículo derecho es la estenosis valvular pulmonar.

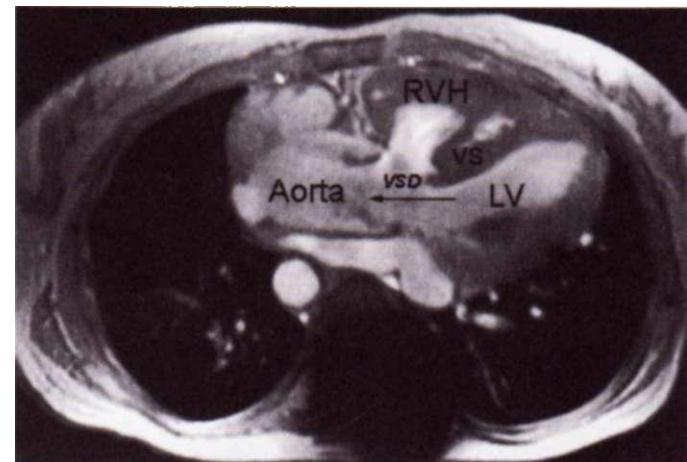
La gravedad de la lesión obstructiva, más que su localización, es el factor más importante de la evolución clínica. En presencia de un gasto cardiaco normal, se considera que un gradiente transvalvular máximo de la presión sistólica entre 50 y 80 mmHg corresponde a una estenosis moderada; los valores superiores e inferiores se clasifican como graves y leves, respectivamente. Los pacientes con estenosis pulmonar leve suelen estar asintomáticos y muestran una escasa o nula progresión de la obstrucción con la edad. En los casos de estenosis más importantes, la gravedad de la obstrucción puede progresar con el tiempo. Los síntomas varían con el grado de obstrucción. La fatiga, disnea, insuficiencia ventricular derecha y síncope pueden limitar la actividad de los pacientes de más edad, cuya obstrucción moderada o grave puede impedir el incremento del gasto cardiaco con el ejercicio. La presión sistólica en el ventrículo derecho de los pacientes con una obstrucción grave puede ser superior a la del ventrículo izquierdo, ya que el tabique está intacto. En la estenosis moderada o grave, la expulsión del ventrículo derecho es prolongada y el ruido de cierre de la válvula pulmonar está retrasado y atenuado. La hipertrofia ventricular derecha reduce la elasticidad de dicha cámara, por lo que se necesita una poderosa contracción auricular para aumentar el llenado ventricular derecho.

Un cuarto ruido cardiaco, ondas *a* prominentes en el pulso venoso yugular y, en ocasiones, pulsaciones presistólicas en el hígado, reflejan una contracción auricular enérgica. El diagnóstico clínico es apoyado por un levantamiento paraesternal izquierdo y un soplo sistólico áspero creciente-decreciente así como frémito en el borde esternal superior izquierdo, típicamente precedido de un soplo de expulsión sistólica cuando la obstrucción se debe a una válvula pulmonar no displásica móvil. El soplo holosistólico de la insuficiencia tricúspidea puede acompañar a la estenosis pulmonar grave, sobre todo cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva. La cianosis suele reflejar la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un agujero oval permeable, o una comunicación interauricular. Entre los pacientes con estenosis supravalvular o periférica, el soplo es sistólico o continuo y se oye mejor sobre la zona del estrechamiento, irradiándose a los campos pulmonares periféricos.

En los casos leves, el ECG es normal, en tanto que en las estenosis moderadas y graves se presenta también hipertrofia del ventrículo derecho. La radiografía torácica con estenosis pulmonar leve o moderada muestra un corazón de tamaño normal con una vascularidad pulmonar normal. En la estenosis valvular pulmonar, la dilatación de las arterias pulmonares principal e izquierda ocurre en parte a causa de la dirección del flujo por la estenosis pulmonar (*pulmonic stenosis*, PS) y en parte a consecuencia de la debilidad intrínseca del tejido. Con la oclusión grave, la hipertrofia del ventrículo derecho por lo general resulta manifiesta. La vascularidad pulmonar puede reducirse con la estenosis grave, la insuficiencia del ventrículo derecho o el cortocircuito de derecha a izquierda, o los tres problemas a la vez, a nivel auricular. La ecocardiografía bidimensional permite visualizar las características estructurales de la válvula pulmonar. El gradiente de presión del infundíbulo se cuantifica mediante ecocardiografía Doppler.

## ESTENOSIS PULMONAR

Por lo general se utiliza la técnica llamada valvuloplastia con globo (cap. 223). El riesgo de la corrección quirúrgica directa de una obstrucción moderada o extensa suele ser reducido. Las estenosis múltiples de las arterias pulmonares periféricas son casi siempre inoperables, pero la de una sola rama o de la bifurcación del tronco pulmonar principal se puede corregir por medio de cirugía o dilatación con globo y endoprótesis vascular.



**FIGURA 229-4. Tetralogía de Fallot.** Resonancia magnética angiográfica. Un cuadro mesosistólico que muestra la alineación anormal de la comunicación interventricular (VSD), con cabalgamiento de la aorta en la comunicación interventricular. LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); RVH, hipertrofia del ventrículo derecho (*right ventricular hypertrophy*); VS, tabique interventricular (*ventricular septum*).

## LESIONES CARDIACAS CONGÉNITAS COMPLEJAS

**Tetralogía de Fallot.** Los cuatro componentes de la tetralogía de Fallot son la alineación anormal de la comunicación interventricular, la obstrucción infundibular del ventrículo derecho, el cabalgamiento aórtico de la comunicación interventricular y la hipertrofia del ventrículo derecho debido a que el ventrículo derecho "mira" la presión aórtica a través de la comunicación importante interventricular (fig. 229-4).

La gravedad de la obstrucción del infundíbulo ventricular derecho determina la presentación clínica. La gravedad de la hipoplasia infundibular del ventrículo derecho varía de leve a completa (atresia pulmonar). Pueden coexistir la estenosis pulmonar valvular y supravalvular, así como la estenosis de las arterias pulmonares periféricas; en raras ocasiones existe ausencia unilateral de una arteria pulmonar (habitualmente la izquierda). En casi 25% de los pacientes con tetralogía de Fallot el cayado aórtico y la aorta descendente se localizan a la derecha.

La relación entre la resistencia al flujo desde los ventrículos a la aorta y a los vasos pulmonares desempeña una función esencial en la hemodinámica y en el cuadro clínico. Cuando la obstrucción es grave, el flujo pulmonar está muy reducido y un gran volumen de sangre no saturada de la circulación general es desviado desde el lado derecho al izquierdo, a través de la comunicación interventricular. Hay intensa cianosis y policitemia, y son llamativos los síntomas y secuelas de la hipoxemia. En muchos lactantes y niños, la obstrucción es leve pero progresiva.

El electrocardiograma muestra hipertrofia del ventrículo derecho. La radiografía torácica muestra un corazón de forma de bota y tamaño normal (*corazón en bota*) con un ventrículo derecho prominente y una concavidad en la región del cono pulmonar. Es típico que esté reducida la trama vascular pulmonar, y el arco y el botón aórticos se visualizan en el lado derecho. La ecocardiografía bidimensional demuestra la comunicación interventricular mal alineada, con la aorta cabalgante y el sitio y la gravedad de la estenosis pulmonar, que puede ser subpulmonar (fija o dinámica), en la válvula pulmonar o en las arterias pulmonares principales o secundarias. La angiografía típica con medio de contraste proporciona detalles sobre el infundíbulo del ventrículo derecho, la válvula y el anillo de la pulmonar y el calibre de las ramas principales de la arteria pulmonar, lo mismo que las posibles colaterales aortopulmonares concomitantes. La arteriografía coronaria permite identificar la anatomía y el trayecto de las arterias coronarias. En centros experimentados, estos aspectos suelen demostrarse bien en adultos mediante resonancia magnética nuclear (fig. 229-4) o tomografía computadorizada angiográfica con reconstrucción tridimensional.

## TETRALOGÍA DE FALLOT

Por diversas razones, sólo algunos adultos con tetralogía de Fallot no se han sometido a algún tipo de intervención quirúrgica con anterioridad. La reintervención en adultos con mucha frecuencia se realiza por la insuficiencia pulmonar grave. Los problemas a largo plazo relacionados con la función ventricular persisten. Las arritmias ventriculares y auriculares pueden requerir tratamiento médico o estudio electrofisiológico y ablación. Puede ser necesario el cateterismo intervencionista en algunos pacientes (es decir,

angioplastia y endoprótesis en la estenosis de la rama pulmonar). La raíz de la aorta tiene un defecto en el tejido de la media; comúnmente está aumentado de tamaño y se acompaña de insuficiencia aórtica. La endocarditis sigue siendo un riesgo pese a la reparación quirúrgica.

**Transposición completa de las grandes arterias.** Este trastorno suele denominarse de *dextrotransposición* o *D-transposición de las grandes arterias*. La aorta se origina directamente en la parte anterior al ventrículo derecho, y la arteria pulmonar sale hacia la izquierda de la parte posterior desde el ventrículo izquierdo, lo cual da por resultado dos circulaciones paralelas diferentes; debe existir cierta comunicación entre ellas después del nacimiento para que el paciente afectado pueda subsistir. La mayoría de los pacientes tienen una comunicación interauricular, dos tercios un conducto arterioso permeable y aproximadamente un tercio una comunicación interventricular. La transposición es más frecuente en varones y representa aproximadamente 10% de las cardiopatías congénitas cianóticas.

La evolución depende del grado de hipoxia hística, de la capacidad de cada ventrículo para soportar la sobrecarga en presencia de una reducción de la oxigenación coronaria, de la naturaleza de las malformaciones asociadas y del estado del lecho vascular pulmonar. Hacia el tercer decenio de edad, aproximadamente 30% de los pacientes habrán presentado una disminución del funcionamiento del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspidea progresiva, lo cual puede llevar a insuficiencia cardiaca congestiva. La obstrucción del lecho vascular pulmonar a la edad de uno a dos años sucede en los casos con una gran comunicación interventricular o un amplio conducto arterioso permeable en ausencia de obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo.

## TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS

La creación o ampliación de una comunicación interauricular con un catéter de globo o de cuchilla, o mediante cirugía, es el procedimiento más sencillo para proporcionar una mayor mezcla de la sangre general y pulmonar. La anastomosis sistémico-pulmonar puede estar indicada en pacientes con obstrucción grave del infundíbulo del ventrículo izquierdo y disminución del flujo pulmonar. La corrección intracardíaca puede ejecutarse reordenando el retorno venoso (con intercambio interauricular, es decir, operación de Mustard o Senning), de tal forma que el flujo venoso de la circulación general se dirija a la válvula mitral y de ahí al ventrículo izquierdo y a la arteria pulmonar, en tanto que el flujo venoso pulmonar pase, a través de la válvula tricuspide, al ventrículo derecho y a la aorta. La sobrevida tardía después de estas reparaciones es favorable, pero ocurren arritmias (p. ej., aleteo auricular) o defectos en la conducción (síndrome de disfunción sinusal) en aproximadamente 50% de tales pacientes hacia los 30 años después de la cirugía de transposición intraauricular. Algunas manifestaciones clínicas problemáticas son la disfunción gradual del ventrículo derecho subaórtico sistémico, la insuficiencia tricuspidea, las arritmias ventriculares o el paro cardíaco y la muerte súbita tardía. Es preferible corregir esta malformación en la lactancia, llevando las dos coronarias a la arteria posterior y mediante la sección, intercambio y anastomosis de la aorta y las arterias pulmonares (operación de intercambio arterial). Para los pacientes con una comunicación interventricular, que necesitan derivar la obstrucción grave del infundíbulo del ventrículo izquierdo, la intervención reparadora consiste en colocar un regulador ventricular intracardíaco y un conducto protésico extracardíaco para sustituir a la arteria pulmonar (procedimiento de Rastelli).

**Ventrículo Único.** Esta designación alude a un conjunto de lesiones complejas en el que ambas válvulas auriculoventriculares o una válvula auriculoventricular común se abren a una única cavidad ventricular. Las anomalías asociadas son frecuentes y comprenden posiciones anormales de las grandes arterias, estenosis valvular o subvalvular de la arteria pulmonar y estenosis subaórtica.

La supervivencia hasta la edad adulta depende de la existencia de un flujo pulmonar relativamente normal, aunque con resistencia pulmonar también normal y de una buena función ventricular. Para estos enfermos se usa casi siempre la técnica de Fontan modificada, que consiste en crear una o varias vías de paso desde las venas sistémicas a las arterias pulmonares.

**Atresia de la Válvula tricuspide.** En esta malformación hay atresia de la válvula tricuspide, comunicación interauricular y, con frecuencia, hipoplasia del

ventrículo derecho y de la arteria pulmonar. En clínica suele predominar una cianosis intensa, a consecuencia de la mezcla obligada de sangre de la circulación general y pulmonar en el ventrículo izquierdo. El electrocardiograma muestra de forma característica aumento de tamaño de la aurícula derecha, desviación del eje a la izquierda e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La septostomía auricular y las intervenciones paliativas para aumentar el flujo pulmonar, en general por anastomosis de una arteria o vena sistémica con una arteria pulmonar, permiten la supervivencia hasta el segundo o tercer decenio de la vida. Entonces se puede llevar a cabo una conexión auriculopulmonar de Fontan o una conexión cavopulmonar total que permiten la corrección funcional para pacientes con resistencia arterial pulmonar escasa o normal y buena función del ventrículo izquierdo.

**Anomalía de Ebstein.** Esta malformación se caracteriza por un descenso de la válvula tricuspide en el ventrículo derecho, por inserción anómala de las valvas. El tejido de la válvula tricuspide es displásico y propicia insuficiencia de tal válvula. El orificio tricuspideo mal situado hace que una porción "auriculizada" del ventrículo derecho quede entre el anillo auriculoventricular y el origen de la válvula, que se continúa con la cavidad auricular derecha. Con frecuencia, el ventrículo derecho presenta hipoplasia. Si bien son variables las manifestaciones clínicas, algunos pacientes acuden a atención médica inicialmente debido a: 1) cianosis progresiva por cortocircuitos auriculares de derecha a izquierda, 2) síntomas debidos a insuficiencia tricuspidea y disfunción del ventrículo derecho o 3) taquiarritmias auriculares paroxísticas con o sin tractos de derivación auriculoventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW]). Los datos diagnósticos de la ecocardiografía bidimensional comprenden la relación anormal entre las válvulas tricuspide y mitral, con desplazamiento apical de la valva del tabique de la tricuspide. La insuficiencia tricuspidea se cuantifica mediante el estudio con Doppler. El tratamiento quirúrgico consiste en la sustitución protésica de la tricuspide cuando las valvas están trabadas o en la reparación de la válvula natural.

**Transposición corregida congénitamente.** Las dos anomalías anatómicas fundamentales de esta malformación son la transposición de la aorta ascendente y el tronco pulmonar, y la inversión de los ventrículos. Esta distribución provoca que la sangre venosa sistémica no saturada pase desde la aurícula derecha, y a través de la válvula mitral, al ventrículo izquierdo y el tronco pulmonar, en tanto que la sangre venosa pulmonar arterializada de la aurícula izquierda lo hace a través de la válvula tricuspide al ventrículo derecho y a la aorta. Por tanto, la transposición está corregida desde el punto de vista funcional. El cuadro clínico, evolución y pronóstico de los pacientes con transposición congenita corregida varía con la naturaleza y gravedad de otras anomalías intracardíacas y el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho sistémico subaórtico. La disfunción gradual del ventrículo derecho y la insuficiencia tricuspidea también surgen en un tercio de los pacientes hasta los 30 años de edad; las anomalías tipo Ebstein de la válvula auriculoventricular tricuspidea del lado izquierdo son comunes. La comunicación interventricular o la "estenosis pulmonar" debida a obstrucción del infundíbulo por el ventrículo subpulmonar del lado derecho (izquierdo anatómico) puede presentarse simultáneamente. El bloqueo cardíaco completo se presenta en una proporción de 2 a 10% por cada decenio. El diagnóstico de la malformación y de las lesiones asociadas suele ser posible mediante ecocardiografía bidimensional y examen con Doppler.

**Anomalías de la posición del corazón.** Las anomalías de la posición comprenden las alteraciones en las que la punta cardíaca está en el lado derecho del tórax (*dextrocardia*) o en la línea media (*mesocardia*) o los casos en los que el corazón está normalmente situado en el lado izquierdo pero las demás vísceras están en posición anormal (*levocardia aislada*). Para clasificar estas malposiciones es importante conocer la posición de los órganos abdominales y el modelo de ramificación de los bronquios principales. Cuando existe una dextrocardia sin transposición visceral, la ubicación de la víscera es indeterminada o hay una levocardia aislada, suelen concurrir múltiples malformaciones cardíacas. Por el contrario, la dextrocardia en espejo suele verse con transposición visceral completa, situación más frecuente entre aquellas personas con corazones por lo demás normales.

## CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MODIFICADAS QUIRÚRGICAMENTE

Debido a los grandes avances en las técnicas de cirugía cardiovascular de los últimos 50 años, un gran número de lactantes y niños operados ha so-

brevivido tras dichas técnicas correctoras y ha alcanzado la edad adulta. Estos pacientes plantean frecuentes problemas por la diversidad de lesiones residuales y secuelas anatómicas, hemodinámicas y electrofisiológicas que presentan.

El cuidado correcto de los supervivientes de una operación de cardiopatía congenita requiere que el médico conozca los detalles de la malformación antes de la intervención, preste una meticulosa atención a los detalles del procedimiento quirúrgico y conozca las lesiones residuales posoperatorias (lesiones no corregidas o sólo de modo parcial), las secuelas (lesiones causadas por la cirugía) y las complicaciones potenciales de la intervención. Con excepción de la ligadura y división del conducto arterioso no complicado, casi todos los demás procedimientos quirúrgicos de una malformación dejan o causan alguna anomalía cardíaca y circulatoria, que puede ser trivial o importante. La ecocardiografía transesofágica intraoperatoria ayuda al diagnóstico de las lesiones no sospechadas, control de la reparación, verificación de los resultados satisfactorios u orientación de las reparaciones futuras. Por tanto, incluso cuando los resultados se consideren clínicamente buenos o excelentes, es recomendable la vigilancia posoperatoria a largo plazo.

Las intervenciones que afectan de forma importante a las aurículas, como el cierre de una comunicación interauricular o la reparación de un drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial, o la corrección de una transposición completa de las grandes arterias (operaciones de Mustard o Senning), pueden causar años después disfunción del nódulo sinusal o auriculoventricular, o arritmias auriculares (en especial el aleteo auricular). La cirugía intraventricular también puede originar consecuencias electrofisiológicas, incluso un bloqueo completo que precise la inserción de un marcapasos para evitar la muerte súbita. Además, pueden aparecer problemas valvulares al cabo de un cierto tiempo después de la intervención. Un ejemplo es la estenosis progresiva de una válvula aórtica bicúspide inicialmente no obstructiva en un paciente sometido a corrección de una coartación. Estas válvulas aórticas también pueden ser asiento de una endocarditis infecciosa. Tras la reparación de un defecto del tabique del *ostium primum*, la válvula mitral hendida puede hacerse progresivamente insuficiente. La insuficiencia tricuspidea de los pacientes intervenidos de tetralogía de Fallot también puede progresar cuando no se ha liberado adecuadamente la obstrucción infundibular del ventrículo derecho en la cirugía inicial. En muchos casos de modificación quirúrgica de la cardiopatía congenita, liberación inadecuada de una lesión obstructiva, una lesión con flujo retrógrado residual o un cortocircuito residual, provocan o aceleran los signos y síntomas clínicos de disfunción miocárdica. A pesar de una buena reparación hemodinámica, muchos pacientes con un ventrículo derecho subaórtico sufren una descompensación ventricular derecha con signos de "insuficiencia cardíaca izquierda". Muchos pacientes, sobre todo los

que han padecido cianosis durante muchos años antes de la intervención, presentan una alteración previa de la función ventricular por la malformación original.

Una categoría final de problemas posoperatorios son los planteados por las prótesis valvulares, parches o conductos. Los riesgos particulares de estos pacientes son la endocarditis infecciosa, formación de trombos, degeneración prematura y calcificación de los materiales protésicos. Hay muchos pacientes que necesitan conductos extracardiacos para corregir funcionalmente la circulación y a menudo para transportar la sangre desde la aurícula o ventrículo derecho a los pulmones. Estos conductos pueden obstruirse, y si contienen una prótesis valvular, ésta puede sufrir calcificación y engrosamiento progresivos.

## LECTURAS ADICIONALES

- ATTIE F et al: Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old. A randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 38:2035, 2001
- BASHORE T: Adult congenital heart disease: Right ventricular outflow tract lesions. Circulation 115:1933, 2007
- CHILD JS: Transthoracic and transesophageal echocardiographic imaging: Anatomic and hemodynamic assessment, in *Congenital Heart Disease in Adults*, 2d ed, JK Perloff, JS Child (eds), Philadelphia, Saunders, 1998
- FEDAK PWM et al: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. Circulation 106:900, 2002
- LEWIS MB, OTTO CM: The bicuspid aortic valve: Adverse outcomes from infancy to old age. Circulation 111:832, 2005
- MARSHALL AC, LOCK JE: Leaving neverland: A randomized trial for coarctation shows pediatric interventional cardiology is growing up. Circulation 111:3347, 2005
- SALEHIAN O et al: Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. J Am Coll Cardiol 45:499, 2005
- WARNES CA: The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 46:1, 2005
- : Bicuspid aortic valve and coarctation: Two villains part of a diffuse problem. Heart 89:965, 2003
- WEBB G et al: Congenital heart disease, in: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed, Zipes D et al (eds), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005
- WU JC, CHILD JS: Common congenital heart disorders in adults. Curr Probl Cardiol 29:641, 2004

# 230 Cardiopatías valvulares

Patrick O'Gara, Eugene Braunwald

La utilidad de la exploración física en la valoración de pacientes con valvulopatía cardíaca también se revisa en los capítulos e8 y 220; la electrocardiografía (ECG) en el capítulo 221, la ecocardiografía y otras técnicas de imagen sin penetración corporal en el capítulo 222 y el cateterismo y ecografía cardíacos en el capítulo 223.

## ESTENOSIS MITRAL

### CAUSAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La fiebre reumática es la principal causa de estenosis mitral (*mitral stenosis*, MS) (cuadro 230-1). Otras causas menos comunes de obstrucción de la salida de la aurícula izquierda incluyen estenosis valvular mitral congenita, corazón triauricular, calcificación del anillo mitral con extensión a las valvas, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, mixoma de la aurícula izquierda y endocarditis infecciosa con vegetaciones grandes. La estenosis mitral pura o predominante ocurre en casi 40% de los pacientes con cardiopatía reumática y antecedente de fiebre reumática (cap. 315). En otros pacientes con cardiopatía reumática, grados menores de estenosis mitral pueden acompañarse de insuficiencia mitral (*mitral regurgitation*, MR) y valvulopatía aórtica. Con las reducciones en la incidencia de fiebre reumática aguda, en particular en climas templados y en países desarrollados, la incidencia de MS ha disminuido en

forma considerable en los últimos decenios. No obstante, permanece como un problema importante en países pobres, en especial en los ubicados en climas tropicales y semitropicales (véase más adelante en este capítulo).

En la MS reumática, las valvas están engrosadas de forma difusa por tejido fibroso o depósitos calcificados. Las comisuras mitrales se fusionan, las cuerdas tendinosas se fusionan y aortan, y las valvas se tornan rígidas; todos estos cambios, provocan a su vez un estrechamiento del vértece valvular en forma de embudo (boca de pez). Aunque la lesión inicial es reumática, los cambios posteriores se deben a un proceso inespecífico a consecuencia del traumatismo al que está sometida la válvula al alterarse el flujo sanguíneo por la deformidad inicial. La calcificación de la válvula mitral estenótica inmoviliza las valvas y estrecha el orificio aún más. La formación de trombos y la embolia arterial pueden originarse de la calcificación valvular en sí misma, pero en pacientes con fibrilación auricular (*atrial fibrillation*, AF) los trombos se originan con mayor frecuencia en la aurícula izquierda (*left atrium*, LA) dilatada, en particular en la orejuela auricular izquierda.

### FISIOPATOLOGÍA

En los adultos normales, el orificio de la válvula mitral mide de 4 a 6 cm<sup>2</sup>. Cuando existe una obstrucción importante, es decir, cuando el orificio mide menos de 2 cm<sup>2</sup>, el flujo sólo puede pasar de la aurícula al ventrículo izquierdo si es impulsado por un gradiente de presión auriculoventricular anormalmente elevado (véase fig. 223-2), lo que constituye el dato hemodinámico esencial de la estenosis mitral. Cuando el orificio mitral está reducido a <1 cm<sup>2</sup>, lo que a veces se denomina MS "grave", se necesita una presión en la aurícula izquierda de aproximadamente 25 mmHg para mantener el gasto cardíaco (*cardiac*

Lesión valvular	Causas
Estenosis mitral	<b>Fiebre reumática</b> Congénitas Calcificación grave del anillo mitral SLE, RA
Insuficiencia mitral	Agudas <b>Endocarditis</b> <b>Rotura de los músculos papilares (después de infarto miocárdico)</b> <b>Traumatismo</b> <b>Rotura de las cuerdas/valva flácida (MVP, IE)</b> Crónicas Mixomatosa (MVP) Fiebre reumática Endocarditis Calcificación anular mitral Congénita (hendidura, conducto AV) HOCM con SAM Isquémica (remodelamiento del LV) Miocardiopatía dilatada
Estenosis aórtica	Congénita (bicuspidia, unicuspidea) Calcificación degenerativa Fiebre reumática
Insuficiencia aórtica	Valvular <b>Congénita (bucuspidea)</b> Endocarditis Fiebre reumática Mixomatosa (prolapso) Traumática Sífilis Espondilitis anquilosante <b>Enfermedad de la raíz aórtica</b> Dissección aórtica Degeneración quística de la capa media Síndrome de Marfan Válvula aórtica bicuspid Aneurisma familiar no síndromico Aortitis Hipertensión Reumática Congénita Primaria Reumática Endocarditis Mixomatosa (TVP) Carcinoide Congénita (anomalía de Ebstein) Traumática Lesión de los músculos papilares (después de infarto miocárdico) Secundaria Dilatación de ventrículo derecho y del anillo tricúspide Múltiples causas de aumento de tamaño del ventrículo derecho (p. ej., hipertensión pulmonar de larga evolución) Marcapasos crónico en el vértice del ventrículo derecho Congénita Carcinoide <b>Valvulopatía</b> Congénita Después de vagotomía Endocarditis <b>Aumento de tamaño del anillo valvular</b> Hipertensión pulmonar Dilatación idiopática Síndrome de Marfan
Estenosis tricuspidea	Reumática Congénita
Insuficiencia tricuspidea	Primaria Reumática Endocarditis Mixomatosa (TVP) Carcinoide Congénita (anomalía de Ebstein) Traumática Lesión de los músculos papilares (después de infarto miocárdico) Secundaria Dilatación de ventrículo derecho y del anillo tricúspide Múltiples causas de aumento de tamaño del ventrículo derecho (p. ej., hipertensión pulmonar de larga evolución) Marcapasos crónico en el vértice del ventrículo derecho Congénita Carcinoide <b>Valvulopatía</b> Congénita Después de vagotomía Endocarditis <b>Aumento de tamaño del anillo valvular</b> Hipertensión pulmonar Dilatación idiopática Síndrome de Marfan
Estenosis pulmonar	Congénita
Insuficiencia pulmonar	Congénita Después de vagotomía Endocarditis <b>Aumento de tamaño del anillo valvular</b> Hipertensión pulmonar Dilatación idiopática Síndrome de Marfan

**Nota:** AV, auriculoventricular; HOCM, miocardiopatía hipertrófica obstrutiva; IE, endocarditis infecciosa (*infective endocarditis*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricular*); MVP, prolapso de la válvula mitral; RA, artritis reumatoide; SAM, movimiento anterior sistólico de la valva anterior de la válvula mitral (*systolic anterior motion*); SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*); TVP, prolapso de la válvula tricúspide (*tricuspid valve prolapse*).

output, CO) normal. El incremento de la presión venosa pulmonar y de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (*pulmonary arterial, PA*) reduce la elasticidad pulmonar y produce disnea de esfuerzo. Los episodios iniciales de disnea suelen desencadenarse por situaciones clínicas que aumentan el flujo a través del orificio mitral y elevan aún más la presión en la aurícula izquierda (véase más adelante en este capítulo).

Para valorar la gravedad de la obstrucción es esencial medir el gradiente de presión transvalvular y la velocidad del flujo (cap. 223). Esta última no sólo depende del gasto cardíaco, sino también de la frecuencia cardíaca. Un incremento de esta última acorta la duración de la diástole, en proporción, más que la de la sístole y disminuye el tiempo disponible para el flujo a través de la válvula mitral. Por tanto, para un determinado nivel de gasto cardíaco, la taquicardia aumenta el gradiente transvalvular y eleva más la presión en la aurícula izquierda. Estas mismas consideraciones rigen para la estenosis tricuspidea.

En la estenosis mitral aislada la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión (*ejection fraction, EF*) son normales. En la estenosis mitral con ritmo sinusal, el trazo de la presión de enclavamiento (en cuña) elevada de la aurícula izquierda y la arteria pulmonar exhibe una contracción auricular prominente (onda *a*) y un descenso gradual de la presión después de la abertura mitral (descenso *y*) (véase la fig. 223-2). En la estenosis mitral apretada y cuando aumenta considerablemente la resistencia vascular pulmonar, la presión de la arteria pulmonar (*pulmonary arterial pressure, PAP*) se eleva durante el reposo y aún más durante el ejercicio, originando elevación secundaria de la presión y volumen del ventrículo derecho (*right ventricle, RV*) al final de la diástole.

**Gasto cardíaco.** En pacientes con estenosis mitral moderadamente apretada (orificio mitral de 1.0 a 1.5 cm<sup>2</sup>), el gasto cardíaco es normal o casi durante el reposo pero se eleva de manera subnormal durante el ejercicio. En pacientes con MS grave (área de la válvula <1.0 cm<sup>2</sup>), especialmente aquellos con resistencia vascular pulmonar exagerada, el gasto cardíaco es subnormal en el reposo y no se eleva o incluso desciende durante la actividad.

**Hipertensión pulmonar.** Las manifestaciones clínicas y hemodinámicas de la estenosis mitral dependen en gran medida del nivel de la presión arterial pulmonar. La hipertensión pulmonar es consecuencia de: 1) transmisión retrógrada pasiva de la elevada presión en la aurícula izquierda; 2) restricción arteriolar pulmonar, posiblemente desencadenada por hipertensión en la aurícula izquierda e hipertensión pulmonar venosa (hipertensión pulmonar reactiva); 3) edema intersticial de las paredes de los pequeños vasos pulmonares, y 4) presencia de cambios obliterativos orgánicos en el lecho vascular pulmonar. La hipertensión pulmonar grave causa insuficiencia tricuspidea (*tricuspid regurgitation, TR*) y pulmonar (*pulmonic regurgitation, PR*), así como insuficiencia cardiaca derecha.

## SÍNTOMAS

En los climas templados, el periodo de latencia entre el episodio inicial de carditis reumática (en los casos, cada vez más raros, en que se puede obtener una historia de tal episodio) y la aparición de los síntomas de estenosis mitral, suele ser del orden de dos decenios; la mayoría de los pacientes comienzan a notar la incapacidad en el cuarto decenio de la vida. Los estudios realizados antes del desarrollo de la valvulotomía mitral revelaron que una vez que el paciente presenta síntomas importantes de estenosis mitral, tiene lugar una progresión continua de la enfermedad, y la muerte sobreviene en dos a cinco años.

En pacientes cuyos orificios mitrales o lo suficientemente grandes para dar cabida a un flujo sanguíneo normal, con elevaciones leves de la presión auricular izquierda, las elevaciones notables de esta presión conducen a disnea y los que pueden tener su origen en cambios súbitos en la frecuencia cardíaca, estado de volumen circulante o gasto cardíaco, así como por ejercicio intenso, excitación, fiebre, anemia grave, AF paroxística y otras taquicardias, relaciones sexuales, embarazo y tirotoxicosis. Conforme progresa la MS, grados menores de tensión precipitan disnea, lo que limita las actividades cotidianas del paciente y se desarrollan ortopnea y disnea paroxística nocturna. El desarrollo de AF permanente a menudo señala el punto en el cual la evolución del paciente por lo general se asocia con aumento en la tasa de progreso de los síntomas.

La *hemoptisis* (cap. 34) obedece a la rotura de las conexiones venosas entre el sistema pulmonar y bronquial, secundarias a hipertensión pulmonar venosa. Es más frecuente en los pacientes con incremento de la presión auricular izquierda sin elevación marcada de la resistencia vascular pulmonar, y casi nunca es letal. Una causa importante de morbilidad y mortalidad tardías en el curso de la estenosis mitral son las *embolias pulmonares recurrentes* (cap. 256), a veces con infarto. Las *infecciones pulmonares*, es decir, bronquitis, bronconeumonía y neumonía lobular, suelen complicar la estenosis mitral no tratada, en especial durante los meses de invierno. La *endocarditis infecciosa* (cap. 118) es rara en la estenosis mitral pura.

**Cambios pulmonares.** Además de los cambios del lecho vascular pulmonar ya mencionados, en la estenosis mitral es frecuente el engrosamiento fibroso de las paredes de los alvéolos y de los capilares pulmonares. Se reducen la capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad inspiratoria máxima y

la captación de oxígeno por unidad ventilatoria (cap. 246). La distensibilidad pulmonar disminuye conforme aumenta la presión capilar pulmonar durante el ejercicio.

**Trombos y émbolos.** Los *trombos* pueden formarse en la aurícula izquierda, en particular en las orejuelas auriculares aumentadas de tamaño en pacientes con estenosis mitral. La embolia sistémica, cuya incidencia se encuentra entre 10 y 20%, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con fibrilación auricular, pacientes de edad avanzada y en individuos con reducción del gasto cardíaco. No obstante, la embolia sistémica puede ser una característica presente en otros pacientes asintomáticos con estenosis mitral leve.

## SÍGNOS FÍSICOS

(Véanse también los caps. e8 y 220.)

**Inspección y palpación.** Algunos pacientes con estenosis mitral grave presentan rubor malar y cara congestionada y cianótica. El pulso venoso yugular muestra ondas *a* prominentes debidas a una enérgica sístole auricular derecha en los pacientes con ritmo sinusal e hipertensión pulmonar importante o estenosis tricuspidal (*tricuspid stenosis*, TS) asociada. La presión arterial sistémica suele ser normal o ligeramente baja. En el reborde esternal izquierdo se palpa un choque de punta del ventrículo derecho que indica agrandamiento del mismo. A menudo se detecta en la punta un frémito diastólico, cuando el paciente está en decúbito lateral izquierdo.

**Auscultación.** El primer ruido cardíaco (S<sub>1</sub>) por lo general se acentúa y se retrasa un poco. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (P<sub>2</sub>) a menudo se acentúa y los dos componentes del segundo ruido cardíaco (S<sub>2</sub>) presentan desdoblamiento estrecho. El chasquido de abertura (*opening snap*, OS) de la válvula mitral se ausulta mejor durante la espiración o justo por dentro del vértice cardíaco. Este ruido por lo general se continúa con el que se genera del cierre de la válvula aórtica (A<sub>2</sub>) en 0.05 a 0.12 s. El intervalo entre A<sub>2</sub> y OS tiene una relación inversamente proporcional con la gravedad de la estenosis mitral. El OS se continúa con un soplo de tono alto, con retumbo diastólico, que se ausulta mejor en el vértice del corazón con el paciente en decúbito lateral izquierdo (fig. 220-4B). Se acentúa con el ejercicio leve (p. ej., unas cuantas sentadillas) realizadas precisamente antes de la auscultación. En términos generales, la duración del soplo se correlaciona con la gravedad de la estenosis en pacientes con conservación del gasto cardíaco. En pacientes con ritmo sinusal, el soplo a menudo reaparece o se torna más intenso durante la sístole auricular (acentuación presistólica). En pacientes con estenosis mitral pura habitualmente se oyen soplos sistólicos suaves (grado I o II/VI) en la punta o a lo largo del reborde esternal izquierdo, que no significan necesariamente la presencia de insuficiencia mitral. Algunas personas con estenosis mitral e insuficiencia ventricular derecha sufren hepatomegalia, edemas maleolares, ascitis, así como derrame pleural, especialmente en la cavidad derecha.

**Lesiones asociadas.** Con hipertensión pulmonar grave, puede auscultarse un soplo pansistólico producido por insuficiencia tricuspidal funcional a lo largo del borde izquierdo del esternón. Este soplo suele ser más intenso durante la inspiración y disminuye durante la espiración forzada (signo de Carvallo). Cuando hay una reducción notable en el gasto cardíaco en casos de estenosis mitral, los datos típicos en la auscultación incluyen retumbo diastólico que podría no ser detectable (estenosis mitral silenciosa), pero puede reaparecer conforme se restablece la compensación. El *soplo de Graham Steell* consiste en un soplo que se ausulta sobre el borde izquierdo del esternón, en forma de un soplo de insuficiencia pulmonar de tono alto, diastólico y con reducción gradual de tipo soplante que es consecuencia de la dilatación del anillo de la válvula pulmonar y ocurre en pacientes con valvulopatía mitral e hipertensión pulmonar grave. El soplo puede ser indistinguible del que se produce con mayor frecuencia por insuficiencia aórtica (*aortic regurgitation*, AR) aunque puede incrementarse en intensidad con la inspiración y se acompaña de un ruido P<sub>2</sub> intenso.

## ESTUDIO DE LABORATORIO

**Electrocardiograma.** En la estenosis mitral con ritmo sinusal, la onda P suele sugerir agrandamiento de la aurícula izquierda (véase la fig. 221-8). Cuando existe hipertensión pulmonar grave o la estenosis tricuspidal complica la estenosis mitral y se detecta agrandamiento de la aurícula derecha (*right atrial*, RA), esta onda puede ser alta y picuda en la derivación II y positiva en V<sub>1</sub>. El complejo QRS a menudo resulta normal. Sin embargo, cuando existe hipertensión pulmonar grave, se suele encontrar desviación del eje a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho.

**Ecocardiografía.** (Véase también el cap. 222.) La ecocardiografía bidimensional transtorácica (*transthoracic two-dimensional echocardiography*, TTE) con imágenes de flujo Doppler en color y la ecocardiografía Doppler proporcionan información muy importante, como el cálculo del gradiente transvalvular y del tamaño del orificio mitral, la presencia y gravedad de la insuficiencia acompañante, grosor y grado de restricción de las valvas, distorsión del aparato subvalvular e idoneidad anatómica para proceder a una valvulotomía mitral con globo (*percutaneous mitral balloon valvotomy*, PMBV); véase más adelante. Además, la ecocardiografía permite valorar el tamaño de las cavidades cardíacas, calcular la función del ventrículo izquierdo, calcular la presión de la arteria pulmonar (*pulmonary artery pressure*, PAP) y buscar la presencia y valorar la gravedad de otras lesiones valvulares. La ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) ofrece mejores imágenes y se debe utilizar cuando la imagen transtorácica no es de utilidad para guiar el tratamiento. La TEE está especialmente indicada para descartar la presencia de trombo en la aurícula izquierda antes de valvulotomía mitral con globo.

**Radiología.** Los cambios más precoces consisten en el enderezamiento del borde izquierdo de la silueta cardíaca, prominencia de las arterias pulmonares principales, dilatación de las venas pulmonares del lóbulo superior y desplazamiento del esófago hacia atrás por el agrandamiento de la aurícula izquierda. Las líneas B de Kerley son líneas finas, densas, opacas y horizontales, más llamativas en los campos pulmonares inferiores y medios, causadas por distensión de los tabiques interlobulillares y linfáticos y por edema cuando la presión media de la aurícula izquierda en reposo es superior a 20 mmHg, aproximadamente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

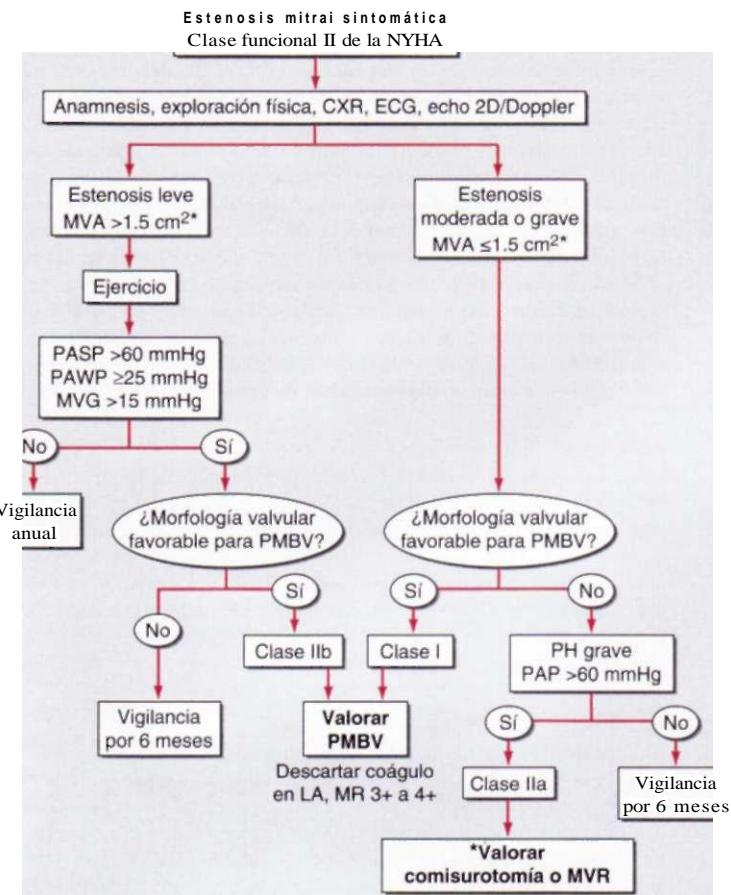
Al igual que la estenosis mitral, la insuficiencia mitral también puede acompañarse de un soplo diastólico prominente en la punta, pero en ésta el soplo comienza un poco después que en la estenosis mitral y casi siempre existen datos de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La presencia de un soplo pansistólico apical con intensidad cuando menos de grado III/VI además de S<sub>1</sub> sugiere la posibilidad de insuficiencia mitral concomitante. De la misma forma, el soplo sistólico apical leve se asocia con AR grave (*soplo de Austin Flint*) que puede confundirse con estenosis mitral, pero puede diferenciarse porque no se intensifica antes de la sístole. La TS ocurre rara vez en ausencia de estenosis mitral, y puede ocultar muchas de las características clínicas de la MS o cursar asintomático.

La *comunicación interauricular* (cap. 229) se confunde en ocasiones con estenosis mitral; en ambas aparecen datos clínicos, electrocardiográficos y radiográficos de agrandamiento ventricular derecho y acentuación de la trama vascular pulmonar. No obstante, la ausencia de agrandamiento auricular izquierdo y de líneas B de Kerley, así como el desdoblamiento fijo de S<sub>1</sub> hablan a favor de comunicación interauricular.

Algunas veces un *mixoma de la aurícula izquierda* (cap. 233) obstruye el vaciamiento de la aurícula izquierda, originando disnea, un soplo diastólico y cambios hemodinámicos similares a los de la estenosis mitral. Sin embargo, los pacientes con un mixoma suelen mostrar datos sugestivos de alguna enfermedad generalizada, como pérdida de peso, fiebre, anemia, embolias sistémicas y elevación de IgG e interleucina 6 (IL-6) séricas. Los datos en la auscultación varían con la posición del cuerpo y el diagnóstico se establece al demostrar la presencia de una tumoración característica en la aurícula izquierda por ecocardiografía bidimensional transtorácica.

## CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón puede ser de utilidad cuando existe discrepancia entre los datos clínicos y los de TTE que no pueden resolverse con TEE o con resonancia magnética cardiaca (*cardiac magnetic resonance*, CMR). La experiencia creciente con CMR para la valoración de pacientes con valvulopatía cardíaca puede disminuir la necesidad de cateterismo con penetración corporal. El cateterismo es útil para valorar las lesiones asociadas como estenosis aórtica (*aortic stenosis*, AS) y AR. El cateterismo y arteriografía coronaria no suelen ser necesarios para facilitar la decisión con respecto a la intervención quirúrgica en pacientes jóvenes con datos típicos de obstrucción grave en la exploración física y en la TTE. En varones mayores de 45 años de edad, mujeres de más de 55 años de edad y en pacientes jóvenes con factores de riesgo coronario, en especial aquellos con resultados positivos en las pruebas de esfuerzo o sin penetración corporal en busca de isquemia miocárdica, se recomienda la angiografía coronaria en el preoperatorio para detectar a enfermos con obstrucciones coronarias críticas que deberían ser sometidos a procedimientos de derivación al momento de la operación. La angiografía por tomografía computadorizada (*computed tomography angiography*, CTA) (cap. 222) se utiliza hoy en día en algunos centros para la detección



**FIGURA 230-1. Estrategias terapéuticas para pacientes con estenosis mitral y síntomas leves.** \*Existe controversia si los pacientes con estenosis mitral grave ( $MVA <1.0 \text{ cm}^2$ ) e hipertensión pulmonar (*pulmonary hypertension*, PH) grave ( $PASP >60 \text{ mmHg}$ ) deben ser sometidos a valvulotomía percutánea con globo de la válvula mitral (PMBV) o a sustitución de la válvula mitral (MVR) para prevenir la insuficiencia ventricular derecha. CXR, radiografía torácica (*chest x-ray*); ECG, electrocardiograma; Echo, ecocardiografía (*echocardiography*); LA, aurícula izquierda; MR, insuficiencia mitral; MVA, área de la válvula mitral (*mitral valve área*); MVG gradiente, en promedio de presión de la válvula mitral (*mitral valve pressure gradient*); NYHA, New York Heart Association; PASP, presión sistólica en la arteria pulmonar (*pulmonary artery systolic pressure*); PAWP, presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (*pulmonary artery wedge pressure*); 2D, bidimensional. (Tomado de Bonow et al.)

preoperatoria de arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) en pacientes con valvulopatía cardiaca. El cateterismo con ventriculografía de las cavidades izquierdas del corazón también está indicado en la mayoría de pacientes que serán sometidos a PMBV o que tienen antecedente de cirugía de la válvula mitral y aquellos que desarrollan síntomas graves, si persisten las dudas después de haber realizado TTE y ecocardiografía bidimensional transtorácica.

## ESTENOSIS MITRAL

(Fig. 230-1.) Es importante que los pacientes con alto riesgo para estenosis mitral reciban profilaxis con penicilina para infecciones por estreptococo hemolítico beta del grupo A (cap. 315) a fin de prevenir la fiebre reumática (cuadro 230-2). Las recomendaciones para la profilaxis de endocarditis infecciosa se cambiaron en fechas recientes. En pacientes sintomáticos por lo general ocurre cierta mejoría con la restricción del consumo de sodio y con dosis de mantenimiento de diuréticos por vía oral. Los digitálicos por lo general no son beneficiosos en pacientes con estenosis mitral y ritmo sinusal, pero son de utilidad para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con AF. Los bloqueadores beta y los antagonistas de los canales del calcio que no pertenecen al grupo de dihidropiridinas (p. ej., verapamil o diltiazem) también son

de utilidad en esta situación. Debe administrarse warfarina por tiempos indefinidos para obtener cifras de razón internacional normalizada (*International normalized ratio*, INR) de 2 a 3 a pacientes con estenosis mitral que tienen AF o antecedente de tromboembolia. El uso habitual de warfarina en pacientes con ritmo sinusal y aumento de tamaño de aurícula izquierda (dimensión máxima  $>5.5 \text{ cm}$ ) con o sin contraste sónico es un tema de mayor controversia.

Si la AF es de reciente inicio en pacientes cuya MS no es lo suficientemente grave para indicar PMBV o comisurotomía quirúrgica, está indicada la reversión a ritmo sinusal por medios farmacológicos o por el electrochoque. Por lo general la cardioversión debe llevarse a cabo después de que el paciente ha recibido tratamiento anticoagulante por al menos tres semanas consecutivas hasta una INR terapéutica. Si la cardioversión está indicada con mayor urgencia, entonces se administra heparina intravenosa y se realiza TEE para descartar la presencia de trombo en la aurícula izquierda antes del procedimiento. Las conversiones a ritmo sinusal rara vez tienen éxito o se mantienen por períodos prolongados en pacientes con MS grave, en particular para aquellos en los cuales la aurícula izquierda está muy aumentada de volumen o en aquellos en quienes la AF ha estado presente por más de un año.

**VALVULOTOMÍA MITRAL.** A menos que existan contraindicaciones, está indicada la valvulotomía mitral en pacientes sintomáticos [clases funcionales II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA)] con MS aislada cuyo orificio valvular efectivo (área valvular) sea casi  $<1.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  de superficie corporal o  $<1.5 \text{ cm}^2$  en adultos de tamaño normal. Puede llevarse a cabo la valvulotomía mitral por medio de dos técnicas: PMBV y valvulotomía quirúrgica. En la PMBV (figs. 230-2 y 230-3) se dirige un catéter a la aurícula izquierda por medio de punción a través del tabique y se dirige un globo a través de la válvula, el cual se infla en el orificio valvular. Los pacientes ideales tienen valvas relativamente flexibles con poco o ningún depósito de calcio en las comisuras. Además, no debe existir cicatrización significativa de las estructuras subvalvulares ni engrosamiento, además de que no deben existir trombos en la aurícula izquierda. Los resultados a corto y largo plazos con este procedimiento en pacientes apropiados son similares a los que se obtienen con valvulotomía quirúrgica, pero con menor morbilidad y una tasa más baja de mortalidad en el periodo cercano al procedimiento. La supervivencia sin complicaciones en pacientes jóvenes (menores de 45 años de edad) con valvas flexibles es excelente, con tasas de hasta 80 a 90% en tres a siete años. Por tanto, la PMBV se ha convertido en el procedimiento preferido para tales pacientes cuando puede realizarse por un operador experto en centros que realizan el procedimiento con gran frecuencia.

La ecocardiografía transtorácica es de utilidad para identificar a pacientes adecuados para el procedimiento percutáneo, y se realiza TEE en forma sistemática para excluir la presencia de trombos en aurícula izquierda. Se ha desarrollado una "calificación ecocardiográfica" para guiar la toma de decisiones. La calificación toma en consideración el grado de engrosamiento de las valvas, calcificación y movilidad así como la extensión del engrosamiento subvalvular. Una calificación baja predice una mayor probabilidad de éxito en la valvulotomía mitral con globo.

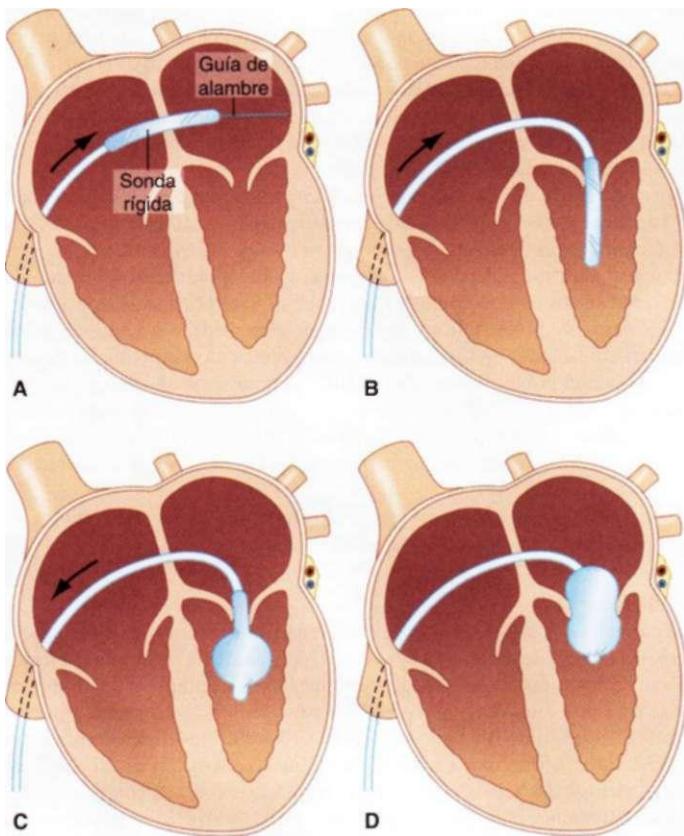
## CUADRO 230-2 TRATAMIENTO MÉDICO DE LA CARDIOPATÍA VALVULAR

Lesión	Control de los síntomas	Evolución
Estenosis mitral	Bloqueadores beta, antagonistas de los canales del calcio que no pertenecen al grupo de las dihidropiridinas o digoxina para controlar la frecuencia cardiaca en casos de AF; cardioversión para AF de inicio reciente y HF; diuréticos para HF	Warfarina para AF o para tromboembolia; penicilina para profilaxis de RF
Insuficiencia mitral	Diuréticos para HF	Warfarina para AF o tromboembolia
Estenosis aórtica	Vasodilatadores para MR aguda	Vasodilatadores para HTN
Insuficiencia aórtica	Diuréticos para HF	Sin tratamiento demostrado
	Diuréticos y vasodilatadores para HF	Vasodilatadores para HTN

**Nota:** se recomienda la profilaxis con antibióticos con base en las guías actuales de la *American Heart Association*. Para pacientes con estas formas de valvulopatía cardiaca, está indicada la profilaxis cuando existe el antecedente de endocarditis. La insuficiencia cardíaca es indicación para el tratamiento quirúrgico percutáneo; y las recomendaciones aquí mostradas corresponden al tratamiento a corto plazo antes de la corrección definitiva de las lesiones valvulares. Para pacientes cuyas enfermedades simultáneas impiden la operación, el tratamiento médico mostrado puede continuarse con base en las guías disponibles para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Véase texto.

**Abreviaturas:** AF, fibrilación auricular; HF, insuficiencia cardíaca (*heart failure*); HTN, hipertensión sistémica; RF, fiebre reumática.

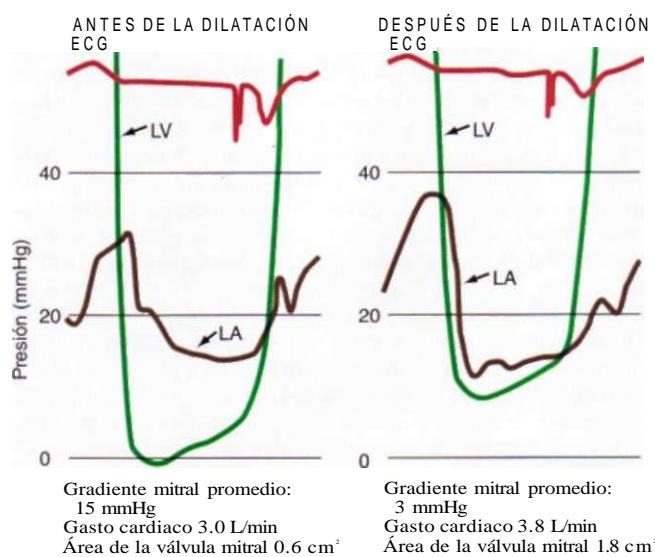
**Fuente:** adaptado de NA Boon, P Bloomfield: The medical management of valvular heart disease. Heart 87:395, 2002, con autorización.



**FIGURA 230-2.** Técnica Inoue con globo para la valvulotomía mitral. **A.** Después de la punción transeptal, el catéter con el globo desinflado se hace avanzar a través del tabique interauricular, más tarde a través de la válvula mitral y hacia el ventrículo izquierdo. **B.** El globo se infla en forma gradual en el interior del orificio mitral.

En individuos en los cuales no es posible la PMBV o ésta no tuvo éxito, o en muchos pacientes con una nueva estenosis después de una valvulotomía "abierta", por lo general es necesario realizar derivación cardiopulmonar. Además de abrir las comisuras de las valvas, es importante romper cualquier fusión subvalvular de los músculos papilares y las cuerdas tendinosas y eliminar grandes depósitos de calcio, lo que mejora la función valvular, así como la eliminación de los trombos auriculares. La tasa de mortalidad perioperatoria es cercana a 2 por ciento.

La valvulotomía exitosa se define por una reducción de 50% en el gradiente promedio de la válvula mitral y la duplicación en el área de la válvula mitral. La valvulotomía exitosa, ya sea con globo o con cirugía, por lo común produce mejoría notable en



**FIGURA 230-3.** Presión simultánea de la aurícula izquierda (LA) y del ventrículo izquierdo (LV) tras la valvuloplastia mitral con globo (PMBV) practicada a un paciente con estenosis mitral grave. (Cortesía de Raymond G. McKay, MD; con autorización.)

**CUADRO 230-3 TASAS DE MORTALIDAD DESPUÉS DE CIRUGÍA VALVULAR\***

Operación	Cifras	Mortalidad quirúrgica (%)
AVR (aislada)	12 501	2.8
MVR (aislada)	3 788	5.3
AVR + CAB	12 748	5.2
MVR + CAB	2 683	10.3
AVR + MVR	1 018	8.8
MVP	3 982	1.0
MVP + CAB	4 293	7.0
Cirugía TV	4 358	9.6
Cirugía PV	432	5.2

\* Los datos corresponden al año 2004, en el cual 594 sitios reportaron un total de 232 050 procedimientos. Los datos se encuentran disponibles en la Society of Thoracic Surgeons en <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html>.

Abreviaturas: AVR, reemplazo valvular aórtico; CAB, derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass*); MVR, sustitución de válvula mitral; MVP, reparación de válvula mitral (*mitral valve repair*); cirugía TV (*tricuspid valve*) reparación y sustitución de válvula tricúspide; cirugía PV (*pulmonic valve*), reparación y sustitución de válvula pulmonar.

los síntomas y en los parámetros hemodinámicos y prolonga la supervivencia. No obstante, no hay evidencia de que el procedimiento mejore el pronóstico de pacientes con trastorno ligero o no funcional. Por tanto, a menos que haya ocurrido embolia sistémica recurrente o hipertensión pulmonar grave (presión sistólica arterial pulmonar >50 mmHg en reposo o >60 mmHg durante el esfuerzo), **NOSE** recomienda la valvulotomía para pacientes asintomáticos o que tienen estenosis leve (área de válvula mitral >1.5 cm<sup>2</sup>). Cuando hay poca mejoría de los síntomas después de la valvulotomía, es probable que el procedimiento sea ineficaz, induzca insuficiencia mitral, o se asocie con enfermedad valvular o miocárdica. Casi 50% de los pacientes sometidos a valvulotomía mitral quirúrgica necesitan de intervención en 10 años. En mujeres embarazadas con estenosis mitral la valvulotomía debe llevarse a cabo si ocurre congestión pulmonar pese al tratamiento médico intensivo. La PMBV es la estrategia preferida en este sentido y se realiza con TEE con poca o ninguna exposición a las radiaciones.

La sustitución de la válvula mitral (*mitral valve replacement*, MVR) es necesaria en pacientes con estenosis mitral e insuficiencia mitral significativa asociada, en quienes hay notable distorsión valvular, dada la manipulación previa por medios quirúrgicos o a través de catéter, o en quienes el cirujano no encuentra factible mejorar la función valvular de manera significativa. La MVR se realiza de manera sistemática con la conservación de las uniones de las cuerdas para mejorar la recuperación funcional del ventrículo izquierdo. Las tasas de mortalidad perioperatoria con MVR varían con la edad, función del ventrículo izquierdo, presencia de CAD y enfermedades asociadas. Son en promedio cercanas a 5%, pero son más bajas en pacientes jóvenes y pueden duplicarse en pacientes de edad avanzada con enfermedades asociadas (**cuadro 230-3**). Existen complicaciones a largo plazo de la sustitución valvular (véase más adelante en este capítulo), pero los pacientes en quienes la valoración preoperatoria sugiere la posibilidad de que sea necesaria una MVR deben ser operados sólo si tienen estenosis mitral grave (área del orificio <1 cm<sup>2</sup>) y se encuentran en la clase III de la NYHA, es decir, con síntomas con la actividad ordinaria pese al tratamiento médico óptimo. La tasa general de supervivencia a 10 años para los individuos que sobreviven a la intervención quirúrgica es cercana a 70%. El pronóstico a largo plazo empeora en pacientes con edad avanzada y en aquellos con incapacidad notable, así como depresión notable del gasto cardíaco en el preoperatorio. La hipertensión pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho son factores de riesgo adicionales para un pronóstico adverso.

### INSUFICIENCIA MITRAL

#### CAUSAS

La insuficiencia mitral (MR) es consecuencia de anomalías o enfermedades que afectan uno o más de los cinco componentes funcionales de la válvula mitral (valvas, anillos, cuerdas tendinosas, músculos papilares y miocardio subyacente) (**cuadro 230-1**). La MR aguda puede ocurrir en casos de infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) con rotura de los músculos papilares (cap. 239), después de traumatismos torácicos cerrados o durante la evolución de una endocarditis infecciosa. Con el infarto miocárdico agudo, el músculo papilar posterointerno se afecta con mayor frecuencia que el músculo papilar anteroexterno, por su irrigación sanguínea característica. Puede ocurrir MR aguda transitoria durante períodos de isquemia activa y episodios de angina de pecho. La rotura de las cuerdas tendinosas puede ocasionar "MR crónica agudizada" en pacientes con degeneración mixomatosa del aparato valvular.

La MIR crónica puede ser consecuencia de enfermedades reumáticas, prolapso de la válvula mitral (*mitral valve prolapse*, MVP) (véase más adelante en este capítulo), calcificación extensa del anillo mitral, defectos valvulares congénitos, miocardiopatía obstructiva hipertrófica (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, HOCM) y miocardiopatía dilatada (cap. 231). La cardiopatía

reumática es causa de MR crónica en sólo 33% de los casos y ocurre con mayor frecuencia en varones. El trastorno reumático produce rigidez, deformidad y retracción de las valvas, así como fusión de las comisuras, con acortamiento, contracción y fusión de las cuerdas tendinosas. La MR relacionada con MVP y HOCM por lo general es de naturaleza dinámica. La insuficiencia mitral en HOCM ocurre como consecuencia del desplazamiento del músculo papilar anterior y movimiento anterior sistólico de la valva mitral anterior hacia el intundibulo ventricular izquierdo estrechado. La calcificación anular es especialmente frecuente en pacientes con nefropatía avanzada y se observa con frecuencia en mujeres de edad avanzada con hipertensión y diabetes. La insuficiencia mitral ocurre como anomalía congenita (cap. 229), más a menudo como un defecto de los cojinete endocárdicos (defectos en los cojinete auriculoventriculares). Una hendidura en la valva mitral anterior se acompaña de defectos en el tabique auricular. La insuficiencia mitral crónica con frecuencia es ocasionada por isquemia y puede ocurrir como consecuencia de remodelamiento ventricular, desplazamiento de los músculos papilares y tensión en las valvas o con fibrosis de los músculos papilares en pacientes con infarto miocárdico cicatrizado y miocardiopatía isquémica. Mecanismos similares de dilatación anular y remodelamiento ventricular contribuyen a la insuficiencia mitral que ocurre en casi todos los pacientes con formas no isquémicas de miocardiopatía dilatada una vez que las dimensiones telediastólicas del ventrículo izquierdo alcanzan 6 centímetros.

Sin importar la causa, la insuficiencia mitral grave tiende a ser progresiva, ya que el agrandamiento de la aurícula izquierda produce tensión en la valva posterior, separándola del orificio y agravando así la disfunción valvular. De la misma forma, la dilatación del ventrículo izquierdo aumenta la insuficiencia, que a su vez agranda aún más la aurícula y ventrículo izquierdos, causando rotura de las cuerdas tendinosas y originando un círculo vicioso; de ahí el aforismo de que "la insuficiencia mitral engendra insuficiencia mitral".

#### FISIOPATOLOGÍA

La resistencia al vaciamiento del ventrículo izquierdo (poscarga del LV) está disminuida en la insuficiencia mitral. En consecuencia, hay reflujo de este ventrículo a la aurícula izquierda durante la expulsión y al reducirse el tamaño del ventrículo izquierdo durante la sístole, disminuye rápidamente su tensión. La compensación inicial de la insuficiencia mitral aguda consiste en vaciamiento más completo del ventrículo izquierdo; el volumen de éste, sin embargo, aumenta progresivamente a medida que se eleva la gravedad de la insuficiencia y se deteriora la función del ventrículo. El incremento en el volumen ventricular izquierdo a menudo se acompaña de reducción del gasto cardíaco anterógrado; sin embargo, a menudo hay incremento en la distensibilidad ventricular izquierda; de esta forma, la presión diastólica del LV no se eleva hasta etapas avanzadas de la evolución. El volumen de reflujo varía directamente con la presión sistólica del ventrículo izquierdo y con el tamaño del orificio insuficiente; este último, a su vez, está profundamente influido por el grado de dilatación ventricular izquierda. En la insuficiencia mitral grave el aumento en la fracción de expulsión refleja disfunción considerable, incluso con función normal del ventrículo izquierdo o con reducciones moderadas en este parámetro (menor de 60%).

Durante el inicio de la diastole, conforme se vacía la aurícula izquierda distendida, existe un descenso de la onda y particularmente rápido en ausencia de estenosis mitral acompañante. En pacientes con MR pura puede ocurrir un gradiente de presión breve entre la aurícula y ventrículo izquierdos al inicio de la diastole [que a menudo produce un ruido de llenado rápido (S<sub>1</sub>) y un soplo mesodiastólico que queda oculto por la estenosis mitral] como consecuencia del llenado muy rápido de sangre a través del orificio mitral de tamaño normal.

Las estimaciones cuantitativas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*, LVEF), gasto cardíaco, presión en la arteria pulmonar, volumen de reflujo, fracción de reflujo (*regurgitation fraction*, RF) y el área efectiva del orificio de reflujo pueden obtenerse durante una valoración ecocardiográfica Doppler realizada con cuidado. Estas mediciones también pueden obtenerse con CMR. El cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón con la realización de ventriculografía con medio de contraste se utiliza con menos frecuencia. La insuficiencia mitral grave se define como un volumen de reflujo >60 ml/latido, una fracción de reflujo >50% y un área eficaz del orificio >0.40 centímetros cuadrados.

**Distensibilidad de la aurícula izquierda.** En la insuficiencia mitral grave, el volumen de reflujo que se suministra en una aurícula izquierda de tamaño normal tiene una distensibilidad normal o reducida. Como consecuencia, las presiones en la aurícula izquierda se elevan de manera notable con cualquier aumento en el volumen auricular izquierdo. La onda v en el pulso de presión de la aurícula izquierda suele ser prominente (fig. 223-3), las presiones en aurícula izquierda y en la vena pulmonar se incrementan de manera

notable y es común el edema pulmonar. Por el incremento rápido las presiones auriculares izquierdas durante la sístole ventricular, el soplo de insuficiencia mitral aguda tiene una configuración temporal y decreciente, como un reflejo de la disminución progresiva del gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula izquierdos. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en la MR aguda puede ser normal, hiperdinámica o encontrarse reducida, lo que depende de la situación clínica.

Por otra parte, los pacientes con MR crónica grave desarrollan aumento de tamaño de la aurícula izquierda con *incremento* de su distensibilidad con poco o ningún aumento en las presiones en la aurícula izquierda y en la vena pulmonar para cualquier incremento en el volumen auricular izquierdo. La onda v es relativamente menos prominente. El soplo de insuficiencia mitral crónica suele ser holosistólico y con configuración de meseta, como un reflejo del gradiente de presión casi constante entre ventrículo y aurícula izquierdos. Estos pacientes por lo común refieren fatiga intensa y agotamiento secundario a reducción del gasto cardíaco, en tanto que los síntomas ocasionados por congestión pulmonar son menos prominentes al inicio; casi siempre se presenta fibrilación auricular una vez que hay dilatación significativa de la aurícula izquierda.

Más comunes son los pacientes con características clínicas y hemodinámicas intermedias entre los dos grupos antes mencionados.

#### SÍNTOMAS

Los pacientes con MR aislada, leve a moderada, por lo general cursan asintomáticos. Esta forma de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo es bien tolerada. La fatiga, disnea de esfuerzo y ortopnea son los síntomas más prominentes en pacientes con MR crónica grave. Las palpitaciones son comunes y pueden significar el inicio de AF. La insuficiencia cardiaca de cavidades derechas con congestión hepática dolorosa, edema de tobillos, distensión de las venas del cuello, ascitis y TR secundaria ocurren en pacientes con MR con enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar notables asociadas. Por otra parte, el edema pulmonar agudo es más común en pacientes con MR aguda grave.

#### DATOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con MR crónica grave la presión arterial suele ser normal, aunque el pulso arterial puede mostrar una elevación súbita. A menudo se palpa frémito sistólico en el vértice del corazón, el ventrículo izquierdo muestra hiperdinamia con un impulso sistólico intenso y un ruido S<sub>1</sub> palpable por llenado rápido y con frecuencia el choque de punta del vértice del corazón se desplaza en dirección externa.

En pacientes con MR aguda grave, la presión arterial puede reducirse con una presión del pulso estrecha, la presión venosa yugular y las formas de onda pueden ser normales o están incrementadas, no hay desplazamiento del choque de punta del vértice del corazón y los signos de congestión pulmonar son prominentes.

**Auscultación.** El ruido S<sub>1</sub> por lo general está ausente, es suave o queda oculto en el soplo holosistólico de la MR crónica. En pacientes con MR grave, la válvula aórtica puede cerrarse en forma prematura, lo que da origen a un desdoblamiento amplio y fisiológico del ruido S<sub>2</sub>. Un ruido S<sub>1</sub> de tono alto, que ocurre 0.12 a 0.17 s después del ruido de cierre de la válvula aórtica, es decir, al completarse la fase de llenado rápido del ventrículo izquierdo, parece ser causado por la tensión súbita de los músculos papilares, cuerdas tendinosas y valvas. Puede continuarse con un soplo mesodiastólico de corta duración y con retumbo, incluso en ausencia de estenosis mitral. A menudo se ausulta un cuarto ruido cardíaco en pacientes con MR aguda grave con ritmo sinusal. Por lo común no se ausulta un soplo presistólico en casos de MR aislada.

El dato más característico en la auscultación es un soplo sistólico de grado al menos III/VI de intensidad en casos de MR crónica grave. Por lo común es holosistólico (véase fig. 220-4), pero como se mencionó antes, disminuye de manera gradual y se interrumpe a la mitad o al final de la sístole en pacientes con MR aguda grave. El soplo sistólico de MR crónica por lo común es más prominente en el vértice del corazón y se irradia hacia la axila. No obstante, en pacientes con rotura de cuerdas tendinosas o afección primaria de la valva mitral posterior con prolapsio o flacidez de la misma, el chorro de reflujo es excéntrico, con dirección anterior y golpea la pared auricular izquierda adyacente a la raíz aórtica. En esta situación, el soplo sistólico se transmite a la base del corazón y por tanto puede confundirse con el soplo de la estenosis aórtica. En pacientes con rotura de las cuerdas tendinosas, el soplo sistólico puede ser similar al graznido de una gaviota, en tanto que la flacidez de las valvas puede causar un soplo de tono musical. El soplo sistólico de la MR crónica no ocasionado por MVP se intensifica por los ejercicios isométricos (ejercicios de prevención con la mano) pero se reduce durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva.

**Electrocardiograma.** Se ha descrito agrandamiento de la aurícula izquierda de pacientes en ritmo sinusal, pero también puede existir agrandamiento de la aurícula derecha cuando la hipertensión pulmonar es extrema. La insuficiencia mitral crónica grave se suele asociar a fibrilación auricular. Muchos enfermos no presentan datos electrocardiográficos evidentes de aumento de tamaño ventricular. En otros casos, son frecuentes los signos de hipertrofia ventricular.

**Ecocardiograma.** Los estudios de imagen de TTE con Doppler están indicados para valorar el mecanismo de la MR y su gravedad hemodinámica. La función del ventrículo izquierdo puede valorarse por medio de los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo y por la fracción de expulsión. Pueden llevarse a cabo observaciones con respecto a la estructura de las valvas y su función, integridad de las cuerdas tendinosas, tamaño de aurícula y ventrículo izquierdos, calcificaciones anulares y función sistólica regional y global del ventrículo izquierdo. Los estudios de imagen Doppler podrían demostrar un área de flujo de color del chorro de insuficiencia mitral en la aurícula izquierda, la intensidad de las señales continuas de onda Doppler, el contorno de flujo de la vena pulmonar, la velocidad de flujo máximo a través de la válvula mitral, mediciones cuantitativas del volumen de reflujo, fracción de reflujo y área efectiva del orificio de reflujo. Además, las presiones en la arteria pulmonar pueden calcularse con base en la velocidad del chorro TR. También está indicada la TTE para vigilar la evolución de pacientes con MR crónica y para proporcionar un método de valoración rápida para cualquier cambio clínico. El ecocardiograma en pacientes con MVP se describe en la siguiente sección. La TEE proporciona información más detallada que la TTE (véase fig. 222-3).

**Radiología.** La aurícula y el ventrículo izquierdos son las cavidades dominantes; en los casos crónicos, la aurícula izquierda se encuentra masivamente dilatada y forma el borde derecho de la silueta cardíaca. A veces se observan congestión venosa pulmonar, edema intersticial y líneas B de Kerley. Los pacientes con insuficiencia mitral y estenosis mitral combinadas y crónicas suelen presentar una notable calcificación de las valvas nítidas. Pueden visualizarse las calcificaciones del anillo mitral, en particular en proyecciones laterales del tórax. Los pacientes con MR aguda grave pueden tener edema pulmonar asimétrico si el chorro de reflujo se dirige sobre todo al orificio de la vena pulmonar superior.

## INSUFICIENCIA MITRAL

(Fig. 230-4.)

**TRATAMIENTO MÉDICO.** (Cuadro 230-2.) El tratamiento de la MR crónica grave depende en cierto grado de su causa. Puede proporcionarse warfarina una vez que la fibrilación auricular se ha establecido por cierto tiempo, con una INR ideal de 2 a 3. Debe valorarse el empleo de cardioversión dependiendo de la situación clínica y del tamaño de la aurícula izquierda. A diferencia de las situaciones agudas, no hay estudios prospectivos, grandes, a largo plazo, para documentar el uso de vasodilatadores por el tratamiento de MR crónica aislada grave *en ausencia de hipertensión sistémica*. La gravedad de la MR en casos de miocardiopatía dilatada, isquémica o no isquémica, puede disminuir con el tratamiento intensivo de la insuficiencia cardíaca, lo que incluye el uso de diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y digitálicos. Los pacientes asintomáticos con MR grave con ritmo sinusal, tamaño y función normales del ventrículo izquierdo, deben evitar los ejercicios isométricos.

Los pacientes con MR aguda grave necesitan estabilización urgente y preparación para intervención quirúrgica. Los diuréticos, vasodilatadores intravenosos (en particular nitroprusiato de sodio) e incluso globo de contrapulsación aórtica pueden ser necesarios para pacientes con rotura de músculos papilares después de infarto miocárdico o con otras formas graves de MR aguda grave.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** En la selección de pacientes con MR crónica grave para tratamiento quirúrgico, la naturaleza a menudo lentamente progresiva del

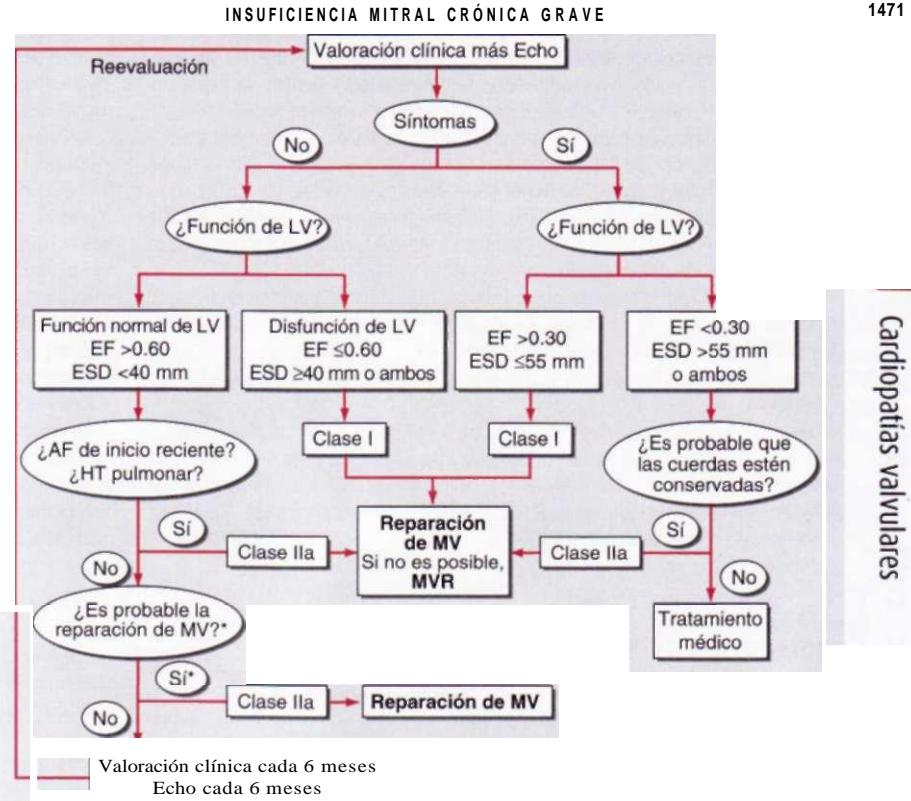


FIGURA 230-4. Estrategias terapéuticas para pacientes con insuficiencia mitral crónica grave.

\*La reparación de la válvula mitral (*mitral valve, MV*) puede realizarse en pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda (LV) normal si la realiza un equipo quirúrgico experto y si la probabilidad de éxito de la reparación de la MV es >90%. AF, fibrilación auricular; Echo, ecocardiografía; EF, fracción de expulsión; ESD dimensión telediastólica (*end-systolic dimension*); HT, hipertensión; MVR, sustitución de la válvula mitral. (Tomada de Bonow et al.)

trastorno debe compararse contra los riesgos inmediatos y a largo plazo relacionados con la operación. Estos riesgos son significativamente menores para la reparación valvular primaria que para la sustitución valvular (cuadro 230-3). La reparación por lo general consiste en reconstrucción valvular utilizando diversas técnicas de valvuloplastia e inserción de un anillo de anuloplastia. La reparación evita al paciente las consecuencias adversas a largo plazo de la sustitución valvular, como complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas en casos de prótesis mecánicas y falla tardía de la válvula, la cual es una indicación para nueva sustitución valvular en el caso de bioprótesis (véase más adelante en este capítulo). Además, al conservar la integridad de los músculos papilares, aparato subvalvular y cuerdas tendinosas, la reparación mitral y la valvuloplastia mantienen la función del ventrículo izquierdo en un grado relativamente mayor.

La intervención quirúrgica para MR crónica grave está indicada una vez que se presentan los síntomas, en especial si es factible la reparación valvular (fig. 230-4). Otras indicaciones para valorar en etapas tempranas la reparación de la válvula mitral incluyen fibrilación auricular de inicio reciente e hipertensión pulmonar, definida esta última como una presión en arteria pulmonar >50 mmHg en reposo o >60 mmHg con el esfuerzo. El tratamiento quirúrgico de la MR crónica grave está indicado para pacientes asintomáticos cuando la disfunción del ventrículo izquierdo es progresiva, con LVEF por debajo de 60% y dimensiones telesistólicas de la cavidad en el estudio ecocardiográfico por arriba de 40 mm. Estas recomendaciones intensivas para la intervención quirúrgica se dan con base en los excelentes resultados obtenidos con la reparación de la válvula mitral, en particular cuando se aplica a individuos con enfermedad mixomatoza. Además, la valvuloplastia primaria en pacientes menores de 75 años de edad con función sistólica del ventrículo izquierdo normal y sin arteriopatía coronaria puede ser realizada por cirujanos expertos con riesgo de mortalidad perioperatoria inferior a 1%. La reparación es factible hasta en 35% de los pacientes con enfermedad mixomatoza. La durabilidad a largo plazo es excelente; la incidencia de reintervención quirúrgica por reparación primaria fallida es cercana a 1% por año por los 10 años siguientes a la intervención quirúrgica. Para pacientes con fibrilación auricular, a menudo se realiza un procedimiento de laberinto en la aurícula izquierda o la ablación con radiofrecuencia de los orificios de la vena pulmonar, a fin de reducir el riesgo de fibrilación auricular recurrente.

En pacientes con alteración significativa de la función del ventrículo izquierdo (EF <30%), se incrementa el riesgo de la cirugía, la recuperación del desempeño del ventrículo izquierdo es incompleta y la supervivencia a largo plazo se reduce. No obstante, el tratamiento conservador a menudo ofrece poco para estos pacientes, de forma que está indicado el tratamiento quirúrgico; la mejoría clínica y hemodinámica después del tratamiento quirúrgico de pacientes con enfermedad avanzada en ocasiones es dramática, en especial cuando hay arteriopatía coronaria grave y puede realizarse cirugía de derivación arterial coronaria. La mayor parte de estos pacientes que sobreviven a la intervención quirúrgica parecen mejorar en forma notable, pero a menudo persiste cierto grado de disfunción miocárdica, como se hace evidente en la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con MR aguda grave a menudo pueden estabilizarse en forma transitoria con tratamiento médico apropiado, pero podría ser necesaria la corrección quirúrgica en forma urgente cuando hay rotura de los músculos papilares y en el lapso de unos cuantos días o semanas en la mayor parte de las situaciones restantes.

Cuando se valora el tratamiento quirúrgico, el cateterismo de las cavidades izquierda y derecha del corazón y la ventriculografía izquierda pueden ser de utilidad para confirmar la presencia de MR grave en pacientes en los cuales existe discrepancia entre las manifestaciones clínicas y de TTE que no pueden resolverse con TEE o CMR. La arteriografía coronaria identifica pacientes que necesitan revascularización coronaria concomitante.

## PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

El prolapsode la válvula mitral (MVP), denominado también síndrome del chasquido y soplo sistólico, síndrome de Barlow, síndrome de la válvula flotante y síndrome de la valva mitral ondulante, es un síndrome clínico tan frecuente como variable, que se produce por múltiples mecanismos patogénicos del aparato mitral. Entre estos mecanismos se encuentran el exceso y redundancia del tejido de la valva, a menudo afectado por un proceso degenerativo mixomatoso con una gran concentración de mucopolisacáridos ácidos.

En la mayoría de los pacientes se desconoce la causa del prolapsode la válvula mitral, pero en algunos parece ser un trastorno del tejido colágeno determinado genéticamente. Se ha atribuido a una disminución de la producción de colágeno de tipo III, y la microscopía electrónica revela fragmentación de las fibrillas colágenas.

El MVP es un hallazgo frecuente en pacientes con collagenopatías hereditarias, lo que incluye síndrome de Marfan (cap. 357), osteogénesis imperfecta y síndrome de Ehlers-Danlos.

El prolapsode la válvula mitral puede asociarse a deformidades esqueléticas similares a las del síndrome de Marfan (aunque menos pronunciadas), como el paladar ojival y las alteraciones del tórax y de la columna vertebral dorsal, incluido el denominado síndrome de la espalda recta.

En la mayoría de los pacientes con MVP, la degeneración mixomatosa se confina a la válvula mitral (o con menor frecuencia a las válvulas tricúspide o aórtica) sin otras manifestaciones clínicas de la enfermedad. La valva posterior por lo general se ve más afectada que la anterior y el anillo de la válvula mitral a menudo está muy dilatado. En muchos pacientes, las cuerdas tendinosas con alargamiento, redundancia o rotura pueden causar la insuficiencia o contribuir a la misma.

El prolapsode la válvula mitral también constituye una secuela rara de la fiebre reumática aguda y aparece en la cardiopatía isquémica y en las miocardiopatías, así como en 20% de los pacientes con comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*.

El prolapsode la válvula mitral puede originar una tensión excesiva de los músculos papilares, que a su vez provoca disfunción e isquemia de los músculos papilares y del miocardio ventricular subyacente; la rotura de las cuerdas tendinosas y la dilatación y calcificación progresivas del anillo también contribuyen a la insuficiencia valvular, que a su vez aumenta la tensión sobre el aparato valvular mitral enfermo, creando de este modo un círculo vicioso. Los cambios electrocardiográficos (véase más adelante en este capítulo) y las arritmias ventriculares parecen obedecer a la disfunción ventricular regional relacionada con el incremento de sobrecarga impuesta a los músculos papilares.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MVP es más común en mujeres y ocurre más a menudo entre los 15 y 30 años de edad; la evolución clínica a menudo es benigna. El prolapsode la válvula mitral se observa también entre pacientes mayores (>50 años), de ordinario varones, cuya insuficiencia mitral a menudo tiene carácter grave y precisa tratamiento quirúrgico. Existe una mayor incidencia familiar en algunos pacientes, lo que sugiere una forma autosómica dominante de herencia. El prolapsode la válvula mitral varía mucho en cuanto a la gravedad, que

oscila entre un chasquido y soplo sistólicos, y prolapo leve de la valva mitral posterior a insuficiencia mitral grave debida a rotura de las cuerdas y prolapo masivo de ambas valvas. En muchos casos, la afección progresa a lo largo de los años o decenios. En otros, empeora con rapidez como consecuencia de la rotura de las cuerdas tendinosas o de endocarditis.

La mayor parte de los pacientes se encuentran asintomáticos y permanecen así por el resto de sus vidas. No obstante, en Estados Unidos el MVP es una de las principales causas de MR aislada grave que necesita tratamiento quirúrgico. Se han reportado arritmias, con mayor frecuencia extrasístoles ventriculares y taquicardia paroxística supraventricular y ventricular, así como fibrilación auricular y pueden causar palpitaciones, mareo y síncope. La muerte súbita es una complicación muy poco frecuente y ocurre más a menudo en pacientes con MR grave y disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Puede existir un riesgo excesivo de muerte súbita en pacientes con flacidez de las valvas. Muchos pacientes tienen dolor torácico que es difícil de valorar. A menudo es subesternal, prolongado y tiene una mala relación con el esfuerzo; rara vez tiene características similares al de angina de pecho. Se han reportado cuadros de isquemia cerebral transitoria como consecuencia de la formación de émbolos en la válvula mitral por rotura del endotelio, aunque no se ha establecido una relación causal. Puede ocurrir endocarditis infecciosa en pacientes con MR, engrosamiento de las valvas o con ambos.

**Auscultación.** El hallazgo más frecuente es el chasquido en la mitad o al final de la sístole (no explosivo), que aparece 0.14 s o más, después del primer ruido; se piensa que está generado por la tensión brusca de las cuerdas tendinosas alargadas y flácidas, o por el prolapo de la valva mitral cuando alcanza su máximo desplazamiento; los chasquidos sistólicos pueden ser múltiples y a veces se siguen de un soplo telesistólico de alta frecuencia creciente-decreciente, en ocasiones "chirriante" o "de bocina", que se oye mejor en la punta. El chasquido y el soplo son más precoces cuando el paciente está en bipedestación, durante la fase de tensión de Valsalva y con las intervenciones que disminuyen el volumen del ventrículo izquierdo y aumentan la propensión de las valvas mitrales a prolapsarse. Por el contrario, la posición en cucillitas y el ejercicio isométrico, que aumentan el volumen del ventrículo izquierdo, disminuyen el prolapo y el complejo chasquido-soplo se retrasa o incluso desaparece. Algunos pacientes presentan un chasquido mesosistólico sin soplo, otros tienen el soplo sin el chasquido, y los hay con ambos ruidos en distintos momentos.

## OATOS DE LABORATORIO

El electrocardiograma suele ser normal, pero a veces muestra ondas T bifásicas o invertidas en las derivaciones II, III y aVF, así como extrasístoles supraventriculares o ventriculares. La *ecocardiografía bidimensional* es especialmente eficaz para identificar la posición anormal y el prolapo de las valvas mitrales; una definición ecocardiográfica útil de prolapo de la válvula mitral es el desplazamiento sistólico (en la proyección paraesternal) de las valvas mitrales de al menos 2 mm en la aurícula izquierda por encima del plano del anillo mitral. Las imágenes Doppler de flujo de color y de onda continua son de utilidad para revelar y valorar MR asociada. La TEE está indicada cuando es necesaria información más precisa y se realiza de manera sistemática para la guía transoperatoria para la reparación valvular. La ventriculografía izquierda con penetración corporal rara vez es necesaria, pero puede mostrar prolapo de la valva posterior y en ocasiones de ambas valvas mitrales.

## 0 PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Está indicada la profilaxis de la endocarditis infecciosa para pacientes con antecedentes de endocarditis. Los bloqueadores beta en ocasiones alivian el dolor torácico y controlan las palpitaciones. Si el paciente tiene síntomas por MR grave, está indicada la reparación de la válvula mitral (o rara vez la sustitución) (fig. 230-4). Debe administrarse tratamiento antiplaquetario, por ejemplo con ácido acetilsalicílico a pacientes con cuadros de isquemia cerebral transitoria y, si éste no es eficaz, debe valorarse el empleo de anticoagulantes como warfarina.

## ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica (AS) afecta aproximadamente a la cuarta parte de todos los pacientes con cardiopatía valvular crónica; cerca de 80% de los adultos con estenosis aórtica sintomática son varones.

## CAUSA

(Cuadro 230-1.) La estenosis aórtica en el adulto es causada por calcificación degenerativa de las cuspides aórticas. Algunas veces es de origen congénito y

otras es secundaria a inflamación reumática. La estenosis aórtica calcificada degenerativa por la edad (también conocida como estenosis aórtica senil o esclerocalcificada) en la actualidad constituye la causa más común de estenosis aórtica en los adultos estadounidenses y de Europa occidental. Cerca de 30% de los individuos mayores de 65 años de edad exhiben esclerosis valvular aórtica, muchos de los cuales tienen un soplo sistólico de estenosis aórtica pero sin obstrucción y otro 2% padecen estenosis franca. La esclerosis aórtica se define por ecocardiografía, engrosamiento focal o calcificaciones de las valvas con una velocidad transaórtica máxima <2.5 m/s. La esclerosis aórtica parece ser un indicio para incrementar el riesgo de eventos de arteriopatía coronaria. En el estudio histopatológico, las valvas con frecuencia muestran cambios similares a los observados en la ateroesclerosis e inflamación vascular. Es interesante señalar que los factores de riesgo de ateroesclerosis como la edad, sexo masculino, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) elevadas, lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL) reducidas y proteína C reactiva elevada también constituyen factores de riesgo de calcificación aórtica.

La válvula afectada de forma congénita puede estar ya estenótica en el nacimiento (cap. 229) y hacerse progresivamente más fibrosa, calcificada y estenótica. En otros casos, la válvula presenta una deformación congénita, habitualmente bicuspidéa [válvula aórtica bicuspidé (*bicuspid aortic valve*, BAV)], y no existe estrechamiento importante del orificio durante la infancia; su anatomía anormal hace que las valvas sean más vulnerables a la sobrecarga hemodinámica normal, lo que finalmente causa engrosamiento, calcificación y aumento de la rigidez y estrechamiento del orificio aórtico.

La *endocarditis reumática de las valvas aórticas* produce fusión de las comisuras, que a veces origina una válvula de aspecto bicuspidé. Este trastorno, a su vez, hace a las valvas más vulnerables a los traumatismos y, por último, origina fibrosis, calcificación y estrechamiento adicional. Cuando la obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo produce una incapacidad clínica grave, la válvula suele ser una masa calcificada rígida e incluso con un examen cuidadoso de la misma puede ser difícil o imposible establecer la causa del proceso subyacente. La estenosis aórtica reumática casi siempre se asocia a afección reumática de la válvula mitral.

#### OTRAS FORMAS DE OBSTRUCCIÓN DEL INFUNDÍBULO VENTRICULAR IZQUIERDO

Además de la AS valvular, otras lesiones pueden causar obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo: *miocardiopatía hipertrófica obstructiva* (cap. 231), *AS subvalvular congénita aislada* y *AS supravalvular* (cap. 229). Las causas de obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo pueden diferenciarse con base en la exploración cardiaca y los datos en la ecocardiografía Doppler.

#### FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo produce un gradiente de presión sistólica entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Cuando experimentalmente se produce de forma brusca una obstrucción, el ventrículo izquierdo responde con dilatación y reducción del volumen sistólico. Sin embargo, en los pacientes, la obstrucción puede estar presente desde el nacimiento o aumentar gradualmente a lo largo de muchos años, con lo que el gasto ventricular se mantiene por la presencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Al inicio, esto actúa como un mecanismo de adaptación porque reduce la tensión sistólica normal desarrollada por el miocardio, calculada con base en la ecuación de Laplace ( $S = Pr/h$ , donde  $S$ , tensión parietal sistólica;  $P$ , presión;  $r$ , radio, y  $h$ , grosor de la pared). Puede existir un gradiente de presión valvular transaórtico grande por muchos años sin reducción en el gasto cardíaco o dilatación del ventrículo izquierdo; no obstante, al final sobrepondrá hipertrofia por mala adaptación con disminución de la función ventricular izquierda.

Un gradiente de presión sistólica promedio >40 mmHg con gasto cardíaco normal o un área de orificio aórtico efectiva casi <1 cm<sup>2</sup> (o alrededor de <0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> de superficie corporal en un adulto de talla normal), es decir, casi la tercera parte de un orificio normal, por lo general se considera como obstrucción grave del infundíbulo ventricular izquierdo (véase fig. 223-4). La elevación de la presión telediástólica del ventrículo izquierdo que se observa en muchos pacientes con AS grave significa la presencia de dilatación ventricular izquierda y disminución de la distensibilidad por hipertrofia de la pared de dicho ventrículo o ambas. A pesar de que el gasto cardíaco durante el reposo es normal en la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica acentuada, no suele elevarse normalmente durante el ejercicio. La pérdida de una contracción auricular vigorosa y programada, como sucede en la fibrilación auricular o la disociación auriculoventricular, provoca el avance rápido de los síntomas. En etapas terminales el gasto cardíaco y el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta desciende y las presiones media de la aurícula izquierda, la arteria pulmonar y el ventrículo derecho se elevan.

El LV hipertrofiado aumenta las necesidades de oxígeno del miocardio. Además, incluso en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, se detectan interferencias en el flujo coronario, porque la presión que comprime las arterias coronarias es superior a la presión de perfusión de las mismas, lo que a menudo provoca isquemia, en especial en el subendocardio y durante la taquicardia en presencia o ausencia de estrechamiento coronario.

#### SÍNTOMAS

En el adulto, la estenosis aórtica no suele revestir importancia clínica ni hemodinámica, excepto a partir de que el orificio valvular se estrecha hasta alrededor de 1.0 cm<sup>2</sup>. Incluso puede existir durante muchos años una estenosis aórtica crítica sin producir ningún síntoma, debido a la capacidad del ventrículo izquierdo hipertrófico de generar las elevadas presiones intraventriculares necesarias para mantener un volumen sistólico normal.

La mayoría de los pacientes con estenosis aórtica pura o predominante sufren una obstrucción gradualmente progresiva durante años, aunque no presentan síntomas hasta el sexto u octavo decenio de la vida. Los tres síntomas cardinales son disnea de esfuerzo, angina de pecho y síncope. Con frecuencia existe una historia progresiva e insidiosa de fatiga y disnea ante esfuerzos cada vez menores. La *disnea* es consecuencia principalmente de la elevación de la presión capilar pulmonar secundaria a las elevaciones de la presión diastólica del ventrículo izquierdo por la distensibilidad reducida. La *angina de pecho* suele aparecer poco después y refleja un desequilibrio entre el incremento de las necesidades de oxígeno y la disminución de su disponibilidad; lo primero es consecuencia del aumento de la masa miocárdica y de la presión intraventricular, y lo último obedece a la enfermedad coronaria concomitante, que no es rara en estos pacientes, así como a la compresión de los vasos coronarios por el miocardio hipertrófico. Por tanto, en la estenosis aórtica grave a veces existe angina de pecho incluso en ausencia de enfermedad obstructiva de las arterias coronarias epicárdicas. El *síncope de esfuerzo* puede ser consecuencia de disminución de la presión arterial por vasodilatación de los músculos durante el ejercicio y por vasoconstricción inadecuada de los músculos que no se ejercitan en presencia de un gasto cardíaco fijo o de disminución brusca del gasto cardíaco secundaria a una arritmia.

Como el gasto cardíaco en reposo se suele mantener hasta las fases tardías de la enfermedad, hasta ese momento no resultan notables los síntomas, que consisten en fatigabilidad importante, debilidad, cianosis periférica y otras manifestaciones clínicas de gasto cardíaco bajo. La ortopnea, la disnea paroxística nocturna y el edema pulmonar, es decir, los síntomas de insuficiencia ventricular izquierda, tampoco aparecen hasta los estadios avanzados de la enfermedad. La hipertensión pulmonar grave que da lugar a insuficiencia ventricular derecha e hipertensión venosa general, hepatomegalia y fibrilación auricular, así como la insuficiencia tricuspídea, son de ordinario signos tardíos de los enfermos con estenosis aórtica grave aislada.

Cuando coexisten estenosis aórtica y estenosis mitral, la reducción del gasto cardíaco inducida por la estenosis mitral disminuye el gradiente de presión a través de la válvula aórtica y enmascara muchas de las manifestaciones clínicas de la estenosis aórtica.

#### SÍGNOS FÍSICOS

Por lo general, el ritmo se mantiene regular hasta los últimos estadios; en otras ocasiones, existe fibrilación auricular que indica la posibilidad de valvulopatía mitral asociada. La presión arterial sistémica suele estar dentro de los límites normales. Sin embargo, en los estadios avanzados, cuando disminuye el volumen sistólico, se reducen la presión sistólica y la presión del pulso. El pulso periférico se eleva muy lentamente hasta un máximo sostenido retrasado (pulso débil y lento) (véase la fig. 220-2). La rigidez de la pared arterial a veces enmascara este signo tan importante en los ancianos. En muchos pacientes está acentuada la onda *a* del pulso venoso yugular, por la menor distensibilidad de la cavidad del ventrículo derecho causada por el prominente tabique interventricular hipertrófico.

Por lo general, el impulso del ventrículo izquierdo se encuentra desplazado lateralmente. En ocasiones se detecta un doble impulso apical, sobre todo cuando el paciente está en decúbito lateral izquierdo. A menudo aparece un frémito sistólico en la base del corazón, en la escotadura yugular y a lo largo de las arterias carótidas.

**Auscultación.** En niños y adolescentes con estenosis aórtica valvular congénita no calcificada se suele oír un ruido protosistólico de expulsión. Este ruido habitualmente desaparece cuando la válvula se calcifica y se torna rígida. A medida que aumenta la gravedad de la estenosis aórtica, se prolonga la sístole ventricular izquierda, de tal forma que el ruido de cierre de la válvula aórtica ya no precede al ruido de cierre de la válvula pulmonar, pudiendo llegar a

ser sincrónicos ambos componentes; incluso el cierre de la válvula aórtica puede aparecer después del de la pulmonar, lo que ocasiona desdoblamiento paradójico de S<sub>v</sub> (cap. 220). El ruido del cierre de la válvula aórtica de los pacientes con estenosis aórtica y válvulas flexibles se percibe casi siempre; la calcificación disminuye la intensidad de ese ruido. Frecuentemente se oye un cuarto ruido cardíaco en la punta, que refleja la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo y elevación de la presión telediastólica ventricular izquierda; por lo general, cuando el ventrículo izquierdo se dilata aparece un tercer ruido (S<sub>3</sub>).

El soplo de la estenosis aórtica es típicamente un soplo (meso) sistólico de expulsión que comienza poco después de S<sub>v</sub>, aumenta de intensidad hasta alcanzar un máximo hacia la mitad del periodo expulsivo y finaliza justamente antes del cierre de la válvula aórtica (véase fig. 220-4). Suele ser de baja frecuencia, rudo y áspero, y es más intenso en la base del corazón, habitualmente en el segundo espacio intercostal derecho. Se transmite en dirección ascendente a lo largo de las arterias carótidas. En ocasiones, se transmite hacia abajo y hacia la punta, donde se confunde con el soplo sistólico de la insuficiencia mitral (efecto de Gallavardin). En casi todos los pacientes con obstrucción grave el soplo es al menos de grado III/VI. En cuanto a los enfermos con grados ligeros de obstrucción o con estenosis grave e insuficiencia cardiaca en los que el volumen sistólico y, por tanto, el flujo transvalvular están disminuidos, el soplo puede ser relativamente suave y corto.

## LABORATORIO

**Electrocardiograma.** En la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica grave el ventrículo izquierdo se encuentra hipertrófico (véase la fig. 221-9). En casos avanzados se observa depresión del segmento ST e inversión de la onda T ("sobrecarga al ventrículo izquierdo") en derivación I y aVL y en las derivaciones precordiales izquierdas. No obstante, no existe correlación entre el ECG y la gravedad hemodinámica de la obstrucción y la ausencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda no excluye una obstrucción acentuada.

**Ecocardiograma.** El dato fundamental es la hipertrofia de ventrículo izquierdo y, en pacientes con calcificación valvular (es decir, la mayoría de los adultos con AS sintomática), es la presencia de múltiples ecos brillantes, gruesos, producidos en la válvula (véase fig. 222-2). La excentricidad de las valvas aórticas es característica de las válvulas bicúspides congénitas. La TEE por lo común muestra obstrucción del orificio con imágenes de alta calidad, pero no suele utilizarse de manera sistemática para la identificación adecuada. El gradiente valvular y el área de la válvula aórtica pueden calcularse con mediciones Doppler de la velocidad transaórtica. La AS grave se define por un área valvular <1.0 cm<sup>2</sup>, la moderada por una de 1.0 a 1.5 cm<sup>2</sup> y la media por una de 1.5 a 2.0 cm<sup>2</sup>. La dilatación del ventrículo izquierdo y la reducción del acortamiento sistólico reflejan la alteración de la función ventricular izquierda.

La ecocardiografía es útil para identificar anomalías valvulares concomitantes, como MS y AR, que en ocasiones acompañan a la AS, para diferenciar la AS valvular de otras formas de obstrucción del infundibulo ventricular y para la medición de la raíz aórtica. El aumento de tamaño aneurismático de la raíz o de la aorta ascendente (dimensión máxima >4.5 cm) puede ocurrir hasta en 20% de los pacientes con válvulas aórticas bicúspides, sin importar la gravedad de la lesión valvular. La ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina es útil para valorar pacientes con AS grave y disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (EF<0.35).

**Radiografía torácica.** La radiografía torácica puede mostrar poca o ninguna cardiomegalia por varios años. La hipertrofia sin dilatación puede producir cierto redondeo del vértice cardíaco en la proyección anteroposterior y ligero desplazamiento posterior en la proyección lateral; la AS grave a menudo se asocia con dilatación posestenótica de la aorta ascendente. Como se mencionó antes, el crecimiento aórtico puede ser un proceso independiente y estar mediado por los mismos cambios estructurales que ocurren en pacientes con síndrome de Marfan. La calcificación aórtica a menudo resulta fácilmente visible en el examen fluoroscópico o mediante ecocardiografía; la ausencia de calcificaciones valvulares en un adulto sugiere que *no existe* estenosis aórtica valvular grave. En estudios posteriores de la enfermedad, a medida que se dilata el ventrículo izquierdo aumentan los signos radiológicos de agrandamiento del ventrículo izquierdo, congestión pulmonar y agrandamiento de la aurícula izquierda, arteria pulmonar y mitad derecha del corazón.

**Cateterismo.** El cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón para la valoración con penetración corporal de AS se realiza con poca

frecuencia, pero puede ser de utilidad cuando existe discrepancia entre los datos clínicos y ecocardiográficos. Han surgido preocupaciones de que los intentos de cruzar la válvula aórtica para medición de las presiones ventriculares izquierdas se asocian con el riesgo de embolia cerebral. El cateterismo también es útil en tres categorías de pacientes: 1) *pacientes con enfermedad de múltiples válvulas* en los cuales la participación de cada deformidad valvular debe definirse como una ayuda para la planificación del tratamiento quirúrgico definitivo; 2) *pacientes jóvenes, asintomáticos, sin calcificación congénita de AS*, para definir con precisión la gravedad de la obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo, porque podría estar indicada la operación [que no suele necesitar la sustitución de válvula aórtica (*aortic valve replacement, AVR*) o PABV si hay AS grave, incluso en ausencia de síntomas; la valvotomía con globo puede continuarse de cateterismo inmediato de las cavidades izquierdas del corazón, y 3) *pacientes en los cuales se sospecha que la obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo podría no ocurrir al nivel de la válvula aórtica*, sino en regiones subvalvulares o supravalvulares.

La angiografía coronaria está indicada para detectar o excluir arteriopatía coronaria en pacientes mayores de 45 años de edad con AS grave, en los cuales se ha considerado el tratamiento quirúrgico. La incidencia de CAD significativa para la cual está indicada la colocación de injertos de derivación al momento de la AVR supera 50% en pacientes adultos.

## EVOLUCIÓN NATURAL

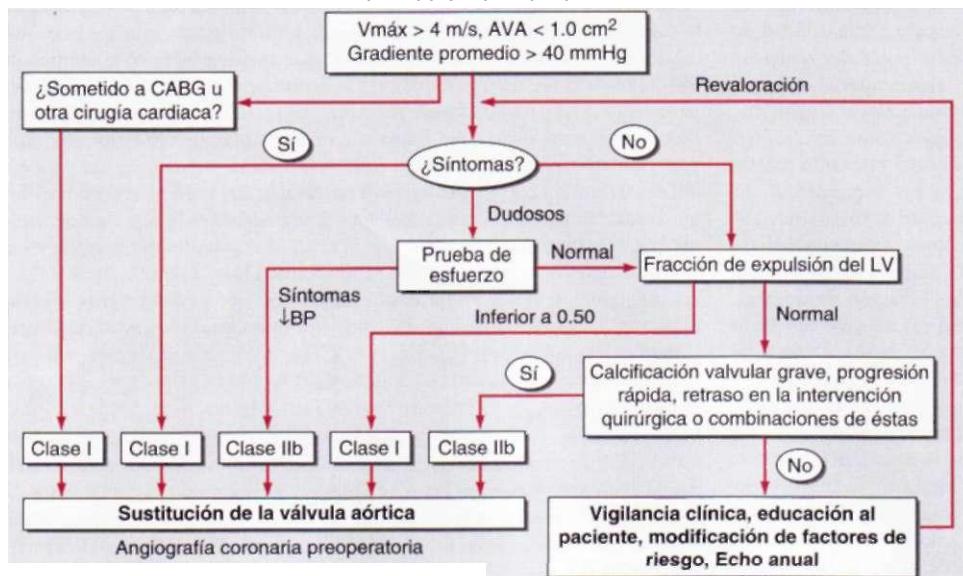
Los pacientes con estenosis aórtica grave por lo general fallecen en el séptimo u octavo decenio de la vida. Según los datos obtenidos en estudios de necropsia de pacientes antes de que hubiera disponibilidad del tratamiento quirúrgico, el intervalo medio hasta la muerte desde el comienzo de los diversos síntomas fue el siguiente: angina de pecho, tres años; síncope, tres años; disnea, dos años; e insuficiencia cardiaca congestiva, 1.5 a 2 años. Por otra parte, más de 80% de las personas que murieron de estenosis aórtica habían padecido síntomas durante menos de cuatro años. Entre los adultos que fallecen por AS valvular, en 10 a 20% de los casos ocurre muerte súbita, tal vez como consecuencia de una probable arritmia. Sin embargo, la mayor parte de las muertes súbitas ocurren en pacientes que estaban sintomáticos con anterioridad; de esta forma, la muerte súbita es muy poco común (<1%/año) en adultos asintomáticos con AS grave. La AS obstructiva calcificada es una enfermedad progresiva, con reducción anual en el área valvular en promedio de 0.1 cm<sup>2</sup>/año con incremento anual en el gradiente de presión de 7 mmHg/año.

## J ESTENOSIS AÓRTICA

(Cuadro 230-2; fig. 230-5.)

**TRATAMIENTO MÉDICO.** En pacientes con AS grave (<1.0 cm<sup>2</sup>), la actividad física extenuante debe evitarse, incluso en la etapa asintomática. Debe tenerse gran cuidado de evitar la deshidratación e hipovolemia con el fin de evitar la reducción significativa en el gasto cardíaco. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión o arteriopatía coronaria, lo que incluye bloqueadores beta e inhibidores de la ACE, por lo general son seguros para pacientes asintomáticos con conservación de la función sistólica del ventrículo izquierdo. La nitroglicerina es de utilidad para aliviar la angina de pecho. Estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes con AS degenerativa con calcificación que reciben inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) ("estatinas") muestran menor progresión a la calcificación de las valvas y reducción en el área valvular aórtica en comparación con aquellos que no los reciben. Un estudio clínico prospectivo, con asignación al azar que utilizó dosis altas de atorvastatina no demostró la existencia de beneficios mensurables, aunque estudios clínicos más recientes utilizando rosuvastatina mostraron efectos beneficiosos. La utilidad de las estatinas puede definirse con mayor claridad con estudios adicionales.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** Los pacientes asintomáticos con AS calcificada y obstrucción grave deben vigilarse cuidadosamente en busca de desarrollo de síntomas y mediante ecocardiografía seriada en busca de deterioro de la función del ventrículo izquierdo. La operación está indicada en los pacientes con AS grave (área valvular <1.0 cm<sup>2</sup> o 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) que se encuentran sintomáticos, que tienen manifestaciones de disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión menor a 50%) y en aquellos con una raíz aórtica en expansión o con aneurisma (dimensión máxima >4.5 cm de incremento del anillo en un tamaño superior a 0.5 cm/año) aun si se encuentran asintomáticos. En pacientes sin insuficiencia cardíaca, el riesgo quirúrgico de la AVR es de casi 3% (cuadro 230-3). Es prudente posponer la operación en pacientes con AS calcificada grave que se encuentran en verdad asintomáticos y que muestran función normal del ventrículo izquierdo, es decir, fracción de expulsión superior a 50%, porque el tratamiento puede permitir que presenten buena evolución por años. Sin embargo, algunos autores recomiendan la AVR



**FIGURA 230-5.** Estrategia terapéutica para pacientes con estenosis aórtica grave. La angiografía coronaria preoperatoria debe realizarse de manera sistemática con base en la edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo cardíaco y la angiografía también pueden ser de utilidad cuando hay discordancia entre los datos clínicos y ecocardiográficos. AVA, área de válvula aórtica (*aortic valve area*); BP, presión arterial (*bloodpressure*); CABG, cirugía de derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass graft*); Echo, ecocardiografía; LV, ventrículo izquierdo; Vmáx, velocidad máxima a través de la válvula aórtica medida con ecocardiografía Doppler. (Tomado de Bonow et al. Modificado de CM Otto: J Am Coll Cardiol 47:2141, 2006.)

en pacientes con calcificación valvular grave y progresión rápida de la obstrucción. El riesgo de mortalidad quirúrgica excede al de muerte súbita en pacientes asintomáticos. En muchos centros hospitalarios se han utilizado pruebas de esfuerzo para valorar de manera objetiva la capacidad funcional de pacientes asintomáticos para los cuales los datos de la anamnesis son dudosos. Alrededor de 33% de los pacientes muestran signos de deterioro funcional durante el esfuerzo y en estos casos debe considerarse la AVR. Este procedimiento también se lleva cabo en individuos asintomáticos con estenosis moderada o grave que son sometidos a injerto de derivación arterial coronaria. El procedimiento también se realiza de manera sistemática en pacientes con AS moderada que son sometidos a injerto de derivación arterial coronaria o a reconstrucción de la raíz aórtica.

Si es posible, la operación debe llevarse a cabo antes de que se desarrolle insuficiencia franca del ventrículo izquierdo; en esta etapa, el gradiente de presión de la válvula aórtica disminuye en forma paralela con la reducción en el gasto cardíaco, volumen sistólico y fracción de expulsión (bajo gradiente, AS de bajo gasto). En tales pacientes el riesgo perioperatorio es elevado (15 a 20%) y puede persistir la evidencia de enfermedad miocárdica, incluso cuando la operación sea exitosa desde el punto de vista técnico. Además, también existe una relación inversamente proporcional entre la supervivencia posoperatoria a largo plazo con la disfunción preoperatoria del ventrículo izquierdo. No obstante, en vista del mal pronóstico de tales pacientes cuando reciben tratamiento médico, por lo general suele recomendarse el tratamiento quirúrgico, en especial en pacientes cuya reserva contráctil puede demostrarse mediante ecocardiografía con dobutamina (definida como >20% de volumen sistólico después de la administración de dobutamina). En pacientes en los cuales coexisten AS grave y arteriopatía coronaria, el alivio de la primera y la revascularización del miocardio por medio de derivación aortocoronaria puede producir una mejoría clínica y hemodinámica notables (cuadro 230-3).

Muchos pacientes con AS calcificada son ancianos, y por tanto debe ponerse particular atención a lo adecuado de las funciones hepática, renal y pulmonar antes de recomendar un procedimiento de AVR. La edad por sí misma no es una contraindicación para AVR en casos de AS. La tasa de mortalidad depende en gran medida del estado clínico y hemodinámico preoperatorio. La supervivencia a los 10 años después de la sustitución valvular es aproximadamente de 60%. Casi 30% de las válvulas bioprotésicas muestran un fracaso valvular primario a los 10 años, siendo necesaria una nueva sustitución; un porcentaje similar de pacientes con prótesis mecánicas presenta complicaciones hemorrágicas notables a consecuencia del tratamiento anticoagulante (véase más adelante en este capítulo).

**VALVULOPLASTIA AÓRTICA PERCUTÁNEA CON GLOBO.** Esta técnica es superior a la cirugía en niños y adultos jóvenes con estenosis aórtica congénita no calcificada (cap. 229). No se utiliza en adultos con estenosis aórtica calcificada grave

por el índice tan elevado de recaídas, pero se ha realizado ocasionalmente en algunos pacientes con disfunción considerable del ventrículo izquierdo que no toleran la cirugía.

## INSUFICIENCIA AÓRTICA

### ETIOLOGÍA

(Cuadro 230-1.) La insuficiencia aórtica puede obedecer a una valvulopatía primaria o a una enfermedad primaria de la raíz aórtica.

**Valvulopatía primaria.** En casi 66% de los pacientes con AR valvular, la enfermedad es de origen reumático con engrosamiento, deformidad y acortamiento de las valvas aórticas individuales, cambios que eviten su abertura adecuada durante la sístole y su cierre durante la diástole. El origen reumático es mucho menos común en pacientes con AR aislada que no está asociada con valvulopatía mitral. Los pacientes con BAV congénita pueden desarrollar AR dominante. Las fenestraciones congénitas de la válvula aórtica en ocasiones producen AR leve. La estenosis subaórtica membranosa a menudo produce engrosamiento y cicatrización de las valvas aórticas con AR secundaria. El prolapsio de la válvula aórtica produce AR crónica progresiva, lo cual ocurre en casi 15% de los pacientes con comunicaciones interventriculares (cap. 229) pero puede ocurrir como un fenómeno aislado o como consecuencia de degeneración mixomatosa, en ocasiones asociada con afección de las valvas mitral (véase antes en este capítulo), tricúspide o ambas.

La AR puede ser consecuencia de endocarditis infecciosa, la cual suele desarrollarse en una válvula con afección previa por enfermedad reumática, deformación congénita o, rara vez, con válvula aórtica normal y puede producir perforación o erosión de una o más valvas. Las valvas aórticas suelen cicatrizar y sufrir retracción durante la evolución de sífilis o espondilitis anquilosante y pueden contribuir a AR que se relaciona sobre todo con la enfermedad asociada de la raíz aórtica. Aunque la rotura o avulsión traumática de la válvula es una causa poco frecuente de insuficiencia aórtica aguda, representa la lesión más grave y común de los supervivientes de traumatismos cardíacos no penetrantes. La coexistencia de estenosis aórtica con repercusión hemodinámica e insuficiencia aórtica a menudo descarta todas las formas más raras de tal insuficiencia, ya que se da casi exclusivamente en personas en que dicho padecimiento es de origen reumático o congénito. Algunos enfermos con insuficiencia aórtica por enfermedad valvular primaria sufren dilatación secundaria del anillo que intensifica la insuficiencia.

**Enfermedad primaria de la raíz aórtica.** La insuficiencia aórtica puede deberse también en su totalidad a una gran dilatación de la aorta, es decir, a enfermedad de la raíz aórtica, sin afección primaria de las valvas; el ensanchamiento del anillo aórtico y la separación de las valvas causan insuficiencia aórtica (cap. 242). La necrosis quística de la media de la aorta ascendente, que puede asociarse o no a otras manifestaciones del síndrome de Marfan, dilatación idiopática de la aorta, osteogénesis imperfecta e hipertensión grave también amplían el anillo aórtico y originan insuficiencia aórtica progresiva. En algunos casos, la causa de la insuficiencia aórtica es la disección retrógrada de la aorta que afecta al anillo aórtico. La sífilis y la espondilitis reumatoide anquilosante pueden producir infiltración celular y cicatrización de la media de la aorta torácica, lo que causa dilatación aórtica, formación de aneurismas e insuficiencia grave. En la sífilis aórtica, muy rara en la actualidad (cap. 162), la afección de la íntima puede estrechar los orificios coronarios, lo que, a su vez, causa isquemia miocárdica.

### FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con insuficiencia aórtica presentan un aumento del volumen sistólico total del ventrículo izquierdo (es decir, la suma del volumen sistólico anterógrado efectivo y del volumen que refluye al ventrículo). Cuando la insuficiencia aórtica es muy intensa (libre), el volumen que refluye equivale al volumen sistólico anterógrado efectivo. A diferencia de la insuficiencia

mitral, en la que parte del volumen sistólico del ventrículo izquierdo pasa a la aurícula (sometida a una presión más baja), en la insuficiencia aórtica el volumen sistólico del ventrículo izquierdo es expulsado a una cavidad de alta presión, la aorta. El aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (aumento de la precarga) constituye la principal compensación hemodinámica de la insuficiencia aórtica. La dilatación del ventrículo izquierdo permite que esta cavidad expulse un mayor volumen sistólico sin aumentar el acortamiento relativo de cada miofibrilla. Por tanto, puede existir una grave insuficiencia aórtica con un volumen sistólico anterógrado efectivo normal y una fracción de expulsión ventricular izquierda normal [volumen sistólico total (el anterógrado más el de reflujo/volumen telediastólico)], junto con una elevación de la presión y el volumen telediastólicos en el ventrículo izquierdo. Sin embargo, debido a la operación de la ley de Laplace (que afirma que la tensión de la pared miocárdica es el producto de la presión intracavitaria y el radio del ventrículo izquierdo), la dilatación ventricular incrementa la tensión ventricular sistólica requerida para desarrollar un determinado nivel de presión sistólica. La AR crónica es un estado en el cual hay incremento de la precarga y la poscarga del ventrículo izquierdo. Al final, estas medidas adaptativas fallan. A medida que se deteriora la función del ventrículo izquierdo aumenta el volumen telediastólico y disminuyen la fracción de expulsión y el volumen sistólico anterógrado. Con frecuencia el deterioro de la función ventricular precede a la aparición de los síntomas. La insuficiencia aórtica crónica también se acompaña de un considerable engrasamiento de la pared del ventrículo izquierdo; estos corazones están entre los de mayor tamaño encontrados en las autopsias, llegando a pesar algunos más de 1 000 gramos.

El gradiente inverso de presión entre la aorta y el ventrículo izquierdo, que origina el reflujo aórtico, disminuye progresivamente durante la diástole (véase la fig. 223-5) y justifica la naturaleza decreciente del soplo diastólico. Algunos pacientes con insuficiencia aórtica grave experimentan un equilibrio al final de la diástole entre las presiones aórtica y ventricular izquierda (sobre todo cuando existe una baja frecuencia cardíaca). En pacientes con AR aguda grave, el ventrículo izquierdo no está preparado para la sobrecarga de volumen que representa el reflujo. La distensibilidad del ventrículo izquierdo es normal o se encuentra reducida, y la presión diastólica del ventrículo izquierdo se eleva con rapidez, en ocasiones hasta cifras superiores a 40 mmHg. La presión del ventrículo izquierdo puede rebasar a la presión de la aurícula izquierda al final de la diástole, lo que invierte los gradientes de presión y causa cierre prematuro de la válvula mitral.

En pacientes con insuficiencia aórtica grave, el gasto cardíaco anterógrado efectivo en reposo suele ser normal o estar sólo ligeramente reducido, pero casi nunca aumenta con el ejercicio. Los signos precoces de disfunción del ventrículo izquierdo comprenden reducción de la fracción de expulsión. En los estadios avanzados existe una considerable elevación de la presión de la aurícula izquierda, de la presión de enclavamiento pulmonar, de la presión arterial pulmonar y de la presión del ventrículo derecho, así como disminución del gasto cardíaco en reposo.

Las personas con insuficiencia aórtica a veces presentan *isquemia miocárdica* porque las necesidades de oxígeno están aumentadas tanto por la dilatación del ventrículo izquierdo como por la elevación de la tensión sistólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo, la mayor proporción de flujo coronario durante la diástole, cuando la presión arterial es inferior a la normal, hace que se reduzca la presión de perfusión coronaria. Al combinar una demanda excesiva de oxígeno con un aporte reducido aparece isquemia miocárdica, en especial del subendocardio, incluso en ausencia de coronariopatía concomitante.

## ANTECEDENTES

Casi 75% de los pacientes con AR valvular pura o predominante son varones; las mujeres predominan en pacientes con AR valvular primaria asociada con valvulopatía mitral. Un antecedente compatible con endocarditis infecciosa en ocasiones puede encontrarse en pacientes con afección reumática o congénita de la válvula aórtica, y las infecciones a menudo precipitan los síntomas o agravan los preexistentes.

En pacientes con *insuficiencia aórtica aguda grave*, como ocurre en los traumatismos o en la endocarditis infecciosa, el ventrículo izquierdo no puede dilatarse lo suficiente como para mantener el volumen sistólico, y la presión ventricular izquierda diastólica se eleva rápidamente y se asocia a incrementos de la presión en la aurícula izquierda y de la presión de enclavamiento pulmonar. El edema pulmonar, choque cardiógeno, o ambos, pueden aparecer de forma brusca.

La *insuficiencia aórtica crónica grave* se caracteriza por un periodo prolongado de latencia; los pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos hasta 10 a 15 años. No obstante, algunas personas refieren de forma precoz una molesta percepción de los latidos cardíacos, en especial en decúbito. La

taquicardia sinusal durante el ejercicio o con las emociones o las extrasístoles ventriculares pueden producir palpitaciones desagradables y pulsaciones en la cabeza. Estos síntomas pueden estar presentes durante muchos años antes de que aparezca la disnea de esfuerzo, que suele ser el primer síntoma de disminución de la reserva cardiaca. La disnea se sigue de ortopnea, disnea paroxística nocturna y diaforesis excesiva. Los pacientes con insuficiencia aórtica pronunciada, incluso los jóvenes, a menudo manifiestan dolor anginoso y en ellos no es necesario demostrar la presencia de coronariopatía para explicar este síntoma. El dolor anginoso puede aparecer en reposo o durante los esfuerzos. Un síntoma particularmente desagradable es la angina nocturna, que puede acompañarse de diaforesis intensa. Los episodios anginosos a veces son prolongados y con frecuencia no responden bien a la nitroglicerina por vía sublingual. En las fases tardías de la enfermedad aparecen signos de acumulación generalizada de líquido, como hepatomegalia congestiva y edemas maleolares.

## SÍGNOS FÍSICOS

En la insuficiencia aórtica crónica grave es posible apreciar la oscilación de todo el cuerpo y las sacudidas de la cabeza con cada sístole, y se ven con claridad la distensión y colapso bruscos de las grandes arterias. La exploración se dirigirá a la detección de procesos que predisponen a la insuficiencia aórtica, como el síndrome de Marfan, espondilitis reumatoide y comunicación interventricular.

**Pulso arterial.** Son característicos de la insuficiencia aórtica libre la presencia de una rápida elevación del pulso en "martillo hidráulico", que se colapsa bruscamente conforme disminuye con rapidez la presión arterial al final de la sístole y en la diástole (pulso de Corrigan), así como las pulsaciones capilares, y un rubor y palidez alternativos de la piel de los lechos ungueales cuando se presiona la punta de las uñas (pulso de Quincke). En las arterias femorales se ausulta un ruido explosivo en "pistoletazo" (signo de Traube) y un soplo de vaivén (signo de Duroziez) si se comprime ligeramente la arteria femoral con el estetoscopio.

La presión del pulso arterial está ampliada y se observa una elevación de la presión sistólica, a veces hasta 300 mmHg, y una depresión de la diastólica. La medición de la presión arterial diastólica con un esfigmomanómetro puede resultar difícil debido a que los ruidos sistólicos se suelen oír con el manguito completamente desinflado. Sin embargo, el nivel de la presión del manguito cuando se desvanecen los ruidos de Korotkoff (fase IV) se corresponde en gran medida con la presión diastólica intraarterial verdadera. A medida que progresa la enfermedad, aumenta considerablemente la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo y se eleva también la presión diastólica arterial, ya que la presión diastólica aórtica no puede ser inferior a la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo. Por esta misma razón, la insuficiencia aórtica aguda y grave también puede acompañarse de un ligero ensanchamiento de la presión del pulso. Tales pacientes tienen taquicardia de manera invariable, porque la frecuencia cardíaca se incrementa en un intento para conservar el gasto cardíaco.

**Palpación.** En pacientes con AR crónica grave, el choque de punta del ventrículo izquierdo es intenso y se desplaza hacia afuera y hacia abajo. La expansión sistólica y retracción sistólica del vértice son prominentes. A menudo se palpa frémito diastólico sobre el borde esternal izquierdo y puede palparse un frémito sistólico prominente en la escotadura supraesternal que se transmite hacia arriba sobre las arterias carótidas. El frémito sistólico y el soplo que lo acompaña no necesariamente indican la coexistencia de estenosis aórtica. En muchos pacientes con AR pura o combinada con AS y con AR se observa pulso en mitra (*bisferiens*), es decir, dos ondas sistólicas separadas por una muesca (véase fig. 220-2D).

**Auscultación.** La mayoría de los pacientes con insuficiencia aórtica grave no presentan ruido del cierre de la válvula (A<sub>2</sub>). Es frecuente la presencia de un tercer ruido y de un ruido de expulsión sistólica, y en ocasiones se ausulta además un cuarto ruido. El soplo de la insuficiencia aórtica generalmente es un soplo diastólico de alta frecuencia, silbante y decreciente, que se oye mejor en el tercer espacio intercostal a lo largo del borde esternal izquierdo (véase fig. 220-4B). Cuando la insuficiencia aórtica es leve este soplo es breve, pero a medida que aumenta la gravedad se hace más fuerte y largo, sin duda, holodiastólico. Cuando el soplo es suave, se oye mejor con el diafragma del estetoscopio, mientras el paciente permanece sentado e inclinado hacia adelante y mantiene la respiración en inspiración forzada. Cuando la insuficiencia obedece a una enfermedad valvular primaria, el soplo diastólico se oye mejor en el borde esternal izquierdo que en el derecho. Sin embargo, cuando el soplo diastólico se ausulta mejor en el borde esternal derecho sugiere que la insu-

ficiencia aórtica se debe a dilatación aneurismática de la raíz de la aorta. Los soplos diastólicos "de arrullo" o musicales indican la eversión de una valva que vibra en el interior del chorro de reflujo.

En la insuficiencia aórtica se suele auscultar un soplo mesosistólico de expulsión. Por lo general se oye mejor en la base del corazón y se irradia a los vasos carotídeos. Este soplo puede ser bastante intenso, sin que por ello exista una obstrucción aórtica. Un tercer soplo que se encuentra a menudo en pacientes con insuficiencia aórtica grave es el *soplo de Austin Flint*, que es un ruido mesodiastólico suave, de baja frecuencia y con carácter de retumbo. Probablemente se produce por el desplazamiento diastólico de la valva anterior de la válvula mitral por el chorro de reflujo de la AR, pero no parece estar relacionado con obstrucción significativa de la válvula mitral desde el punto de vista hemodinámico. Las características a la auscultación de la AR se intensificaron con la presión extenuante con la mano, lo que incrementa las resistencias sistémicas.

En la insuficiencia aórtica aguda grave, la elevación de la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo puede ocasionar el cierre precoz de la válvula mitral asociado a un ruido mesodiastólico, un S<sub>1</sub> suave o ausente, una presión del pulso no muy amplia y un corto soplo diastólico suave.

#### ESTUDIO DE LABORATORIO

**Electrocardiograma.** En la insuficiencia aórtica crónica de carácter grave hay signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo (cap. 221). Además, estos enfermos con frecuencia muestran depresiones del segmento ST e inversiones de la onda T en las derivaciones I, aVL, V<sub>5</sub> y V<sub>6</sub> ("sobrecarga del ventrículo izquierdo"). La desviación del eje hacia la izquierda, el alargamiento del QRS, o ambos, indican enfermedad difusa del miocardio, generalmente asociada a fibrosis segmentaria, y habitualmente auguran un mal pronóstico.

**Ecocardiografía.** El grado y velocidad del movimiento de la pared son normales, o incluso superiores a lo normal, hasta que disminuye la contractilidad miocárdica. Un signo característico es un aleteo rápido de alta frecuencia de la valva mitral anterior, producido por el impacto del chorro de reflujo. La ecocardiografía también es útil para determinar la causa de la insuficiencia aórtica y detectar dilatación del anillo aórtico o disección de la raíz o la aorta (véase fig. 222-3). Se pueden observar el engrosamiento y falta de coaptación de las valvas. Las imágenes Doppler de flujo en color son muy sensibles para la detección de la insuficiencia aórtica, y la ecocardiografía Doppler es útil para valorar su gravedad. En casos de AR grave, el chorro central excede la amplitud en 65% del infundibulo ventricular izquierdo, el volumen de reflujo es >60 ml/latido, la fracción de reflujo es >50% y hay inversión en el flujo diastólico en la aorta torácica descendente proximal. El perfil Doppler de onda continua muestra un periodo de desaceleración rápida en pacientes con AR grave, por el incremento rápido en las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo. Las ecocardiografías bidimensionales repetidas ayudan a valorar la función del ventrículo izquierdo y a detectar la disfunción miocárdica progresiva.

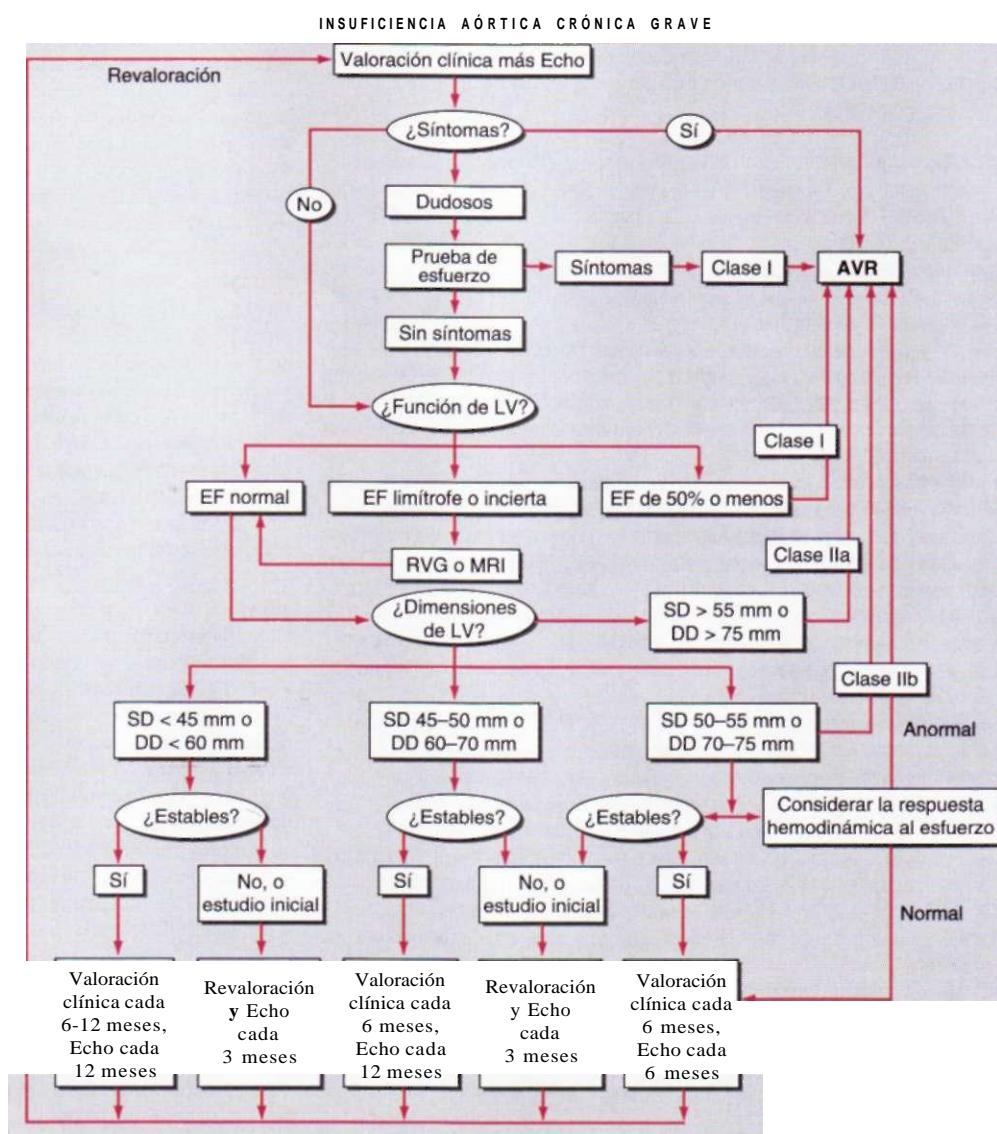
**Radiografía torácica.** En la AR grave crónica, el vértice se desplaza hacia abajo y hacia la izquierda en la proyección frontal. En las proyecciones oblicua an-

terior y lateral, el ventrículo izquierdo se desplaza en sentido posterior y se acerca a la columna vertebral. Cuando la AR es causada por enfermedad primaria de la raíz aórtica, puede percibirse dilatación aneurismática de la aorta y llenar el espacio retroesternal en la proyección lateral. La ecocardiografía y la angiografía por tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) son más sensibles que la radiografía torácica para la detección de aumento de tamaño de la raíz aórtica.

**Cateterismo cardíaco y angiografía.** Cuando es necesario, el cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón con aortografía con medio de contraste pueden proporcionar una confirmación precisa de la magnitud del reflujo y del estado de la función ventricular izquierda. La angiografía coronaria se realiza de manera sistemática en pacientes apropiados antes de la operación.

## INSUFICIENCIA AÓRTICA

(Fig. 230-6.)



**FIGURA 230-6.** Estrategia terapéutica para pacientes con insuficiencia aórtica crónica grave. Debe realizarse en forma sistemática en angiografía coronaria preoperatoria, según esté indicado con base en la edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo cardíaco y la angiografía también pueden ser de utilidad cuando hay discordancia entre las manifestaciones clínicas y los datos ecocardiográficos. El término "estable" se refiere a mediciones ecocardiográficas estables. En algunos centros hospitalarios, la vigilancia seriada puede realizarse con ventriculografía con radionúclidos (*radionuclide ventriculography, RVG*) o resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging, MRI*) más que ecocardiografía (Echo) para valorar el volumen y función sistólica del ventrículo izquierdo (LV). AVR, sustitución de válvula aórtica; DD dimensión telesistólica (*end-diastolic dimension*); EF, fracción de expulsión; SD, dimensión telosistólica (*end-systolic dimension*). (Modificada de Bonow et al.)

**INSUFICIENCIA AÓRTICA AGUDA.** Los pacientes con AR aguda grave pueden responder a los diuréticos intravenosos y vasodilatadores (p. ej., nitroprusiato de sodio), pero la estabilización suele ser de corta duración y está indicada la operación urgente. Está contraindicado el globo de contrapulsación intraaórtica. Es mejor evitar los bloqueadores beta a fin de no reducir más el gasto cardiaco o reducir la frecuencia cardíaca, lo cual permitiría más tiempo en diástole para que ocurriera el reflujo. El tratamiento preferido es la intervención quirúrgica.

**INSUFICIENCIA AÓRTICA CRÓNICA.** Los síntomas iniciales de disnea e intolerancia a los esfuerzos responden al tratamiento con diuréticos y vasodilatadores (inhibidores de la ACE, antagonistas de los canales del calcio del grupo de dihidropiridinas o hidralazina). La intervención quirúrgica puede realizarse en circunstancias más controladas. El uso de vasodilatadores para prolongar la fase de compensación de la AR crónica grave antes del inicio de los síntomas o del desarrollo de insuficiencia ventricular izquierda es más controversial. Los consensos de expertos recomiendan controlar la presión arterial sistólica (ideal <140 mmHg) en pacientes con AR crónica y los vasodilatadores son una opción excelente como antihipertensivos. A menudo es difícil lograr un control adecuado en tales pacientes por el incremento del volumen sistólico. Las arritmias cardíacas y las infecciones sistémicas se toleran mal en pacientes con AR grave y deben tratarse con rapidez y en forma energética. Aunque la nitroglicerina y los nitratos de acción prolongada no son tan útiles para el alivio del dolor anginoso como lo son en pacientes con cardiopatía isquémica, vale la pena intentar el tratamiento. Los pacientes con aortitis sifilitica deben recibir un ciclo completo de tratamiento con penicilina (cap. 162). Los bloqueadores beta pueden ser de utilidad para retrasar el aumento de volumen de la raíz aórtica en pacientes jóvenes con síndrome de Marfan y la dilatación aórtica con AR leve o sin ésta. Los pacientes con AR grave deben evitar los ejercicios isométricos.

**CIRUGÍA.** Para decidir acerca de la conveniencia y del momento apropiado del tratamiento quirúrgico, hay que tener en cuenta dos aspectos: 1) los pacientes con insuficiencia aórtica crónica no suelen presentar síntomas *tiesta que aparece* la disfunción miocárdica y 2) cuando se retrasa (definido como más de un año del comienzo de los síntomas de disfunción del ventrículo izquierdo), el tratamiento quirúrgico a menudo no restablece la función normal del ventrículo izquierdo. Por tanto, si se desea efectuar la intervención en el momento idóneo, es decir, una vez instaurada la disfunción ventricular y *antes de que aparezcan* los síntomas graves, es necesario establecer un estrecho seguimiento clínico y practicar pruebas no invasoras con ecocardiografía cada seis meses a los enfermos con insuficiencia aórtica grave. La intervención puede aplazarse siempre que el paciente se encuentre asintomático y conserve una función ventricular normal.

La AVR está indicada para el tratamiento de AR grave en pacientes sintomáticos sin importar la función ventricular izquierda. En términos generales, la operación debe ser llevada a cabo en pacientes asintomáticos con AR grave y disfunción ventricular izquierda grave, definida por una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%, dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo >55 mm o volumen telesistólico >55 ml/m<sup>2</sup> o dimensión diastólica del ventrículo izquierdo >75 mm. Dimensiones más pequeñas pueden ser apropiadas en individuos de menor talla. Los pacientes con AR grave sin indicación para operación deben ser vigilados por medio de estudios clínicos y ecocardiográficos cada tres a 12 meses.

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad valvular aórtica y de la raíz aórtica se han expandido en forma considerable en las últimas décadas. En pacientes con AR de origen reumático y en muchos con otras formas de insuficiencia valvular, suele ser necesaria AVR con prótesis hísticas o mecánicas adecuadas. Rara vez, cuando se ha perforado una valva durante la endocarditis infecciosa o se ha desgarrado de sus inserciones al anillo aórtico por traumatismo torácico, podría ser posible la reparación primaria. Cuando la AR es ocasionada por dilatación aneurismática del anillo y de la aorta ascendente más que por afección valvular primaria, podría ser posible reducir la insuficiencia al estrechar el anillo o al extirpar una porción de la raíz aórtica sin la sustitución valvular. Es posible una nueva suspensión de las valvas aórticas originales en casi 50% de los pacientes con AR aguda en casos de disección aórtica tipo A. Sin embargo, en otros trastornos la insuficiencia puede ser eliminada sólo mediante la sustitución de la válvula aórtica, extirpación de la aorta ascendente con aneurisma, o dilatación que causa el reflujo y al sustituirla con un injerto. Este procedimiento formidable se acompaña de un riesgo más elevado que la AVR aislada.

Como sucede con otras anomalías valvulares, tanto el riesgo quirúrgico como la mortalidad a largo plazo dependen en gran medida de la fase de la enfermedad y del estado de la función miocárdica durante la intervención. La mortalidad operatoria total de la sustitución de la válvula aórtica es de casi 3% (cuadro 230-3). Pero los pacientes con aumento notable del tamaño del corazón y disfunción ventricular izquierda prolongada sufren mortalidad operatoria de casi 10%, y una mortalidad tardía de casi 5% anual por insuficiencia del ventrículo izquierdo a pesar de que la intervención resulte técnicamente satisfactoria. Sin embargo, debido al mal pronóstico del tratamiento médico la intervención debe valorarse aun en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda.

La insuficiencia aguda grave requiere tratamiento quirúrgico inmediato, que puede salvar la vida del enfermo.

## ESTENOSIS TRICUSPIDEA

La estenosis tricuspidal (TS) es, con mucho, menos prevalente que la estenosis mitral en Estados Unidos y en Europa occidental; por lo general es de origen reumático y es más frecuente en mujeres que en varones. No ocurre como lesión aislada y suele asociarse con MS. La estenosis tricuspidal de importancia hemodinámica ocurre en 5 a 10% de los pacientes con MS grave; la TS reumática suele asociarse con cierto grado de TR. Son poco comunes los casos no reumáticos de estenosis tricuspidal.

## FISIOPATOLOGÍA

Un gradiente de presión sistólica entre la aurícula y ventrículo derechos define a la estenosis tricuspidal. Se incrementa cuando el flujo de sangre transvalvular aumenta durante la inspiración y se reduce durante la espiración. Un gradiente de presión diastólica media de 4 mmHg suele ser suficiente para elevar la presión media en la aurícula derecha hasta cifras que producen congestión venosa sistémica. A menos que se restrinja el consumo de sodio y se administren diuréticos, esta congestión venosa se asocia con hepatomegalia, ascitis y edema, que en ocasiones son graves. En pacientes con ritmo sinusal, la onda *a* en la aurícula derecha puede ser muy alta y en ocasiones alcanzar el nivel de la presión sistólica del ventrículo derecho. El descenso *y* es prolongado. El gasto cardíaco en reposo suele ser muy bajo y no aumenta durante el ejercicio. El gasto cardíaco reducido ocasiona presión sistólica normal o ligeramente elevada en la aurícula izquierda, arteria pulmonar y ventrículo derecho, a pesar de la presencia de estenosis mitral. Por lo tanto, la presencia de estenosis tricuspidal disimula las características hemodinámicas y clínicas de la estenosis mitral que suele acompañarla.

## SÍNTOMAS

En general, el desarrollo de la estenosis mitral precede al de la estenosis tricuspidal y por tanto muchos pacientes presentan inicialmente síntomas de congestión pulmonar. La mejoría espontánea de estos síntomas debe plantear la posibilidad de que haya aparecido una estenosis tricuspidal. De forma característica, los pacientes se quejan de disnea relativamente leve en comparación con la hepatomegalia, ascitis y edema. Cuando existe estenosis o insuficiencia tricuspidal son frecuentes la fatiga secundaria al bajo gasto cardíaco y las molestias por edema resistente al tratamiento, ascitis y hepatomegalia marcada. Se sospechará estenosis tricuspidal cuando los síntomas de insuficiencia ventricular derecha persistan tras una valvulotomía mitral adecuada.

## SIGNS FÍSICOS

Como la estenosis tricuspidal suele producirse en presencia de otras valvulopatías evidentes, a menudo no se establece el diagnóstico si no se considera e investiga específicamente esta posibilidad. La estenosis tricuspidal grave se asocia a congestión hepática importante, que suele causar cirrosis, ictericia, desnutrición grave, anasarca y ascitis. Se observan hepatomegalia congestiva y, en algunos casos de valvulopatía tricuspidal grave, esplenomegalia. Las venas yugulares están distendidas y en los pacientes en ritmo sinusal puede haber ondas *a* gigantes. Las ondas *V* son menos marcadas y, como la obstrucción tricuspidal impide el vaciamiento de la aurícula derecha durante la diástole, existe una lenta onda *y* descendente. Algunos enfermos en ritmo sinusal presentan también pulsaciones presistólicas llamativas del hígado agrandado.

En la auscultación, el ruido de cierre de la válvula pulmonar no está acentuado y, a veces, se oye aproximadamente 0.06 s después del cierre de la válvula pulmonar un chasquido de abertura de la válvula tricúspide. El soplo diastólico de la estenosis tricuspidal tiene muchas de las características del soplo diastólico de la estenosis mitral y, como la estenosis tricuspidal casi siempre se produce en presencia de estenosis mitral, la lesión valvular menos frecuente puede pasar desapercibida. Sin embargo, el soplo tricuspidal suele oírse mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo y sobre el apéndice xifoides, y en pacientes en ritmo sinusal es más intenso durante la presístole. El soplo de la estenosis tricuspidal aumenta durante la inspiración y se reduce durante la espiración, en especial durante la maniobra de Valsalva, cuando disminuye el flujo tricuspidal.

## ESTUDIO DE LABORATORIO

Los signos electrocardiográficos de agrandamiento de la aurícula derecha (véase fig. 221-8) consisten en ondas P altas y picudas en la derivación II y ondas P prominentes y positivas en la derivación V<sub>1</sub>. La ausencia de signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha (*right ventricular*

*hypertrophy, RVH*) en un paciente con insuficiencia cardiaca derecha con posible estenosis mitral debe sugerir una enfermedad asociada de la válvula tricúspide. La radiografía de tórax de los pacientes con estenosis tricúspidea y estenosis mitral combinadas muestra una prominencia particular de la aurícula derecha y de la vena cava superior, ausencia de agrandamiento importante de la arteria pulmonar y menos signos de congestión vascular pulmonar que en la estenosis mitral aislada. En el estudio ecocardiográfico, la válvula tricúspide suele estar engrosada y forma una convexidad en diástole; el gradiente transvalvular puede calcularse por medio de ecocardiografía Doppler. La TTE proporciona información adicional con respecto a la estructura y función de la válvula mitral, tamaño y función de aurícula y ventrículo derechos y presión en la arteria pulmonar.

## ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

Los pacientes con estenosis tricúspide suelen mostrar una notable congestión venosa sistémica: durante el periodo preoperatorio es necesaria una estricta restricción de la sal y tratamiento diurético. En dicho periodo puede disminuir la congestión hepática y, por tanto, la función hepática puede mejorar lo suficiente como para disminuir los riesgos de la intervención. Se efectuará una intervención quirúrgica de la estenosis tricúspide, preferentemente cuando se practique la valvulotomía mitral o sustitución de la válvula mitral, a los pacientes con estenosis tricúspide moderada o grave que tengan un gradiente medio de presión diastólica superior a casi 4 mmHg y orificios tricuspídeos inferiores a 15 a 2.0 cm<sup>2</sup>. La estenosis tricúspide casi siempre se acompaña de insuficiencia tricúspide significativa. La reparación quirúrgica puede permitir una mejoría sustancial en la función de la válvula tricúspide. Si no puede llevarse a cabo la reparación, puede sustituirse dicha válvula con una prótesis, de preferencia una válvula bioprotésica grande. Las válvulas mecánicas en posición tricúspide tienen más propensión a complicaciones tromboembólicas que en otras posiciones.

## INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

Lo más frecuente es que la insuficiencia tricúspide sea funcional y secundaria a una dilatación notable del ventrículo derecho y del anillo tricúspide. La insuficiencia tricúspide funcional puede complicar el agrandamiento del ventrículo derecho producido por cualquier causa, como el infarto de la pared inferior que afecta al ventrículo derecho. Se observa con frecuencia en etapas avanzadas de insuficiencia cardiaca por cardiopatía reumática o congénita con hipertensión pulmonar grave (presión sistólica en la arteria pulmonar >55 mmHg), así como en cardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada. Es reversible en parte si se alivia la hipertensión pulmonar. La fiebre reumática puede producir TR orgánica (primaria), a menudo asociada con TS. El infarto de los músculos papilares del ventrículo derecho, el prolapsio de la válvula tricúspide, carcinoma cardíaco, fibrosis endomiocárdica, endocarditis infecciosa y traumatismo producen TR. Con menos frecuencia la TR es ocasionada por deformaciones congénitas de la válvula tricúspide, y ocurre con defectos en el conducto auriculoventricular, así como con malformación de Ebstein en la válvula tricúspide (cap. 229). También se desarrolla TR en pacientes con marcapasos apical crónico en el ventrículo derecho.

Al igual que en la estenosis tricúspide, los datos clínicos de la insuficiencia tricúspide derivan principalmente de la congestión venosa general y de la reducción del gasto cardíaco. Cuando los pacientes con hipertensión pulmonar sufren insuficiencia tricúspide, disminuyen los síntomas de congestión pulmonar, pero se intensifican las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca derecha. Hay dilatación de las venas del cuello o con ondas v prominentes y descensos y rápidos, hepatomegalia notable, ascitis, derrame pleural, edema, pulso hepático sistólico y reflujo hepatoyugular. Una pulsación prominente del ventrículo derecho a lo largo de la región paraesternal izquierda y un soplo holosistólico soplante sobre el borde izquierdo del esternón que se intensifica durante la inspiración se reduce con espiración o el esfuerzo de la maniobra de Valsalva (signo de Carvallo) son datos característicos; suele haber fibrilación auricular.

El ECG exhibe los cambios característicos de la lesión que causó hipertrofia ventricular derecha y, por tanto, insuficiencia tricúspide, esto es, infarto miocárdico de la pared inferior o hipertrofia acentuada del ventrículo derecho. La ecocardiografía puede ser de utilidad para demostrar dilatación del ventrículo derecho y valvas tricúspides con prolapsio, flacidez, cicatrizadas o con desplazamiento; el diagnóstico de TR puede establecerse con ecocardiografía Doppler con flujo de color, y su gravedad con estudio Doppler (véase fig. 222-4). La TR grave se acompaña de inversión del flujo sistólico en la vena hepática. El Doppler de onda continua también es útil para calcular la presión en la arteria pulmonar. Los estudios radiográficos por lo común muestran aumento de tamaño de la aurícula y ventrículo derechos.

En pacientes con insuficiencia tricúspide grave, el gasto cardíaco suele estar muy reducido y la presión del pulso en la aurícula derecha puede mostrar ausencia de la descendente x durante la protosístole, una onda c-v prominente y una descendente y rápida. Con frecuencia está elevada la presión telediastólica media en la aurícula y el ventrículo derechos.

## INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

La insuficiencia tricúspide aislada, sin hipertensión pulmonar, como la que se produce a consecuencia de endocarditis infecciosa o traumatismo, se suele tolerar bien y no requiere intervención quirúrgica. De hecho, incluso la escisión total de una válvula tricúspide infectada se tolera bien si la presión en la arteria pulmonar es normal. El tratamiento de la causa subyacente a la insuficiencia cardiaca suele reducir la gravedad de la insuficiencia tricúspide funcional al reducir el tamaño del anillo tricúspide. En pacientes con cardiopatía mitral e insuficiencia tricúspide por hipertensión pulmonar y agrandamiento masivo del ventrículo derecho, la corrección quirúrgica de la lesión mitral disminuye la presión arterial pulmonar y reduce gradualmente o elimina la insuficiencia tricúspide sin un tratamiento directo de esta válvula. No obstante, la recuperación puede ser mucho más rápida en pacientes con TR secundaria grave si se realiza la operación de la válvula mitral (en especial cuando hay aumento mensurable del anillo valvular tricúspide), anuloplastia tricúspide (por lo general con inserción de un anillo de plástico), si se realiza reparación abierta de la válvula tricúspide o, en casos de enfermedad grave orgánica de la válvula referida, si se sustituye (cuadro 230-3). La anuloplastia o sustitución de la válvula tricúspide puede ser necesaria para TR grave con afección primaria valvular.

## VALVULOPATÍA PULMONAR

La válvula pulmonar se afecta por la fiebre reumática con mucha menos frecuencia que las demás válvulas, y pocas veces es asiento de endocarditis infecciosa. La anomalía *adquirida* de la válvula pulmonar más frecuente es la insuficiencia secundaria a dilatación del anillo valvular pulmonar a consecuencia de una importante hipertensión pulmonar. Esta insuficiencia produce el *soplido Graham Steell*, un soplo diastólico de alta frecuencia, decreciente y silbante en el borde esternal izquierdo, que es difícil de diferenciar del soplo, mucho más frecuente, de la insuficiencia aórtica. La insuficiencia pulmonar suele tener poco impacto hemodinámico; la eliminación quirúrgica o la destrucción de la válvula pulmonar por endocarditis infecciosa no produce insuficiencia cardiaca, a menos que también se presente hipertensión pulmonar grave.

El *síndrome carcinoide* puede causar estenosis o insuficiencia de la válvula pulmonar. En insuficiencia pulmonar ocurre casi de manera universal en pacientes que han sido sometidos a cirugía de reparación de tetralogía de Fallot con reconstrucción del infundíbulo ventricular derecho. La estenosis pulmonar congénita se revisa en el capítulo 229.

## SUSTITUCIÓN VALVULAR

Los resultados de la sustitución de cualquier válvula dependen básicamente de: 1) función miocárdica y estado clínico general del paciente en el momento de la intervención, 2) capacidad técnica del equipo quirúrgico y calidad de la asistencia posoperatoria y 3) durabilidad, características hemodinámicas y propiedades trombogénicas de la prótesis. La mortalidad operatoria aumenta conforme lo hace la edad, con la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., neumopatías o nefropatías, necesidad de cirugía cardiovascular no valvular, diabetes mellitus), y con el grado de disfunción preoperatoria e hipertensión pulmonar. Las complicaciones tardías de la sustitución de cualquier válvula comprenden la fuga paravalvular, tromboembolias, hemorragia por anticoagulantes, disfunción mecánica de la prótesis y endocarditis infecciosa.

Las consideraciones para elegir una válvula biológica (bioprótesis) o artificial (mecánica) son semejantes en el caso de las posiciones mitral y aórtica, así como en el tratamiento de las lesiones de tipo estenosis, insuficiencia o mixtas. Todo paciente que reciba una prótesis valvular mecánica requiere anticoagulación permanente, aunque este tratamiento conlleva cierto riesgo de hemorragia. La ventaja principal de las bioprótesis sobre las prótesis mecánicas es la ausencia casi absoluta de complicaciones tromboembólicas tres meses después de su implante y, a excepción de los pacientes con fibrilación auricular crónica, se han producido muy pocos casos. Su principal desventaja es su deterioro mecánico, la frecuencia del cual es inversamente proporcional a la edad del paciente. El resultado es la necesidad de sustituir la prótesis en 30% de los pacientes luego de 10 años y en 50% 15 años después. Las tasas de deterioro estructural valvular son más altas para las bioprótesis mitrales que

para las aórticas. Este fenómeno es ocasionado en parte por la mayor presión de cierre a la que se ven expuestas las válvulas mitrales.

En forma tradicional, se consideran preferibles a las prótesis mecánicas para pacientes menores de 65 años de edad, quienes tomarán sus anticoagulantes con mayor fiabilidad. Se recomiendan las bioprótesis para pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) que no tienen otra indicación para anticoagulación (p. ej., fibrilación auricular). No obstante, encuestas más recientes de cirugía cardíaca en Estados Unidos, como se hace evidente en las bases de datos de la *Society of Thoracic Surgeons*, muestran una tendencia clara y progresiva que favorece la implantación de válvulas bioprotésicas en pacientes más jóvenes (menores de 65 años de edad). Las razones para esto incluyen mayor durabilidad de las bioprótesis de nueva generación, disminución de los riesgos al momento de la operación, los riesgos agregados de la anticoagulación a largo plazo y la preferencia del paciente para evitar la anticoagulación. La preferencia del paciente debe ser un factor en toda decisión con respecto al tipo de sustitución valvular. Es razonable una prótesis mecánica para sustitución aórtica o mitral en pacientes menores de 65 años de edad sin contraindicaciones para la anticoagulación. Una bioprótesis es igual de razonable para sustitución mitral o aórtica en pacientes menores de 65 años de edad que eligen esta estrategia por razones de estilo de vida, con pleno conocimiento de la posible necesidad de una nueva intervención quirúrgica con el paso del tiempo.

Las bioprótesis permanecen como la opción preferida en válvulas para pacientes mayores de 65 años de edad, en las posiciones mitral y aórtica. Las bioprótesis también están indicadas para mujeres que desean embarazarse, así como para otros que rechazan el uso de anticoagulantes o para quienes tienen contraindicación a la anticoagulación. Los tipos de bioprótesis incluyen xenoinjertos (p. ej., válvulas aórticas porcinas; pericardio bovino preparado y criopreservado), homoinjertos (alojinjertos) de válvulas aórticas obtenidas de cadáveres y autoinjertos pulmonares trasplantados a la posición aórtica. La colocación de un homoinjerto puede preferirse por el tratamiento de la endocarditis infecciosa complicada de la válvula aórtica.

En pacientes sin contraindicación para el empleo de anticoagulantes, en particular en individuos menores de 65 años de edad, es razonable colocar una prótesis mecánica. Muchos cirujanos eligen la prótesis de St. Jude, una prótesis de disco oscilante para la sustitución de las válvulas aórtica y mitral, por sus características hemodinámicas favorables y por su posible asociación con menor trombogenicidad.

## COSTOS GLOBALES DE LAS VALVULOPATÍAS CARDIACAS



Las valvulopatías cardíacas primarias se encuentran por debajo de arteriopatía coronaria, apoplejía, hipertensión, obesidad y diabetes como una de las principales amenazas para la salud pública. No obstante, son una causa significativa de morbilidad y mortalidad. La fiebre reumática (cap. 315) es la causa dominante de valvulopatía cardíaca en los países en desarrollo. Se calcula que su prevalencia varía entre 1.0 por 100 000 niños en edad escolar en Costa Rica, hasta 150/100 000 en China. La cardiopatía reumática explica 12 a 65% de las hospitalizaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares y 2 a 10% de las altas hospitalarias en algunos países pobres. Las tasas de prevalencia y mortalidad varían entre las diferentes comunidades, incluso en el mismo país, como una función del hacinamiento y de la disponibilidad de recursos médicos y programas poblacionales amplios para la detección y tratamiento de faringitis por estreptococo del grupo A. En áreas pobres, en climas tropicales y subtropicales (en particular el subcontinente de la India), Centroamérica y Medio Oriente, la valvulopatía reumática progresiva con mayor rapidez que en los países desarrollados y con frecuencia causa síntomas graves en pacientes menores de 20 años de edad. La evolución acelerada puede ser consecuencia de infecciones repetidas con cepas más virulentas de estreptococo reumatógeno.

La estenosis tricuspídea es una lesión valvular relativamente poco común en Estados Unidos y en Europa occidental y es más común en climas tropicales y subtropicales, sobre todo en Asia y en Latinoamérica.

Para el año 2000, las tasas de defunción en todo el mundo por cardiopatía reumática se acercaron a 5.5 por 100 000 habitantes ( $n = 332\ 000$ ) con las tasas más altas reportadas en el sureste asiático. Se han reportado brotes epidémicos aislados de infección estreptocócica en Estados Unidos en fechas recientes, pero la enfermedad valvular en países desarrollados es dominada por enfermedades degenerativas inflamatorias que producen engrosamiento, calcificación y disfunción de las valvas. La prevalencia de valvulopatía cardíaca se incrementa con la edad. Hasta 12 a 13% de los adultos mayores de 75 años de edad pueden verse afectados por valvulopatías en las cavidades izquierdas del corazón.

La incidencia de endocarditis infecciosa (cap. 118) se ha incrementado con el envejecimiento de la población, la amplia disponibilidad de injertos vasculares y dispositivos intracardiacos y el surgimiento de microorganismos resistentes a múltiples fármacos y con mayor virulencia, así como al incremento epidémico en la diabetes. La endocarditis infecciosa se ha vuelto una causa más frecuente de insuficiencia valvular aguda.

La valvulopatía aórtica bicúspide afecta hasta 1 a 2% de la población, y se está incrementando el número de niños que sobreviven a la cardiopatía congénita que se presenta en etapas avanzadas de la vida con disfunción valvular. En los últimos años se ha observado una mejoría significativa en los resultados quirúrgicos con el refinamiento progresivo de técnicas con menor penetración corporal. La sustitución de válvulas cardíacas o la reparación de las mismas por vía percutánea se encuentran bajo investigación activa.

## LECTURAS ADICIONALES

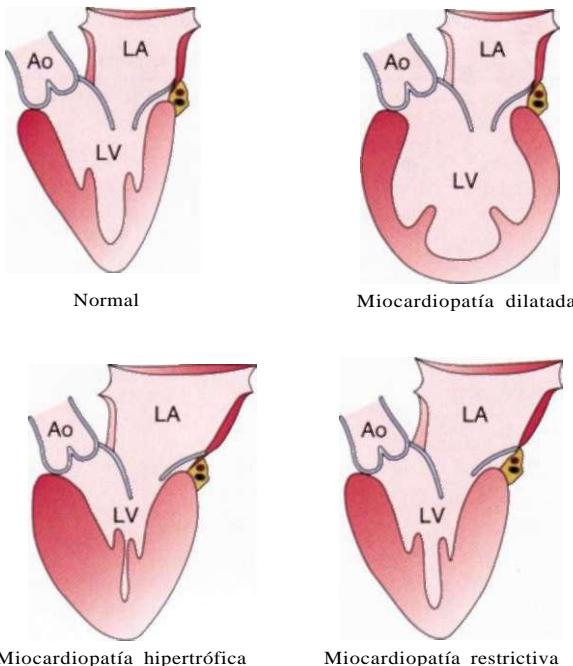
- BONOW RO et al: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. *Circulation* 114:450, 2006
- COATS L, BONHOEFFER P: New percutaneous treatments for valve disease. *Heart* 93:639, 2007
- ENRIQUEZ-SARANO M, TAJIK AJ: Aortic regurgitation. *N Engl J Med* 351:1539, 2004
- HARÁ H et al: Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: Time for a renaissance? *Circulation* 115:e334, 2007
- NKOMO VT et al: Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 368:1005, 2006
- OTTO CM (ed): *Valvular Heart Disease*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003
- , BONOW RO: Valvular heart disease, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008
- PELLIKKA PA et al: Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111:3290, 2005
- QUERE JP et al: Influence of left ventricular preoperative contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 113:1738, 2006
- ROSENHEK R et al: Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 113:2238, 2006
- SOCIETY OF THORACIC SURGEONS: STS Adult Cardiovascular National Surgery Database—Fall 2005 executive summary. Available online at <http://www.sts.org/documents/pdf/STS-ExecutiveSummaryFall2005.pdf>
- : STS national database risk calculator. Available online at <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator/>
- WILSON W et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Published April 2007, online at <http://circ.ahajournals.org>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva, Switzerland, WHO technical report series: 923, 2001

Las miocardiopatías son enfermedades que afectan primordialmente al miocardio y no son consecuencia de hipertensión, valvulopatías congénitas o adquiridas, enfermedad coronaria o anomalías pericárdicas. La fibrosis miocárdica difusa que acompaña a las cicatrizes miocárdicas múltiples a causa de una coronariopatía extensa perjudica la función del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) y a menudo se denomina *miocardiopatía isquémica*. Sin embargo, se evitará el uso coloquial de esta definición; el término *miocardiopatía* se reserva para trastornos que afectan *principalmente* al miocardio.

Se reconocen dos formas fundamentales de miocardiopatías: 1) una forma primaria, que consiste en una enfermedad del músculo cardíaco de causa desconocida, y 2) una forma secundaria, que es la enfermedad miocárdica de causa conocida o asociada a una enfermedad sistémica como amiloidosis o consumo crónico de alcohol (cuadro 231-1). En muchos casos no es posible llegar a un diagnóstico causal específico y por lo tanto las miocardiopatías sólo se clasifican en alguno de los tres tipos (dilatada, restrictiva, hipertrófica) basados en las diferencias de su fisiopatología y cuadro clínico (fig. 231-1; cuadros 231-2 y 231-3). En algunos pacientes pueden presentarse los dos tipos en forma simultánea o en forma secuencial. Una consideración importante es si la miocardiopatía en cuestión (ya sea primaria o secundaria) tiene una base genética.

## MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Casi 33% de los casos de insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF; cap. 227) son ocasionados por miocardiopatía dilatada (*dilated cardiomyopathy*, DCM). Hay alteración de la función de bomba sistólica de los ventrículos izquierdo, derecho (*right ventricular*, RV) o ambos, lo que produce dilatación cardíaca progresiva (remodelación). Los síntomas de insuficiencia cardíaca (*heart failure*, HF) por lo común aparecen sólo después de que la remodelación ha ocurrido por cierto tiempo (meses o años). Aunque en muchos casos no existe una causa evidente, la miocardiopatía dilatada probablemente es el resultado final de la lesión miocárdica producida por diversos agentes tóxicos, metabólicos o infecciosos. La miocardiopatía dilatada puede ser una secuela tardía de una miocarditis vírica aguda (véase más adelante en este capítulo), posiblemente mediada por un mecanismo inmunitario. Aun-



**FIGURA 231-1. Ilustración que compara los tres principales tipos de miocardiopatías.** Ao, aorta; LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo. (Tomada de BF Wallen J Am Soc Echocardiogr 1:4, 1988.)

que la DCM puede ocurrir a cualquier edad, con frecuencia da manifestaciones clínicas en el tercero o cuarto decenio de la vida. Puede encontrarse una forma reversible de DCM con el abuso de alcohol (véase más adelante), embarazo (véase más adelante), enfermedades tiroideas, consumo de cocaína (véase más adelante) y taquicardia crónica no controlada.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Alrededor de 20 a 33% los pacientes tienen formas familiares de DCM. Se han descrito mutaciones en más de 20

H genes, las cuales se transmiten en forma autosómica dominante. La mayor parte de las mutaciones codifican proteínas de la sarcómera, como actina cardíaca alfa, miosina beta y alfa; topomiosina alfa de cadena pesada y troponinas T, I y C. Se cree que estas proteínas anormales causan disfunción contráctil al alterar la producción o la transmisión de la fuerza.

Los pacientes con DCM genética también muestran miopatías en el músculo estriado, en particular distrofia muscular de Duchenne y de Emery-Dreyfuss (véase más adelante). Las mutaciones en la codificación genética de la proteína de cubierta nuclear de la lámina A/C también se heredan en forma autosómica dominante y participan en el desarrollo de DCM asociada con trastornos de la conducción auriculoventricular (AV) y en otros trastornos electrofisiológicos que pueden causar muerte súbita de origen cardíaco (*sudden cardiac death*, SCD). En varones jóvenes ocurre un trastorno debido a un gen de distrofina, causado por un trastorno autosómico recesivo ligado al cromosoma X y este trastorno se asocia con una evolución rápida de la enfermedad; en la DCM también se han reportado mutaciones en los genes mitocondriales.

## CUADRO 231-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

### Afección miocárdica primaria

Idiopática (D, R, H)

Familiar (D, R, H)

Enfermedad endomiocárdica eosinófila (R)

Fibrosis endomiocárdica (R)

### Afección miocárdica secundaria

Infecciosas (D):

Miocarditis vírica

Miocarditis bacteriana

Miocarditis micóticas

Miocarditis por protozoos

Miocarditis por metazoos

Por espiroquetas

Por rickettsiasis

Metabólicas (D)

Enfermedades familiares por depósito (D,R)

Glucogenosis

Mucopolisacaridosis

Hemocromatosis

Enfermedad de Fabry

Deficiencias (D)

Electrólitos

Nutricional

Enfermedades del tejido conjuntivo (D)

Lupus eritematoso generalizado

Poliarteritis nudosa

Artritis reumatoide

Esclerodermia progresiva

Dermatomiositis

Infiltraciones y granulomas (R, D)

Amiloidosis

Sarcoidosis

Tumores malignos

Enfermedades neuromusculares (D)

Distrofia muscular

Distrofia miotónica

Ataxia de Friedreich (H, D)

Hipersensibilidad y reacciones tóxicas (D)

Alcohol

Radiaciones

Fármacos

Cardiopatía del periparto (D)

**Nota:** la principal manifestación clínica de cada grupo etiológico se indica mediante D (dilatada), R (restrictiva) o H (hipertrófica).

**Fuente:** adaptado del WHO/ISFC task force report sobre definición y clasificación de las miocardiopatías, 1980 y 1995.

## CUADRO 231-2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

1. Dilatada: agrandamiento del ventrículo izquierdo o del derecho, o de ambos, alteración de la función sistólica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, embolias.

2. Restrictiva: cicatrización endomiocárdica o infiltración miocárdica que produce restricción del llenado ventricular izquierdo, del derecho, o de ambos.

3. Hipertrófica: hipertrofia ventricular izquierda desproporcionada que generalmente afecta más al tabique que a la pared libre, con o sin gradiente de presión sistólica intraventricular; habitualmente la cavidad del ventrículo izquierdo no está dilatada.

	Dilatada	Restrictiva	Hipertrófica
Radiografía de tórax	Cardiomegalia moderada o intensa Hipertensión venosa pulmonar	Ligera cardiomegalia	Cardiomegalia ligera o moderada
Electrocardiograma	Alteraciones del segmento ST y la onda T	Bajo voltaje, defectos de conducción	Alteración del segmento ST y la onda T Hipertrofia del ventrículo izquierdo Ondas Q anormales Hipertrofia del tabique asimétrica
Ecocardiografía	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo	Aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo Función sistólica normal o ligeramente disminuida	Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral
Estudios isotópicos	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (RVG)	Función sistólica normal o ligeramente disminuida (RVG)	Función sistólica enérgica (RVG) Defecto de perfusión ( <sup>201</sup> Tl o tecnetio sestamibi)
Cateterismo cardíaco	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo  Aumento de las presiones de llenado izquierdas y con frecuencia derechas  Disminución del gasto cardíaco	Función sistólica normal o ligeramente disminuida  Aumento de las presiones de llenado izquierdas y derechas	Función sistólica enérgica Obstrucción dinámica del flujo del ventrículo izquierdo Elevación de las presiones de llenado izquierdas y derechas

Nota: RVG, ventriculografía isotópica (*radionuclide ventriculogram*); <sup>201</sup>Tl, talio-201.

latación del ventrículo izquierdo durante varios meses o incluso años antes de que comiencen los síntomas. En ocasiones se acompaña de dolor torácico vago pero la angina de pecho típica es poco común y casi siempre indica la presencia de cardiopatía isquémica concomitante. También puede haber síncope por arritmias y embolias generalizadas (que a menudo provienen de un trombo ventricular).

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Se encuentran grados variables de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva (cap. 227). La presión del pulso de los pacientes con enfermedad avanzada es pequeña y está aumentada la presión venosa yugular. Son frecuentes el tercer y cuarto ruidos cardíacos y puede haber insuficiencia mitral o tricuspídea.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax muestra cardiomegalia por dilatación del ventrículo izquierdo, aunque con frecuencia existe una cardiomegalia generalizada. Los campos pulmonares pueden revelar signos de redistribución venosa pulmonar y edema intersticial y (en casos avanzados) alveolar. El electrocardiograma (ECG) a menudo muestra taquicardia sinusal o fibrilación auricular, arritmias ventriculares, anomalías auriculares izquierdas, bajo voltaje, anomalías inespecíficas y difusas en el segmento ST-T y en ocasiones defectos de conducción intraventricular o AV. La ecocardiografía, imágenes por tomografía computadorizada (*computed tomography imaging*, CTI) y la resonancia magnética cardíaca (*cardiac magnetic resonance imaging*, CMRI) muestran dilatación de ventrículo izquierdo con paredes normales, engrosadas en forma mínima o delgadas y disfunción sistólica. Las concentraciones circulantes de péptido natriurético encefálico suelen estar elevadas.

Por lo general se realiza un cateterismo cardíaco y coronariografía para excluir la posibilidad de cardiopatía isquémica y el monitoreo hemodinámico portátil ayuda al tratamiento del paciente con descompensación aguda. La angiografía revela un ventrículo izquierdo con dilatación e hipocinesia difusa, a menudo con cierto grado de insuficiencia mitral. La CTI cardíaca puede diferenciar entre DCM y arteriopatía coronaria proximal y, por tanto, reduce la necesidad de procedimientos con penetración corporal. En la miocardiopatía dilatada idiopática o familiar no es necesario realizar una biopsia endomiocárdica transvenosa, pero resulta útil para reconocer una miocardiopatía secundaria, como amiloidosis y miocarditis aguda (véase más adelante).

#### MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La gran mayoría de los pacientes siguen una evolución inexorable al deterioro y en su mayor parte, en particular los individuos mayores de 55 años, fallecen en los cuatro

años siguientes al inicio de los síntomas. Los pacientes descendientes de africanos tienen más propensión a sufrir CHF de rápida progresión y muerte que los caucásicos. En casi 25% de los pacientes ocurre mejoría espontánea o estabilización. La muerte es ocasionada por insuficiencia cardíaca progresiva, taquicardia o bradiarritmia ventricular. La muerte súbita de origen cardíaco es una amenaza constante. La embolización sistémica es motivo de preocupación y debe valorarse la anticoagulación crónica para estos pacientes. Está indicado el tratamiento habitual para la insuficiencia cardíaca, como se describe en el capítulo 227. Debe evitarse el consumo de alcohol por sus efectos cardiotóxicos (véase más adelante) al igual que los antagonistas de los canales del calcio y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Es mejor evitar los antiarrítmicos por el riesgo de proarritmia. El tratamiento de resincronización cardíaca y la inserción de un desfibrilador cardioversor implantable (*implantable cardioverter defibrillator*, ICD) debe emplearse en casos de DCM al igual que en insuficiencia cardíaca de otras causas. En pacientes con enfermedad avanzada resistente a otros tratamientos debe considerarse el trasplante cardíaco (cap. 228).

#### MIOCARDIOPATÍA POR ALCOHOL

Los individuos que consumen grandes cantidades de alcohol (>90 g/día) durante varios años pueden desarrollar manifestaciones clínicas similares a la DCM idiopática o familiar. El riesgo de desarrollar miocardiopatía tiene determinantes genéticos. Un polimorfismo en el gen que codifica la enzima que metaboliza el alcohol, la deshidrogenasa de alcohol (*ALDH2\*2*) y el gen de la forma DD de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) incrementa la predilección por el desarrollo de miocardiopatía por alcohol. Los pacientes con miocardiopatía avanzada por alcohol y CHF grave tienen mal pronóstico, en particular si continúan bebiendo; menos de 25% de tales pacientes sobreviven tres años. El tratamiento consiste en abstenerse del consumo de alcohol, lo cual puede tener la progresión o incluso revertir la evolución de la enfermedad.

Una segunda forma de presentación de la cardiotoxicidad alcohólica aparece entre sujetos sin insuficiencia cardíaca manifiesta y consiste en taquiarritmias supraventriculares o ventriculares recurrentes. Denominada *corazón de los días de fiesta* se desarrolla normalmente los días posteriores a las juergas; lo más frecuente es la aparición de fibrilación auricular, seguida de aleteo auricular y extrasístoles ventriculares.

A diferencia de los efectos cardíacos adversos del consumo excesivo de alcohol, el consumo moderado (20 a 30 g/día) parece tener efectos cardioprotectores; incrementa las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) y se asocia con disminución en la incidencia de telepatía isquémica, apoplejía isquémica y síndrome metabólico.

#### MIOCARDIOPATÍA PUEPERAL

(Véase también el cap. 7.) La dilatación cardíaca y la CHF pueden desarrollarse durante el último trimestre del embarazo o en los seis meses siguientes al parto. Se desconoce la causa, aunque se cree que puede ser miocarditis inflamatoria, activación inmunitaria e hipertensión del embarazo. Las pacientes que desarrollan miocardiopatía puerperal por lo común son multíparas, con ancestros originarios de África y mayores de 30 años de edad, aunque la enfermedad puede encontrarse en una amplia gama de pacientes. Los síntomas, signos y tratamiento son similares a los de pacientes con DCM idiopática, lo que incluye la implantación de ICD o trasplante cardíaco si los criterios para estos tratamientos se satisfacen. La tasa de mortalidad por este trastorno es cercana a 10 por ciento.

El pronóstico se relaciona con el restablecimiento del tamaño cardíaco a cifras normales después del primer episodio de CHF. Si esto ocurre, en ocasiones pueden tolerarse embarazos subsiguientes, aunque con incremento en el riesgo de CHF recurrente; si persiste la cardiomegalia o si la fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF) del ventrículo izquierdo permanece disminuida después de seis meses, el pronóstico es malo y los embarazos adicionales con frecuencia producen daño miocárdico adicional que al final llevará a CHF crónica resistente al tratamiento. A las pacientes que se recuperan de la miocardiopatía puerperal debe recomendárseles evitar embarazos adicionales, en particular si persiste la disfunción del ventrículo izquierdo.

## ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

(Véase también el cap. 382.) La afección cardiaca es frecuente en muchas distrofias musculares. En la *distrofia muscular progresiva de Duchenne*, las mutaciones de un gen que codifica una proteína cardiaca estructural llamada *distrofina* ocasionan la muerte de los miocitos. La afección miocárdica suele manifestarse por un modelo electrocardiográfico propio y característico, que consiste en la aparición de ondas R altas en las derivaciones precordiales derechas, con una relación R/S superior a 1.0, a menudo asociada a ondas Q profundas en las derivaciones de los miembros y precordiales laterales. Con frecuencia se encuentran diversas formas de arritmias ventriculares y supraventriculares. Puede desarrollarse insuficiencia cardiaca congestiva rápidamente progresiva a pesar de que existan largos períodos de estabilidad circulatoria aparente.

La *distrofia miotónica* se caracteriza por diversas alteraciones electrocardiográficas, sobre todo en la formación del impulso, y particularmente en la conducción AV, pero son poco frecuentes las manifestaciones clínicas de cardiopatía. Debido a las alteraciones de la formación y conducción del impulso, los riesgos principales son el síncope y la muerte súbita; para determinados pacientes puede ser eficaz la inserción de un ICD, un marcapasos permanente o ambos.

## FÁRMACOS

Diversos fármacos pueden lesionar en forma aguda el miocardio, produciendo un patrón inflamatorio (miocarditis, véase más adelante en este capítulo) o causando lesiones crónicas del tipo de la que se observa en la miocardiopatía dilatada. Ciertos fármacos sólo producen alteraciones electrocardiográficas, en tanto que otros desencadenan insuficiencia cardiaca congestiva fulminante y muerte.

Los derivados de las antraciclinas, en particular la doxorrubícina (Adriamicina) son fármacos antineoplásicos potentes. Ocurren disfunción sistólica y arritmias ventriculares dependientes de la dosis con dosificaciones superiores a 450 mg/m<sup>2</sup> y con frecuencia con dosis superiores a 550 mg/m<sup>2</sup>. El desarrollo de estas complicaciones parece estar relacionado con el daño a la membrana mitocondrial interna y con la interferencia con la síntesis de trifosfato de adenosina. Estas manifestaciones están relacionadas con la dosis del fármaco y la presencia o ausencia de varios factores de riesgo lo que incluye radiación cardiaca, cardiopatía subyacente, hipertensión y tratamiento concomitante con ciclofosfamida. Con cualquier dosis de doxorrubícina, los pacientes con estos factores de riesgo tienen una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca en comparación con los pacientes que no tienen tales factores de riesgo. La cardiotoxicidad por doxorrubícina puede ocurrir en forma aguda, pero con mayor frecuencia se desarrolla en promedio tres meses después de la última dosis. En otros, puede desarrollarse disfunción contráctil años después de su administración.

Al medir la troponina cardiaca específica y vigilar la función del ventrículo izquierdo con ventriculografía con radionúclidos o ecocardiografía, por lo común combinado con pruebas de esfuerzo, es posible documentar el deterioro de la función del ventrículo izquierdo antes de la aparición de manifestaciones clínicas y permitir un ajuste apropiado de la dosis. También, la vigilancia puede hacer posible continuar el tratamiento con doxorrubícina incluso en pacientes con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Los esfuerzos para modificar el esquema de dosificación al administrar el fármaco con mayor lentitud, además del uso selectivo de fármacos cardioprotectores potenciales como la dexrazoxona, un quelante de hierro, tienden a reducir el riesgo de cardiotoxicidad. Algunos pacientes han demostrado recuperación de la función cardiaca con el tratamiento intensivo a través de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

*Trastuzumab* se utiliza en el tratamiento de cáncer mamario y causa miocardiopatía en 7% de los pacientes cuando se utiliza como monoterapia y la incidencia se incrementa en cuatro veces cuando se combina con doxorrubícina. La *ciclofosfamida* en dosis altas puede producir CHF aguda o en las dos semanas siguientes a la administración; una característica histopatológica es el edema miocárdico y la necrosis hemorrágica. También se ha reportado disfunción del ventrículo izquierdo con la administración de *mesilato de imatinib*, un inhibidor de la tirosincinasa que se utiliza para el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

Los cambios electrocardiográficos y las arritmias pueden ser consecuencia del tratamiento con antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, emetina, litio y varios gases propulsores. El *abuso de cocaína* (cap. 389) se asocia con diversas complicaciones cardíacas que ponen en riesgo la vida, lo que incluye muerte súbita de origen cardíaco, miocarditis, DCM e infarto miocárdico agudo (como consecuencia de espasmo coronario o trombosis con o sin arteriopatía coronaria subyacente). Para el tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por cocaína se han utilizado nitratos, antagonistas de los canales del calcio, fármacos antiplaquetarios y benzodiazepinas.

## MIOCARDIOPATÍA VENTRICULAR DERECHA

### ARRITMÓGENA/DISPLASIA VENTRICULAR DERECHA (ARVC/D)

La miocardiopatía ventricular derecha arritmógena/displasia ventricular derecha (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*, ARVC/D) es una miocardiopatía familiar caracterizada por sustitución fibroadiposa progresiva del ventrículo derecho y, en mucho menor grado, del miocardio ventricular izquierdo. Con mayor frecuencia es un trastorno hereditario en forma autosómica dominante y es causado por diversas mutaciones de varios genes que codifican proteínas que forman los desmosomas, estructuras que mantienen el contacto normal entre las células. Se ha sugerido que las anomalías en los desmosomas causan desprendimiento de los miocitos con la consecuente apoptosis de los miocitos y sustitución fibroadiposa. Entre los genes de proteínas desmosómicas, la mutación genética más común ocurre en la plakophilina 2 (*plakophilin-2*, PKP-2). Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de rianodina cardiaca (*RyR2*) y en otros genes.

En la valoración clínica, los pacientes pueden manifestar insuficiencia ventricular derecha con distensión de venas yugulares, hepatomegalia y edema. Las manifestaciones clínicas por lo general se desarrollan durante el segundo decenio de la vida e incluyen taquiarritmias ventriculares, así como grados variables de insuficiencia ventricular derecha; ambas complicaciones pueden ser letales.

El ECG por lo común muestra prolongación del complejo QRS en las derivaciones precordiales derechas y taquicardia ventricular con patrón de bloqueo de rama izquierda del haz de His. La CTI y CMRI por lo común muestran dilatación de ventrículo derecho, aneurisma de dicho ventrículo y sustitución adiposa (fig. 231-2).

Puede ser de utilidad restringir la participación en deportes de competencia y el tratamiento térmico con bloqueadores beta o amiodarona. Podría ser necesario implantar un ICD (cap. 226). Si la insuficiencia ventricular derecha se torna intratable, podría ser necesario el trasplante cardiaco (cap. 228).

## MIOCARDIOPATÍA DE ESFUERZO (TAKO-TSUBO)

También conocido como *síndrome de disfunción ventricular transitoria*, este síndrome cardiaco poco común se caracteriza por cuadro de inicio súbito con dolor torácico intenso precedido por un evento físico o emocional que implica gran tensión. Ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años de edad y se acompaña de elevaciones del segmento ST, inversiones de la onda T en las derivaciones precordiales o ambas. En la angiografía no se observa obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas. Existe acinesia grave de la porción distal del ventrículo izquierdo con reducción de la EF. Las troponinas

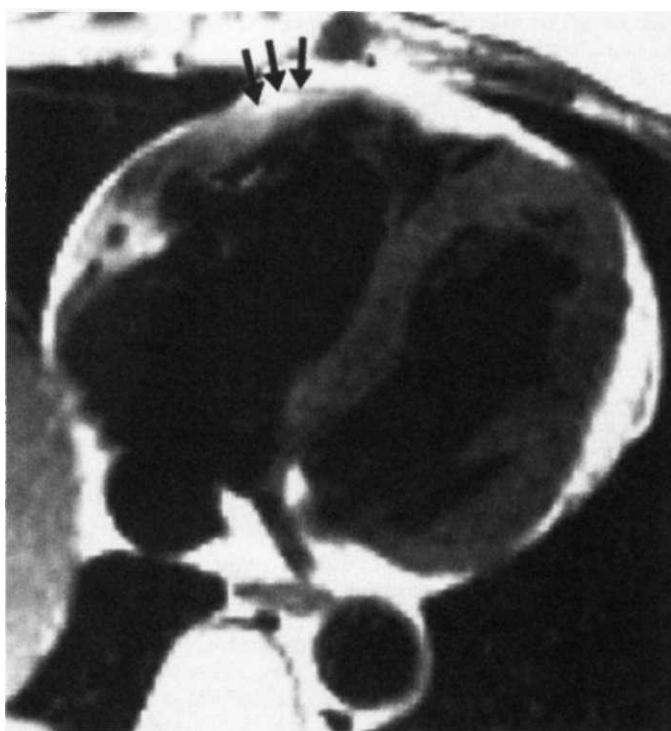


FIGURA 231-2. CMRI que muestra aumento de tamaño del ventrículo derecho (RV) (izquierdo) y sustitución adiposa del miocardio del RV (flechas) en un paciente con displasia arritmogénica del RV. (De S Sen-Chowdhry et al: Am J Med 117:685, 2004; con autorización.)

por lo común presentan elevación leve. Los estudios de imagen cardiaca por lo común muestran deformación en el ventrículo izquierdo al final de la sístole, en especial en el vértice del ventrículo izquierdo. Todos estos cambios, que a menudo son bastante espectaculares, se corregirán en tres a siete días y no causan disfunción cardiaca o incapacidad a largo plazo.

Los mecanismos causantes de la miocardiopatía de esfuerzo no están claros, aunque parece haber cierta participación de la respuesta adrenérgica, lo que incluye a las catecolaminas circulantes que actúan sobre los vasos coronarios epicárdicos o sobre la microcirculación coronaria. Se han empleado bloqueadores beta para el tratamiento, pero no hay evidencia definitiva de que sean beneficiosos.

#### AUSENCIA DE COMPACTACIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

La ausencia de compactación ventricular izquierda (*left ventricular non-compaction, LVNC*) es una miocardiopatía congénita poco común, identificada en fechas recientes que puede manifestarse a cualquier edad con síntomas de CHF, tromboembolia o arritmias ventriculares. Es ocasionada por la interrupción de la embriogénesis normal, con persistencia de senos profundos y sinusoides en el miocardio que caracterizan al corazón embrionario. Estos sinusoides y la red esponjosa asociada de fibras miocárdicas por lo común sufren organización y "compactación" en etapas tempranas de la vida embrionaria, y cuando esto no ocurre sobreviene LVNC. Este trastorno se diagnostica por ecocardiografía al demostrar múltiples trabéculas profundas en el miocardio, las cuales comunican con la cavidad ventricular y esto se asocia con disfunción contráctil del ventrículo izquierdo. Suele emplearse el tratamiento estándar para CHF, por lo común con anticoagulación crónica.

#### MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (*hyperrophic cardiomyopathy, HCM*) se caracteriza por hipertrofia del ventrículo izquierdo, que habitualmente no se dilata sin ningún antecedente obvio, como hipertensión o estenosis aórtica. Afecta a uno de cada 500 habitantes. Los dos rasgos habituales de esta enfermedad que más atención han atraído son: 1) hipertrofia ventricular izquierda asimétrica, a menudo con hipertrofia preferencial del tabique interventricular, y 2) un gradiente dinámico de presión del infundíbulo del ventrículo izquierdo relacionado con estenosis de la región subaórtica. Casi 33% de los pacientes con HCM presentan un gradiente de presión en el infundíbulo ventricular en reposo y una fracción similar desarrolla el gradiente de presión con la estimulación. La anomalía fisiopatológica ubicua es la disfunción diastólica, la cual puede detectarse con estudio Doppler y occasionar incremento de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo; esto último puede estar presente pese a que el ventrículo izquierdo esté hiperdinámico y no dilatado.

El patrón de hipertrofia es distintivo en la HCM y por lo general difiere del que se observa en la hipertrofia secundaria (como en la hipertensión o la estenosis aórtica). La mayoría de los pacientes tienen variaciones regionales sorprendentes en la extensión de la hipertrofia en diferentes porciones del ventrículo izquierdo y la mayor parte de los casos demuestran un incremento desproporcionado en el grosor del tabique ventricular cuando se compara con la pared libre. Ciertos pacientes pueden demostrar hipertrofia simétrica, en tanto que otros tienen obstrucción de la porción media de la cavidad ventricular o afección desproporcionada del vértice o de la pared libre del ventrículo izquierdo. En aquellas porciones con hipertrofia desproporcionada del ventrículo izquierdo hay una disposición anómala y desorganizada de los miocitos con desorganización de la estructura miofibrilar, junto con un grado variable de fibrosis miocárdica y engrosamiento de las pequeñas arterias coronarias intramurales.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Casi 50% de los pacientes con HCM tienen antecedentes familiares compatibles con transmisión autosómica dominante. Se han identificado más de 400 mutaciones en 11 genes diferentes que codifican las proteínas de la sarcómera; éstas explican casi 60% de los casos. Las mutaciones más comunes son las del gen de la cadena pesada de miosina beta cardiaca en el cromosoma 14. Otras incluyen a las cadenas pesadas de la miosina alfa, troponinas cardíacas C, I y T; proteína C fijadora de miosina cardíaca; actina; cadenas ligeras de miosina y titina. Ciertas mutaciones se asocian con pronósticos más desfavorables. Muchos casos esporádicos de HCM probablemente constituyan mutaciones espontáneas. Los estudios ecocardiográficos han confirmado que hacia los 20 años de edad, cuando suele ocurrir la expresión plena, casi 50% de los familiares en primer grado de pacientes con HCM familiar tienen evidencia de la enfermedad. Sin

embargo, en muchos de sus familiares la extensión de la hipertrofia es leve, no hay gradiente de presión en el infundíbulo ventricular y los síntomas son leves. Como la hipertrofia característica podría no ser aparente en la infancia, un ecocardiograma normal en un niño no excluye la presencia de la enfermedad. La detección por ecocardiografía en familiares de primer grado con edades entre 12 y 20 años debe llevarse a cabo cada 12 a 24 meses, a menos que se establezca el diagnóstico o se excluya por pruebas genéticas.

**Pruebas genéticas.** Aunque no se encuentran disponibles de manera sistemática, las pruebas genéticas pueden permitir un diagnóstico definitivo de HCM con la causa genética establecida al identificar mutaciones en un gen que codifica una proteína sarcomérica. Las pruebas genéticas pueden identificar miembros de la familia que se encuentran en riesgo de desarrollar HCM y en quienes, por lo tanto, necesitan detección ecocardiográfica y vigilancia. También puede excluirse la enfermedad en miembros de la familia.

#### CUADRO CLÍNICO

La evolución clínica de la miocardiopatía hipertrófica varía bastante. Muchos pacientes con miocardiopatía hipertrófica se encuentran asintomáticos o muestran afección leve y son, a veces, familiares de pacientes con enfermedad conocida. Por desgracia, la primera manifestación clínica de la enfermedad puede ser la muerte súbita, que suele afectar a niños y adultos jóvenes, a menudo durante o después de un esfuerzo físico. La HCM es la causa más común de muerte súbita de origen cardiaco en deportistas jóvenes. En pacientes sintomáticos, el síntoma más común es la disnea, sobre todo por disfunción ventricular diastólica, lo que afecta el llenado ventricular y conduce a incremento de las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo, en aurícula izquierda y en los capilares pulmonares. Otros síntomas incluyen síncope, angina de pecho y fatiga. Los síntomas no tienen relación estrecha con la presencia o gravedad de un gradiente de presión en el infundíbulo ventricular.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Muchos pacientes presentan un choque de punta precordial apical doble o triple y un cuarto ruido cardiaco. Aquellos con gradiente de presión intraventricular pueden tener un incremento rápido en la presión del pulso arterial. La característica distintiva de la HCM obstructiva es un soplo sistólico, que suele ser áspero, en forma de diamante y por lo general inicia después del primer ruido cardiaco. El soplo se oye mejor en la parte inferior del reborde esternal izquierdo y también en la punta, donde con más frecuencia es holosistólico y de carácter silbante, sin duda por la insuficiencia mitral que suele acompañar a la miocardiopatía hipertrófica.

#### HEMODINÁMICA

A diferencia de la obstrucción producida por un orificio estrechado fijo, como ocurre en la estenosis valvular aórtica, el gradiente de presión en la miocardiopatía hipertrófica, cuando existe, es dinámico y puede cambiar de una exploración a otra e incluso entre latidos. La obstrucción parece ser consecuencia del estrechamiento adicional de un infundíbulo izquierdo ya pequeño, por el movimiento sistólico anterior (*systolic anterior movement, SAM*) de la válvula mitral contra el tabique hipertrófico.

En la producción e intensificación de la obstrucción intraventricular dinámica participan tres mecanismos básicos: 1) aumento de la contractilidad del ventrículo izquierdo, 2) disminución de la precarga ventricular y 3) disminución de la impedancia y presión aórtica (poscarga). Las intervenciones que aumentan la contractilidad miocárdica, como el ejercicio, aminas simpaticomiméticas y digitálicos, y las que reducen el volumen ventricular, como la maniobra de Valsalva, bipedestación rápida, nitroglicerina, nitrato de amilo o taquicardia, producen incremento del gradiente y del soplo. Por el contrario, la elevación de la presión arterial por posición en cuilleras, presión sostenida, aumento del retorno venoso mediante la elevación pasiva de las piernas y expansión del volumen sanguíneo (durante el embarazo), incrementan el volumen ventricular y atenuan el gradiente y el soplo.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

El ECG por lo común muestra hipertrofia ventricular izquierda y ondas Q profundas y anchas. Esto último sugiere infarto miocárdico antiguo, pero en realidad refleja hipertrofia grave del tabique ventricular. Durante el monitoreo ambulatorio (Holter) muchos pacientes presentan arritmias auriculares (taquicardia supraventricular o fibrilación auricular) y ventriculares (taquicardia ventricular). La radiografía de tórax puede ser normal, aunque a menudo existe un ligero o moderado incremento de la silueta cardiaca.

La base para el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica es la *ecocardiografía*, que demuestra hipertrofia del ventrículo izquierdo, a menudo con un espesor del tabique 1.3 o más veces superior al de la porción posterior de la pared libre del ventrículo izquierdo. El tabique puede mostrar un aspecto esmerilado y extraño, probablemente relacionado con la estructura celular anormal y fibrosis miocárdica. Los pacientes con gradiente de presión manifiestan un movimiento sistólico anterior de la válvula mitral. La cavidad ventricular izquierda habitualmente es pequeña, con un movimiento enérgico de la pared posterior y disminución del desplazamiento del tabique. Existe una forma poco frecuente de miocardiopatía hipertrófica que se caracteriza por hipertrofia apical con frecuencia asociada a ondas T gigantes negativas en el electrocardiograma y cavidad ventricular izquierda en forma de "pala" en la angiografía, y que habitualmente sigue un curso clínico benigno. La CMRI es superior a la ecocardiografía para proporcionar mediciones precisas de la hipertrofia regional y para identificar sitios de fibrosis regional.

Pese a que no se precisa el cateterismo cardíaco para diagnosticar la miocardiopatía hipertrófica, las dos características *hemodinámicas* típicas son una presión diastólica ventricular izquierda elevada, por disminución de la distensibilidad miocárdica y, cuando existe obstrucción, un gradiente de presión entre el cuerpo del ventrículo izquierdo y la región subaórtica. Cuando no existe gradiente a menudo se puede inducir mediante maniobras de estimulación como infusión de isoproterenol, inhalación de nitrato de amilo, maniobra de Valsalva o una contracción ventricular prematura.

## 1 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Como la muerte súbita suele ocurrir durante o poco después del ejercicio físico, posiblemente convenga prohibir los deportes de competición y la actividad física agotadora. Tampoco se recomienda la deshidratación, y los diuréticos deben aplicarse con cautela. Los bloqueadores adrenérgicos beta suelen ser útiles y atenúan los síntomas de angina y síncope de la tercera parte o la mitad de los pacientes. Los gradientes de presión intraventricular en reposo no suelen estar alterados, aunque estos fármacos pueden limitar el incremento que se produce durante el ejercicio. No se sabe si los bloqueadores adrenérgicos beta protegen contra la muerte súbita. La amiodarona parece reducir eficazmente la frecuencia de las arritmias supraventriculares y también de las ventriculares más graves; algunos datos anecdóticos sugieren que disminuye el riesgo de muerte súbita. Los bloqueadores de los canales del calcio no hidropiridínicos (verapamil y diltiazem) reducen la rigidez del ventrículo y las altas presiones diástolas, aumentan la tolerancia al esfuerzo y, en algunos casos, disminuyen la magnitud de los gradientes de presión del infundíbulo. La disopiramida se ha utilizado en algunos pacientes para disminuir la contractilidad ventricular y el gradiente del infundíbulo, a veces también reduce los síntomas.

Es mejor evitar diuréticos, digitálicos, nitratos, antagonistas de calcio del grupo de las dihidropiridinas, vasodilatadores y agonistas adrenérgicos beta, en particular en pacientes que se sabe tienen gradientes de presión en el infundíbulo ventricular izquierdo. El consumo de alcohol puede producir suficiente vasodilatación para incrementar el gradiente de presión en el infundíbulo ventricular.

La fibrilación auricular es mal tolerada, y deben realizarse todos los esfuerzos para restablecer y mantener el ritmo sinusal. La reducción de la frecuencia cardíaca con bloqueadores adrenérgicos beta o la ablación del nódulo AV y la inserción del marcapasos puede estar indicado cuando no puede mantenerse el ritmo sinusal.

La miotomía/miomectomía quirúrgica del tabique hipertrófiado por lo general evita la obstrucción intraventricular y proporciona mejoría sintomática de larga duración en casi 75% de los pacientes sintomáticos con gradientes de presión elevados y que no responden al tratamiento médico. El infarto del tabique ventricular inducido por la inyección de etanol en la arteria del tabique (ablación del tabique con alcohol) también puede reducir la obstrucción y mejorar los síntomas. Sin embargo deben llevarla a cabo sólo expertos.

Debe valorarse la colocación de un ICD en pacientes con alto riesgo de muerte súbita de origen cardíaco (véase más adelante).

### PRONÓSTICO

La evolución natural de la HCM es variable, aunque muchos pacientes nunca muestran manifestaciones clínicas. La fibrilación auricular es común en etapas avanzadas de la enfermedad; su inicio a menudo conduce al desarrollo o incremento de los síntomas. Ocurre endocarditis infecciosa en menos de 10% de los pacientes. No obstante, se recomienda la profilaxis de la endocarditis sólo en pacientes con HCM y antecedente de un episodio de endocarditis infecciosa. La progresión de la HCM a dilatación ventricular izquierda y disfunción (DCM) con adelgazamiento de la pared y desaparición de los gradientes de presión preexistentes en el infundíbulo ventricular (también conocido como HCM por agotamiento) ocurre en 5 a 10% de los pacientes y puede

relacionarse con CHF que no responde al tratamiento y que es indicación para trasplante cardíaco.

La principal causa de mortalidad en la HCM es la muerte súbita de origen cardíaco, la cual puede ocurrir en pacientes asintomáticos o modificar una evolución estable en individuos sintomáticos. Los sujetos con incremento en el riesgo de muerte súbita de origen cardíaco incluyen aquellos con antecedentes de maniobras de reanimación, síncope recurrente, taquicardia ventricular en la vigilancia ambulatoria o en pruebas electrofisiológicas, hipertrofia ventricular notable (engrasamiento del tabique ventricular >30 mm), falta de incremento de la presión arterial con el esfuerzo, antecedente familiar de muerte súbita de origen cardíaco y ciertas mutaciones genéticas.

### MIOCARDIOPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

**Cardiopatía de Danon.** Este trastorno es causado por mutaciones en una proteína de membrana relacionada con los lisosomas y vinculado con el cromosoma X (*lysosome-associated membrane protein, LAMP2*). Se caracteriza por aumento de volumen de los miocitos ventriculares con inclusiones positivas en la tinción con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid Schiff, PAS*). Los pacientes manifiestan en la infancia CHF y arritmias graves. El ECG muestra hipertrofia grave de ventrículo izquierdo con preexcitación ventricular.

**Miocardiopatía por glucogenosis.** (Véase también cap. 356.) Este trastorno, identificado en fechas recientes, es causado por una mutación en la subunidad reguladora γ, (*PRKAG2*) de la cinasa de proteínas activada por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK*). Se caracteriza por hipertrofia ventricular similar a la observada en las miocardiopatías hipertróficas y aumento de tamaño de los miocitos con formación de vacuolas en dichas células, las cuales se tiñen por la presencia de glucógeno.

**Enfermedad de Fabry.** (Véase también cap. 355.) Este trastorno por almacenamiento lisosómico es una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X y es causada por la deficiencia del galactósido A lisosómico alfa y puede producir la acumulación de glucosfingolípidos en el corazón, con hipertrofia ventricular similar a HCM. Hay una alteración notable en el llenado ventricular, y por lo tanto a menudo se le clasifica como miocardiopatía restrictiva (véase más adelante). Puede asociarse con anomalías en la conducción AV y taquiarritmias ventriculares. La CMRI es útil para establecer el diagnóstico. El tratamiento consiste de sustitución enzimática con agalsidasa beta.

**Ataxia de Friedreich.** (Véase cap. 382.) Es un trastorno autosómico recesivo con degeneración espinocerebelosa causada por concentraciones inadecuadas de frataxina, una proteína que participa en el metabolismo mitocondrial del hierro. Casi 50% de los pacientes desarrollan síntomas cardíacos. El ECG más a menudo muestra anomalías del segmento ST y de la onda T. La ecocardiografía y otros estudios de imagen (CTI, CMRI) por lo general muestran hipertrofia ventricular izquierda simétrica o hipertrofia asimétrica del tabique interventricular en comparación con la pared libre. Aunque el aspecto macroscópico del corazón en la ataxia de Friedreich puede ser similar al de la HCM (véase antes en este capítulo) no se observan los trastornos de disposición celular.

### MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La característica distintiva de las miocardiopatías restrictivas (*restrictive cardiomyopathies, RCM*) es la función diastólica anormal (cap. 217); las paredes ventriculares tienen una rigidez excesiva lo que impide el llenado ventricular. En etapas avanzadas la función sistólica también se ve afectada. También hay fibrosis miocárdica, hipertrofia o infiltración por diversas causas. La afección miocárdica con *amiloide* es una causa común de miocardiopatía restrictiva secundaria, aunque la restricción también se observa en el corazón trasplantado, en hemocromatosis, glucogenosis, fibrosis endomiocárdica, sarcoidosis, enfermedad por hipereosinofilia y esclerodermia; después de radiación del mediastino y en infiltración neoplásica y fibrosis miocárdica de diversas causas. En muchos de sus trastornos, en particular en aquellos con afección endocárdica concomitante sustancial, la obstrucción parcial de la cavidad ventricular por tejido fibroso y por trombos contribuye al incremento anormal en la resistencia al llenado ventricular. Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes en dichos pacientes.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La incapacidad de los ventrículos para su llenado limita el gasto cardíaco y aumenta las presiones de llenado; así, la intolerancia al ejercicio y la disnea

son síntomas prominentes. Como consecuencia de la elevación persistente de la presión venosa sistémica, estos pacientes por lo común tienen edema en regiones declive, ascitis y hepatomegalia dolorosa y a menudo pulsátil. La presión venosa yugular se eleva y no disminuye de manera normal (o bien, podría elevarse) con la inspiración (signo de Kussmaul). Los ruidos cardíacos pueden estar amortiguados y es común la presencia de tercero y cuarto ruidos cardíacos. A diferencia de la pericarditis constrictiva (cap. 232) en la cual hay similitud con RCM en varios aspectos, el choque de punta suele ser fácilmente palpable y es común la insuficiencia mitral.

#### **EXAMENES DE LABORATORIO**

En pacientes con miocardiopatías infiltrativas, el ECG a menudo muestra bajo voltaje y anomalías inespecíficas en los segmentos ST y onda T y varias arritmias. La calcificación pericárdica en las radiografías, que se observa en la pericarditis constrictiva, está ausente. La ecocardiografía, CTI y CMRI por lo común muestran engrosamiento simétrico de las paredes ventriculares izquierdas con volúmenes y función sistólica ventriculares normales o ligeramente reducidos; suele haber dilatación de las aurículas. La ecocardiografía Doppler por lo común muestra disfunción diastólica. El cateterismo cardíaco muestra reducción del gasto cardíaco, elevación de las presiones telediastólicas de los ventrículos derecho e izquierdo y una configuración de depresión y estabilización o "en W" (*dip-and-plateau*) de la porción diastólica del pulso de presión ventricular que es similar al de pericarditis constrictiva.

La diferenciación de la RCM y pericarditis constrictiva (cap. 232) es de importancia porque esta última a menudo es curable con intervención quirúrgica. Para la diferenciación entre estos dos trastornos es de utilidad la biopsia endomiocárdica transvenosa de ventrículo derecho (que revela infiltración miocárdica o fibrosis en casos de RCM) o CTI o CMRI (que demuestra engrosamiento del pericardio en la pericarditis constrictiva pero no en la RCM).

### **MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA**

El tratamiento suele ser desalentador, excepto por la hemocromatosis (véase más adelante) y la enfermedad de Fabry (véase antes). A menudo se recomienda la anticoagulación crónica para reducir el riesgo de embolización a partir del corazón.

#### **ENFERMEDAD ENDOMIOCÁRDICA EOSINOFÍLICA**

También conocida como *endocarditis de Loeffler* y *endocarditis fibroplásica*, este trastorno ocurre en climas templados. Parece ser una subcategoría del síndrome hipereosinofílico (cap. 249), en el cual hay afección predominante del corazón, con daño cardiaco que en apariencia resulta de los efectos tóxicos de proteínas eosinofílicas. Por lo común el endocardio de uno o ambos ventrículos presenta engrosamiento notable, con afección del miocardio subyacente. Los estudios de imagen cardíaca por lo común revelan engrosamiento ventricular, en especial en la pared posterobasal del ventrículo izquierdo. Con frecuencia hay insuficiencia mitral en la ecocardiografía Doppler. Pueden desarrollarse grandes trombos murales en cualquiera de los ventrículos, lo que compromete el tamaño de la cavidad ventricular y actúa como fuente de émbolos pulmonares y sistémicos. Suele haber hepatosplenomegalia con infiltrado eosinofílico localizado en otros órganos. El tratamiento suele incluir diuréticos, fármacos reductores de la poscarga y anticoagulación. El uso de glucocorticoides e hidroxíurea parece mejorar la supervivencia. El tratamiento quirúrgico con resección del tejido fibroso y la sustitución o reparación de la válvula mitral puede ser de utilidad en pacientes selectos.

#### **AMILOIDOSIS CARDIACA**

(Véase también el cap. 324.) La afección del corazón es la causa más frecuente de muerte en la *amiloidosis primaria* (AL) y en la *amiloidosis hereditaria* (ATTR), con depósito de amiloide en el intersticio cardíaco. En el examen histopatológico macroscópico, el corazón tiene consistencia firme, gomosa, no es distensible y tiene aspecto céreo. Es poco común la afección cardíaca de importancia en la clínica en las formas secundarias. Los depósitos focales de amiloide en el corazón de personas de edad avanzada (*amiloidosis cardiaca senil*), aunque poco común, suele ser de importancia clínica.

Se han observado cuatro presentaciones clínicas (solas combinadas): 1) disfunción diastólica, 2) disfunción sistólica, 3) arritmias y trastornos de la conducción y 4) hipotensión ortostática. La ecocardiografía bidimensional

puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico de amiloidosis y tal vez mostrar engrosamiento de la pared miocárdica con un aspecto difuso, con gran refracción, "moteado". La CMRI por lo común muestra contraste tardío con gadolinio en el subendocardio. La aspiración de grasa abdominal o de tejido de biopsia del miocardio u otros órganos permite establecer el diagnóstico en casi 75% de los casos antes de que sobrevenga la muerte.

La quimioterapia, a menudo con fármacos alquilantes como melfalán, en combinación con glucocorticoïdes, parece haber mejorado la supervivencia en casos individuales. El trasplante cardíaco (a menudo combinado con trasplante de médula ósea, trasplante renal o hepático por amiloidosis hereditaria) puede ser de utilidad en pacientes selectos. Sin embargo, el pronóstico general es malo, en especial para la forma primaria con afección cardíaca avanzada.

#### **OTRAS MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS**

La *miocardiopatía por sobrecarga de hierro* (hemocromatosis) (cap. 351) a menudo es consecuencia de múltiples transfusiones o hemoglobinopatías, con mayor frecuencia talasemia beta; debe sospecharse la forma familiar (autosómica recesiva) si ocurre miocardiopatía en presencia de diabetes mellitus, cirrosis hepática y aumento de la pigmentación cutánea. El diagnóstico puede confirmarse con biopsia endomiocárdica. La CMRI muestra una reducción en la señal T2\* conforme se incrementan las concentraciones de hierro. En las fases iniciales de la enfermedad, la flebotomía puede resultar beneficiosa. La administración subcutánea continua de deferoxamina manifiesta una probable disminución de los depósitos de hierro del organismo e induce mejoría clínica.

La *sarcoidosis* miocárdica (cap. 322) por lo común se asocia con otras manifestaciones de enfermedad sistémica. Puede causar manifestaciones restrictivas y congestivas, porque la infiltración cardiaca por granulomas de sarcoidosis incrementa la rigidez del miocardio además de disminuir la función contráctil durante la sístole. Se han descrito diversas arritmias, entre ellas bloqueos auriculoventriculares de alto grado. La sobrecarga cardiaca derecha por hipertensión pulmonar secundaria a lesión parenquimatosa pulmonar representa una manifestación cardiaca frecuente de la sarcoidosis sistémica. Muchos pacientes reciben glucocorticoides en forma empírica.

El *síndrome carcinoide* (cap. 230) origina fibrosis endocárdica y estenosis o insuficiencia de las válvulas tricúspide o pulmonar; se han observado lesiones similares desde el punto de vista morfológico al utilizar los anorexígenos flenfuramina y fentermina.

### **MIOCARDITIS**

La miocarditis, es decir la inflamación cardiaca, más a menudo es consecuencia de procesos infecciosos, con frecuencia complicada por trastornos autoinmunitarios. La miocarditis también puede ser consecuencia de hipersensibilidad a fármacos (más a menudo antidepresivos tricíclicos, antibióticos y antipsicóticos) o puede ser causado por radiación, compuestos químicos o agentes físicos. Casi todos los agentes infecciosos pueden causar miocarditis (cuadro 231-1), pero las miocarditis agudas son de importancia clínica en Estados Unidos, son causadas en su mayor parte por virus, en especial virus coxsackie B, adenovirus, virus de la hepatitis C y VIH. La miocarditis vírica sintomática puede ser consecuencia de la replicación vírica continua o de la activación inmunitaria después de una infección vírica.

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Los pacientes con miocarditis vírica pueden tener antecedente de enfermedad febril previa de las vías respiratorias altas o síndrome seudogripeal y puede ser evidente una nasofaringitis o amigdalitis víricas. El espectro clínico varía desde el estado asintomático, con la presencia de miocarditis que se infiere sólo por anomalías transitorias en el trazo electrocardiográfico del segmento ST-T hasta trastornos fulminantes con arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva aguda y muerte temprana. En algunos pacientes, la miocarditis simula un síndrome coronario agudo (cap. 238), con dolor torácico, cambios electrocardiográficos y aumento de las concentraciones séricas de troponina, pero por lo común ocurre en pacientes más jóvenes que aquellos que presentan ateroesclerosis coronaria.

La exploración física suele ser normal, aunque en los casos más graves puede haber un primer ruido apagado junto a la presencia de un tercer ruido y un soplo de insuficiencia mitral. Entre los pacientes con pericarditis asociada se puede auscultar un roce pericárdico. Para el reconocimiento clínico se recomiendan el aislamiento del virus en las heces, lavados faríngeos u otros líquidos corporales, y medir los cambios de los títulos de anticuerpos específicos.

La biopsia endomiocárdica en las primeras fases muestra infiltración de células redondas y necrosis de los miocitos adyacentes. La CMRI con frecuencia muestra reforzamiento del contraste (cap. 222) y es de utilidad para identificar sitios que probablemente muestren cambios histopatológicos típicos en la biopsia, así como la vigilancia de la actividad de la enfermedad.

La miocarditis vírica a menudo cede en forma espontánea y sin secuelas, pero puede recurrir la afección grave. La variante aguda, en especial cuando se acompaña de disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [*left ventricular ejection fraction, LVEF*] <35%), puede progresar a una forma crónica de miocardiopatía dilatada.

## MIOCARDITIS

El ejercicio puede ser nocivo en pacientes con miocarditis aguda y está proscrita la actividad extenuante hasta que se hayan restablecido a lo normal el trazo electrocardiográfico y la función ventricular izquierda. Los pacientes que desarrollan CHF deben ser tratados con las medidas iniciales (cap. 227). Son comunes las arritmias y en ocasiones son de difícil tratamiento. Se han reportado casos cuyas muertes se atribuyen a CHF, taquiarritmias y bloqueo AV; debe realizarse vigilancia electrocardiográfica durante la enfermedad aguda y en pacientes que presentan arritmias.

Algunos pacientes con miocarditis fulminante deberán conectarse al aparato cardio-pulmonar o someterse a trasplante cardíaco, pero la mayoría sobreviven y recuperan considerablemente la función ventricular.

### MIOCARDITIS EN PACIENTES CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

(Véase también el cap. 182.) Muchos de los pacientes con infección por el VIH tienen afección cardiaca subclínica, con derrame pericárdico, aumento de tamaño de las cavidades derechas y afección neoplásica. El 10% de los enfermos muestra claras manifestaciones clínicas y el dato más frecuente es la disfunción del ventrículo izquierdo, que en algunos casos parece causada por infiltración del miocardio por el propio virus. En otros pacientes, el corazón se afecta por una o varias infecciones oportunistas, que son comunes en pacientes con VIH-SIDA, como toxoplasmosis, afección cardíaca por trastornos neoplásicos o por toxicidad de los fármacos para el tratamiento de VIH. La CHF en miocarditis por VIH puede responder (al menos en forma transitoria) al tratamiento estándar para virus de inmunodeficiencia humana.

### MIOCARDITIS BACTERIANA

La afección bacteriana del corazón es poco común, pero cuando ocurre, por lo común es complicación de endocarditis infecciosa (cap. 118), en la cual la formación del absceso afecta a los anillos valvulares y el tabique interventricular.

En 25% de los pacientes con difteria (cap. 131) se desarrolla *miocarditis difterica*; ésta es una de las complicaciones más graves y la causa más común de muerte por esta infección. La lesión cardíaca se debe a la liberación de una toxina que inhibe la síntesis de proteínas y origina un corazón dilatado, blando e hipocoártíctil; también se suele afectar el sistema de conducción. La cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva habitualmente aparecen tras la primera semana de la enfermedad. Es crucial el tratamiento precoz con antitoxina; también está indicado el tratamiento antibiótico, aunque con menos urgencia.

### MIOCARDITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Es una miocarditis poco común de causa desconocida que se caracteriza por CHF y taquiarritmia ventricular y ocurre más a menudo en la tercera o cuarta década de la vida; casi 66% de los pacientes fallecen en un año. En la necropsia, las características distintivas incluyen cardiomegalia, trombos ventriculares, áreas de necrosis serpiginosas visibles a simple vista y evidencia microscópica de células gigantes con infiltrado inflamatorio extenso. La causa de la miocarditis de células gigantes no se ha identificado, aunque es probable que tenga un componente autoinmunitario. El tratamiento inmunodepresor puede ser de utilidad en algunos pacientes, pero a menudo es necesario el trasplante cardíaco.

### CARDITIS DE LYME

(Véase también el cap. 166.) La enfermedad de Lyme se produce por una espiroqueta transmitida por una garrapata y es más frecuente en el noreste, el Medio Oeste superior y las regiones de la costa del Pacífico de Estados Unidos

durante los meses de verano. Alrededor de 10% de los pacientes experimentan síntomas de afección cardíaca en la fase aguda. Las alteraciones de la conducción AV representan la manifestación más común y pueden causar un síncope. No es rara la miopericarditis concomitante y puede haber disfunción ventricular izquierda leve asintomática.

En todas las formas de carditis de Lyme, excepto las más leves, se emplea la ceftriaxona o la penicilina por vía intravenosa; en las más benignas se utilizan amoxicilina y doxiciclina por vía oral. Para los enfermos con bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grados están indicados la hospitalización y el monitoreo electrocardiográfico. En el bloqueo cardíaco sintomático en ocasiones es necesario colocar un marcapasos temporal, pero rara vez es necesario recurrir al marcapasos permanente. La utilidad de los glucocorticoides en el bloqueo cardíaco es incierta, pero por lo general se utilizan. Es raro encontrar manifestaciones cardíacas prolongadas de enfermedad de Lyme.

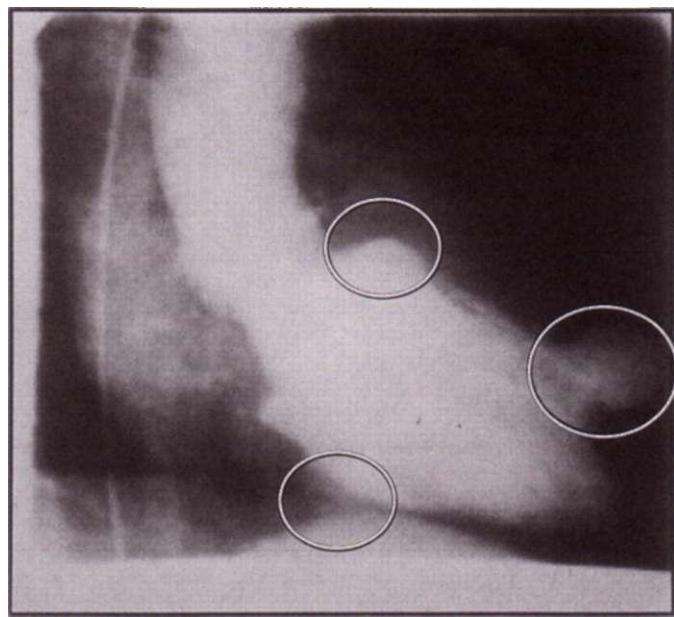
### CONSIDERACIONES GLOBALES



#### ENFERMEDAD DE CHAGAS

(Véanse también los caps. 206 y e37.) La enfermedad de Chagas, producida por un protozoo, *Trypanosoma cruzi*, y transmitida por un insecto vector (la chinche reduvia), causa miocarditis extensa que normalmente se manifiesta años después de la infección inicial. Ésta es una de las causas más frecuentes de cardiopatía en América Central y del Sur; en las zonas endémicas rurales puede estar afectado hasta 20 a 75% de la población. Se estima que casi 18 millones de personas están afectadas, y que cada año ocurren 200 000 nuevos casos. En Estados Unidos se encuentra un número creciente de casos, al inmigrar pacientes de zonas geográficas endémicas; en casos raros, se ha transmitido por transfusión y donación de órganos.

Casi 1% de los individuos afectados tienen enfermedad aguda, lo cual puede incluir miocarditis aguda que por lo común se resuelve en dos a tres meses. Despues de un periodo de inactividad, asintomática, que se conoce como *fase indeterminada*, casi 33% de las personas infectadas desarrollan daño miocárdico crónico. Una combinación de infección por el parásito y las reacciones autoinmunitarias son las causantes de las manifestaciones cardíacas. La afección cardíaca en la cardiopatía crónica de Chagas varía ampliamente, desde ausencia de síntomas hasta insuficiencia cardíaca grave que suele afectar el ventrículo izquierdo y en ocasiones el derecho con o sin bloqueo AV. Este trastorno es más frecuente en varones y se caracteriza por la dilatación de varias cavidades cardíacas, fibrosis y adelgazamiento de la pared ventricular, formación de aneurismas en el ventrículo izquierdo (fig. 231-3) y trombos murales. La supervivencia es mala para pacientes que desarrollan CHF evidente. La causa de muerte es CHF intratable o muerte súbita de origen cardíaco como consecuencia de una arritmia, en tanto que una pequeña proporción de pacientes fallece por fenómenos embólicos.



**FIGURA 231-3. Ventriculograma izquierdo de una mujer de 55 años de edad con enfermedad de Chagas crónica.** Se observan múltiples aneurismas ventriculares izquierdos en las regiones inferobasal, anterior e inferior del ventrículo izquierdo (círculos). (Tomada de P Venegoni, HS Bhatia: Circulation 96:1363, 1997.)

El ECG es anormal en la mayoría de los pacientes y por lo común muestra bajo voltaje junto con bloqueo de rama derecha del haz de His y hemibloqueo anterior izquierdo que puede progresar a bloqueo AV completo. La radiografía de tórax muestra aumento de tamaño del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía puede revelar hipocinesia de la pared posterior del ventrículo izquierdo con movimiento ventricular relativamente conservado. Las arritmias ventriculares son comunes y se observan en la vigilancia Holter, en especial durante y después del esfuerzo.

## CARDIOPATÍA DE CHAGAS

El tratamiento se dirige a aminorar la CHF y las taquiarritmias ventriculares; la amiodarona oral parece ser de particular eficacia en el tratamiento de estas últimas. La enfermedad progresiva del sistema de conducción y el bloqueo cardíaco pueden justificar la implantación de un marcapasos. La anticoagulación (cuando es factible) reduce el peligro de tromboembolias. Sin embargo, con frecuencia el tratamiento médico es insatisfactorio o no se puede llevar a cabo (sobre todo en las zonas rurales más pobres), por lo que una estrategia más prometedora ha sido la instauración de medidas profilácticas de salud pública, especialmente el empleo de insecticidas para eliminar el vector.

## MICARDIOPATÍA EN ÁFRICA

**Fibrosis endomiocárdica.** Esta enfermedad progresiva se manifiesta como RCM y ocurre más a menudo en niños y adultos jóvenes que residen en regiones tropicales y subtropicales de África, en particular Uganda y Nigeria así como en regiones tropicales de Asia y Sudamérica. Es relativamente similar a la enfermedad endomiocárdica hipereosinofílica (véase antes en este capítulo), aunque la eosinofilia es menos grave y la evolución es más crónica en la fibrosis endomiocárdica. Esta última es una causa frecuente de CHF en África, y explica hasta 25% de las muertes por cardiopatía. El trastorno se caracteriza por fibrosis grave del endocardio, con afección de la región de entrada de los ventrículos derecho, izquierdo o ambos. La fibrosis endomiocárdica a menudo afecta las válvulas AV y produce insuficiencia valvular. El vértice de los ventrículos puede sufrir obstrucción por una masa de trombos y por tejido fibroso.

Las manifestaciones clínicas dependen de cuál sea la región con afección predominante, ya sean los ventrículos o las válvulas AV; la afección de las cavidades izquierdas produce síntomas de congestión pulmonar, en tanto que la enfermedad de predominio derecho da manifestaciones de congestión venosa sistémica. El tratamiento médico a menudo es desalentador y la ablación quirúrgica del endocardio fibroso y la sustitución de la válvula AV afectada puede conducir a mejoría sintomática sustancial en algunos pacientes.

**Miocardiopatía dilatada.** Es una causa común de insuficiencia cardíaca en África y se ha reportado hasta en 50% de los pacientes hospitalizados con CHF. La causa de miocardiopatía dilatada (DCM) en África es multifactorial. Se ha reportado que son comunes infecciones con *Toxoplasma gondii* y virus *coxsackie B* en pacientes de Nigeria con DCM, en tanto que la *trípanosomosis africana* parece ser frecuente en Camerún. Se cree que la ingestión excesiva de alcohol es causa o factor contribuyente de importancia en casi 50% de los casos de DCM; en algunos de estos pacientes también puede haber deficiencia grave de tiamina.

La *miocardiopatía puerperal* es mucho más común en África que en Estados Unidos o Europa; la incidencia se ha reportado en especial alta en Nigeria. Los

factores patógenos que podrían participar incluyen estado socioeconómico bajo, multiparidad, lactancia prolongada, consumo excesivo de sal en la dieta y deficiencia de selenio.

## MICARDIOPATÍA EN ASIA

En países asiáticos, en especial en China, ocurre deficiencia de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) (cap. 71), donde el arroz refinado, deficiente en tiamina, es un componente importante de la dieta y la harina no se enriquece con tiamina, como ocurre en los países occidentales. Sin embargo, la deficiencia de tiamina en los países occidentales puede ocurrir en pacientes con alcoholismo grave.

La *cardiopatía por beriberi* es una manifestación clínica importante de la deficiencia grave de tiamina. Se caracteriza por insuficiencia cardíaca secundaria a gasto cardíaco alto causado por vasodilatación arteriolar; se asocia con taquicardia, presión del pulso amplia, tercer ruido cardíaco y extremidades calientes. Los datos electrocardiográficos incluyen bajo voltaje, anomalías difusas en la onda T y prolongación del intervalo QT. En la radiografía torácica hay cardiomegalia difusa con congestión pulmonar. La respuesta a la tiamina suele ser espectacular y debe acompañarse de diuréticos.

La deficiencia de selenio (cap. 71) es también más común en China. Puede causar la *enfermedad de Keshan* una miocardiopatía dilatada con cardiomegalia, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca.

## LECTURAS APICIONALES

- CORRADO D, THIENE G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact of molecular genetic studies. Circulation 113:1634, 2006
- DUTRA WO et al: The clinical immunology of human Chagas disease. Trends Parasitol 21:581, 2005
- FALK RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 112:2047, 2005
- HO CY, SEIDMAN CE: A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 113:e858, 2006
- LUCAS DL et al: Alcohol and the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol 45:1916, 2005
- MAGNANI JW, DEC GW: Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. Circulation 113:876, 2006
- MARON BJ et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement. Circulation 113:1807, 2006
- MCCROHON JA et al: Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation 108:54, 2003
- RASSI A JR et al: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 355:799, 2006
- SEIDMAN CE et al: Genetic factors in myocardial disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008
- SLIWA K et al: Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. Circulation 112:3577, 2005
- et al: Peripartum cardiomyopathy. Lancet 368:687, 2006
- SUDANO I et al: Cardiovascular disease in HIV infection. Am Heart J 151:1147, 2006
- WEIFORD BC et al: Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation 109:2965, 2004

# 232 Enfermedades del pericardio

Eugene Braunwald

## FUNCIONES NORMALES DEL PERICARDIO

El pericardio normal es un saco de dos capas; el pericardio visceral es una membrana serosa que está separada del pericardio parietal (fibroso) por una escasa cantidad (15 a 50 mi) de líquido, que es un ultrafiltrado del plasma.

El pericardio normal, al ejercer una fuerza de restricción, evita la dilatación súbita de las cavidades cardíacas, en especial de la aurícula y ventrículo derechos durante el esfuerzo y en la hipervolemia. El pericardio también restringe la posición anatómica del corazón, reduce al mínimo la fricción entre el corazón y las estructuras adyacentes, impide el desplazamiento del corazón y el retrocimiento de los grandes vasos y probablemente retraza la diseminación de las infecciones desde los pulmones y cavidades pleurales al corazón. Pese a todo ello, la ausencia total del pericardio no produce enfermedades clínicamente evidentes. En el defecto parcial del pericardio izquierdo, el tronco arterial pulmonar y la aurícula izquierda pueden sobresalir a través del defecto; en muy

raros casos, la herniación y la posterior estrangulación de la aurícula izquierda producen muerte súbita.

## PERICARDITIS AGUDA

Es útil clasificar las pericarditis desde el punto de vista clínico y etiológico (cuadro 232-1), ya que este trastorno es, con mucho, el principal proceso patológico del pericardio. Las manifestaciones clínicas cardinales de muchas formas de pericarditis aguda son dolor, roce pericárdico, alteraciones electrocardiográficas y derrame pericárdico con taponamiento cardiaco y pulso paradójico.

El *dolor torácico* es un síntoma importante, aunque no constante, de diversas formas de pericarditis aguda (cap. 13); suele estar presente en los tipos infecciosos agudos y en muchas de las formas atribuidas a hipersensibilidad o autoinmunidad. Con frecuencia, no hay dolor en la pericarditis tuberculosa de desarrollo lento, neoplásica o urémica ni la que se presenta después de radioterapia. El dolor de la pericarditis suele ser intenso. Característicamente es retroesternal y precordial izquierdo, y se extiende a cuello, brazos y hombro izquierdo. A menudo es de tipo pleurítico a consecuencia de la inflamación pleural acompañante, es decir, tiene carácter agudo y se agrava durante la inspiración, tos y cambios de postura corporal, pero a veces es un dolor constante, constrictivo, que se irradia a uno o ambos brazos y recuerda al de la isquemia miocárdica; por tanto, es frecuente la confusión con el infarto de miocardio agudo (*acute myocardial infarction, AMI*). Sin embargo, es frecuente que el dolor pericárdico se alivie al sentarse con el cuerpo hacia delante y que se intensifique en decúbito dorsal. La diferenciación de infarto miocárdico agudo de pericarditis aguda se torna difícil cuando, con la pericarditis aguda se observa incremento de los biomarcadores de daño miocárdico como cinasa de creatina y troponina, tal vez por afección concomitante del epicardio en el proceso inflamatorio (epimiocarditis) con la consecuente necrosis de miocitos. No obstante, si ocurren estas elevaciones, suelen ser bastante leves, dada la notable elevación electrocardiográfica del segmento ST en casos de pericarditis. Esta disociación es útil para diferenciar entre ambos trastornos.

El *roce pericárdico* es el signo físico más importante de la pericarditis aguda, es audible en 85% de los pacientes, puede tener hasta tres componentes por ciclo cardíaco y es de ruido alto, rasposo y áspero (cap. 220); algunas veces se ausulta sólo cuando se aplica una firme presión en la pared costal con el diafragma del estetoscopio en el borde esternal izquierdo. Se suele oír durante la inspiración, con el paciente sentado. Con frecuencia, el roce es inconstante y el fuerte ruido correoso de vaivén desaparece en pocas horas, posiblemente para reaparecer al día siguiente. Se ausulta un frote pericárdico a lo largo de todo el ciclo respiratorio, en tanto que el frote pleural desaparece cuando se interrumpe la respiración.

El *trazo electrocardiográfico* (ECG) en la pericarditis aguda sin derrame masivo por lo general muestra cambios secundarios a inflamación subepicárdica aguda (véase fig. 232-1). Por lo común pasa a través de cuatro etapas. En la etapa 1 hay elevación amplia de los segmentos ST, a menudo con concavidad superior que afecta a dos o tres derivaciones estándar en las extremidades y de V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>, con depresión recíproca sólo en aVR y en ocasiones en V<sub>5</sub>, así como depresión del segmento PR. Por lo general no hay cambios significativos en los complejos QRS. En la etapa 2, después de varios días, el segmento ST regresa a lo normal y sólo entonces, o incluso más tarde, hay inversión de las ondas T (etapa 3). Por último, semanas o meses después del inicio de la pericarditis aguda, el ECG regresa a lo normal en la etapa 4. En contraste, en el infarto agudo del miocardio (AMI), las elevaciones del segmento ST son convexas y la depresión recíproca del segmento ST por lo general es más prominente; existen cambios del QRS, sobre todo del desarrollo de las ondas Q, y muescas y disminución de la amplitud de las ondas R; las inversiones de la onda T suelen aparecer horas *antes de* que los segmentos ST se hagan isoelectrinos. Los electrocardiogramas repetidos son útiles para distinguir la pericarditis aguda del infarto agudo de miocardio. En este último, las elevaciones de los segmentos ST se normalizan en horas.

La repolarización precoz es una variante normal y también puede producir extensas elevaciones de ST, más llamativas en las derivaciones precordiales izquierdas. Sin embargo, en estos casos las ondas T suelen ser altas y la relación ST/T es inferior a 0.25, mientras que esta cifra es superior en la pericarditis aguda. También es frecuente la depresión del segmento PR (por debajo del segmento TP), lo que refleja afección auricular.

## DERRAME PERICÁRDICO

En la pericarditis aguda el derrame pericárdico habitualmente se asocia a dolor, a algunas de las alteraciones electrocardiográficas características de las

## CUADRO 232-1 CLASIFICACIÓN DE LAS PERICARDITIS

### Clasificación clínica

- I. Pericarditis agudas (<6 semanas)
  - A. Fibrinosa
  - B. Con derrame (seroso o sanguinolento)
- II. Pericarditis subagudas (6 semanas a 6 meses)
  - A. Con derrame-constrictiva
  - B. Constrictiva
- III. Pericarditis crónicas (>6 meses)
  - A. Constrictiva
  - B. Con derrame
  - C. Adhesiva (no constrictiva)

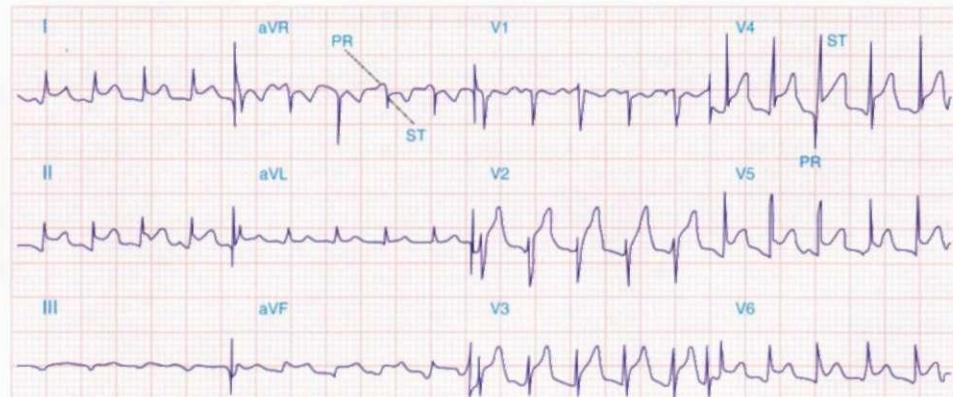
### Clasificación etiológica

- I. Pericarditis infecciosas
  - A. Vírica (coxsackie A y B, virus echo, parotiditis, adenovirus, hepatitis, VII)
  - B. Piógena (neumococo, estreptococo, estafilococo, *Neisseria, Legionella*)
  - C. Tuberculosa
  - D. Micótica (histoplasmosis, coccidioidomicosis, *Candida*, blastomicosis)
  - E. Otras infecciones (sifilitica, protozoica, parasitaria)
- II. Pericarditis no infecciosas
  - A. Infarto agudo del miocardio
  - B. Uremia
  - C. Neoplasias
    - 1. Tumores primarios (benignos o malignos, mesotelioma)
    - 2. Tumores metastásicos en el pericardio (cáncer de pulmón o mama, linfoma, leucemia)
  - D. Mixedema
  - E. Colesterol
  - F. Quilopericardio
  - G. Traumatismos
    - 1. Penetrantes en la pared torácica
    - 2. No penetrantes
  - H. Disección aórtica (con derrame en el saco pericárdico)
  - I. Posradiación
  - J. Fiebre mediterránea familiar
  - K. Pericarditis familiar
    - 1. Enanismo de Mulibrey<sup>a</sup>
    - L. Idiopática aguda
  - M. Enfermedad de Whipple
  - N. Sarcoidosis
- III. Pericarditis posiblemente relacionadas con hipersensibilidad o autoinmunidad
  - A. Fiebre reumática
  - B. Colagenopatías (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerodermia, fiebre reumática aguda, granulomatosis de Wegener)
  - C. Por fármacos (p. ej., procainamida, hidralazina, fenitoína, isoniazida, minoxidilo, anticoagulantes, metisergida)
  - D. Secundaria a lesión cardiaca
    - 1. Despues de infarto de miocardio (síndrome de Dressler)
    - 2. Pospericardiotomía
    - 3. Posttraumática

<sup>a</sup> Síndrome autosómico recesivo, caracterizado por retraso del crecimiento, hipotonía muscular, hepatomegalia, alteraciones oculares, agrandamiento de los ventrículos cerebrales, retraso mental, hipertrofia ventricular y pericarditis crónica constrictiva.

pericarditis mencionadas anteriormente y a un aumento de la silueta cardiaca; tiene una importancia clínica especial cuando se desarrolla en un tiempo relativamente corto, porque puede producir taponamiento cardiaco (véase más adelante en este capítulo). A veces, en la exploración física resulta complicado diferenciarlo de un aumento del tamaño cardiaco aunque los ruidos cardíacos suelen debilitarse en el derrame pericárdico; en ocasiones desaparece el roce y se desvanece el impulso de la punta, aunque en otros casos sigue siendo palpable, aunque medial al borde izquierdo de matidez cardíaca. La base del pulmón izquierdo puede resultar comprimida por el líquido pericárdico, produciendo el *signo de Ewart*, una zona de matidez y aumento del frémito (y egofonía) por debajo del ángulo de la escápula izquierda. La radiografía de tórax puede mostrar una configuración "en cantimplora" de la silueta cardíaca (fig. 232-2), pero también ser normal.

**Diagnóstico.** La *ecocardiografía* (cap. 222) es el método diagnóstico más eficaz, ya que es sensible, específico, sencillo, inocuo e incruento, puede realizarse a la cabecera del paciente e identifica un posible taponamiento cardíaco



**FIGURA 232-1.** La pericarditis aguda a menudo produce elevaciones difusas del segmento ST (en este caso, en las derivaciones I, II, aVF y V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>) por presión ventricular. Obsérvese la desviación característica del segmento PR (polaridad opuesta al segmento ST) debida a lesión auricular concomitante actual.

asociado (véase más adelante en este capítulo) (fig. 232-3). La presencia de líquido pericárdico se registra en la ecografía bidimensional transtorácica como un espacio relativamente libre de ecos entre el pericardio posterior y el epicardio del ventrículo izquierdo en pacientes con derrames pequeños, y como un espacio entre la porción anterior del ventrículo derecho y el pericardio parietal, inmediatamente por debajo de la pared torácica anterior, en los derrames más grandes. En este último caso, el corazón puede oscilar libremente dentro del saco pericárdico; cuando el derrame es muy intenso la magnitud de este movimiento oscila y puede asociarse a alternancia eléctrica. La ecocardiografía permite localizar y calcular la cuantía del derrame.

El diagnóstico de derrame o engrosamiento pericárdico se puede confirmar mediante tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) (fig. 232-4). Estas técnicas resultan superiores a la ecografía para detectar derrames pericárdicos tabicados, engrosamiento pericárdico y presencia de tumoraciones pericárdicas.

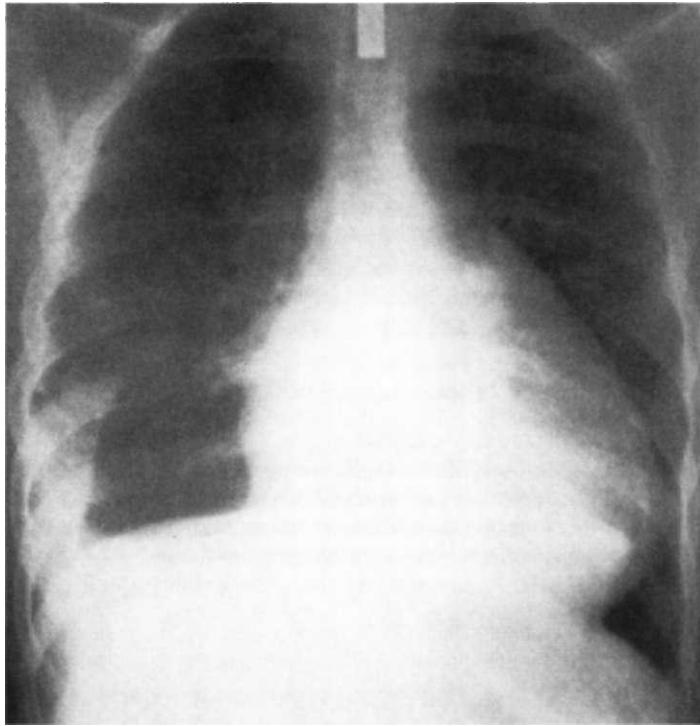
## TAPONAMIENTO CARDIACO

La acumulación de líquido en el pericardio en cantidad suficiente como para producir obstrucción grave de la entrada de la sangre en ambos ventrículos origina taponamiento cardíaco. Esta complicación puede ser letal si no se reconoce y trata con rapidez. Las tres causas más frecuentes de taponamiento son la neoplasia, la pericarditis idiopática y el derrame pericárdico por insuficiencia renal, pero también se produce por hemorragia en el espacio pericárdico tras la cirugía cardiaca, traumatismos (como la perforación cardíaca durante las maniobras diagnósticas), tuberculosis y hemopericardio; este último puede producirse cuando un paciente con cualquier forma de pericarditis aguda es tratado con antiocoagulantes.

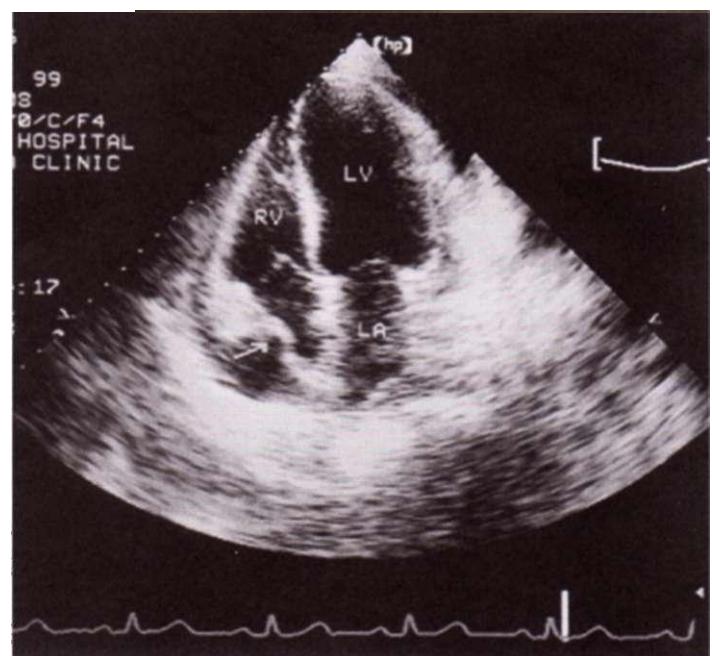
Las tres características del taponamiento (*tríada de Beck*) son hipotensión, ruidos cardíacos amortiguados o ausentes y distensión de las venas yugulares con descenso prominente de la onda x sin descenso de la onda y. Hay limitación del llenado ventricular y reducción del gasto car-

diaco. La cantidad de líquido necesaria para producir este estado crítico puede ser de tan sólo 200 ml, cuando el líquido se acumula rápidamente, o superior a 2 000 ml, en los derrames de acumulación lenta, en los que el pericardio tiene la oportunidad de distenderse y dar cabida al volumen creciente. El volumen de líquido necesario para provocar el taponamiento está relacionado directamente con el espesor del miocardio ventricular e inversamente con el grosor del pericardio parietal.

El taponamiento también puede desarrollarse con mayor lentitud y, bajo estas circunstancias, las manifestaciones clínicas pueden simular a las de insuficiencia cardiaca, lo que incluye disnea, ortopnea e ingurgitación hepática. Es necesario un alto índice de sospecha para taponamiento cardíaco porque en muchas situaciones no hay una causa obvia para la enfermedad pericárdica; el diagnóstico debe considerarse en todo paciente con hipotensión y elevación de la presión venosa yugular. Un aumento inexplicado de



**FIGURA 232-2.** Radiografía de tórax de un paciente con derrame pericárdico que muestra el corazón típico con forma de "cantimplora". Se acompaña de derrame pleural derecho. [Tomado de SS Kabbani, M LeWinter, en MH Crawford et al (eds): *Cardiology*, London, Mosby, 2001]



**FIGURA 232-3. Ecocardiograma apical de cuatro cavidades** registrado en un paciente con derrame pericárdico moderado y evidencia de compromiso hemodinámico. La imagen se obtuvo al inicio de la sístole ventricular, inmediatamente después de la contracción auricular. Obsérvese la indentación de la pared auricular derecha con clara inversión de su curvatura (*flecha*), lo que implica incremento de la presión intrapericárdica por arriba de la presión auricular derecha. LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); RV, ventrículo derecho. [Tomada de WF Armstrong. *Echocardiography*, en DP Lipes et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.]



**FIGURA 232-4.** Derrame pericárdico crónico en una mujer de 54 años de edad con enfermedad de Hodgkin en una CT con medio de contraste. La flecha apunta al derrame pericárdico (LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho; RA, aurícula derecha [*right atrium*]). Por el tiempo de la obtención de la imagen con respecto a la inyección del medio de contraste, sólo se observa material de contraste en el ventrículo izquierdo, por lo tanto hay baja atenuación en las cavidades derechas. (Cortesía de Stephan Achenbach, MD; con autorización.)

la silueta cardíaca (en especial en taponamiento subagudo o crónico), la reducción en la amplitud de los complejos QRS y *alternancia eléctrica* de las ondas P, complejo QRS u onda T hacen surgir la sospecha de taponamiento cardíaco.

En el cuadro 232-2 se enumeran las características que diferencian el taponamiento cardíaco agudo de la pericarditis constrictiva.

#### CUADRO 232-2 RASGOS QUE DIFERENCIAN EL TAPONAMIENTO CARDÍACO DE LA PERICARDITIS CONSTRICTIVA Y OTROS TRASTORNOS CLÍNICOS SIMILARES

Característica	Taponamiento	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva	RVMI
Clínica				
Pulso paradójico	Común	Habitualmente ausente	Rara	Raro
Venas yugulares				
Descendente y prominente	Ausente	Habitualmente presente	Rara	Raro
Descendente × prominente	Presente	Habitualmente presente	Presente	Raro
Signo de Kussmaul	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Tercer ruido cardíaco	Ausente	Ausente	Rara	Possible
Golpe pericárdico	Ausente	Frecuente	Ausente	Ausente
Electrocardiograma				
Bajo voltaje ECG	Possible	Possible	Possible	Ausente
Alternancia eléctrica	Possible	Ausente	Ausente	Ausente
Ecocardiografía				
Engrosamiento pericárdico	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Calcificación pericárdica	Ausente	Frecuente	Ausente	Ausente
Derrame pericárdico	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Tamaño del RV	Habitualmente pequeño	Habitualmente normal	Habitualmente normal	Aumentado
Espesor miocárdico	Normal	Normal	Habitualmente aumentado	Normal
Colapso de aurícula derecha y RVDC	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Aumento del llenado precoz, T velocidad del flujo mitral	Ausente	Presente	Presente	Possible
Exageración de la variación respiratoria de la velocidad de flujo	Presente	Presente	Ausente	Ausente
CT/MRI				
Pericardio engrosado, calcificado	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Cateterismo cardíaco				
Igualación de las presiones diástolicas	Habitualmente presente	Habitualmente presente	Habitualmente ausente	Ausente o pr
¿Utilidad de la biopsia cardiaca?	No	No	En ocasiones	No

**Abreviaturas:** RV, ventrículo derecho (*right ventricle*); RVMI, infarto de miocardio del ventrículo derecho (*right ventricular myocardial infarction*); RVDC, colapso diástolico del ventrículo derecho (*right ventricular diastolic collapse*); ECG, electrocardiograma.

**Pulso paradójico.** Este dato importante de la presencia de taponamiento cardíaco consiste en una disminución inspiratoria de la presión arterial sistólica superior a la normal (10 mmHg). Cuando es muy marcado se detecta palpando la debilidad o desaparición del pulso arterial durante la inspiración, pero generalmente se necesita medir la presión sistólica con el esfigmomanómetro durante la respiración lenta.

Ambos ventrículos comparten un revestimiento firme no comprimible (saco pericárdico); por tanto, en el taponamiento cardíaco el agrandamiento inspiratorio del ventrículo derecho comprime y reduce el volumen del ventrículo izquierdo; a medida que aumenta el volumen del ventrículo derecho durante la inspiración, el desplazamiento a la izquierda del tabique interventricular reduce aún más la cavidad del ventrículo izquierdo. Así pues, en el taponamiento cardíaco el incremento normal de volumen del ventrículo derecho con la inspiración reduce de una forma excesiva y recíproca el volumen ventricular izquierdo. Además, la dificultad respiratoria aumenta las fluctuaciones de la presión intratorácica, lo que exagera el mecanismo descrito. El infarto del ventrículo derecho (cap. 239) puede parecerse al taponamiento cardíaco con hipotensión, elevación de la presión venosa yugular, ausencia de la onda descendente y en el pulso venoso yugular y, en algunos casos, pulso paradójico. Las diferencias entre estos dos trastornos se muestran en el cuadro 232-2.

El pulso paradójico no sólo aparece en el taponamiento cardíaco, sino también en un tercio de los pacientes con pericarditis constrictiva (véase más adelante). El pulso paradójico no es patognomónico de la enfermedad pericárdica debido a que puede observarse en algunos casos de choque hipovolémico, en la enfermedad obstructiva crónica y aguda de las vías respiratorias, y en la embolia pulmonar.

El *taponamiento de baja presión* alude al taponamiento leve en el que la presión intrapericárdica aumenta desde su nivel ligeramente subatmosférico a cifras de +5 a +10 mmHg; en algunos casos coexiste hipovolemia. Como consecuencia, la presión venosa central es normal o está sólo ligeramente elevada, mientras que no se afecta la presión arterial y no existe pulso paradójico. Los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan una ligera debilidad y disnea. La ecocardiografía ayuda a establecer el diagnóstico, y tanto las manifestaciones hemodinámicas como las clínicas mejoran tras la pericardiocentesis.

**Diagnóstico.** Como el tratamiento inmediato del taponamiento cardíaco puede salvar la vida del paciente hay que establecer con prontitud el diagnóstico mediante ecocardiografía (fig. 232-2). Cuando el derrame pericárdico origina taponamiento, la ecografía Doppler exhibe una aceleración

**Fuente:** tomado de GM Brockington et al, Cardiol Clin 8:645,1990, con autorización.

considerable de la circulación a través de las válvulas tricúspide y pulmonar durante la inspiración, mientras que la velocidad de la circulación a través de la vena pulmonar y las válvulas mitral y aórtica disminuye. Con frecuencia el diámetro de la cavidad ventricular derecha se reduce y aparece un movimiento telediastólico hacia el interior (colapso) de la pared libre del ventrículo derecho y de la aurícula derecha. Algunas veces es necesario realizar una ecocardiografía transesofágica para diagnosticar el derrame en compartimientos o una hemorragia como causa del taponamiento cardíaco.

## O TAPONAMIENTO CARDIACO

Se debe observar con frecuencia al paciente con pericarditis aguda para detectar un posible derrame; si existe uno grande se ingresará al enfermo y se buscarán cuidadosamente los signos de taponamiento. Hay que vigilar con atención las presiones arterial y venosa, así como también la frecuencia cardíaca y realizar electrocardiogramas seriados.

**PERICARDIOCENTESIS.** Si se observan manifestaciones de taponamiento, la pericardiocentesis guiada por ecocardiografía con un acceso apical, paraesternal o, con mayor frecuencia, subxifoideo, debe llevarse a cabo en las situaciones en que la reducción de la presión intrapericárdica puede salvar la vida. Suele administrarse solución salina intravenosa para que el paciente esté preparado para el procedimiento. La presión de líquido intrapericárdico debe medirse antes de extraer el líquido y la cavidad pericárdica debe drenarse tanto como sea posible. Se hace avanzar un catéter perforado sobre la aguja insertada en la cavidad pericárdica el cual se deja colocado para permitir el drenaje de la cavidad si hay una nueva acumulación de líquido. En el taponamiento recurrente algunas veces se deberá realizar un drenaje quirúrgico a través de una toracotomía limitada (subxifoidea) o para eliminar un derrame en compartimientos o cuando es necesario tomar tejido para el diagnóstico.

El líquido pericárdico obtenido del derrame a menudo tiene características físicas de exudado. El líquido sanguinolento más a menudo sugiere neoplasia en Estados Unidos y tuberculosis en los países en vías de desarrollo, pero puede encontrarse en fiebre reumática, después de lesión cardíaca o de infarto miocárdico, así como en la pericarditis asociada con insuficiencia renal o diálisis. El derrame pericárdico por traslado puede observarse en casos de insuficiencia cardíaca.

El líquido pericárdico debe ser analizado en busca de leucocitos y eritrocitos, y se realizan estudios citológicos para cáncer, análisis microscópico y cultivos. La presencia de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* por medio de reacción en cadena de la polimerasa o incremento en la actividad de desaminasa de adenosina ( $>30 \text{ U/L}$ ) apoya el diagnóstico de pericarditis tuberculosa (cap. 158).

## FORMA VÍRICA O IDIOPÁTICA DE PERICARDITIS AGUDA

En algunos casos de este trastorno común se han aislado virus coxsackie A o B o bien virus de la influenza, echovirus, virus de la parotiditis, del herpes simple, de la varicela, adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o VIH en el líquido pericárdico o elevaciones apropiadas de anticuerpos contra virus. En muchos casos, la pericarditis aguda ocurre en asociación con enfermedades de causa vírica conocida y, tal vez, causadas por el mismo agente. Con frecuencia existe el antecedente de infección de vías respiratorias altas, pero en muchos pacientes dicha asociación no es evidente y los estudios de aislamiento vírico y pruebas serológicas son negativos. El derrame pericárdico es una manifestación cardiaca común de la infección por VIH; por lo común es secundario a infección a menudo micobacteriana, o neoplásica, con mayor frecuencia linfoma. En el SIDA bien declarado, el derrame pericárdico se asocia con acortamiento de la supervivencia (cap. 182).

Con mayor frecuencia no puede establecerse una causa vírica; en tales casos es apropiado el término *pericarditis aguda idiopática*. La pericarditis aguda vírica o idiopática ocurre en todas las edades, pero es más frecuente en adultos jóvenes y a menudo se asocia con derrame pleural y neumonitis. El desarrollo casi simultáneo de fiebre y dolor precordial, por lo regular 10 a 12 días después de una supuesta enfermedad vírica, constituye una característica importante en la diferenciación de pericarditis aguda e infarto agudo del miocardio, en los cuales el dolor precede a la fiebre. Los síntomas generales suelen ser leves o moderados, y a menudo se ausulta un frote pericárdico. La enfermedad por lo común sigue una evolución de unos cuantos días a cuatro semanas. Las alteraciones del segmento ST en el trazo electrocardiográfico por lo común desaparecen después de una o más semanas, pero las ondas T anormales pueden persistir por varios años o ser origen de confusión en personas sin antecedentes claros de pericarditis.

La pleuritis y la neumonitis con frecuencia acompañan a la pericarditis. Es común la acumulación de líquido pericárdico y complicaciones posibles incluyen taponamiento y pericarditis constrictiva. La pericarditis recurrente ocurre en casi 25% de los pacientes con pericarditis idiopática aguda. En muy pocos casos hay múltiples recurrencias.

## O PERICARDITIS AGUDA IDIOPÁTICA

Se ha reportado que la gammaglobulina hiperinmunitaria es beneficiosa en pericarditis por citomegalovirus, adenovirus y parvovirus, en tanto que el interferón alfa ha sido de utilidad en pericarditis por virus coxsackie B. En la pericarditis idiopática aguda no existe tratamiento específico, pero puede indicarse reposo en cama y ácido acetilsalicílico (2 a 4 mg/día). Si esto es ineficaz, a menudo son de utilidad fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*) como ibuprofén (400 a 800 mg cada 6 h) o colquicina (0.6 mg cada 12 h). Los glucocorticoides (p. ej., prednisona, 40 a 80 mg/día) por lo general suprimen las manifestaciones clínicas de enfermedad aguda y pueden ser de utilidad en pacientes con pericarditis secundaria a collagenopatías e insuficiencia renal (véase más adelante). Deben evitarse los anticoagulantes porque su uso puede causar hemorragia en la cavidad pericárdica y taponamiento.

Una vez que el paciente ha permanecido asintomático y afebril durante una semana, las dosis de NSAID pueden reducirse de manera gradual. La colquicina suele evitar las recurrencias, pero cuando éstas son repetidas, frecuentes e incapacitantes se continúa por más de dos años y si no se controlan mediante pulsos de dosis altas de glucocorticoides, puede llevarse a cabo la pericardiectomía en un intento para terminar con la enfermedad.

**Síndrome de lesión cardíaca.** La pericarditis aguda puede aparecer bajo diversas circunstancias que tienen una característica en común: lesión previa del miocardio con sangre en la cavidad pericárdica. El síndrome puede desarrollarse después de cirugía cardíaca (síndrome posterior a pericardiotomía); después de traumatismo cardíaco cerrado o penetrante (cap. 233) o luego de perforación cardíaca con catéter. Rara vez se observa después de infarto miocárdico agudo.

El cuadro clínico simula una pericarditis vírica o idiopática. El síntoma principal es el dolor de la pericarditis aguda, que suele aparecer entre una y cuatro semanas después de la lesión cardíaca (uno a tres días posterior a AMI) pero en ocasiones se manifiesta después de varios meses. Las recidivas de la pericarditis son frecuentes y pueden ocurrir hasta dos años o más luego de la lesión. Los rasgos más llamativos son fiebre de hasta 40°C, pericarditis, pleuritis y neumonitis; el episodio suele remitir en una a dos semanas. La pericarditis puede ser de tipo fibrinoso o consistir en un derrame pericárdico, que suele ser serosanguinolento y se acompaña de artralgias, aunque rara vez causa taponamiento. También puede haber leucocitosis, aumento en la tasa de eritrosedimentación y alteraciones electrocardiográficas típicas de la pericarditis aguda.

Los mecanismos causales del síndrome no se han identificado, pero es muy probable que sean consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la que el antígeno se origina en el tejido miocárdico o pericárdico lesionado. Con frecuencia existen autoanticuerpos antimiocárdicos circulantes, aunque su función específica en este síndrome no está definida. Las infecciones víricas también desempeñan un papel etiológico, ya que los pacientes que presentan este síndrome después de la cirugía cardíaca suelen presentar una elevación de los anticuerpos antivíricos.

A menudo no es necesario algún tratamiento aparte de ácido acetilsalicílico y analgésicos. El tratamiento del derrame y del taponamiento pericárdicos se ha expuesto anteriormente. Cuando la enfermedad se complica con recidivas incapacitantes, suele resultar eficaz la administración de antiinflamatorios no esteroideos, colquicina o glucocorticoides.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ya que no existe prueba específica alguna de la *pericarditis aguda idiopática*, el diagnóstico es de exclusión. En consecuencia, se deben considerar todas las afecciones que pueden asociarse a pericarditis fibrinosa aguda. Un error diagnóstico frecuente consiste en la confusión de una pericarditis aguda, vírica o idiopática, con un infarto agudo de miocardio, y viceversa. Cuando se asocia a infarto agudo de miocardio (cap. 239), la pericarditis fibrinosa aguda se caracteriza por la aparición de fiebre, dolor y roce pericárdico en los cuatro primeros días después del infarto. Las alteraciones electrocardiográficas (como la aparición de ondas Q, elevaciones breves del segmento ST con cam-

bios recíprocos y precoces de la onda T en el infarto) y el grado de elevación de las enzimas miocárdicas son útiles para distinguir la pericarditis del infarto agudo de miocardio.

La pericarditis que sigue a las lesiones cardíacas se diferencia de la pericarditis aguda idiopática principalmente en el factor tiempo. Si aparece unas semanas después del infarto de miocardio o de un traumatismo torácico, puede estar justificado pensar que ambos están relacionados. Si el infarto ha sido asintomático o se ha olvidado el traumatismo, no siempre se reconoce su relación con la pericarditis.

Es importante distinguir la *pericarditis por collagenopatías* de la pericarditis aguda idiopática. Dentro del diagnóstico diferencial son esenciales la pericarditis por lupus eritematoso generalizado (*(systemic lupus erythematosus, SLE)*; cap. 313) o por lupus inducido por fármacos (procainamida o hidralazina). En estas enfermedades es común el dolor; a veces en el lupus eritematoso generalizado la pericarditis aparece como un derrame asintomático y rara vez se desarrolla taponamiento. Cuando la pericarditis se produce en ausencia de signos de un proceso subyacente, el diagnóstico se establece por el hallazgo de células del lupus eritematoso o de una elevación del título de anticuerpos antinucleares. La pericarditis aguda es una complicación ocasional de la *artritis reumatoide, esclerodermia y poliarteritis nudosa*, pero suele haber otros signos de estas enfermedades. El derrame pericárdico asintomático también es frecuente en estos procesos. Es importante preguntar a todos los pacientes con pericarditis aguda si han ingerido procainamida, hidralazina, isoniazida, cromoglicato y minoxidilo, ya que estos fármacos pueden producir este síndrome. La pericarditis de la *fiebre reumática aguda* por lo general se asocia con evidencia de pancreatitis grave y soplos cardíacos (cap. 315).

La *pericarditis piógena (purulenta)* por lo común es consecuencia de operaciones cardiotórácicas, por extensión de la infección de los pulmones o de la cavidad pleural, por perforación esofágica hacia la cavidad pericárdica o por rotura de un absceso anular en un paciente con endocarditis infecciosa o puede ocurrir si la septicemia es complicación de pericarditis aséptica. Se acompaña de fiebre, escalofríos, septicemia y evidencia de infección y por lo general tienen mal pronóstico. El diagnóstico se establece por el análisis de líquido pericárdico. La pericarditis aguda también puede complicar a las infecciones víricas, piógenas, micobacterianas y micóticas que ocurren en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

La *pericarditis de la insuficiencia renal* (cap. 274) ocurre hasta en 33% de los pacientes con uremia crónica (*pericarditis urémica*) y también se observa en pacientes sometidos a diálisis crónica con concentraciones normales de urea y creatinina en sangre, lo que se conoce como *pericarditis relacionada con la diálisis*. Estas dos formas de pericarditis pueden ser fibrinosas y en general se asocian con derrame que puede ser sanguinolento. Es común el frote pericárdico, pero no suele haber dolor o éste es leve. El tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la intensificación de la diálisis suelen ser adecuados. En ocasiones ocurre taponamiento y es necesaria la pericardiocentesis. Cuando la pericarditis de la insuficiencia renal es recurrente o persistente, debe crearse una ventana pericárdica o podría ser necesaria la pericardiectomía.

La pericarditis por *enfermedad neoplásica* es consecuencia de la extensión con invasión de tumores metastásicos (con mayor frecuencia carcinoma de pulmón y de mama, melanoma maligno, linfoma y leucemia) al pericardio; complicaciones adicionales son el dolor, arritmias auriculares y taponamiento. El diagnóstico se establece con citología del líquido pericárdico o biopsia de pericardio. La *radiación del mediastino* por una neoplasia puede occasionar pericarditis aguda, crónica constrictiva, o ambas, después de la erradicación del tumor. Son causas poco frecuentes de pericarditis la sífilis, infecciones micóticas (histoplasmosis, blastomicosis, aspergilosis y candidosis) e infestaciones parasitarias (amebosis, toxoplasmosis, equinococosis, triquinosis).

## DERRAMES PERICÁRDICOS CRÓNICOS

No es raro encontrar derrames pericárdicos crónicos en pacientes sin antecedentes de pericarditis aguda. Causan pocos síntomas por sí mismos y se detectan ante el hallazgo de una imagen de agrandamiento de la silueta cardiaca en una radiografía de tórax. La tuberculosis es una causa común (cap. 158).

**Otras causas de derrame pericárdico crónico.** El *mixedema* puede causar derrame pericárdico que en ocasiones es masivo, pero raras veces o nunca produce taponamiento. La silueta cardiaca está notablemente agrandada y puede ser necesaria la ecocardiografía para distinguir la cardiomegalia del derrame

pericárdico. El diagnóstico de mixedema puede confirmarse por pruebas de función tiroidea (cap. 335). El derrame pericárdico mixedematoso responde al tratamiento de sustitución con hormona tiroidea.

Las neoplasias, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, infecciones micóticas, radioterapia, infecciones piógenas, anemia crónica grave y quilopericardio pueden producir también derrame pericárdico y se deben tener en cuenta y excluirse de forma específica en estos pacientes.

La aspiración y análisis de líquido pericárdico a menudo es de utilidad en el diagnóstico. El líquido pericárdico debe realizarse como se describe antes en este capítulo. El líquido pericárdico hemático por lo general es consecuencia de una neoplasia, tuberculosis, uremia o fuga de un aneurisma aórtico. La pericardiocentesis permite solucionar los derrames grandes, pero cuando son recurrentes se necesita una pericardectomía. Para prevenir la acumulación repetitiva de líquido se puede administrar algún fármaco esclerosante o anti-neoplásico (p. ej., bleomicina) dentro del pericardio.

## PERICARDITIS CRÓNICA CONSTRICTIVA

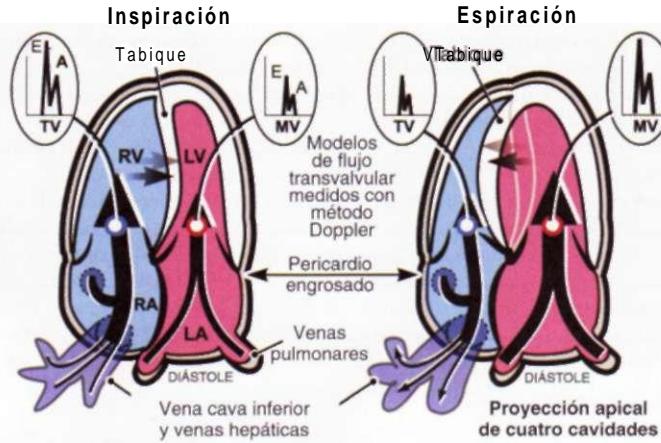
Esta enfermedad se produce cuando la curación de una pericarditis fibrinosa o serofibrinosa aguda o de un derrame pericárdico crónico se sigue de la obliteración de la cavidad pericárdica y de formación de tejido de granulación. Este último se contrae gradualmente y forma una cicatriz firme que aprisiona al corazón y altera el llenado de los ventrículos. En países pobres, donde es frecuente el trastorno, un alto porcentaje de los casos de origen tuberculoso, pero en Estados Unidos, ésta es una causa infrecuente. La pericarditis constrictiva crónica puede ocurrir después de pericarditis aguda, vírica recurrente o idiopática, traumatismos, coágulos organizados, cirugía cardíaca de cualquier tipo, radiación al mediastino, infecciones purulentas, histoplasmosis, enfermedades neoplásicas (en especial cáncer mamario, cáncer pulmonar y linfoma), artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado e insuficiencia renal crónica con uremia que se trata con diálisis crónica. En muchos pacientes se desconoce la causa de la enfermedad pericárdica, y en ellos, el evento desencadenante pudo haber sido una pericarditis asintomática o vírica pasada por alto, pericarditis aguda o idiopática.

La anomalía fisiológica básica en pacientes con pericarditis constrictiva crónica es la incapacidad de los ventrículos para llenarse por las limitaciones impuestas por el pericardio rígido y engrosado o por la presencia de líquido pericárdico a tensión. En la pericarditis constrictiva, el llenado ventricular no se ve impedido durante la fase de llenado ventricular al inicio de la diástole, pero se reduce en forma súbita cuando se alcanza el límite elástico del pericardio, mientras que en el taponamiento cardíaco hay obstrucción para llenado ventricular a lo largo de toda la diástole. En ambos trastornos, los volúmenes de expulsión y telediastólico ventriculares se encuentran reducidos y las presiones telediastólicas de ambos ventrículos y las presiones medias en las aurículas, venas pulmonares y vena sistémica se encuentran elevadas en cifras similares, es decir, con diferencias de 5 mmHg entre éstas. Pese a estos cambios hemodinámicos, la función miocárdica puede ser normal o verse ligeramente afectada en la pericarditis constrictiva crónica. Sin embargo, el proceso fibrótico puede extenderse hacia el miocardio y causar cicatrización miocárdica y atrofia con congestión venosa por los efectos combinados de las lesiones pericárdica y miocárdica.

En la pericarditis constrictiva, las presiones auriculares izquierda y derecha muestran un contorno en forma de M, con onda x prominente y onda y en descenso; el descenso y suele estar ausente o disminuido en el taponamiento cardíaco y consiste en una deflexión prominente en la pericarditis constrictiva; refleja el llenado rápido de los ventrículos. El descenso y se interrumpe con una elevación rápida en la presión auricular durante el inicio de la diástole, cuando el llenado ventricular se ve impedido por la constrictión pericárdica. Estas alteraciones características se transmiten a las venas yugulares, donde pueden ser reconocidas por inspección. En la pericarditis constrictiva, ambos pulsos de presión ventricular muestran signos característicos de "raíz cuadrada" durante la diástole. Estas alteraciones hemodinámicas, aunque características, no son patognomónicas de pericarditis constrictiva, sino que pueden observarse también en las miocardiopatías caracterizadas por restricción del llenado ventricular (cap. 231) (cuadro 232-2).

## DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Con frecuencia aparecen debilidad, fatiga, aumento ponderal, incremento del perímetro abdominal, molestias abdominales y edema. El paciente a menudo tiene aspecto de enfermo crónico, y en casos avanzados hay anasarca, emaciación del músculo estriado y caquexia. Es común la disnea de esfuerzo y puede ocurrir ortopeña, aunque no suele ser grave. Casi nunca se producen



**FIGURA 232-5. Pericarditis constrictiva.** Esquema Doppler de los cambios fisiológicos con la respiración en el flujo a través de las válvulas mitral y tricúspide. Los modelos recíprocos de llenado ventricular se valoran con el examen Doppler del flujo a través de las válvulas mitral (MV) y tricúspide (TV). {Cortesía de Bernard E. Bulwer, MD; con autorización.}

episodios de insuficiencia ventricular izquierda aguda (edema pulmonar agudo). Las venas del cuello están distendidas y pueden permanecer así incluso después del tratamiento diurético intensivo; la presión venosa no disminuye durante la inspiración (*signo de Kussmaul*). Este último aspecto es frecuente en la pericarditis crónica, aunque también se detecta en la estenosis tricuspidea, infarto ventricular derecho y miocardiopatía restrictiva.

La presión del pulso es normal o débil. Aproximadamente en la tercera parte de los pacientes existe pulso paradójico (véase antes en este capítulo). Hay una notable hepatomegalia congestiva que puede alterar la función hepática; la ascitis es frecuente y habitualmente más llamativa que el edema de las zonas declives. El pulso apical se reduce y puede mostrar retracción durante la sístole (*signo de Broadbent*). Los ruidos cardíacos pueden estar amortiguados; a menudo es evidente un tercer ruido cardíaco, que ocurre 0.09 a 0.12 s después del cierre de la válvula aórtica en el vértice cardíaco; se suscita con la interrupción súbita de llenado ventricular. Puede haber un soplo sistólico de insuficiencia tricuspidea.

El ECG exhibe un complejo QRS de voltaje reducido y aplanamiento difuso o inversión de las ondas T. En 33% de los casos se acompaña de fibrilación auricular. La radiografía de tórax muestra silueta cardiaca de tamaño normal o ligera cardiomegalia; es más común la calcificación pericárdica en la pericarditis tuberculosa.

Como los signos físicos habituales de enfermedad cardíaca (soplos, cardiomegalia) no siempre son evidentes y a veces no aparecen en la pericarditis constrictiva crónica, la hepatomegalia y la disfunción hepática, asociadas a ascitis resistente al tratamiento, pueden inducir al diagnóstico erróneo de cirrosis hepática. Este error se evita si se inspeccionan cuidadosamente las venas del cuello de los pacientes con ascitis y hepatomegalia. Ante un cuadro clínico semejante a una cirrosis hepática, en el que además están distendidas las venas del cuello, hay que investigar cuidadosamente la presencia de calcificaciones en el pericardio mediante radiografía de tórax y CT (fig. 222-8) o MRI, que a veces revelan una forma de enfermedad cardíaca curable o tratable.

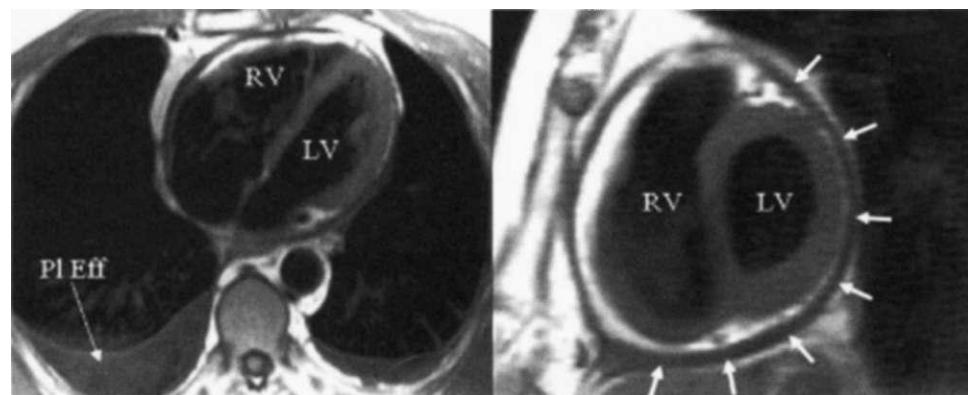
El ecocardiograma bidimensional transtorácico por lo común muestra engrosamiento pericárdico, dilatación de la vena cava inferior y de las venas hepáticas y una interrupción súbita en el llenado ventricular al inicio de la diástole con una función sistólica ventricular normal y aplanamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Puede observarse aumento de tamaño de las aurículas, en especial en pacientes con constricción de larga evolución. Existe un modelo distintivo de velocidad de flujo transvalvular en la ecocardiografía para medición de flujo con método Doppler. Durante la inspiración hay una reducción notable en la velocidad de flujo sanguíneo en la vena

pulmonar y a través de la válvula mitral y el desplazamiento hacia la izquierda del tabique ventricular; ocurre lo opuesto durante la espiración. La velocidad de flujo diastólico en la vena cava hacia la aurícula derecha y a través de la válvula tricúspide se incrementa en forma exagerada durante la inspiración y se reduce durante la espiración (fig. 232-5). Sin embargo, la ecocardiografía no puede excluir de manera definitiva el diagnóstico de pericarditis constrictiva. La MRI y la CT (fig. 232-6) son más precisas que la ecocardiografía para establecer o excluir la presencia de engrosamiento pericárdico. No obstante, tanto el engrosamiento pericárdico como las calcificaciones pericárdicas no son síntomas de pericarditis constrictiva, ya que pueden ocurrir sin deteriorar en forma excesiva el llenado ventricular.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al igual que la pericarditis constrictiva crónica, el cor pulmonale (cardiopatía pulmonar) (cap. 227) puede asociarse a una grave hipertensión venosa sistémica con escasa congestión pulmonar; el corazón no suele agrandarse y a veces se detecta pulso paradójico. Sin embargo, en la cardiopatía pulmonar casi siempre se aprecia una enfermedad pulmonar parenquimatosa avanzada, y la presión venosa disminuye durante la inspiración, es decir, el signo de Kussmaul es negativo. La estenosis tricuspidea (cap. 230) también puede simular pericarditis constrictiva crónica; la hepatomegalia congestiva, esplenomegalia, ascitis y distensión venosa pueden ser igualmente importantes. No obstante, en la estenosis tricuspidea casi siempre se ausulta un soplo característico además de observarse estenosis mitral. Este proceso se distingue de la pericarditis constrictiva crónica por la ausencia de pulso paradójico y de una onda y descendente profunda y pronunciada.

Como la pericarditis constrictiva puede corregirse quirúrgicamente, es importante, aunque a menudo difícil, diferenciarla de la miocardiopatía restrictiva (cap. 231), que tiene una anomalía fisiológica parecida: la restricción del llenado ventricular. La pared ventricular de muchos de estos pacientes en la ecocardiografía (cuadro 232-2) aparece engrosada. Los rasgos que apoyan el diagnóstico de la miocardiopatía restrictiva y descartan la pericarditis constrictiva crónica son un latido bien definido de la punta, agrandamiento cardiaco y ortopnea pronunciada con episodios de insuficiencia cardiaca izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, ruidos de galope (en lugar de golpe pericárdico), bloqueo de rama y, en algunos casos, ondas Q anormales en el electrocardiograma. Las características ecocardiográficas típicas de la pericarditis constrictiva (véase antes) son útiles para el diagnóstico diferencial en la pericarditis constrictiva crónica (fig. 232-5). La CT (por lo común con medio de contraste) y la MRI son fundamentales para diferenciar entre miocardiopatía restrictiva y pericarditis constrictiva crónica. En la primera, las paredes ventriculares presentan hipertrofia, en tanto que en la última el pericardio muestra engrosamiento y en ocasiones está calcificado. Cuando el paciente tiene una insuficiencia cardiaca congestiva progresiva, incapacitante y que no responde al tratamiento y muestra cualesquier de las características de cardiopatía constrictiva, la ecocardiografía Doppler puede registrar los efectos de la respiración sobre el flujo transvalvular, y debe obtenerse MRI o CT para detectar o excluir pericarditis constrictiva, porque esta última suele ser curable.



**FIGURA 232-6. Resonancia magnética cardiovascular en un paciente con pericarditis constrictiva.** A la derecha se muestra una proyección axial basal de los ventrículos que muestra engrosamiento del pericardio que rodea al corazón (flechas). En la izquierda se muestra una proyección transaxial que una vez más muestra engrosamiento del pericardio, en particular sobre las cavidades derechas del corazón, pero también se observa un derrame pleural (pleural effusion, PI Eff). LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. [7b-mada de D Pennell: Cardiovascular magnetic resonance, en DPipes et al (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.]

## PERICARDITIS CONSTRICTIVA

La resección pericárdica es el único tratamiento definitivo de la pericarditis constrictiva, pero la restricción de sodio de la dieta y los diuréticos son útiles durante la fase preoperatoria. Debe llevarse a cabo arteriografía coronaria en el preoperatorio de pacientes mayores de 50 años de edad para excluir enfermedad coronaria no sospechada. Los beneficios derivados de la descorticación cardíaca completa suelen ser llamativos y, aunque sean leves al principio, progresan a lo largo de muchos meses. El riesgo de la intervención depende del grado de penetración del proceso calcificante en el miocardio, gravedad de la atrofia miocárdica, grado de alteración secundaria de las funciones hepática y renal, y estado general del paciente. La mortalidad operatoria oscila entre 5 y 10%, y las personas con enfermedad más grave o avanzada corren el mayor riesgo. Por tanto, el tratamiento quirúrgico debe llevarse a cabo en estadios relativamente tempranos de la enfermedad.

**Pericarditis subaguda constrictiva CON derrame.** Esta forma de enfermedad pericárdica se caracteriza por una combinación de derrame a tensión en el espacio pericárdico y constrictión del corazón por el pericardio engrosado. Comparte algunas características del derrame pericárdico crónico, que produce compresión, y de la constrictión pericárdica. Puede ser causada por tuberculosis (véase más adelante), múltiples ataques de pericarditis idiopática aguda, radiación, pericarditis traumática, insuficiencia renal, esclerodermia y neoplasias. El corazón suele estar aumentado de tamaño y hay pulso paradójico con un descenso prominente de la onda x (sin descenso prominente en la onda y) en la presión de los pulsos en la vena yugular y aurícula. Después de la pericardiocentesis, los datos fisiológicos pueden ser diferentes entre el taponamiento cardíaco y la constrictión pericárdica, con un signo de "raíz cuadrada" en el pulso de presión ventricular con descenso prominente de la onda y en las presiones de los pulsos auricular y de la vena yugular. Además, la presión intrapericárdica y la presión venosa central pueden disminuir, pero no son normales. El diagnóstico suele establecerse por pericardiocentesis seguido de biopsia pericárdica. En muchos pacientes, el trastorno progresará a la forma constrictiva crónica de la enfermedad. La ablación amplia del pericardio parietal y visceral suele ser un tratamiento eficaz.



**Enfermedad pericárdica tuberculosa.** Una infección crónica es una causa común de derrame pericárdico crónico, aunque menos común en Estados Unidos que en África, Asia, Medio Oriente y otras naciones pobres, donde la tuberculosis activa es endémica (cap. 158). Las manifestaciones clínicas son de enfermedad crónica, sistémica, en un paciente con derrame pericárdico. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes con tuberculosis conocida, con VIH, fiebre, dolor torácico, pérdida de peso y aumento de tamaño de la silueta cardíaca de origen desconocido. El tratamiento es bastante eficaz, pero pasar por alto una tuberculosis pericárdica

dica puede tener consecuencias graves. Si se desconoce la causa del derrame pericárdico crónico, pese al análisis detallado de líquido pericárdico (véase antes en este capítulo), debe realizarse una biopsia pericárdica, de preferencia a través de una toracotomía limitada. Si aún se carece de evidencia definitiva, pero la muestra presenta granulomas con caseificación, está indicada la quimioterapia antituberculosa (cap. 158).

Si el tejido de biopsia muestra engrosamiento del pericardio, debe llevarse a cabo pericardectomía, a fin de evitar el desarrollo de constrictión, una complicación grave de la tuberculosis que ocurre en casi 50% de los pacientes con derrame pericárdico tuberculoso, pese a la quimioterapia antituberculosa y uso de glucocorticoides. La constrictión cardíaca tuberculosa debe tratarse por medios quirúrgicos, mientras el paciente recibe quimioterapia antituberculosa. En muchos pacientes se desarrolla derrame pericárdico subagudo con pericarditis constrictiva.

## OTRAS ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

Los *quistes pericárdicos* se presentan como deformaciones redondeadas o lobulares de la silueta cardíaca, con mayor frecuencia en el seno cardiofrénico derecho. No producen síntomas y su importancia radica en la posibilidad de confundirlos con tumores, aneurismas ventriculares o cardiomegalia masiva. Los *tumores* que afectan al pericardio suelen ser secundarios a neoplasias malignas que se originan en el mediastino o lo invaden, entre ellas el carcinoma broncogénico y de mama, linfomas y melanomas. El tumor maligno *primario* más frecuente es el mesotelioma. El cuadro clínico habitual de los tumores malignos del pericardio es el de un derrame insidioso, con frecuencia hemorrágico. Para establecer el diagnóstico definitivo y realizar el tratamiento definitivo o, más a menudo paliativo, es necesaria la exploración quirúrgica.

## LECTURAS ADICIONALES

- AXEL L: Assessment of pericardial disease by magnetic resonance and computed tomography. *J Magn Reson Imaging* 19:816, 2004  
HOIT BD: Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. *Circulation* 105:2939, 2002  
LANGE RA, HILLIS LD: Acute pericarditis. *N Engl J Med* 351:2195, 2004  
LEWINTER M, KABBANI S: Pericardial diseases, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008  
MAISCH B et al: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25:587, 2004  
MAYOSI BM et al: Tuberculous pericarditis. *Circulation* 112:3608, 2005  
RAJAGOPALAN N et al: Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 87:86, 2001

sitio y el tamaño del tumor. Muchas de las manifestaciones son signos y síntomas inespecíficos de las formas más comunes de cardiopatía, por ejemplo, dolor torácico, síncope, insuficiencia cardíaca, soplos, arritmias, trastornos en la conducción y derrame pericárdico con o sin taponamiento. Además, pueden presentarse fenómenos embóbeos y síntomas generales.

**Mixoma.** Los mixomas son el tipo de tumor cardíaco primario más frecuente en todos los grupos de edad y constituyen 33 a 50% de todos los casos *post mortem* y casi tres cuartas partes de los tumores que se tratan por medios quirúrgicos. Ocurren a todas las edades, más comúnmente del tercer al sexto decenios, y tienden a afectar a las mujeres. Aproximadamente 90% de los mixomas son esporádicos; los restantes son familiares con una transmisión autosómica dominante. La variante familiar suele presentarse como parte de un complejo sindromático (complejo de Carney) y comprende: 1) mixomas (cardiacos, cutáneos, mamarios o de los tres tejidos a la vez), 2) lentiginosis o nevos pigmentados, o ambos a la vez y 3) hiperactividad endocrina (enfermedad adrenocortical nodular primaria con o sin síndrome de Cushing, tumores testiculares o adenomas hipofisarios con gigantismo o acromegalia). A diversas gamas de manifestaciones se les ha referido como el síndrome NAME (nevus, mixoma auricular, neurofibroma mixoide y efelides (*nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, and ephelides*)) o el síndrome LAMB (entigos,

## 233 Tumores y traumatismos del corazón

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

### TUMORES DEL CORAZÓN

#### TUMORES PRIMARIOS

Los tumores primarios del corazón son raros. Aproximadamente tres cuartas partes de ellos son benignos, y más de la mitad de éstos son mixomas. Los tumores malignos, casi todos los cuales son sarcomas, constituyen 25% de los tumores cardíacos primarios (cuadro 233-1). Todos los tumores cardíacos, sea cual sea su tipo patológico, tienen el potencial de producir complicaciones fatales. Muchos tumores en la actualidad son curables mediante tratamiento quirúrgico; por consiguiente, es indispensable el diagnóstico oportuno.

**Presentación clínica.** Los tumores cardíacos producen una amplia gama de manifestaciones cardíacas y no cardíacas, lo cual depende en gran parte del

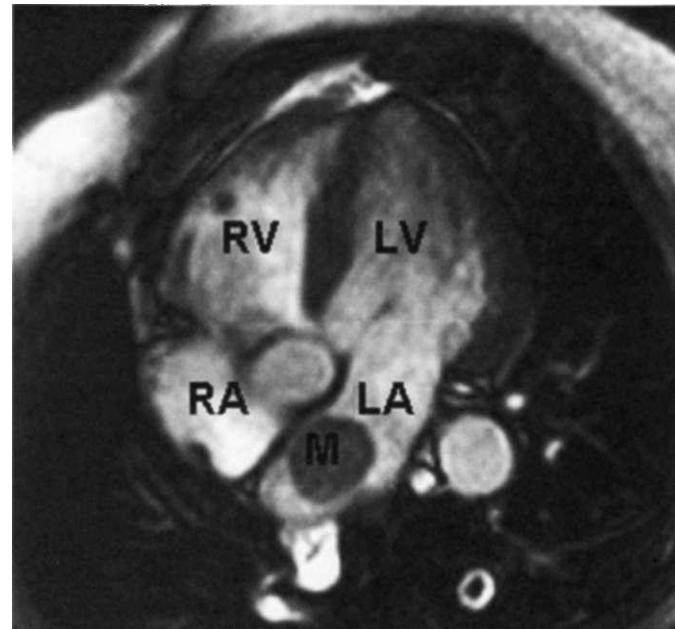
Tipo	Número	Porcentaje
<b>Benignos</b>		
Mixoma	114	33.2
Rabdomioma	20	5.8
Fibroma	20	5.8
Hemangioma	17	5.0
Del nódulo auriculoventricular	10	2.9
Célula granulosa	4	1.2
Lipoma	2	0.6
Paraganglioma	2	0.6
Hamartoma miocítico	2	0.6
Miocardiopatía histiocitoide	2	0.6
Seudotumor inflamatorio	2	0.6
Otros tumores benignos	4	1.2
<b>Malignos</b>		
Sarcoma	144	42.0
Linfoma	137	39.9
	7	2.1

**Fuente:** con modificaciones, de A Burke, RVirmani: *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Heart and Great Vessels*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology 1996, p 231; reproducido con autorización.

mixomas auriculares, mixomas mucocutáneos y nevos azules (*blue nevi*), aunque éstos probablemente representan subgrupos del complejo de Carney. No se ha dilucidado bien la base genética de este complejo; sin embargo, los pacientes a menudo tienen mutaciones en el gen supresor de tumor *PRKAR1A*, que codifica la síntesis de la subunidad reguladora de la proteíncinasa A tipo I-a.

Desde el punto de vista anatopatológico, los mixomas son estructuras gelatinosas que constan de células de mixoma embebidas en un estroma rico en glucosaminoglucanos. La mayor parte de ellos es pedunculado y está adherida por un tallo fibrovascular, con un promedio de 4 a 8 cm de tamaño. Casi todos son solitarios y están situados en la aurícula, sobre todo en la aurícula izquierda, donde por lo general se originan en el tabique interauricular cerca de la fosa oval. En contraste con los tumores esporádicos, los tumores del síndrome familiar o mixoma tienden a presentarse en individuos más jóvenes, a menudo son múltiples, pueden ubicarse en un ventrículo y tienen más posibilidades de presentar recidivas tras la resección inicial.

Los mixomas comúnmente se presentan con signos y síntomas obstrutivos. El cuadro clínico más frecuente es similar al de la valvulopatía mitral, sea estenosis debida a prolapsio del tumor hacia el orificio mitral o insuficiencia como resultado de traumatismo valvular provocado por tumor. Los mixomas ventriculares producen obstrucción infundibular similar a la causada por la estenosis subaórtica o subpulmonar. Los síntomas y signos de mixoma son de aparición súbita o de carácter postural, debido a los efectos de la gravedad sobre la posición del tumor. En la auscultación durante la protodiástole y la mesodiástole puede advertirse un ruido grave característico, conocido como "chasquido tumoral", y se considera que se debe al impacto del tumor contra la válvula mitral o la pared ventricular. Los mixomas

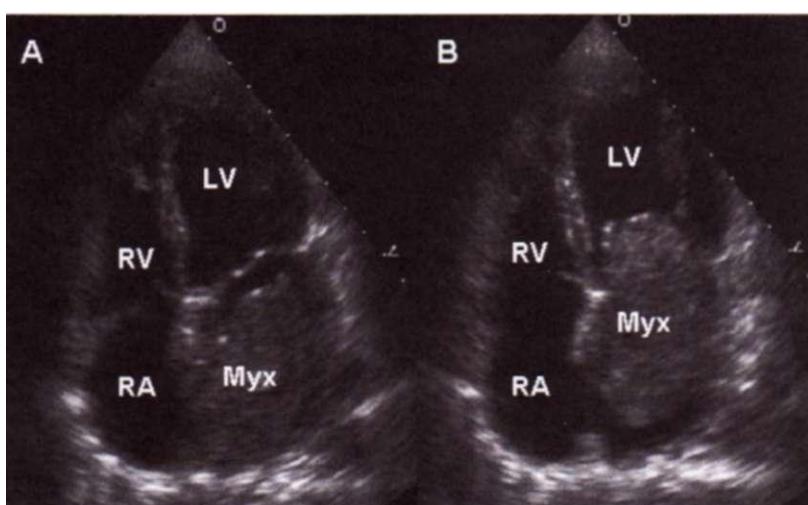


**FIGURA 233-2.** MRI cardíaca que demuestra una masa redondeada (M) dentro de la aurícula izquierda (left atrium, LA). El examen patológico durante la intervención quirúrgica reveló que se trataba de un mixoma auricular. LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.

también se manifiestan por émbolos periféricos o pulmonares o con signos y síntomas generales, que incluyen fiebre, adelgazamiento, caquexia, malestar, artralgias, exantemas, hipocratismo digital, fenómeno de Raynaud, hipergammaglobulinemia, anemia, policitemia, leucocitosis, tasa de eritrosedimentación elevada, trombocitopenia o trombocitosis. No es sorprendente que los pacientes con mixoma a menudo se diagnostiquen erróneamente como portadores de endocarditis, collagenopatía vascular o de un síndrome paraneoplásico.

La ecocardiografía transtorácica bidimensional o transesofágica omniplana no es de utilidad para el diagnóstico de mixoma cardíaco y permite valorar el tamaño del tumor y determinar el sitio donde se adhiere, ambos aspectos importantes para la planeación de la resección quirúrgica (fig. 233-1). La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) brindan información importante respecto a tamaño, forma, composición y características superficiales del tumor (fig. 233-2).

Si bien el cateterismo cardiaco y la angiografía se llevaban a cabo con anterioridad en forma sistemática antes de la resección del tumor, ya no se toman como indispensables cuando se dispone de información adecuada derivada de estudios incruentos y cuando no se consideran probables otros trastornos cardíacos (p. ej., arteriopatía coronaria). Asimismo, el cateterismo de la cavidad en la cual se origina el tumor lleva el riesgo de embolización del tumor. Dado que los mixomas son familiares, es apropiada la detección ecocardiográfica sistemática de los parientes de primer grado, sobre todo si el paciente es joven y tiene múltiples tumores o datos de síndrome de mixoma.



**FIGURA 233-1.** Ecocardiograma transtorácico que demuestra un mixoma auricular de gran tamaño. El mixoma (myxoma, Myx) llena toda la aurícula izquierda durante la sistole (cuadro A) y experimenta prolapso a través de la válvula mitral y hacia el ventrículo izquierdo (left ventricle, LV) durante la diastole (cuadro B). RA, aurícula derecha (right atrium); RV, ventrículo derecho (right ventricle). (Cortesía del Dr. Michael Tsang.)

## TUMOR PRIMARIO

La escisión quirúrgica mediante derivación cardiopulmonar está indicada sea cual sea el tamaño del tumor, y en general es curativa. Los mixomas experimentan recidiva en aproximadamente 12 a 22% de los casos familiares pero sólo en 1 a 2% de los casos esporádicos. La recidiva del tumor muy probablemente se debe a lesiones multifocales en los primeros y a resección inadecuada en los últimos.

**Otros tumores benignos.** Los lipomas cardíacos, aunque relativamente comunes, por lo general representan hallazgos incidentales en el examen *post mortem*; sin embargo, pueden crecer y alcanzar un tamaño de 15 cm y producir síntomas a

causa de la interferencia mecánica en el funcionamiento cardíaco, arritmias o trastornos en la conducción, o como una anormalidad de la silueta cardiaca en la radiografía torácica. Los *fibroelastomas papilares* son los tumores más comunes de las válvulas cardíacas. Aunque por lo general no producen síntomas, ocasionan disfunción valvular y pueden ocasionar émbolos en las partes distales, originando ataques de isquemia transitoria, accidente cerebrovascular o infarto del miocardio. Por tanto, estos tumores habrán de resecarse aun cuando sean asintomáticos. Los *rabdomiomas* y los *fibromas* son los tumores cardíacos más comunes en lactantes y en niños y por lo general se presentan en los ventrículos donde producen obstrucción mecánica del flujo sanguíneo, semejando con ello una estenosis valvular, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), miocardiopatía restrictiva o hipertrófica o bien constrictión pericárdica. Los rabdomiomas probablemente son tumores hamartomatósos, son múltiples en 90% de los casos y guardan una importante relación con la esclerosis tuberosa. Estos tumores tienden a la regresión completa o parcial; sólo los tumores que producen obstrucción requieren resección quirúrgica. Los fibromas suelen ser únicos, a menudo están calcificados, tienden a crecer y ocasionar síntomas obstructivos y deben resecarse. Los *hemangiomas* y los *mesoteliomas* en general son tumores pequeños, muy a menudo de ubicación intramiocárdica, y pueden ocasionar trastornos en la conducción auriculoventricular (AV) e incluso muerte súbita a consecuencia de su propensión a desarrollarse en la región del nódulo auriculoventricular. Otros tumores benignos que se originan en el corazón incluyen *teratoma*, *quimiodectoma*, *neurilemoma*, *mioblastoma de células granulosas* y *quistes broncogénos*.

**Sarcoma.** Casi todos los tumores cardíacos primarios malignos son sarcomas y pueden ser de diversos tipos histológicos. En general, estos tumores se caracterizan por una evolución rápida que culmina en la defunción del paciente en las semanas a meses subsiguientes a su presentación, a consecuencia de la descompensación hemodinámica, la invasión local o las metástasis a distancia. Los sarcomas a menudo afectan al hemicardio derecho, se caracterizan por un crecimiento rápido, suelen invadir el espacio pericárdico y pueden obstruir las cavidades cardíacas o la vena cava. Los sarcomas también se presentan en el lado izquierdo del corazón y pueden confundirse con mixomas.

## SARCOMA

Al manifestarse estos tumores a menudo ya se han diseminado demasiado y no es posible su resección quirúrgica. Si bien se han comunicado informes esporádicos sobre paliación con tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimioterapia, o las tres modalidades a la vez, la respuesta de los sarcomas cardíacos a estos métodos de tratamiento en general es deficiente. La excepción al parecer son los linfosarcomas cardíacos, que pueden responder a una combinación de quimioterapia y radioterapia.

## TUMORES CARDIACOS METASTASICOS

Los tumores que producen metástasis en el corazón son mucho más comunes que los tumores primarios y es probable que su incidencia aumente conforme la esperanza de vida de los pacientes con diversas formas de neoplasias malignas se prolonga gracias a las modalidades de tratamiento más eficaces. Si bien las metástasis cardíacas ocurren en 1 a 20% de todos los tipos de tumores, la incidencia relativa es muy alta en el melanoma maligno y, en cierto menor grado, en la leucemia y el linfoma. En términos absolutos, los sitios de origen primario de metástasis cardíacas más comunes son carcinoma de mama y pulmón, lo que refleja la alta frecuencia de estas neoplasias malignas. Las metástasis cardíacas casi siempre ocurren en pacientes con tumores primarios difusos y muy a menudo existe enfermedad primaria o metástasis en otros sitios de la cavidad torácica. No obstante, las metástasis cardíacas en ocasiones representan la manifestación inicial de un tumor extratorácico.

Las metástasis cardíacas pueden presentarse por vía hematogena o diseminación linfangítica o bien mediante invasión directa del tumor. Por lo general se manifiestan como pequeños nódulos firmes; puede ocurrir infiltración difusa, sobre todo en el caso de los sarcomas o de las neoplasias hematológicas. El pericardio resulta afectado con mucha frecuencia, y le sigue la afeción miocárdica de cualquier cavidad y, raras veces, la afeción del endocardio o de las válvulas cardíacas.

Las metástasis cardíacas se ponen clínicamente de manifiesto sólo en cerca de 10% de los casos, por lo general no son la causa del cuadro clínico del paciente y raras veces ocasionan la defunción. La gran mayoría se presentan en

enfermos con una neoplasia maligna previamente reconocida. Cuando son sintomáticas, las metástasis cardíacas originan diversas manifestaciones clínicas entre las que se incluyen disnea, pericarditis aguda, taponamiento cardíaco, taquiarritmias ectópicas, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva y crecimiento rápido de la silueta cardíaca en la radiografía torácica. Al igual que con los tumores cardíacos primarios, el cuadro clínico refleja más la ubicación y el tamaño del tumor que su tipo histológico. Muchos de estos signos y síntomas también se deben a miocarditis, pericarditis o miocardiopatía provocada por radioterapia o quimioterapia.

Los datos electrocardiográficos (ECG) no son específicos. En la radiografía torácica, la silueta cardíaca muy a menudo es anormal pero puede estar aumentada de tamaño o mostrar un contorno aberrante. La ecocardiografía es útil para identificar derrames pericárdicos y visualizar metástasis de mayor tamaño, si bien la tomografía computadorizada y las imágenes gammagráficas con galio o talio definen con más claridad la carga tumoral. La resonancia magnética ofrece una calidad de imagen excelente y es fundamental en la valoración diagnóstica de las metástasis cardíacas y los tumores cardíacos en general. La pericardiocentesis permite establecer un diagnóstico citológico específico en pacientes con derrames pericárdicos malignos. La angiografía rara vez es necesaria pero permite delimitar lesiones circunscritas.

## TUMORES METASTASICOS CARDIACOS

La mayoría de los pacientes con metástasis cardíacas tienen un cáncer avanzado; por tanto, el tratamiento en general es paliativo y consiste en tratar el tumor primario. Los derrames pericárdicos malignos sintomáticos habrán de drenarse mediante pericardiocentesis. La inspiración concomitante de un agente esclerosante (p. ej., tetraciclina) retarda o previene la reacumulación del derrame, en tanto que la creación de una ventana pericárdica permite drenar el derrame hasta el espacio pleural.

## LESIONES CARDIACAS TRAUMATICAS

Las lesiones cardíacas traumáticas son causadas por traumatismo penetrante o no penetrante. Las *lesiones penetrantes* muy a menudo se deben a heridas por bala o cuchillo, y el sitio de entrada suele ser evidente. Las *lesiones no penetrantes* muy a menudo se presentan durante accidentes en vehículos motorizados, sea a consecuencia de una lesión por desaceleración rápida o por el impacto del tórax contra el volante, y conllevan una lesión cardíaca importante aun cuando no haya signos externos de traumatismo torácico.

Las *contusiones miocárdicas* son el tipo más común de lesión cardíaca no penetrante y al principio pueden pasarse por alto en pacientes traumatizados ya que se enfoca la atención a otras lesiones más evidentes. La necrosis miocárdica puede ocurrir como resultado directo de la lesión contusa o bien como resultado de una laceración o trombosis coronaria traumática. El miocardio con contusión es, desde el punto de vista patológico, similar al miocardio infartado y puede acompañarse de arritmias auriculares o ventriculares, trastornos en la conducción que incluyen bloqueo de rama, o anomalías electrocardiográficas que semejan a las de la infección o la pericarditis. Por consiguiente, es importante considerar la contusión como una causa de cambios electrocardiográficos por lo demás inexplicables en un paciente traumatizado. Las concentraciones séricas de la isoenzima de creatincinasa (*creatinine kinase*, CK-MB) aumentan en casi 20% de los pacientes que sufren traumatismo torácico contuso, pero pueden tener elevaciones positivas falsas en caso de lesión masiva del músculo esquelético. Las concentraciones de troponina cardíaca son más específicas para identificar lesiones cardíacas en estas circunstancias.<sup>1,2</sup> La ecocardiografía es útil para detectar las secuelas estructurales y funcionales de la contusión, entre las que se incluyen anormalidades en el movimiento, derrame pericárdico, disfunción valvular y desgarro ventricular. Si bien la gammagrafía nuclear permite detectar contusión miocárdica, su utilidad es limitada, dada la facilidad y la disponibilidad de la ecocardiografía.

El desgarro de las válvulas cardíacas o sus estructuras de soporte, más comúnmente la válvula tricúspide o la mitral, desencadena insuficiencia valvular aguda. Esta complicación suele ir precedida de la aparición de un soplo intenso, puede acompañarse de una insuficiencia cardíaca de evolución rápida y puede diagnosticarse mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

La consecuencia más importante de la lesión no penetrante es el desgarro del miocardio, que puede ocasionar hemopericardio y taponamiento (desgarro de la pared libre) o cortocircuitos intracardiacos (perforación del tabique interventricular). Aunque generalmente es fatal, hasta 40% de los pacientes

con desgarro cardíaco han sobrevivido el tiempo suficiente para llegar a un centro traumatológico especializado. El hemopericardio puede deberse al desgarro traumático de un vaso pericárdico o una arteria coronaria. Asimismo, puede sobrevenir un derrame pericárdico semanas o incluso meses después del traumatismo torácico contuso como una manifestación del síndrome consecutivo a lesión cardíaca, que semeja al síndrome consecutivo a pericardiotomía (cap. 232).

Las lesiones contusas, no penetrantes, a menudo de aspecto inocuo en el tórax, pueden desencadenar fibrilación ventricular aun cuando no haya signos manifiestos de lesión. Este síndrome, que se conoce como *contusión cardíaca*, ocurre muy a menudo en adolescentes durante justas deportivas (p. ej., béisbol, hockey, fútbol y vilorta) y posiblemente se debe a un impacto en la pared torácica superpuesta al corazón durante la fase susceptible de repolarización precisamente antes del pico de la onda T. La sobrevida depende de la desfibrilación inmediata.

El trauma emocional o fisiológico brusco puede desencadenar una miocardiopatía transitoria que se caracteriza por disfunción de la porción media y el ápice del ventrículo izquierdo con función hiperdinámica en la base ventricular. Este síndrome, referido como *síndrome de Tako-Tsubo* o *síndrome de peloteo apical*, es más común en las mujeres y por lo general se manifiesta por dolor torácico, elevación anterior en el segmento ST y elevación leve de las enzimas cardíacas pese a que no hay una arteriopatía coronaria epicárdica importante. La fisiopatología de este síndrome posiblemente se relaciona con un exceso de catecolaminas, y acaso con vasoespasmo coronario. El pronóstico es favorable y la resolución completa y espontánea de la disfunción ventricular suele presentarse a las pocas semanas.

El desgarro de la aorta, por lo general justo arriba de la válvula aórtica o en el sitio del ligamento arterioso, es una consecuencia común del traumatismo torácico no penetrante y es la lesión vascular por desaceleración más común. El cuadro clínico es similar al de la disección aórtica (cap. 242). La presión arterial y la amplitud del pulso están aumentadas en las extremidades superiores y reducidas en las extremidades inferiores, y la radiografía torácica revela ensanchamiento del mediastino. En ocasiones, el desgarro de la aorta es contenido por la adventicia aórtica, lo que origina un *seudoaneurisma* que se descubre meses o años después de la lesión inicial.

Las *lesiones penetrantes* del corazón producidas por arma blanca o heridas de bala por lo general ocasionan deterioro clínico rápido y a menudo decesos como resultado de hemopericardio y taponamiento pericárdico o hemorragia masiva. No obstante, hasta la mitad de estos pacientes sobreviven el tiempo suficiente para llegar a un centro traumatológico especializado si se lleva a cabo la reanimación inmediata. El pronóstico en estos casos está relacionado con el mecanismo de la lesión, el estado clínico al comenzar a recibir atención médica y las cavidades cardíacas específicas que resulten afectadas. La perforación cardiaca o de arterias coronarias yatrógenas puede presentarse como complicación durante la colocación de catéteres venosos centrales o intracardiacos, electrodos de marcapasos o endoprótesis intracoronarias, y conlleva un mejor pronóstico que otras formas de traumatismo cardíaco penetrante.

El desgarro traumático de un vaso importante por lesión penetrante suele acompañarse de hemotorax y, con menos frecuencia, de hemopericardio. La

formación de hematoma local comprime vasos importantes y produce síntomas isquémicos; sobrevienen fistulas arteriovenosas, que en ocasiones originan insuficiencia cardíaca congestiva de gasto elevado.

En ocasiones, los pacientes que sobreviven a las lesiones cardíacas penetrantes ulteriormente presentan un nuevo soplo cardíaco o insuficiencia cardíaca congestiva como resultado de la insuficiencia mitral o de un cortocircuito intracardíaco (es decir, defecto del tabique interventricular o interauricular, fistula aortopulmonar o fistula arteriovenosa coronaria) que no se detectó al momento de su lesión inicial o que se presentó después. Por tanto, a las víctimas de traumatismo habrá de examinárseles cuidadosamente varias semanas después de su lesión. Si se sospecha una complicación mecánica, se puede confirmar mediante ecocardiografía o cateterismo cardíaco.

## LESIONES POR TRAUMATISMO CARDIACO

El tratamiento de una contusión miocárdica no complicada es similar al de un infarto del miocardio, excepto que está contraindicado el tratamiento anticoagulante, y debe incluir la vigilancia de la aparición de arritmias y complicaciones mecánicas como desgarro cardíaco (cap. 239). La insuficiencia miocárdica aguda como resultado de desgarro traumático de la válvula por lo general requiere corrección quirúrgica urgente. La toracotomía inmediata se llevará a cabo en la mayor parte de los casos de lesión penetrante o cuando hay datos de taponamiento cardíaco o choque, o ambos a la vez, sea cual sea el tipo de traumatismo. La pericardiocentesis puede salvar la vida a los pacientes con taponamiento pero por lo general es sólo una maniobra transitoria mientras se aplica el tratamiento quirúrgico definitivo. La hemorragia pericárdica a menudo origina constrictión (cap. 232), la cual debe tratarse mediante desecación.

## LECTURAS ADICIONALES

- MATTOX KL: Traumatic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005
- PRETRE R, CHILCOTT M: Blunt trauma to the heart and great vessels. N Engl J Med 336:626, 1997
- REYMAN K: Cardiac myxomas. N Engl J Med 333:1610, 1995
- RHEE PM et al: Penetrating cardiac injuries: A population-based study. J Trauma 45:366, 1998
- SABATINE M, SCHOEN F: Primary tumors of the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005
- SIMMERS TA et al: Traumatic papillary muscle rupture. Ann Thorac Surg 72:257, 2001
- SYBRANDY KC et al: Diagnosing cardiac contusion: Old wisdom and new insights. Heart 89:485, 2003
- TYBURSKI JG et al: Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the heart. J Trauma 48:587, 2000
- VAUGHAN CJ et al: Tumors and the heart: Molecular genetic advances. Curr Opin Cardiol 16:195, 2001

## 234 Manifestaciones cardíacas de enfermedades generalizadas

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

En el cuadro 234-1 se resumen los trastornos generales comunes que se han acompañado de manifestaciones cardíacas.

### DIABETES MELLITUS

(Véase también cap. 338.) La diabetes mellitus, sea o no insulinodependiente, representa un factor de riesgo no relacionado con arteriopatía coronaria (*coronary artery disease, CAD*; cap. 235) y contribuye con 14 a 50% de los nuevos casos de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, la arteriopatía coronaria es la causa más frecuente de defunción en adultos con diabetes mellitus. En los pacientes diabéticos, la frecuencia de arteriopatía coronaria guarda relación con la duración de la diabetes y el grado de control de la glucemia, y su patogénesis implica disfunción endotelial, aumento en la peroxidación de li-

poproteína, inflamación acentuada, un estado protrombótico y anomalías metabólicas relacionadas.

En comparación con los no diabéticos, los enfermos de diabetes tienen más posibilidades de sufrir un infarto miocárdico, una mayor prevalencia de arteriopatía coronaria, un mayor tamaño de infartos y padecen más complicaciones consecutivas a infarto, entre las que se incluyen insuficiencia cardíaca, choque y decesos. Reviste importancia que los diabéticos tengan más posibilidades de presentar síntomas atípicos; las manifestaciones como náusea, disnea, edema pulmonar, arritmias, bloqueo cardíaco o síncope suelen ser equivalentes a las de la angina de pecho. Asimismo, la "isquemia asintomática", que se debe a disfunción del sistema nervioso autónomo, es más común en diabéticos, y contribuye a 90% de sus episodios de isquemia. Por consiguiente, es necesario tener un bajo umbral para sospechar CAD en diabéticos. El tratamiento de los diabéticos con CAD debe incluir un control intensivo de los factores de riesgo (cap. 338). La farmacoterapia y la revascularización son similares en diabéticos y no diabéticos, con excepción de aquellos que tienen mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con la revascularización, un mayor riesgo de recidiva de la estenosis después de una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention, PCI*), y posiblemente tengan una mejor sobrevida cuando se tratan con derivación quirúrgica por

**CUADRO 234-1 TRASTORNOS GENERALES COMUNES Y SUS MANIFESTACIONES CARDIACAS RELACIONADAS**

Trastorno general	Manifestaciones cardiacas comunes	Capítulo
Diabetes mellitus	CAD, angina de pecho atípica, CMP, CHF sistólica o diastólica	338
Desnutrición proteinocalórica	CMP dilatada, CHF	72
Deficiencia de tiamina	Insuficiencia de gasto cardíaco elevado, CMP dilatada	71
Hiperhomocisteinemia	Ateroesclerosis prematura	71
Obesidad	CMP, CHF sistólica o diastólica	74
Hipertiroidismo	Palpitaciones, SVT, fibrilación auricular, hipertensión	335
Hipotiroidismo	Hipotensión, bradicardia, CMP dilatada, CHF, derrame pericárdico	335
Carcinoide maligno	Valvulopatía tricuspídea y pulmonar, insuficiencia cardiaca derecha	344
Feocromocitoma	Hipertensión, palpitaciones, CHF	337
Acromegalia	Insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica	333
Artritis reumatoide	Pericarditis, derrames pericárdicos, arteritis coronaria, miocarditis, valvulitis	314
Artropatía seronegativa	Aortitis, insuficiencias aórtica y mitral, anormalidades en la conducción	318
Lupus eritematoso generalizado	Pericarditis, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, trombosis arterial y venosa	313
VH	Miocarditis, CMP dilatada, derrame pericárdico	182
Amiloidosis	CHF, CMP restrictiva, insuficiencia valvular, derrame pericárdico	324
Sarcoidosis	CHF, CMP dilatada o restrictiva, arritmias vernaculares, bloqueo cardíaco	322
Hemocromatosis	CHF, arritmias, bloqueo cardíaco	351
Síndrome de Marfan	Aneurisma y disección de la aorta, insuficiencia aórtica, prolapsos de la válvula mitral	357
Síndrome de Ehlers-Danlos	Aneurismas aórticos y coronarios, prolapsos de las válvulas mitral y tricúspide	357

**Nota:** CAD, arteriopatía coronaria; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CMR miocardiopatía (*cardiomyopathy*); SVT, taquicardia supraventricular (*supraventricular tachycardia*).

contraposición a intervención coronaria percutánea por arteriopatía coronaria de múltiples vasos.

Los pacientes con diabetes mellitus también tienen anormalidades en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, lo que refleja arteriopatía coronaria e hipertensión concomitantes, enfermedad microvascular coronaria, disfunción endotelial, hipertrofia ventricular y disfunción autonómica. Puede haber una miocardiopatía restrictiva con anormalidades en la relajación miocárdica y elevación de las presiones diastólicas ventriculares. Desde el punto de vista histológico, se observa fibrosis intersticial, y las arterias intramurales demuestran engrosamiento de la íntima, depósito de sustancia hialina y cambios inflamatorios. Los diabéticos corren más riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca clínica, lo cual probablemente contribuye a su excesiva morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Hay ciertos indicios de que la insuloterapia mitiga la disfunción miocárdica relacionada con la diabetes.

## DESNUTRICIÓN Y DÉFICIT DE VITAMINAS

**Desnutrición.** (Véase también el cap. 72.) El corazón de los pacientes cuya ingestión de proteínas, calorías, o ambas, sea muy deficitaria, puede adelgazar, palidecer y ablandarse, presentando atrofia miofibrilar y edema intersticial. La presión sistólica y gasto cardíaco disminuyen y se estrecha la presión diferencial. Es frecuente la aparición de edema generalizado, que se debe a una combinación de factores, entre ellos la disminución de la presión oncótica y disfunción miocárdica. Estos estados graves de desnutrición, denominados *marasmo* cuando se trata de déficit calórico, y *kwashiorkor* en casos de déficit relativo de proteínas, son más frecuentes en países en vías de desarrollo. No obstante, en países desarrollados pueden aparecer enfermedades cardíacas nutricionales graves, especialmente entre pacientes con enfermedades crónicas como el SIDA, anorexia nerviosa o insuficiencia cardiaca grave, ya que la hipoperfusión gastrointestinal y congestión venosa pueden causar anorexia y malabsorción. La cirugía a corazón abierto supone un gran riesgo para pacientes desnutridos, que pueden mejorar con la hiperalimentación intensiva preoperatoria.

**Deficiencia de tiamina (beriberi).** (Véase también cap. 71.) La desnutrición generalizada suele acompañarse de deficiencia de tiamina, si bien esta hipovitaminosis también se presenta en caso de un aporte proteínico y calórico adecuado, en particular en el Lejano Oriente, donde el principal componente

de la alimentación es el arroz procesado deficiente en tiamina. En los países occidentales, donde es generalizado el empleo de harina enriquecida con tiamina, la deficiencia clínica de la vitamina está limitada principalmente a la población de alcohólicos, personas con extravagancias alimentarias y pacientes que reciben quimioterapia. No obstante, cuando se determinan sus reservas utilizando el efecto del pirofosfato de tiamina (*thiamine-pyrophosphate effect*, TPPE), se ha observado deficiencia en 20 a 90% de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. La causa del déficit tiamínico de estos enfermos se relaciona, al parecer, con menor ingestión dietética de tiamina y mayor eliminación urinaria por los diuréticos. La administración inmediata de tiamina eleva la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la eliminación de sal y agua.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con deficiencia de tiamina por lo general manifiestan datos de desnutrición generalizada, neuropatía periférica, glositis y anemia. El síndrome cardiovascular típico se caracteriza por insuficiencia cardiaca de gasto elevado, taquicardia y a menudo elevación de las presiones diastólicas de los ventrículos izquierdo y derecho. La principal causa de un estado de gasto cardíaco elevado es la depresión vasomotora que desencadena reducción en la resistencia vascular periférica, cuyo mecanismo preciso no se ha dilucidado. La exploración cardiaca revela una presión diferencial amplia, taquicardia, un tercer ruido cardíaco y, con frecuencia, un soplo sistólico en la punta. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar disminución del voltaje, prolongación del intervalo QT y alteraciones de la onda T. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia con signos de insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heartfailure*, CHF). La respuesta a la tiamina es a menudo espectacular, con aumento de las resistencias vasculares, disminución del gasto cardíaco, desaparición de la congestión pulmonar y reducción del tamaño cardíaco en 12 a 48 h. Aunque la respuesta a los digitálicos y a los diuréticos puede ser insatisfactoria antes del tratamiento con tiamina, estos fármacos pueden ser importantes *después de* dicho tratamiento, ya que el ventrículo izquierdo no siempre es capaz de tolerar la sobrecarga de trabajo que significa la recuperación del tono vascular.

**Deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y folato.** (Véase también cap. 71.) Las vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y el folato son cofactores que intervienen en el metabolismo de la homocisteína. Su deficiencia probablemente contribuye a la mayor parte de los casos de hiperhomocisteinemia, un trastorno que se acompaña de un mayor riesgo aterosclerótico. En Estados Unidos la administración complementaria de estas vitaminas ha reducido la frecuencia de hiperhomocisteinemia; sin embargo, aún no se ha demostrado el beneficio cardiovascular clínico que conlleva la normalización de las concentraciones elevadas de homocisteína.

## OBESIDAD

(Véase también cap. 74.) La obesidad grave, sobre todo la obesidad abdominal, conlleva un incremento en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Si bien la obesidad en sí no se considera como una enfermedad, está relacionada con un aumento en la prevalencia de hipertensión, intolerancia a la glucosa y arteriopatía coronaria aterosclerótica. Además, los pacientes obesos tienen una anormalidad cardiovascular distintiva caracterizada por un incremento en los volúmenes sanguíneos, total y central, el gasto cardíaco y la presión diastólica del ventrículo izquierdo. La elevación del gasto cardíaco al parecer es necesaria para apoyar las necesidades metabólicas que representa el exceso de tejido adiposo. La presión diastólica del ventrículo izquierdo suele encontrarse en los límites superiores de lo normal en reposo y aumenta excesivamente con el ejercicio. Como resultado de la sobrecarga crónica de volumen, sobreviene hipertrofia cardiaca excéntrica con dilatación cardiaca y disfunción ventricular. Desde el punto de vista patológico, ocurre hipertrofia ventricular izquierda y, en algunos casos, derecha, así como dilatación cardíaca generalizada. Sobreviene congestión pulmonar, edema periférico e intolerancia al ejercicio. Sin embargo, el reconocimiento de estos datos es difícil en pacientes con obesidad masiva.

El tratamiento más eficaz consiste en la reducción de peso, que disminuye el volumen de sangre y normaliza el gasto cardíaco. Sin embargo, la reducción rápida de peso puede resultar peligrosa y causar arritmias cardíacas y muerte repentina por desequilibrio electrolítico. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, restricción de sodio y diuréticos, es útil para controlar los síntomas de insuficiencia cardíaca. Esta forma de enfermedad cardíaca no debe confundirse con el síndrome de Pickwick (cap. 258), que comparte varias de las características cardiovasculares de cardiopatía secundaria a la obesidad patológica, pero que además se suele presentar con apnea central, hipoxemia, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

### ENFERMEDADES TIROIDEAS

(Véase también el cap. 335.) Las hormonas tiroideas ejercen una gran influencia sobre el aparato cardiovascular, mediante diversos mecanismos directos e indirectos, por lo que no es sorprendente que se produzcan notables efectos cardiovasculares en el hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo y el consumo de oxígeno de todo el organismo, lo que de manera indirecta representa una sobrecarga para el corazón. Además, la hormona tiroidea ejerce efectos inótropos, cronotropos y dromotropos directos que son similares a los observados con la estimulación adrenérgica (p. ej., taquicardia, aumento del gasto cardíaco); son mediados al menos parcialmente por los efectos transcripcionales y no transcripcionales de la hormona tiroidea sobre la miosina, la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) activada por calcio, la ATPasa de  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^-$  y los receptores adrenérgicos beta del miocardio.

**Hipertiroidismo.** Las manifestaciones cardiovasculares comunes del hipertiroidismo incluyen palpitaciones, hipertensión sistólica y fatiga. La taquicardia sinusal se presenta en aproximadamente 40% de los pacientes y la fibrilación auricular en casi 15%. La exploración física revela un precordio hiperdinámico, una presión diferencial elevada, aumentos en la intensidad del primero y el componente pulmonar del segundo ruidos cardíacos, y un tercer ruido cardíaco. En pacientes hipertiroidos se ha descrito una mayor frecuencia de colapso de la válvula mitral, en cuyo caso se ausculta un soplo mesosistólico en el borde esternal izquierdo con o sin un chasquido de expulsión sistólica. Puede escucharse un roce pleuropericárdico durante la sístole (*raspadura de Meiss-Lerman*) en el segundo espacio intercostal izquierdo en la exhalación y se considera que se debe al movimiento hiperdinámico del corazón.

Los pacientes de edad avanzada con hipertiroidismo (hipertiroidismo apático) pueden presentar únicamente manifestaciones cardiovasculares de la tirotoxicosis como, por ejemplo, taquicardia sinusal, fibrilación auricular e hipertensión que será resistente al tratamiento hasta que se controle el hipertiroidismo. Son poco frecuentes la angina de pecho e insuficiencia cardíaca congestiva, a no ser que coexista una cardiopatía, y, en tales casos, los síntomas remiten con el tratamiento del hipertiroidismo.

**Hipotiroidismo.** Las manifestaciones cardíacas del hipotiroidismo incluyen una reducción en el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la presión diferencial. Se encuentran derrames pericárdicos en casi un tercio de los pacientes, los cuales raras veces avanzan al taponamiento, y posiblemente son resultado de un aumento en la permeabilidad capilar. Otros signos clínicos incluyen cardiomegalia, bradicardia, debilidad de pulsos arteriales, ruidos cardíacos apagados y derrames pleurales. Aunque los signos y síntomas del mixedema pueden sugerir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva, en ausencia de otras enfermedades cardíacas la insuficiencia miocárdica es poco frecuente. El electrocardiograma suele mostrar bradicardia sinusal y bajo voltaje, y puede haber prolongación del intervalo QT, disminución del voltaje de la onda P, prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (AV), alteraciones de la conducción intraventricular e inespecíficas del segmento ST y la onda T. La radiografía de tórax puede revelar cardiomegalia, a menudo con una configuración en "cantimplora", derrames pleurales y, en algunos casos, signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Desde el punto de vista anatopatológico, el corazón se encuentra pálido, dilatado y blando, a menudo con edema miofibrilar, pérdida de las estriaciones y fibrosis intersticial.

Los pacientes con hipotiroidismo suelen presentar aumento del colesterol y los triglicéridos, y ateroesclerosis coronaria grave. Antes del tratamiento hormonal tiroideo, los pacientes no suelen padecer angina, posiblemente por las bajas demandas metabólicas a causa de su enfermedad. Sin embargo, al inicio del tratamiento de reposición con hormonas tiroideas, se pueden precipitar la

angina y el infarto de miocardio, sobre todo entre los pacientes mayores con cardiopatía. Por eso, la reposición se efectúa con cautela, empezando con dosis bajas que se van incrementando de manera lenta.

### CARCINOIDE MALIGNO

(Véase también cap. 344.) Los tumores carcinoides muy a menudo se originan en el intestino delgado y sintetizan diversas aminas vasoactivas (p. ej., serotonina), cininas, fndoles y prostaglandinas, causantes de la diarrea, la rubefacción y la presión arterial lóbil que caracterizan al síndrome carcinoide. Alrededor de 50% de los pacientes con síndrome carcinoide tienen afección cardíaca, que por lo general se manifiesta como anormalidades de las estructuras cardíacas del lado derecho. Estos pacientes invariablemente tienen metástasis hepáticas que permiten a las sustancias vasoactivas evadir el metabolismo hepático. La afección cardíaca del lado izquierdo es rara e indica carcinoide intrapulmonar o bien un cortocircuito intracardíaco. Desde el punto de vista anatopatológico, las lesiones carcinoides son placas fibrosas que constan de células de músculo liso embebidas en un estroma de glucosaminoglucanos y colágeno. Se presentan en las válvulas cardíacas donde producen disfunción valvular, así como en el endotelio de las cavidades cardíacas y los grandes vasos.

La cardiopatía carcinoide muy a menudo se presenta como insuficiencia tricuspidéa, estenosis pulmonar o ambas a la vez. En algunos casos, ocurre un estadio de gasto cardíaco elevado, posiblemente como resultado de una disminución de la resistencia vascular periférica debida a las sustancias vasoactivas liberadas por el tumor. El tratamiento con análogos de la somatostatina (p. ej., octreótido) o con interferón alfa mejora los síntomas y la sobrevida en pacientes con cardiopatía carcinoide, pero al parecer no mejora las anormalidades en las válvulas. En algunos pacientes con síntomas graves, es conveniente el reemplazo valvular. En enfermos con síndrome carcinoide ocurre espasmo de la arteria coronaria, posiblemente a consecuencia de una sustancia vasoactiva que se encuentra en la circulación sanguínea.

### FEOCROMOCITOMA

(Véase también el cap. 337.) Además de producir hipertensión, que puede ser lóbil o mantenida, los niveles elevados de catecolaminas también causan lesiones directas del miocardio. Alrededor de 50% de los pacientes que mueren con feocromocitoma presentan lesiones miocárdicas locales e infiltración inflamatoria, lo que puede contribuir a insuficiencia ventricular izquierda significativa y a edema pulmonar. Además, la hipertensión ocasiona hipertrofia ventricular izquierda. La función del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca congestiva se corrigen tras la extirpación del tumor.

### ACROMEGALIA

(Véase también cap. 333.) La exposición del corazón a cantidades excesivas de hormona del crecimiento puede ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva a consecuencia del gasto cardíaco elevado, la disfunción diastólica consecutiva a hipertrofia ventricular (con aumento del tamaño de la cavidad ventricular izquierda, T) el espesor de su pared), o de la disfunción sistólica global. La hipertensión ocurre hasta en un tercio de los enfermos acromegálicos y se caracteriza por supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona e incremento el sodio y el volumen plasmático de todo el organismo. Algun tipo de cardiopatía se presenta en casi un tercio de los pacientes con acromegalía y se acompaña de una duplicación en el riesgo de defunción de origen cardíaco.

### ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS COLAGENOPATÍAS VASCULARES

**Artritis reumatoide.** (Véase también cap. 314.) La artritis reumatoide se relaciona con cambios inflamatorios en alguna de las estructuras cardíacas, o en todas, aunque la pericarditis es la entidad clínica más frecuente. Se encuentran derrames pericárdicos en el estudio ecocardiográfico de 10 a 50% de los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que presentan nódulos subcutáneos. Sin embargo, sólo una pequeña fracción de estos pacientes manifiesta los signos clínicos de pericarditis; habitualmente ésta tiene un curso benigno, pero puede progresar hasta el taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva. En general, el líquido pericárdico es un exudado con bajas concentraciones de complemento y glucosa y altas concentraciones de colesterol. La arteritis coronaria con inflamación y edema de la íntima afecta aproximadamente a 20% de los casos, pero sólo raras veces produce angina o infarto de miocardio. La inflamación y la formación de granuloma afecta las válvulas cardíacas, muy a menudo la mitral y la aórtica, y ocasionan insuficiencia clínicamente importante debido a deformidad valvular. La miocarditis es rara y muy pocas veces produce disfunción cardíaca.

El tratamiento tiene como propósito controlar la artritis reumatoide subyacente y puede incluir glucocorticoides. Se lleva a cabo una pericardiocentesis de urgencia en pacientes con taponamiento, en tanto que suele requerirse pericardiecomía en caso de constricción pericárdica.

**Artropatías seronegativas.** (Véase también cap. 318.) Las artropatías seronegativas, que incluyen espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica y las artritis inherentes a la colitis ulcerosa y la enteritis regional, se relacionan en alto grado con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y pueden acompañarse de pancarditis y aortitis proximal. La inflamación aórtica suele limitarse a la raíz de la aorta, pero puede extenderse para afectar la válvula aórtica, la válvula mitral y el miocardio ventricular, dando por resultado insuficiencia aórtica y mitral, anomalidades en la conducción y disfunción ventricular. Una décima parte de los pacientes tienen insuficiencia aórtica importante y un tercio presentan alteraciones en la conducción; ambos son más comunes en pacientes con afección articular periférica y enfermedad crónica. Puede requerirse el tratamiento con reemplazo de la válvula aórtica y colocación de marcapasos permanente. En ocasiones, la insuficiencia aórtica antecede al inicio de la artritis y, por tanto, debe considerarse el diagnóstico de artritis seronegativa en varones jóvenes con insuficiencia aórtica aislada.

**Lupus eritematoso generalizado (SLE).** (Véase también cap. 313.) Un porcentaje importante de pacientes con lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) tienen afección cardiaca. La pericarditis es común y se presenta en casi dos tercios de los pacientes, y por lo general sigue una evolución benigna, aunque raras veces ocasiona taponamiento o constricción. Las lesiones endocárdicas características del lupus eritematoso generalizado son anomalías valvulares verrugosas, conocidas como *endocarditis de Libman Sacks*. Se sitúan muy a menudo en las válvulas cardíacas del lado iz-

quierdo, en particular en la superficie ventricular de valva mitral posterior, y están constituidas casi concretamente por fibrina. Estas lesiones embolizan o se infectan pero raras veces producen insuficiencia valvular hemodinámicamente importante. La miocarditis por lo general es paralela a la actividad de la enfermedad y, aunque es común desde el punto de vista histológico, raras veces ocasiona insuficiencia cardiaca clínica, a menos que se acompañe de hipertensión. Aunque puede ocurrir arteritis de las arterias coronarias epicárdicas, en casos aislados produce isquemia miocárdica. Sin embargo, hay una mayor frecuencia de ateroesclerosis coronaria que probablemente guarda relación más con factores de riesgo relacionados y con el empleo de glucocorticoides que con el lupus eritematoso generalizado en sí. Los pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido tienen una mayor frecuencia de anomalías cardiovasculares, entre las que se incluyen insuficiencia valvular, trombosis venosa y arterial, accidente vascular cerebral prematuro, infarto miocárdico, hipertensión pulmonar y miocardiopatía.

## LECTURAS ADICIONALES

- BRUCE IN: "Not only...but also": Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 44:1492, 2005
- Fox DJ, KHATTAR RS: Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. *Heart* 90:1224, 2004
- GRUNDY SM et al: Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease, executive summary. *Circulation* 105:2231, 2002
- HOFFMAN GS: Rheumatic diseases and the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005
- KENCHAIAH S et al: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305, 2002
- KLEIN I, OJAMAA K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501, 2001

## SECCIÓN 5 ENFERMEDADES VASCULARES

### 235 Patogenia, prevención y tratamiento de la ateroesclerosis

Peter Libby

#### PATOGENIA

La ateroesclerosis sigue siendo la causa principal de muerte y discapacidad prematura en sociedades desarrolladas. Además, según las predicciones, se calcula que para el año 2020 las enfermedades cardiovasculares, en particular la ateroesclerosis, constituirán la principal causa global del ataque total por enfermedades. Son muchos los factores de riesgo de tipo general o sistémico que favorecen su desarrollo, pero la enfermedad afecta preferentemente a determinadas regiones de la circulación y produce manifestaciones clínicas singulares que dependen del lecho vascular afectado. La ateroesclerosis coronaria suele causar infarto de miocardio (cap. 239) y angina de pecho (cap. 237); la del sistema nervioso central se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria e ictus (cap. 364); en la circulación periférica puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena, y poner en peligro la viabilidad del miembro afectado. La afección del territorio esplácnico es causa de isquemia mesentérica. La ateroesclerosis puede dañar directamente el riñón (p. ej., por estenosis de la arteria renal) y, además, el riñón constituye un asiento frecuente de enfermedad ateroembólica (cap. 242).

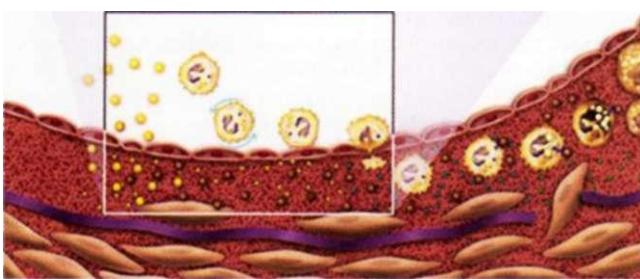
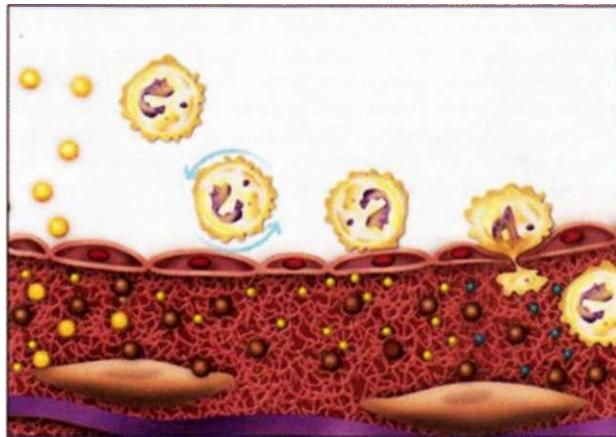
Incluso dentro de un lecho arterial dado, la ateroesclerosis suele producir una lesión focal, característica de ciertas regiones predisponentes. Así, en la circulación coronaria, la enfermedad oclusiva ateroesclerótica muestra una especial predilección por la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda. De igual manera, la ateroesclerosis afecta preferentemente a las porciones proximales de las arterias renales y, en el territorio vascular cerebral, a la bifurcación carotídea. Las lesiones ateroescleróticas tienden a aparecer

en los puntos de ramificación arteriales, que son las zonas de flujo sanguíneo turbulento. No todas las manifestaciones de la ateroesclerosis son consecuencia de la enfermedad estenótica oclusiva y así, por ejemplo, en la aorta son frecuentes la ectasia y desarrollo de aneurismas (cap. 242). Además de las estenosis focales que limitan el flujo, la ateroesclerosis no ocluyente de la íntima también aparece de manera difusa en arterias afectadas, como lo demuestran los estudios intravasculares por ultrasonido o de necropsia.

En el hombre, la aterogénesis es un proceso que generalmente se extiende a lo largo de muchos años, en general varios decenios. Sin embargo, es probable que el crecimiento de las placas ateroescleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con períodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución. Después de una fase "asintomática" habitualmente prolongada, la ateroesclerosis puede hacerse manifiesta. Sus expresiones clínicas pueden ser de naturaleza *crónica*, como sucede en la angina de pecho estable asociada al esfuerzo o en la claudicación intermitente, previsible y reproducible; otras veces, en cambio, provoca episodios clínicos *agudos* mucho más graves, como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte súbita de origen cardiaco, que constituyen la primera manifestación de la enfermedad. Algunas personas jamás sufren expresiones clínicas de la arteriopatía, aunque su estudio necroscópico revele una ateroesclerosis difusa y generalizada.

#### INICIO DE LA ATEROESCLEROSIS

El criterio integrado hecho con resultados de experimentación en animales y estudios de ateroesclerosis en humanos sugiere que la "estría grasa" constituye la lesión inicial de la ateroesclerosis. Tal alteración temprana surge más a menudo por incrementos focales en el contenido de lipoproteínas dentro de regiones de la íntima. La acumulación de las partículas lipoproteínicas en la capa íntima arterial durante la primera fase de la aterogénesis no se debe tan sólo a una mayor permeabilidad o "goteras" del endotelio suprayacente (fig. 235-1). Más bien sería su unión a los componentes de la matriz extra-



**FIGURA 235-1.** Corte transversal de una arteria que muestra los pasos en la formación del ateroma, de izquierda a derecha. El cuadro superior exhibe un detalle del área marcada en la parte inferior. La capa endotelial que cubre a la íntima tiene contacto con la sangre. La hipercolesterolemia facilita la acumulación de partículas de LDL (esferas claras) en la capa íntima. Las partículas de lipoproteína se acompañan de componentes de la matriz extracelular, principalmente proteoglucanos. El secuestro dentro de la capa íntima separa a las lipoproteínas de algunos antioxidantes plasmáticos y favorece la modificación oxidativa. Estas lipoproteínas modificadas (esferas oscuras) desencadenan la respuesta inflamatoria local que provoca una serie de señales para que prosigan los pasos en la formación de lesiones. La expresión acentuada de varias moléculas de adhesión para leucocitos recluta monodoses hasta el sitio donde se origina la lesión arterial.

Una vez que son adherentes, algunos leucocitos emigran hasta la capa íntima. Este desplazamiento dirigido de los leucocitos quizás depende de una serie de factores quimiotácticos que incluyen a las lipoproteínas modificadas y atocinas quimiotácticas ilustradas por las esferas más pequeñas, como la proteína 1 quimiotáctica de macrófago producida por las células de la pared vascular en respuesta a las lipoproteínas modificadas. Los leucocitos en la estría grasa en evolución se dividen y muestran una expresión acentuada de receptores para lipoproteínas modificadas (receptores fagocíticos). Estos mononucleares fagocitan lípidos y se convierten en células espumosas, representadas por un citoplasma lleno de gotas de líquido. Conforme la estría grasa evoluciona hasta formar una lesión ateroesclerótica más complicada, las células del músculo liso viajan desde la capa media (fondo del cuadro inferior) a través de la membrana elástica interna (línea ondulada continua) y se acumulan dentro de la capa íntima en expansión, donde forman una matriz extracelular que constituye la base de la lesión avanzada (cuadro inferior, lado derecho).

celular, que facilitarían su permanencia en la pared arterial, la que favorecería el depósito de las lipoproteínas en la íntima arterial. Las lipoproteínas que se acumulan en el espacio extracelular de la capa íntima arterial a menudo se acompañan de moléculas de proteoglucanos de la matriz extracelular arterial, acción recíproca que facilita la retención de partículas de lipoproteínas al captarlas y obstaculizar su salida de la capa íntima. Las partículas lipoproteínicas del espacio extracelular de la íntima, sobre todo aquéllas que se unen a las macromoléculas de la matriz, podrían experimentar también modificaciones químicas. Pruebas sólidas apoyan la importancia patogénica de los productos de las lipoproteínas oxidadas en la aterogénesis. Las lipoproteínas secuestradas provenientes de los antioxidantes plasmáticos, en el espacio extracelular de la íntima, se tornan particularmente susceptibles a modificaciones oxidativas, y generan hidroperóxidos, lisofosfolípidos, oxiesteroles y productos aldehídicos de degradación de ácidos grasos y fosfolípidos. Las modificaciones de las fracciones apolipoproteínicas pueden incluir "roturas" con el esqueleto péptido, así como derivación de algunos residuos aminoácidos. La producción local de

ácido hipocloroso por mieloperoxidasa, que se genera en células inflamatorias dentro de la placa, hace que se formen especies cloradas como las fracciones de clorotirosilo. Abundantes pruebas refuerzan la presencia de dichos productos de oxidación en las lesiones ateroescleróticas.

**Reclutamiento de leucocitos.** La acumulación de leucocitos caracteriza a la formación de las lesiones ateroescleróticas incipientes (fig. 235-1). Por consiguiente, desde el comienzo real, la aterogénesis comprende elementos de inflamación, fenómeno que ha constituido un tema "unificador" en la patogenia de la enfermedad. Los tipos de células de inflamación que aparecen en forma característica en el ateroma en evolución incluyen macrófagos derivados de monocitos, y linfocitos. Es posible que participen en el reclutamiento de leucocitos al ateroma incipiente diversas moléculas de adherencia o receptores para leucocitos expresados en la superficie de la célula del endotelio arterial. Los componentes de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) modificadas por medio de oxidación, aumentan la expresión de las moléculas de adherencia leucocítica. Este ejemplo ilustra la manera como la acumulación de lipoproteínas en la capa íntima vincula al reclutamiento leucocítico y los episodios subsecuentes con la formación de lesiones.

Las fuerzas de cizallamiento laminares, que existen en la mayor parte de las regiones arteriales normales, suprimen la expresión de las moléculas de adherencia. Los lugares donde suelen aparecer las lesiones ateroescleróticas (p. ej., puntos de ramificación) suelen presentar alteraciones del flujo laminar. Por otro lado, el cizallamiento laminar del flujo sanguíneo normal incrementa la producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Esta molécula, además de poseer propiedades vasodilatadoras, puede actuar a los bajos niveles producidos constitutivamente por el endotelio vascular, como un autacóide anti-inflamatorio local limitando, por ejemplo, la expresión local de la molécula de adhesión. La exposición de las células del endotelio a las fuerzas laminares de cizallamiento intensifica la transcripción del factor 2 similar al de Kruppel (*Kruppel-like factor 2*, KLF2) y aminora la expresión de una proteína que interactúa con la tiorredoxina (Txnip) que inhibe la actividad tiorredoxínica. El KLF2 intensifica la actividad de la sintasa endotelial de óxido nítrico y los menores niveles de Txnip refuerzan la función de la tiorredoxina, antioxidante endógeno. Las fuerzas laminares también estimulan a las células endoteliales a producir superoxidodismutasa, enzima antioxidante. Los ejemplos mencionados señalan la manera en que las fuerzas hemodinámicas pueden influir en los fenómenos celulares que dan origen a una lesión ateroesclerótica, y podrían ser la explicación de la localización "preferente" de las lesiones de ese tipo en sitios en que hay perturbaciones de las fuerzas laminares de cizallamiento.

Una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial arterial por su integración con receptores de adhesión, los monocitos y linfocitos penetran en la capa endotelial y establecen su residencia en la íntima. Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas (un grupo de mediadores proteínicos de la inflamación) también regulan la expresión de las moléculas de adhesión que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos. Por ejemplo, las citocinas interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ) inducen o incrementan la expresión de moléculas de adhesión leucocítica en las células del endotelio. Como las lipoproteínas modificadas pueden inducir la liberación de citocinas a partir de las células de la pared vascular, esta vía supone otro vínculo entre la acumulación y modificación de las lipoproteínas y el reclutamiento leucocítico. Al parecer, las citocinas con función de factores quimiotácticos como la proteína 1 quimiotaxina de monocitos dirigen la migración de leucocitos al interior de la pared arterial.

**Formación de las células de espuma (lipidóforas).** Una vez dentro de la íntima, los fagocitos mononucleares maduran y se transforman en macrófagos y en células "de espuma" lipidóforas, transformación que requiere de la captación de partículas lipoproteínicas por endocitosis mediada por un receptor. Se podría suponer que el receptor "clásico" reconocido de LDL es el que media dicha captación de lípido; sin embargo, los individuos o los animales que no tienen receptores eficaces de LDL, por alteraciones genéticas (como la hipercolesterolemia familiar), muestran abundantes lesiones arteriales y xantomas intraarteriales, con un número extraordinario de células de espuma provenientes de macrófagos. Además, el colesterol exógeno suprime la expresión del receptor de LDL; por consiguiente, disminuye el nivel de dicho receptor superficial celular respecto a LDL en caso de exceso de colesterol. Entre los otros receptores que posiblemente median la "carga de lípidos" de células de espuma, se localiza un número cada vez mayor de receptores "captadores" en macrófagos que muestran endocitosis preferente de lipoproteínas modificadas y otros receptores respecto a LDL oxidado o lipoproteína de muy baja

densidad beta (*beta very low density lipoprotein, β-VLDL*). De esta manera, la adherencia de monocitos al endotelio, su migración al interior de la íntima y su maduración hasta formar macrófagos lipidóforos representan fases fundamentales en la génesis de una estría grasa como la precursora de la placa ateroesclerótica totalmente formada.

## EVOLUCIÓN DEL ATEROMA Y COMPLICACIONES

La estría grasa suele anteceder a la placa ateroesclerótica más avanzada, pero ninguna estría evoluciona hasta formar ateromas complejos. Por la ingestión de lípidos provenientes del espacio extracelular, los fagocitos mononucleares que poseen los receptores captadores pueden eliminar lipoproteínas de la lesión en desarrollo. Algunos macrófagos lipidóforos pueden abandonar la pared arterial y en tal proceso exportar lípidos. Surge la acumulación de lípidos, y con ello propensión a la formación de ateroma, si la cantidad de lípido que penetra en la pared arterial excede de la eliminada por fagocitos mononucleares o por otros mecanismos o vías.

La exportación por parte de fagocitos pudiera constituir una respuesta a la sobrecarga local de lípidos en la lesión en evolución. Otro mecanismo, el transporte inverso de colesterol mediado por lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins, HDL*), quizás constituya una vía independiente para la eliminación de lípidos desde el ateroma. Dicha transferencia de colesterol desde la célula a la partícula de HDL entraña la participación de moléculas de superficie celular especializadas como los transportadores de secuencias de unión a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate, ATP*) (*ATP binding cassette, ABC*). *ABCA1*, que es el gen mutado en la enfermedad de Tangier, se caracteriza por niveles muy bajos de HDL, transfiere colesterol de las células a las partículas de HDL incipientes y *ABCG1* a las partículas maduras. Dicho "transporte inverso de colesterol" mediado por los transportadores ABC, permite que la HDL cargada con colesterol lo expulse a los hepatocitos al unirse al receptor BI captador u otros receptores. El hepatocito metaboliza el esterol hasta la forma de ácidos biliares que pueden ser excretados. Esta vía de exportación desde los macrófagos de espuma hasta las células periféricas como los hepatocitos explica parte de la acción antiaterógena de las HDL (propiedades antiinflamatorias y antioxidantes también pueden contribuir a los efectos ateroprotectores de la HDL). Por lo expuesto, los macrófagos pueden intervenir de manera decisiva en la economía dinámica de la acumulación de lípidos en la pared arterial durante la aterogénesis.

Algunas células de espuma lipidóforas dentro de la lesión expansiva de la íntima mueren. Algunas células de espuma pueden morir como consecuencia de la *apoptosis*, es decir, la muerte celular programada; esta desaparición de los fagocitos mononucleares hace que se forme un centro con abundante lípido que a menudo ha sido llamado *centro necrótico*, como en las placas de aterosclerosis establecidas. Los macrófagos cargados con lipoproteínas modificadas pueden elaborar citocinas y factores de crecimiento que más adelante enviarán señales de algunos de los fenómenos celulares en complicaciones de la lesión. La acumulación de los macrófagos lipidóforos caracteriza a la estría grasa, en tanto que la acumulación de tejido fibroso formado por la matriz extracelular es el signo característico de la lesión ateroesclerótica más avanzada. Las células de músculo de fibra lisa sintetizan la mayor parte de la matriz extracelular de la lesión ateroesclerótica compleja. Diversos factores de crecimiento o citocinas elaborados por fagocitos mononucleares estimulan la proliferación de células de músculo de fibra lisa y la producción de matriz extracelular. Las citocinas identificadas en la placa, que incluyen IL-1 o TNF- $\alpha$ , inducen la producción local de factores de crecimiento que comprenden formas del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor, PDGF*), los factores de crecimiento fibroblásticos y otros más que a veces contribuyen a la evolución de la placa y a complicaciones. Otras citocinas, en particular el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) derivados de células T activadas intralesionales, limitan la síntesis de formas intersticiales de colágeno por parte de células del músculo de fibra lisa. Los ejemplos mencionados ilustran la manera en que la aterogénesis comprende una mezcla compleja de mediadores que en el balance final constituyen los que rigen las características de lesiones particulares.

La llegada de células de músculo de fibra lisa y la elaboración de la matriz extracelular por parte de ellas quizás constituya una transición crítica con la cual surge una lesión fibrograsa en vez de la simple acumulación de células de espuma provenientes de macrófagos. Por ejemplo, PDGF elaborada por plaquetas, macrófagos y células endoteliales activadas, estimula la migración de células de músculo de fibra lisa que normalmente viven en la túnica media, y de ahí a la íntima. Los factores de crecimiento y citocinas mencionados, producidos en forma local, pueden estimular la proliferación de células de músculo liso residentes en la íntima y también los que han migrado desde la media. Entre otros mediadores, el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$* ), puede estimular la producción de

colágeno intersticial por parte de las células musculares lisas. Estos mediadores no sólo se originan en las células vasculares o leucocitos vecinos (vía "paracrina"), sino también, en algunos casos, en la propia célula que responde al factor (vía "autocrina"). En conjunto, estas alteraciones en las células del músculo liso, inducidas por los mediadores locales, aceleran la transformación de la estría grasa en una lesión fibrosa que contiene una mayor cantidad de células del músculo liso y matriz extracelular.

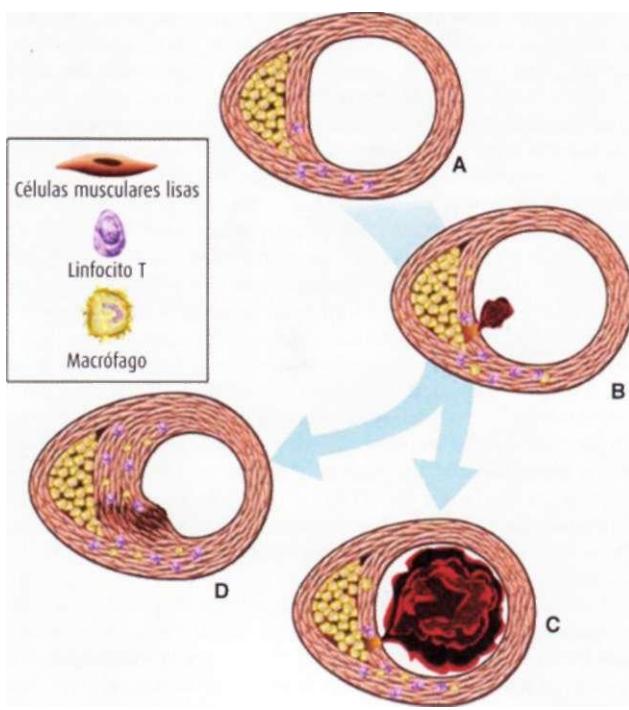
Además de los mediadores producidos localmente, es posible que los productos de la coagulación sanguínea y la trombosis contribuyan a la evolución del ateroma y las complicaciones; tal participación justifica el empleo del término *aterotrombosis* para señalar los vínculos complejísimos entre la aterosclerosis y la trombosis. La formación de la estría grasa comienza por debajo del endotelio morfológicamente intacto. Sin embargo, en las estrías avanzadas, se observan a veces grietas microscópicas en la integridad del endotelio. En los sitios en cuestión en que hay desnudez del endotelio limitada, se pueden formar microtrombos con abundantes plaquetas por la exposición de la matriz extracelular trombógena, que está en la membrana basal subyacente. Las plaquetas activadas liberan innumerables factores que estimulan la respuesta fibrótica, entre ellos PDGF y TGF- $\beta$ . La propia trombina genera fibrina no sólo durante la coagulación, sino que también lo hace a través de receptores activados por proteasa que pueden enviar señales para la migración y proliferación de células de músculo liso y la producción de matriz extracelular. Muchos microtrombos de la pared de arterias muestran resolución sin dejar signos clínicos, por un proceso de fibrinólisis, resorción y reparación endotelial locales, pero aun así pueden permitir que la lesión evolutive al estimular tales funciones profibróticas de las células de músculos de fibra lisa (fig. 235-2D).

**Microvasculatura.** A medida que avanzan las lesiones ateroescleróticas se forman abundantes plexos microvasculares en relación con los *vasa vasorum* de las arterias. Estas nuevas redes microvasculares pueden favorecer la complicación de la lesión por diversos mecanismos. Los vasos de estas redes ofrecen una generosa superficie para el tránsito de los leucocitos y pueden servir de puerta para la entrada y salida de éstos hacia y desde los ateromas ya establecidos. Estos pequeños vasos también pueden constituir focos de hemorragia dentro de la placa. Al igual que los vasos neoformados en la retina de individuos diabéticos, los vasos sanguíneos microscópicos de la placa son friables y tienden a romperse y a producir hemorragia local. Estas extravasaciones provocan trombosis *in situ* y formación de trombina a partir de la protrombina. Como ya fue descrito, además de participar en la coagulación sanguínea, la trombina modula algunos aspectos de la función de células vasculares. Las placas ateroescleróticas suelen contener fibrina y hemosiderina, signo de que los episodios de hemorragia en el interior de la placa contribuyen a las complicaciones de tal estructura.

**CALCIFICACIÓN.** Las placas ateroescleróticas, en su evolución también acumulan calcio. Las proteínas que por lo común están en los huesos también se localizan en las lesiones ateroescleróticas, como la osteocalcina, la osteopontina y proteínas morfógenas óseas. La mineralización de la placa ateroesclerótica recapitula muchos aspectos de la formación del hueso.

**Evolución de la placa.** Las investigaciones sobre aterosclerosis se han orientado más bien a la proliferación de las células de músculos de fibra lisa, como ocurre en el caso de los macrófagos, pero las células recién mencionadas también pueden experimentar apoptosis dentro de la placa ateroesclerótica. Por consiguiente, los ateromas complejos suelen tener un carácter predominantemente fibroso y no tienen la hipercelularidad de las lesiones menos avanzadas. Esta escasez relativa de células de fibra lisa en ateromas avanzados puede ser consecuencia del predominio de mediadores citostáticos como TGF- $\beta$  o IFN- $\gamma$  (que inhibe la proliferación de las células de músculo de fibra lisa) y también la apoptosis de dichas células. Algunas de las mismas citocinas proinflamatorias que activan las funciones aterógenas de células de la pared vascular también las sensibilizan para que muestren apoptosis.

Por consiguiente, durante la evolución de la placa ateroesclerótica se establece un complejo equilibrio entre la entrada y salida de lipoproteínas y leucocitos, la proliferación y muerte de las células, producción y remodelación de la matriz extracelular, mientras que la calcificación y neovascularización propician la lesión. Estos episodios celulares son iniciados por múltiples señales, a menudo contradictorias. Cada vez es más evidente la asociación entre los factores de riesgo aterógeno y el comportamiento alterado de las células intrínsecas de la pared vascular y los leucocitos infiltrantes que subyacen a la patogenia tan compleja de estas lesiones.



**FIGURA 235-2. Rotura de la placa, trombosis y cicatrización.** A. Remodelación arterial durante la aterogénesis. Al principio de la formación de un ateroma, el crecimiento es hacia el exterior, conservando el calibre de la luz. Este fenómeno de "crecimiento compensador" explica en parte la tendencia de la coronariografía a subestimar el grado de aterosclerosis. B. La rotura del extremo fibroso de la placa provoca trombosis. Esta rotura física de la placa ateroesclerótica origina trombosis arterial al permitir que una serie de factores coagulantes sanguíneos tengan contacto con el colágeno trombógeno encontrado en la matriz extracelular arterial y el factor hístico producido por las células espumosas derivadas de los macrófagos en el centro lípidico de las lesiones. De esta forma, los sitios donde se rompe la placa forman el nido de los trombos. La pared arterial normal posee una serie de mecanismos fibrinolíticos o antitrombóticos que tienden a resistir la trombosis y lizar los coágulos que empiezan a formarse. Algunas de estas moléculas antitrombóticas o trombolíticas son la trombomodulina, activadoras del plasminógeno hístico y similar a urocinasa, proteoglucanos de sulfato de heparano, prostacilina y óxido nítrico. C. Cuando el coágulo supera a los mecanismos fibrinolíticos endógenos, se propaga originando oclusión arterial. Las consecuencias de esta oclusión están sujetas a la presencia de vasos colaterales. En el paciente con coronariopatía obstructiva crónica de varios vasos casi siempre ya se ha formado circulación colateral y en estos casos la obstrucción arterial incluso completa no produce un infarto del miocardio o bien origina un infarto moderado sin elevación del segmento ST gracias a la circulación colateral. Por el contrario, en el paciente con coronariopatía menos avanzada y sin lesiones estenóticas suficientes como para estimular la formación de vasos colaterales, la rotura repentina de la placa con obstrucción arterial origina un infarto con elevación del segmento ST. Estos son los tipos de pacientes que padecen un infarto del miocardio o muerte súbita como primera manifestación de aterosclerosis coronaria. En algunos casos, el trombo sufre lisis o se organiza formando un trombo mural sin obstruir el vaso. Estos casos a menudo son asintomáticos desde el punto de vista clínico. D. La fibrosis subsecuente inducida por trombina y cicatrización origina una respuesta fibroproliferativa que causa una lesión más fibrosa, una que puede producir una placa excéntrica que provoca estenosis importante desde el punto de vista hemodinámico. De esta manera, un trombo mural no obstructivo, a pesar de ser asintomático desde el punto de vista clínico o de producir angina inestable en lugar de un infarto, puede provocar una respuesta cicatrizal que fomenta la fibrosis de la lesión y reducción de la luz. Esta secuencia de episodios facilita la rotura de un ateroma "vulnerable" con una punta fibrosa delgada y se convierte en una placa fibrosa más "estable" con punta reforzada. La angioplastia de las lesiones coronarias inestables permite "estabilizar" las lesiones a través de un mecanismo similar, produciendo una herida seguida de cicatrización.

#### SÍNDROMES CLÍNICOS DE ATROESCLEROSIS

Las lesiones ateroscleróticas afectan a todas las sociedades del mundo occidental. La mayor parte de los ateromas no producen síntomas y jamás llegan a causar manifestaciones clínicas. Muchos enfermos con aterosclerosis difusa fallecen a consecuencia de procesos no relacionados sin haber experimentado nunca una manifestación clínicamente importante de aterosclerosis. ¿Cuál es la causa de esta variabilidad de la expresión clínica de la enfermedad aterosclerótica?

La remodelación arterial durante la formación del ateroma (fig. 235-2A) constituye un aspecto clínicamente importante pero a menudo despreciado en la evolución de la placa. En las fases iniciales de desarrollo del ateroma, la placa suele crecer alejándose de la luz (crecimiento abluminal). Los vasos afectados por la aterogénesis tienden a aumentar de diámetro, una especie de remodelación vascular conocida como *agrandamiento compensador*. Hasta que la placa no cubre casi 40% de la circunferencia de la lámina elástica interna, no comienza a estrecharse la luz arterial. Por ello, durante gran parte de su evolución el ateroma no produce estenosis capaz de limitar el riego hístico.

En las fases más avanzadas de la placa suelen aparecer estenosis que dificultan el flujo. Muchas de estas placas se manifiestan a través de síndromes estables como la angina de pecho inducida por el esfuerzo o la claudicación intermitente de los miembros. En la circulación coronaria y en otros territorios, la oclusión producida por un ateroma no siempre provoca infarto. El estímulo hipóxico de las crisis repetidas de isquemia induce de manera característica la formación de vasos colaterales en el miocardio que mitigan las consecuencias de la obstrucción aguda de una arteria coronaria epicárdica. Por otro lado, hoy se sabe que muchas lesiones causantes de síndromes ateroescleróticos agudos o inestables, sobre todo en el lecho coronario, se deben a placas de ateroma que no producen una estenosis limitadora del flujo. Estas lesiones sólo ocasionan mínimas irregularidades de la luz en los angiogramas tradicionales y no cumplen los criterios tradicionales de "significación" arteriográfica. La inestabilidad de estas estenosis no oclusivas explicaría por qué el infarto de miocardio constituye la primera manifestación de enfermedad coronaria en cerca de la tercera parte de todos los casos y por qué estos enfermos no refieren antecedentes de angina de pecho, un síndrome causado habitualmente por las estenosis que limitan el flujo sanguíneo.

**Inestabilidad y rotura de la placa.** Los estudios de necropsia han aportado importantes conocimientos sobre el sustrato microanatómico en que se basa la "inestabilidad" de las placas que no originan estenosis críticas. En general, una erosión superficial del endotelio o de una rotura manifiesta o fisura de la placa genera un trombo. Este trombo puede ocasionar una angina de pecho inestable o, si causa una obstrucción lo bastante prolongada, un infarto agudo de miocardio (fig. 235-2B). En el caso del ateroma carotídeo, los síndromes inestables causantes de los accidentes isquémicos transitorios obedecen a ulceraciones más profundas que sirven de nicho para la formación de trombos plaquetarios.

La rotura de la cubierta fibrosa de la placa (fig. 235-2C) permite que los factores de coagulación de la sangre entren en contacto con un factor hístico extraordinariamente trombógeno, una proteína procoagulante expresada por las células espumosas macrófagos en el núcleo lipídico de la placa. Si el trombo así formado no genera oclusión o sólo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan sólo síntomas de isquemia como la angina de reposo. Los trombos oclusivos permanentes suelen provocar un infarto agudo de miocardio, sobre todo en ausencia de una circulación colateral bien desarrollada que irrigue el territorio dañado. Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que la estría grasa se transforma en una lesión fibrosa más compleja (fig. 235-2D). El proceso de cicatrización arterial, al igual que el de las heridas cutáneas, se basa en el depósito de nueva matriz extracelular y fibrosis.

No todos los ateromas muestran la misma tendencia a la rotura. Los estudios sobre la anatomía patológica de las lesiones causantes del infarto agudo de miocardio muestran diversos rasgos característicos. Estas placas suelen tener una cubierta fibrosa fina, un núcleo lipídico bastante grande y gran contenido de macrófagos. Los estudios morfométricos de las lesiones patógenas indican que en sitios de rotura de la placa predominan los macrófagos y los linfocitos T, y que contienen relativamente pocas células de músculo de fibra lisa. Las células que se concentran en las zonas de rotura de la placa poseen marcadores de activación inflamatoria. La presencia del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR de histocompatibilidad o de trasplante representa un indicador apropiado del grado de inflamación en las células de los ateromas. Las células en reposo de una arteria normal rara vez expresan este antígeno de trasplante. Sin embargo, los macrófagos y las células musculares lisas situados en los lugares de rotura de una placa arterial coronaria humana sí lo hacen. Por ello, la presencia de macrófagos y células T con positividad para el HLA-DR indica una respuesta inflamatoria activa en los lugares de rotura de la placa. Además, los individuos con aterosclerosis activa y síndromes coronarios agudos muestran signos de inflamación generalizada. Por ejemplo, las placas ateroescleróticas e incluso las células endoteliales microvasculares en sitios muy distantes de la lesión "patógena" de un síndrome

coronario agudo, pueden tener marcadores de activación como antígeno leucocítico humano DR.

Los mediadores inflamatorios regulan procesos que a su vez rigen la integridad del capuchón fibroso de la placa, razón de su propensión a romperse. Por ejemplo, IFN- $\gamma$ , citocina proveniente de células T identificada en placas ateroescleróticas cuya presencia es necesaria para inducir HLA-DR, que aparece en sitios de rotura, inhibe la proliferación y la síntesis de colágeno de las células de músculo de fibra lisa, como ya fue señalado en párrafos anteriores. Las citocinas derivadas de macrófagos activados y células T lesionales facilitan la expresión de genes que codifican enzimas proteolíticas que descomponen la matriz extracelular de la cubierta fibrosa de la placa. Por consiguiente, los mediadores de la inflamación pueden alterar la síntesis de colágeno necesaria para mantener y reparar la cubierta fibrosa e inducir la degradación de las macromoléculas de la matriz extracelular, procesos que debilitan la cubierta y favorecen su rotura. Por el contrario, las placas con una matriz extracelular densa y una cubierta fibrosa realmente gruesa, sin un núcleo lipídico considerable, parecen bastante resistentes a la rotura y no suelen provocar trombosis.

Los signos biológicos de la placa ateromatosa, además de la magnitud de la disminución del calibre interior, influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los mayores conocimientos de los aspectos biológicos de las placas han permitido entender los mecanismos diversos por los cuales la ateroesclerosis asume manifestaciones clínicas y por qué la enfermedad es inactiva o estable por lapsos duraderos, e intercalada por complicaciones agudas en algunos momentos. El conocimiento más amplio sobre la aterogénesis ha permitido elaborar nuevos conceptos sobre los mecanismos que la vinculan con los factores de riesgo descritos más adelante en este capítulo, indica las formas en que los tratamientos actuales pueden mejorar los resultados y sugiere nuevos aspectos en que están justificadas las intervenciones futuras.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

### CONCEPTO DE FACTORES DE RIESGO DE ATEROESCLEROSIS

El estudio sistemático de los factores de riesgo de que surja ateroesclerosis nació de la combinación de resultados experimentales y de los datos de investigaciones transversales y longitudinales en seres humanos. El Estudio Framingham, prospectivo, de tipo comunitario, en cardiología, aportó datos rigurosos en apoyo del concepto de la correlación de la hipercolesterolemia, la hipertensión y otros factores, con el riesgo cardiovascular. Estudios similares por observación realizados a nivel mundial, reforzaron el concepto de "factores de riesgo" de enfermedades cardiovasculares.

Desde el punto de vista práctico, los factores de riesgo cardiovascular identificados en los estudios en cuestión, pertenecen a dos categorías: los que se pueden modificar por medio de cambios en el modo de vida, farmacoterapia o ambas modalidades, y los inmutables, como edad y sexo. El peso de las pruebas en apoyo de los factores de riesgo, es diverso. Por ejemplo, la hipercolesterolemia y la hipertensión indudablemente predicen el riesgo coronario, pero no hay consenso respecto a otros de los llamados factores no tradicionales de riesgo, como los niveles de homocisteína, lipoproteína (a) [Lp(a)], o infección. Aún más, no se ha confirmado la importancia causal de algunos de los marcadores biológicos que "anticipan" el riesgo cardiovascular, como la proteína C reactiva (*C-reactive protein, CRP*). En el cuadro 235-1 se enumeran los factores de riesgo que reconoce el actual *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III* (ATP III). Más adelante en este capítulo se describirán algunos de estos factores de riesgo y las medidas utilizadas para modificarlos.

**Trastornos de los lípidos.** Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas y trastornos del metabolismo de los lípidos se encuentran entre los factores de riesgo de ateroesclerosis más firmemente establecidos y mejor conocidos. En el capítulo 350 se describen las clases de lipoproteínas y se explica con detalle su metabolismo. Las normas actuales del ATP III recomiendan realizar pruebas para medición de colesterol en adultos mayores de 20 años de edad. Estas pruebas comprenden perfil de lípidos en ayuno [colesterol to-

**CUADRO 235-1 PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO (EXCLUSIVOS DE COLESTEROL LDL) QUE MODIFICAN LAS CONCENTRACIONES IDEALES DE LDL**

Tabaquismo	Hipertensión (presión arterial >140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)
	Bajas concentraciones de colesterol HDL <sup>a</sup> [ $<1$ mmol/L ( $<40$ mg/100 mL)]
	Diabetes mellitus
Antecedentes familiares de CHD	CHD en familiares varones de primer grado $<55$ años
	CHD en familiares mujeres de primer grado $<65$ años
Edad (varones $>45$ años; mujeres $>55$ años)	
Factores de riesgo del estilo de vida	
	Obesidad (BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> )
	Sedentarismo
	Régimen alimentario aterógeno
Factores de riesgo emergentes	
	Lipoproteína (a)
	Homocisteína
	Factores protrombóticos
	Factores proinflamatorios
	Intolerancia a los carbohidratos en ayuno
	Aterogénesis subclínica

<sup>a</sup> Concentraciones de colesterol de HDL 5.16 mmol/L (2:60 mg/100 mi) se consideran factor de riesgo "negativo"; su presencia elimina sólo un factor de riesgo de la calificación total.

**Nota:** LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; CHD, cardiopatía coronaria; BMI, índice de masa corporal.

**Fuente:** modificado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001.

tal, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL)] cada cinco años.

Las normas del ATP III pretenden equiparar la intensidad del tratamiento con el riesgo de cada persona. Al calcular de manera cuantitativa el riesgo, se clasifica a las personas en tres grupos de tratamiento (cuadro 235-2). El primer paso para aplicar estas normas es cuantificar los factores de riesgo de cada individuo (cuadro 235-1). Aquéllos que tengan menos de dos factores de riesgo caen dentro del estrato de tratamiento menos intensivo [LDL de referencia  $<4.1$  mmol/L ( $<160$  mg/100 mi)]. En aquéllos con dos o más de estos factores de riesgo, el siguiente paso es calcular su riesgo de padecer una coronariopatía (*coronary heart disease, CHD*) a 10 años (cuadro 235-2); véase también: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/> para obtener una descripción detallada del algoritmo y un sistema para calcular el riesgo, que se consigue a través de la red. Aquéllos con un riesgo a 10 años de 20%, o menos, caen dentro del estrato intermedio [LDL de referencia  $<3.4$  mmol/L ( $<130$  mg/100 mi)]. Las personas con un riesgo calculado de coronariopatía a 10 años mayor de 20%, evidencia de ateroesclerosis establecida o diabetes (que en la actualidad se considera un factor de riesgo coronario) caen dentro del grupo de tratamiento más intensivo [LDL de referencia  $<2.6$  mmol/L ( $<100$  mg/100 mi)]. En fecha reciente miembros del grupo ATP III sugirieron, con base en datos recientes de investigaciones en seres humanos (cuadro 235-2), 1.8 mmol/L (70 mg/100 mi) como una cifra por alcanzar en enfermos de muy alto riesgo y también como objetivo opcional para los individuos de alto riesgo.

**CUADRO 235-2 OBJETIVOS DEL COLESTEROL DE LAS LDL Y PUNTOS FINALES PARA LOS CAMBIOS TERAPÉUTICOS DEL MODO DE VIDA (TLC) Y EN LA FARMACOTERAPIA EN DIFERENTES CATEGORÍAS DE RIESGO**

Categoría de riesgo	Objetivo	Nivel de LDL, en mmol/L (mg/100 mi)	
		Iniciar el uso de TLC	Pensar en farmacoterapia
Altísimo	ACS, o CHD con/DM, o CRF multifacético	<1.8 (<70)	a 1.8 (a 70)
Alto	CHD o equivalentes de riesgo (riesgo decenal >20%) Si LDL<2.6 (<100)	<2.6 (<100) <1.8 (<70)	>2.6 (a 100) >1.8 (<70)
Moderadamente alto	2+ factores de riesgo (riesgo decenal, 10-20%)	<2.6 (<100)	>3.4 (2:130)
Moderado	2+ factores de riesgo (riesgo < 10%)	<3.4 (<130)	>3.4 (>130)
Bajo	0-1 factor de riesgo	<4.1 (<160)	>4.9 (a 190)

**Nota:** LDL, lipoproteína de baja densidad; ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); CHD, cardiopatía coronaria; DM, diabetes mellitus; CRF, factores de riesgo coronario (*coronary risk factors*).

**Fuente:** con autorización de S Grundy et al: Circulation 110:227, 2004.

La primera maniobra para alcanzar el valor de referencia de las LDL es establecer una serie de cambios terapéuticos en el estilo de vida (*therapeutic lifestyle changes*, TLC), por ejemplo, determinada alimentación y ciertos ejercicios recomendados en las normas. De acuerdo con los criterios del ATP III, aquéllos con una concentración de LDL mayor de 0.8 mmol/L (>30 mg/100 mi) por arriba del valor de referencia para su grupo de riesgo, ameritan recibir farmacoterapia. En pacientes con triglicéridos mayores de 2.6 mmol/L (>200 mg/100 mi), las normas del ATP III especifican un objetivo terapéutico secundario, "colesterol no HDL" (que corresponde sencillamente al colesterol total menos el colesterol HDL). Los puntos de referencia para tomar una decisión terapéutica en relación con el colesterol no HDL es de 0.8 mmol/L (30 mg/100 mi) mayor que los de lipoproteínas de baja densidad.

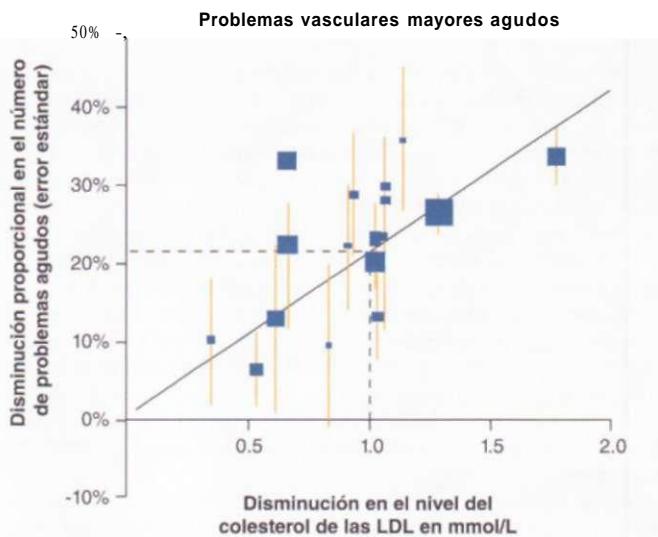
Un cuerpo de indicios extenso y creciente apoya la eficacia del tratamiento energético de la dislipidemia. La adición de farmacoterapia a las medidas alimentarias y otras de tipo no farmacológico reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con ateroesclerosis coronaria establecida y en individuos que no han sufrido coronariopatía previa (fig. 235-3). Las normas carecen de estudios clínicos que proporcionen bases, de manera que el médico puede ejercer su juicio clínico al tomar decisiones terapéuticas en cada paciente.

No parece que los tratamientos reductores de LDL ejerzan un efecto beneficioso sobre los acontecimientos cardiovasculares mediante una "regresión" importante de las lesiones obstrutivas coronarias. En el mejor de los casos, los estudios de reducción de lípidos supervisados con angiografía revelan reducción discreta de las estenosis coronarias en el periodo en que se efectuaron. Sin embargo, estos mismos estudios registran de manera constante disminuciones considerables del número de episodios coronarios, lo que indica que el mecanismo del beneficio del descenso de los lípidos no requiere un alivio sustancial de las estenosis ya establecidas. Más bien, el efecto beneficioso parece derivar de la "estabilización" de las lesiones ateroscleróticas, sin involución de la estenosis. Esta estabilización de las lesiones y reducción acompañante de los episodios coronarios podría ser consecuencia de la pérdida de lípidos por la placa o de una influencia favorable en la biología de la aterogénesis, expuesta antes en este capítulo. Además, como las lesiones mensurables pueden sobresalir hacia la pared, en lugar de hacia la luz, la pérdida de tamaño de estas placas podría no ser visible en las angiografías. El beneficio constante de la disminución de LDL por medio de inhibidores de la reductasa de coenzima A (HMG-CoA) del hidroxi-3-metilglutarilo (estatinas) observado en muchos grupos de riesgo, pudiera depender no sólo de los efectos beneficiosos en el perfil de lípidos, sino en la modulación directa de las características biológicas de la placa, independientemente de la acción hipolipemianta.

Una nueva categoría de fármacos hipolipemiantes (que disminuyen LDL) aminora la absorción de colesterol en la zona proximal del intestino delgado, al actuar preferentemente en el transportador de colesterol de enterocitos y se le ha dado el nombre de proteína 1 similar a la de Niemann-Pick C1 (Niemann-Pick C<sub>1</sub>-like 1 protein, NPC1L1). El inhibidor de NPC1L1, ezetimibe, es un complemento útil de las terapias actuales para alcanzar los objetivos en lo que toca a LDL; sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con pruebas de investigaciones en seres humanos de que dicho producto sea beneficioso en el tratamiento de las coronariopatías.

Es posible que el mecanismo por el cual los niveles de LDL altos estimulan la aterogénesis incluya la modificación oxidativa; por tal razón, algunos estudios han investigado la posibilidad de que la administración de vitaminas antioxidantes disminuya los problemas agudos de CHD. En estudios clínicos rigurosos y perfectamente comparativos no se ha demostrado que la administración de vitaminas antioxidantes mejore los resultados, en el caso de CHD. Por esa razón, las pruebas actuales no refuerzan el uso de las vitaminas mencionadas para tal indicación.

El empleo clínico de estrategias farmacológicas eficaces para disminuir los niveles de LDL ha disminuido en grado extraordinario los trastornos cardiovasculares agudos, pero incluso su utilización óptima en investigaciones en seres humanos sólo evita una pequeña fracción de tales puntos finales. Por ese motivo, otros aspectos del perfil de lípidos se han vuelto objetivos interesantes para explorar la carga residual de las enfermedades cardiovasculares que persiste a pesar de la disminución intensiva de LDL. Por tal razón, en la época "posestatínicos" los individuos con niveles de LDL que están en el rango "de beneficio" o por debajo del mismo, suelen tener como manifestaciones iniciales síndromes coronarios agudos. Los niveles bajos de HDL siguen siendo un problema prevalente en personas con arteriopatía coronaria. Los niveles sanguíneos de dichas lipoproteínas de alta densidad varían en sentido inverso al de los triglicéridos y no se ha dilucidado la participación independiente de estos últimos como factor de peligro cardiovascular. Por las razones expuestas, las estrategias para incrementar el nivel de HDL han surgido como el próximo objetivo importante por alcanzar en el tratamiento de la dislipidemia. La pérdida ponderal y la actividad física pueden incrementar



**FIGURA 235-3.** Las medidas hipolipemiantes disminuyen la frecuencia de problemas coronarios agudos, tal como se refleja en esta gráfica, en que se observa la disminución de problemas cardiovasculares mayores, en función del nivel de LDL en un compendio de investigaciones clínicas con estatínicos. (Con autorización de CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005.) Se han añadido los estudios The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT), e Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL).

el nivel de HDL. El ácido nicotínico y en particular combinado con los estatinas, puede incrementar en forma neta el nivel de dichas lipoproteínas. Los datos de algunas investigaciones clínicas refuerzan la eficacia del ácido nicotínico para disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, aspectos difíciles que persisten son la hiperemia facial y el prurito y que ponen a prueba la aceptación del paciente incluso con las mejores formas posológicas de dicho ácido. La identificación del receptor de ácido nicotínico en la superficie celular pudiera acelerar el conocimiento de sus mecanismos de acción y así ser el punto de partida en la creación de nuevas estrategias para incrementar el nivel de lipoproteínas de alta densidad.

Otro recurso posible para disminuir el riesgo cardiovascular sería el uso de agonistas de receptores nucleares que incrementaran los niveles de HDL. Esta acción pudiera lograrse de manera eficaz con los agonistas del receptor activado proliferador de peroxisoma alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*, PPAR- $\alpha$ ) (al incrementar la transcripción de su principal apolipoproteína, AI) y reducir los niveles de triglicérido (al disminuir la transcripción de apolipoproteína CIII, inhibidora de la lipoproteinlipasa y con ello aumentar la catabolía de lipoproteínas con abundante triglicérido). Los estudios con los agonistas de PPAR- $\alpha$  y  $\gamma$  en la esfera cardiovascular han generado resultados ambivalentes hasta la fecha. Otros productos en fase de obtención clínica mejoran los niveles de HDL al inhibir la proteína de transferencia del éster de colesterol. Están en marcha investigaciones en humanos que intentan valorar la eficacia de tal estrategia para mejorar el nivel de HDL y con ello el pronóstico de los enfermos.

**Hipertensión** (Véase también el cap. 241.) Existen numerosos resultados epidemiológicos que apoyan la relación entre la hipertensión y riesgo de ateroesclerosis; además, la evidencia clínica ha establecido que el tratamiento farmacológico de la hipertensión reduce el riesgo de ictus, insuficiencia cardiaca y episodios de coronariopatía.

**Diabetes mellitus, resistencia insulínica y síndrome metabólico.** (Véase también el cap. 338.) La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus mueren por ateroesclerosis<sup>y</sup> sus complicaciones. En la población estadounidense, el envejecimiento y obesidad constituyen las causas principales de epidemia de diabetes mellitus tipo 2 (no insulinodependiente). En pacientes con diabetes tipo 2, el perfil anormal de las lipoproteínas que acompaña a la resistencia insulínica, conocido como *dislipidemia diabética*, explica en parte el riesgo cardiovascular elevado. Si bien los diabéticos suelen tener una concentración de colesterol de LDL casi promedio, las partículas de LDL tienden a ser más pequeñas y densas y, por lo tanto, más aterógenas. Otras características de dis-

lipidemia diabética son las HDL reducidas y triglicéridos elevados. La obesidad, resistencia insulínica y dislipidemia suelen acompañarse de hipertensión. De hecho, las normas de ATP III en la actualidad reconocen a este grupo de factores de riesgo y ofrecen criterios para el diagnóstico del "síndrome metabólico" (cuadro 235-3). A pesar de la preocupación legítima en cuanto a si los componentes agrupados entrañan mayor riesgo que un solo componente, el concepto de síndrome metabólico posee enorme utilidad clínica.

Uno de los objetivos terapéuticos en estos pacientes es corregir las causas de fondo, incluidas la obesidad y la vida sedentaria, estableciendo cambios terapéuticos en el estilo de vida. Las normas de ATP III explican paso a paso el plan para instaurar estos cambios, que deben ser simultáneos al tratamiento de los factores de riesgo concomitantes. Ha sido mucho más difícil demostrar el hecho de que el control glucémico estricto reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares de la diabetes que sus beneficios conocidos sobre las complicaciones microvasculares como retinopatía o nefropatía. Al no contar con pruebas claras de que el control glucémico estricto reduce el riesgo coronario en pacientes con el tipo 2, es todavía más importante atender otros aspectos del riesgo en esta población de enfermos. En este sentido, innumerables investigaciones en seres humanos, que incluyen el reciente *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) centrado específicamente en la población de diabéticos, demostró de manera inequívoca beneficio de la administración del inhibidor de reductasa de HMG-CoA en los diabéticos dentro de todos los rangos de niveles de colesterol de las LDL. El *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT) demostró que el gemfibrozilo, agonista de PPAR-ct, disminuyó la frecuencia de CHD y de accidente vascular cerebral en una población de varones, de los cuales muchos tenían signos del síndrome metabólico. El reciente *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) no alcanzó su punto final primario de disminuir la frecuencia de muerte por CHD o de infarto no fatal del miocardio, pero sí indicó una disminución significativa en un punto final compuesto del total de trastornos cardiovasculares agudos. En forma similar, un estudio de puntos finales cardiovasculares en diabéticos, en que se probó la pioglitazona, agonista de PPAR gamma, no alcanzó sus puntos finales primarios multipartitos, pero sí señaló una disminución significativa en el punto final compuesto secundario de la mortalidad de todas las causas, el infarto no mortal del miocardio y en el accidente vascular cerebral. Ante el beneficio constante que generó en las poblaciones de diabéticos el tratamiento con estatinas y los resultados equívocos (hasta el momento) de los agonistas de PPAR, la declaración actual de la *American Diabetic Association* de que hay que pensar en el uso de los estatinas en diabéticos que tengan más de 40 años de edad, con un nivel de colesterol de 135 mg o mayor, al parecer está totalmente justificado. La metformina, entre los hipoglucemiantes orales, también ha generado las mismas pruebas para disminuir la frecuencia de episodios cardiovasculares agudos.

Los diabéticos al parecer obtienen beneficios especiales de las estrategias antihipertensivas que bloquean la acción de la angiotensina II. Por consiguiente, el esquema antihipertenso en pacientes con síndrome metabólico debe incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina siempre que sea posible. En la mayoría de estos individuos será necesario administrar varios antihipertensivos para lograr la presión ideal según la *American Diabetes Association*, que es de 130/80 milímetros de mercurio.

**CUADRO 235-3 IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO:  
CUALESQUIERA DE LOS TRES FACTORES DE RIESGO**

Factores de riesgo	Concentraciones definidas
<b>Obesidad abdominal*</b>	
Varones (circunferencia de la cintura)*	>102 cm (>40 pulg)
Mujeres	>80 cm (>35 pulg)
<b>Triglicéridos</b>	>1.7 mmol/L (>150 mg/100 ml)
<b>Colesterol HDL</b>	
Varones	<1 mmol/L (<40 mg/100 ml)
Mujeres	<1.3 mmol/L (<50 mg/100 ml)
<b>Presión arterial</b>	2 130/85 mmHg
<b>Glucosa en ayuno</b>	>6.1 mmol/L (>110 mg/100 ml)

\* El sobrepeso y obesidad se relacionan con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. No obstante, la presencia de obesidad abdominal se correlaciona más con factores de riesgo metabólicos que con la elevación del índice de masa corporal (BMI). Por tanto, se recomienda la medición de la circunferencia de la cintura para identificar el componente del índice de masa corporal del síndrome metabólico.

\* Los pacientes varones pueden desarrollar múltiples factores de riesgo cuando la circunferencia de la cintura presenta incremento marginal (p. ej., 94 a 102 cm). Tales pacientes pueden tener factores genéticos que contribuyan a la resistencia a la insulina. Se beneficiarán de cambios en el estilo de vida, al igual que los varones con incrementos notables en la circunferencia de la cintura.

**Sexo masculino/posmenopausia.** Los estudios de observación efectuados durante decenios confirman el exceso de riesgo coronario de varones, en comparación con las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, tras la menopausia, el riesgo coronario femenino se acelera. Al menos una parte de la aparente protección contra la cardiopatía isquémica de que goza la mujer premenopáusica se debe a que sus concentraciones de colesterol HDL son relativamente más elevadas que las de los varones. Tras la menopausia, estas concentraciones de HDL disminuyen, al tiempo que aumenta el riesgo coronario. La administración de estrógenos reduce el colesterol LDL y eleva el colesterol HDL, modificaciones que reducen el riesgo coronario.

En varios estudios tanto experimentales como de observación se encontró que el tratamiento con estrógenos quizás reduzca el riesgo coronario. No obstante, muchos estudios clínicos recientes no han podido demostrar el beneficio neto de los estrógenos combinados con progestágenos en cuanto al riesgo coronario. En el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) (Estudio sobre tratamiento sustitutivo con estrógenos/progestágenos y el corazón), las mujeres posmenopáusicas que sobrevivieron a infarto agudo de miocardio se dividieron en dos grupos: uno recibió una combinación de estrógenos y progestágenos y otro placebo. En este estudio no se demostró una reducción global de la recurrencia de eventos coronarios entre las mujeres que recibieron tratamiento activo. De hecho, al principio de los cinco años que duró este estudio se observó cierta tendencia a que aumentaran los episodios vasculares entre las mujeres que recibieron tratamiento. El seguimiento prolongado de este estudio tampoco demostró mayores beneficios en el grupo que recibió tratamiento. La parte del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) que utilizó un esquema similar de estrógenos combinados con progestágenos se suspendió por el peligro reducido pero significativo de episodios cardiovasculares, ictus y cáncer mamario. El componente del estudio WHI de estrógenos sin progestágenos (realizado en mujeres sin útero) se interrumpió temprano por el incremento en la frecuencia de accidentes vasculares cerebrales y porque no brindó protección contra infarto del miocardio o muerte por CHD durante el lapso de observación de siete años. El número excesivo de episodios cardiovasculares agudos en tales investigaciones quizás fue consecuencia de un incremento en la frecuencia de tromboembolia (cap. 342). Los médicos deben obtener información de las mujeres y comparar el peligro pequeño pero evidente de CHD con la combinación de estrógeno y progestágeno y compararlos con los beneficios que se obtienen en el cuadro de síntomas posmenopáusicos y en la osteoporosis, y en tal decisión interverán preferencias personales. Los análisis *post hoc* de estudios por observación sugieren que con la estrogenoterapia en mujeres antes de la menopausia o en un punto cercano a ella, en comparación con las que participaron en WHI, se podrían obtener beneficios en esfera cardiovascular. Por todo lo comentado, la fecha en relación con la menopausia, o la edad en que comience la estrogenoterapia, pudieran ser elementos que influyan en la proporción de riesgo/beneficio.

La ineficacia de la estrogenoterapia para disminuir el riesgo cardiovascular destaca la necesidad de redoblar la atención hacia los factores de riesgo modificables en mujeres. En estudios clínicos recientes hechos con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, las mujeres, cuando se les incluyó, obtuvieron beneficios cuando menos similares a los observados en varones.

**Alteración de la regulación de la coagulación o fibrinólisis.** En último término, la trombosis es la causante de la complicación más grave de la aterosclerosis. La tendencia a formar trombos o a la lisis del coágulo una vez formado puede influir claramente en las manifestaciones de la aterosclerosis. El trombo provocado por el ateroma se rompe y la cicatrización posterior puede facilitar el crecimiento de la placa. Determinadas características individuales podrían influir en la trombosis o en la fibrinólisis, lo que les ha hecho merecedoras de atención como posibles factores de riesgo coronario. Por ejemplo, las concentraciones de fibrinógeno son proporcionales al riesgo coronario y proporcionan información sobre este último, con independencia del perfil de lípidos. Los mayores niveles de fibrinógeno podrían estimular la trombosis. Por ser un reactivo de fase aguda, tal sustancia también puede servir de marcador de inflamación.

La estabilidad de un trombo arterial depende del equilibrio entre los factores fibrinolíticos, como plasmina, y los inhibidores del sistema fibrinolítico, como inhibidor del activador de plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor*, PAI-1). Sin embargo, no se ha demostrado que la concentración plasmática de activador del plasminógeno hístico y de PAI-1 añada información al perfil de lípido para valorar el riesgo cardiovascular. La Lp(a) (cap. 350) quizás modula la fibrinólisis y aunque los individuos con Lp(a) elevado tienen un mayor riesgo coronario, la concentración de esta sustancia no pronostica el riesgo en la población general.

El ácido acetilsalicílico reduce los episodios coronarios en varios contextos. En el capítulo 237 se describe el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable con ácido acetilsalicílico. En el capítulo 238 se revisan las recomendaciones del tratamiento de los síndromes coronarios agudos con ácido acetilsalicílico y en el capítulo 364 se describe la función del ácido acetilsalicílico en la prevención de los episodios isquémicos recurrentes. En la prevención primaria, los resultados de los estudios clínicos muestran que las dosis reducidas de ácido acetilsalicílico (de 81 mg una vez al día o 325 mg cada tercer día) disminuyen el riesgo de padecer el primer infarto del miocardio en varones. El reciente *Women's Health Study* (WHS) indicó que el consumo de 100 mg de ácido acetilsalicílico cada 48 h disminuyó 17% la frecuencia de accidentes vasculares cerebrales, pero no evitó el infarto del miocardio en mujeres. Las directrices actuales de la American Heart Association (AHA) recomiendan consumir ácido acetilsalicílico en bajas dosis (75 a 160 mg/día), en el caso de mujeres con elevado riesgo cardiovascular (>20% de riesgo decenal), en el caso de varones con un riesgo decenal de CHD de 10% o mayor, y en el caso de individuos que toleren ácido acetilsalicílico y que tienen enfermedad cardiovascular establecida pero sin contraindicaciones.

**Homocisteína.** Es muy extensa la bibliografía que indica cierta relación entre la hiperhomocisteinemia y los episodios coronarios. De hecho, varias mutaciones en las enzimas que participan en el acumulo de homocisteína se correlacionan con trombosis y, en algunos estudios, con riesgo coronario. Los estudios prospectivos no han demostrado que la hiperhomocisteinemia desempeñe una función importante en la estratificación del riesgo coronario y tampoco existen resultados de estudios clínicos que demuestren que las acciones para reducir la concentración de homocisteína disminuyan los episodios coronarios. El enriquecimiento de los alimentos con ácido fólico para reducir los defectos del tubo neural ha reducido la concentración de homocisteína en la población general. La concentración de homocisteína se mide únicamente en individuos con ateroesclerosis cuando son jóvenes o cuando ésta es desproporcionada y la finalidad es establecer los factores de riesgo. Los médicos que aconsejan la ingestión de complementos a base de ácido fólico deberán tomar en cuenta que este tratamiento puede enmascarar la anemia perniciosa.

**Inflamación.** Cada vez hay más información clínica de que los indicadores de inflamación se correlacionan con el riesgo coronario. Por ejemplo, las variaciones en la concentración plasmática de proteína C reactiva (CRP), calculada por medio de un análisis altamente sensible, pronostica de manera prospectiva el riesgo de infarto de miocardio. Asimismo, la concentración de CRP se correlaciona con el desenlace de los pacientes con síndromes coronarios agudos. A diferencia de otros factores de riesgo, la CRP añade información de pronóstico a la que se deriva de los factores de riesgo establecidos, como los que se consideran en la puntuación de Framingham (fig. 235-4). La elevación del reactivo de la fase aguda, CRP, refleja en ocasiones únicamente una inflamación sin intervenir directamente en un problema coronario.

Las elevaciones de los reactivos de la fase aguda como fibrinógeno o CRP quizás reflejen la carga ateroesclerótica global, inflamación extravascular o ambas, que provocan la ateroesclerosis o sus complicaciones. En pacientes con riesgo de episodios coronarios probablemente ambos factores contribuyen a la elevación de los indicadores inflamatorios. El tejido adiposo visceral libera citoquinas proinflamatorias que estimulan la producción de CRP y podrían com-

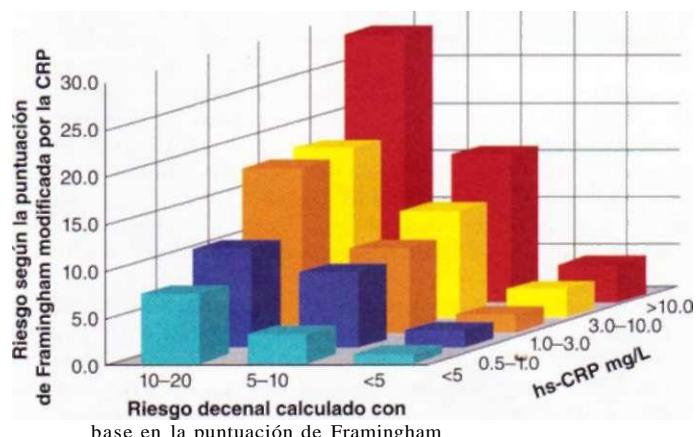


FIGURA 235-4. La utilidad de conocer el nivel de proteína C reactiva (CRP) se suma al valor predictivo de la puntuación de Framingham. hs-CRP, medición de CRP de alta sensibilidad (high sensitivity measurement CRP). (Con autorización de PM Ridker et al: Circulation 109:2818, 2004.)

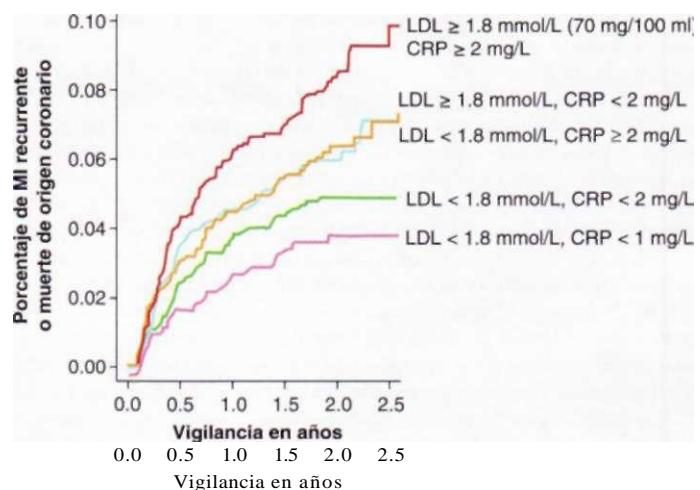


FIGURA 235-5. Pruebas de que las acciones que disminuyen el nivel de LDL y también las antiinflamatorias contribuyen a los beneficios con la administración de estatinas en supervivientes del síndrome coronario agudo. Consultese el texto. hs-CRP, medición de alta sensibilidad de la proteína C reactiva (CRP); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*). (Con autorización de PM Ridker et al: N Engl J Med 352:20, 2005.)

tituir un estímulo extravascular importante para el mayor nivel de marcadores inflamatorios en obesos y en personas con sobrepeso. Por tal razón, los niveles de CRP aumentan con el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) y la disminución ponderal aminorá los niveles de CRP. Los agentes infecciosos también podrían generar estímulos inflamatorios vinculados con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los resultados de investigaciones clínicas recientes, aleatorizadas y con suficiente peso, no corroboran el uso de los antibióticos para disminuir el peligro de cardiopatía.

Pruebas desconcertantes sugieren que la terapia lipopiemante disminuye problemas coronarios agudos en parte al aplacar los aspectos inflamatorios de la patogenia de la ateroesclerosis. El análisis preespecificado de *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) realizado en personas estabilizadas después de síndromes coronarios agudos, indicó que las participantes que alcanzaron niveles de LDL y CRP por debajo de la mediana tuvieron un número menor de problemas cardiovasculares recurrentes que quienes estuvieron por debajo de dicho límite, solamente uno de los tres puntos (fig. 235-5). Los individuos con LDL y CRP por arriba de la mediana fueron los que peor evolución tuvieron. El efecto antiinflamatorio de los estatinas al parecer es independiente de la disminución de LDL, porque las dos variables mencionadas casi no guardaron relación en sujetos individuales en múltiples estudios clínicos.

**Modificación del estilo de Vida.** La prevención de la ateroesclerosis constituye un reto a largo plazo para cualquier profesionista sanitario y para las políticas de salud pública. Tanto los médicos como las organizaciones dedicadas a la asistencia sanitaria deben esforzarse para ayudar a los pacientes a mejorar su perfil de factores de riesgo mucho antes de que la enfermedad ateroesclerótica se manifieste. La acumulación actual de riesgo cardiovascular en jóvenes en algunos grupos minoritarios, constituye un problema particularmente deprimente desde la perspectiva de salud pública.

El plan asistencial para todos los pacientes que acuden al internista debe incluir medidas destinadas a valorar y reducir al mínimo el riesgo cardiovascular. Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre riesgos sanitarios como el hábito de fumar, y proporcionarles ayuda para abandonarlo. De igual forma, deben aconsejar a todos los pacientes sobre los hábitos dietéticos y de ejercicio prudentes para mantener el peso corporal ideal. Los National Institutes of Health y la AHA han recomendado que como mínimo se realicen 30 min de actividad física moderada o intensa todos los días. La obesidad, especialmente la del modelo masculino con acumulación de grasa centrífuga o visceral, contribuye a los elementos del síndrome metabólico (cuadro 235-3). Los médicos deben incitar a sus pacientes para que asuman la responsabilidad de cambiar las conductas relacionadas con los factores de riesgo modificables del desarrollo de ateroesclerosis prematura. El asesoramiento concienzudo e información a los pacientes podrían evitar la necesidad de establecer medidas farmacológicas encaminadas a reducir el riesgo coronario.

**Aspectos de la evaluación de riesgos.** El médico a veces se siente perplejo ante el número cada vez mayor de marcadores de riesgo coronario. Entre los que se miden en sangre periférica está el tamaño de las fracciones de las partículas de LDL y las concentraciones de homocisteína, Lp(a), fibrinógeno, CRP;

PAI-1, mieloperoxidasa y fosfolipasa A, vinculada con lipoproteína, entre otros. En términos generales, los datos de los estudios especializados aportan poca información que la que genera el interrogatorio y la exploración física cuidadosos, en combinación con la cuantificación del perfil de lipoproteínas plasmáticas y la glucemia en ayunas. La medición de CRP de gran sensibilidad pudiera ser la excepción, porque es un método que tiene buenos fundamentos para la predicción de riesgos, es fácil practicarlo y constituye una medición estandarizada; es interesante la estabilidad relativa en sujetos con el paso del tiempo y, de mayor importancia, está la posibilidad de que aporte mayores datos sobre riesgos indicados por mediciones corrientes, como los componentes de la puntuación de riesgos de Framingham (fig. 235-4). Ante la utilidad de medición de alta sensibilidad de CRP para predecir muy diversos resultados importantes en la esfera cardiovascular, el estudio hemático sencillo que se mencionó pudiera ser útil en lo futuro para orientar el tratamiento, particularmente en la fase de prevención primaria. Sin embargo, los consultores actualmente recomiendan el empleo de esta prueba sólo en personas que tienen un riesgo intermedio de sufrir un problema de CHD agudo (10 a 20%, riesgo decenal). Están en marcha estudios en seres humanos que someterán a prueba la hipótesis de que los niveles de CRP orientarán el tratamiento. Los resultados como los de los estudios PROVE-IT (fig. 235-5) sugieren que la CRP pudiera constituir un destino válido del tratamiento, planteamiento que obliga a emprender nuevas investigaciones antes de adoptarlo en forma general.

Han surgido preocupaciones semejantes en cuanto al empleo de estimaciones radiográficas especializadas, de la calcificación de arterias coronarias y la aparición rápida de angiogramas por tomografía computadorizada (*computed tomography angiography*, CTA) de las coronarias. La información acumulada señala que la cantidad de calcio evaluada por dichas técnicas como rayo electrónico (CT) guarda relación con su riesgo coronario; sin embargo, no se ha corroborado que las estimaciones mencionadas del contenido de calcio de una arteria coronaria sean útiles y que sirvan como orientación en el tratamiento, particularmente en personas asintomáticas. Con el multidetector CTA se obtienen imágenes visualmente interesantes de arterias coronarias epicárdicas, pero se necesita una validación rigurosa como marcador de riesgo cardiovascular u orientación del tratamiento. El empleo inapropiado de dichas modalidades imagenológicas estimularía la práctica excesiva de métodos diagnósticos y terapéuticos invasores. La aplicación óptima de las modalidades comentadas como métodos de tamizaje todavía necesita de un periodo de prueba de que su beneficio clínico es producto de su aplicación.

Los progresos en la genética humana han sido muy promisorios para la predicción de riesgo y la individualización de la terapia cardiovascular. Muchos señalamientos han identificado polimorfismos de un solo nucleótido en genes candidatos como elementos de predicción de riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, los resultados de validar los marcadores genéticos de riesgo y la reactividad farmacológica en múltiples poblaciones han sido desalentadores. El advenimiento de tecnología que permite procedimientos de cribado del ancho de un genoma que son rápidos y baratos y la generación de instrumentos bioinformáticos potentes, debe ser el punto de partida para aplicar análisis de

haplotipo y para la identificación no viciada de riesgos y genotipos en reacción a tratamientos en el futuro.

## EL RETO DE LA APLICACIÓN: CAMBIO DE CONDUCTA DEL MÉDICO Y EL PACIENTE

A pesar de que la tasa de mortalidad coronaria ajustada para la edad está disminuyendo, la mortalidad cardiovascular sigue aumentando por el envejecimiento de la población general. La tendencia hacia una mayor ateroesclerosis es muy pronunciada. Los retos para convertir la evidencia actual en hechos prácticos son enormes. Se debe aprender la manera de ayudar a los individuos a que adopten un estilo de vida saludable y aprendan a utilizar las herramientas farmacológicas poderosas y crecientes de la forma más económica y eficaz. Algunos de los obstáculos para instaurar la prevención y tratamiento de la ateroesclerosis basados en la evidencia actual son la economía, educación, conciencia de los médicos y adherencia de los pacientes a los esquemas recomendados. Algunos de los objetivos en el campo del tratamiento de la ateroesclerosis incluirán la aplicación de los conocimientos actuales sobre el manejo de los factores de riesgo y, cuando sea apropiado, la farmacoterapia.

## LECTURAS ADICIONALES

- BAIGENT C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267, 2005
- BERLINER JA, WATSON AD: A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Engl J Med* 353:9, 2005
- GRODSTEIN F et al: Hormone therapy and coronary artery disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 15:35, 2006
- GRUNDY SM et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227, 2004
- et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 112:2735, 2005
- IIBBY P: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Hand-book of Experimental Pharmacology*, S Moncada, EA Higgs (eds), Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006
- , RIDKER PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 48(9 Suppl):A33-46, 2006
- , THEROUX P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111:3481, 2005
- MILLER DT et al: Atherosclerosis: The path from genomics to therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 49:1589, 2007

criterios del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATPIII). En Estados Unidos, el síndrome metabólico es menos frecuente en afroestadounidenses varones, pero más frecuente en mujeres mexicoestadounidenses. Con base en los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, la prevalencia del síndrome metabólico ajustada según las edades en Estados Unidos es de 34% para los varones y 35% para las mujeres. En Francia, la cohorte de 30 a 64 años de edad presenta una prevalencia <10% para cada sexo, si bien 17.5% están afectados entre los 60 y 64 años. La industrialización creciente a nivel mundial se acompaña de cifras cada vez mayores de obesidad, que según cálculos, aumenta extraordinariamente la prevalencia del síndrome metabólico, en particular cuando la población envejece. Además, la prevalencia y la intensidad cada vez mayores de la obesidad en niños constituyen signos preliminares del síndrome metabólico en poblaciones más jóvenes.

La distribución por frecuencia de los cinco componentes del síndrome en la población estadounidense (NHANES III) se resume en la figura 236-1. La mayor circunferencia abdominal predomina en mujeres, en tanto que son más frecuentes en varones los niveles de triglicéridos >150 mg/100 ml en ayunas, y la hipertensión arterial.

## FACTORES DE RIESGO

**Sobrepeso/obesidad.** En los comienzos del siglo XX se planteó la primera descripción del síndrome metabólico, pero la epidemia mundial de sobre peso/obesidad ha sido el elemento que impulsó la identificación más reciente del

## 236 Síndrome metabólico

Robert H. Eckel

El síndrome metabólico (síndrome X o de resistencia a la insulina) incluye un cúmulo de anormalidades metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (*cardiovascular disease*, CVD) y de diabetes mellitus (DM). Los criterios para calificarlo han evolucionado desde la definición original hecha en 1998 por la Organización Mundial de la Salud y ello traduce el número cada vez mayor de evidencias clínicas y de análisis hechos en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales. Los signos principales del síndrome incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL), hipercolesterolemia e hipertensión (cuadro 236-1).

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

 La prevalencia del síndrome metabólico varía de una nación a otra y ello refleja en parte la edad y la composición étnica de las poblaciones estudiadas, y de los criterios diagnósticos aplicados. En términos generales, la prevalencia de dicho síndrome aumenta con el envejecimiento. La prevalencia mayor registrada a nivel mundial corresponde a los indígenas estadounidenses y en ellos, en promedio, 60% de las mujeres de 45 a 49 años y 45% de los varones de la misma categoría de edad, cumplen con los

NCEP:ATPIII 2001

## Tres de los elementos siguientes, o más:

Obesidad central (abdominal): circunferencia abdominal >102 cm (varones), >88 cm (mujeres)

Hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos al 50 mg/100 ml o fármacos específicos

Menor nivel de colesterol de la HDL: <40 mg/100 ml y <50 mg/100 ml, respectivamente, o fármaco específico

Hipertensión: presión arterial >130 mm de tensión sistólica o >85 mm de tensión diastólica o fármaco específico

Glucosa plasmática en el ayuno >100 mg/100 ml o fármaco específico o diabetes de tipo 2 diagnosticada previamente

Criterios de IDF en cuanto a adiposidad central<sup>a</sup>

## Circunferencia abdominal

Varones	Mujeres	Etnias
≥94 cm	≥80 cm	Europeas, africanas subsaharianas, Oriente y Cercano Oriente
≥90 cm	≥80 cm	Sudeste asiático, chinos y etnias de América del Sur y del Centro
≥85 cm	≥90 cm	Japoneses

## Dos o más de los factores siguientes:

Triglicéridos en el ayuno >150 mg/100 ml o fármaco específico

Colesterol de las HDL <40 mg/100 ml y <50 mg/100 ml en varones y mujeres, respectivamente, o fármaco específico

Presión arterial >130 para la sistólica o >85 mm para la diastólica o diagnóstico previo o fármaco específico

Glucosa plasmática en el ayuno 200 mg/100 ml o diabetes de tipo 2 diagnosticada previamente

<sup>a</sup> En el análisis presente se utilizaron las siguientes cifras límites de circunferencia abdominal: varones de raza blanca ≥94 cm; varones afroestadounidenses, 294 cm; varones mexicoadestadounidenses 290 cm; mujeres de raza blanca >80 cm; mujeres afroestadounidenses 280 cm; mujeres mexicoadestadounidenses, >80 cm. En el caso de participantes del rubro denominado "otra raza-multirracial" se utilizaron cifras límite alguna vez basadas en puntos de corte europeos (294 cm respecto a varones y 280 cm para mujeres), y alguna vez basadas en puntos de corte del sur de Asia (290 cm para varones y 280 cm para mujeres). En el caso de participantes calificados como "otras etnias de extracción hispánica" se utilizaron las cifras límite de IDF en cuanto a etnias de América del Sur y del Centro.

Abreviaturas: NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; IDF, International Diabetes Foundation; HDL, lipoproteína de alta densidad.

**Envejecimiento.** El síndrome en cuestión afecta a 44% de la población estadounidense mayor de 50 años. Un porcentaje mayor de mujeres con más de 50 años tienen el síndrome, en comparación con los varones. En muchas poblaciones a nivel mundial, se observa la dependencia que la prevalencia del síndrome tiene de la edad.

**Diabetes mellitus.** La DM está incluida en las definiciones del síndrome metabólico tanto de NCEP como de la International Diabetes Foundation (IDF). Se ha estimado que la mayoría de los pacientes (en promedio, 75%) con diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT) tienen dicho síndrome. La presencia de esta entidad en las poblaciones mencionadas depende de una mayor prevalencia de CVD, en comparación con personas con diabetes de tipo 2 o IGT, sin el síndrome.

**Cardiopatía coronaria.** La prevalencia aproximada del síndrome metabólico en personas con cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) es de 50%, y la prevalencia con dicha cardiopatía en su forma precoz es de 37% (personas de 45 años o menores), particularmente en mujeres. Con la rehabilitación cardíaca adecuada y los cambios en el modo de vida (p. ej., nutrición, actividad física, disminución ponderal y en algunos casos el uso de fármacos), es posible disminuir la prevalencia del síndrome.

síndrome. La adiposidad abdominal (central) es el signo patognomónico del síndrome y traduce el hecho de que la prevalencia del mismo depende de la relación íntima entre la circunferencia abdominal y la mayor adiposidad. Sin embargo, a pesar de la importancia de la obesidad, algunas personas con peso normal también pueden mostrar resistencia a la insulina y tener el síndrome.

**Vida sedentaria.** La inactividad física es un factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y de la mortalidad que conllevan. Muchos componentes del síndrome se vinculan con la vida sedentaria, como serían el incremento del tejido adiposo (predominantemente abdominal); la disminución del nivel de colesterol HDL y una tendencia a la hipertrigliceridemia, la mayor presión arterial y la hiperglucemia en personas genéticamente susceptibles. En comparación con personas que miraron la televisión o los videos o utilizaron su computadora por menos de 1 h al día, las que realizaron las actividades mencionadas por más de 4 h diarias tuvieron un riesgo dos veces mayor de presentar el síndrome metabólico.

**Lipodistrofia.** Los trastornos lipodistróficos, en términos generales, se vinculan con el síndrome metabólico. Las formas genética (p. ej., la lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip, la lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan) y adquirida (p. ej., la vinculada con virus de VIH en personas tratadas con antirretrovíricos de alta eficacia) pueden originar enorme resistencia a la insulina y a muchos de los componentes del síndrome metabólico.

## CAUSAS

**Resistencia a la insulina.** La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la resistencia a la insulina, causada por un defecto no totalmente esclarecido en la acción de dicha hormona (cap. 338). El comienzo de la resistencia mencionada es antecedido de hiperinsulinemia posprandial, seguido de hiperinsulinemia en el ayuno y por último hiperglucemias.

Un elemento temprano e importante que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina es la abundancia de ácidos grasos circulantes (fig. 236-2). Los ácidos grasos libres (*free fatty acids*, FFA) unidos a la albúmina plasmática provienen predominantemente de las reservas de triglicéridos de tejido adiposo y son liberados por la lipasa hormonosensible. Los ácidos grasos también son producidos por medio de lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos en tejidos, por acción de la lipasa de lipoproteína (*lipoprotein lipase*, LPL). La insulina media la acción antilipolítica y la estimulación de LPL en tejido adiposo. Como aspecto destacable, la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo constituye la vía más sensible de la acción de la hormona. De este modo, al surgir resistencia a la insulina, el incremento de la lipólisis genera más ácidos grasos y ello a su vez disminuye el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de ácidos grasos incrementa la disponibilidad del sustrato y genera resistencia a la insulina al modificar las señales ulteriores. Los ácidos grasos disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina y se acumulan en la forma de triglicéridos en músculos de fibra estriada y miocardio, en tanto que en el hígado aumenta la producción de glucosa y la acumulación de triglicéridos.

La hipótesis de la agresión oxidativa (estrés) permite contar con una teoría unificadora del envejecimiento y la predisposición al síndrome metabólico. En investigaciones hechas en sujetos insulinoresistentes obesos o con diabetes de tipo 2, en los hijos de pacientes de diabetes de tipo 2 y en los ancianos, se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa de mitocondria que permitió la acumulación de triglicéridos y moléculas lípidas similares en el músculo. La acumulación de lípidos en el músculo se vinculó con la resistencia a la insulina.

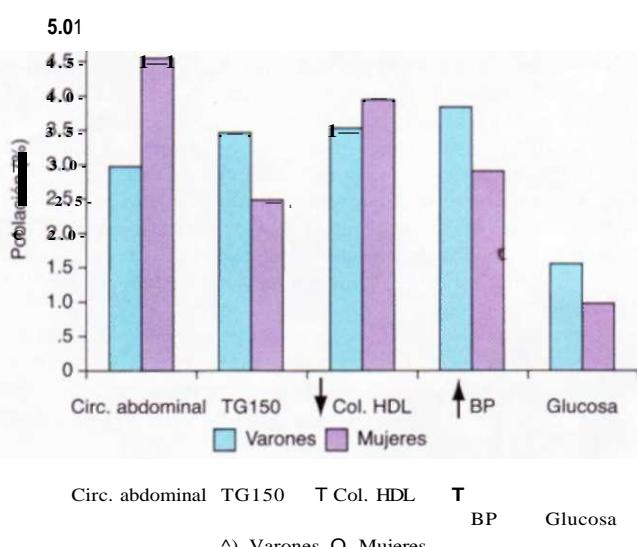
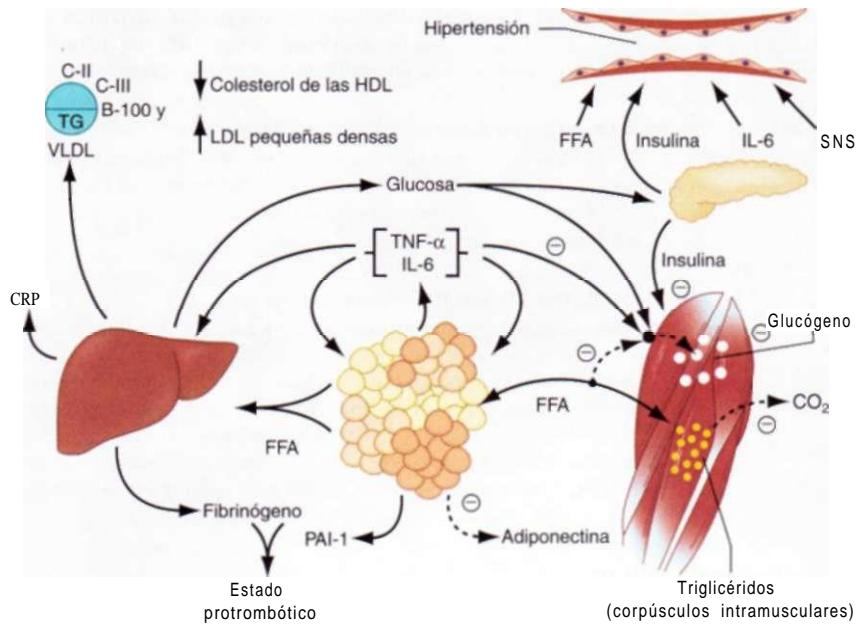


FIGURA 236-1. Prevalencia de los componentes del síndrome metabólico según datos del NHANES III. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TG, triglicérido; HDL, lipoproteínas de alta densidad; BP, presión arterial (bloodpressure); Col. HDL, colesterol (cholesterol) de las HDL. (Con autorización de ES Ford et al: JAMA 287:356,2002.)



**FIGURA 236-2. Fisiopatología del síndrome metabólico.** Los ácidos grasos libres (FFA) son liberados abundantemente a partir de la masa total de tejido adiposo. En el hígado, la presencia de dichos ácidos hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secretan lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las anomalías concomitantes en los lípidos/lipoproteínas incluyen disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un incremento en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa mediada por dicha hormona. Otros defectos coexistentes comprenden disminución en el fraccionamiento de glucosa para formar glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos (TG). Los incrementos en la glucosa circulante y en cierta medida, de FFA, hacen que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última puede hacer que se intensifique la reabsorción de sodio y también aumente la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y contribuya a la hipertensión y que aumenten los niveles de FFA circulantes. El estado proinflamatorio se sobreañade y contribuye a la resistencia a la insulina generada por el exceso de los FFA. La mayor secreción de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) generado por adipocitos y macrófagos derivados de monocitos intensifican la resistencia a la insulina y a lipólisis de los depósitos de triglicéridos en tejido adiposo, se transforma en FFA circulante. IL-6 y otras atocinas también intensifican la producción de glucosa por el hígado, la producción de VLDL por dicha glándula y la resistencia a la insulina en los músculos. Las atocinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1) por adipocitos, todo lo cual origina un estado protrombótico. Los niveles mayores de citocinas circulantes también estimulan la producción de proteína C reactiva por el hígado (CRP). La menor producción de la adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina, también es parte del síndrome metabólico. (Con autorización de Ecke et al. y de Elsevier.)

**Incremento de la circunferencia abdominal.** En el síndrome metabólico la circunferencia abdominal es un componente importante de los criterios diagnósticos recientes y aplicados a menudo. Sin embargo, la medición de tal circunferencia no permite diferenciar con certeza entre una gran cintura por incremento en el tejido adiposo subcutáneo, y la grasa visceral; tal diferenciación obliga a utilizar tomografía computadora (computed tomography, CT) o imágenes por resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI). Al aumentar el tejido adiposo en vísceras, los FFA provenientes de tal tejido se canalizan al hígado. Por otra parte, el incremento en la grasa subcutánea abdominal hace que se liberen productos de lipólisis a la circulación general y se eviten efectos más directos en el metabolismo del hígado. Los aumentos relativos en el tejido adiposo visceral en comparación con el subcutáneo, con aumento de la circunferencia abdominal en asiáticos y hindúes asiáticos, pudiera explicar la prevalencia mayor del síndrome en tales poblaciones, en comparación con varones afroestadounidenses en quienes predomina la grasa subcutánea. Es posible también que la grasa visceral constituya un marcador de FFA posprandiales excesivos en la obesidad, aunque no el origen de tales ácidos grasos.

**Dislipidemia.** (Consultar también el cap. 350.) En términos generales, la llegada de FFA al hígado se acompaña de una mayor producción de lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL) con abundantes triglicéridos y que contienen apoB. La participación de la insulina en tal proceso es compleja, pero la *hipertrigliceridemia* es un marcador excelente del cuadro de resistencia a la insulina.

La otra perturbación de lipoproteínas importantes en el síndrome metabólico es la *disminución del nivel de colesterol de las HDL*; tal disminución es consecuencia de cambios en la composición y el metabolismo de HDL. En presencia de hipertrigliceridemia, la disminución del contenido de colesterol de las HDL es consecuencia de un menor contenido de éster de colesterol del centro lipoproteínico, en combinación con alteraciones mediadas por la proteína de transferencia de dicho éster en triglicéridos, de tal manera que las partículas se tornan pequeñas y densas. Dicho cambio en la composición de lipoproteínas también origina una mayor eliminación de HDL desde la circulación. Las relaciones de tales cambios de HDL con la resistencia a la insulina posiblemente sean indirectas, y surjan concertadamente con las modificaciones en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Además de HDL, se modifica la composición de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL). Cuando el nivel de triglicéridos séricos en el ayuno es mayor de 2.0 mM (en promedio, 180 mg/100 ml) casi siempre predominan las lipoproteínas de baja densidad densas pequeñas. Dichas lipoproteínas de baja densidad pequeñas, según expertos, son más aterógenas. Pueden ser tóxicas para el endotelio y transitar a través de la membrana basal de dicha capa y adherirse a los glucosaminoglucanos. También muestran una mayor susceptibilidad a la oxidación y a ligarse selectivamente a receptores antioxidantes que están en los macrófagos derivados de monocitos. Las personas con un incremento en el nivel de las partículas de LDL densas pequeñas e hipertrigliceridemia también tienen un mayor contenido de colesterol de las subfracciones VLDL1 y VLDL2; esta partícula de VLDL relativamente rica en colesterol también puede contribuir al riesgo aterógeno en individuos con el síndrome metabólico.

**Intolerancia a la glucosa.** (Véase también el cap. 338.) Los defectos en la acción de la insulina hacen que disminuya la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado y el riñón y haya una menor captación y metabolismo de dicho carbohidrato en tejidos sensibles a la insulina como el músculo y la grasa corporal. La relación entre el trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) o de la tolerancia a dicho carbohidrato (IGT) y la resistencia a la insulina ha sido un hecho perfectamente corroborado en estudios en seres humanos, primates y roedores. Para compensar los defectos en la acción de la insulina, es necesario modificar la secreción, la eliminación (o ambos fenómenos) de la hormona, para lograr la euglucemía sostenida. Por último, si es ineficaz dicho mecanismo compensador, por defectos en la secreción de insulina, el resultado sería una "progresión" partiendo de IFG, IGT o ambas, hasta llegar a la diabetes mellitus.

**Hipertensión.** Es un hecho confirmado la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión. Como aspecto paradójico, en situaciones normales fisiológicas la insulina es un vasodilatador que ejerce efectos secundarios en la reabsorción de sodio por el riñón. A pesar de todo, en el marco de la resistencia a ella, se pierde su efecto vasodilatador, pero se conserva el efecto renal en la reabsorción de sodio. Este último fenómeno aumenta en sujetos de raza blanca con el síndrome metabólico, pero no en africanos ni en asiáticos. La insulina también intensifica la actividad del sistema nervioso simpático, efecto que también puede conservarse dentro del marco de la resistencia a ella. Por último, la resistencia a la insulina se caracteriza por los trastornos y disminución específicos de vías en las señales de 3-cinasa de fosfatidilinositol. En el endotelio ello puede originar un desequilibrio entre la producción de óxido nítrico y la secreción de endotelina 1, de tal forma que disminuya la corriente sanguínea. Los mecanismos anteriores son simplemente preliminares y provocadores, pero cuando se evalúa la acción de la insulina con base en los niveles de la hormona en el ayuno o por la llamada Evaluación de Modelo de Homeostasis (*Homeostasis Model Assessment*, HOMA), la resistencia a dicha hormona contribuye en muy poca medida a la mayor prevalencia de la hipertensión en el síndrome metabólico.

**Citocinas proinflamatorias.** Los incrementos en las citocinas proinflamatorias, que incluyen interleucina (IL) 1, IL-6, IL-18, resistina, factor de necrosis

tumoral (*tumor necrosis factor, TNF*) alfa y proteína C reactiva (*C-reactive protein, CRP*), reflejan su producción excesiva en la mayor masa de tejido adiposo (fig. 236-2). Los macrófagos provenientes de tejido adiposo pudieran ser las fuentes primarias de citocinas proinflamatorias a nivel local, y en la circulación general. Sin embargo, en tales citocinas no se conoce con certeza la fracción de la resistencia insulínica causada por los efectos paracrinos en comparación con los endocrinos.

**Adiponectina.** La sustancia en cuestión es una citocina antiinflamatoria producida exclusivamente por adipocitos. Ella intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchas etapas del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el índice de producción de glucosa. En los músculos, la adiponectina intensifica el transporte de glucosa y también la oxidación de ácidos grasos en parte por activación de la cinasa de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate, AMP*). El nivel de adiponectina disminuye en el síndrome metabólico. No se ha dilucidado la contribución relativa que hace la deficiencia de adiponectina (en comparación con la abundancia excesiva de citocinas proinflamatorias) en el síndrome mencionado.

#### CUADRO CLÍNICO

**Síntomas y signos.** En forma típica, el síndrome metabólico no se acompaña de síntomas. En la exploración física puede haber mayor circunferencia abdominal y aumento del nivel de la presión arterial. La presencia de uno o ambos signos debe alertar al clínico a buscar otras anomalías bioquímicas que pueden vincularse con el síndrome comentado. Con menor frecuencia, en la exploración se identifica lipoatrofia o acantosis nigricans. Los signos físicos mencionados acompañan típicamente a la resistencia intensa a la insulina, razón por la cual cabe esperar que surjan otros componentes del síndrome comentado.

#### Enfermedades coexistentes

• ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. El riesgo relativo de que surjan CVD de comienzo reciente en sujetos con el síndrome metabólico en caso de no haber diabetes, es de 1.5 a tres veces, en promedio. En el estudio de seguimiento durante ocho años de varones y mujeres en la etapa media de la vida en el *Framingham Offspring Study (FOS)*, el riesgo de origen poblacional (atribuible) de que los pacientes con el síndrome metabólico terminaran por mostrar CVD fue de 34% en varones y de 16% en mujeres. En la misma investigación, la presencia del síndrome metabólico y la diabetes anticiparon la aparición de accidentes vasculares cerebrales isquémicos, con un mayor peligro para pacientes del síndrome, que los que tenían la diabetes sola (19 en comparación con 7%), particularmente en mujeres (27 en comparación con 5%). Las personas con el síndrome también están más expuestas a vasculopatías periféricas.

**DIABETES DE TIPO 2.** En forma global, el riesgo de que surja diabetes tipo 2 en individuos con el síndrome metabólico aumenta tres a cinco veces. En el seguimiento del estudio FOS durante ocho años, en varones y mujeres en etapa intermedia de la vida, el riesgo de presentar diabetes de tipo 2 atribuible a la población fue de 62% en varones y 47% en mujeres.

**Otros trastornos Coexistentes.** Además de los signos específicos que integran el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina se acompaña de otras alteraciones en esa esfera. Incluyen incrementos en el nivel de apoB y C III, ácido úrico, factores protrombóticos (fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno 1), viscosidad sérica, dimetilarginina asimétrica, homocisteína, número de leucocitos y citocinas proinflamatorias, CRP, microalbuminuria, esteatosis hepática no alcohólica (*nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD*), esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis, NASH*), ambas entidades juntas, síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovarian syndrome, PCOS*) y apnea obstructiva del sueño (*obstructive sleep apnea, OSA*).

**ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.** (Véase también el cap. 303.) La esteatosis hepática es relativamente frecuente. Sin embargo, en la NASH, coexisten la acumulación de triglicéridos y la inflamación. La NASH afecta a 2 a 3% de la población estadounidense y de otros países del mundo occidental. Al incrementarse la prevalencia de sobrepeso/obesidad y del síndrome metabólico, la NASH se ha tornado una de las causas más frecuentes de hepatopatía terminal y carcinoma hepatocelular.

**HIPERURICEMIA.** (Véase también el cap. 353.) La hiperuricemia traduce defectos en la acción de la insulina en la reabsorción de ácido úrico por parte de túbulos renales, en tanto que el incremento de la dimetilarginina asimétrica,

inhibidor endógeno de la sintasa de óxido nítrico, se vincula con la disfunción endotelial. La microalbuminuria también puede ser causada por alteraciones en la fisiopatología endotelial en un estado de resistencia a la insulina.

#### SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

(Véase también el cap. 341.) El síndrome en cuestión (PCOS) acompaña muy frecuentemente al síndrome metabólico y su prevalencia va de 40 a 50%. Las mujeres con PCOS tienen una posibilidad dos a cuatro veces mayor de presentar el síndrome, en comparación con aquellas sin el ovario poliquístico.

#### APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.

(Véase también el cap. 28.) La apnea mencionada suele acompañar a la obesidad, la hipertensión, el incremento de las citocinas circulantes, a IGT y la resistencia a la insulina. Ante las asociaciones mencionadas no cabe la sorpresa de que surja a menudo el síndrome metabólico. Aún más, cuando se comparan los biomarcadores de resistencia a la insulina entre individuos con OSA y testigos de igual peso, la resistencia a dicha hormona es más grave en pacientes con OSA. El tratamiento a base de presión positiva continua de vías respiratorias (*continuous positive airway pressure, CPAP*) en personas con OSA mejora la sensibilidad a la insulina.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico se basa en el cumplimiento de los criterios incluidos en el cuadro 236-1 y para ello se utilizan medios clínicos directos y estudios de laboratorio. Los criterios de NCEP:ATPIII y de la IDF son similares, y por ello cabe utilizar cualquiera de los dos. El interrogatorio y los antecedentes personales deben incluir una evaluación de los síntomas en busca de OSA en todos los pacientes y PCOS en premenopáusicas. Los antecedentes familiares serán útiles para identificar y evaluar el riesgo de CVD y DM. La medición de la presión arterial y de la circunferencia abdominal aporta datos necesarios para el diagnóstico.

**Estudios de laboratorio.** Se necesita medir los lípidos y la glucosa en ayuno para saber si existe síndrome metabólico. Es importante individualizar a cada enfermo la medición de otros biomarcadores vinculados con la resistencia a la insulina. Los estudios en cuestión incluirían mediciones de apoB, CRP de alta sensibilidad, fibrinógeno, ácido úrico, microalbuminuria y estudios de función hepática. Se realizará un estudio del sueño si existen síntomas de OSA. Si se sospecha PCOS con base en signos clínicos y la anovulación, también se medirán los niveles de testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculostimulante.

## SÍNDROME METABÓLICO

**MODO DE VIDA.** (véase también el cap. 75.) La obesidad es el elemento básico en el síndrome metabólico y por ello la estrategia primaria contra él sería disminuir de peso. Si se logra tal medida, la mejoría en la sensibilidad a la insulina suele acompañarse de modificaciones favorables en muchos componentes del síndrome. En términos generales, las recomendaciones para lograr tal objetivo incluyen una combinación de restricción de la ingesta calórica, mayor actividad física y modificación de comportamiento. En lo que toca a la disminución ponderal, el componente más importante es la restricción calórica, en tanto que para que no se recupere el peso perdido, asume importancia el incremento de la actividad física. Algunos datos (no todos), sugieren que la combinación de ejercicio y restricción calórica puede lograr una pérdida ponderal relativamente mayor desde los depósitos viscerales. La tendencia a recuperar peso después de haberlo perdido satisfactoriamente destaca la necesidad de cambios conductuales permanentes.

**Dieta.** Antes de emprender una dieta de adelgazamiento es importante destacar que se necesita mucho tiempo para que el paciente logre una disminución uniforme de la masa grasa; por consiguiente, la corrección es a muy largo plazo. Sabemos que en promedio 3 500 kilocalorías equivalen a 454 g de grasa y por ello una restricción diaria de aproximadamente 500 kcal, culmina en una disminución ponderal de la misma cantidad (454 g) por semana. La dieta con restricción de carbohidratos en forma típica logra pérdida ponderal rápida e inicial. Sin embargo, después de un año, el grado de adelgazamiento o disminución ponderal por lo común no cambió. Por todo lo comentado, el cumplimiento de una dieta es más importante que la propia dieta. Aún más, han surgido dudas y preocupación en cuanto a dietas con abundantes grasas saturadas, particularmente en personas en peligro de mostrar CVD. Por tal motivo, hay que recalcar al paciente que para obtener el máximo beneficio a la salud se necesita una dieta de buena calidad, es decir, con abundancia de frutas, verduras, cereales integrales, carne y pescado sin grasa.

**Actividad física.** Antes de recomendar al paciente de síndrome metabólico cierta actividad física, es importante asegurar que tal incremento no originará riesgo alguno.

Algunos sujetos con alto riesgo deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular formal antes de emprender un programa de ejercicio. En el caso del participante inactivo, habrá que instar al incremento gradual de la actividad física para así mejorar el cumplimiento y evitar lesiones. El aumento de la actividad física puede originar disminución pequeña de peso, pero se necesitan para lograr tal objetivo 60 a 90 min de actividad diaria. Incluso si el adulto con sobrepeso u obeso no puede alcanzar tal nivel de actividad, obtendrá notable beneficio en su salud si practica todos los días como mínimo 30 min de actividad moderada. El valor calórico de los 30 min de diversas actividades se puede conocer en <http://www.ameicanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3040364>. Como aspecto destacable, diversas actividades diarias como la jardinería, las caminatas y labores de limpieza doméstica necesitan gasto calórico moderado; por tal razón no se definirá la actividad física solamente en términos de ejercicio formal como serían trote, natación o tenis.

**Obedad.** (Véase también el cap. 75.) En algunas personas con el síndrome metabólico, las opciones terapéuticas deben ir más allá de la intervención en el modo de vida. Los fármacos para adelgazamiento se dividen en dos clases: anorexigenos e inhibidores de la absorción. Entre los primeros, aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* están fentermina (sólo para emplear durante tres meses como máximo) y sibutramina. El orlistat inhibe la absorción de grasa alrededor de 30%, y es moderadamente eficaz en comparación con el placebo (adelgazamiento de 5%, en promedio). Se ha demostrado que el orlistat disminuye la incidencia de diabetes de tipo 2, efecto evidente en particular en individuos con IGT basal.

La cirugía bariátrica constituye una posibilidad en individuos con el síndrome metabólico cuyo índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) es mayor de 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> con otros cuadros patológicos coexistentes. La derivación gástrica permite una disminución impresionante de peso y mejoría en los componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, hasta la fecha no se ha identificado algún beneficio en la supervivencia.

**COLESTEROL DE LAS LDL.** (Véase también el cap. 350.) La base teórica para que el conjunto de expertos de NCEPATP III estableciera criterios para definir el síndrome metabólico en la identificación y disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, fue rebasar el solo elemento del colesterol de las LOL. La suposición operativa sostenida por el grupo de trabajo fue que los objetivos respecto al colesterol de las LDL ya se habían alcanzado, y las pruebas cada vez más numerosas reforzaban la idea de una disminución lineal en los problemas de CVD con la disminución progresiva del colesterol mencionado. En el caso de individuos con el síndrome metabólico y diabetes, es necesario que el colesterol de las LDL disminuya a menos de 100 mg/100 ml y quizás todavía más en aquellos con el antecedente de problemas cardiovasculares. En el caso de individuos con el síndrome metabólico pero sin diabetes, la puntuación de riesgo Framingham puede anticipar un riesgo decenal de CVD que rebase 20%. En dichos sujetos también habría que disminuir el colesterol de las LDL a menos de 100 mg/100 ml. Sin embargo, con un riesgo decenal menor de 20%, el objetivo buscado respecto al nivel de colesterol de las LDL sería menor de 130 mg/100 mililitros.

Es importante cumplir en forma intensiva dietas con restricción de grasas saturadas (<7% de las calorías), grasas trans (la menor cantidad posible) y colesterol (menos de 200 mg/día). Si las cifras de colesterol de las LDL rebasan la cifra buscada se necesitará intervención farmacológica. Los fármacos de primera línea en estos casos son las estatinas (inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaryl-coenzima A [HMG-CoA]) con los cuales el nivel del colesterol de las LDL disminuye 20 a 60%. Como aspecto destacable, cada vez que se duplica la dosis de las estatinas, solamente disminuirá en promedio 6% adicional el colesterol mencionado. Los efectos adversos son raros y comprenden el incremento del nivel de transaminasas hepáticas, miopatía o ambos trastornos. El ezetimibe es tolerado satisfactoriamente (inhibidor de la absorción de colesterol) y ocuparía el segundo lugar como fármaco seleccionado. En forma típica, disminuye 15 a 20% el nivel de colesterol de las LDL. Los secuestradores de ácidos biliares como son la colestiramina y el colestipol son más eficaces que el ezetimibe, pero deben utilizarse con cautela en individuos con el síndrome metabólico, porque a menudo incrementan el nivel de triglicéridos. En términos generales, será mejor no administrar los secuestradores cuando el nivel de los triglicéridos en el ayuno excede de 200 mg/100 ml. Entre sus efectos adversos están síntomas de vías gastrointestinales (sabor desagradable, timpanismo, eructos, estreñimiento e irritación anal). El ácido nicotínico tiene una mínima capacidad de disminuir el nivel de colesterol de las LDL (<20%). Los fibratos son más útiles para disminuir el colesterol de las LDL cuando dichas sustancias y los no triglicéridos muestran incremento. El fenofibrato puede ser más eficaz que el gemfibrozilo en el grupo de pacientes mencionados.

**TRIGLICÉRIDOS.** El NCEPATP III ha dirigido su atención al colesterol no HDL más que a los triglicéridos. Sin embargo, recomienda que la cifra de triglicéridos en ayuno sea <150 mg/100 ml. En términos generales, los cambios observados en los triglicéridos en el ayuno dependen del grado de adelgazamiento logrado. Se necesitaría disminución ponderal mayor de 10% para que disminuyan los triglicéridos recién mencionados.

Los fibratos (gemfibrozilo o fenofibrato) son los fármacos más indicados para disminuir el nivel de triglicéridos en ayuno y con ello se logra en forma típica una disminu-

ción de 35 a 50%. La administración concomitante de medicamentos metabolizados por el sistema de 3A4 del citocromo P450 (incluidas algunas estatinas) agrava notablemente el peligro de miopatía. En tales casos, sería preferible el fenofibrato al gemfibrozilo. En *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT), se administró gemfibrozilo a varones con CHD diagnosticada y niveles de colesterol de las HDL menores de 40 mg/100 ml. Los varones con hiperinsulinemia, diabetes o ambos trastornos, mostraron un beneficio predominante en la frecuencia de problemas coronarios agudos y en la mortalidad; muchos de ellos en retrospectiva habían tenido el síndrome metabólico. Como aspecto destacable, el grado de disminución de los triglicéridos en VA-HIT no fue un elemento que anticipara beneficio alguno. Los niveles de colesterol de LDL no cambiaron, pero sí hubo una disminución en el número de partículas de LDL relacionadas con el beneficio. Se han realizado otros estudios clínicos, pero no han aportado pruebas claras de que los fibratos disminuyen el riesgo de CVD como consecuencia de la disminución de triglicéridos.

Otros productos que disminuyen los triglicéridos son las estatinas, el ácido nicotínico y dosis grandes de ácidos grasos omega 3. Si se selecciona una estatina para la finalidad comentada, la dosis debe ser alta en el caso de las estatinas "menos potentes" (lovastatina, pravastatina, fluvastatina) o intermedia en el de las "más potentes" (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina). El efecto del ácido nicotínico en los triglicéridos en el ayuno depende de la dosis y es menor que el de los fibratos (aproximadamente 20 a 40%). En personas con el síndrome metabólico y diabetes, el ácido nicotínico puede hacer que aumente el nivel de glucosa en el ayuno. Los preparados con ácidos grasos omega 3 que incluyen dosis altas de ácido docosahexaenoico y eicosapentaenoico (alrededor de 3.0 a 4.5 g/día) disminuyen en promedio 40% el nivel de triglicéridos en el ayuno. No se han detectado interacciones con fibratos ni con estatinas, y la principal reacción adversa es el eructo con un regusto a pescado; lo anterior se puede bloquear parcialmente si se ingiere dicho nutracéutico después de congelación. No se han publicado datos de investigaciones de ácido nicotínico o de ácidos grasos omega 3 en altas dosis en pacientes con el síndrome metabólico.

**COLESTEROL DE LAS HDL.** Además del adelgazamiento, son muy pocos los compuestos que modifican lípidos, que incrementen el nivel del colesterol de las HDL. En este sentido tienen muy poco efecto (5 a 10%) estatinas, fibratos y secuestradores de ácidos biliares, y no ejercen efecto alguno en dicha forma de colesterol, ezetimibe o los ácidos grasos omega 3. El ácido nicotínico es el único producto con la acción predecible de incremento de colesterol de las HDL. La respuesta depende de la dosis y puede aumentar el nivel de dicha sustancia 30%, aproximadamente, por arriba de la cifra basal. Son pocas las pruebas de que el aumento del nivel de HDL ejerza beneficio alguno en problemas agudos de CVD, independientemente de la disminución del colesterol de LDL, en particular en personas con el síndrome metabólico.

**PRESIÓN ARTERIAL.** (Véase también el cap. 242.) Se ha definido con precisión la relación directa entre la presión arterial y la mortalidad por todas las causas, incluidos sujetos con hipertensión (>140/90), en comparación con la prehipertensión (>120/80 pero <140/90), y en comparación con sujetos con normotensión (<120/80). En personas con el síndrome metabólico pero sin diabetes, el primer antihipertensivo más indicado por lo común será un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) o un bloqueador del receptor de angiotensina II, dado que los dos tipos de fármacos al parecer disminuyen la incidencia de diabetes de tipo 2. En todas las personas con hipertensión, hay que insistir en el consumo de una dieta hiposódica con abundantes frutas y verduras y consumo de productos lácteos semidescremados. La medición seriada de la presión arterial en el hogar puede ser útil para conservar un control satisfactorio de dicho parámetro.

**ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN EL AYUNO.** (Véase también el cap. 338.) En individuos con el síndrome metabólico y diabetes de tipo 2, el control glucémico intensivo puede modificar de manera favorable los niveles de triglicéridos en el ayuno, colesterol de las HDL o ambas sustancias. En individuos con IFG en quienes no se ha diagnosticado diabetes, se ha demostrado que las intervenciones en el modo de vida que incluyen disminución ponderal, restricción de grasas en los alimentos y una mayor actividad física, disminuyen la incidencia de diabetes de tipo 2. También se ha observado que la metformina disminuye la incidencia de diabetes, aunque dicho efecto fue menor que el observado con las modificaciones en el modo de vida.

**RESISTENCIA A LA INSULINA** (Véase también el cap. 338.) Algunos tipos de fármacos [biguanidas, tiazolidinedionas (TZD)] mejoran la sensibilidad a la insulina. Si la resistencia a dicha hormona constituye el mecanismo fisiopatológico primario del síndrome metabólico, fármacos representativos de tal categoría deberían disminuir su prevalencia. La metformina y las TZD intensifican la acción de la insulina en el hígado y suprime la producción endógena de glucosa. Las TZD, pero no la metformina, también mejoran la captación de glucosa mediada por insulina en tejido muscular y el adiposo. Se ha observado beneficio de los dos fármacos en individuos con NAFLD y PCOS, y han disminuido los marcadores de la inflamación del nivel de LDL densas pequeñas. En términos generales, los efectos beneficiosos de las TZD son mayores que con la metformina.

ALBERTI KG et al: The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 366:1059, 2005

ECKEL RH et al: The metabolic syndrome. Lancet 365:1415, 2005

**EXPERT PANEL ON DETECTION EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS:** Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

FORD ES: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 28:2745, 2005

GRUNDY SM et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific statement. Circulation 112:2735, 2005

—: Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 47(6):1093, 2006

KAHN R et al: The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 28:2289, 2005

## 237

### Cardiopatía isquémica

Elliot M. Antman, Andrew P. Selwyn,  
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

La *cardiopatía isquémica* (*ischemic heart disease*, IHD) es un trastorno en que parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es el ataque aterosclerótico de una arteria epicárdica coronaria (o arterias) que baste para disminuir en una región la circulación sanguínea al miocardio y ocasionar una perfusión insuficiente de esa capa por parte de la arteria coronaria afectada.



#### EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía isquémica causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en Estados Unidos, donde 13 millones de personas la padecen, más de seis millones sufren de angina de pecho y más de siete millones han padecido un infarto de miocardio (*myocardial infarction*, MI). La cardiopatía isquémica guarda relación cercana con la alimentación a base de abundantes grasas y carbohidratos, el tabaquismo y la vida sedentaria (cap. 235). En Estados Unidos y Europa occidental está aumentando entre los pobres, pero no entre los ricos (quienes han adoptado un estilo de vida más saludable), en tanto que la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas posteriores de la vida en todos los grupos socioeconómicos.

La obesidad, la resistencia insulínica y la diabetes mellitus tipo 2 están aumentando y constituyen factores de riesgo importantes para la cardiopatía isquémica. Ante la creciente urbanización en los países en desarrollo, ha aumentado con rapidez la prevalencia de factores de riesgo de IHD en dichas regiones, al grado que el mayor número de casos de este tipo de cardiopatías aparece ahora en los países con poblaciones de bajos y medianos ingresos. Los subgrupos de población que al parecer son afectados en particular son los varones de países del sudeste asiático, en particular la India. Ante el pronóstico de incrementos sustanciales de la cardiopatía isquémica en todo el mundo, es probable que se transforme en la causa más frecuente de fallecimientos a ese nivel para el año 2020.

#### FISIOPATOLOGÍA

Como elemento básico para el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia del miocardio está el concepto de aporte y necesidad de oxígeno de dicha capa. En situaciones normales, en cualquier nivel de necesidad de oxígeno, el miocardio recibirá sangre en que abunde dicho gas para evitar la deficiencia de perfusión de los miocitos y la aparición de isquemia e infarto. Los factores determinantes de la necesidad de oxígeno por parte del miocardio ( $MVO_2$ ) son la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, así como la tensión parietal en ella. Para que el aporte de oxígeno sea suficiente se requiere que la capacidad oxífora de la sangre sea satisfactoria (lo que depende del nivel de oxígeno inspirado, la función pulmonar y la concentración y la función de hemoglobina), así como de un nivel adecuado de flujo coronario. La sangre fluye por las arterias coronarias gracias a un mecanismo fásico y la mayor parte de la corriente se produce durante las diástoles. En promedio, 75% de la resistencia coronaria total al flujo tiene lugar en tres grupos de

arterias: 1) las grandes arterias epicárdicas (resistencia 1 -  $R_j$ ); 2) los vasos prearteriales ( $R_j > R_c$ ) y 3) los capilares arteriales e intramiocondriacos ( $R_c$ ). Si no hay notables obstrucciones ateroscleróticas que limiten la corriente,  $R_j$  será insignificante, en tanto que el elemento determinante de la resistencia se desplazará a  $R_c$  y  $R_p$ .

La circulación coronaria normal es dominada y controlada por las necesidades de oxígeno del miocardio. Éstas se satisfacen por la capacidad del lecho vascular coronario de variar en forma considerable su resistencia vascular coronaria (y por consiguiente el flujo sanguíneo), mientras el miocardio extrae un porcentaje alto y relativamente fijo del oxígeno. En condiciones normales, las arteriolas de resistencia intramiocondriaca poseen una inmensa capacidad de dilatación (decremento de  $R_c$  y  $R_p$ ). Por ejemplo, el ejercicio y el estrés emocional cambian las necesidades de oxígeno, las cuales afectan la resistencia vascular coronaria y de esta forma regulan el aporte de oxígeno y sustratos al miocardio (*regulación metabólica*). Estos mismos vasos también se adaptan a alteraciones fisiológicas de la presión arterial con la finalidad de mantener el flujo coronario en niveles apropiados a las necesidades del miocardio (*auto-regulación*).

Al reducir la luz de las coronarias, la aterosclerosis limita el incremento correspondiente de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta obstrucción luminal es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio en estado basal. El flujo coronario también puede verse limitado por trombos, espasmos (véase el cap. 238) y, pocas veces, por émbolos coronarios o por el estrechamiento de los orificios coronarios causado por aortitis sifilitica. Las anomalías congénitas, como el origen anómalo de la coronaria descendente anterior izquierda en la arteria pulmonar, pueden asimismo ocasionar isquemia e infarto en la lactancia, pero son causas muy raras en el adulto.

También puede haber isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno y cuando la circulación coronaria es limitada, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular*, LV) grave por estenosis aórtica. Este último cuadro puede manifestarse en un inicio como angina casi idéntica a la causada por aterosclerosis coronaria, y en gran medida se debe a la isquemia subendocárdica (cap. 230). Cuando disminuye la capacidad oxífora de la sangre, como sucede en los casos de anemia o en presencia de carboxihemoglobina, muy pocas veces origina isquemia miocárdica por sí misma, aunque en ocasiones reduce el umbral isquémico en pacientes con obstrucción coronaria moderada.

A menudo coexisten dos o más causas de isquemia, como una mayor demanda de oxígeno por hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión y reducción del aporte de oxígeno secundaria a aterosclerosis coronaria y anemia. La restricción anormal o la imposibilidad que muestran los vasos de resistencia coronaria de dilatarse en forma normal también originan isquemia. Cuando surge angina se conoce al trastorno como *angina microvascular*.

#### ATEROESCLEROSIS CORONARIA

Las coronarias epicárdicas constituyen el sitio principal de la aterosclerosis. Los principales factores de riesgo de aterosclerosis [cifras altas de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) en plasma, cifras reducidas de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) en plasma, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus (cap. 235)] alteran las funciones normales del endotelio vascular. Dichas funciones incluyen el control local del tono vascular, la conservación de una superficie antitrombótica y la disminución de la adherencia y la diátesis de las células de inflamación. Si se pierden estas defensas, la contracción, la formación luminal de coágulos y la interacción con los monocitos y las plaquetas de la sangre serán anormales. La

interacción con monocitos a la larga origina acumulación en la capa subintima de grasa, células de músculo liso, fibroblastos y matriz intercelular (esto es, placas ateroescleróticas), que aparecen a una velocidad irregular en distintos segmentos del árbol coronario epicárdico y con el tiempo ocasionan reducción segmentaria del área transversal.

Se observa también que las placas ateroescleróticas aparecen de preferencia en sitios de mayor turbulencia en el flujo coronario, como las ramificaciones en las arterias epicárdicas. Si la estenosis disminuye a la mitad el diámetro de una arteria epicárdica, se limitará la capacidad de aumentar el flujo para cubrir la mayor necesidad de oxígeno por el miocardio. Cuando el diámetro se reduce cerca de 80%, la circulación en reposo llega a disminuir; si se reduce aún más el orificio estenosado puede disminuir el flujo coronario de manera notable y originar isquemia miocárdica.

La estenosis ateroesclerótica segmentaria de las arterias epicárdicas se debe muy a menudo a la formación de una placa, cuya zona que la separa del flujo sanguíneo puede romperse o mostrar erosión. Una vez que el contenido de la placa queda expuesto a la sangre se inicián dos alteraciones importantes e interrelacionadas: 1) la activación y la agregación de las plaquetas y 2) la activación de la cascada de coagulación, con lo cual se depositan cordones de fibrina. El trombo, compuesto de agregados plaquetarios y cordones de fibrina, atrapa los eritrocitos y reduce el flujo coronario, lo cual hace que surjan manifestaciones clínicas de isquemia del miocardio.

La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y determina así la gravedad de las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, las obstrucciones importantes de los vasos como la coronaria principal izquierda o la porción proximal de la coronaria descendente izquierda anterior son en especial peligrosas. A menudo, la estenosis coronaria y la isquemia miocárdica se asocian al desarrollo de vasos colaterales, sobre todo cuando la estenosis se produce de manera gradual. Cuando están bien desarrollados, estos vasos colaterales pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para poder mantener la viabilidad del miocardio en reposo, pero no en situaciones de aumento de la demanda.

Con el agravamiento progresivo de la estenosis en la porción proximal de la arteria epicárdica se dilatan los vasos de resistencia distales (cuando tienen un funcionamiento normal) para aminorar la resistencia vascular y conservar el flujo coronario. En la estenosis proximal se desarrolla un gradiente de presión que disminuye la presión posestenótica. Cuando los vasos de resistencia están dilatados al máximo, el flujo miocárdico depende de la presión en la arteria coronaria distal a la obstrucción. En estas circunstancias, el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno por la actividad física, el estrés emocional, taquicardia, o todos ellos, pueden precipitar una isquemia en la región perfundida por la arteria estenótica, que se manifiesta en términos clínicos por angina o electrocardiográficos por depresión del segmento ST. Las modificaciones del calibre de la arteria coronaria estenótica debidas a fenómenos vasomotores fisiológicos, pérdida del control endotelial de la dilatación (como sucede en la diabetes mellitus), espasmos patológicos (angina de Prinzmetal) o pequeños tapones plaquetarios pueden alterar también el delicado equilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno, y desencadenar, en última instancia, una isquemia del miocardio.

## EFEKTOS DE LA ISQUEMIA

Durante los episodios de hipoperfusión causados por ateroesclerosis coronaria, la tensión miocárdica de oxígeno desciende y en ocasiones origina alteraciones transitorias de las funciones mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio. La ateroesclerosis coronaria es un proceso localizado que casi siempre causa una isquemia irregular. Las alteraciones regionales de la contractilidad del miocardio ocasionan acinesia segmentaria o, en casos graves, protuberancias (discinesia) que pueden reducir de manera considerable la eficacia de la función de bomba del músculo cardíaco.

El desarrollo brusco de la isquemia grave, como sucede en la oclusión completa o parcial, provoca la interrupción casi instantánea de la contracción y la relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio causa isquemia más intensa en esta porción de la pared (comparada con la región subepicárdica). La isquemia de grandes segmentos del ventrículo da lugar a insuficiencia ventricular izquierda transitoria y, si se afectan los músculos papilares, puede ocurrir insuficiencia mitral que complica el episodio. Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden asociarse a angina de pecho, mientras que si son prolongados pueden ocasionar necrosis y cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico de infarto agudo de miocardio (cap. 239).

El fundamento de estas alteraciones mecánicas durante la isquemia consta de una gran variedad de anomalías en el metabolismo, el funcionamiento y la estructura de las células. El miocardio sano metaboliza ácidos grasos y glucosa para formar dióxido de carbono y agua. Durante la privación de oxígeno, no es

posible oxidar ácidos grasos y la glucosa es degradada hasta producir lactato. El pH intracelular disminuye, al igual que los depósitos miocárdicos de fosfato de alta energía, por ejemplo, trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) y fosfato de creatina. El funcionamiento anormal de la membrana celular provoca salida de potasio y entrada de sodio en los miocitos, así como aumento del calcio citosólico. La gravedad y duración del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno define si el daño es reversible (20 min, o menos, de oclusión total en ausencia de colaterales) o permanente, con necrosis miocárdica posterior (>20 min).

La isquemia también ocasiona alteraciones electrocardiográficas (ECG) características, como anomalías de la repolarización, que se manifiestan por inversión de la onda T y, cuando es más grave, desplazamiento del segmento ST (cap. 221). Es posible que la inversión transitoria de la onda T refleje isquemia intramiocárdica que no es transmural; la depresión transitoria del segmento ST suele manifestar isquemia subendocárdica, y se piensa que la elevación del segmento mencionado es causada por isquemia transmural más intensa. Otra consecuencia importante de la isquemia miocárdica es la inestabilidad eléctrica, que puede causar taquicardia o fibrilación ventriculares (cap. 226). La mayoría de los pacientes que mueren en forma súbita por cardiopatía isquémica fallece a consecuencia de arritmias ventriculares malignas inducidas por la isquemia (cap. 267).

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ASINTOMÁTICA Y SINTOMÁTICA

Los estudios de necropsia de víctimas de accidentes y soldados fallecidos durante conflictos bélicos en países occidentales han revelado que la ateroesclerosis coronaria a menudo comienza a desarrollarse antes de los 20 años de edad y que puede ser incluso extensa en adultos que se encontraban asintomáticos. Las pruebas de esfuerzo efectuadas en individuos asintomáticos pueden mostrar signos de isquemia asintomática, es decir, cambios electrocardiográficos inducidos por el ejercicio, que no van acompañados de angina; la angiografía coronaria de estos pacientes a menudo revela placas y obstrucción de la arteria coronaria que no se había identificado antes (cap. 223). En las autopsias de individuos con obstrucción sin antecedentes ni manifestaciones clínicas de isquemia de miocardio a menudo se observan cicatrices macroscópicas de infarto en zonas irrigadas por arterias coronarias lesionadas, con o sin circulación colateral. Según los estudios de poblaciones, es posible que cerca de 25% de los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio no reciban atención médica y estos enfermos tienen el mismo pronóstico grave que los que presentan el síndrome clásico (cap. 239). La muerte súbita, a veces no precedida de episodio clínico alguno, es una forma frecuente de presentación de cardiopatía isquémica (cap. 267).

Algunos individuos acuden con el médico por cardiomegalia e insuficiencia cardíaca secundarias a la lesión isquémica del miocardio del ventrículo izquierdo, que no produjo síntomas antes del desarrollo de la insuficiencia cardíaca; este proceso se denomina *miocardiopatía isquémica*. A diferencia de la fase asintomática de la cardiopatía isquémica, la fase sintomática se caracteriza por molestias torácicas causadas por angina o infarto agudo de miocardio (cap. 239). Una vez en la fase sintomática, el enfermo puede presentar un curso estable o progresivo, retroceder al estadio asintomático o morir en forma súbita.

## ANGINA DE PECHO ESTABLE

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. Los varones constituyen alrededor de 70% de todos los pacientes con angina, y este porcentaje todavía se incrementa entre individuos menores de 50 años. Fin el capítulo 13 se estudian varias enfermedades que ocasionan isquemia miocárdica y también otros muchos cuadros con los que puede confundirse.

## HISTORIA CLÍNICA

El paciente típico con angina es un varón mayor de 50 años de edad o una mujer mayor de 60 años que se queja de una molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesantez, opresión, compresión, asfixia o sofocación y rara vez como dolor franco. Cuando se le pide al paciente que ubique esta sensación se tocará el esternón, algunas veces con el puño, para indicar que la molestia es opresiva, central y subesternal (signo de Levine). La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con una duración característica de 2 a 5 min y algunas veces se irradia hacia alguno de los hombres y a ambos brazos, sobre todo hacia las superficies cubitales del antebrazo y la mano. Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, la región ínter-

escapular, la base del cuello, la mandíbula, los dientes y el epigastrio. Rara vez se ubica debajo de la cicatriz umbilical o por arriba de la mandíbula. Un dato útil cuando se valora a la persona con dolor torácico es el hecho de que la molestia isquémica nacida del miocardio no se irradia a los músculos trapecios; tal perfil de irradiación es más típico de la pericarditis.

Aunque los episodios de angina surgen por lo general en condiciones de esfuerzo físico (p. ej., ejercicio, prisas o actividad sexual) o durante las emociones (p. ej., estrés, angustia, miedo o frustración) y se alivian con el reposo, también pueden producirse en reposo (cap. 238) y cuando el paciente está recostado (angina de decúbito). El enfermo puede despertarse por la noche con las típicas molestias torácicas y disnea. La angina nocturna puede ser causada por taquicardia episódica, disminución de la oxigenación como los cambios del patrón respiratorio durante el sueño, o por expansión del volumen sanguíneo intratorácico que tiene lugar con el decúbito y que provoca un aumento del tamaño cardíaco (volumen telediastólico), de la tensión parietal y de la necesidad miocárdica de oxígeno, lo que conduce a isquemia e insuficiencia ventricular izquierda transitoria.

El umbral para que aparezca la angina de pecho varía según la hora del día y el estado emocional. No obstante, muchos pacientes manifiestan un umbral fijo para la angina, que ocurre en forma predecible con cierto nivel de actividad, como subir dos tramos de escaleras a paso normal. En estos individuos la estenosis coronaria y el aporte miocárdico de oxígeno son fijos y la isquemia es precipitada cuando aumenta la demanda miocárdica de oxígeno; se dice que tienen *angina de esfuerzo estable*. En otros pacientes el umbral de la angina varía de manera considerable según el día. En ellos, para definir el patrón de la angina es importante tener en cuenta las variaciones en el aporte miocárdico de oxígeno, debidas tal vez a ciertos cambios en el tono vascular coronario. Algunos manifiestan síntomas al realizar un ejercicio leve por la mañana (durante una caminata corta o al rasurarse), y a medio día pueden realizar mucho más esfuerzo sin padecer síntomas. La angina también puede ser precipitada por otras tareas menos ordinarias, por una comida pesada, por el contacto con el frío o por una combinación de factores.

La angina de esfuerzo casi siempre desaparece con el reposo en un lapso de 1 a 5 min e incluso con mayor rapidez cuando el reposo se combina con nitroglicerina sublingual (véase más adelante en este capítulo). De hecho, el diagnóstico de angina es dudoso cuando la molestia no responde a la combinación de estas medidas. Una manera de expresar la gravedad de la angina es según la clasificación funcional de la *Canadian Cardiac Society* (cuadro 237-1). Su efecto en la capacidad funcional de la persona se describe por medio de la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) (cuadro 237-1).

El dolor agudo y migratorio o el dolor sordo y prolongado, localizados en la región submamaria izquierda, rara vez se deben a isquemia miocárdica. Sin embargo, la angina puede tener una localización atípica y no estar relacionada de manera estricta con factores desencadenantes. Además, estos síntomas pueden exacerbarse y remitir en días, semanas o meses, y su aparición puede ser estacional, con predominio en los meses de invierno en los climas templados. Los "equivalentes" anginosos son síntomas de isquemia miocárdica distintos de la angina, como disnea, náusea, fatiga y desmayos; son más frecuentes en ancianos y en diabéticos.

Para reconocer las características de un síndrome inestable más peligroso, como angina de reposo o angina que despierta al paciente del sueño, es importante realizar un interrogatorio sistemático. La ateroesclerosis coronaria a menudo se acompaña de ateroesclerosis en otras arterias, de manera que en el paciente con angina también se deben buscar arteriopatía periférica (claudicación intermitente, cap. 243), accidente vascular cerebral o isquemia transitoria (cap. 364), por medio del interrogatorio y la exploración física. Asimismo, es importante identificar los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (en familiares masculinos de primer grado menores de 45 años de edad y familiares de sexo femenino menores de 55 años) y la presencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y otros factores de riesgo coronario (cap. 235). El antecedente de angina de pecho típica establece el diagnóstico de cardiopatía isquémica hasta que se comprueba lo contrario. En pacientes con angina atípica (cap. 13) la presencia simultánea de edad avanzada, sexo masculino, edad posmenopáusica y algunos factores de riesgo de ateroesclerosis aumentan la probabilidad de arteriopatía coronaria grave.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

En los pacientes con angina estable la exploración física suele ser normal, pero en ocasiones revela datos de ateroesclerosis en otros sitios, como un aneurisma de la aorta abdominal, soplo carotídeo y pulso arterial reducido en las extremidades inferiores o bien de otros factores de riesgo de ateroesclerosis,

**CUADRO 237-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

	Clasificación funcional de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA)	Clasificación funcional de la <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
	Los pacientes tienen una cardiopatía pero <i>no padecen</i> consecuencias que <i>limiten</i> su actividad física. La actividad física habitual no origina fatiga excesiva, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso.	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, <i>no causa angina</i> . La angina aparece con el ejercicio agotador, rápido o duradero, sea en el trabajo o en el esparcimiento.
	Los enfermos tienen una cardiopatía que <i>impone una limitación leve</i> a su actividad física. Se sienten cómodos en el reposo. La actividad habitual no origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	<i>Limitación leve</i> de las actividades cotidianas. Incluye caminar o subir con rapidez las escaleras, ascender una colina, caminar o subir escaleras después de ingerir alimentos, en clima frío o con estrés emocional o sólo durante las horas que siguen al despertar matinal. Pueden caminar más de dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras con ritmo normal y en circunstancias normales.
III	Las personas tienen una cardiopatía que impone <i>limitaciones considerables</i> a la actividad física. Se sienten cómodas en el reposo. La actividad física habitual origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	<i>Limitación considerable</i> de las actividades físicas habituales. El sujeto sólo puede caminar una o dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras en circunstancias normales.
IV	Los pacientes tienen una cardiopatía que les <i>impide</i> realizar actividades físicas sin molestias. Incluso en el reposo pueden surgir síntomas de insuficiencia cardíaca o el síndrome anginoso. Si emprenden cualquier actividad física se intensifica la molestia.	<i>Imposibilidad</i> de realizar cualquier actividad física sin molestias; en el reposo puede aparecer el síndrome anginoso.

Fuente: con autorización de L Goldman et al: Circulation 64:1227.

como xantelasma y xantomas (cap. 235). La exploración del fondo de ojo revela reflejos luminosos acentuados y muescas arteriovenosas como pruebas de hipertensión. Otras veces se observan signos de anemia, problemas tiroideos y manchas de nicotina en los dedos por el tabaquismo. La palpación revela agrandamiento cardíaco y contracción anormal del impulso cardíaco (acinesia o discinesia ventricular izquierda).

La auscultación revela soplos arteriales, un tercer o cuarto ruido cardíaco y un soplo sistólico apical por insuficiencia mitral cuando la isquemia o un infarto previo han deteriorado la función de los músculos papilares. Estos signos de la auscultación se aprecian mejor con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Es importante excluir la posibilidad de estenosis aórtica, insuficiencia aórtica (cap. 230), hipertensión pulmonar (cap. 244) y miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), puesto que estas enfermedades pueden causar angina en ausencia de ateroesclerosis coronaria. El examen durante la crisis anginosa es útil, ya que la isquemia origina insuficiencia ventricular izquierda transitoria y aparecen un tercer o cuarto ruido cardíaco, una punta cardiaca discinética, insuficiencia mitral e incluso edema pulmonar. Es poco probable que la isquemia del miocardio ocasione manifestaciones como hiperestesia de la pared torácica, "localización" de la molestia por el simple apoyo de la yema en el tórax o reproducción del dolor con la palpación del tórax.

## ESTUDIO DE LABORATORIO

Aunque el diagnóstico de cardiopatía isquémica puede establecerse por la historia clínica con bastante seguridad, en ocasiones es conveniente realizar una serie de pruebas de laboratorio sencillas. Hay que estudiar la orina para descartar diabetes mellitus y enfermedades renales (como la microalbuminuria), ya que ambas pueden acelerar la aterosclerosis. De igual forma, el estudio de la sangre debe comprender la medición de lípidos (colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad y triglicéridos), glucosa, creatinina, hematocrito y, si están indicadas por la exploración física, pruebas de función tiroidea. Es importante la radiografía de tórax, ya que puede demostrar las consecuencias de la cardiopatía isquémica, es decir, aumento de tamaño del corazón, aneurisma ventricular o signos de insuficiencia cardiaca. Estos signos apoyan el diagnóstico.

tico de enfermedad coronaria y son importantes en la valoración del grado de lesión cardiaca y de los efectos del tratamiento de insuficiencia cardiaca.

#### ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG de 12 derivaciones en reposo es normal en casi 50% de los pacientes con angina de pecho típica, pero algunas veces aparecen signos de un infarto antiguo de miocardio (cap. 221). Ciertas anormalidades de la repolarización como cambios del segmento ST y la onda T, hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción intraventricular son sugestivas de cardiopatía isquémica, pero son inespecíficas puesto que también ocurren en caso de trastornos pericárdicos, miocárdicos y valvulares; en el primer caso son transitorios y aparecen con la angustia, cambios de la postura, ciertos fármacos y enfermedades del esófago. Los cambios dinámicos del segmento ST y la onda T que acompañan a los episodios anginosos y desaparecen después son más específicos.

#### PRUEBA DE ESFUERZO

**Electrocardiográfica.** La prueba más utilizada, tanto para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica como para establecer su pronóstico, consiste en el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones antes, durante y después del ejercicio, por lo general en una banda sin fin (fig. 237-1). La prueba consiste en un aumento progresivo de la carga de trabajo externo (cuadro 237-2), mientras se vigilan de forma continua el ECG, los síntomas y la presión arterial en el brazo. La prueba suele interrumpirse ante la aparición de los síntomas de molestias torácicas, disnea importante, mareos, fatiga o depresión del segmen-

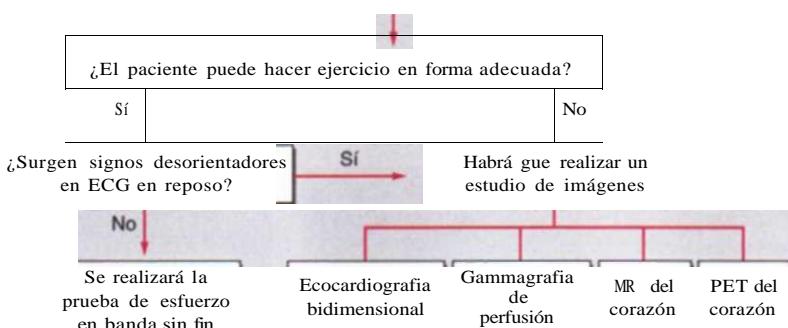
to ST superior a 0.2 mV (2 mm), disminución de la presión arterial sistólica superior a 10 mmHg o taquiarritmias ventriculares. La finalidad de esta prueba es descubrir cualquier limitación para realizar esfuerzos, identificar signos electrocardiográficos típicos de isquemia miocárdica y establecer su relación con el dolor torácico. La respuesta isquémica del segmento ST se define como una depresión plana del ST superior a 0.1 mV, por debajo de la línea basal (es decir, el segmento PR) que dura más de 0.08 s (fig. 237-1). No se consideran característicos de isquemia los cambios del segmento ST, consistentes en el ascenso o problemas de la unión, y no constituyen una prueba positiva. Aunque deben registrarse las alteraciones de la onda T, los trastornos de la conducción y las arritmias ventriculares que se desarrollan durante el ejercicio, no tienen valor diagnóstico. Las pruebas de esfuerzo negativas en las que no se alcanza la frecuencia cardíaca pretendida (85% de la máxima frecuencia cardíaca para la edad y sexo) se consideran no diagnósticas.

Cuando se interpreta el resultado de la prueba ECG de esfuerzo, hay que valorar en primer lugar la probabilidad de que el enfermo o la población examinados (es decir, probabilidad previa a la prueba) padezcan una enfermedad coronaria (*coronary artery disease, CAD*). En conjunto, el número de resultados falsos positivos o falsos negativos puede sumar la tercera parte del total. No obstante, un resultado positivo en la prueba de esfuerzo indica que la probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria es de 98% si se trata de un varón mayor de 50 años con antecedentes de angina de pecho que experimenta molestias torácicas a lo largo de la prueba. Esta probabilidad decrece si el enfermo manifiesta dolor atípico o no padece dolor torácico alguno durante la prueba.

La incidencia de resultados falsos positivos aumenta de modo significativo en todo varón asintomático menor de 40 años o en una mujer premenopáusica sin factores de riesgo de atherosclerosis prematura. De igual modo, aumenta

Indicaciones posibles para pruebas de esfuerzo:

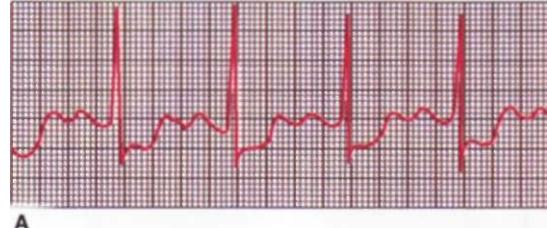
1. Diagnóstico incierto de cardiopatía isquémica
2. Valoración de la capacidad funcional del paciente
3. Valoración del programa terapéutico para la cardiopatía isquémica
4. Puntuación muy anormal del calcio en EBCT



**FIGURA 237-1. Evaluación del paciente con cardiopatía isquémica probable o confirmada.** En el *esquema superior* se muestra un algoritmo para identificar a los pacientes que deben someterse a pruebas de esfuerzo y la ruta para decidir si es suficiente con la banda sin fin habitual con monitorización electrocardiográfica. Se necesita un estudio de imágenes especializado si la persona no está en condiciones de hacer ejercicio de manera adecuada (se administra un estímulo farmacológico) o si surgen rasgos desorientadores en el ECG de reposo (el ejercicio en banda sin fin limitado por los síntomas puede utilizarse para someter a tensión la circulación coronaria). En la *parte inferior de la figura* se incluyen ejemplos de los datos obtenidos con la monitorización electrocardiográfica y los estudios especializados de imágenes. IHD, cardiopatía isquémica; EBCT, tomografía computadorizada con haz electrónico; ECG, electrocardiograma; MR, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; ECHO, ecocardiografía (*echocardiography*); MIBI, isonitrato de metoxisobutilo (*methoxyisobutyl isonitrite*); CMR, resonancia magnética del corazón.

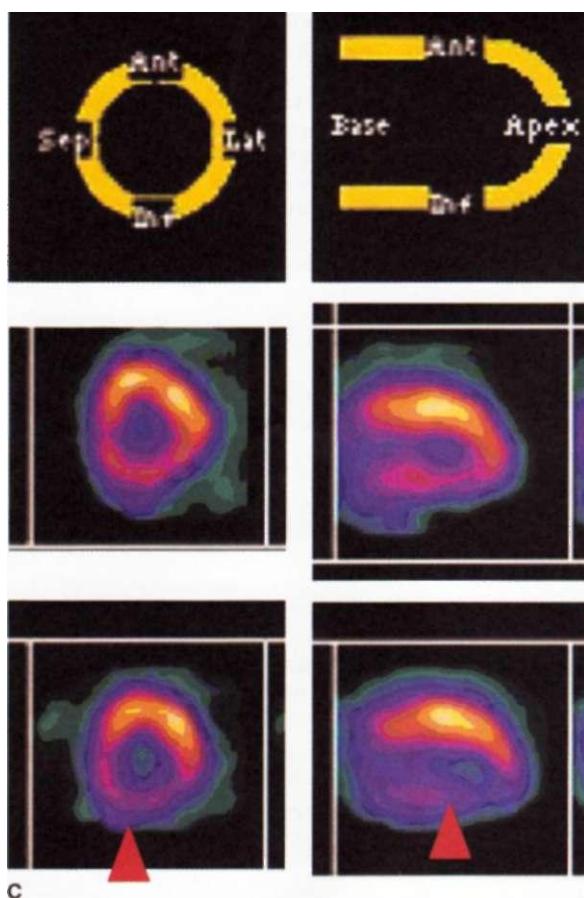
**A.** Trazo en la derivación V<sub>5</sub> en reposo (*trazo superior*) y después de 4'2 min de ejercicio (*trazo inferior*). Se advierte una depresión horizontal del segmento ST de 3 mm (0.3 mV) lo cual indica un resultado positivo respecto de isquemia. [Con autorización de BR Chaitman, en E Braunwald et al (eds): *Heart Disease, 6th ed.* Philadelphia, Saunders, 2001]

**B.** Trotador ávido de 45 años que comenzó a experimentar la clásica compresión retroesternal, en quien se practicó una ecografía de esfuerzo. Durante el ejercicio la frecuencia cardíaca aumentó de 52 a 153 latidos por minuto (lpm). En esa fase hubo dilatación de la cámara ventricular izquierda y apareció acinesia o discinesia en las porciones septal y apical (*flecha roja*). Los datos indican sin duda una estenosis significativa que limita el flujo en la arteria descendente anterior izquierda en su porción proximal, lo cual se confirmó con una angiografía coronaria. [Con autorización de SD Solomon, en E. Braunwald et al (eds): *Primer/ Cardiology, 2d ed.* Philadelphia, Saunders, 2003.]



Reposo

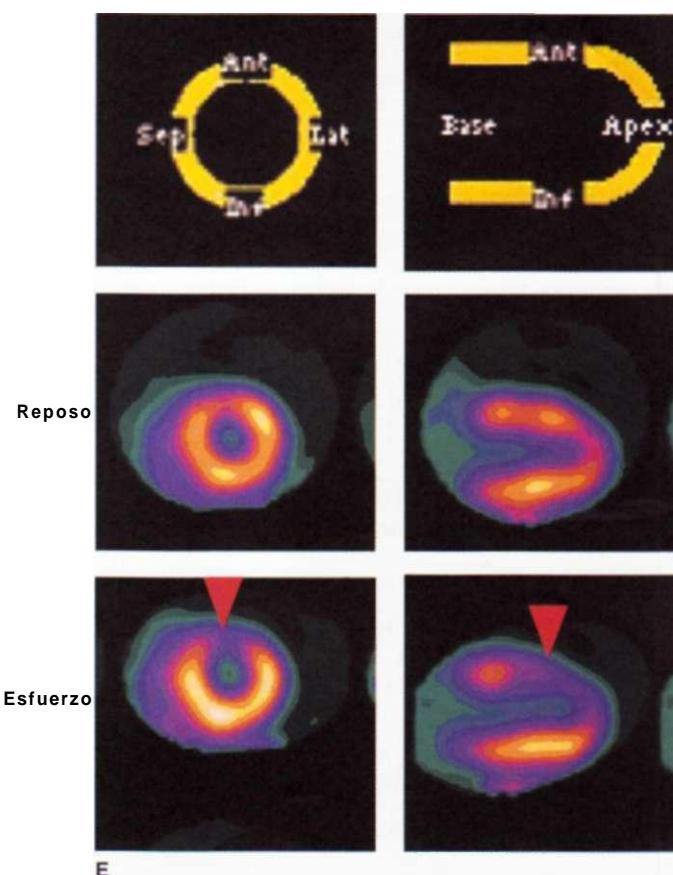
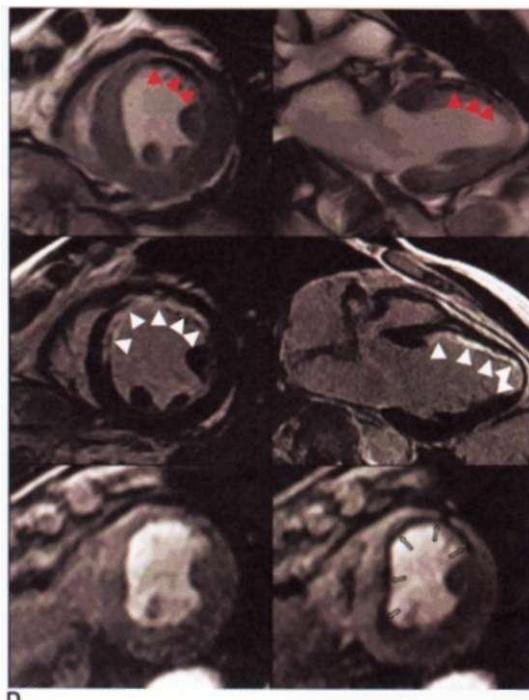
Esfuerzo



**FIGURA 237-1 (Continuación) C.** Imágenes de la perfusión del miocardio mediante tomografía computadorizada por emisión de fotón único (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) durante el esfuerzo y en reposo obtenidas con  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi en una persona con dolor retroesternal y disnea de esfuerzo. La imagen muestra un defecto de tamaño mediano y otro grave en la perfusión durante el esfuerzo que abarcó las paredes inferolateral y basal inferior, que presentó reversibilidad casi completa, y fue congruente con isquemia moderada en el territorio de la arteria coronaria derecha (flechas rojas). (Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine División, Brigham and Women's Hospital Boston, MA.)

**D.** Un individuo que había sufrido un infarto del miocardio con anterioridad presentó una molestia retroesternal repetitiva. En la cine-CMR, se identificó una gran zona de acinesia anterior (señalada con las flechas en las imágenes izquierda y derecha de la parte superior, sólo la imagen sistólica). Esta zona de acinesia fue equiparada con zonas de mayor tamaño de contraste tardío con gadolinio-DTPA que indicaban un gran infarto transmural (flechas en las imágenes izquierda y derecha medias). Las imágenes durante el reposo (imagen izquierda inferior) y la administración de la adenosina, un vasodilatador (imagen inferior derecha) y las imágenes de la perfusión durante el primer paso indicaron que la alteración de la perfusión era reversible y se extendía a la porción inferior del tabique. Más adelante se advirtió que había oclusión de la coronaria descendente anterior izquierda en su porción proximal, con la formación de abundantes colaterales. Este caso ilustra la utilidad de modalidades diferentes en el estudio de CMR para definir la isquemia y el infarto de miocardio. CMR, resonancia magnética del corazón; DTPA, ácido dietilen triamina pentaacético. (Por cortesía del Dr. Raymond Kwong, Cardiovascular División, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**E.** PET durante esfuerzo y reposo, de perfusión del miocardio, obtenidas con rubidio-82 en un sujeto con dolor retroesternal durante el esfuerzo. Las imágenes señalaron un defecto grande y grave de perfusión en el esfuerzo, que abarcaba la porción media y apical anterior y las paredes anterolateral y anteroseptal y la punta del ventrículo izquierdo y presentó reversibilidad completa, congruente con isquemia extensa y grave en el territorio medio de la coronaria ascendente anterior izquierda (flechas rojas). (Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine División, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



CUADRO 237-2 RELACIÓN DE MET CON ETAPAS DE DIVERSOS PROTOCOLOS DE VALORACIÓN

Clase funcional de la NYHA	Estado clínico	Costo de o <sub>2</sub> en ml/kg/min	MET	Protocolos basados en banda sin fin	
Normal y	Personas sanas, depende de su edad y actividad	Personas sanas sedentarias	Limitación	Etapas de BRUCE de 3 min modificadas	Etapas BRUCE de 3 min
				KPH	% GR
				9 . 7	2 2
				8 . 9	2 0
				8	1 :-
				56.0	16
				52 . 5	15
				45 . 5	14
				42 . 0	12
				38 . 5	11
I	ra	u	E	35 . 0	10
				31.5	9
				28 . 0	8
				24 . 5	7
II	ra	u	E	21.0	6
				17.5	5
				14.0	4
				10 . 5	3
III	ra	u	E	7 . 0	2
				3.5	1
IV	ra	u	E	4	12
				2 . 7	10
				5	5
				0	0
				4	1
				12	12

Fuente: con autorización de F Fletcher et al: Circulation 104:1694,2001.

Nota: MET, equivalentes metabólicos.

en los enfermos tratados con fármacos cardioactivos, como los digitálicos y antiarrítmicos, o con alteraciones de la conducción intraventricular, anomalías del segmento ST y de la onda T en reposo, hipertrofia del miocardio o concentraciones anormales de potasio en el suero. La enfermedad oclusiva limitada a la arteria coronaria circunfleja puede dar una prueba de esfuerzo falsa negativa porque el ECG de superficie de 12 derivaciones no representa de manera correcta la parte posterior del corazón, perfundida por esta arteria. Como la sensibilidad global de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es de casi 75%, un resultado negativo no excluye una enfermedad coronaria, pero reduce en forma notable la probabilidad de una enfermedad de tres vasos o del tronco principal de la arteria coronaria izquierda.

El médico debe estar presente durante toda la prueba y es importante medir la duración total del ejercicio, el tiempo que transcurre antes de que aparezcan los cambios isquémicos del segmento ST y las molestias torácicas, el trabajo externo realizado (que en general se expresa como un estadio del ejercicio) y el trabajo interno cardíaco efectuado; este último se representa por el producto de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. También son importantes la profundidad de la depresión del segmento ST y el tiempo invertido en la recuperación de los cambios electrocardiográficos. Como el riesgo de la prueba de esfuerzo es pequeño pero real (estimado en una complicación letal y dos no letales por cada 10 000 pruebas), debe disponerse de un equipo de reanimación. Las pruebas de esfuerzo modificadas (limitadas por la frecuencia cardíaca más que por los síntomas) pueden realizarse con seguridad incluso seis días después del infarto de miocardio (cuadro 237-2). Las contraindicaciones para la prueba de esfuerzo son la angina en reposo en 48 h, un ritmo inestable, estenosis aórtica grave, miocarditis aguda, insuficiencia cardíaca no controlada, hipertensión pulmonar y endocarditis infecciosa activa.

La respuesta normal al esfuerzo comprende un aumento progresivo de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Si la presión arterial no asciende o sí, por el contrario, disminuye con signos de isquemia durante la prueba, se considerará un signo importante de mal pronóstico, ya que puede reflejar una disfunción ventricular izquierda global inducida por isquemia. La presencia de dolor o de una importante depresión del segmento ST ( $>0.2$  mV) con una carga de trabajo baja, es decir, antes de completar el estadio II del protocolo de Bruce, y una depresión del segmento ST que persista más de 5 min después de terminar el esfuerzo, aumentan la especificidad de la prueba e indican cardiopatía isquémica grave, así como un alto riesgo de complicaciones futuras.

**Estudios de imagen del corazón.** (Véase también cap. 222.) Cuando el ECG con el sujeto en reposo es anormal (p. ej., síndrome de Wolf-Parkinson-Whi-

te, depresión del segmento ST superior a 1 mm en reposo, bloqueo de rama izquierda, ritmo ventricular), puede aumentarse la información proporcionada por la prueba de esfuerzo haciendo un estudio de imagen con perfusión miocárdica tras la administración intravenosa de un radioisótopo como el talio-201 o tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sestamibi durante el ejercicio (prueba de esfuerzo farmacológico). Datos recientes sugieren también que la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) (con esfuerzo o estímulo farmacológico) en la que se utiliza el N-13 amoniaco o el rubidio-82 constituye otra técnica para evaluar la perfusión. Las imágenes que se obtienen en cuanto se interrumpe el ejercicio para detectar la isquemia regional se comparan con las obtenidas en reposo con el fin de confirmar la isquemia reversible y las regiones en que persiste la falta de captación, lo cual equivale a un infarto.

Un número considerable de las personas que precisan pruebas de esfuerzo incruentas para identificar isquemia miocárdica y aumento del riesgo de complicaciones coronarias no puede hacer ejercicio debido a una enfermedad vascular periférica o musculoesquelética, disnea de esfuerzo o mala condición física. En estas circunstancias, en vez del ejercicio puede administrarse dipiridamol o adenosina para originar un "robo coronario" al incrementar de manera temporal el flujo en segmentos indemnes de los vasos coronarios, a expensas de segmentos afectados. Otra opción consiste en aumentar poco a poco el goteo de dobutamina para incrementar la  $\text{MV}_{0.5}$ . Se dispone de diversos estudios de imagen que se usan junto con estos fármacos estimulantes (fig. 237-1). Se utiliza para detectar la isquemia del miocardio la aparición de un defecto transitorio de perfusión con un núcleo como el talio radiactivo  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi.

La ecografía bidimensional del ventrículo izquierdo permite identificar anomalías globales y regionales del movimiento de la pared por infarto de miocardio o isquemia persistente. La ecocardiografía de esfuerzo (ejercicio o dobutamina) a veces desenmascara regiones de acinesia o discinesia no presentes en reposo. La ecocardiografía de esfuerzo, como la prueba radioisotópica de esfuerzo, es más sensible que la prueba electrocardiográfica de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria. La prueba de esfuerzo con resonancia magnética del corazón (*cardiac magnetic resonance*, CMR) también se está convirtiendo en una alternativa al uso de radionúclidos, PET o los estudios ecocardiográficos de esfuerzo. La prueba de esfuerzo con CMR se realiza con goteo de dobutamina y permite valorar las anomalías de la cinética parietal que acompañan a la isquemia; puede usarse CMR para valorar la perfusión del miocardio y evaluar de una manera más completa el ventrículo mediante estudios con múltiples cortes de resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR). La monitorización ambulatoria electrocardiográfica también identifica la isquemia del miocardio en la forma de episodios de depresión del segmento ST. Para valorar la función del ventrículo izquierdo de los pacientes con angina crónica estable e historia de infarto de miocardio previo, ondas Q patológicas o signos clínicos de insuficiencia cardíaca debe llevarse a cabo una ecocardiografía o angiografía con radionúclidos.

Las placas ateroescleróticas se calcifican poco a poco con el transcurso del tiempo y, en términos generales, la calcificación coronaria se agrava con el envejecimiento. Por este motivo, se han creado métodos para detectar el calcio coronario como un índice de la presencia de ateroesclerosis coronaria. Dichos métodos incluyen aplicaciones de tomografía computadora (*computed tomography*, CT) para la obtención rápida de imágenes [haz ultrarrápido o electrónico (*electron beam computed tomography*, EBCT) y multidetector (*multidetector computed tomography*, MDCT)]. El calcio en coronarias detectado por estas técnicas de imagen a menudo se cuantifica con una puntuación de Agatston, que se basa en el área y la densidad de la calcificación. La exactitud diagnóstica del método en cuestión es alta (sensibilidad, del 90 a 94%; especificidad, de 95 a 97%; valor predictivo negativo, de 93 a 99%), pero no se ha definido su utilidad en el pronóstico y en el algoritmo evaluativo de sujetos con angina estable de pecho.

#### ARTERIOGRAFÍA CORONARIA

(Véase también el cap. 223.) Este método de diagnóstico perfila la luz de las coronarias y se utiliza para detectar o excluir obstrucción coronaria grave. Sin

embargo, no ofrece información sobre la pared arterial, por lo que con frecuencia no se observa la ateroesclerosis pronunciada que no obstruye la luz. Es importante destacar que las placas ateroscleróticas suelen crecer en forma progresiva en la íntima y la capa media de la arteria epicárdica, al principio sin disminuir su diámetro interior, y originan así una prominencia externa de la arteria, cuadro conocido como remodelamiento negativo (cap. 235). Más adelante, el crecimiento hace que disminuya el diámetro interior.

**Indicaciones.** La arteriografía coronaria está indicada en: 1) pacientes con angina crónica y estable pero con síntomas pronunciados a pesar del tratamiento médico y que son elegibles para someterse a revascularización, esto es, una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention, PCI*) o un injerto de revascularización coronaria (*coronary artery bypass grafting, CABG*), que también recibe el nombre general de derivación aortocoronaria; 2) individuos con síntomas molestos y dificultades en el diagnóstico, ya que es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de cardiopatía isquémica; 3) pacientes con angina de pecho posible o conocida que han sobrevivido a un paro cardiaco; 4) enfermos con angina o datos de isquemia en las pruebas incruentas con datos clínicos o de laboratorio de disfunción ventricular, y 5) pacientes con riesgo de padecer problemas coronarios por sus signos de isquemia pronunciada en las pruebas incruentas, no obstante la presencia o gravedad de los síntomas (véase más adelante en este capítulo).

Algunos ejemplos de otras indicaciones son:

1. Individuos con dolor retroesternal indicativo de angina de pecho, pero con una prueba de esfuerzo negativa o no diagnóstica, y que requiere un diagnóstico definitivo para orientar su tratamiento médico, reducir el estrés psicológico, planificar su carrera o familia o a causa de su seguro médico.
2. Pacientes que han sido hospitalizados en varias ocasiones por sospecha de un síndrome coronario agudo (caps. 238 y 239) pero en los que no se ha podido establecer el diagnóstico y es importante definir la presencia o ausencia de cardiopatía.
3. Individuos con profesiones en las que son responsables de la seguridad de otras personas (p. ej., pilotos, bomberos, policías) con síntomas cuestionables, pruebas incruentas sospechosas o positivas y en quienes existe duda razonable sobre el estado de sus coronarias.
4. Enfermos con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica y angina en quienes el dolor torácico quizás es causado por una cardiopatía isquémica.
5. Varones mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años que se van a someter a cirugía de corazón, como una sustitución o reparación valvular y que manifiestan o no datos de isquemia miocárdica.
6. Pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio por recidiva de la angina, insuficiencia cardíaca, extrasístoles ventriculares frecuentes o signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.
7. Individuos con angina de pecho, cualquiera que sea su intensidad, en quienes las pruebas incruentas revelan riesgo alto de sufrir episodios coronarios.
8. Pacientes en los que se sospecha un espasmo coronario u otra causa no aterosclerótica de isquemia miocárdica (p. ej., anomalías de las arterias coronarias, enfermedad de Kawasaki).

Otros métodos incruentos en vez de la arteriografía coronaria diagnóstica son la angiografía mediante CT y la angiografía mediante resonancia magnética del corazón (cap. 222). Con estas nuevas técnicas se puede obtener información de lesiones obstructivas en las arterias epicárdicas, pero no se ha definido con rigor su utilidad precisa en la práctica clínica. Entre los aspectos importantes de su empleo que hay que destacar, están la exposición bastante mayor a la radiación en el caso de la angiografía por CT, en comparación con la arteriografía diagnóstica habitual, y las limitaciones de la MR cardiaca, impuestas por el movimiento del corazón durante su ciclo cinético, en particular cuando la frecuencia cardíaca es alta.

## PRONÓSTICO

Los principales indicadores del pronóstico en individuos con cardiopatía isquémica son la edad, el estado funcional del ventrículo izquierdo, la ubicación y gravedad de la estenosis coronaria y la gravedad o actividad de la isquemia miocárdica. La angina de pecho reciente, la angina inestable (cap. 238), la angina que aparece inmediatamente después del infarto del miocardio, la angina que no responde o responde poco al tratamiento médico o bien se acompaña de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva indican un mayor riesgo de padecer episodios coronarios adversos. Lo mismo puede decirse de los signos

físicos de insuficiencia cardíaca, los episodios de edema pulmonar, el tercer ruido cardíaco transitorio o la insuficiencia mitral y de la evidencia ecocardiográfica, radioisotópica o radiográfica de agrandamiento cardíaco y fracción de expulsión reducida (<0.40).

Lo más importante es que cualesquier de los signos siguientes durante las pruebas incruentas indican un riesgo alto de padecer episodios coronarios: incapacidad para realizar ejercicio durante 6 min, esto es, estadio II (protocolo de Bruce) en la prueba de esfuerzo; prueba de esfuerzo fuertemente positiva que muestra isquemia miocárdica con carga de trabajo reducida (depresión del segmento ST >0.1 mV antes de terminar la segunda fase; depresión del segmento ST >0.2 mV en cualquier fase; depresión del segmento ST durante más de 5 min después de interrumpir el ejercicio; descenso de la presión sistólica >10 mmHg durante el ejercicio; aparición de taquiarritmias ventriculares durante el esfuerzo); la formación de defectos grandes o múltiples de la perfusión o el incremento del consumo pulmonar durante los estudios de imágenes de la perfusión con radioisótopos en las pruebas de esfuerzo, y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction, LVEF*) reducida durante el ejercicio en la ventriculografía con isótopos radiactivos o durante la ecocardiografía de esfuerzo. Por el contrario, los pacientes que terminan el estadio III del protocolo de Bruce y tienen una gammagrafía de esfuerzo o una ecocardiografía de esfuerzo negativas tienen un riesgo muy bajo de padecer episodios coronarios en el futuro.

En el cateterismo cardíaco, las elevaciones de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y del volumen ventricular son, junto a la disminución de la fracción de expulsión, los signos más importantes de disfunción ventricular izquierda y se asocian a un mal pronóstico. Los individuos con molestias torácicas pero con una función ventricular izquierda y arterias coronarias normales tienen un pronóstico excelente. Las lesiones obstructivas de las arterias izquierda (más de la mitad del diámetro interior) o anterior izquierda descendente en sentido proximal al punto de origen de la primera arteria septal, conllevan un mayor riesgo que las lesiones de la coronaria derecha o de la circunflexa izquierda, por el mayor volumen del miocardio en peligro. Las placas ateroscleróticas en las arterias epicárdicas con defectos de fisuras o de llenado denotan todavía un riesgo mayor. Estas lesiones atraviesan las fases de actividad celular inflamatoria, degeneración, inestabilidad endotelial, motilidad vascular anormal, agregación plaquetaria y fisuras o hemorragias. Estos factores empeoran de manera temporal la estenosis y originan una reactividad anormal de la pared vascular, lo que exacerba las manifestaciones de isquemia. Algunos datos que reflejan el avance rápido de las lesiones coronarias son el inicio reciente de los síntomas, la aparición de isquemia pronunciada durante la prueba de esfuerzo (véase antes en este capítulo) y la angina de pecho inestable (cap. 238).

Con cualquier grado de arteriopatía coronaria obstructiva, la mortalidad aumenta de manera considerable cuando se deteriora la función ventricular izquierda; por el contrario, con cualquier grado de funcionamiento del ventrículo izquierdo el pronóstico se modifica de manera importante según la cantidad de miocardio irrigado por los vasos obstruidos. Por tanto, es importante reunir todas las pruebas que demuestren una lesión miocárdica anterior (datos de infarto del miocardio en el ECG, ecocardiografía, imágenes con radioisótopos o ventriculografía izquierda), la función residual del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión y motilidad de la pared) y el riesgo de lesiones futuras por episodios coronarios (extensión de la arteriopatía coronaria y gravedad de la isquemia según las pruebas de esfuerzo no cruentas). Entre más grande sea la necrosis miocárdica establecida, menos podrá el corazón soportar la lesión adicional y el pronóstico será peor. Todos los signos anteriores de lesión antigua y el riesgo de daño en el futuro deben considerarse como indicadores del riesgo.

Cuanto mayores sean el número y la gravedad de los factores de riesgo de aterosclerosis coronaria (75 años de edad o más, diabetes, obesidad patológica, coexistencia de enfermedad vascular cerebral o periférica, infarto previo del miocardio), peor será el pronóstico del individuo con angina. Existen pruebas de que el incremento de los niveles de proteína C reactiva en el plasma, la calcificación coronaria extensa identificada en EBCT (véase antes en este capítulo) y el mayor engrosamiento de la íntima de la carótida en la ecografía también denotan un mayor peligro de sufrir problemas coronarios agudos.

## 0 ANGINA DE PECHO ESTABLE

En cada paciente se valorarán sus expectativas y objetivos, el control de los síntomas y la prevención de consecuencias clínicas adversas, como infarto de miocardio y muerte prematura. Hay que registrar de manera cuidadosa el grado de incapacidad

del enfermo y estrés físico y emocional que desencadenan la angina, con el fin de establecer las metas adecuadas del tratamiento. El plan terapéutico debe consistir en: 1) explicar al paciente el problema y asegurarle que es posible elaborar un plan de tratamiento; 2) identificar y atender los cuadros que agravan el problema; 3) según se necesite, recomendar la realización de adaptaciones de la actividad; 4) corregir los factores de riesgo, lo que disminuirá la aparición de resultados coronarios adversos; 5) administrar farmacoterapia contra la angina, y 6) tener en cuenta la posibilidad de revascularización.

**EXPLICACIÓN Y ACTITUD TRANQUILIZADORA.** LOS pacientes con cardiopatía isquémica necesitan entender su enfermedad lo mejor posible y comprender que pueden tener una vida larga y útil aunque padeczan angina de pecho o hayan sufrido un infarto de miocardio del cual se hayan recuperado. Para motivar a los enfermos a reanudar o mantener su actividad y regresar a sus ocupaciones puede ser de gran utilidad mostrar casos de personajes públicos que han vivido con la enfermedad coronaria, así como datos de los estudios nacionales que revelan una mejor evolución. Un programa de rehabilitación planificado puede animar a los pacientes a perder peso corporal, mejorar su tolerancia al ejercicio y controlar de modo más fiable los factores de riesgo.

**IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS FACTORES AGRAVANTES.** Ciertas enfermedades que no son primordialmente de naturaleza cardíaca pueden incrementar la demanda de oxígeno o disminuir el aporte de oxígeno al miocardio, y precipitar o exacerbar la angina en pacientes con cardiopatía isquémica. La valvulopatía aórtica y la miocardiopatía hipertrófica pueden causar o contribuir a la angina y habrá que descartarlas o tratarlas. La obesidad, la hipertensión y el hipertiroidismo se tratarán en forma enérgica a fin de reducir la frecuencia y gravedad de las crisis de angina. La disminución del aporte de oxígeno al miocardio puede deberse a la reducción de la oxigenación de la sangre (p. ej., en las enfermedades pulmonares o en presencia de carboxihemoglobina por consumo de cigarrillos o cigarros puros) o a la disminución de la capacidad del transporte de oxígeno (p. ej., en la anemia). La corrección de estas posibles alteraciones puede reducir o incluso eliminar los síntomas anginosos.

**ADAPTACIÓN DE LA ACTIVIDAD.** La isquemia miocárdica es causada por una discrepancia entre la demanda de oxígeno del músculo cardíaco y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir esta demanda. La mayoría de los pacientes pueden comprender este concepto y utilizarlo para programar de manera racional su actividad. Muchas de las tareas cotidianas que provocan angina se pueden llevar a cabo sin síntomas si se reduce la velocidad con la que se realizan. Estos enfermos deben conocer las variaciones diurnas en su tolerancia a ciertas actividades y reducir sus requerimientos energéticos durante la mañana, inmediatamente después de las comidas y durante la época de frío o cuando el clima es inclemente.

En ocasiones, para evitar el esfuerzo físico es necesario recomendar un cambio de empleo o residencia; sin embargo, con excepción de los trabajadores manuales, la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden mantener su actividad si tan sólo se toma más tiempo para realizarla. En algunos casos, la cólera y la frustración son los factores desencadenantes más importantes de la isquemia. Si no pueden evitarse estas reacciones, en ocasiones es conveniente seguir un programa de afrontamiento del estrés. Para desarrollar una rutina específica de ejercicios es útil una prueba de esfuerzo en una banda sin fin que permita establecer la frecuencia cardíaca aproximada a la que aparecen las alteraciones electrocardiográficas o los síntomas de isquemia.

Por lo general, el acondicionamiento físico mejora la tolerancia al esfuerzo en los individuos con angina y surte efectos psicológicos beneficiosos considerables. Debe recomendarse de manera enfática un programa regular de ejercicios isotónicos dentro de los límites del umbral anginoso de cada paciente que no exceda 80% de la frecuencia cardíaca que se acompaña de isquemia en la prueba de esfuerzo. De acuerdo con los resultados de la prueba de esfuerzo, es posible conocer el número de MET (equivalentes metabólicos [*metabolic equivalents*]) realizados en el comienzo de

la isquemia (cuadro 237-2) y elaborar la receta de ejercicios prácticos que permita la realización de las actividades cotidianas que estén por debajo del umbral isquémico (cuadro 237-3).

**TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO.** Los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura constituyen un valioso indicador del riesgo y obligan a buscar los factores corregibles, como la hiperlipidemia, la hipertensión y la diabetes mellitus. La obesidad modifica el tratamiento de los demás factores de riesgo e incrementa el riesgo de episodios coronarios adversos. Además, la obesidad suele ir acompañada de otros tres factores de riesgo, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia. El tratamiento de la obesidad y de estos factores de riesgo concurrentes constituye un elemento esencial del plan terapéutico. Una piedra angular del tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica es la reducción del consumo de los ácidos grasos saturados e insaturados *trans* y de las calorías para lograr un peso corporal óptimo.

El consumo de cigarrillos acelera la ateroesclerosis coronaria en personas de ambos sexos y de cualquier edad e incrementa el riesgo de trombosis, inestabilidad de las placas, infarto de miocardio y muerte (cap. 235). Asimismo, la angina se agrava con el aumento de la necesidad de oxígeno del miocardio y la disminución de su aporte. Los estudios sobre la abstinencia del tabaco revelan que ésta mejora de manera considerable el estado de los enfermos, ya que la frecuencia de complicaciones disminuye de modo significativo. El mensaje del médico ha de ser claro, firme y fundamentado en programas dirigidos a fomentar y vigilar la abstinencia (cap. 390). La hipertensión (cap. 241) se asocia a un mayor riesgo de complicaciones clínicas de la ateroesclerosis coronaria y a accidente vascular cerebral. Además, la hipertrofia ventricular izquierda

**CUADRO 237-3 NECESIDADES ENERGÉTICAS PARA ALGUNAS ACTIVIDADES COTIDIANAS**

Menos de 3 MET	3-5 MET	5-7 MET	7-9 MET	Más de 9 MET
<b>Cuidado personal</b>				
Lavarse/afeitarse	Limpiar ventanas	Cavar en el jardín	Palear de manera intensa	Cargar objetos pesados por escaleras (que pesen más de 45 kg)
Vestirse	Barrer con rastrillo	en un nivel superficial	Transportar objetos (30-45 kg)	
Realizar tareas domésticas moderadas	Podar césped con maquina	Cortar césped en terreno plano a mano		Subir escaleras con rapidez
Hacer trabajo de escritorio	Hacer y deshacer la cama		Transportar objetos (15-30 kg)	Palear nieve abundante
Conducir un vehículo	Transportar objetos (7-15 kg)			
<b>Actividades laborales</b>				
Permanecer sentado (oficinas/obreros en una cadena de ensamblaje)	Almacenar en alacenas (objetos ligeros)	Hacer carpintería (exteriores)	Cavar fosas (con pico y pala)	Realizar trabajo pesado
Realizar trabajo de escritorio	Hacer soldadura/carpintería sencilla	Palear basura		
Permanecer de pie (empleado de tienda)		Aserrar madera		
<b>Esparcimiento</b>				
Jugar golf (carrito)	Bailar (social)	Jugar tenis (singles)	Remar	Jugar squash
Tejer	Jugar golf (caminata)	Esquiar en nieve en sentido descendente	Realizar alpinismo	Esquiar
	Navegar en velero	Cargar una mochila poco pesada en la espalda		Jugar baloncesto vigoroso
	Jugar tenis (dobles)	Jugar baloncesto		
		Pescar en el río		
<b>Acondicionamiento físico</b>				
Caminar (3 km/h)	Caminar en terreno plano (5-6.5 km/h)	Caminaren terreno plano (7-8 km/h)	Trotar en terreno plano (8 km/h)	Correr (más de 9.5 km/h)
Hacer ejercicio en bicicleta fija			Nadar (nado al crawl)	Andar en bicicleta (más de 21 km/h)
Hacer calistenia muy leve	Andar en bicicleta en terreno plano (9.5-13 km/h)	Andar en bicicleta (14.5-16 km/h)	Podar con máquina	Brincar la cuerda
	Hacer calistenia ligera	Nadar (nado de pecho)	Hacer calistenia pesada	Caminar cuesta arriba (8 km/h)
			Andar en bicicleta (19 km/h)	

**Fuente:** con autorización de WL Haskell: Rehabilitation of the coronary patient, en NKWenger, HK Hellerstein (eds): *Design and implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone, 1978.

ocasionada por la hipertensión mantenida agrava la isquemia. Existen pruebas de que el tratamiento prolongado y eficaz de la hipertensión puede reducir el número de complicaciones coronarias. La *diabetes mellitus* (cap. 338) acelera la aterosclerosis coronaria y periférica y a menudo se asocia a dislipidemias, así como a un mayor riesgo de angina, infarto de miocardio y muerte coronaria súbita. Es esencial el control intensivo de la dislipidemia (las metas serán cifras de colesterol de las LDL menores de 70 mg/100 ml) y de la hipertensión (los objetivos serán cifras de presión arterial de 120/80 o menos), que a menudo se observan en los diabéticos, como se describe a continuación.

**DISLIPIDEMIA.** El tratamiento de la dislipidemia resulta ser imprescindible cuando se trata de obtener alivio a largo plazo de la angina, reducir las necesidades de revascularización y disminuir la incidencia de infarto de miocardio y por último la muerte. El control de los lípidos puede lograrse mediante una combinación de dieta con poco contenido de ácidos grasos saturados, ejercicio y pérdida de peso. A menudo es necesario administrar inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), que pueden reducir el colesterol de las LDL (25 a 50%), incrementar el colesterol de las HDL (5 a 9%) y disminuir los triglicéridos (5 a 30%). Para aumentar el colesterol de las HDL y reducir los triglicéridos, también pueden utilizarse la niacina o los fibratos (caps. 235 y 350). Los estudios comparativos con esquemas reguladores de lípidos demuestran que los beneficios son equivalentes en varones, mujeres, ancianos, diabéticos e incluso fumadores.

Es muy difícil que el paciente siga las conductas saludables antes descritas y el médico no debe subestimar el enorme esfuerzo necesario para hacer frente a esta dificultad. Menos de 50% de los pacientes en Estados Unidos que son dados de alta del hospital con arteriopatía coronaria comprobada reciben tratamiento por dislipidemia. Puesto que se ha comprobado que el tratamiento de la dislipidemia proporciona grandes beneficios, el médico debe asegurar las vías terapéuticas, vigilar la observancia y realizar un seguimiento.

**REDUCCIÓN DEL RIESGO EN MUJERES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.** La incidencia de cardiopatía isquémica en premenopáusicas es muy baja, pero después de la menopausia aumentan los factores de riesgo aterógeno (p. ej., ascienden las LDL y disminuyen las HDL) y la frecuencia de las complicaciones coronarias clínicas se iguala a la de los varones. Las mujeres no han abandonado el tabaco con la misma eficacia que los varones. La diabetes mellitus, más común en el sexo femenino, contribuye de manera considerable a la incidencia de enfermedad coronaria clínica y potencia los efectos nocivos de la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo. En general, el cateterismo cardíaco y la revascularización coronaria se aplican menos a las mujeres y en fases más avanzadas y graves de la enfermedad. La reducción del colesterol, el tratamiento con bloqueadores p después del infarto y la cirugía de revascularización coronaria, cuando se aplican en forma correcta, ofrecen los mismos beneficios a las mujeres que a los varones.

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.** Los fármacos de uso común en la angina de pecho se resumen en los cuadros 237-4 a 237-6. Los medicamentos contra la IHD tienen como meta disminuir la frecuencia de episodios anginosos y mitigar el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial con el ejercicio, para que la persona realice sus actividades cotidianas sin acercarse al umbral de frecuencia cardíaca/presión arterial que desencadena isquemia. También se administra ácido acetilsalicílico como tratamiento antiplaquetario para disminuir los episodios trombóticos agudos que a veces surgen cuando se desestabilizan las placas ateroescleróticas.

**Nitratos.** Los nitratos orgánicos son una categoría útil de fármacos para el tratamiento de la angina de pecho y se han administrado desde hace más de 125 años (cuadro 237-4). Sus principales mecanismos de acción incluyen la venodilatación sistémica con disminución concomitante del volumen y la presión telediastólica del LV, con lo que disminuye la tensión parietal del miocardio y las necesidades de oxígeno; la dilatación de los vasos epicárdicos y un mayor flujo sanguíneo a los vasos colaterales. Los nitratos orgánicos, cuando son metabolizados liberan óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) que se liga a la ciclase de guanilato en las células de músculo liso de los vasos, lo que incrementa el nivel de monofosfato cíclico de guanosina, lo cual relaja el músculo liso de los vasos. Los nitratos también ejercen una actividad antitrombótica mediante la activación de la ciclase de guanilato de las plaquetas, que depende del óxido nítrico, y la disminución de la penetración del calcio al interior de las plaquetas y la activación de estas últimas.

La absorción de estos fármacos es más rápida y completa a través de las mucosas. Por esta razón, la nitroglicerina se

administra por vía sublingual en comprimidos de 0.4 o 0.6 mg. Los pacientes con angina deben tomar el medicamento para aliviar el dolor y también unos 5 min antes de realizar cualquier esfuerzo que pueda provocar el episodio. Es importante hacer hincapié sobre el valor profiláctico de este fármaco.

Los efectos colaterales más frecuentes de la nitroglicerina son una sensación pulsátil de la cabeza o cefalea y por fortuna son raros con las dosis que suelen necesitarse para aliviar o prevenir la angina. Algunos pacientes también se quejan de mareo postural. La nitroglicerina se deteriora con el contacto con el aire, la humedad y la luz solar, así que cuando no alivia la molestia ni produce una sensación discreta de ardor en el sitio sublingual donde se absorbe es probable que ya esté inactiva y se deberá obtener una nueva dosis. Si no se logra alivio con el reposo y en el transcurso de 2 a 3 min a partir de la administración de hasta tres tabletas de nitroglicerina, habrá que consultar de inmediato al médico o acudir con rapidez al servicio de urgencias de un hospital para la evaluación de una posible angina inestable o infarto agudo del miocardio (cap. 239).

Los nitratos mejoran la tolerancia al esfuerzo en los individuos con angina crónica y alivian la isquemia en pacientes con angina inestable, así como en enfermos con angina de Prinzmetal (cap. 238). Se puede sugerir al paciente que lleve un diario de la angina y el consumo de nitroglicerina para identificar cambios en la frecuencia, gravedad o umbral de la molestia que indiquen angina inestable, infarto inminente o ambos.

**Nitratos de acción prolongada.** Ninguno de los nitratos de acción prolongada es tan eficaz como la nitroglicerina sublingual para el alivio rápido de la angina. Estos preparados pueden ser ingeridos, masticados o administrados en forma de parche o pasta por vía transdérmica (cuadro 237-4). Pueden proporcionar concentraciones plasmáticas eficaces durante 24 h, pero la respuesta terapéutica es muy variable. Se deben probar diferentes preparados, así como la administración durante el día, sólo para aliviar las molestias y evitar los efectos colaterales como cefalea o mareos. Para prevenir estos efectos colaterales es importante el ajuste individual de la dosología.

Entre los preparados más útiles están el dinitrato de isosorbide (de 10 a 60 mg por vía oral, dos a tres veces al día) o mononitrato (30 a 120 mg por vía oral cuatro veces al día), la pomada de nitroglicerina (1 a 5 cm cuatro veces al día), o los parches transdérmicos de liberación prolongada (5 a 25 mg/día). La exposición durante 12 a 24 h a todos los nitratos de acción prolongada produce tolerancia a los mismos y pérdida de eficacia. No se conoce bien el mecanismo por el cual aparece la tolerancia a los nitratos, pero las hipótesis principales incluyen la generación insuficiente de grupos sulfhidrilos reducidos indispensables para la biotransformación a la forma de óxido nítrico, la inhibición de la aldehído deshidrogenasa mitocondrial (encargada de la formación de NO), la activación neurohormonal contrarreguladora con vasoconstricción y retención de líquidos, y la producción de especies de radicales libres del oxígeno que desactivan el óxido nítrico e intensifican la sensibilidad del músculo liso de los vasos a los vasoconstrictores circulantes.

Con el fin de reducir al mínimo esta taquifilaxia, debe administrarse la dosis mínima eficaz, y el paciente debe dejar transcurrir un mínimo de 8 h cada día sin fármaco para restablecer una respuesta útil.

**Bloqueadores adrenérgicos  $\beta_3$ .** Estos medicamentos son un componente importante del tratamiento farmacológico de la angina de pecho (cuadro 237-5). Reducen

**CUADRO 237-4 NITROGLICERINA Y NITRATOS PARA PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

Compuesto	Vía	Dosis	Duración del efecto
Nitroglicerina	Tabletas sublinguales	0.3-0.6 mg hasta 1.5 mg	Alrededor de 10 min
	Nebulización	0.4 mg según se necesite	Similar al obtenido con tabletas sublinguales
	Pomada	Aplicar a 2%, 15 x 15 cm 7.5-40 mg	El efecto persiste incluso 7h
	Aplicación transdérmica	0.2-0.8 mg/h cada 12 h	8-12 h durante terapia intermitente
	Oral de liberación prolongada	2.5-13 mg	4-8 h
	Intravenosa	5-200 pg/min	Se puede observar tolerancia en de 7-8 h
	Sublingual	2.5-10 mg	Incluso 60 min
	Oral	5-80 mg 2-3 veces al día	Incluso 8 h
	Nebulización	1.25 mg/día	2-3 min
	Masticable	5 mg	2-2V2 h
Dinitrato de isosorbide	Oral de liberación lenta	40 mg 1-2 veces al día	Incluso 8 h
	Intravenosa	1.25-5.0 mg/h	Tolerancia en 7-8 h
	Pomada	100 mg/24h	No es eficaz
	Sublingual	20 mg 2 veces al día	12-24 h
	Oral	60-240 mg una vez al día	
	Sublingual	10 mg según se necesite	Se desconoce
Mononitrato de isosorbide			
Tetranitrato de pentaeritritol			

Fuente: con autorización de RJ Gibbons et al.

**PROPIEDADES DE LOS BLOQUEADORES  $\beta$  EN EL EMPLEO CLÍNICO PARA LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

Fármacos	Selectividad	Actividad agonista parcial	Dosis habitual para angina
Acebutolol	$\beta_1$	Sí	200-600 mg dos veces al día
Atenolol	$\beta_1$	No	50-200 mg/día
Betaxolol	$\beta_1$	No	10-20 mg/día
Bisoprolol	$\beta'$	No	10 mg/día
Esmolol (intravenoso) <sup>a</sup>	$\beta'$	No	50-300 µg/kg/min
Labetalol*	Ninguna	Sí	200-600 mg dos veces al día
Metoprolol	$\beta_1$	No	50-200 mg dos veces al día
Nadolol	Ninguna	No	40-80 mg/día
Pindolol	Ninguna	Sí	2.5-7.5 mg tres veces al día
Propranolol	Ninguna	No	80-120 mg dos veces al día
Timolol	Ninguna	No	10 mg dos veces al día

**Nota:** Esta lista de bloqueadores  $\beta$  que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho está en orden alfabético. Los medicamentos con los que se ha obtenido la mayor experiencia clínica son atenolol, metoprolol y propranolol. Es preferible recurrir a una presentación de liberación prolongada que se ingiera una vez al día para que el paciente cumpla mejor con el régimen.

\*Esmolol es un bloqueador  $\beta_2$  de acción ultracorta que se administra en goteo intravenoso continuo. La brevedad de su acción lo convierte en un medicamento atractivo para los enfermos con contraindicaciones relativas para el uso de bloqueadores  $\beta$ .

\*EI labetalol es un bloqueador  $\alpha$  y  $\beta$  combinados.

**Fuente:** con autorización de RJ Gibbons et al.

la demanda de oxígeno del miocardio porque inhiben el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad asociadas a la actividad adrenérgica. El bloqueo  $\beta$  reduce estas variables en grado más notable durante el ejercicio, mientras que sólo causa pequeñas reducciones en reposo. Los bloqueadores  $\beta$  de acción prolongada o las presentaciones de liberación prolongada ofrecen la ventaja de que se administran sólo una vez al día (cuadro 237-5). Sus efectos terapéuticos comprenden el alivio de la angina y la isquemia. Estos medicamentos también reducen la mortalidad y los infartos reincidentes, además de ser antihipertensivos de eficacia moderada.

El asma y la obstrucción reversible de la vía respiratoria de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia intensa, fenómeno de Raynaud y antecedentes de depresión son contraindicaciones relativas al uso de bloqueadores  $\beta$ . Sus efectos secundarios son fatiga, impotencia, frialdad de las extremidades, claudicación intermitente, bradicardia (a veces grave), trastornos de la conducción, insuficiencia ventricular izquierda, asma bronquial o intensificación de la hipoglucemia producida por los antidiabéticos orales y la insulina. Si aparecen y persisten estos efectos colaterales puede ser necesaria la reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento. En vista de que la suspensión repentina aumenta la isquemia, hay que interrumpir el tratamiento en forma progresiva a lo largo de dos semanas.

Los bloqueadores  $\beta$  con especificidad relativa para los receptores  $\beta_1$ , como metoprolol y atenolol se prefieren en pacientes con obstrucción bronquial leve y diabetes mellitus insulinodependiente.

**Antagonistas del calcio.** Estos fármacos (cuadro 237-6) son vasodilatadores coronarios que disminuyen, en forma variable y de acuerdo con la dosis, la necesidad de oxígeno por parte del miocardio, la contractilidad de esta capa y la presión arterial. Estos efectos farmacológicos combinados son beneficiosos y hacen que estos medicamentos sean tan eficaces como los bloqueadores  $\beta$  para el tratamiento de la angina de pecho, en la que están indicados cuando los bloqueadores  $\beta$  están contraindicados, se toleran mal o resultan ineficaces. El verapamilo y el diltiazem pueden ocasionar alteraciones sintomáticas de la conducción cardíaca y bradiarritmias. Ejercen un efecto inotrópico negativo y es posible que agraven la insuficiencia ventricular izquierda, sobre todo en pacientes que también reciben bloqueadores  $\beta$ . Aunque por lo general la combinación de antagonistas del calcio, bloqueadores  $\beta$  y nitratos consigue resultados satisfactorios, resulta esencial ajustar en forma individual la dosis de estas combinaciones. La angina variable (de Prinzmetal) responde especialmente bien a los antagonistas del calcio (en especial los que pertenecen a la clase de dihidropiridina), combinados con los nitratos cuando es necesario (cap. 238).

El verapamilo no se debe administrar de manera habitual junto con bloqueadores  $\beta$  por sus efectos combinados sobre la frecuencia cardíaca y la contractilidad. El diltiazem se puede combinar con bloqueadores  $\beta$  con cautela en los pacientes con una función ventricular normal y sin alteraciones de la conducción. La amlodipina y los bloqueadores  $\beta$  poseen acciones complementarias sobre la irrigación coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno. Mientras que con la primera se reduce la presión arterial y se dilatan las coronarias, con los segundos se reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad. La amlodipina y los demás antagonistas del calcio de segunda generación (nifedipina, isradipina, nifedipina de acción prolongada y felodipina) son vasodilatadores poderosos y útiles en el tratamiento simultáneo de la angina y la hipertensión. Las dihidropiridinas de acción corta se deben evitar por el riesgo de precipitar un infarto, sobre todo en ausencia de bloqueadores beta.

**Elección entre bloqueadores  $\beta$  y antagonistas del calcio para el tratamiento inicial.** Se ha demostrado que los bloqueadores  $\beta$  mejoran la esperanza de vida después de un infarto agudo de miocardio (caps. 238 y 239) y los antagonistas del calcio no lo hacen, así que se prefiere utilizar los primeros en individuos con cardiopatía isquémica crónica. No obstante, los antagonistas del calcio están indicados en pacientes con lo siguiente: 1) respuesta deficiente a la combinación de bloqueadores  $\beta$  y nitratos, muchos de estos enfermos mejoran con una combinación de un bloqueador  $\beta$  y un antagonista del calcio del tipo de la dihidropiridina; 2) reacciones adversas a los bloqueadores  $\beta$  como depresión, alteraciones sexuales y fatiga; 3) angina y antecedente de asma o neuropatía obstructiva crónica; 4) síndrome de disfunción sinusal o alteraciones importantes de la conducción auriculoventricular; 5) angina de Prinzmetal, o 6) arteriopatía periférica sintomática.

**Antiplaquetarios.** El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible de la actividad de la ciclooxygenasa plaquetaria y, por tanto, interfiere con la activación de las plaquetas. La administración prolongada de 75 a 325 mg por vía oral todos los días reduce los episodios coronarios en los adultos sintomáticos, los pacientes con angina estable crónica y los enfermos con angina inestable que han sobrevivido a un infarto de miocardio. Se advierte una intensificación de la hemorragia cuando se administra ácido acetilsalicílico a largo plazo, lo cual depende de la dosis. Es preferible recurrir a una presentación con capa entérica, si los límites de dosis son de 75 a 162 mg/día. Los individuos con cardiopatía isquémica, en ausencia de hemorragia digestiva, alergia o dispepsia, deben recibir este fármaco. El clopidogrel (300 a 600 mg de dosis inicial y 75 mg/día de mantenimiento) es un fármaco que se administra por vía oral y bloquea la agregación plaquetaria gobernada por los receptores de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP). Ofrece los mismos beneficios que el ácido acetilsalicílico, si no es que más, en especial cuando el ácido acetilsalicílico tiene alguno de los efectos colaterales antes enumerados. El clopidogrel en combinación con el ácido acetilsalicílico disminuye los episodios isquémicos coronarios y el índice de fallecimientos en individuos con síndrome coronario agudo (cap. 238) y también aminorá el riesgo de que se formen trombos en personas a quienes se colocará una endoprótesis

**CUADRO 237-6 ANTAGONISTAS DEL CALCIO PARA EMPLEO CLÍNICO EN CARDIOPATÍAS ISQUÉMICAS**

Fármacos	Dosis habitual	Duración de acción	Efectos adversos
<b>Dihidropiridinas</b>			
Amlodipina	5-10 mg qd	Larga	Cefalea, edema
Felodipina	5-10 mg qd	Larga	Cefalea, edema
Isradipina	2.5-10 mg bid	Mediana	Cefalea, fatiga
Nícardipina	20-40 mg tid	Breve	Cefalea, mareo, rubor, edema
Nifedipina	Liberación inmediata*: 30-90 mg/día orales Liberación lenta: 30-180 mg orales	Breve	Hipotensión, mareo, rubor, náusea, estreñimiento, edema
Nisoldipina	20-40 mg qd	Breve	Similar a la nifedipina
<b>No dihidropiridínicos</b>			
Diltiazem	Liberación inmediata: 30-80 mg 4 veces al día Liberación lenta: 120-320 mg qd	Breve Larga	Hipotensión, mareo, rubor, bradicardia, edema
Verapamilo	Liberación inmediata: 80-160 mg tid Liberación lenta: 120-480 mg qd	Breve Larga	Hipotensión, depresión del miocardio, insuficiencia cardíaca, edema o bradicardia

**Nota:** Esta lista de antagonistas del calcio que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho se divide en dos categorías generales, dihidropiridinas y no dihidropiridínicos, y dentro de cada categoría se han colocado en orden alfabético. Entre las dihidropiridinas se ha acumulado la mayor experiencia clínica con amlodipina y nifedipina. Después del período inicial de ajuste de la dosis con una presentación de acción breve, es preferible cambiar a otra de liberación prolongada que pueda administrarse una vez al día para que el paciente mejore el cumplimiento del régimen.

\*Se acompaña a veces de un mayor peligro de muerte si se administra durante el infarto agudo del miocardio.

**Fuente:** con autorización de RJ Gibbons et al.

en una arteria coronaria (cap. 240). Para disminuir el peligro de sufrir una hemorragia gastrointestinal se recomienda la administración de un inhibidor de la bomba de protones en pacientes que reciben la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico. A pesar de que se aconseja la combinación de los dos fármacos durante un año, como mínimo, en sujetos con síndrome coronario agudo y después de la colocación de una endoprótesis con elución de fármaco, los estudios no han demostrado beneficio alguno de la adición sistemática del clopidogrel al ácido acetilsalicílico en individuos con IHD estable y crónica.

**OTROS TRATAMIENTOS.** Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) se han utilizado de manera generalizada en el tratamiento de los supervivientes de infartos de miocardio, los pacientes con hipertensión o cardiopatía isquémica crónica, incluida la angina de pecho, y aquéllos con riesgo vascular, como los individuos con diabetes. Los beneficios de los inhibidores de la ACE se advierten de manera particular en sujetos con cardiopatía isquémica con mayor riesgo, en particular si padecen diabetes mellitus o una disfunción del LV, y también en aquellos en quienes no se ha logrado un control adecuado de la presión arterial y el colesterol de las LDL con bloqueadores p y estatinas. Sin embargo, la administración sistemática de los inhibidores de la ACE a personas con cardiopatía isquémica y funcionamiento normal del ventrículo izquierdo (LV) y que han alcanzado los objetivos de presión arterial y LDL con otras terapias no disminuirá la frecuencia de episodios agudos y, por consiguiente, no se justifica su costo.

A pesar de la administración de nitratos, bloqueadores p o antagonistas del calcio, algunos sujetos con cardiopatía isquémica seguirán mostrando crisis de angina, y en la actualidad se dispone de otros tratamientos médicos para aplacar sus síntomas. En enero de 2006 se aprobó en Estados Unidos la ranolazina, derivado piperazínico, para usarse en individuos con angina crónica en quienes persistían los síntomas a pesar de seguir un régimen médico habitual. No se ha definido con certeza el mecanismo del efecto antianginoso de dicho fármaco, pero el planteamiento principal es que inhibe la corriente de sodio tardía, al interior ( $I_{Na}$ ) de los miocitos. Los beneficios de la inhibición de  $I_{Na}$  son, entre otros, la limitación de la sobrecarga de sodio en los miocitos isquémicos y la prevención de la sobrecarga de calcio por medio del intercambiador de sodio y calcio. Evitar la sobrecarga de calcio reduce al mínimo la tensión diastólica y aplaca la disminución de la corriente nutricia de coronarias ocasionada por la compresión de las arteriolas intramocárdicas. Por lo general, las dosis de 500 a 1 000 mg orales dos veces al día se toleran sin problemas. La ranolazina está contraindicada en individuos que padecen deficiencia hepática o que tienen trastornos o que toman fármacos que originan prolongación del QT<sub>c</sub> y cuando el paciente también recibe medicamentos que inhiben el sistema metabólico de CYP3A (como cetoconazol, diltiazem, verapamilo, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasa de VIH y grandes cantidades de jugo de toronja).

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) en personas con cardiopatía isquémica se acompaña a veces de un mayor riesgo (pequeño pero finito) de infarto de miocardio y muerte. Por las razones comentadas, será mejor no administrarlos en ese tipo de enfermos. Si son indispensables para el alivio de los síntomas, sería recomendable administrar de manera conjunta ácido acetilsalicílico y procurar usar la dosis mínima de NSAID necesaria durante el lapso más breve posible.

Otra categoría de fármacos que podrían utilizarse son los que abren los canales de potasio. Dichos medicamentos abren los canales de potasio sensibles a ATP en los miocitos, con lo cual la membrana de las células se hiperpolariza y los iones de calcio intracelular libre disminuyen. El fármaco más importante de esta categoría es el nicorandilo, que suele administrarse en una dosis de 20 mg orales dos veces al día para evitar la angina. (El medicamento comentado no se distribuye en Estados Unidos, pero sí en otros países.) Puede surgir tolerancia al efecto antianginoso de dicho medicamento si se administra por largo plazo, pero no hay tolerancia cruzada con los nitratos orgánicos.

**Angina e insuficiencia cardíaca.** La insuficiencia ventricular izquierda transitoria con angina se regula con nitratos. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva establecida, la tensión excesiva de la pared ventricular izquierda aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y digoxina (cap. 227) reduce el tamaño del corazón, la tensión de la pared y la demanda miocárdica de oxígeno, y a su vez, ayuda a reducir la angina y la isquemia. Una vez que disminuyen los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca se debe hacer lo posible por administrar bloqueadores p con cautela no sólo para la angina, sino en vista de que los estudios clínicos en la insuficiencia cardíaca han demostrado que la supervivencia mejora en forma considerable. Un lapso de prueba con el bloqueador P esmolol, de acción ultracorta por vía intravenosa, ayuda a definir la inocuidad del bloqueo p en cada paciente. La angina nocturna por lo regular siempre responde al tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los nitratos son de gran utilidad y mejoran al mismo tiempo la hemodinamia alterada de la insuficiencia cardíaca congestiva al ocasionar vasodilatación, lo que reduce la precarga, y además alivian la angina al prevenir o revertir la isquemia miocárdica. En pacientes con cardiopatía

isquémica, la combinación de insuficiencia cardíaca y angina es indicativa de un pronóstico sombrío y se debe considerar la posibilidad de realizar cateterismo cardíaco y revascularización coronaria.

## REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

La base del tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica es de tipo médico pero, como ya se indicó, muchos enfermos mejoran con alguna técnica de revascularización coronaria. *Estas maniobras se realizan además del tratamiento médico y la modificación de los factores de riesgo, mas no los sustituyen.* En la figura 237-2 se muestra un algoritmo que integra la terapia médica y las opciones de revascularización en sujetos con cardiopatía isquémica.

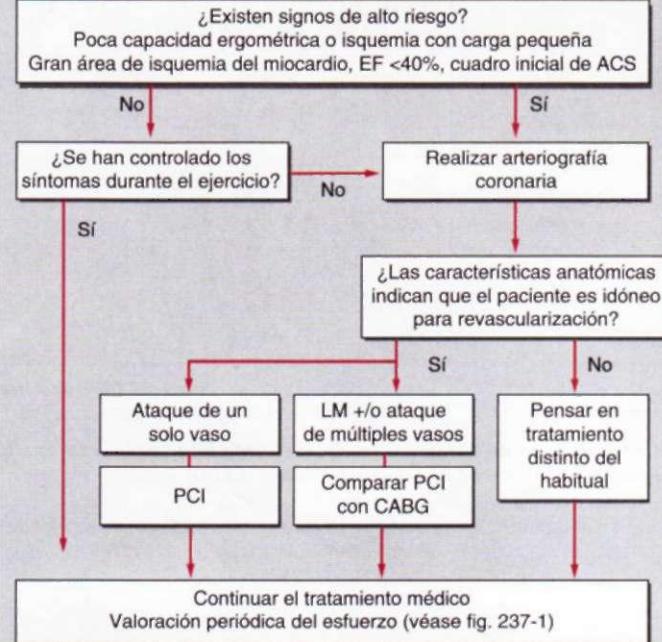
### INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

(Véase también el cap. 240.) Se utiliza de manera generalizada la intervención coronaria percutánea, que comprende la dilatación con balón y que se acompaña a menudo de la colocación de una endoprótesis coronaria, para lograr la revascularización del miocardio en individuos con cardiopatía isquémica sintomática y estenosis de las coronarias epicárdicas que son propicias para dicho procedimiento. Si bien el mejor tratamiento para los pacientes con estenosis de la coronaria principal izquierda y aquéllos con arteriopatía coronaria de tres vasos (en especial con diabetes, deterioro de la función del ventrículo izquierdo o ambos) que requieren revascularización es la colocación de un injerto coronario, la intervención coronaria percutánea se utiliza de manera generalizada en individuos con síntomas y datos de isquemia por estenosis de uno o dos vasos e incluso en algunos enfermos con estenosis de tres vasos, ya que ofrece más ventajas que la cirugía.

**Indicaciones y selección de los pacientes.** La indicación clínica más frecuente de intervención coronaria percutánea es la angina de pecho, no obstante el tratamiento médico, acompañada de datos de isquemia durante la prueba de esfuerzo. La intervención coronaria percutánea es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina. A pesar de que dicho procedimiento mejora los resultados de los enfermos con angina inestable e infarto de miocardio, todavía no se establece su utilidad para reducir la muerte coronaria y el infarto de miocardio en pacientes con angina estable crónica. Esta técnica se utiliza como tratamiento de las estenosis de las coronarias y de injertos en pacientes con angina recurrente después de una derivación aortocoronaria.

**Riesgos.** Cuando las estenosis coronarias son definidas y simétricas es posible dilatar dos e incluso tres vasos en forma secuencial. No obstante, es indispensable seleccionar cada caso para evitar un riesgo prohibitivo de complicaciones, que casi siempre se deben a disección o trombosis con oclusión vascular, isquemia incontrolable e insuficiencia ventricular (cap. 240). Se administra ácido acetilsalicílico por vía oral, clopidogrel y un antitrombótico para reducir la formación de trombos coronarios. La estenosis de la arteria coronaria izquierda casi siempre se considera una contraindicación para realizar la intervención coronaria percutánea; en estos casos debe recurrirse al injerto de revascularización coronaria. Muy pocas veces, como cuando hay riesgos quirúrgicos prohibitivos, cabe pensar en la intervención coronaria percutánea de una arteria coronaria izquierda "no protegida", pero dicha técnica debe realizarla sólo un profesional altamente calificado; es importante destacar que hay diferencias regionales entre un país y otro en el empleo de esta técnica.

**Eficacia.** En más de 95% de los casos se logra un éxito primario, esto es, una dilatación adecuada (que consiste en incrementar el diámetro luminal más de 20% dejando un diámetro residual de obstrucción menor de 50%) con alivio de la angina. La estenosis de los vasos dilatados recurre en casi 20% de los casos en los primeros seis meses después de la intervención coronaria percutánea con endoprótesis de metal, y puede haber recidiva de la angina dentro de los primeros seis meses en 10% de los casos. Esta complicación es más frecuente en individuos con diabetes mellitus, arterias con calibre más pequeño, dilatación incompleta de la estenosis, obstrucción vascular, obstrucción de los injertos venosos, dilatación de la coronaria descendente anterior izquierda y estenosis con trombos. En los injertos venosos enfermos, el éxito ha mejorado con el uso de dispositivos de captura o filtros que previenen las embolias, la isquemia y el infarto.



**FIGURA 237-2. Algoritmo para el tratamiento de cardiopatía isquémica.** Todos los enfermos deben someterse a los elementos básicos del tratamiento médico, señalados en la porción superior del algoritmo. Si surgen signos de alto riesgo, como los indicados por los antecedentes, los datos de la prueba de esfuerzo y los estudios de imágenes, será mejor realizar una arteriografía coronaria. De acuerdo con el número y el sitio de los vasos afectados y la posibilidad de revascularización, se recurre a la intervención coronaria percutánea (PCI), a la colocación de un injerto de derivación coronaria (CABG) o a tratamientos distintos de los acostumbrados. Consultese el texto. IHD, cardiopatía isquémica; ASA, ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*); EF, fracción de expulsión (*ejection fraction*); ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); LM, coronaria izquierda (*leftmain*).

Es una práctica clínica frecuente administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 30 a 90 días después de colocar una endoprótesis de metal liso. El ácido acetilsalicílico y el clopidogrel pueden evitar una trombosis coronaria durante la colocación de la endoprótesis y la intervención coronaria percutánea o poco después de tal maniobra, pero no hay pruebas de que ambos medicamentos disminuyan la incidencia de una nueva estenosis. El empleo de endoprótesis con elución de fármacos que liberan en el lugar de aplicación medicamentos antiproliferativos, como la rapamicina o el paclitaxel, disminuye la posibilidad de que surja una nueva estenosis a una cifra cercana a cero dentro de la endoprótesis y a 3 a 7% en sus bordes. Los adelantos en la intervención coronaria percutánea, sobre todo la creación de las endoprótesis con elución de fármacos, han ampliado en gran medida el empleo de esta opción de revascularización en sujetos con cardiopatía isquémica. Sin embargo, es conveniente destacar que la curación endotelial tardía en la región de la endoprótesis con elución de fármacos también prolonga el período durante el cual la persona está en peligro de sufrir trombosis subaguda de la endoprótesis. En la actualidad se recomienda administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y clopidogrel todos los días durante un año, como mínimo, después de colocar la endoprótesis con elución de fármacos. Cuando surja algún problema en que sea conveniente interrumpir de manera temporal la terapia antiplaquetaria, habrá que revisar las circunstancias clínicas con el especialista que realizó la intervención coronaria percutánea y elaborar un plan coordinado que reduzca al mínimo el peligro de trombos tardíos en la endoprótesis. Un elemento fundamental de este plan es interrumpir la administración de antiplaquetarios por el lapso más breve aceptable.

Una intervención coronaria percutánea satisfactoria alivia la angina en más de 95% de los casos y se ha demostrado que es más eficaz que el tratamiento médico hasta durante dos años. Más de 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica sintomática que necesitan revascularización pueden tratarse en principio con una intervención coronaria percutánea. Esta técnica es menos

cruenta y cara que la colocación de un injerto coronario, por lo general requiere uno o dos días de hospitalización y permite un ahorro considerable en el costo inicial de la atención. Además, el paciente puede volver antes a su trabajo y a su vida activa. Sin embargo, estos beneficios económicos disminuyen con el tiempo por la mayor necesidad de seguimiento y de repetir la técnica.

#### DERIVACIÓN AORTOCORONARIA

Durante esta cirugía se realiza la anastomosis de una o ambas arterias mamarias internas o de la arteria radial con la arteria coronaria distal a la lesión obstructiva. En las obstrucciones adicionales en las que no se puede derivar una arteria, se utiliza un fragmento de vena (por lo general de la safena) para formar un puente entre la aorta y la coronaria distal a la lesión obstructiva.

Aunque algunas de las indicaciones de la derivación aortocoronaria (o injerto de revascularización coronaria) suscitan controversia, existen ciertos puntos de consenso:

1. La intervención es relativamente inocua, con una mortalidad inferior a 1% cuando se realiza por un equipo quirúrgico experimentado en pacientes sin comorbilidad grave y con funcionamiento normal del ventrículo izquierdo.

2. La mortalidad intraoperatoria y posoperatoria aumenta con el grado de disfunción ventricular, la comorbilidad, una edad superior a los 80 años y la falta de experiencia del equipo quirúrgico. La eficacia y el riesgo de la cirugía de derivación varían mucho de acuerdo con la selección de los casos y con la habilidad y experiencia del equipo quirúrgico.

3. Al cabo de un año del posoperatorio, en 10 a 20% de los casos se produce una oclusión de los injertos *venosos*, con una incidencia de 2% anual durante los cinco a siete años siguientes, y, a partir de entonces, con una incidencia de 4% anual. La permeabilidad a largo plazo es mucho mayor en los injertos de las arterias mamaria interna y radial que en los de vena safena; en los enfermos con obstrucción de la arteria descendente anterior izquierda, la supervivencia aumenta cuando el injerto se realiza con la arteria mamaria interna o la arteria radial que con la vena safena. El tratamiento meticuloso de los factores de riesgo, sobre todo de la dislipidemia, mejora la permeabilidad del injerto y los resultados.

4. Tras la revascularización completa, la angina desaparece o se amortigua de forma muy significativa en cerca de 90% de los pacientes. Aunque este efecto suele guardar relación con la permeabilidad del injerto y el restablecimiento del flujo sanguíneo, el alivio del dolor también podría deberse al infarto del segmento isquémico o a un efecto placebo. La angina reaparece a los tres años, pero rara vez es grave en una cuarta parte de los enfermos.

5. La supervivencia mejora con la cirugía en los individuos con estenosis de la coronaria principal izquierda y en aquéllos con problemas de dos o tres vasos y obstrucción considerable de la porción proximal de la coronaria descendente anterior izquierda. Los beneficios en cuanto a supervivencia son mayores en los pacientes con un funcionamiento anormal del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión <50%). La supervivencia *puede* mejorar también en los siguientes enfermos: 1) aquéllos con arteriopatía coronaria obstructiva que han sobrevivido a la muerte súbita cardíaca o padecido taquicardia ventricular; 2) los que se han sometido a una derivación aortocoronaria previa y que tienen estenosis múltiples de los injertos de vena safena, en especial del injerto que irriga a la coronaria descendente anterior izquierda, y 3) en el caso de estenosis recurrente después de una intervención coronaria percutánea y con criterios de alto riesgo en las pruebas no cruentas.

6. La derivación aortocoronaria con penetración mínima por medio de una toracotomía pequeña y cirugía sin derivación extracorpóral disminuye la morbilidad y acorta la convalecencia en sujetos idóneos, pero al parecer no reduce en modo significativo el riesgo de que surja disfunción neurocognitiva después de la cirugía.

Las indicaciones de la cirugía de derivación aortocoronaria suelen basarse en la gravedad de los síntomas, la anatomía coronaria y el funcionamiento del ventrículo izquierdo. El paciente elegible ideal es un varón menor de 80 años sin otras enfermedades, con síntomas molestos o incapacitantes que no se controlan de manera adecuada con el tratamiento médico o que no toleran dicho tratamiento, que desean llevar una vida más activa y padecen una estenosis grave de dos o tres arterias coronarias epicárdicas con signos objetivos de isquemia miocárdica como causa de las molestias primordiales. En estos enfermos puede predecirse un gran beneficio sintomático. La insuficiencia cardíaca congestiva, la disfunción del ventrículo izquierdo o ambas, la edad avanzada (>80 años), la repetición de la cirugía, la necesidad de cirugía urgente y la presencia de diabetes se asocian a una mayor mortalidad perioperatoria.

La disfunción ventricular izquierda puede deberse a los segmentos no contractiles o hipocontractiles que aún son viables pero con isquemia crónica (miocardio en hibernación). Como consecuencia de la reducción prolongada del flujo sanguíneo al miocardio, los segmentos ajustan su función contractil.

Esto se detecta con estudios de la perfusión y del metabolismo del miocardio por medio de radionúclidos, PET, CMR o gammagrafía de fase tardía con talio-201; o bien con el mejoramiento de la deficiencia funcional regional, provocada por dobutamina en dosis pequeña. En dichos casos, la revascularización mejora el flujo sanguíneo al miocardio, permite la recuperación del funcionamiento y prolonga la supervivencia.

**Elección entre intervención coronaria percutánea y derivación aortocoronaria.** Existen varios estudios clínicos aleatorios que comparan la intervención coronaria percutánea con la derivación aortocoronaria en pacientes con arteriopatía coronaria múltiple que son elegibles desde el punto de vista técnico para cualquier procedimiento. La reaparición de angina que obligó a repetir la arteriografía coronaria y la revascularización por estenosis es mayor en caso de intervención coronaria percutánea. Esto se debe a la reaparición de estenosis en el segmento donde se encuentra la endoprótesis (problema resuelto en gran medida con las endoprótesis con elución de fármacos) y a la aparición de nuevas estenosis en zonas sin endoprótesis de los vasos coronarios. Se ha planteado que la intervención coronaria percutánea con la endoprótesis se centra en las lesiones patógenas, en tanto que un injerto de revascularización al vaso considerado como objetivo también constituye un conducto alrededor de futuras lesiones en sentido proximal a la anastomosis del injerto hacia el vaso original (fig. 237-3).

Es un asunto complejo comparar los índices de mortalidad en las personas sometidas a derivación aortocoronaria con los de los enfermos que tuvieron una intervención coronaria percutánea. Con la derivación aortocoronaria aumenta al principio el riesgo de mortalidad, pero si se considera un periodo más prolongado de cinco años, la mortalidad es menor con dicha técnica que con la intervención coronaria percutánea.

De acuerdo con las pruebas disponibles, actualmente se recomienda que los pacientes con angina extrema, no obstante el tratamiento médico óptimo, se sometan a revascularización coronaria. A los individuos con arteriopatía coronaria de uno o dos vasos, funcionamiento ventricular izquierdo normal y lesiones propicias desde el punto de vista anatómico se les aconseja someterse a intervención coronaria percutánea (cap. 240). En caso de arteriopatía coronaria de tres vasos (o de dos vasos que incluya la porción proximal de la coronaria descendente izquierda) y deterioro global del funcionamiento ventricular izquierdo (con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%) o diabetes mellitus y en aquellos con problemas en la coronaria principal izquierda u otras lesiones que no son adecuadas para las técnicas con catéter será necesaria una derivación aortocoronaria como método inicial de revascularización.

#### TRATAMIENTOS HETERODOXOS PARA LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

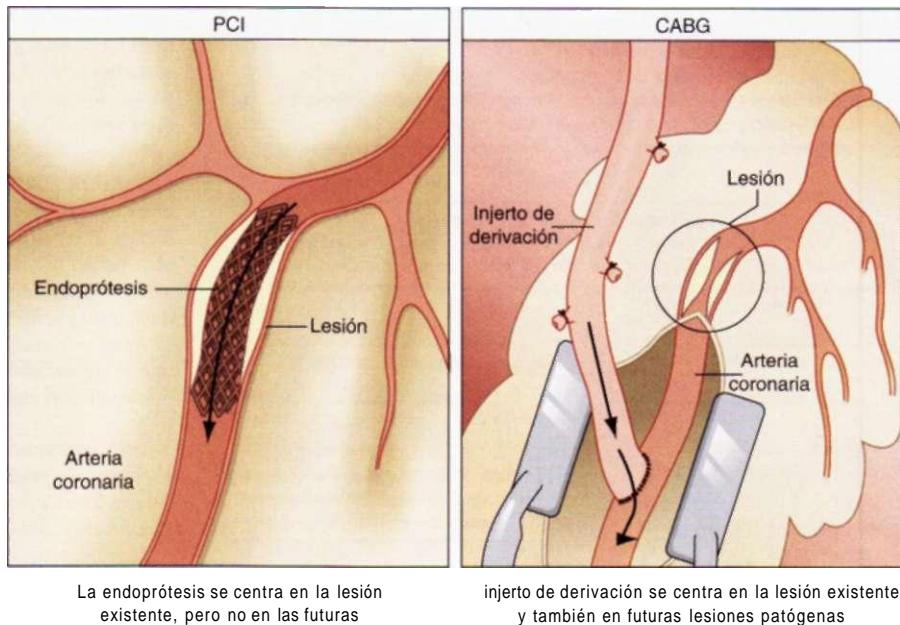
En ocasiones, el médico deberá atender a una persona con angina persistente e incapacitante a pesar de una tolerancia máxima del tratamiento médico, y en quien la revascularización no constituye una opción (p. ej., enfermedad difusa de vasos finos en que es imposible implantar una endoprótesis o encontrar lugares aceptables para la colocación de un injerto de revascularización). En dichos casos habrá que pensar en tratamientos distintos de los acostumbrados.

La *contrapulsación externa intensificada* utiliza manguitos neumáticos en las extremidades inferiores para la intensificación diástólica y la descarga sistólica de la presión arterial con el fin de disminuir el trabajo del corazón y el consumo de oxígeno, al tiempo que se mejora el flujo sanguíneo coronario. Estudios en seres humanos han demostrado que la aplicación regular de tal técnica mejora la angina, la capacidad de esfuerzo y la perfusión regional del miocardio.

Otras opciones son la *revascularización transmiocárdica con láser* (para incrementar el número de conductos intramiocárdicos del flujo sanguíneo) y están en estudio métodos experimentales con genoterapia y terapia con citoblastos.

#### ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

Con frecuencia, la enfermedad coronaria obstructiva, el infarto agudo de miocardio y la isquemia miocárdica transitoria son asintomáticos. La monitorización electrocardiográfica continua revela que la mayoría de los pacientes ambulatorios con angina estable crónica típica tienen signos objetivos de isquemia miocárdica (depresión del segmento ST) durante los episodios de do-



**FIGURA 237-3. Diferencias en la manera de tratar una lesión mediante intervención coronaria percutánea (PCI) y colocación de un injerto de derivación coronaria (CABG).** La PCI se centra en la lesión existente, pero no en las futuras lesiones. La CABG se centra en la lesión existente y también en futuras lesiones patógenas.

lor torácico mientras realizan sus actividades fuera del hospital, pero muchos de ellos sufren episodios más frecuentes de isquemia asintomática. Además, existe un gran número (todavía no conocido) de individuos sin ningún síntoma que sufren ateroesclerosis coronaria grave y manifiestan alteraciones del segmento ST durante la actividad. Algunas de estas personas tienen umbrales más altos para el dolor provocado por medios eléctricos, otras muestran niveles altos de endorfinas e incluso otras pueden ser diabéticas con trastornos funcionales del sistema nervioso autónomo.

Al parecer, los episodios frecuentes de isquemia (sintomática o asintomática) durante la vida diaria aumentan la probabilidad de eventos coronarios adversos (muerte e infarto de miocardio). Además, los pacientes con isquemia asintomática tienen mayor riesgo de sufrir un segundo episodio coronario después de un infarto del miocardio. El uso extendido del ECG de esfuerzo ha permitido identificar también a algunos de estos pacientes con arteriopatía coronaria asintomática que antes no se identificaban. Los estudios longitudinales demuestran que la frecuencia de episodios coronarios es mayor en enfermos asintomáticos con una prueba de esfuerzo positiva.

#### E9 ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

El tratamiento de los pacientes con isquemia asintomática debe adaptarse a cada individuo. El médico debe considerar los aspectos siguientes: 1) grado de positividad de la prueba de esfuerzo, sobre todo el estadio del ejercicio en el que aparecen los signos electrocardiográficos de isquemia, magnitud y número de los defectos de perfusión de la gammagrafía con talio y cambios electrocardiográficos o ventriculográficos (fracción de expulsión ventricular izquierda) que se producen durante la isquemia, el ejercicio, o ambos; 2) las derivaciones electrocardiográficas que muestran una respuesta positiva, los cambios de las derivaciones precordiales anteriores indican un pronóstico menos favorable que los de las inferiores, y 3) la edad, la profesión y el estado clínico general del paciente.

Casi todos los médicos estarían de acuerdo en que un piloto de líneas aéreas comerciales de 45 años de edad con una depresión del segmento ST de 0.4 mV en las derivaciones V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, durante un ejercicio leve debe ser sometido a una arteriografía coronaria, en tanto que ésta no sería necesaria en un jubilado de 75 años asintomático, de vida sedentaria, con una depresión de 0.1 mV del segmento ST en las derivaciones II y III durante la actividad máxima. No obstante, no existe consenso sobre el mejor procedimiento para la mayoría de los pacientes que se encuentran en situaciones menos extremas. Los enfermos asintomáticos con isquemia, arteriopatía coronaria de tres vasos y deterioro de la función ventricular izquierda son elegibles para someterse a una derivación aortocoronaria.

El control de los factores de riesgo, en particular la reducción de lípidos que se expuso con anterioridad, así como la administración de ácido acetilsalicílico, bloqueadores (3 y estatinas, reducen las complicaciones clínicas y mejoran la evolución en enfermos asin-

tomáticos y sintomáticos con isquemia y enfermedad coronaria. Aunque la incidencia de la isquemia asintomática puede reducirse con los bloqueadores p<sub>A</sub> los antagonistas del calcio y los nitratos de acción prolongada, no se ha demostrado que este tratamiento sea necesario o deseable en pacientes que no han sufrido infarto de miocardio.

## LECTURAS ADICIONALES

- ANTMAN EM et al:** Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 115:1634, 2007; <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/12/1634>
- BHATT DL et al:** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354:1706, 2006
- CHAITMAN BR:** Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 113:2462, 2006
- CLEEMAN JI et al:** Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486, 2001
- DEFEYTER PJ et al:** Bypass surgery versus stenting for the treatment of multi-vessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. *Circulation* 105:2367, 2002
- GIBBONS RJ et al:** ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
- (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002.** [http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update\\_index.htm](http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update_index.htm)
- GOLDSCHMIDT-CLERMONT PJ et al:** Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 112:3348, 2005
- KIM MC et al:** Refractory angina pectoris. Mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 39:923, 2002
- LEETH ET AL:** Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 344:1840, 2001
- MORROW D et al:** Chronic ischemic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005
- OPIE LH et al:** Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 367:69, 2006
- PRETRE R et al:** Choice of revascularization strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 285:992, 2001
- SMITH SC JR et al:** ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American College of Cardiology web site. <http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf>
- VAN DEN BRAND MJBM et al:** The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 39:559, 2002

## 238 Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST

Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

Las personas con cardiopatía isquémica pertenecen a dos grandes grupos: sujetos con arteriopatía coronaria crónica (*coronary artery disease, CAD*), cuyo cuadro inicial más frecuente es la angina estable (cap. 237), y pacientes de síndromes coronarios agudos (acute *coronary syndromes, ACS*). A su vez, este último grupo está compuesto de personas con infarto agudo del miocardio (*myocardial infarction, MI*), con elevación del segmento ST en el electrocardiograma inicial (*ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI*; cap. 239) y los que tienen angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (*[unstable angina, UA]/[non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI]*; véase la fig. 239-1). En Estados Unidos cada año son hospitalizados, en promedio, 1,3 millones de enfermos por UA/NSTEMI, en comparación con 300 000, aproximadamente, por STEMI aguda. Al parecer va en aumento la incidencia relativa de UA/NSTEMI en comparación con STEMI. Aproximadamente la mitad de individuos con UA/NSTEMI son mujeres, en tanto que más de 75% de las personas con STEMI son varones.

### DEFINICIÓN

El diagnóstico de angina de pecho inestable se basa en gran medida en el cuadro clínico inicial. La forma *estable* se caracteriza por molestias retroesternales o en brazos, que rara vez se describen como dolor, pero que con el ejercicio o el estrés pueden ser provocadas y que ceden al cabo de 5 a 10 min con el reposo, con la aplicación sublingual de nitroglicerina, o con ambas medidas (caps. 13 y 237). La angina inestable se define como angina de pecho o molestia isquémica equivalente que posee por lo menos una de las tres características siguientes: 1) surge durante el reposo (o con ejercicio mínimo) y suele durar más de 10 min; 2) es intensa y su comienzo es reciente (es decir, durante las cuatro a seis semanas anteriores), y 3) su perfil es de intensificación constante (*in crescendo*) (es claramente más intensa, duradera o frecuente que antes). Se confirma el diagnóstico de NSTEMI si el individuo con el cuadro clínico de UA termina por mostrar signos de necrosis del miocardio, que se refleja por un mayor nivel de los indicadores biológicos cardíacos.

### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La UA/NSTEMI suele ser causada por una disminución en el aporte de oxígeno, incremento en la necesidad de dicho gas por el miocardio, o por ambos factores, que se sobreañaden a una placa coronaria aterosclerótica que origina

varios grados de obstrucción. Se han identificado cuatro procesos fisiopatológicos que pueden contribuir a la génesis de UA/NSTEMI: 1) rotura o erosión de la placa con un trombo no oclusivo sobreañadido que, según expertos, constituye la causa más común (NSTEMI puede surgir con embolización "de estructuras en el trayecto inferior" con agregados plaquetarios, restos ateroscleróticos o ambos elementos); 2) obstrucción dinámica [p. ej., espasmo coronario como ocurre en la angina variante de Prinzmetal (véase más adelante en este capítulo)]; 3) obstrucción mecánica progresiva [p. ej., ateroesclerosis coronaria de progresión rápida o reestenosis después de intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention, PCI*)], y 4) UA secundaria vinculada con una mayor necesidad de oxígeno por el miocardio, menor aporte de dicho gas, o ambos factores (p. ej., taquicardia, anemia). A veces intervienen de manera simultánea varios de los factores anteriores.

De las personas con UA/NSTEMI estudiadas mediante angiografía, cerca de 5% presentan estenosis de la coronaria izquierda, 15% afección de tres arterias coronarias, 30% afección de dos vasos, 40% afección de un solo vaso y 10% no tienen estenosis coronaria "crítica"; algunos de estos últimos presentan angina variante de Prinzmetal (véase más adelante en el presente capítulo). La "lesión desencadenante" en la angiografía puede mostrar estenosis excentrica con bordes festoneados o "colgantes" y un cuello estrecho. En la angioscopia se pueden observar trombos con abundantes plaquetas ("blancos"), diferentes de los trombos "rojos" que surgen con mayor frecuencia en personas con STEMI agudo. Los individuos con UA/NSTEMI suelen tener múltiples placas que fácilmente se pueden romper.

### CUADRO CLÍNICO INICIAL

**Anamnesis y exploración física.** El signo clínico más característico de la UA/NSTEMI es el dolor de pecho de localización retroesternal típica o a veces en el epigastrio, y que a menudo irradia a cuello, hombro izquierdo o brazo izquierdo (cap. 13). La molestia asume en general intensidad suficiente como para considerarla dolorosa. También surgen a veces "equivalentes" anginosos como disnea y molestias epigástricas, y al parecer son más frecuentes en mujeres. En la exploración los datos se asemejan a los que presentan las personas con angina estable (cap. 237) y quizás no tengan gran notoriedad. Si el sujeto tiene una gran zona de isquemia del miocardio o NSTEMI de gran tamaño, los signos físicos pueden incluir diaforesis, piel pálida y fría, taquicardia sinusal, tercero o cuarto ruido cardíaco (o ambos), estertores en las bases pulmonares y a veces hipotensión, signos que recuerdan los de un gran infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

**Trazos ELECTROCARDIOGRÁFICOS.** En la angina inestable, en 30 a 50% de los pacientes se observan depresión del segmento ST, elevación transitoria del mismo segmento, inversión de la onda T o las dos alteraciones simultáneamente, según la gravedad del cuadro inicial. En sujetos con el cuadro clínico de angina ines-

table, un elemento importante que anticipa resultados adversos es la presencia de una nueva desviación del segmento ST, aun cuando es sólo de 0.05 mV. Los cambios de la onda T son sensibles a la isquemia, pero menos específicos, salvo que incluyan nuevas inversiones profundas de la onda mencionada ( $>0.3$  mV).

**Indicadores biológicos cardíacos.** Los pacientes con angina inestable que tienen mayores niveles de indicadores biológicos de necrosis como creatincinasa (*creatinine kinase*, CK), MB y troponina (un indicador mucho más específico de necrosis del miocardio) están expuestos a mayor riesgo de muerte o de recurrencia del infarto del miocardio. Los niveles altos de estos indicadores son los que permiten diferenciar a sujetos con NSTEMI, de los que tienen angina inestable. Se advierte una relación directa entre la magnitud del incremento del nivel de troponina y la cifra de mortalidad. Sin embargo, en individuos sin un antecedente clínico claro de isquemia de miocardio, se han señalado pequeñas elevaciones de la troponina y pueden ser causadas por insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis o embolia pulmonar, o ser un resultado positivo falso. Por tanto, en los sujetos con datos de anamnesis *confusos*, los pequeños incrementos del nivel de troponina no pueden confirmar el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

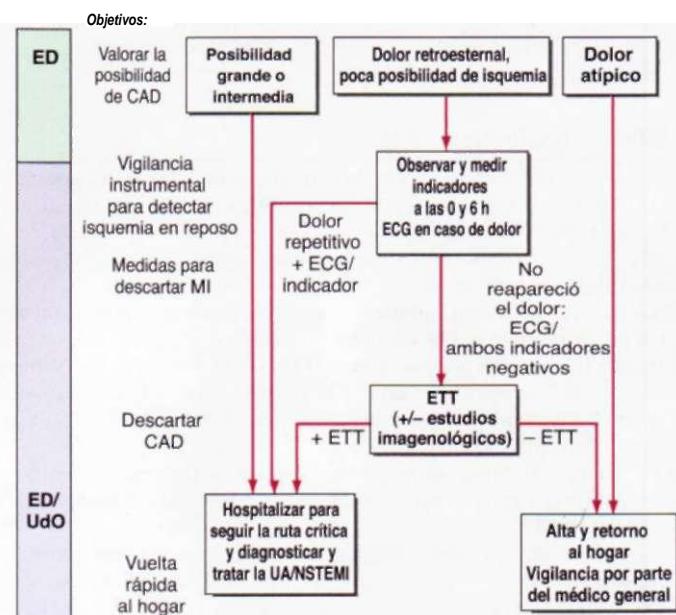
(Véase también el cap. 13.) Se sabe que cada año en Estados Unidos, aproximadamente seis a siete millones de personas acuden al servicio de urgencias de hospitales (*emergency departments*, ED) quejándose de dolor retroesternal u otros síntomas que sugieren ACS. El diagnóstico de esta entidad se corrobora en 20 a 25% de dichos enfermos. La primera medida para valorar a pacientes con posible UA/NSTEMI es definir la *posibilidad* de que la arteriopatía coronaria sea la causa de los síntomas iniciales. Las directrices conjuntas del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* (ACC-AHA) incluyen, entre los factores vinculados con una alta probabilidad de ACS, los antecedentes clínicos típicos de molestias isquémicas, el antecedente de arteriopatía coronaria definida por angiografía, haber sufrido un infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios nuevos en los trazos electrocardiográficos (ECG), o elevación de los indicadores biológicos cardíacos. Entre los factores vinculados a un grado intermedio de probabilidad de ACS en pacientes con el cuadro clínico de esta afección, están tener más de 70 años, ser varón, tener diabetes mellitus, mostrar enfermedad identificada de tipo cerebrovascular o arterial periférica, y antiguas anomalías en el electrocardiograma.

**Estrategias diagnósticas.** Se cuenta con cuatro instrumentos diagnósticos importantes en el servicio de urgencias, que se utilizan para confirmar la presencia de UA/NSTEMI: la anamnesis, los trazos ECG, los indicadores cardíacos y una prueba de esfuerzo. Los objetivos buscados son: 1) identificar o descartar infarto del miocardio (por empleo de indicadores cardíacos); 2) valorar la isquemia en reposo (dolor retroesternal en reposo, ECG seriado o continuo), y 3) evaluar en busca de arteriopatía coronaria notable (por pruebas de esfuerzo como factor de estimulación). Las estrategias típicas comienzan con la evaluación de la posibilidad de que los síntomas iniciales dependan de isquemia. Las personas con poca probabilidad de isquemia por lo común se tratan de acuerdo con una ruta crítica que se sigue en el servicio de urgencias [en algunas instituciones, las "unidades de dolor de pecho" (fig. 238-1)]. La evaluación de los pacientes en tal situación incluye la monitorización clínica, es decir, la vigilancia seriada para identificar molestias isquémicas repetitivas, la obtención seriada de ECG y la medición de indicadores cardíacos que se realiza en forma típica con una primera medición (basal) y repeticiones a las 4 a 6 h y 12 h después de la atención inicial al enfermo. Si se identifican nuevos incrementos del nivel de indicadores cardíacos (actualmente CK-MB y troponina) o cambios ECG, se hospitalizará al enfermo. Si el paciente permanece sin dolor y los indicadores son negativos, se podrá practicar una prueba de esfuerzo, que se puede realizar 6 h después de acudir el individuo al servicio de urgencias o al "centro de dolor retroesternal" o en forma extrahospitalaria, en un plazo de 72 h. Para la mayoría de los enfermos se utiliza la prueba corriente de esfuerzo en banda sin fin (ECG), pero para los que tienen anomalías fijas en los trazos ECG (como sería bloqueo de rama izquierda del haz de His) se utiliza gammagrafía de perfusión o ecocardiogramas. En el caso de personas que no pueden caminar se utilizan fármacos para la prueba mencionada (estimulación). Si se demuestra riesgo normal del miocardio, los datos de gammagrafía con sestamibi o talio serán útiles para ahorrar al enfermo hospitalizaciones innecesarias al descartar la presencia de isquemia aguda. La angiografía-tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) se utiliza con frecuencia cada vez mayor para descartar CAD obstructiva (cap. 222).

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS Y PRONÓSTICO

Los individuos con UA/NSTEMI corroborada tienen un riesgo temprano (a 30 días) muy variable que va de 1 a 10% y una probabilidad de infarto nuevo

## Ruta crítica para la evaluación del dolor retroesternal y medidas para "descartar infarto del miocardio"

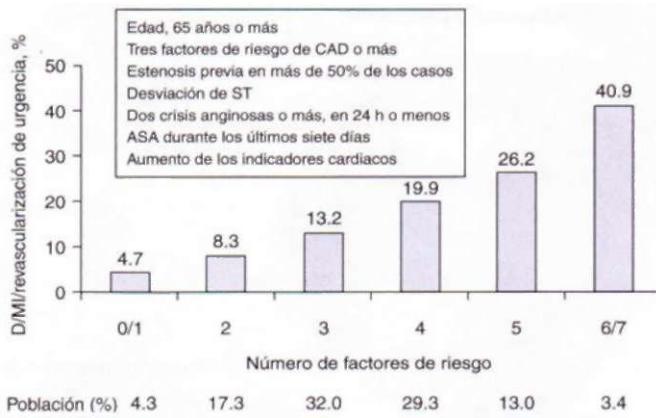


**FIGURA 238-1. Evaluación diagnóstica de pacientes en quienes se sospecha la UA/NSTEMI en la primera visita.** El primer paso es evaluar la posibilidad de que exista arteriopatía coronaria (CAD). Los individuos con una probabilidad *grande o intermedia* son hospitalizados; los que tienen claramente dolor retroesternal atípico, son devueltos a su hogar. Los sujetos con *poca* probabilidad de isquemia se incorporan a la ruta crítica y se observan en una cama monitorizada en el servicio de urgencias (ED) o en la unidad de observación, en un lapso de 6 h y se efectúan electrocardiogramas con 12 derivaciones si reaparece la molestia retroesternal. En la sangre extraída (primera toma y otra 6 h después) se hacen pruebas para valorar indicadores cardíacos (como troponina y CK-MB). Si reaparece el dolor, si el paciente tiene cambios en el segmento ST o en la onda T, o si hay niveles positivos de indicadores cardíacos, es hospitalizado y se le trata por UA/NSTEMI. Si los indicadores no se detectan y el dolor no reaparece, se efectuará una prueba de esfuerzo con banda sin fin; las pruebas por imagen se reservan para pacientes con anomalías en los electrocardiogramas iniciales (como sería bloqueo de rama izquierda del haz de His o hipertrofia del ventrículo izquierdo). En caso de obtener resultados positivos se hospitaliza al paciente; si no se obtienen, es decir, si los resultados son negativos, se le devuelve a su hogar, y la vigilancia estará a cargo del médico general. ETT, prueba de tolerancia al ejercicio (*exercise tolerance test*); MI, infarto del miocardio; UdO, unidad de observación. [Adaptada de CP Cannon, E Braunwald, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. E Braunwald et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001]

o repetido de 3 a 10%. El médico puede valorar el "riesgo global" por medio de sistemas de cuantificación de riesgo clínico, como el utilizado en el *Thrombolytic in Myocardial Infarction* (TIMI) que incluye siete factores de riesgo independientes: tener 65 años de edad o más; tres factores de riesgo o más de arteriopatía coronaria; arteriopatía coronaria comprobada por medio de cateterismo; aparición de UA/NSTEMI durante el lapso en que la persona recibió ácido acetilsalicílico; más de dos accesos de angina de pecho en las 24 h anteriores, desviación de ST  $>0.5$  mm y mayor nivel de un indicador cardíaco (fig. 238-2). Otros factores de riesgo comprenden diabetes mellitus, disfunción de ventrículo izquierdo, y mayores niveles de creatinina, de péptidos natriuréticos auriculares y proteína C reactiva.

La evaluación de riesgo temprano (en particular con el uso de troponina, cambios del segmento ST, y uso del sistema de cuantificación de riesgo global o el empleo de estas dos últimas variables) es útil para evaluar el riesgo de que reaparezcan trastornos cardíacos y para identificar a los pacientes que obtendrán el máximo beneficio de las nuevas terapéuticas antitrombóticas cada vez más potentes, como el uso de heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) y de inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa, así como de estrategias energéticas tempranas. Por ejemplo, en el estudio TACTICS-TIMI18, por medio de una estrategia energética temprana se pudo lograr una disminución de 40% de la repetición de crisis cardíacas en sujetos con un nivel positivo de troponina, en tanto que no se observó beneficio alguno en los pacientes con un nivel negativo de dicha enzima.

La proteína C reactiva, marcador de inflamación vascular, y el péptido natriurético de tipo B, que denota incremento de la presión parietal del miocardio, de manera independiente guardan relación con el incremento de la mortalidad (y en algunos estudios, crisis coronarias recurrentes) en individuos cuyo cuadro inicial es de UA/NSTEMI. Cada vez están teniendo mayor



**FIGURA 238-2. Puntuación de riesgo TIMI para detectar la UA/NSTEMI**, que es una cuantificación sencilla pero integral para estratificar riesgos clínicos y así identificar un peligro creciente de muerte, infarto del miocardio o revascularización urgente hasta el día 14. CAD, arteriopatía coronaria; ASA, ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*). (Adaptada de Amman et al.)

**CUADRO 238-1 FÁRMACOS MÁS USADOS EN EL TRATAMIENTO MÉDICO INTENSIVO DE SUJETOS CON ANGINA INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DE ST**

Categoría de fármaco	Situación clínica	Situación en que es mejor no usarlos*	Dosis
Nitratos	Administrar por vía endovenosa si los síntomas no ceden del todo con tres tabletas sublinguales de nitroglicerina, y con el comienzo de la administración de un bloqueador beta	Hipotensión Paciente que recibe sildenafilo u otro inhibidor de PDE-5	5-10 pg/min en goteo intravenoso continuo Ajustara 75-100 pg/min hasta que cedan los síntomas o surjan efectos adversos limitantes (cefalea o hipotensión con presión sistólica menor de 90 mmHg o más de 30% por debajo de la media inicial, si existe hipertensión notable) Alternativas aceptables en individuos sin síntomas constantes o rebeldes son nitratos tópicos, orales o vestibulares
Bloqueadores beta <sup>b</sup>	Angina inestable	Intervalo PR (ECG) >0.24 s Bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado Frecuencia cardíaca menor de 60 lpm Presión arterial menor de 90 mmHg Choque Insuficiencia ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad reactiva grave de vías respiratorias	Metoprolol Incrementos de 5 mg en forma lenta (en un lapso de 1-2 min por vía IV) Repetir cada 5 min, con una dosis inicial de 15 mg Después de 1-2 h, hacer que el individuo ingiera 25-50 mg cada 6 h Sí se busca un régimen muy conservador, es posible disminuir las dosis iniciales a 1-2 mg Esmolol Primera dosis de sostén, de 0.1 mg/kg/min IV Ajustar en incrementos de 0.05 mg/kg/min cada 10-15 min, según sea tolerado con base en la presión arterial, hasta obtener la respuesta terapéutica buscada, surjan síntomas adversos limitantes o se llegue a una dosis de 0.20 mg/kg/min Se puede administrar la dosis final opcional de 0.5 mg/kg por vía IV lenta (2-5 min) para que el comienzo de la acción sea más rápido
Bloqueadores de los conductos del calcio	Pacientes cuyos síntomas no ceden con dosis adecuadas de nitrato y bloqueadores p <sup>i</sup> o pacientes que no toleran dosis adecuadas de uno o ambos tipos de agentes, o aquellos con angina variante	Edema pulmonar Signos de disfunción de ventrículo izquierdo (en el caso del diltiazem o el verapamilo)	Depende de un agente específico
Sulfato de morfina	Pacientes con síntomas que no ceden después de administración seriada de tres tabletas de nitroglicerina sublingual o cuyos síntomas reaparecen a pesar de que la terapia antiisquémica es adecuada	Hipotensión Depresión respiratoria Confusión Hiporreflexia	Dosis IV de 2.5 mg Se puede repetir cada 5-30 min, según se necesite, para aliviar los síntomas y conservar la comodidad del enfermo

\* Una contraindicación para todas las categorías de los fármacos incluidos en este cuadro es la alergia o la intolerancia previa.

<sup>b</sup> El tipo de agente específico escogido no tiene tanta importancia como el hecho de asegurar que los candidatos sean idóneos. Si hay preocupación por la intolerancia del enfermo, causada por alguna neuropatía existente, en particular asma, disfunción de ventrículo izquierdo, riesgo de hipotensión o bradicardia profunda, en la selección inicial se preferirá un agente de acción breve como el propranolol, el metoprolol, o el esmolol, de acción ultracorta. La presencia de sibilancias leves o el antecedente de neuropatía obstructiva crónica debe hacer que el médico emprenda un lapso de prueba con un agente de acción breve, en una dosis pequeña (p. ej., metoprolol IV a razón de 2.5 mg;

aceptación las estrategias con múltiples indicadores para definir más completamente los mecanismos fisiopatológicos que explicarían el cuadro inicial de un determinado paciente, y para estratificar en mayor detalle los riesgos para el enfermo.

## ANGINA INESTABLE E INFARTO CARDIACO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

**TRATAMIENTO MÉDICO.** Es necesario someter a la persona con UA/NSTEMI a reposo absoluto con vigilancia ECG continua en busca de desviación del segmento ST y valoración del ritmo cardiaco. Se permite la ambulación si no reaparece la isquemia (molestia clínica o cambios ECG) y no se detecta un indicador cardiaco de necrosis, durante 12 a 24 h. Las medidas médicas incluyen las terapéuticas simultáneas antiisquémica y antitrombótica.

**TERAPÉUTICA ANTIISQUÉMICA.** (Cuadro 238-1.) El tratamiento inicial debe incluir la administración de nitratos y bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores beta) para lograr alivio del dolor retroesternal y evitar que reaparezca.

metoprolol ingerido, 12.5 mg, o esmolol a razón de 25 pg/kg por minuto como dosis iniciales), en vez de evitar absolutamente la administración de un bloqueador beta.  
El metoprolol y el esmolol son dos de varios bloqueadores beta a los que se puede recurrir.  
**Nota:** algunas de las recomendaciones de esta guía sugieren usar agentes con objetivos o en dosis diferentes de los especificados por la FDA. Las recomendaciones en cuestión se han planteado después de considerar las preocupaciones en cuanto a indicaciones no aprobadas. Una vez planteadas tales recomendaciones, se basan en datos de estudios clínicos más recientes o consenso de expertos. IV, vía intravenosa; ECG, electrocardiograma; PDE-5, fosfodiesterasa de tipo 5 (*phosphodiesterase type 5*).  
**Fuente:** con autorización de E Braunwald et al: Circulation i994;90:613-622.

**Antiplaquetarios orales**

Ácido acetilsalicílico	Dosis inicial de 162-325 mg en presentación sin capa entérica, seguida de 75-162 mg/día, de una presentación con capa entérica o sin ella
Clopidogrel (Plavix)	Dosis inicial de 300 mg seguida de 75 mg/día

**Antiplaquetarios intravenosos**

Abciximab (ReoPro)	Administración endovenosa rápida (embolada) de 0.25 mg/kg seguida de venoclisis a razón de 0.125 pg/kg por minuto (máximo, 10 pg/min) durante 12-24 h
Eptifibatido (Integrilin)	Administración endovenosa rápida de 180 pg/kg seguida de goteo lento de 2.0 pg/kg por minuto durante 72-96 h
Tirofibán (Aggrastat)	0.4 pg/kg de peso por minuto, durante 30 min, seguido de goteo lento de 0.1 pg/kg por minuto durante 48-96 h
<b>Heparinas*</b>	
Heparina (UFH)	Aplicación rápida intravenosa (embolada) de 60-70 U/kg (máximo, 5 000 U) por vía IV, seguida de goteo lento de 12-15 U/kg por hora (máxima inicial, 1 000 U/h) ajustado para que el aPTT sea de 50-70 s
Enoxaparina (Lovenox)	1 mg/kg por vía SC cada 12 h; antes de la primera dosis se puede aplicar en forma IV rápida 30 mg (embolada); ajuste (según función renal), a 1 mg/kg una vez al día si la depuración de creatínina es menor de 30 ml/min
Fondaparinux	2.5 mg 5Q cuatro veces al día
Bivalirudina	Inicialmente administración intravenosa rápida de 0.1 mg/kg y goteo lento de 0.25 mg/kg por hora. Antes de PCI, se administró una embolada intravenosa adicional de 0.5 mg/kg y se aumentó la velocidad de goteo a 1.75 mg/kg por hora

\*Además de las incluidas en esta lista, existen otras heparinas de bajo peso molecular.

**Nota:** IV, vía intravenosa; SC, vía subcutánea; UFH, heparina no fraccionada; aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*).

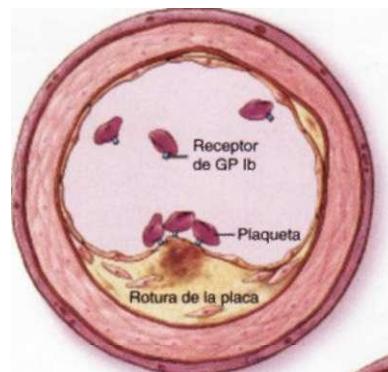
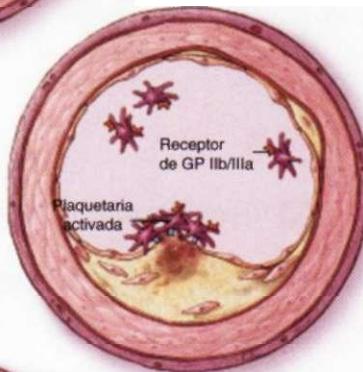
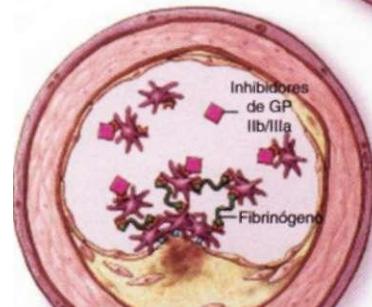
**Fuente:** con autorización de E Braunwald et al: J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1 056.

**Nitratos.** Los nitratos se administrarán en primer lugar por vía sublingual o en aerosol en la zona vestibular de la boca (0.3 a 0.6 mg) si el paciente siente dolor por isquemia. Cuando la molestia no ceda luego de tres dosis aplicadas con una diferencia de 5 min, se recomienda la aplicación intravenosa de nitroglicerina (5 a 10 pg/min usando catéteres o tubos que no absorban el fármaco). La velocidad de goteo puede aumentarse 10 pg/min cada 3 a 5 min, hasta que ceden los síntomas o disminuya la presión sistólica a menos de 100 mmHg. Una vez que ha cedido el dolor se pueden usar nitratos tópicos o de administración oral (cap. 237) o pueden sustituir a la nitroglicerina intravenosa si el sujeto está ya asintomático durante 12 a 24 h. Las únicas contraindicaciones absolutas para usar nitratos son la hipotensión o el uso de sildenafil (Viagra) u otros fármacos de la misma clase, en las 24 h previas.

**Bloqueadores adrenérgicos beta.** Estos agentes constituyen otro de los elementos fundamentales en el tratamiento de la isquemia. Se recomienda la administración intravenosa de bloqueadores beta, seguida de su administración oral, con el objeto de procurar que la frecuencia cardíaca llegue a 50 a 60 latidos por minuto (lpm). En personas que muestran síntomas persistentes o recurrentes después de recibir dosis completas de nitratos y bloqueadores beta y en individuos con contraindicaciones para usar el bloqueo beta, se utilizarán bloqueadores de los canales del calcio con propiedad bradicárdica, es decir, verapamilo o diltiazem. Otros fármacos que se pueden usar son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y los inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas) para la prevención secundaria a largo plazo.

Si el dolor persiste a pesar de la aplicación intravenosa de nitroglicerina y el bloqueo adrenérgico beta, se podrán administrar 1 a 5 mg de sulfato de morfina por vía intravenosa, cada 5 a 30 min, según se requiera.

**ANTITROMBÓTICOS.** (Cuadro 238-2.) Los antitrombóticos constituyen otro recurso decisivo para tratar la UA/NSTEMI. El tratamiento inicial debe incluir el ácido acetilsalicílico, que es inhibidor de la ciclooxygenasa plaquetaria (Fig. 238-3). La típica dosis inicial es de 325 mg/día, y para terapia a largo plazo se recomiendan dosis menores (75 a 162 mg/día). En investigaciones se ha identificado "resistencia al ácido acetilsalicílico" en 5 a 10% de los pacientes y más a menudo en los que reciben las dosis menores del fármaco. No se cuenta con directrices claras de la evaluación o el

**1. Adherencia plaquetaria****2. Activación plaquetaria****3. Agregación plaquetaria**

**FIGURA 238-3.** Las plaquetas inician la trombosis en el sitio en que se rompe una placa con desbridamiento del endotelio: la *adherencia plaquetaria* surge por los mecanismos siguientes: (1) acción del receptor GP Ib junto con el factor de von Willebrand; a lo anterior sigue *activación de plaquetas* (2) que origina cambios de la morfología plaquetaria, desgranulación de los granulos alfa y densos, y expresión de los receptores glucoproteínicos IIb/IIIa en la superficie plaquetaria, con activación del receptor, de tal manera que se liga a fibrinógeno. La etapa terminal es la *agregación plaquetaria* (3) en que se fija fibrinógeno (o factor de von Willebrand) a los receptores GP IIb/IIIa activados. El ácido acetilsalicílico (ASA) y el clopidogrel disminuyen la activación plaquetaria, en tanto que los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa inhiben la etapa terminal de la agregación plaquetaria. GR glucoproteína. [Modificada de CP Cannon, E Braunwald, en Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. PLBbyet al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008]

tratamiento, pero en tal situación parecería lógico utilizar dosis mayores de ácido acetilsalicílico, una tienopiridina (clopidogrel) o ambos productos.

El clopidogrel, una tienopiridina que bloquea el receptor de P2Y<sub>12</sub> plaquetario (adenosina) (en combinación con el ácido acetilsalicílico), según datos del estudio CURE, logra una disminución relativa de 20% en la muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio o accidente cerebrovascular, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo en individuos de bajo y alto riesgo con UA/NSTEMI, pero se acompaña de un incremento moderado (1% absoluto) en el número de hemorragias importantes que son más frecuentes en individuos a quienes se coloca un injerto por derivación en la arteria coronaria. El tratamiento previo con clopidogrel (dosis inicial de 300 a 600 mg seguida de 75 mg cuatro veces al día), según se ha demostrado en tres estudios, disminuye el número de fenómenos adversos finales, vinculados con PCI y después de su práctica, y en las directrices sobre PCI incluye una recomendación de pruebas de grado A clase I (cap. 240). Tanto en los pacientes tratados de forma conservadora, como en los sometidos a PCI, se ha observado beneficio ininterrumpido con el tratamiento a largo plazo (en promedio un año) con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico, la combinación en cuestión se recomienda en todos los individuos con UA/NSTEMI que no muestran un peligro excesivo de hemorragia.

Se cuenta con cuatro opciones para la terapia anticoagulante, que podrían agregarse al ácido acetilsalicílico o al clopidogrel. La heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH) es el elemento fundamental de la terapia. Se ha demostrado que la enoxaparina, que es una heparina de bajo peso molecular (LMWH), en algunos estudios es mejor que la UFH para disminuir las crisis cardíacas recurrentes, en particular en individuos sometidos a tratamiento conservador. El fondaparinux, inhibidor del factor Xa, muestra equivalencia en la eficacia inicial, con la enoxaparina, pero al parecer conlleva un menor peligro de hemorragia importante y pudiera, de esta manera, mostrar una mayor razón de beneficio/riesgo. Sin embargo, durante el cateterismo cardíaco o la PCI habrá que utilizar UFH, LMWH o un inhibidor directo de la trombina como la bivalirudina. Datos preliminares indican que esta última equivale en eficacia e inocuidad, a UFH o enoxaparina en individuos tratados con inhibidor de GP IIb/IIIa, pero la sola bivalirudina conlleva menor posibilidad de hemorragia que la combinación de una heparina y un inhibidor de GP IIb/IIIa en individuos con UA/NSTEMI a quienes se practica intervención coronaria percutánea.

También se ha demostrado que los inhibidores intravenosos de GP IIb/IIIa son beneficiosos para tratar la UA/NSTEMI. En el caso de tratamiento de estructuras "retrogradas" (corriente arriba) en sujetos de alto riesgo en quienes se planea alguna intervención invasora (p. ej., emprender terapia cuando el paciente es llevado por primera vez al hospital), son beneficiosos el eptifibatido y el tirofiban, que son inhibidores (de molécula pequeña), en tanto que el abciximab, anticuerpo monoclonal, al parecer no es eficaz en individuos tratados por medios conservadores (p. ej., aquellos a quienes no se practicará angiografía coronaria ni PCI). Sin embargo se ha demostrado que el abciximab es beneficioso en individuos con UA/NSTEMI a quienes se practicará PCI, incluso entre individuos positivos a troponina tratados previamente con clopidogrel. Las directrices del ACC/AHA señalan que se puede comenzar el uso de tales agentes en la sala de urgencias o durante PCI. Como ocurre con todos los antitrombóticos, la hemorragia quizás constituye el efecto adverso más importante de los antiplaquetarios, en particular combinados. Por tal motivo, hay que "identificar" cuidadosamente a todo individuo con el antecedente de hemorragia y debe recibir menos antitrombóticos.

#### COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS ENÉRGICAS Y CONSERVADORAS.

Innumerables ensayos clínicos han señalado el beneficio de una estrategia enérgica temprana en pacientes de alto riesgo, es decir, pacientes con múltiples factores clínicos de riesgo, desviación del segmento ST, indicadores biológicos cardíacos positivos o estos dos últimos factores juntos (cuadro 238-3). En la estrategia en cuestión, después de administrar antiisquémicos y antitrombóticos se efectúa arteriografía coronaria en un plazo aproximado de 48 h de iniciada la hospitalización, seguida de revascularización coronaria (PCI o injerto de derivación de arteria coronaria), según las características anatómicas de dichos vasos.

En los que tienen riesgo pequeño, los resultados con una estrategia enérgica son semejantes a los que se obtienen con medidas conservadoras, que consisten en antiisquémicos y antitrombóticos seguidos de un "lapso de vigilancia expectante" en que se efectuará arteriografía coronaria sólo si reaparecen el dolor en reposo o los cambios del segmento ST, o hay signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.

#### TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

El alta hospitalaria constituye un "momento pedagógico" para el paciente con UA/NSTEMI, en que el médico revisa y optimiza la pauta médica. El elemento básico es la modificación de factores de riesgo, y el facultativo debe comentar con el paciente la importancia de dejar el tabaco, alcanzar el peso óptimo, practicar ejercicio diariamente, consumir una dieta apropiada, controlar su presión arterial, seguir un control muy riguroso de la hiperglucemía (en los diabéticos) y tratar las alteraciones de los lípidos, como se recomienda en sujetos con angina de pecho crónica estable (cap. 237).

Hay pruebas del efecto beneficioso con la administración a largo plazo de cinco clases de fármacos que actúan contra componentes diferentes del fenómeno aterotrombótico. Los bloqueadores beta son antiisquémicos apropiados y pueden disminuir los elementos que desencadenan el infarto del miocardio. Se recomienda el uso de estatinas (en dosis altas, p. ej. atorvastatina, 80 mg/día) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para la estabilización de la placa a largo plazo. La administración de antiplaquetarios, que incluye la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante nueve a 12 meses como mínimo, para seguir con ácido acetilsalicílico solo, impide o aminora la gravedad de cualquier trombosis que surgiese si se rompiera la placa. De este modo, la estrategia multifactorial para la terapéutica médica a largo plazo se orienta a evitar los diversos componentes de la aterotrombosis. En la medida de lo posible es importante iniciar tempranamente tal terapia, es decir, en término de una semana de ocurrida la crisis.

Registros por observación han indicado que las personas con UA/NSTEMI que están expuestas a gran riesgo, incluidas mujeres, ancianos y algunas minorías raciales, tienen menor posibilidad de ser sometidas a terapias por intervención y farmacológicas de tipo científicoestadístico ("basadas en evi-

#### CUADRO 238-3 RECOMENDACIONES DE CLASE I PARA USAR UNA ESTRATEGIA ENÉRGICA TEMPRANA<sup>a</sup>

##### Indicaciones de clase I (nivel de pruebas: A)

- Angina recurrente en reposo/poco nivel de actividad a pesar de tratamiento
- Aumento del nivel de TnT o TnI
- Nueva depresión del segmento ST
- Angina/isquemia recurrentes con síntomas de CHF, estertores, MR
- Prueba de esfuerzo positiva
- EF <0.40
- Disminución de BP
- VT sostenida
- PCI <6 meses y CABG previa

<sup>a</sup> Cualquier de los indicadores de alto riesgo.

**Abreviaturas:** TnT, troponina T; TnI, troponina I; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*); MR, insuficiencia de la mitral (*mitral regurgitation*); EF, fracción de expulsión (*ejection fraction*); BP, presión arterial (*blood pressure*); VT, taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*); PCI, intervención coronaria percutánea; CABG, injerto de derivación de arteria coronaria (*coronary artery bypass grafting*).

**Fuente:** con autorización de E Braunwald et al: Circulation 106:1893, 2002.

dencias") y, como resultado, sus consecuencias clínicas y calidad de vida son más deficientes.

#### ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

En 1959, Prinzmetal *et al.* describieron un síndrome de dolor isquémico en reposo, pero no con el ejercicio, y que conlleva elevación transitoria del segmento ST. Es causado por el espasmo focal de una rama epicárdica de una arteria coronaria y culmina en isquemia grave del miocardio. No se ha definido en detalle la causa exacta de dicho espasmo, pero podría depender de una mayor capacidad de contracción del músculo de fibra lisa vascular debido a mitógenos vasoconstrictores, leucotrienos o serotonina. En algunos pacientes es una manifestación de un trastorno vasospástico y acompaña a la migraña, al fenómeno de Raynaud y al asma inducida por ácido acetilsalicílico.

**Manifestaciones clínicas y angiográficas.** Los pacientes con angina variante son más jóvenes y tienen menos factores de riesgo coronario (con excepción del tabaquismo) que las personas con angina inestable que es consecuencia de ateroesclerosis coronaria. La molestia anginosa suele ser intensísima y por lo común no ha evolucionado desde un periodo de angina estable crónica. En ausencia de isquemia, los datos de la exploración cardiaca suelen resultar normales.

El diagnóstico clínico de angina variante se hace con la detección de *elevación* transitoria del segmento ST y dolor en reposo. Muchos individuos también presentan episodios múltiples de elevación asintomática del segmento ST (*isquemia silenciosa*). En pacientes con ataques duraderos de angina variante, aparecen a veces incrementos pequeños de los niveles de CK-MB. La prueba de esfuerzo en individuos con angina variante tiene escasa utilidad porque los pacientes pueden mostrar elevación o depresión de ST o ningún cambio en dicho segmento.

La angiografía coronaria muestra espasmo coronario transitorio como signo diagnóstico característico de la angina de Prinzmetal. En la mayoría de los pacientes aparecen en la porción proximal de una arteria coronaria, como mínimo, placas ateroscleróticas que por lo común originan obstrucción crítica y en ellos por lo regular surge espasmo en un tramo de 1 cm desde la placa. El espasmo focal es más frecuente en la arteria coronaria derecha y puede aparecer en uno o más sitios en un vaso o en múltiples vasos simultáneamente. Se han utilizado ergonovina, acetilcolina, otros vasoconstrictores e hiperventilación para provocar y demostrar la estenosis coronaria focal a fin de establecer el diagnóstico. La hiperventilación también se ha usado en la arteriografía coronaria como prueba inductora de angina en reposo, elevación del segmento ST y espasmo.

#### 31 ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Los fármacos principales para tratar a pacientes con angina variante son nitratos y bloqueadores de los canales del calcio. La aplicación sublingual o intravenosa de nitroglicerina suele anular pronto los accesos de angina variante, y los nitratos de larga acción son útiles para evitar recidivas. Los antagonistas del calcio son extraordinariamente eficaces para impedir el espasmo de arteria coronaria en la angina variante, y deben usarse en las dosis máximas toleradas. Se han observado cifras de eficacia similar con los diversos tipos de antagonistas del calcio. Se ha advertido que la prazosina, que es un bloqueador selectivo de los receptores adrenérgicos alfa, es útil en algunos enfermos, en tanto que el ácido acetilsalicílico podría en realidad agravar los episodios isquémicos. La respuesta a los bloqueadores beta es variable. La revascularización coronaria puede resultar útil en pacientes con angina variante que también tienen lesiones obstructivas circunscritas, fijas y proximales.

**Pronóstico.** Muchos enfermos con angina de Prinzmetal presentan episodios frecuentes, en fase activa y aguda, de angina de pecho y crisis cardíacas los primeros seis meses después de su primera visita al médico. La supervivencia a largo plazo (cinco años) es excelente (entre 90 y 95% aproximadamente). Los pacientes sin obstrucción coronaria fija o con obstrucción coronaria fija leve siguen una evolución más benigna que aquéllos con lesiones obstructivas graves. Hasta en 20% de pacientes se observa infarto del miocardio no letal a los cinco años. Los individuos con angina variante que terminan por mostrar arritmias graves durante episodios espontáneos de dolor están expuestos a un mayor riesgo de muerte súbita. En la mayoría de los pacientes que sobreviven después de un infarto o del período inicial de tres a seis meses de episodios frecuentes, el cuadro se estabiliza y hay una tendencia a que los síntomas y los trastornos o crisis cardíacas disminuyan.

## LECTURAS ADICIONALES

- ANTMAN EM et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 284:835, 2000
- BRAUNWALD E et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Unstable Angina). URL: <http://www.acc.org/qualityscience/clinical/guidelines/unstable/> update\_index.htm

CANNON CP, BRAUNWALD E: Unstable angina, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

— et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 350:1495, 2004

### CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT EVENTS TRIAL

**INVESTIGATORS:** Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345:494, 2001

GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E: The year in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol (in press)

KASTRATI A et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after Clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 295:1531, 2006

MEHTA SR et al: Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 293:2908, 2005

YUSUF S et al: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 354:1464, 2006

## 239 Infarto del miocardio con elevación del segmento ST

Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

El infarto agudo del miocardio (*acute myocardial infarction*, AMI) es una de las entidades que se diagnostican con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. En Estados Unidos, 650 000 pacientes en promedio presentan AMI nuevo y 450 000 infarto recurrente, cada año. La mortalidad temprana (a 30 días) por AMI se acerca a 30%, y más de 50% de las víctimas fallecen antes de llegar al hospital. La mortalidad después de hospitalización por AMI ha disminuido cerca de 30% en los últimos 20 años, pero alrededor de uno de cada 25 pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial, fallece en los 12 meses siguientes al infarto. La supervivencia se acorta sobremanera en los ancianos (mayores de 75 años), cuatro veces más que los pacientes jóvenes.

Al atender por primera vez a la persona con molestia isquémica aguda, el diagnóstico provisional es un síndrome coronario agudo (fig. 239-1). El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y la selección de pacientes, porque está en el centro de la vía de decisiones respecto al tratamiento. Permite diferenciar a los pacientes cuya manifestación inicial es la elevación del segmento ST, de aquellos cuyos síntomas iniciales no incluyen tal elevación. Se obtienen biomarcadores cardíacos en suero para diferenciar entre la angina inestable (*unstable angina*, UA) y el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (*non-ST-segment myocardial infarction*, NSTEMI) y evaluar la magnitud del infarto del miocardio con elevación del segmento ST (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI). El capítulo presente se ocupa de la evaluación y el tratamiento de personas con STEMI, en tanto que en el capítulo 238 se expone lo referente a angina inestable, e MI sin elevación del segmento ST.

### ASPECTOS FISIOPATOOLÓGICOS: PARTICIPACIÓN DE LA ROTURA AGUDA DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA

Por lo común, el STEMI surge cuando disminuye repentinamente el flujo de sangre por las coronarias después que un trombo ocluyó una de estas arterias afectada de ateroesclerosis. Las estenosis de arteria coronaria de alto grado y de evolución lenta por lo general no desencadenan STEMI, porque con el tiempo se forma una abundante red colateral de vasos. Por lo contrario, surge STEMI cuando se forma rápidamente en el sitio de lesión vascular un trombo dentro de una arteria coronaria. La lesión es producida o facilitada por factores como tabaquismo, hipertensión y acumulación de lípidos. En muchos casos aparece STEMI cuando se rompe la superficie de la placa ateroesclerótica (y deja al descubierto su contenido y lo expone a la sangre), y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o generales). En el sitio de rotura de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Los procedimientos histopatológicos señalan que las placas que más

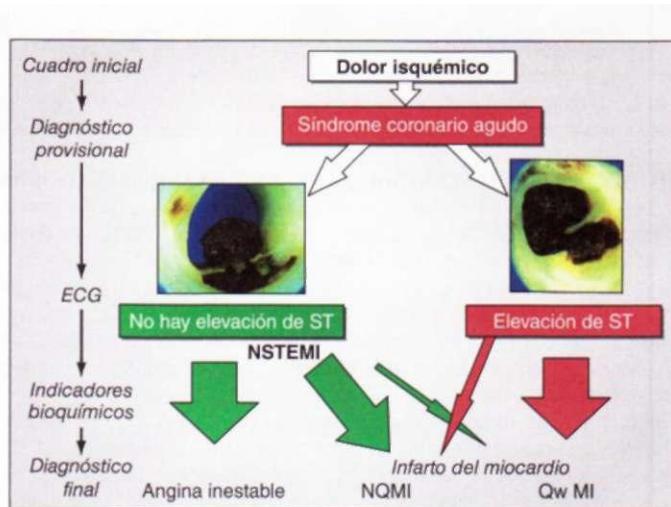


FIGURA 239-1. Síndromes coronarios agudos. Una vez que se ha roto la placa ateroesclerótica vulnerable, la persona percibe dolor isquémico que es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo por la arteria coronaria epicárdica afectada. La disminución del flujo puede ser causada por un trombo que ha ocluido totalmente el vaso (derecha) o que lo ha hecho en forma subtotal (izquierda). El cuadro inicial del paciente con dolor isquémico puede inducir o no elevación del segmento ST. La mayoría de los pacientes con elevación del segmento ST (flecha roja grande) terminan por mostrar infarto miocárdico con onda Q (Q-wave MI, QwMI), en tanto que una minoría (flecha roja pequeña) presenta un infarto sin la onda mencionada (non-Q-wave MI, NQMI). Las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST tienen angina inestable o un infarto sin elevación de dicho segmento (NSTEMI) (flechas verdes grandes), diferenciación que al final se corrobora por la presencia o ausencia de un marcador cardíaco en suero, como CKMB, o la detección de una troponina cardíaca en la sangre. La mayoría de los sujetos cuyo cuadro inicial es de NSTEMI al final presentarán NQMI en el ECG; un corto número de enfermos terminará por mostrar QwMI (flecha verde pequeña). (Con autorización de CW Hamm et al: Lancet 358:1533, 2001, y MJ Davies: Heart 83:361, 2000; con autorización de BMJ Publishing Group.)

fácilmente se rompen son las que tienen abundante lípido en su centro y un fino capuchón fibroso (cap. 235). Despues de que en el comienzo se deposita una sola capa de plaquetas en el sitio de la placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágeno, difosfato de adenosina [*adenosine diphosphate*, ADP], adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimulan las plaquetas, se produce y libera tromboxano A<sub>2</sub> (potente vasoconstrictor local), que activa todavía más las plaquetas y hay resistencia posible a la fibrinolisis.

Además de la generación del tromboxano A<sub>2</sub>, la activación de las plaquetas por acción de agonistas incita un cambio de conformación en el receptor de glucoproteína IIb/IIIa (cap. 109). El receptor en cuestión, una vez transformado en su estado funcional, muestra una enorme avidez por secuencias

de aminoácidos en proteínas adherentes solubles (es decir, integrinas), como fibrinógeno. Dado que esta sustancia es una molécula multivalente, se puede unir a dos plaquetas diferentes en forma simultánea, de tal modo que se producen enlaces cruzados y agregación de las plaquetas.

La cascada de la coagulación es activada al quedar expuesto el factor hístico en las células endoteliales lesionadas en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina en trombina y como paso siguiente, la conversión de fibrinógeno en fibrina (cap. 110). En la reacción de amplificación que activa todavía más la cascada de coagulación, intervienen la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Al final, la arteria coronaria afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y cordones de fibrina.

En casos raros, el STEMI puede provenir de una oclusión de arteria coronaria causada por un émbolo en su interior, por anomalías congénitas, espasmo de dicho vaso y trastornos generalizados de muy diverso tipo (en particular, inflamatorios). El grado de daño del miocardio originado por la oclusión coronaria depende de: 1) el territorio que riega el vaso afectado; 2) el hecho de que haya o no oclusión total de dicho vaso; 3) la duración de la oclusión coronaria; 4) la cantidad de sangre que aportan los vasos colaterales al tejido afectado; 5) la demanda de oxígeno por parte del miocardio, cuyo aporte de sangre sufrió menoscabo repentino; 6) factores naturales que pueden producir lisis temprana y espontánea del trombo ocluyente, y 7) la adecuación del riego al miocardio en la zona infartada cuando se restaura el flujo de sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida.

Los pacientes con mayor peligro de mostrar STEMI son los que tienen múltiples factores de riesgo coronario (cap. 235) y los que tienen angina de pecho inestable o angina variante de Prinzmetal (cap. 238). Entre los trastornos clínicos primarios menos frecuentes que predisponen a la aparición de STEMI están la hipercoagulabilidad, las enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, abuso de cocaína, y trombos o masas intracardiacas que generan émbolos coronarios.

## CUADRO CLÍNICO INICIAL

Incluso en 50% de los casos parece haber un factor desencadenante antes de que se manifieste STEMI, como sería el ejercicio vigoroso, el estrés emocional o algún trastorno médico o quirúrgico. El STEMI puede comenzar en cualquier momento del día o de la noche, pero se han señalado variaciones circadianas, de manera que algunos grupos de enfermos muestran el ataque por la mañana, unas cuantas horas después de despertar.

La molestia inicial más frecuente en personas con STEMI es el *dolor*, profundo y visceral; los pacientes usan algunos adjetivos para describirlo como *pesado, constrictivo y opresivo*, aunque a veces se usan los calificativos de punzante o quemante (cap. 13). Sus características son semejantes a las de la angina de pecho (cap. 237), aunque suele ser más intenso y duradero. En forma típica, el dolor aparece en la zona central del tórax, en el epigastrio o en ambas regiones, y a veces irradia a los brazos. Sitios menos comunes de radiación incluyen el abdomen, la espalda, el maxilar inferior y el cuello. La localización frecuente del dolor detrás del apéndice xifoides y la negativa del paciente de que puede tener un ataque al corazón, crea la impresión falsa de que lo que tiene es indigestión. El dolor de STEMI puede irradiar incluso a la nuca pero no por debajo del ombligo; suele acompañarse de debilidad, sudación, náusea, vómito, ansiedad y sensación de muerte inminente. Puede comenzar cuando la persona está en reposo, pero si lo hace durante un período de ejercicio, no desaparecerá al interrumpir la actividad, a diferencia de lo que ocurre con la angina de pecho.

El dolor de STEMI imita al que aparece en cuadros como pericarditis aguda (cap. 232), embolia pulmonar (cap. 256), disección aórtica aguda (cap. 242), costocondritis y trastornos gastrointestinales. Por la razón mencionada habrá que incluir a todas estas entidades en el diagnóstico diferencial. En individuos con STEMI el dolor no irradia al trapecio, por lo que éste puede ser un signo diferencial útil que sugiere que el diagnóstico exacto es pericarditis. Sin embargo, el dolor no siempre aparece en individuos con STEMI y la frecuencia de este cuadro sin dolor es mayor en pacientes con diabetes mellitus, y se incrementa con la edad. En el anciano, la aparición de STEMI puede comprender falta de aire repentina que evolucione hasta la aparición de edema pulmonar. Otras manifestaciones iniciales menos frecuentes, con dolor o sin él, incluyen la pérdida de conciencia repentina, un estado confusional, sensación de debilidad profunda, la aparición de arritmias, manifestaciones de embolia periférica o simplemente hipotensión arterial inexplicada.

## SÍGNOS FÍSICOS

Casi todos los enfermos muestran ansiedad e inquietud e infructuosamente intentan aplacar el dolor moviéndose en el lecho, cambiando de postura y es-

tirándose. Es frecuente observar en ellos palidez, con sudación abundante y frialdad de las extremidades. La combinación de dolor retroesternal que persiste más de 30 min y diaforesis sugiere netamente la posibilidad de STEMI. Muchos pacientes tienen frecuencia de pulso y presión arterial normales en la primera hora de aparición de STEMI pero, en promedio, 25% de los individuos con un infarto en plano anterior tienen manifestaciones de hiperactividad del sistema nervioso simpático (taquicardia, hipertensión o ambas) y hasta la mitad con un infarto en plano inferior muestran signos de hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas).

La zona precordial por lo común no aporta signos notables y a veces es difícil palpar el impulso apical. Si surgió un infarto en la pared anterior, puede detectarse en la zona periapical, durante los primeros días del trastorno, pulsación sistólica anormal causada por la distensión y abombamiento disléptico del miocardio infartado, para mostrar después resolución. Otros signos físicos de disfunción ventricular comprenden la aparición de cuarto y tercer ruidos cardíacos, menor intensidad del primer ruido y desdoblamiento paradójico del segundo (cap. 220). A veces se identifica un soplo transitorio apical telesistólico o mesosistólico por disfunción del aparato de la válvula mitral. En muchos sujetos con STEMI transmural se percibe un frote pericárdico en algún momento de la evolución del trastorno si se examina frecuentemente al enfermo. El volumen del pulso carotídeo suele disminuir y ello traduce un menor volumen sistólico. A veces se observan en la primera semana después de STEMI incrementos térmicos que llegan a 38°C. La presión arterial es variable; en muchos individuos con infarto transmural la tensión sistólica disminuye en promedio 10 a 15 mmHg, de la que había antes del infarto.

## RESULTADOS DE LABORATORIO

La evolución del infarto del miocardio (*myocardial infarction, MI*) incluye estas fases cronológicas: 1) aguda (primeras horas a siete días); 2) recuperación o curación (siete a 28 días), y 3) cicatrización (29 días o más). Al evaluar los resultados de los métodos diagnósticos en caso de STEMI, hay que tomar en consideración la fase cronológica del propio infarto. Los métodos de laboratorio útiles para confirmar el diagnóstico se dividen en cuatro grupos: 1) ECG; 2) marcadores cardíacos en suero; 3) estudios imagenológicos del corazón, y 4) índices inespecíficos de necrosis e inflamación hística.

## ELECTROCARDIOGRAMA

En el capítulo 221 se describen las manifestaciones electrocardiográficas de STEMI. En la fase inicial de la etapa aguda, la oclusión total de una arteria epicárdica produce elevación del segmento ST. Muchos pacientes que tienen como manifestación inicial elevación del segmento ST, evolucionan y al final presentan ondas Q en el ECG (fig. 239-1; véase la fig. 221-13). Sin embargo, las ondas Q en las derivaciones que están por arriba de la zona del infarto pueden mostrar variación en su magnitud, e incluso surgir sólo de manera transitoria según el estado de reanudación de la corriente del miocardio isquémico y la restauración de los potenciales transmembrana, con el transcurso del tiempo. Una proporción pequeña de enfermos que en el comienzo tuvieron como manifestación inicial elevación del segmento ST, terminarán por mostrar ondas Q, si la obstrucción del trombo no es total, es transitoria o si surge una abundante red de vasos colaterales. Entre las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST, si se detecta algún marcador cardíaco de necrosis (véase más adelante en este capítulo) en suero y no surge onda Q, al final se plantea el diagnóstico de MI sin dicha onda (fig. 239-1). Un número pequeño de individuos con un cuadro inicial que no incluye elevación del segmento ST puede presentar infarto con onda Q. Se pensaba que surge MI transmural si el ECG mostraba ondas Q o pérdida de las ondas R, y a veces surge infarto que no es transmural si los trazos ECG indican sólo cambios transitorios en el segmento ST y en la onda T. Sin embargo, las correlaciones electrocardiográficas-histopatológicas distan de ser perfectas y en vez de las siglas STEMI y NSTEMI (fig. 239-1), han surgido términos como M7 con onda Q o sin ella; MI transmural y no transmural.

## MARCADORES CARDIACOS EN SUERO

El tejido miocárdico ya necrótico después de STEMI libera a la sangre grandes cantidades de proteínas llamadas marcadores cardíacos. La rapidez de liberación de proteínas específicas difiere según estén dentro de las células y según su peso molecular, así como de la corriente local de sangre y linfa. Es posible detectar los biomarcadores cardíacos en la sangre periférica, una vez que se rebasa la capacidad de los linfáticos del corazón para limpiar el plano intersticial de la zona del infarto, y hay derramamiento y paso de ellos a la circulación venosa. El perfil cronológico de la liberación de proteínas asume importancia en el diagnóstico, pero las estrategias actuales de reperfusión urgente obligan a tomar una decisión (basada en gran medida en una combinación de signos

clínicos y ECG) antes de que el médico disponga de los resultados de estudios hemáticos que le llegarán del laboratorio central. Hoy en día se cuenta con métodos rápidos que se efectúan en sangre entera y de manera directa, es decir, a la cabecera del paciente, para identificar marcadores cardíacos que puedan facilitar las decisiones terapéuticas, particularmente en individuos cuyos trazos ECG no esclarecen el diagnóstico.

Las troponinas T (cTnT) e / (cTnI) cardioespecíficas poseen secuencias de aminoácidos diferentes de las que tienen las formas de tales proteínas en músculo estriado. Las diferencias en cuestión permitieron la creación de métodos cuantitativos para valorar cTnT y cTnI mediante anticuerpos monoclonales bastante específicos. Normalmente no se detectan en la sangre de sujetos sanos cTnT y cTnI, pero después de STEMI pueden alcanzar un nivel 20 veces mayor (o más) que el límite superior de referencia (la cifra más alta observada en 99% de la población de "referencia" que no presenta infarto del miocardio); por tal razón, la medición de cTnT o cTnI es de enorme utilidad diagnóstica, y en la actualidad son los marcadores bioquímicos preferidos de MI (fig. 239-2). Las troponinas cardíacas son particularmente útiles si se tiene la sospecha clínica de una lesión de músculo de fibra estriada o un infarto pequeño del miocardio que quizás quede por debajo del límite de detección de las mediciones de cinasa de creatina (*creatine kinase*, CK) y CKMB; por ello, asumen valor particular para diferenciar UA, de NSTEMI. Los niveles de cTnI y cTnT pueden persistir en el rango alto durante siete a 10 días después de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

La concentración de fosfocinasa de creatina aumenta en término de 4 a 8 h y por lo general se normaliza entre las 48 y 72 h (fig. 239-2). Un inconveniente neto de la medición de CK total es que no es específica de STEMI, dado que dicha cinasa puede aumentar en casos de enfermedad o traumatismos de músculos de fibra estriada, incluidas las inyecciones intramusculares. La isoenzima MB de CK tiene la ventaja, en comparación con la medición de CK total, de que no aparece en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos y por ello es mucho más específica. Sin embargo, operaciones en corazón, miocarditis y cardioversión eléctrica pueden originar incremento de los niveles séricos de la isoenzima (MB). La proporción (índice relativo) de la masa de CKMB/actividad de CK de 2.5 o más sugiere (aunque sin capacidad de confirmación diagnóstica) que el incremento de CKMB provino del miocardio y no del músculo de fibra estriada.

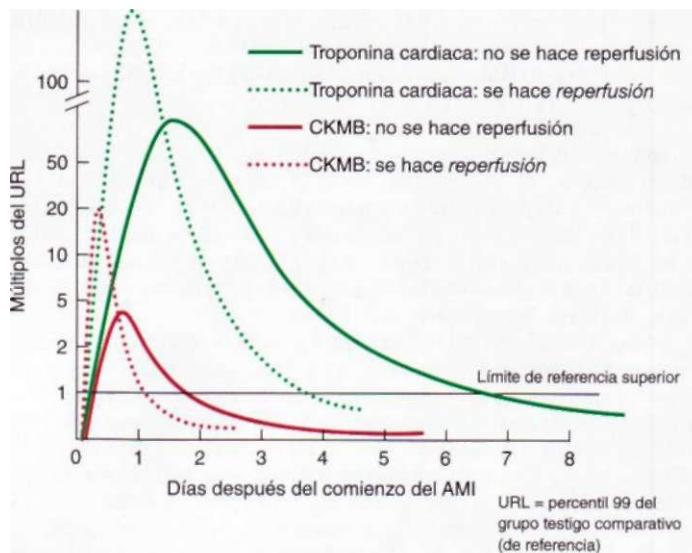
Muchos hospitales utilizan cTnT o cTnI y no CKMB como el marcador cardíaco sérico que se emplea sistemáticamente para el diagnóstico de STEMI, si bien cualesquiera de los analitos en cuestión es clínicamente aceptable. Es una estrategia cuya eficacia *no* está en razón de su costo, medir tanto la troponina cardioespecífica como CKMB en todos los puntos cronológicos en todos los pacientes.

Desde hace mucho se ha reconocido que la cantidad total de proteína liberada guarda relación con la magnitud del infarto, pero la concentración máxima de proteína tiene una relación débil con el tamaño de la zona afectada. La recanalización de una arteria coronaria ocluida (de manera espontánea o por medios mecánicos o farmacológicos) en las primeras horas de STEMI origina un incremento máximo más temprano y más alto (8 a 12 h después de la reperfusión) de los biomarcadores cardíacos séricos (fig. 239-2), a causa de una eliminación rápida de productos de degradación de la zona infartada, en el plano intersticial que rápidamente abruma y rebasa la eliminación de las proteínas por los vasos linfáticos.

Lá *reacción inespecífica* a la lesión del miocardio conlleva leucocitosis debida a polimorfonucleares, que surge en un plazo de horas de haber comenzado el dolor y que persiste tres a siete días; el número de leucocitos suele fluctuar entre 12 000 y 15 000/pl. La tasa de eritrosedimentación aumenta con mayor lentitud que el número de leucocitos, alcanza su máximo en la primera semana, y a veces persiste en nivel alto durante una o dos semanas.

## ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS DE CORAZÓN

Casi siempre aparecen anomalías de la cinética parietal en la *ecocardiografía bidimensional* (cap. 222). Prácticamente no se puede diferenciar STEMI agudo, de la cicatriz de un viejo infarto o de isquemia aguda y grave, por medio de ecocardiografía, pero la facilidad e inocuidad de tal técnica la vuelven atractiva como un instrumento de tamizaje en el Departamento de Urgencias. Cuando los trazos ECG no son diagnósticos de STEMI, la detección temprana de la presencia o ausencia de anomalías en la cinética parietal por medio de ecocardiografía será útil para orientar las decisiones terapéuticas, es decir si la persona debe ser sometida a terapia de reperfusión [como fibrinólisis o una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI)]. La estimación ecocardiográfica de la función ventricular izquierda (*left ventricular*, LV) es útil en el pronóstico; detectar disminución de tal función constituye una indicación para emprender tratamiento con un inhibidor del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Por medio de ecocardiografía



**FIGURA 239-2.** Entre los marcadores cardíacos típicos que se utilizan para evaluar a personas con STEMI están la isoenzima MB de la cinasa de creatina (CKMB) y las troponinas cardioespecíficas. La línea horizontal negra señala el límite de referencia superior (*upper reference limit*, URL) del marcador cardíaco en el laboratorio de bioquímica clínica. Las curvas verde y roja continuas señalan la cinética de liberación de CKMB y de troponina cardíaca en pacientes en quienes no se restablece el riego sanguíneo (se señalan en múltiplos del URL). Cuando a la persona con STEMI se le restablece el riego sanguíneo, como lo señalan las curvas punteadas verde y roja, los marcadores cardíacos se detectan más tempranamente y aumentan hasta una cifra máxima más alta, pero disminuyen con mayor rapidez, de tal forma que el área bajo la curva es menor y también lo es el tamaño del infarto. (Con autorización de JS Alpert et al: J Am Coll Cardiol 36:959,2000, y AH Wu et al: Clin Chem 45:1104, 1999.)

también es posible identificar la presencia de infarto en ventrículo derecho (*right ventricular*, RV), aneurisma ventricular, derrame pericárdico y un trombo en LV. Además, la ecocardiografía Doppler es útil en la detección y cuantificación de una comunicación interventricular y de la regurgitación mitral, dos complicaciones graves de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Se cuenta con algunas *técnicas imagenológicas con radionúclidos* (cap. 222) para valorar a personas en quienes se sospecha STEMI. Sin embargo, dichas modalidades se usan con menor frecuencia que la ecocardiografía porque es más difícil aplicarlas y en muchas circunstancias clínicas no poseen sensibilidad ni especificidad. Por medio de gammagrafía de perfusión del miocardio con

201<sup>TI</sup> . . . 99m . . . . . i .

os que se distribuyen en proporción al flujo sanguíneo en el miocardio y que se concentran en el tejido viable (cap. 237), se advierte un defecto ("zona fría") en casi todos los enfermos en las primeras horas de haber sufrido un infarto transmural. Sin embargo, a pesar de que es muy sensible el rastreo gammagráfico de perfusión, no permite diferenciar entre los infartos agudos y las cicatrices crónicas, por lo cual no tiene especificidad en el diagnóstico de infarto *agudo* del miocardio. Por medio de ventriculografía con radionúclidos realizada con eritrocitos marcados con <sup>99m</sup>Tc, a menudo se identifican trastornos en la cinética parietal y disminución de la fracción de expulsión ventricular en pacientes con STEMI. Aunque inespecífica, esta técnica es útil para evaluar las consecuencias hemodinámicas del infarto y facilitar el diagnóstico de infarto del ventrículo derecho cuando la fracción de expulsión de dicha cavidad disminuye, lo cual se debe a que muchas anomalías cardíacas diferentes del infarto alteran los resultados de la ventriculografía con radionúclidos.

El infarto del miocardio se puede detectar con precisión por medio de la resonancia magnética cardiaca de alta resolución (cap. 222) con una técnica conocida como de contraste tardío. Se administra un agente corriente como el gadolinio y se obtienen imágenes después de un lapso de espera de 10 min. En el miocardio normal hay poca penetración de gadolinio porque los miocitos están perfectamente apiñados, pero dicho mineral penetra en la región intercelular expandida en la zona del infarto y se advierte una señal brillante en zonas de infarto, en contraste neto con las áreas oscuras del miocardio normal.

## TRATAMIENTO INICIAL

### MEDIDAS PREHOSPITALARIAS

El pronóstico en casos de STEMI depende en gran medida de que surjan dos tipos generales de complicaciones: 1) en la conducción eléctrica del co-

razón (arritmias) y 2) las de tipo mecánico ("falla de la bomba"). Muchos de los fallecimientos por STEMI que ocurren fuera del hospital se deben a la aparición repentina de fibrilación ventricular. La mayor parte de las muertes por tal complicación se producen durante las primeras 24 h de haber comenzado los síntomas, y de esa cifra más de la mitad se producen en la primera hora. Por lo expuesto, los principales elementos de la atención prehospitalaria de personas en quienes se sospecha STEMI deben incluir: 1) identificación de los síntomas por parte del paciente y solicitud inmediata de atención médica; 2) contar a brevísimo plazo con un grupo médico especializado en urgencias, capaz de emprender maniobras de reanimación, incluida la desfibrilación; 3) transporte expedito de la víctima a un hospital que tenga servicio continuo de médicos y enfermeras expertos en el tratamiento de arritmias y que brinde apoyo vital avanzado de tipo cardíaco, y 4) emprender inmediatamente la reperfusión (fig. 239-3). El máximo retraso no se produce durante el transporte al hospital, sino más bien entre el comienzo del dolor y la decisión del enfermo de solicitar auxilio. Dicho retraso puede acortarse si los profesionales asistenciales orientan y enseñan al público todo lo concerniente a la trascendencia del dolor retroesternal y la importancia de solicitar tempranamente atención médica. Entre los momentos importantes de orientación para que los clínicos revisen los síntomas de STEMI y emprendan un plan adecuado de acción están las visitas seriadas al consultorio por parte de individuos con el antecedente de cardiopatía isquémica o que están en peligro de mostrarla.

Como un fenómeno cada vez más frecuente, el personal experto, dentro de la propia ambulancia, realiza el monitoreo y el tratamiento, lo cual acorta aún más el tiempo entre el comienzo del infarto y el tratamiento apropiado. Entre las directrices generales para comenzar el uso de fibrinolíticos antes de llegar el enfermo al hospital, están la capacidad de transmitir ECG de 12 derivaciones para confirmar el diagnóstico, la presencia de paramédicos en la ambulancia, la preparación de estos profesionales para la interpretación del ECG y el tratamiento de STEMI, y personal médico que en forma directa ordene y controle y con ello autorice el comienzo del tratamiento en el propio sitio de los hechos.

#### TRATAMIENTO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

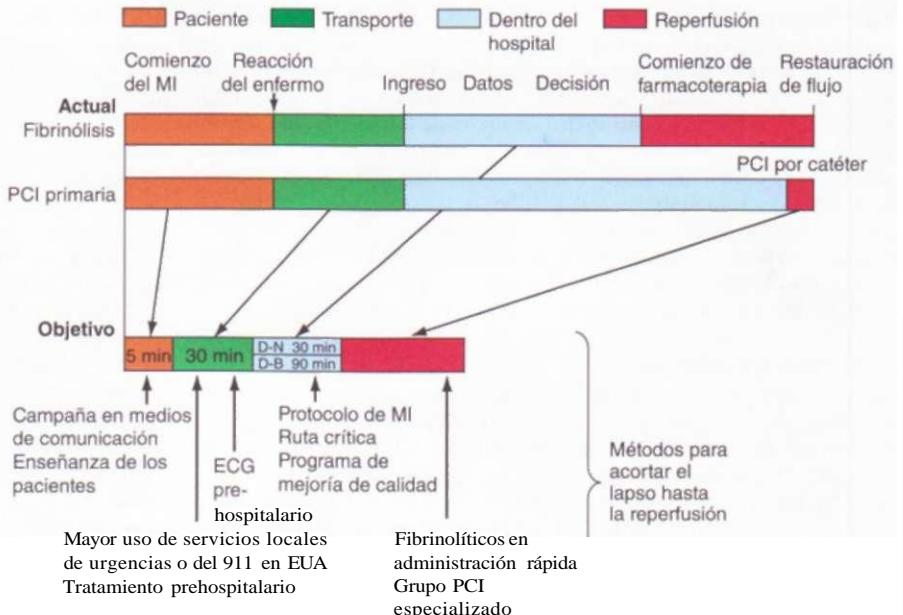
En el servicio de urgencias, entre los objetivos para el tratamiento de sujetos en quienes se sospecha STEMI, están el control del dolor retroesternal, la identificación rápida de sujetos que son candidatos a la revascularización urgente, la selección de enfermos de menor riesgo, para enviarlos al sitio apropiado en el hospital y evitar una alta inapropiada de pacientes con STEMI. Muchos aspectos del tratamiento del infarto comienzan en el servicio de urgencias y continúan en la fase intrahospitalaria de la atención.

El ácido acetilsalicílico resulta esencial para tratar a personas en quienes se sospecha STEMI y es eficaz en la vasta gama de síndromes coronarios agudos (fig. 239-1). La absorción (en el vestíbulo de la boca) de un comprimido de 160 a 325 mg masticable, permite en el servicio de urgencias la inhibición rápida de la ciclocogenasa en las plaquetas, seguida de disminución en los niveles de tromboxano A<sub>2</sub>. Esta medida debe ser seguida de la ingestión diaria de 75 a 162 mg de ácido acetilsalicílico.

En individuos cuya saturación de oxígeno arterial es normal, tiene escasa utilidad clínica el oxígeno suplementario (si es que la tiene), por lo cual su eficacia no guarda relación con su costo. Sin embargo, al haber hipoxemia habrá que administrar oxígeno por tubitos nasales o mascarilla (2 a 4 L/min) en las primeras 6 a 12 h después del infarto; posterior a ese lapso se revalorará al enfermo para decidir si persiste la necesidad de la oxigenoterapia.

#### CONTROL DE LAS MOLESTIAS

La nitroglicerina sublingual puede ser administrada en forma inocua a casi todos los sujetos con STEMI. Habrá que administrar incluso tres dosis de 0.4 mg a intervalos de 5 min, en promedio. Dicho fármaco, además de disminuir o abolir la molestia retroesternal, puede disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio (al aminorar la precarga) y mejorar el aporte de oxígeno al mio-



**FIGURA 239-3. Componentes principales de la demora que media entre el comienzo de los síntomas de STEMI y el restablecimiento del flujo en la arteria que lleva sangre a la zona del infarto.** La gráfica muestra secuencialmente de izquierda a derecha el momento en que los pacientes identifican sus síntomas y solicitan atención médica, el transporte al hospital, la toma de decisión en el hospital, la aplicación de la estrategia de reperfusión y el restablecimiento del flujo una vez que dicha estrategia ha comenzado. El lapso que media hasta el comienzo de la aplicación de fibrinolíticos es el tiempo entre la llegada al hospital y la administración de dichos fármacos (*door-to-needle*, D-N); después de este lapso hay otro necesario para que los fármacos restablezcan el flujo. Se necesita más tiempo para trasladar al paciente al laboratorio de cateterismo para una intervención coronaria percutánea (PCI), lapso denominado "*door-to-balloon*" (D-B), es decir entre la llegada del paciente al hospital y la colocación del globo, pero después de la PCI el restablecimiento del flujo en la arteria epicárdica que llevaba sangre al infarto se produce rápidamente. En la parte inferior se señalan diversos métodos para acortar el lapso hasta la reperfusión, junto con los objetivos buscados en lo que toca a los intervalos de los diversos componentes de la demora. (Con autorización de CPC Cannon et al: J Thromb Thrombol 1:27, 1994.)

cardio (al dilatar los vasos coronarios implicados en el infarto o vasos colaterales). En personas en quienes después de la respuesta favorable inicial a la nitroglicerina sublingual reaparece el dolor retroesternal, en particular si conlleva otros signos de isquemia en evolución como nuevos cambios del segmento ST o de la onda T, habrá que pensar en el uso de nitroglicerina por vía intravenosa. Es mejor no recurrir a la administración de nitratos en sujetos cuyo cuadro inicial incluye hipotensión sistólica (menos de 90 mmHg), o en quienes existe la sospecha de infarto del RV sobre bases clínicas (infarto inferior en ECG, mayor presión de vena yugular, pulmones limpios y hipotensión). Tampoco se administrarán nitratos a sujetos que hayan ingerido sildenafil, inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, contra la disfunción eréctil, en las últimas 24 h, porque puede potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. A veces surge una reacción idiosincrásica a tales fármacos que comprende hipotensión extraordinaria y súbita, pero puede ser corregida inmediatamente con la administración rápida de atropina intravenosa.

La morfina es un analgésico muy eficaz contra el dolor que surge en STEMI. Sin embargo, puede disminuir la constricción arteriolar y venosa mediada por impulsos simpáticos, y con ello se acumulará sangre en la red venosa, lo que puede disminuir el gasto cardiaco y la presión arterial. Las alteraciones hemodinámicas comentadas, por lo común ceden a muy breve plazo si se elevan las extremidades inferiores, pero en algunos pacientes se necesitará expansión de volumen con solución salina intravenosa. El paciente puede mostrar diaforesis y náusea, aunque tales reacciones suelen pasar y ser sustituidas por una sensación de bienestar al ceder el dolor. La morfina también tiene un efecto vagotónico y puede ocasionar bradicardia o grados avanzados de bloqueo cardíaco, particularmente en individuos con infarto posteroinferior. Los efectos adversos mencionados por lo común ceden con la atropina (0.5 mg por vía intravenosa). La morfina se administra sistemáticamente por inyección intravenosa y repetida (cada 5 min) de dosis pequeñas (2 a 4 mg) y no la aplicación subcutánea de un volumen mayor, porque con esta última vía su absorción puede ser impredecible.

Los bloqueadores adrenérgicos beta intravenosos también son útiles para controlar el dolor de STEMI. Anulan eficazmente el dolor en algunos pacientes, quizás al disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio y con ello aplacan la isquemia. De mayor importancia, hay datos de que los bloqueadores beta intravenosos disminuyen la mortalidad intrahospitalaria, particular-

mente en sujetos de alto riesgo (véase "Bloqueadores adrenérgicos beta" más adelante en este capítulo). El régimen más empleado consiste en la administración de 5 mg de metoprolol cada 2 a 5 min en un total de tres dosis, en el supuesto de que la persona tenga una frecuencia cardíaca mayor de 60 latidos por minuto (lpm), su presión sistólica sea mayor de 100 mmHg, su intervalo PR <0.24 s y los estertores estén a un nivel que no rebasa los 10 cm desde el diafragma. Quince minutos después de la última dosis intravenosa, se inicia un régimen con la formulación oral de dichos fármacos a razón de 50 mg cada 6 h durante 48 h, seguido de 100 mg cada 12 horas.

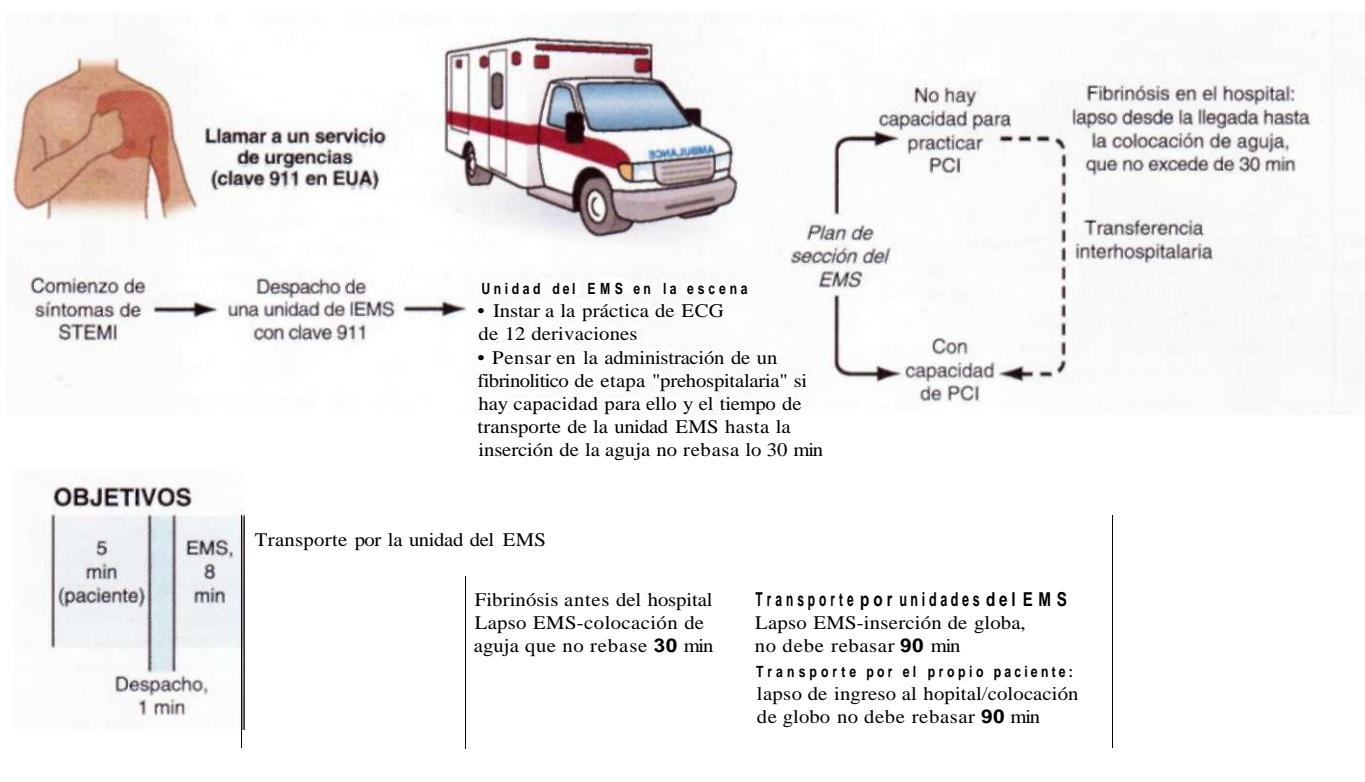
A diferencia de los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio tienen escasa utilidad en situaciones agudas y hay indicios de que las dihidropiridinas de acción breve pueden acompañarse de un peligro mayor de muerte.

### ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El instrumento básico para la identificación primaria de enfermos y para tomar decisiones en cuanto a la selección, es el electrocardiograma inicial de 12 derivaciones. Si se identifica elevación del segmento ST de 2 mm, como mínimo, en dos derivaciones precordiales contiguas y de 1 mm en dos extremidades, habrá que pensar que el paciente es candidato para *terapéutica por reperfusión* (fig. 239-1). Más adelante se expone el proceso de selección de pacientes para someterlos a fibrinólisis, en comparación con una PCI primaria (angioplastia o colocación de endoprótesis; cap. 240). En caso de no haber elevación del segmento ST, no es útil la fibrinólisis e incluso hay datos que sugieren que puede ser dañina.

### LIMITACIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO

Además del sitio de la oclusión, otros factores influyen en el volumen de miocardio que mostrará necrosis a causa de la obturación de una arteria coronaria. La zona central del infarto contiene tejido necrótico que se perdió irreversiblemente, pero el destino del miocardio isquémico vecino puede mejorar si se restaura de manera oportuna el riego coronario, disminuyen las demandas de oxígeno por el miocardio, se evita la acumulación de metabolitos nocivos y se atempera la acción de mediadores de la lesión por revascularización (como sería la sobrecarga de calcio y los radicales libres derivados de oxígeno). Se sabe que hasta 33% de sujetos con STEMI pueden obtener revascularización espontánea de la arteria coronaria que regaba la zona de infarto en un plazo de 24 h, y con ello mejora la curación del tejido infartado. La reanudación de la circulación (reperfusión) por medios farmacológicos (fibrinolíticos) o por PCI, se acelera en la arteria ocluida que lleva sangre a la zona del infarto en personas en quienes al final la trombólisis espontánea se produjo, y también incrementa en grado sumo el número de enfermos en quienes se logra restaurar el flujo de una arteria que llevaba sangre a la zona de infarto. La restauración temprana y oportuna del flujo en la arteria epicárdica que riega la zona del infarto, en combinación con una mejor circulación de la zona corriente abajo del miocardio infartado, limita el tamaño y el volumen del infarto. La protección del miocardio isquémico al conservar el equilibrio óptimo entre el aporte de oxígeno a dicha capa y la demanda del gas mediante analgesia, tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) y la reducción a un nivel mínimo de la taquicardia y la hipertensión amplía



**FIGURA 239-4. Opciones para el transporte de pacientes de STEMI y tratamiento de reperfusión inicial.** El enfermo transportado por los servicios médicos de urgencia (*emergency medical service*, EMS) después de llamar a los paramédicos de la localidad: la reperfusión en sujetos con STEMI se realizará por técnicas farmacológicas (fibrinolíticos) o basados en un catéter (PCI primaria). La práctica de las estrategias varía con la forma de transporte y las posibilidades de atención en el hospital receptor. El tiempo de transporte hasta el nosocomio varía con el caso pero el objetivo es que el tiempo de isquemia total no rebase los 120 min. Existen tres posibilidades; a saber: 1) si el EMS posee medios y técnicas para la fibrinólisis y el paciente es apto para dicho tratamiento, habrá que iniciar el uso de fibrinolíticos en la fase previa a la hospitalización en término de 30 min de que llegó la unidad del EMS a la escena. 2) Si el EMS no tiene capacidad de emprender la fibrinólisis previa a la hospitalización, y el individuo será transportado a un hospital sin capacidad de PCI, el lapso que medie entre la recepción en el nosocomio y el momento de la inyección debe ser menor de 30 min en personas en quienes conviene la fibrinólisis. 3) Si en la unidad del EMS no se puede emprender la fibrinólisis prehospitalaria y el individuo es transportado a un hospital con posibilidad de PCI, el lapso entre la llegada al hospital y la colocación de un globo no debe exceder de 90 min. **Transferencia interhospitalaria:** también conviene considerar la transferencia interhospitalaria de emergencia en el caso de un paciente llevado

a un hospital que tiene capacidad de PCI para revascularización mecánica, en las situaciones siguientes: 1) si existe una contraindicación para la fibrinólisis; 2) si es posible emprender a muy breve plazo PCI en término de 90 min después de que el paciente fue llevado al primer hospital receptor o en término de 60 min, en comparación con la situación en que se pudo emprender el uso de un agente fibrinolítico (fibrinolítico) en el primer hospital receptor; 3) los fibrinolíticos se administran pero no generan buenos resultados (es decir "PCI de rescate"). Cabe pensar en la transferencia secundaria interhospitalaria en una situación que no es de emergencia, en caso de isquemia recurrente. **Transporte por el propio paciente:** es importante convencer al paciente de que no se transporte él mismo. Si él llega a un hospital sin capacidad de PCI, el lapso entre la llegada y la colocación de una aguja no debe rebasar 30 min. En caso de llegar a un hospital con medios para PCI, el lapso entre la llegada y la colocación del globo no debe exceder de 90 min. Después de que el individuo llega al primer hospital, las opciones terapéuticas y lapsos recomendados son los mismos. [Con autorización de Amman et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Buscaren [www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf)]

"ventana" de tiempo necesario para el salvamento del miocardio, por estrategias de reperfusión.

En casos de STEMI será mejor no utilizar glucocorticoides ni antiinflamatorios no esteroideos, con excepción del ácido acetilsalicílico; los dos tipos de fármacos pueden entorpecer la curación del infarto y agravar el peligro de rotura del miocardio y, si se utilizan, la cicatriz del infarto puede ser mayor; además, incrementan la resistencia vascular coronaria y de esta manera pueden aminorar el flujo de sangre al miocardio isquémico.

### **Intervención coronaria percutánea primaria.** (Véase también el cap. 240.)

La intervención coronaria primaria (PCI), por lo común angioplastia, colocación de endoprótesis, o ambos métodos, sin fibrinólisis previa, técnica denominada *PCI primaria*, es un procedimiento eficaz para restaurar la corriente sanguínea en STEMI si se efectúa en forma inmediata (urgencia) en las primeras horas del infarto. Tiene la ventaja de que se puede aplicar a individuos que muestran contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos (véase más adelante en este capítulo), pero por lo demás se consideran candidatos apropiados para la revascularización. Parece ser más eficaz que la fibrinólisis para canalizar arterias coronarias ocluidas, y cuando la aplican técnicos expertos [75 casos de PCI o más (no necesariamente primarias) al año] en centros médicos especializados (36 casos de PCI primaria o más, por año) conlleva resultados clínicos mejores a corto y largo plazos. En comparación con la fibrinólisis, suele preferirse la PCI primaria si hay duda en el diagnóstico, surge choque cardíogeno, se agrava el peligro de hemorragia o han persistido los síntomas 2 a 3 h, como mínimo, cuando el coágulo está más maduro y no hay lisis fácil por acción de fibrinolíticos. Sin embargo, la PCI es una técnica cara en términos de personal especializado e instalaciones, y la posibilidad de aplicarla es pequeña, porque se efectúa sólo en unos cuantos hospitales día y noche.

**Fibrinólisis.** Si no hay contraindicaciones (véase más adelante en el presente capítulo) en circunstancias óptimas, la administración de fibrinolíticos debe emprenderse en un plazo de 30 min de aparición del cuadro clínico (lapso entre la llegada del enfermo y la canulación de la vena, de 30 min o menos). Con la fibrinólisis el objetivo principal es restaurar inmediatamente el libre tránsito por la arteria coronaria. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* ha aprobado fibrinolíticos como el activador de plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator*, tPA), la estreptocinasa, la tenecteplasa (TNK) y la reteplasa (rPA) para empleo intravenoso en casos de STEMI. Los fármacos en cuestión estimulan la conversión de plasminógeno en plasmina, que ejercerá una acción lítica en los trombos de fibrina. En el comienzo se concedió enorme interés a diferenciar entre agentes más específicos como tPA y otros inespecíficos como la estreptocinasa; sin embargo, en la actualidad se acepta que tales diferencias son sólo relativas, porque con los agentes mencionados aun así surge algún grado de fibrinólisis sistémica. Las TNK y rPA se denominan *fibrinolíticos de uso inmediato*, porque su administración no necesita venoclisis intravenosa prolongada.

Cuando se hace una evaluación angiográfica se describe la corriente sanguínea en la arteria coronaria afectada gracias a una escala cualitativa sencilla llamada *sistema de gradación de trombolisis en infarto del miocardio (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)*; los grados denotan, a saber: el 0 oclusión total de la arteria que regaba el tejido infartado; el 1 moderada penetración del material de contraste más allá del punto de obstrucción, aunque con falta de sangre en la porción distal del lecho coronario; el 2 paso de sangre por todo el vaso del infarto hasta el lecho distal, pero la corriente es tardía y lenta en comparación con la de una arteria normal, y el 3 la corriente completa dentro del vaso del infarto, con flujo normal. Lo recién señalado sería el objetivo de la terapia por revascularización porque el riego completo de la arteria coronaria que lleva sangre a la zona del infarto genera resultados mucho mejores en términos de limitar el área de la misma; conservar la función del LV y disminución de las cifras de mortalidad a corto y largo plazos. Métodos adicionales de evaluación angiográfica de la eficacia de la fibrinólisis comprenden contar el número de cuadros en el film de cinerradiografía necesarios para que el colorante fluya desde el origen de la arteria que se distribuye en el infarto hasta un punto de referencia en el lecho vascular distal (*número de cuadros TIMI*) y calcular la rapidez de entrada y salida del material de contraste desde los vasos finos, en la zona del infarto del miocardio (*grado de perfusión o riego del miocardio TIMI*). Los métodos mencionados tienen una relación mucho más íntima con los resultados después de STEMI, que la técnica más empleada de grado de flujo de trombolisis en infarto del miocardio.

La administración de fibrinolíticos puede disminuir el riesgo relativo de fallecimiento intrahospitalario hasta en 50%, si se efectúa en la primera hora de haber comenzado los síntomas de STEMI, y gran parte del beneficio se mantiene por lo menos durante 10 años. El tratamiento apropiado con fibrinolíticos al parecer disminuye el tamaño del infarto, limita la disfunción del LV y aminora la incidencia de complicaciones graves como rotura de tabique

interauricular o interventricular, choque cardíogeno y arritmias ventriculares malignas. El tejido miocárdico puede ser salvado sólo antes de que haya sufrido daño irreversible, razón por la cual asume extrema importancia, para lograr beneficio máximo, el momento en que se restablece el riego sanguíneo, por fibrinolíticos o con una técnica a base de catéter. El límite cronológico superior depende de factores específicos en sujetos individuales, pero se advierte con claridad que "cada minuto cuenta" y que se obtienen los mayores beneficios en los pacientes tratados en un plazo de 1 a 3 h de haber comenzado los síntomas. La disminución de las cifras de mortalidad es mucho más pequeña, pero el tratamiento sigue siendo beneficioso en muchos enfermos atendidos 3 a 6 h después de haber comenzado el infarto, y aun así es posible obtener algún beneficio hasta las 12 h, en particular si persisten las molestias retroesternales y permanece elevado el segmento ST. La fibrinólisis, en comparación con PCI en casos de STEMI (PCI primaria), suele ser la estrategia de revascularización preferente en el caso de individuos que acuden al médico en las primeras horas de presentar síntomas, si hay dudas logísticas respecto al transporte del paciente a un centro idóneo en que se practique PCI (con operador y grupo de trabajo expertos en "ingreso y colocación de globo" en tiempo menor de 2 h) o si se prevé un retraso, como mínimo, de 1 h entre el inicio de la fibrinólisis y la ejecución de PCI. A pesar de que en sujetos que tienen menos de 75 años, en comparación con quienes tienen mayor edad, se logra una disminución relativa mayor de la cifra de mortalidad que con los fibrinolíticos, la cifra de mortalidad *absoluta*, que es mayor (15 a 25%) en personas mayores de 75 años, origina disminuciones absolutas similares en las cifras de mortalidad en los dos grupos de edad.

El tPA, la rPA y la TNK (que son los otros activadores de plasminógeno con especificidad relativa por la fibrina), son más eficaces que la estreptocinasa para recuperar el libre tránsito, es decir, flujo coronario de grado 3 en TIMI, y tienen también una pequeña ventaja en cuanto a prolongar la supervivencia. El régimen recomendado con tPA consiste en la administración intravenosa rápida (bolo) de 15 mg, seguidos de 50 mg por la misma vía en los primeros 30 min y a continuación de 35 mg en los 60 min siguientes. La dosis de estreptocinasa es de 1.5 millones de unidades (MU) por vía intravenosa durante 1 h. La rPA se administra en dos aplicaciones rápidas, que consisten en una aplicación de 10 MU durante 2 a 3 min, seguida de otra igual 30 min más tarde. La TNK se administra en una sola aplicación intravenosa de 0.53 mg/kg (basada en el peso) en un lapso de 10 s. Además de los agentes fibrinolíticos señalados, en forma típica el restablecimiento farmacológico del riego sanguíneo entraña la administración de antiplaquetarios y antitrombóticos complementarios, como se expondrá más adelante en este capítulo.

Otros regímenes farmacológicos para la reperfusión incluyen la combinación de un inhibidor intravenoso de glucoproteína IIb/IIIa y una dosis reducida de un fibrinolítico. En comparación con los fibrinolíticos que necesitan ser administrados por goteo duradero (como tPA), los regímenes combinados facilitan la rapidez y extensión de la fibrinólisis al inhibir la agregación plaquetaria, debilitar la estructura del coágulo y permitir que el trombolítico penetre en un plano más profundo del coágulo. Sin embargo, los regímenes de reperfusión combinados poseen una eficacia similar en comparación con los fibrinolíticos de aplicación rápida y conllevan un mayor peligro de hemorragia, particularmente en sujetos mayores de 75 años. En consecuencia, no se recomiendan para empleo diario los regímenes de reperfusión por combinación. Se investiga el uso de los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa como fármacos solos (sin agentes fibrinolíticos) para servir con un régimen preparatorio en individuos con STEMI, que son enviados rápidamente para que se les practique PCI (estrategia experimental llamada *PCI facilitada*). Otra estrategia experimental propuesta, aunque no se ha valorado en forma rigurosa, es la llamada *farmacoinvasora* en que, en primer lugar, se trata a los individuos con STEMI con un régimen de reperfusión farmacológica seguido de angiografía sistemática y PCI después de un lapso de 12 a 24 h, para llevar al mínimo los riesgos de practicar PCI durante el lapso en que aún persisten los efectos del agente lítico.

**Contraindicaciones y complicaciones.** Entre las contraindicaciones netas para utilizar fibrinolíticos se encuentran el antecedente de hemorragia vascular cerebral, en cualquier fecha, accidente no hemorrágico u otra crisis vascular cerebral en los últimos 12 meses; hipertensión importante (tensión sistólica mayor de 180 mmHg, tensión diastólica mayor de 110 mmHg, o ambas cifras, cuantificadas de manera fiable) en cualquier momento durante el cuadro agudo inicial, sospecha de disección aórtica y hemorragia interna activa (se descarta la menstruación). La vejez conlleva una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, pero el beneficio del uso de fibrinolíticos en los ancianos al parecer justifica su empleo si no existen otras contraindicaciones y el volumen de miocardio en peligro es muy grande.

Entre las *contraindicaciones relativas* para el uso de fibrinolíticos, que obligan a evaluar la proporción riesgo/beneficio, están el empleo corriente de

anticoagulantes (razón internacional normalizada >2); la práctica reciente de un método cruento o quirúrgico (antes de dos semanas), o reanimación cardiopulmonar prolongada (que duró más de 10 min); diátesis hemorrágica identificada, embarazo, un trastorno oftálmico hemorrágico (como retinopatía diabética hemorrágica), ulceropatía péptica activa y el antecedente de hipertensión intensa, controlada en la actualidad de manera adecuada. Ante el peligro de una reacción alérgica, los enfermos no deben recibir estreptocinasa, si en los cinco días a dos años anteriores la han recibido.

Las *reacciones alérgicas* a la estreptocinasa se observan en cerca de 2% de quienes la reciben. En 4 a 10% de individuos a quienes se administra hay un grado pequeño de hipotensión, pero surge hipotensión profunda (aunque más bien rara), junto con las reacciones alérgicas intensas.

La *hemorragia* es la complicación más frecuente y puede convertirse en la más grave. Los episodios hemorrágicos que obligan a transfusión son más frecuentes cuando los pacientes necesitan de la práctica de métodos cruentos; por tal razón, es importante evitar intervenciones venosas o arteriales innecesarias en quienes reciben trombolíticos. El accidente apoplético hemorrágico es la complicación más grave y se identifica en casi 0.5 a 0.9% de pacientes que reciben tales agentes. La cifra anterior aumenta con la senectud, y las personas mayores de 70 años presentan, en promedio, el doble de la cifra de hemorragia intracranal que quienes tienen menos de 65 años. Los datos de investigaciones "intervencionistas" a gran escala han sugerido que la frecuencia de hemorragia intracranal con tPA o rPA es levemente mayor que con el uso de estreptocinasa.

El cateterismo cardíaco y la angiografía coronaria deben efectuarse después de administrar fibrinolíticos si hay datos de: 1) ineffectividad del restablecimiento del riego sanguíneo (persistencia del dolor retroesternal y la elevación del segmento ST >90 min), caso en el cual se pensará en la práctica de *PCI de rescate*; o 2) nueva oclusión de arteria coronaria (nueva elevación de los segmentos ST o dolor retroesternal repetitivo) o la reaparición de isquemia (como sería angina de pecho recurrente al principio de la evolución intrahospitalaria o la positividad de una prueba de esfuerzo ergométrico antes de volver el sujeto a su hogar), casos en que habrá que pensar en la práctica de *PCI urgente*. Son antagonistas los posibles beneficios de la angiografía corriente después de *PCI electiva* incluso en sujetos asintomáticos, después de administrar fibrinolíticos, pero esta estrategia podría tener algún mérito, ante los innumerables adelantos tecnológicos que se han sucedido en el laboratorio de cateterismo y el número creciente de expertos en este tipo de intervención. La cirugía con derivación de arterias coronarias se reservará para individuos cuya anatomía de esos vasos no es adecuada para la PCI, pero en quienes parecería recomendable la revascularización, por la gran extensión del miocardio en peligro o la isquemia recurrente.

## TRATAMIENTO EN LA FASE HOSPITALARIA

### UNIDADES DE CUIDADO CORONARIO

Las unidades mencionadas cuentan siempre con un sistema que permite la vigilancia continua del ritmo cardíaco de cada enfermo y la vigilancia hemodinámica en cierto tipo de enfermos. A menudo el equipo incluye también desfibriladores, respiradores, marcapasos transitorios inciertos e instrumentos y material para introducir catéteres para marcapasos y catéteres con punta en globo y "arrastrados por el flujo". De igual importancia es la organización de un grupo perfectamente entrenado de enfermeras que identifiquen arritmias; que ajusten la dosis de antiarrítmicos, fármacos vasoactivos y anticoagulantes, y que se encarguen de las maniobras de reanimación cardiaca, incluido el electrochoque, cuando sean necesarias.

Los enfermos deben ser internados en la unidad de cuidados冠状动脉心脏病 during the early evolution of their disease, a period in which they are expected to benefit from complex and costly measures. The availability of electrocardiographic monitoring and personnel experts outside the coronary care unit has permitted the admission of patients at lower risk (those who do not have a history of hemodynamic instability or active arrhythmias). In "intermediate units", the duration of hospitalization is shorter than in coronary care units, and the care provided is less intensive.

La duración de la permanencia en la unidad de cuidados冠状动脉心脏病 depende de la necesidad constante de medidas intensivas. Si los fármacos por vía oral han controlado los síntomas, el paciente puede abandonar la unidad de cuidados冠状动脉心脏病; asimismo, los individuos en quienes se ha confirmado STEMI pero que han sido considerados dentro de la categoría de bajo riesgo (no tuvieron infarto previamente ni dolor retroesternal persistente, CHE, hipotensión ni arritmias) pueden ser trasladados de la unidad de cuidados冠状动脉心脏病 a otra unidad, sin riesgos, en un plazo de 24 horas.

**Actividad.** Los factores que incrementan el trabajo del corazón durante las primeras horas del infarto al parecer amplifican el tamaño de la lesión. En consecuencia, es importante que el individuo con STEMI esté en reposo ab-

soluto en las primeras 12 h. Sin embargo, en caso de no haber complicaciones se aleitará a las personas (bajo supervisión) a que retomen la postura errecta, dejar que cuelguen sus pies en el borde de la cama y se sienten en una silla, durante las primeras 24 h. Tales medidas son beneficiosas desde el punto de vista psicológico y por lo común disminuyen la presión capilar pulmonar enclavada. En caso de no haber hipotensión ni otras complicaciones, al cabo de dos o tres días los pacientes seguramente caminarán ya por la habitación, durante períodos largos y más frecuentes, y podrán ducharse o bañarse. Al tercer día después del infarto, el paciente debe prolongar el lapso de ambulación poco a poco hasta alcanzar un objetivo de 185 m por lo menos tres veces al día.

**Dietá.** Ante el riesgo de vómito y broncoaspiración poco después del infarto del miocardio, es importante someter al enfermo a ayuno absoluto o que ingiera sólo líquidos claros, en las primeras 4 a 12 h. La dieta típica de la unidad de cuidados冠状动脉心脏病 debe aportar 30% o menos de las calorías totales en forma de grasa y poseer un contenido de colesterol de 300 mg/día o menos. Los carbohidratos complejos son los que suministran 50 a 55% del total de calorías. Las raciones no deben ser demasiado grandes y el menú debe enriquecerse con alimentos con abundante potasio, magnesio y fibra vegetal, pero con poco sodio. La diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia se tratan mediante restricción de dulces concentrados en la dieta.

**Defecación.** El reposo absoluto y el efecto de los narcóticos usados para aliviar el dolor suelen ocasionar estreñimiento. Se recomienda contar con una sillita portátil (silla retrete) y no una simple sillita (cuña); consumir una dieta que abunde en productos con fibra vegetal, y el empleo diario de un reblandecedor de las heces como el dioctilsulfosuccinato sódico (200 mg/día). Si persiste el estreñimiento a pesar de las medidas comentadas, cabe administrar un laxante. Contrariamente a lo que se pensaba, la práctica cuidadosa de un tacto rectal en individuos con MI con elevación del segmento ST es una maniobra segura.

**Sedación.** Muchos enfermos necesitan sedación durante su hospitalización, para soportar con tranquilidad el período de inactividad forzada. Por lo común son eficaces para ese fin el diazepam (5 mg), el oxazepam (15 a 30 mg) o el lorazepam (0.5 a 2 mg) tres o cuatro veces al día. Durante la noche se puede usar una dosis más de los fármacos mencionados, para lograr el sueño apropiado. Prestar atención a este problema asume importancia especial en los primeros días de estancia en la unidad de cuidados冠状动脉心脏病, en que la vigilancia durante 24 h quizás interfiera en el sueño del paciente. Sin embargo, los sedantes no son sustitutivos de un entorno pacífico y tranquilizador. Muchos fármacos utilizados en la unidad de cuidados冠状动脉心脏病, como atropina, bloqueadores de receptores H<sub>1</sub> y narcóticos producen estado de confusión, particularmente en el anciano; tal efecto no debe ser confundido con la agitación, y es una medida prudente hacer una revisión minuciosa de los fármacos que recibe el paciente, antes de ordenar en forma arbitraria dosis adicionales de ansiolíticos.

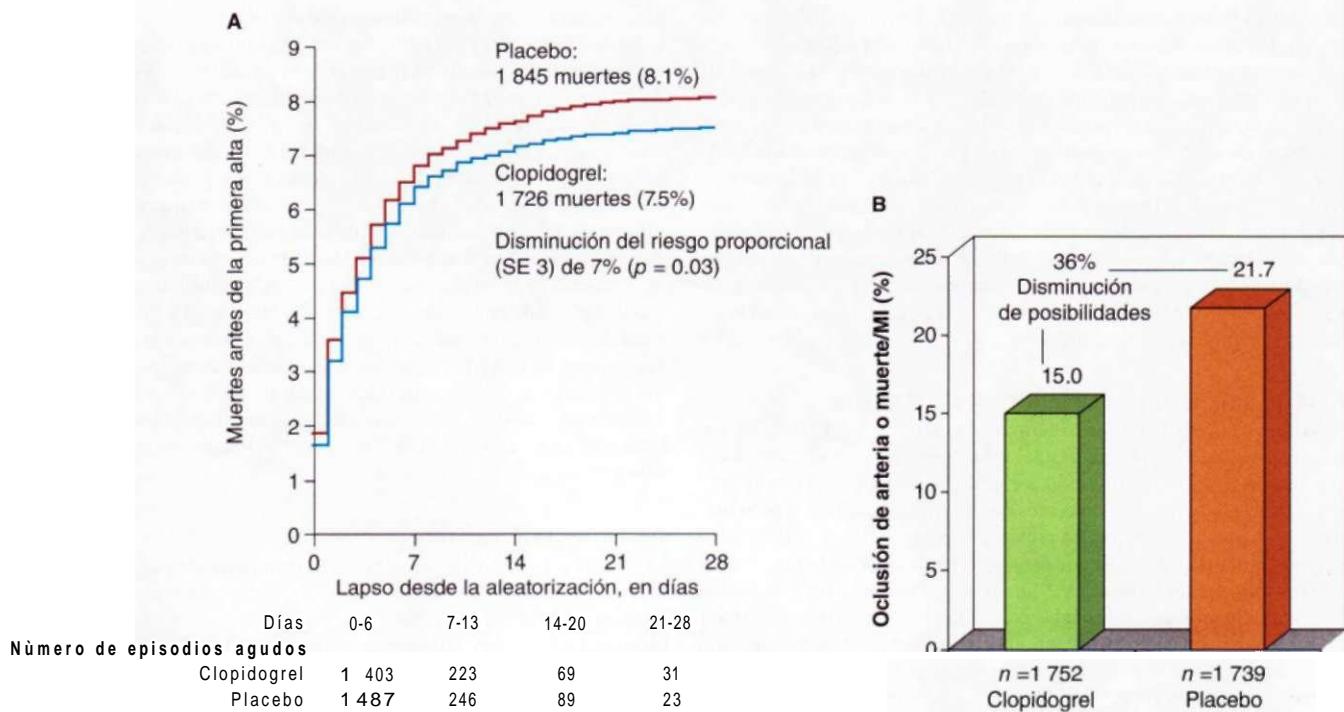
### FARMACOTERAPIA

#### ANTITROMBÓTICOS

El empleo de antiplaquetarios y antitrombínicos durante la fase inicial del STEMI se basa en pruebas extensas de laboratorio y clínicas de que la trombosis interviene de forma importante en la patogenia del problema. El objetivo primario de la administración de los dos tipos de fármacos mencionados es lograr y conservar el libre tránsito de sangre en la arteria que riega la zona infartada, en conjunto con estrategias de restablecimiento del riego sanguíneo. Un objetivo secundario es disminuir la tendencia a la trombosis y con ello la posibilidad de que se formen trombos murales o trombosis venosa profunda, ya que cualquiera de los dos cuadros podría originar embolia pulmonar. El grado en que la administración de antiplaquetarios y antitrombínicos logre estos objetivos determina en parte la eficacia con que el tratamiento disminuirá el peligro de muerte por MI con elevación del segmento ST.

Como fue destacado en párrafos anteriores (véase "Tratamiento en el servicio de urgencias" antes en el presente capítulo), el ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario estándar en sujetos con STEMI. Las pruebas de mayor peso de los beneficios de los antiplaquetarios (en particular ácido acetilsalicílico) en STEMI se obtuvieron en la revisión integral realizada por la *Antiplatelet Trialist's Collaboration*. Se reunieron datos de unos 20 000 pacientes con MI que participaron en 15 ensayos con asignación aleatoria y se advirtió una disminución relativa de la mortalidad de 27%, desde 14.2% en los enfermos testigo hasta 10.4% en los pacientes que recibieron antiplaquetarios.

Los inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>, ADP evitan la activación y la agregación de las plaquetas. La adición del inhibidor de P2Y<sub>12</sub>, clopidogrel, al tratamiento de costumbre a base de ácido acetilsalicílico en sujetos con STEMI, disminuye el peligro de hechos clínicos agudos (muerte, nuevo infarto o acci-



**FIGURA 239-5. Conjunto A.** Efecto de añadir clopidogrel, en la mortalidad intrahospitalaria después de STEMI. Las curvas de tiempo/hecho agudo indican una disminución de 0.6% en la mortalidad en el grupo que recibió clopidogrel y ácido acetilsalicílico ( $n = 22\ 961$ ), en comparación con placebo y ácido acetilsalicílico ( $n = 22\ 891$ ), en el estudio COMMIT. (Con permiso de ZM Chen et al: Lancet 366:1607, 2006.) **Conjunto B.** Efectos de la adición de clopidogrel en el caso de pacientes que

dente vascular cerebral) y se ha demostrado que en sujetos que reciben fibrinolíticos evita la nueva oclusión de una arteria que pudo ser canalizada satisfactoriamente a la zona del infarto (fig. 239-5). Los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa al parecer son útiles para evitar las complicaciones trombóticas en individuos con STEMI a quienes se practicará intervención coronaria percutánea (PCI).

El antitrombín acostumbrado en la práctica clínica es la heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH). Los datos publicados sugieren que cuando se agrega UFH a un régimen de ácido acetilsalicílico y un trombolítico que no sea específico de fibrina como la estreptocinasa, se obtiene un beneficio adicional en la mortalidad (en promedio se salvan cinco vidas por 1 000 pacientes tratados). Parecería que la administración inmediata de UFH por vía intravenosa, además de un régimen de ácido acetilsalicílico y fibrinolíticos con especificidad relativa por la fibrina (tPA, rPA o TNK), es útil para facilitar la trombólisis y lograr y conservar el libre tránsito de sangre en la arteria que riega el infarto. Este efecto se ha logrado a costa de un riesgo levemente mayor de hemorragia. La dosis recomendada de UFH incluye la administración intravenosa directa (bolo) e inicial de 60 U/kg de peso (máximo 4 000 U), seguida de venoclisis inicial de 12 U/kg/h (máximo 1 000 U/h). El tiempo de tromboplastina parcial activado, en lo que dura el tratamiento de sostén, debe ser de 1.5 a dos veces la cifra testigo.

Los preparados de heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) pueden ser usados en vez de UFH como anticoagulantes en sujetos con STEMI; tales preparados se forman por despolimerización enzimática o química para producir cadenas de sacáridos de longitud variable pero con un peso molecular medio de 5 000 daltones. Las ventajas de tal variante de heparina incluyen mayor biodisponibilidad, que permite la administración subcutánea; anticoagulación fiable sin monitoreo o vigilancia, y una mayor actividad antiXadla. La enoxaparina disminuye significativamente los puntos finales compuestos de muerte/reinfarto no letal (fig. 239-6), y las razones de muerte/reinfarto no letal/revascularización urgente en comparación con UFH en personas con STEMI que reciben fibrinolíticos. La administración de enoxaparina se acompaña de una mayor frecuencia de casos de hemorragia grave, pero el beneficio clínico neto con ella (punto final compuesto en que se combinan la eficacia y la inocuidad), la vuelven más favorable que la heparina no fraccionada.

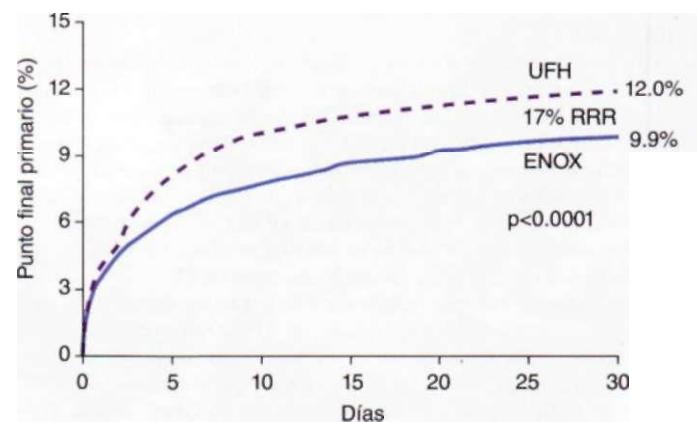
Los individuos cuyo infarto está en plano anterior, que tienen disfunción grave de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedente de embolia, signos ecocardiográficos bidimensionales de un trombo mural o fibrilación auricular, están expuestos a un mayor peligro de presentar trom-

recibieron fibrinolíticos después de STEMI. Los individuos dentro del grupo de clopidogrel ( $n = 1\ 752$ ) mostraron una disminución de 36% en las posibilidades de fallecer, mostrar un infarto repetitivo o la oclusión de una arteria que va al infarto, en comparación con el grupo placebo ( $n = 1\ 739$ ) en el estudio CLARITY-TIMI 28 ( $p < 0.001$ ). (Con autorización de Sabatine MS et al: New Engl J Med 352:1179, 2005.)

boembolia sistémica o pulmonar. En ellos se utilizarán niveles terapéuticos plenos de antitrombínicos (UFH o LMWH) en el periodo de hospitalización, seguidos de warfarina, como mínimo, durante tres meses.

#### BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS BETA

Los beneficios de los bloqueadores beta en sujetos con STEMI se dividen en dos grupos, los que se obtienen inmediatamente cuando el fármaco se administra a muy breve plazo (uso inmediato o "agudo"), y los que surgen a largo plazo cuando el fármaco se administra para prevención secundaria, después de un infarto. El bloqueo beta intravenoso agudo mejora la relación de aporte/demanda de oxígeno por el miocardio, aplaca el dolor, disminuye el tamaño del infarto y aminora la incidencia de arritmias ventriculares graves. En individuos que recibieron fibrinolíticos muy poco después de haber comenzado el



**FIGURA 239-6.** La enoxaparina es mejor que la heparina no fraccionada en individuos con STEMI que reciben fibrinolíticos. En el estudio EXTRACT-TIMI 25 los individuos que recibieron la enoxaparina (ENOX) hepárinica de bajo peso molecular, además del agente fibrinolítico y ácido acetilsalicílico ( $n = 10\ 256$ ), mostraron un índice de fallecimiento o nuevo infarto no letal significativamente menor en el punto final compuesto, en comparación con personas que recibieron heparina no fraccionada (UFH) combinada con un fibrinolítico y ácido acetilsalicílico ( $n = 10\ 223$ ). RRR, reducción del riesgo relativo. (Con autorización de EM Antman et al: New Engl J Med 354:1477, 2006.)

dolor retroesternal, los bloqueadores beta no produjeron mayor disminución de la mortalidad, pero redujeron la isquemia y el infarto repetitivos.

Por lo comentado, la administración de un bloqueador beta después de STEMI es útil en muchos enfermos (incluidos los tratados con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina [*angiotensin-converting enzyme*, ACE]), excepto en enfermos en quienes está específicamente contraindicado (personas en insuficiencia cardiaca o con grave disminución de la función del LV, bloqueo cardíaco, hipotensión ortostática o el antecedente de asma), y quizás en aquellos cuyo excelente pronóstico a largo plazo disminuye notablemente cualquier beneficio potencial, definido como una tasa esperada de mortalidad menor de 1% por año, sujetos menores de 55 años, personas sin MI previo, aquellas con función ventricular normal, y las que no tienen ectopia ventricular compleja y tampoco angina.

#### **INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) disminuyen la cifra de mortalidad después de STEMI y los beneficios en este sentido se añaden a los que se obtienen con ácido acetilsalicílico y bloqueadores beta. El beneficio máximo se advierte en enfermos de alto riesgo (ancianos o pacientes con infarto en plano anterior, infarto previo o depresión global de la función del LV), pero las pruebas sugieren que se obtiene beneficio a corto plazo cuando se administran inhibidores de la ACE en forma no selectiva a todos los pacientes hemodinámicamente estables con STEMI (es decir, los que tienen tensión sistólica mayor de 100 mmHg). El mecanismo entraña disminución del remodelado ventricular después del infarto (consúltense "Disfunción ventricular" más adelante en el presente capítulo) con merma ulterior del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). La frecuencia de infarto recurrente también puede ser menor en personas tratadas a largo plazo con inhibidores de la ACE después del infarto.

Antes del alta hospitalaria se valorará la función del ventrículo izquierdo (LV) por algún estudio imagenológico. Habrá que continuar la administración indefinida de inhibidores de la ACE en todo sujeto que muestre signos clínicos manifiestos de CHF, en pacientes cuyos estudios imagenológicos indiquen disminución de la función global del LV o una gran anormalidad cinética parietal de tipo regional, o en quienes muestren hipertensión.

Es necesario administrar bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) a sujetos con STEMI que no toleran inhibidores de la ACE y que tienen signos clínicos, radiológicos o de ambos tipos, de insuficiencia cardiaca. El bloqueo a largo plazo de aldosterona debe emprenderse en pacientes con STEMI sin disfunción renal grave (depuración de creatinina >2.5 mg/100 mi en varones y >2.0 mg/100 mi en mujeres) o hiperpotasiemia (nivel de potasio >5.0 meq/L) que reciben ya dosis terapéuticas de un inhibidor de la ACE, con una fracción de expulsión del LV <40% o un cuadro sintomático de insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus. Se ha observado que un régimen con varios fármacos que inhibía el sistema renina-angiotensina-aldosterona disminuye la mortalidad por insuficiencia cardiaca o por un problema cardiovascular vinculado con la muerte de origen cardiaco después de STEMI, pero no han sido estudiados en detalle con inhibidores de la ACE en enfermos de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

#### **OTROS AGENTES**

Los efectos favorables en el cuadro isquémico y el remodelado ventricular (véase más adelante en el presente capítulo) hicieron que muchos médicos recurrieran al uso sistemático de *nitroglicerina intravenosa* (5 a 10 pg/min como dosis inicial e incluso 200 pg/min durante el tiempo que se conservara la estabilidad hemodinámica) en las primeras 24 a 48 h de haber comenzado el infarto. Sin embargo, los beneficios del uso sistemático de la nitroglicerina intravenosa son menores en la época actual, en que se administran indefectiblemente bloqueadores de receptores adrenérgicos beta e inhibidores de la ACE en todo enfermo con MI y elevación del segmento ST.

Los resultados de múltiples estudios con diferentes antagonistas del calcio no han definido la utilidad de estos agentes en el tratamiento de la mayoría de pacientes con STEMI. Por tanto, no se puede recomendar el empleo sistemático de antagonistas del calcio. Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en diabéticos con STEMI disminuye la cifra de mortalidad. Habrá que cuantificar el magnesio sérico en todo enfermo en la hospitalización y se corregirá cualquier déficit demostrado de tal ion, para reducir al mínimo el peligro de arritmias.

### **COMPLICACIONES Y SU TRATAMIENTO**

#### **DISFUNCIÓN VENTRICULAR**

Después de STEMI, el ventrículo izquierdo pasa por diferentes cambios en su forma, tamaño y espesor en los segmentos infartados y en los no infartados.

Este proceso se denomina *remodelado ventricular* y por lo común surge antes de que aparezca CHF clínicamente manifiesta meses o años después del infarto. Poco después de STEMI, comienza a dilatarse el ventrículo izquierdo. A breve plazo, tal situación es consecuencia de la expansión del infarto, que incluye "deslizamiento anormal" de haces musculares, alteración de las células normales del miocardio y pérdida histológica dentro de la zona necrótica, todo lo cual ocasiona un adelgazamiento y elongación desproporcionados de la zona del infarto. Más adelante, también se alargan los segmentos no infartados. El agrandamiento global de la cavidad depende del tamaño y sitio del infarto; la dilatación es mayor luego de infarto de la punta del ventrículo izquierdo, que origina mayor deficiencia hemodinámica, una frecuencia mayor de insuficiencia cardiaca, y peor pronóstico. La dilatación progresiva y sus consecuencias clínicas pueden ser aplacadas por la administración de inhibidores de la ACE y otros vasodilatadores (como los nitratos). En sujetos con una fracción de expulsión menor de 40%, amén de que exista o no insuficiencia cardiaca, habrá que administrar inhibidores de la ACE o ARB (véase antes en este capítulo "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona").

#### **EVALUACIÓN HEMODINÁMICA**

La falla de la bomba es la causa primaria de muerte intrahospitalaria por STEMI. La magnitud de la necrosis isquémica guarda relación precisa con el grado de fracaso de la bomba y con la mortalidad, tanto en fase temprana (en un plazo de 10 días del infarto) como tardía. Los signos clínicos más comunes son estertores pulmonares y tercero ( $S_3$ ) y cuarto ( $S_4$ ) ruidos cardíacos (galope). También se observa con frecuencia congestión pulmonar en las radiografías de tórax. Los signos hemodinámicos característicos son los incrementos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y de la tensión de la arteria pulmonar, pero ambos pueden ser consecuencia de una menor distensibilidad ventricular (insuficiencia diastólica), de disminución del volumen sistólico con dilatación cardiaca secundaria (insuficiencia sistólica) o de ambos factores (cap. 227).

La clasificación propuesta originalmente por Killip divide a los pacientes en cuatro grupos: clase I, en que no hay signos de congestión pulmonar o venosa; clase II, insuficiencia cardiaca moderada, que se manifiesta por estertores en ambas bases pulmonares, tercer ruido (galope), taquipnea o signos de insuficiencia cardiaca derecha, incluida congestión venosa y hepática; clase III, insuficiencia cardiaca intensa y edema pulmonar, y clase IV, choque con presión sistólica menor de 90 mmHg y signos de vasoconstricción y cianosis periféricas, confusión mental y oliguria. Cuando en 1967 se planteó esta clasificación, el índice previsible de mortalidad intrahospitalaria en individuos en estas clases era el siguiente: clase I, 0 a 5%; clase II, 10 a 20%; clase III, 35 a 45%, y clase IV, 85 a 95%. Con los adelantos terapéuticos, la tasa de mortalidad en cada clase ha disminuido posiblemente 33 a 50 por ciento.

Surgen signos hemodinámicos de función anormal del ventrículo izquierdo cuando en 20 a 25% de dicha cavidad hay deficiencia grave de la contracción. El infarto de 40% o más del ventrículo izquierdo por lo común origina choque cardiogénico (cap. 266). La colocación de un catéter con globo de flotación (Swan-Ganz) en la arteria pulmonar permite la medición seriada de la presión de llenado del ventrículo izquierdo; esta técnica es útil en pacientes que muestran hipotensión o signos clínicos de CHF. Es posible valorar el gasto cardíaco por medio de un catéter en la arteria pulmonar. Si se agrega monitorización de la tensión endoarterial, será factible calcular la resistencia vascular sistémica como factor orientador para ajustar la administración de vasopresores y vasodilatadores. Algunas personas con STEMI muestran un incremento notable de las presiones de llenado del LV (más de 22 mmHg) e índices cardíacos normales [2.6 a 3.6 L/(min/m<sup>2</sup>)], en tanto que otras tienen presiones relativamente bajas de llenado de dicha cavidad (<15 mmHg) y disminución de los índices cardíacos. El primer grupo de pacientes suele beneficiarse de los diuréticos, en tanto que el segundo mejora con expansión de volumen.

**HIPOVOLEMIA.** Es un trastorno de corrección fácil que puede contribuir a la hipotensión y al colapso vascular que aparecen con STEMI en algunos enfermos. Puede ser consecuencia del uso de diuréticos, de una menor ingesta de líquidos en las primeras etapas de la enfermedad o de vómito que surgieron con el dolor o los fármacos. En consecuencia, habrá que identificar y corregir la hipovolemia en personas con STEMI e hipotensión, antes de comenzar formas más potentes de tratamiento. La tensión venosa central refleja la presión de llenado del ventrículo derecho más que la del ventrículo izquierdo, y constituye una guía inadecuada ajustar el volumen sanguíneo, porque la función del LV casi siempre está mucho más alterada que la del ventrículo derecho en personas con STEMI. La presión de llenado óptima del LV o la presión capilar enclavada de la arteria pulmonar pueden variar mucho de un paciente a otro. Es importante alcanzar el nivel ideal de cada enfermo (por lo común cercano a

20 mmHg) mediante la administración cauta de soluciones durante la vigilancia cuidadosa de la oxigenación y del gasto cardíaco. Al final, el gasto cardíaco alcanza una fase estable y cualquier incremento de la presión de llenado del LV sólo agravará los síntomas congestivos y disminuirá la oxigenación sistémica, sin aumentar la presión arterial.

## 0 INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

El tratamiento de la CHF que acompaña al STEMI es semejante al de la insuficiencia cardíaca aguda que es consecuencia de otras formas de cardiopatía (evitar la hipoxemia, administrar diuréticos, disminución de la poscarga y apoyo con inotrópicos) (cap. 227), excepto que no son importantes los beneficios de los digitálicos en sujetos con STEMI. En cambio, los diuréticos son extraordinariamente eficaces porque disminuyen la congestión pulmonar en presencia de insuficiencia sistólica, diastólica o de ambos tipos. La presión de llenado del LV disminuye y mejoran la ortopnea y la disnea después de la administración intravenosa de furosemida u otros diuréticos con acción en el asa de Henle. Sin embargo, los fármacos mencionados deben usarse con cautela porque pueden dar lugar a diuresis masiva con disminución asociada del volumen plasmático, del gasto cardíaco, de la presión arterial general y, por consiguiente, del riego coronario. Cabe recurrir a los nitratos en diversas presentaciones para disminuir la precarga y los síntomas congestivos. Productos como el dinitrato de isosorbida oral, la pomada de nitroglicerina o la nitroglicerina en presentación intravenosa, tienen la ventaja, en comparación con los diuréticos, de disminuir la precarga por venodilatación, sin aminorar el volumen plasmático total. Además, los nitratos pueden mejorar la distensibilidad ventricular en caso de existir isquemia, ya que esta última hace que aumente la presión de llenado del LV. Los vasodilatadores deben utilizarse con cautela, para evitar la hipotensión profunda. Como ya fue destacado, los inhibidores de la ACE constituyen una clase ideal de fármacos para combatir la disfunción ventricular después de STEMI, particularmente a largo plazo. (Véase antes en este capítulo "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona".)

## CHOQUE CARDIÓGENO

La reperfusión expedita, los esfuerzos por disminuir el tamaño del infarto y el tratamiento inmediato de la isquemia en evolución y de otras complicaciones del MI al parecer han disminuido la incidencia de choque cardiógeno, de 20 a 7% en promedio. Sólo 10% de los pacientes que sufren choque están en este estado en el ingreso, en tanto que 90% lo presentan durante la etapa intrahospitalaria. En forma típica, las personas que terminan por mostrar choque cardíogeno tienen afeción intensa de múltiples arterias coronarias, con signos de necrosis "fragmentaria" o de "interfaz" que se desplaza hacia afuera desde la zona original del infarto. La evaluación y el tratamiento del choque cardíogeno y de la insuficiencia impelente grave después de STEMI se exponen en detalle en el capítulo 266.

## INFARTO DEL VENTRÍCULO DERECHO

En promedio, 33% de personas con infarto inferoposterior presentan por lo menos un grado mínimo de necrosis del ventrículo derecho (RV). Algun paciente ocasional con infarto inferoposterior en ventrículo izquierdo también tiene infarto en RV extenso, y pacientes ocasionales tienen como cuadro inicial infarto limitado predominantemente en ventrículo derecho. El infarto en RV de alcance clínico ocasiona signos de insuficiencia RV grave [distensión de vena yugular, signo de Kussmaul, hepatomegalia (cap. 220)], con hipotensión o sin ella. A menudo surgen en las primeras 24 h en personas con infarto de ventrículo derecho elevaciones del segmento ST en las derivaciones ECG precordiales del lado derecho, particularmente la derivación V<sub>4</sub>R. La ecocardiografía bidimensional suele resultar útil para identificar el grado de disfunción del RV. El cateterismo de la mitad derecha del corazón suele señalar un perfil hemodinámico particular y característico que se asemeja al del taponamiento cardíaco o al de la pericarditis constrictiva (descenso muy pronunciado de la onda "y" de aurícula derecha y disminución diastólica temprana y estabilización de las ondas de ventrículo derecho) (cap. 232). El tratamiento consiste en la expansión de volumen para conservar en niveles apropiados la precarga de ventrículo derecho, y de esfuerzos por mejorar la función y rendimiento del ventrículo izquierdo, con disminución concurrente de las presiones capilar pulmonar enclavada y de la arteria pulmonar.

## ARRITMIAS

(Véanse también los caps. 225 y 226.) La incidencia de arritmias después de STEMI es mayor en personas que son atendidas muy poco después de haber comenzado sus síntomas. Los mecanismos que explican las arritmias después

de infarto incluyen un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, perturbaciones de electrolitos, isquemia y disminución de la conducción en zonas de miocardio isquémico. Una arritmia puede ser corregida satisfactoriamente si en el momento en que surge se cuenta con personal adiestrado y con el equipo apropiado. Muchos fallecimientos por arritmias se producen en las primeras horas después de un infarto, razón por la cual la eficacia del tratamiento guarda relación directa con la rapidez con que el paciente es atendido por el médico. El tratamiento inmediato de las arritmias constituye un adelanto relevante en la asistencia del MI con elevación del segmento ST.

**Latidos prematuros ventriculares.** En casi todas las personas con STEMI se observan despolarizaciones prematuras ventriculares, esporádicas y poco frecuentes y no necesitan tratamiento. En el pasado se utilizaban sistemáticamente antiarrítmicos contra las extrasístoles ventriculares diástolas tempranas, multifocales y frecuentes (llamadas arritmias "premonitorias") para disminuir el peligro de que surgieran taquicardia y fibrilación ventriculares, pero la farmacoterapia se reserva ahora para pacientes con arritmias ventriculares sostenidas. La administración profiláctica de antiarrítmicos (lidocaína intravenosa en fase temprana o agentes orales más adelante), está contraindicada para los latidos prematuros ventriculares si no hay taquiarritmias ventriculares de alcance clínico, ya que dicha medida en realidad puede incrementar la cifra de mortalidad. Los bloqueadores adrenérgicos beta son eficaces para anular la actividad ectópica ventricular en sujetos con STEMI y para evitar la fibrilación ventricular. Como se describió en párrafos anteriores (véase "Bloqueadores adrenérgicos beta" antes en el presente capítulo) se utilizarán sistemáticamente en pacientes sin contraindicaciones. Además, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son factores de riesgo de fibrilación ventricular en sujetos con STEMI; es importante ajustar la concentración de potasio sérico a unos 4.5 mmol/L, y la de magnesio a 2.0 mmol/litro.

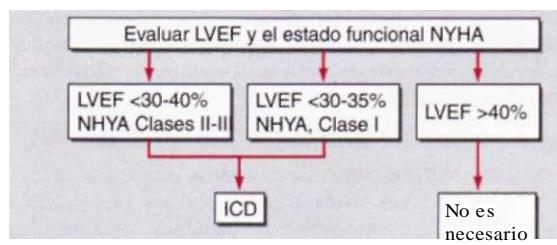
**Taquicardia y fibrilación ventriculares.** Despues de las primeras 24 h del STEMI surgen a veces taquicardia y fibrilación ventriculares sin arritmias "premonitorias". La frecuencia con que surge fibrilación ventricular puede disminuir con la administración profiláctica de lidocaína intravenosa. Sin embargo, esta práctica no ha disminuido la mortalidad global por STEMI. De hecho, la lidocaína, además de originar posibles complicaciones extracardiacas, puede predisponer a un peligro excesivo de bradicardia y asistolia. Por las razones comentadas y con el tratamiento más temprano de la isquemia activa, el uso más frecuente de agentes bloqueadores beta y los buenos resultados casi invariables de la cardioversión o la desfibrilación eléctrica, ya no se recomienda utilizar en forma sistemática los antiarrítmicos con fin profiláctico.

La taquicardia ventricular sostenida, tolerada adecuadamente en su aspecto hemodinámico, debe ser combatida con un régimen intravenoso de amiodarona (administración de 150 mg en un lapso de 10 min, seguido de venoclisis de 1.0 mg/min durante 6 h, para seguir con 0.5 mg/min); o procainamida (administración de 15 mg/kg en un lapso de 20 a 30 min; goteo intravenoso lento de 1 a 4 mg/min); si con las medidas anteriores no cesa de inmediato el trastorno habrá que recurrir a la electroversión (cap. 226). Se utiliza inmediatamente una descarga no sincronizada de 200 a 300 J (forma de onda monofásica; casi 50% de estas energías con formas de ondas bifásicas) en personas que muestran fibrilación ventricular o cuando la taquicardia ventricular origina deterioro hemodinámico. La taquicardia o la fibrilación ventricular que no desaparecen con el electrochoque quizás muestren mayor reactividad después de tratar al paciente con adrenalina (1 mg por vía intravenosa o 10 mi de una solución a 1:10 000 por vía intracardíaca) o amiodarona (administración rápida de 75 a 150 mg).

A veces en personas con STEMI surgen arritmias ventriculares que comprenden la forma poco común de taquicardia ventricular denominada *torsades de pointes* o taquicardia ventricular polimorfa (cap. 226), a causa de otros problemas simultáneos (como hipoxia, hipopotasemia u otros trastornos de electrolitos) o por los efectos tóxicos de algún agente que reciba el paciente (como digoxina o quinidina). Siempre se investigarán las causas secundarias de ese tipo.

A pesar de que ha aumentado la cifra de mortalidad intrahospitalaria, la supervivencia a largo plazo es satisfactoria en pacientes que sobreviven al alta hospitalaria después de fibrilación ventricular *primaria*, es decir, fibrilación ventricular que constituye una reacción primaria a la isquemia aguda en las primeras 48 h y que no conlleva factores predisponentes como CHF, choque, bloqueo de rama del haz de His o aneurisma ventricular. Tal resultado difiere notablemente del mal pronóstico en sujetos que terminan por mostrar fibrilación ventricular que es *consecuencia* de un fallo grave de la bomba. En individuos que presentan taquicardia o fibrilación ventricular en etapa tardía de su evolución hospitalaria (después de las primeras 48 h), la cifra de mortalidad

**Implantación de ICD después de STEMI**  
Como mínimo, 40 días después de STEMI  
No surgieron de manera espontánea VT o VF 48 h después de STEMI



**FIGURA 239-7. Algoritmo para evaluar la necesidad de implantar un cardioversor/desfibrilador. El tratamiento apropiado se escoge con base en la medición de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la evaluación de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA).** Los individuos con depresión de la función del ventrículo izquierdo por al menos 40 días después de STEMI son enviados para que se les coloque un cardioversor/desfibrilador implantable (ICD) si su fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) es menor de 30 a 40% y pertenecen a las clases II-III la NYHA o si su LVEF es menor de 30 a 35% y pertenecen a la clase funcional I del NYHA. A individuos en quienes la función del ventrículo izquierdo se ha conservado (LVEF >40%) no se les implantará ICD, independientemente de la clase funcional NYHA. Despues de STEMI, todos los pacientes recibirán tratamiento médico. VT, taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*); VF, fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*). [Con autorización de Lipes DP, Camm AJ, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol 48:1064,2006]

aumenta tanto en los estudios de vigilancia intrahospitalaria como en los estudios a largo plazo. Habrá que pensar en la práctica de estudios electrofisiológicos y la implantación de un cardioversor/desfibrilador (*implantation of a cardioverter/defibrillator*, ICD) en tales enfermos (cap. 226). Un aspecto más difícil es la prevención de la muerte cardiaca repentina por fibrilación ventricular tardía después de STEMI en individuos que no presentaron taquiarritmias ventriculares sostenidas durante la primera hospitalización. La figura 239-7 es un algoritmo para la selección de enfermos en quienes está justificada la implantación profiláctica de un cardioversor/desfibrilador.

**Ritmo idioventricular acelerado.** El ritmo idioventricular acelerado (*accelerated idioventricular rhythm*, AIVR], "taquicardia ventricular lenta") es un ritmo ventricular con una frecuencia de 60 a 100 latidos por minuto (lpm) y se observa en 25% de individuos con STEMI. Aparece en forma transitoria durante la administración de fibrinolíticos en el momento de la reperfusión. En la mayor parte de los casos, el AIVR es benigno y no anticipa la aparición de taquicardia ventricular clásica. Muchos episodios de AIVR no necesitan tratamiento si se vigila con gran cuidado al enfermo, porque muy pocas veces el cuadro degenera en una arritmia más grave.

**Arritmias Supraventriculares.** Dentro de esta categoría, la más común es la taquicardia sinusal; si surge por otra causa (como anemia, fiebre, insuficiencia cardíaca o una perturbación metabólica) habrá que tratar en primer lugar el problema primario. Sin embargo, si al parecer proviene de hiperestimulación simpática (p. ej., como parte de un estado hipertónico), está indicado el empleo de un bloqueador beta. Otras arritmias frecuentes en este grupo son el aletoe y la fibrilación auriculares, que suelen ser consecuencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo. La digoxina suele ser el fármaco más indicado para tratar las arritmias supraventriculares en caso de existir insuficiencia cardíaca; de no existir esta última, otros fármacos útiles para controlar la frecuencia ventricular son los bloqueadores beta, el verapamilo o el diltiazem, que también son útiles para controlar la isquemia. Si durante más de 2 h persiste el ritmo anormal con una frecuencia ventricular mayor de 120 lpm o si la taquicardia induce la aparición de insuficiencia cardíaca, choque o isquemia (manifestada por dolor recurrente o cambios ECG), habrá que recurrir a un electrochoque sincronizado (100 a 200 joules, forma de onda monofásica).

Los ritmos acelerados de unión tienen diversas causas, pero pueden aparecer en sujetos con infarto inferoposterior. Es necesario descartar el exceso de digitálicos. En algunos individuos con deterioro muy grave de la función del LV, si se pierde la sistole auricular perfectamente cronometrada, disminuirá en grado extraordinario el gasto cardíaco. En tales casos conviene la estimulación auricular derecha o del seno coronario, con impulsos exógenos.

**Bradicardia Sinusal.** El tratamiento de la bradicardia sinusal conviene en caso de que el deterioro hemodinámico sea consecuencia de la lentificación del ritmo cardíaco. La atropina es el fármaco cardioacelerador más útil y se administrará por vía intravenosa en dosis de 0.5 mg, en el comienzo. Si la frecuencia no rebasa los 50 a 60 lpm cabe administrar dosis adicionales de 0.2 mg hasta un total de 2.0 mg. La bradicardia que persiste a pesar del uso de atropina (menos de 40 lpm) puede tratarse con estimulación eléctrica. Es importante no usar isoproterenol.

**Perturbaciones de la conducción auriculoventricular e intraventricular.** (Véase también el cap. 225.) La tasa de mortalidad intrahospitalaria y la que se observa después del alta del hospital en personas con bloqueo auriculoventricular (AV) completo que surge junto con infarto anterior, es extraordinariamente mayor que la de individuos que terminan por mostrar bloqueo AV con infarto de la cara inferior del corazón. La diferencia mencionada depende del hecho de que el bloqueo cardíaco en este último tipo de infarto suele ser consecuencia de la hipertensión vagal, de la liberación de adenosina o de ambos factores y, por consiguiente, es transitorio. En el infarto de la pared anterior, el bloqueo por lo común depende de la disfunción isquémica del sistema de conducción, que suele acompañar a la necrosis extensa del miocardio.

La estimulación eléctrica temporal constituye un medio eficaz de aumentar la frecuencia cardíaca de personas con bradicardia causada por bloqueo AV. Sin embargo, el aumento de dicha frecuencia puede tener sólo escasa trascendencia en el pronóstico en personas con infarto de la pared anterior y bloqueo cardíaco completo, en quienes el gran tamaño del infarto constituye el factor determinante en el pronóstico y los resultados. Sin embargo, habrá que emprenderla si mejora la hemodinámica. La estimulación eléctrica externa parece ser beneficiosa en individuos con infarto inferoposterior que tienen bloqueo completo vinculado con insuficiencia cardíaca, hipotensión, bradicardia intensa o notable actividad ectópica ventricular. Un subgrupo de estos pacientes, los que muestran infarto del ventrículo derecho, prácticamente no reaccionan a la estimulación eléctrica de dicho ventrículo porque han perdido la contribución auricular al llenado ventricular. En esos pacientes se puede necesitar la estimulación seriada de doble cavidad (auriculoventricular).

Los electrodos externos incriptos para la aplicación de estímulos eléctricos deben ser colocados en una modalidad "sobre demanda" en el caso de individuos con bradicardia sinusal (menos de 50 lpm) que no mejoran con la farmacoterapia; en el bloqueo AV de segundo grado Mobitz II; en el bloqueo de tercer grado o en el bloqueo de ambas ramas del haz de His (es decir bloqueo de la rama derecha y además bloqueo del fascículo anterior izquierdo). Los estudios retrospectivos han sugerido que la estimulación permanente con descargas eléctricas puede disminuir el riesgo permanente de muerte súbita por bradiarritmias en el paciente ocasional que termina por mostrar una combinación de bloqueos bifascicular y transitorio de tercer grado durante la fase aguda del infarto del miocardio.

#### OTRAS COMPLICACIONES

**Dolor recurrente retroesternal.** La angina de pecho recurrente aparece en alrededor de 25% de los pacientes hospitalizados por STEMI; dicho porcentaje es incluso mayor en individuos a quienes se ha hecho fibrinólisis con éxito. La isquemia recurrente o persistente suele ser un signo que permite prever la extensión del infarto original o nuevo infarto en una nueva zona del miocardio y conlleva un riesgo doble después de STEMI; por tales razones, los individuos con dichos síntomas deben ser enviados a un centro especializado para la práctica inmediata de arteriografía coronaria y revascularización mecánica. Otra posibilidad, en vez de la revascularización mecánica temprana, es la administración repetida de un agente fibrinolítico.

**Pericarditis.** (Véase también el cap. 232.) En individuos con STEMI transmural que afecta el epicardio, es frecuente detectar frotes en pericardio, dolor en esa capa o ambos signos; la complicación mencionada por lo común se trata con 650 mg de ácido acetilsalicílico, cuatro veces al día. Es importante diagnosticar con precisión el dolor retroesternal de la pericarditis, porque si no se identifica puede originar el diagnóstico erróneo de dolor isquémico recurrente o extensión del infarto y, como consecuencia, emprender el uso inapropiado de anticoagulantes, nitratos, bloqueadores beta o arteriografía coronaria. Cuando aparece, pueden ser útiles los señalamientos de que el dolor irradia

a uno u otro músculo trapecio, porque el perfil de molestia mencionado es típico de la pericarditis, pero rara vez se produce con el dolor isquémico. Los anticoagulantes pueden originar taponamiento en presencia de pericarditis aguda (se manifiesta por dolor o frote persistente) y por consiguiente no deben utilizarse, salvo que exista una indicación de gran peso.

**Tromboembolia.** La tromboembolia clínicamente manifiesta complica el STEMI en 10% de los casos, en promedio, pero se identifican lesiones embólicas en 20% de los enfermos en series de necropsia, lo cual sugiere que tal trastorno suele ser asintomático. Se considera que la tromboembolia es causa importante que contribuye a la muerte en 25% de sujetos con STEMI que fallecen después de ser hospitalizados. Los émbolos arteriales nacen de trombos murales en el LV, en tanto que muchos de los trombos pulmonares surgen en las venas de las extremidades inferiores.

En forma típica, la tromboembolia surge junto con grandes infartos (en particular los anteriores), CHF y un trombo en un ventrículo izquierdo detectado por ecocardiografía. La incidencia de embolia arterial por un coágulo que nació en el ventrículo en el sitio del infarto es pequeña pero real. Por medio de ecocardiografía bidimensional se identifican trombos en el LV en cerca de 33% de los sujetos con infarto de la pared anterior, pero tal detección ocurre con menor frecuencia en casos de infarto inferior o posterior. El cuadro inicial de la embolia arterial suele ser el de una complicación importante como la hemiparesia cuando hay afección de la circulación cerebral, o hipertensión si hay deterioro de la circulación renal. Si se ha demostrado claramente la presencia de un trombo en estudios electrocardiográficos o por otras técnicas o cuando se identifica una gran zona de anormalidad de la cinética mural regional, incluso sin que se advierta un trombo mural (detectable) habrá que iniciar el uso de anticoagulantes de acción sistémica (en caso de que no haya contraindicaciones) porque la incidencia de complicaciones embólicas al parecer disminuye extraordinariamente con las medidas terapéuticas mencionadas. Se desconoce la duración apropiada de tal terapéutica, pero quizás sea prudente hacerla durante tres a seis meses.

**Aneurisma en ventrículo izquierdo.** A menudo se usa el término *aneurisma ventricular* para describir la *discinesia* o un movimiento paradójico, expansivo y local de la pared del miocardio. Las fibras de dicha capa, que funcionan de manera normal, deben acortarse más para conservar el volumen sistólico y el gasto cardíaco en individuos con un aneurisma ventricular; si no lo hacen, disminuye la función ventricular global. Los aneurismas verdaderos están compuestos de tejido cicatrizal y no predisponen ni conllevan rotura cardíaca.

Las complicaciones de un aneurisma en LV suelen manifestarse semanas o meses después de un STEMI; comprenden por lo regular CHF, embolia arterial y arritmias ventriculares. Los aneurismas apicales son los más comunes y pueden ser detectados con facilidad en la exploración clínica. El signo físico de máximo valor es un impulso apical doble, difuso o desplazado. Los aneurismas ventriculares se identifican fácilmente en la ecocardiografía bidimensional, que también puede señalar la presencia de un trombo mural dentro del aneurisma.

En raras ocasiones, el rompimiento del miocardio puede ser contenido por una zona local de pericardio, junto con un trombo que se ha organizado y un hematoma. Con el paso del tiempo, tal *seudoneurisma* se agranda y conserva la comunicación con la cavidad del LV a través de un cuello estrecho. Un *seudoneurisma* a menudo se rompe de manera espontánea, razón por la cual debe ser reparado por medios operatorios si se identifica.

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS DESPUÉS DE INFARTO Y TRATAMIENTO

Se han identificado muchos factores clínicos que conllevan un incremento del riesgo cardiovascular después de la recuperación inicial de un STEMI. Algunos de los factores más importantes en ese sentido incluyen isquemia persistente (espontánea o provocada), disminución de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (menos de 40%), estertores por encima de las bases de los pulmones identificadas en la exploración física, o congestión en los campos pulmonares en las radiografías de tórax, así como arritmias ventriculares sintomáticas. Otras manifestaciones que conllevan un mayor peligro son el haber sufrido un infarto del miocardio, tener más de 75 años de edad, diabetes mellitus, taquicardia sinusal duradera, hipotensión, cambios del segmento ST en reposo sin angina de pecho ("isquemia silenciosa"), ECG anormal con señales promedio, obstrucción del tránsito de una arteria coronaria vinculada con el infarto (si se efectúa angiografía) y bloqueo cardíaco avanzado y persistente, o una nueva anormalidad de conducción intraventricular en el trazo ECG. El tratamiento debe individualizarse según la importancia relativa que tenga el riesgo o los riesgos existentes.

El objetivo de evitar nuevos infartos y la muerte después que la persona se ha recuperado de un STEMI, ha sido punto de partida de estrategias para evaluar los riesgos después del infarto. En pacientes estables, la prueba de esfuerzo con ejercicio submáximo puede practicarse antes de dar de alta al enfermo del hospital, para detectar isquemia residual y ectopia ventricular y dar al enfermo directrices para ejercitarse en el periodo de recuperación temprana. Como otra posibilidad o como elemento adicional, cuatro a seis semanas después del infarto puede realizarse una prueba de esfuerzo con ejercicio máximo (limitada por síntomas). La evaluación de la función del ventrículo izquierdo (LV) por lo común también está justificada. La identificación de una fracción menor de expulsión del LV por medio de ecocardiografía o ventriculografía con radionúclidos permite identificar a individuos que deben recibir medicamentos para inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hay que pensar que existe un grave peligro de que reaparezca el infarto del miocardio o que la persona fallezca de una arritmia (fig. 239-7) en todo sujeto en quien se indujo angina con cargas relativamente pequeñas, en algunos con un gran defecto reversible en los métodos imagenológicos de perfusión o disminución de la fracción de expulsión, en los que tienen isquemia demostrable, y en aquéllos en quienes el ejercicio desencadena arritmias ventriculares sintomáticas. Conviene, en estos pacientes, practicar cateterismo cardíaco con angiografía coronaria, una evaluación electrofisiológica cruenta o ambas técnicas.

Las pruebas ergométricas o de esfuerzo también son útiles para elaborar una prescripción individualizada de ejercicio, que puede ser mucho más intenso en individuos que lo toleran sin que aparezca alguno de los signos adversos mencionados. Además, la prueba de esfuerzo antes de dar de alta al paciente puede brindar beneficio psicológico importante y reforzar la confianza del paciente, al demostrar una tolerancia razonable al ejercicio.

En muchos hospitales, en la propia institución se emprende un programa de rehabilitación cardiovascular con ejercicio progresivo y se continúa una vez que el enfermo está en su hogar. En circunstancias óptimas, los programas de ese tipo deberían incluir un componente educativo que informara a los pacientes de aspectos de su enfermedad y de los factores de riesgo.

La hospitalización usual en un caso de STEMI no complicado es de unos cinco días. El paciente puede pasar el resto de la convalecencia en su domicilio. Durante las dos primeras semanas habrá que instarlo a que incremente su actividad caminando por casa y al aire libre, si el clima lo permite. En dicho periodo, puede reanudar sus actividades sexuales normales. Después de dos semanas, el médico debe regular la actividad del paciente basándose en la tolerancia al ejercicio. Casi todos los enfermos podrán reanudar sus labores en un plazo de dos a cuatro semanas.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

Algunas medidas preventivas secundarias son las que, por lo menos en parte, han mejorado las cifras de mortalidad y morbilidad a largo plazo después de STEMI. La administración prolongada de un antiplaquetario (por lo común ácido acetilsalicílico) después de STEMI conlleva un menor 25% de riesgo de infarto recurrente, accidente apoplético o mortalidad cardiovascular (36 acontecimientos menos por cada 1 000 pacientes tratados). Otro antiplaquetario que puede utilizarse para la prevención secundaria en quienes no toleran el ácido acetilsalicílico es el clopidogrel (75 mg ingeridos diariamente). Los individuos con insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta, los que muestran disminución moderada de la fracción de expulsión global o quienes tienen una gran anormalidad regional de la cinética parietal, deben utilizar por tiempo indefinido inhibidores de la ACE o ARB y en pacientes apropiados, antagonista de aldosterona, para evitar el retraso en el remodelado ventricular y que reaparezcan las crisis isquémicas.

El empleo común de bloqueadores beta de administración oral durante un mínimo de dos años después de STEMI, se ve respaldado por los resultados de estudios en que los testigos recibieron placebo y que fueron realizados adecuadamente.

Las pruebas sugieren que la warfarina disminuye el peligro de muerte tardía y la incidencia de nuevos infartos después de STEMI. Una mayoría de médicos receta sistemáticamente el ácido acetilsalicílico en todo individuo sin contraindicaciones, y añade warfarina para aquéllos que están expuestos a un mayor peligro de embolia (véase "Tromboembolia" antes en el presente capítulo). Algunas investigaciones sugieren que en pacientes menores de 75 años una dosis pequeña de ácido acetilsalicílico (75 a 81 mg/día), en combinación con warfarina, administrada para obtener una cifra de la razón internacional normalizada (*international normalized ratio*, INR) mayor de 2.0, es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para evitar el infarto del miocardio recurrente y los accidentes vasculares cerebrales embólicos. No obstante, la combinación de antitrombóticos mencionada ha tenido escasa aceptación clínica, por el mayor peligro de hemorragia, y porque muy a menudo el paciente abandona

**1544** el uso de warfarina. Surge un mayor riesgo de hemorragia cuando se agrega la warfarina a la terapia antiplaquetaria doble (ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Sin embargo, el individuo en quien se ha implantado una endoprótesis y tiene alguna indicación para el uso de anticoagulantes, debe recibir el tratamiento antiplaquetario doble en combinación con warfarina. Él también debe recibir un inhibidor de bomba de protones para llevar al mínimo el peligro de hemorragia gastrointestinal, y en él se medirán regularmente los niveles de hemoglobina y se aplicará la prueba hemática en heces durante el tiempo en que reciban los antitrombóticos por combinación.

Por último, hay que comentar con el enfermo los factores de riesgo de la *ateroesclerosis* (cap. 217) y, en la medida de lo posible, modificarlos positivamente.

## 240 Intervención coronaria percutánea

Donald S. Bairn\*

En 1977, Andreas Gruntzig introdujo la *angioplastia coronaria transluminal percutánea* [*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA] y a partir de entonces esta forma de terapia con catéter constituyó una alternativa a la derivación quirúrgica para ofrecer la revascularización coronaria a enfermos selectos. Sin embargo, debido a las limitaciones del equipo original la nueva técnica podía aplicarse a menos de 10% de todos los candidatos a revascularización coronaria. Para 1990, las innovaciones en el equipo permitieron obtener mejores resultados, se ampliaron las indicaciones para su uso y creció en forma impresionante el número anual de métodos de PTCA practicados (en promedio 300 000 en Estados Unidos), que casi alcanzó al de revascularizaciones coronarias hechas mediante derivaciones quirúrgicas. Más adelante se introdujeron nuevos mecanismos, como la aterectomía (eliminación de la placa), las endoprótesis (desplazamiento de la placa) y las endoprótesis con liberación de fármacos, que mejoraron los buenos resultados inmediatos, la inocuidad y la duración a largo plazo de los resultados de la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI). En la actualidad se realizan más de un millón de métodos cada año, que es el doble de la cifra anual de derivaciones coronarias quirúrgicas. Este predominio de intervenciones por catéter en el tratamiento de arteriopatías coronarias (*coronary artery disease*, CAD) ha propiciado el surgimiento de un área independiente en el campo de las enfermedades cardiovasculares conocida como *cardiología intervencionista*; quienes desean practicarla deben cumplir con exigencias cada vez más estrictas y obtener una certificación de su formación complementaria con base en su capacitación, experiencia constante y un examen escrito.

Todas las intervenciones con catéter se derivan del cateterismo diagnóstico del corazón (cap. 223), en el cual se introducen catéteres en las arterias mediante punción con aguja, se acercan al corazón bajo orientación fluoroscópica y se utilizan para hacer mediciones de presión e inyectar medios de contraste radiopacos. Los métodos intervencionistas tienen como diferencia que el catéter que se coloca en el interior del orificio de una arteria coronaria estenótica luego sirve para introducir una guía flexible controlable (con diámetro menor de 0.4 mm) por el interior de la arteria, que pasa por la zona de estenosis y de ahí al resto del vaso. Esta guía sirve, después, como un "riel" sobre el cual pasan balones de angioplastia u otros dispositivos terapéuticos que ayudan a ensanchar el segmento estenótico de la arteria coronaria. Debido a que la intervención coronaria percutánea se hace con anestesia local y la hospitalización es breve (un día), su empleo en los enfermos idóneos reduce en gran medida el tiempo de recuperación y los gastos en comparación con la derivación coronaria quirúrgica.

No todos los tipos de estenosis coronarias pueden someterse a la intervención por catéter. La intervención coronaria percutánea es el tratamiento más indicado para la mayoría de los enfermos con coronariopatía sintomática. Se necesita un conocimiento muy minucioso de los signos clínicos y angiográficos coronarios, así como de las posibilidades que ofrecen las técnicas intervencionistas, para decidir cuáles pacientes deben ser sometidos a revascularización (a diferencia del tratamiento médico continuo) y elegir en quiénes es más conveniente la revascularización por catéter y no por cirugía. Las demás

## LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN HEART ASSOCIATION:** *Heart and Stroke Facts: 2005 Statistical Supplement*. Dallas, American Heart Association, 2006
- ANTMAN EM, BRAUNWALD E:** Acute myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008
- BOERSMA E et al:** Acute myocardial infarction. *Lancet* 361:847, 2003
- FALK E et al:** Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657, 1995
- MICHAELS AD, GOLDSCHLAGER N:** Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. *Prog Cardiovasc Dis* 42:273, 2000
- MONTALESCOT G et al:** Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344:1895, 2001

restricciones anatómicas tienen que ver con el tratamiento de una enfermedad difusa, oclusiones crónicas totales y lesiones en bifurcaciones, pero incluso estos problemas graves pueden abordarse cada vez mejor con dispositivos y técnicas intervencionistas más refinados. Por todo lo comentado, la decisión entre practicar una intervención coronaria percutánea o una derivación quirúrgica obliga a evaluar los problemas anatómicos coronarios y técnicos de cada paciente, además de cualquier factor que limite la posibilidad de realizar la revascularización quirúrgica en su totalidad o que agrave sus riesgos (ancianidad, función deficiente del ventrículo izquierdo y problemas médicos coexistentes). El paciente y el médico deben estar conscientes de que a pesar de que la intervención por catéter se hace con anestesia local y la cifra de mortalidad electiva es menor que la de la derivación quirúrgica (0.4 a 1.0 en comparación con 1 a 3%), no deja de ser una técnica cruenta en la que hay que ponderar y comparar de manera cuidadosa sus riesgos y beneficios en cada uno de los pacientes.

## INDICACIONES

La indicación fundamental para practicar una intervención coronaria percutánea es la presencia de una o más estenosis coronarias que a juicio del experto ocasionan un síndrome clínico, justifican la revascularización, pueden abordarse con técnicas de colocación de catéteres y cuyos riesgos y beneficios la hacen una mejor opción frente a la derivación quirúrgica. En muchos enfermos de angina estable el objetivo principal de la revascularización quirúrgica o con catéteres es aliviar la angina más que prolongar la supervivencia. En personas con arteriopatías de múltiples vasos, en particular aquellas que padecen diabetes o se ha deteriorado el funcionamiento del ventrículo izquierdo, es probable que ofrezca una ventaja en cuanto a la supervivencia en comparación con la revascularización quirúrgica. Los resultados de estudios en los que se distribuyeron al azar a pacientes con enfermedad de múltiples vasos y en quienes era posible tanto la angioplastia con globo como la derivación quirúrgica indicaron que los dos métodos son equivalentes en esencia en lo que se refiere a los índices de mortalidad intrahospitalaria, y a tres a cinco años (excepto en sujetos con diabetes mellitus en quienes el tratamiento quirúrgico mejora la supervivencia de cinco a siete años en comparación con la intervención coronaria percutánea). Sin embargo, estos estudios indicaron que hasta 20% de los individuos a quienes se practicó angioplastia con globo necesitaron un segundo método de revascularización para tratar una nueva estenosis en el sitio de tratamiento inicial (reestenosis). Los adelantos recientes en la tecnología de la intervención coronaria percutánea (en particular las endoprótesis con liberación de fármacos) han reducido en forma impresionante la incidencia de repetición de procedimientos para combatir la reestenosis a menos de 5% y han hecho que la duración del alivio sintomático logrado con la intervención coronaria percutánea sea casi idéntica a la de la cirugía en individuos con la anatomía idónea para dicho procedimiento. Incluso los sujetos con lesiones en el orificio o la zona media de la coronaria izquierda y un funcionamiento casi normal del ventrículo izquierdo, han tenido índices de problemas agudos anuales menores de 3% con las endoprótesis con liberación de fármacos, si bien la derivación quirúrgica sigue siendo la modalidad preferida de revascularización en enfermos sin factores que agraven el riesgo quirúrgico.

Las indicaciones clínicas actuales para realizar una intervención coronaria percutánea comprenden todas las variedades de cardiopatía isquémica, desde los individuos con isquemia asintomática hasta los sujetos con angina inestable e infarto agudo del miocardio (*myocardial infarction*, MI). Las indicaciones detalladas se resumen en las recomendaciones recientes de la ACC/AHA; por lo tanto, los comentarios que se exponen más adelante son más bien conceptuales. Una indicación evidente para practicar una intervención coronaria percutánea es la *angina crónica moderadamente estable* que persiste a pesar de la terapia antianginosa médica y se debe a lesiones con una anatomía adecuada (cap. 237). En caso de haber varias lesiones graves, por lo general se les trata en

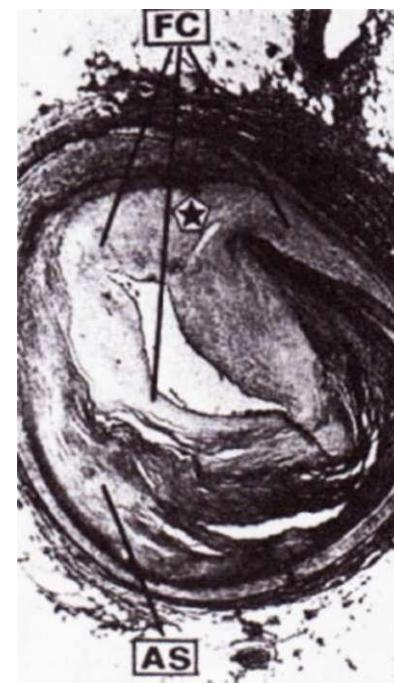
\*Para la fecha en que el Dr. Bairn preparaba este capítulo era profesor de medicina de la Harvard Medical School y Senior Physician en el Brigham and Women's Hospital. Después de esa fecha asumió el cargo de Chief Medical and Scientific Officer en la Boston Scientific Co.

una sola sesión. En sujetos con *síndromes coronarios agudos*, los beneficios de la intervención coronaria percutánea comprenden la disminución del número de muertes y de infartos de miocardio. En el caso de *angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST* (*ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI*) (cap. 238), estudios recientes que utilizaron bloqueadores de receptores IIb/IIIa plaquetarios y endoprótesis coronarias han indicado una disminución >20% en las cifras de muerte o infarto de miocardio a los seis meses, con una disminución correspondiente de los reingresos en el hospital, en comparación con la estrategia conservadora en que se reservaba la intervención coronaria percutánea para cuando los resultados de las pruebas de esfuerzo eran positivos en gran medida. En sujetos con *STEMI agudos* (cap. 239), los estudios en los que se compararon los trombolíticos con la angioplastia primaria mostraron de manera sistemática cifras menores de mortalidad (5.0 en comparación con 7.0%,  $p = 0.0002$ ); un número menor de reinfartos no letales (3.0 en comparación con 7.0%,  $p = 0.0003$ ) y un número menor de casos de accidente vascular cerebral hemorrágico (0.05 en comparación con 1.0%,  $p = 0.0001$ ) con la angioplastia primaria (PTCA y colocación de endoprótesis). Por lo tanto, en la actualidad se recomienda realizar una intervención coronaria percutánea en forma primaria en sujetos con STEMI que acuden al médico en término de 12 h de haber comenzado sus síntomas, si se practica en forma oportuna (que no se exceda el límite de 90 min entre el contacto médico y la colocación del globo, o entre el ingreso y la colocación del globo) y por personas con experiencia en esta técnica que trabajan en un entorno de laboratorio apropiado.

Al tiempo que han aumentado las indicaciones clínicas para practicar la intervención coronaria percutánea, también lo han hecho sus posibilidades anatómicas. En gran parte, gracias a la introducción de nuevos mecanismos intervencionistas, la intervención coronaria percutánea ha rebasado el mero tratamiento de lesiones no calcificadas, concéntricas, subtotales, circunscritas y proximales. Las lesiones calcificadas, complejas o difusas, reaccionan de manera satisfactoria a la colocación de endoprótesis coronarias, a veces con tratamiento previo de aterectomía rotatoria. Es posible incluso rebasar la oclusión total crónica de arterias coronarias y dilatarlas de manera eficaz, y si se tratan con endoprótesis con liberación de fármacos, el índice de permeabilidad de largo plazo es de 90%. Además de las lesiones en el árbol coronario original, también es posible dilatar con buenos resultados las obstrucciones en los injertos de revascularización de la vena safena para combatir la angina recurrente después de la derivación, y se han aprovechado los dispositivos de protección contra émbolos distales para reducir la incidencia de infarto de miocardio que surge en fechas cercanas a la realización de los métodos porque tienden a liberarse fragmentos ateroembólicos durante la colocación de la endoprótesis en tales lesiones.

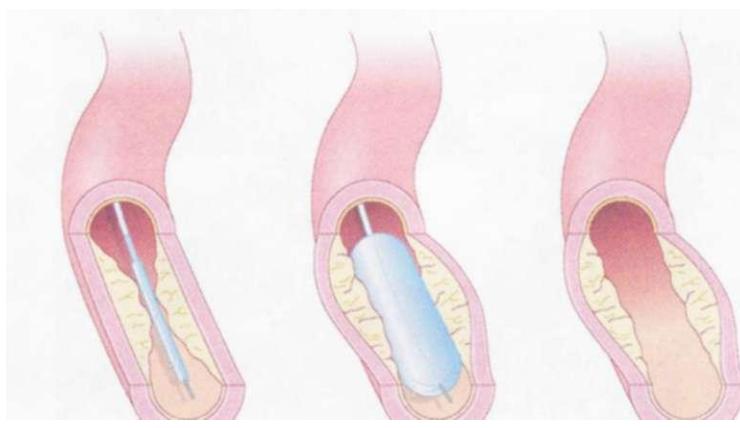
#### TÉCNICAS ACTUALES

La angioplastia tradicional con globo (PTCA) es un método con gran adaptabilidad anatómica y con resultados aceptables a corto y largo plazos; sin embargo, su eficacia es escasa en algunas lesiones anatómicas (como las excéntricas calcificadas, orificiales, con trombos o en bifurcaciones). También plantea otros problemas graves como la retracción elástica (fig. 240-1); la *disección de la íntima*

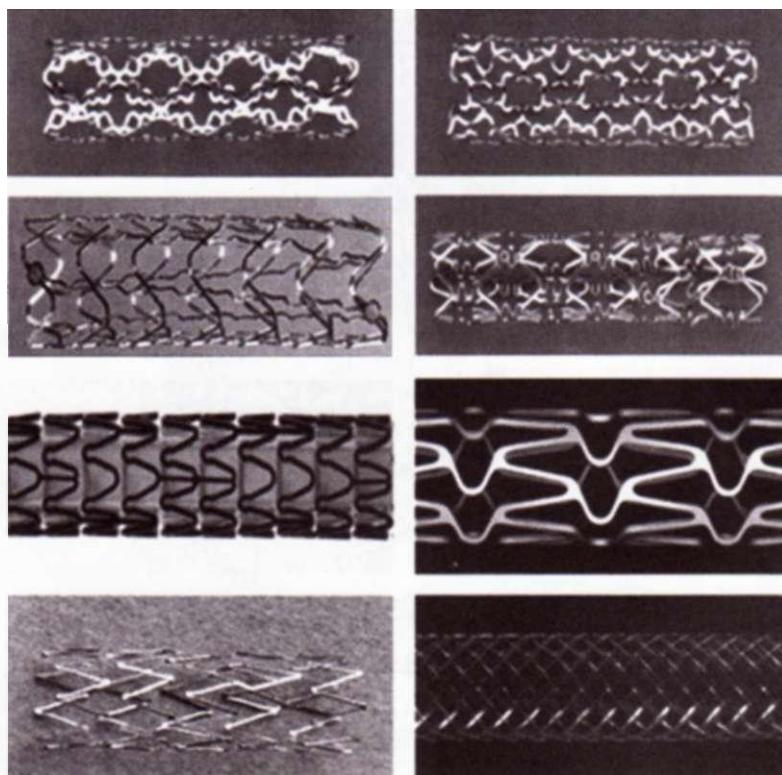


**FIGURA 240-2. Mecanismos de la reestenosis.** Corte transversal de una lesión reestenótica en la arteria descendente anterior izquierda, cinco meses después de la angioplastia coronaria inicial, en que se observa la placa aterosclerótica original (AS), las roturas en la capa media inducidas por la técnica original (estrella) y la proliferación de tejidos fibrocelulares (FC) que constituye la lesión reestenótica. En la reestenosis por endoprótesis, el mecanismo incluye dicha proliferación, en tanto que en las intervenciones sin endoprótesis como la angioplastia con globo a menudo también hay un componente debido a la contracción del diámetro general del vaso (remodelación desfavorable) en el sitio tratado. (Con autorización de PW Serruys, et al: Am J Cardiol 54:482, 1984.)

(que puede originar el cierre repentino del segmento dilatado en 3% de los casos y que obliga a la derivación quirúrgica de urgencia) y la *reestenosis* de 30 a 40% de los segmentos dilatados durante los seis meses posteriores al tratamiento con el que en un inicio se obtuvieron buenos resultados, debido a una combinación de hiperplasia demasiado intensa de la neoíntima y una contracción vascular global en reacción a la lesión ocasionada por el método intervencionista (fig. 240-2). Los problemas mencionados obligaron a crear diversas técnicas nuevas sin globo, que se incorporaron a la práctica habitual a principios de la década de 1990. Las endoprótesis (véase más adelante en este capítulo) mejoraron los buenos resultados inmediatos hasta alcanzar 98%, disminuyeron la incidencia de cirugía de urgencia a 0.1% y también redujeron la incidencia de nueva estenosis a 15 a 20%. La incidencia de este último problema ha disminuido todavía más, a 5%, con la introducción de endoprótesis con liberación de fármacos en el 2003. Al mismo tiempo, los adelantos en la farmacoterapia complementaria (en particular el empleo inmediato de bloqueadores del receptor IIb/IIIa glucoproteínico de plaquetas y la tienopiridina de más largo plazo, es decir, clopidogrel) han permitido mejorar en forma notable la inocuidad y seguridad de las técnicas. En gran parte, el mejoramiento progresivo de los resultados de la intervención coronaria percutánea durante los últimos 30 años y con ello la extensión de su uso hasta convertirse en la modalidad predominante para la revascularización coronaria, se ha debido al perfeccionamiento de los dispositivos de la intervención coronaria percutánea y la farmacología complementaria.



**FIGURA 240-1. Mecanismo teórico de la angioplastia.** A. Globo desinflado colocado a través de la estenosis. B. El catéter de globo se infla dentro del segmento estenótico y fractura la placa en la íntima, distiende la media y la adventicia y expande el diámetro externo del vaso. C. Una vez que se desinfla el globo hay una retracción elástica parcial de la pared del vaso, con lo cual queda una estenosis de 30% y una rotura local de la placa que puede observarse en la angiografía como una nebulosidad de los contornos del diámetro interior. (Con autorización de JT Willerson [ed]: Treatment of Heart Diseases, New York, GowerMedical, 1992)



**FIGURA 240-3.** Ejemplos de diseños de endoprótesis coronarias. Cada diseño se muestra expandido. (Con autorización de GW Stone. En D Bairn [ed]. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

ministrara un tratamiento con dos antiplaquetarios [ácido acetilsalicílico, por tiempo indefinido, así como los bloqueadores del receptor P<sub>2</sub>-Y<sub>12</sub>, plaquetarios (ticlopidina o clopidogrel) durante dos a cuatro semanas]. Además de controlar las complicaciones propias del cierre repentino de un vaso, la posibilidad de obtener de manera inmediata con la endoprótesis un área luminal de mayor tamaño que con la angioplastia con globo, redujo la incidencia de reestenosis. Cuando surgió una reestenosis con la endoprótesis colocada debido a la hiperplasia excesiva de la neoíntima en el interior de la endoprótesis, era factible tratarla mediante la dilatación con globo seguida de radiación local fijada y aplicada con el catéter (braquiterapia) para impedir que la neoíntima volviera a crecer. A pesar de limitaciones como la trombosis subaguda y la reestenosis con la endoprótesis colocada, el importante mejoramiento de los resultados hizo que se prefiriera y predominara la colocación de la endoprótesis en la revascularización coronaria por catéter, y en 85% de todas las sesiones fue posible colocar uno o más de tales dispositivos.

A partir del año 2004, el concepto de utilizar las endoprótesis para la administración local de fármacos que modularan en forma favorable el proceso de curación de la neoíntima se incorporó a la práctica clínica (fig. 240-4). Se han estudiado muy diversos fármacos citostáticos, citotóxicos, antiinflamatorios y antiproliferativos, pero las endoprótesis actuales con liberación de fármacos utilizan el sirolimús (o un derivado) o el paclitaxel liberado de una capa de polímero aplicada a la superficie de la endoprótesis. El sirolimús es un fármaco natural e inmunosupresor que detiene la proliferación celular en la fase G<sub>1</sub> y que aminora los malos resultados del vaso tratado (revascularización del vaso tratado, muerte o infarto de miocardio) a cifras de 8.6 en comparación con 21.0% en el caso de las endoprótesis metálicas lisas. El paclitaxel es un inhibidor de microtúbulos que frena la división celular en la fase M si se usa en grandes concentraciones, pero que en

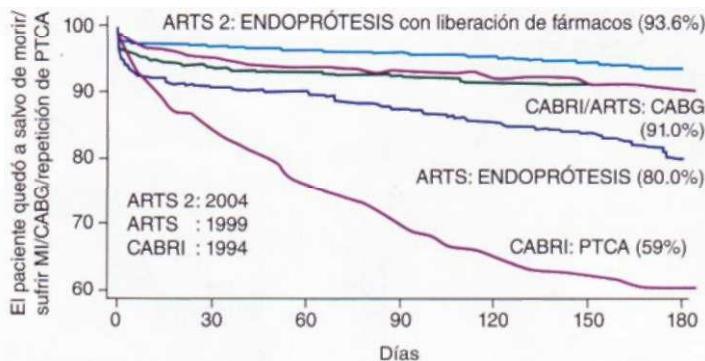
concentraciones más bajas posee efectos antimigratorios, antiinflamatorios y citostáticos en la fase G<sub>1</sub> en células de músculo liso. Se ha demostrado también que disminuye la incidencia de revascularización del vaso tratado propiciada por isquemia a los 12 meses, a 7.1 en comparación con 17.1% de las endoprótesis metálicas lisas.

Resultados de estudios y registros posteriores del uso de endoprótesis con liberación de fármacos han confirmado su utilidad en vasos de calibres y tramos de lesiones diversos, occlusiones totales, injertos de venas, así como en individuos diabéticos, y los índices de revascularización de la lesión se encuentran, en términos generales, en los límites de 4 a 6%, lo que ha hecho que la durabilidad de la intervención coronaria percutánea iguale sin duda a la obtenida con la derivación quirúrgica (fig. 240-5). Sin embargo, una consecuencia de la reducción de la hiperplasia de la neoíntima con las endoprótesis que liberan fármacos ha sido la vulnerabilidad a la aparición tardía de trombosis por la endoprótesis, incluso tres años después de la implantación y quizás más tiempo. Por ello, se ha vuelto práctica habitual prolongar la administración de dos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) durante 12 meses, como mínimo, después de colocar la endoprótesis con liberación de fármacos para reducir al mínimo el pequeño riesgo (0.2 a 0.6% por año) de sufrir esta complicación tardía que puede ser grave. No obstante, no hay que olvidar nunca el peligro de trombosis tardía de la endoprótesis, en caso de que se necesite interrumpir la administración de antiplaquetarios por hemorragia o por la práctica de alguna técnica quirúrgica no cardíaca en los primeros 12 meses de haber colocado la endoprótesis con liberación de fármacos.

**Otras técnicas de intervención coronaria percutánea.** Si bien la angioplastia con globo y la colocación de endoprótesis ensancha el diámetro interior de la coronaria al desplazar la placa, los catéteres de aterectomía ensanchan el interior al eliminar la masa de placa de la lesión tratada. En la década de 1990 se fabricaron algunos dispositivos mecánicos de aterectomía, como los direccionales, los rotáticos, los de extracción y los que emplean láser. Aunque cada uno de ellos ha tenido algunas aplicaciones, la mayor dificultad técnica y las complicaciones del procedimiento vinculadas con la aterectomía en comparación con la endoprótesis ha relegado a dichos dispositivos a casos muy especiales (menos de 5% de empleo complementario durante la intervención coronaria percutánea actual). Varios dispositivos de trombectomy pueden ser útiles en caso de grandes trombos intracoronarios (fig. 240-6), si bien su empleo sistemático en intervenciones coronarias percutáneas por infarto de miocardio agudo no ha



**FIGURA 240-4.** Resultados a largo plazo en uno de los primeros pacientes en los que se colocó una endoprótesis que liberaba sirolimús, en las primeras experiencias en São Paulo. Se colocó una endoprótesis de 3.0 mm con sirolimús en una estenosis muy intensa en la porción proximal de la arteria descendente anterior izquierda. La angiografía seriada indica conservación de la permeabilidad del vaso, con pérdida mínima en un lapso de cuatro años. (Con autorización de GW Stone. En D Bairn [ed]. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)



**FIGURA 240-5. Mejores resultados de la intervención coronaria percutánea en comparación con la colocación de un injerto de revascularización coronaria (coronary artery bypass grafting, CABG).** En diversos estudios realizados entre 1994 y 2004, no ha cambiado la cifra de 91% en la supervivencia a los 180 días sin problemas con la derivación quirúrgica. La cifra es muchísimo mejor que la de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) en el estudio CABRI (32% de diferencia absoluta) por el efecto de la reestenosis. En la investigación ARTS, tal deficiencia mejoró a 11% con el empleo de endoprótesis metálica lisa. En el estudio ARTS 2, la supervivencia sin problemas agudos lograda con la endoprótesis con liberación de fármacos fue en realidad superior a la de la derivación en 2.6%. Si bien los grupos de enfermos no son por completo semejantes, la mejoría notable en la revascularización repetida con endoprótesis liberadoras de fármacos pudiera inclinar la balanza un poco más hacia la intervención coronaria percutánea. (Con autorización del Prof. Patrick Serruy.)

demostrado beneficio alguno en la resolución del segmento ST ni en el tamaño final del infarto, y en un estudio su aplicación se vinculó con el incremento de la frecuencia de episodios adversos. Los *dispositivos de protección contra émbolos* (filtros distales o dispositivos de oclusión/aspiración) pueden ser complementos valiosos durante el tratamiento de lesiones en el injerto de vena safena y otras que facilitan el desprendimiento de fragmentos que pueden disminuir la microcirculación distal del miocardio. Una vez más, el estudio del empleo sistemático de los protectores contra émbolos distales en STEMI no demostró que se salvara una mayor zona del miocardio.

#### EL MÉTODO DE LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

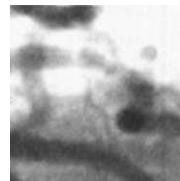
El método comienza con la colocación percutánea de una funda arterial y la práctica de angiografía coronaria (cap. 223). Se identifican las lesiones que se tratarán con intervención coronaria percutánea y se establece la secuencia y la estrategia que se seguirá en cada una. La anticoagulación se logra con heparina no fraccionada [50 a 70 UI/kg hasta llegar a un tiempo de coagulación activado de 250 a 300 s (un poco menos si se utiliza en forma concomitante un inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa)] o un inhibidor directo de trombina como la bivalirudina. Antes de la técnica se comienza la administración de ácido acetilsalicílico (325 mg/día) y se utilizan las primeras dosis de clopidogrel (300 a 600 mg) poco antes de la intervención coronaria percutánea planeada o al terminar la técnica. En el orificio de la arteria coronaria afectada se coloca un catéter guía que puede tener el mismo diámetro exterior de 2 mm (6 F) que el usado para la angiografía coronaria diagnóstica, aunque su diámetro interior es mayor para permitir la penetración del globo y la endoprótesis. Mediante orientación fluoroscópica se introduce una guía maniobrable de 0.4 mm por

la estenosis escogida hasta llegar a la porción distal del vaso, para que el globo predilatador entre por la lesión (el globo mide cerca de 0.5 mm menos que el calibre normal estimado del vaso afectado). El globo se infla con medio de contraste radiográfico diluido hasta alcanzar una presión (por lo general de 6 a 16 atmósferas) que corrija cualquier deformidad en los contornos del globo y de este modo alivie en forma parcial la estenosis.

Si la lesión muestra calcificación intensa, a veces no es suficiente la simple dilatación previa con globo y se requiere aterectomía rotatoria para eliminar la calcificación luminal superficial y así mejorar la distensibilidad de la lesión. Se deja colocada la guía al tiempo que se extrae el globo predilatador, y se introduce y se coloca en su lugar la endoprótesis liberadora de fármacos, de calibre y longitud adecuados para abarcar el segmento enfermo más un margen de 5 mm a cada lado de la lesión. Luego se infla el globo de angioplastia en el cual está instalada la endoprótesis, a razón de 14 a 16 atmósferas para dejar colocada la endoprótesis, la cual puede expandirse todavía más a una presión más alta con un globo posdilatador según se necesite. Para evaluar la calidad de los resultados se repite la angiografía (y a veces con ecografía intravascular) antes de continuar con el tratamiento de otras lesiones graves. Las lesiones en las bifurcaciones pueden tratarse con la colocación de una endoprótesis liberadora de fármacos en el vaso principal y el rescate de una rama enferma mediante la dilatación del globo, o con cualesquiera de las diversas estrategias para colocar las endoprótesis liberadoras de fármacos en el vaso principal y sus colaterales.

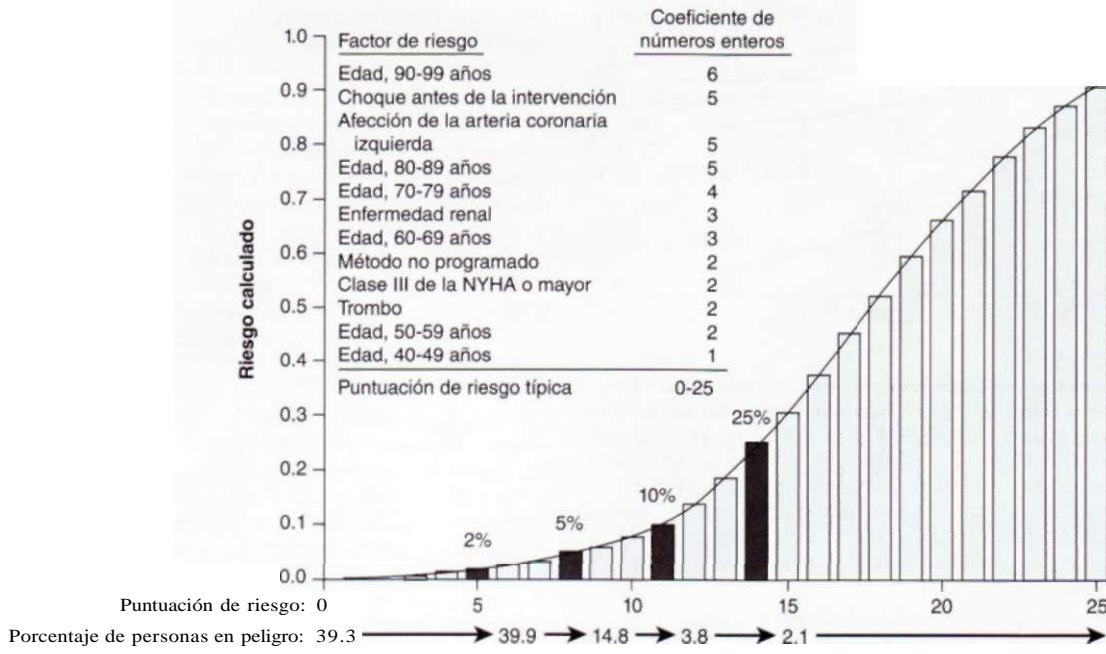
La intervención coronaria percutánea típica dura de 60 a 90 min y en ella se utilizan 150 a 250 ml de medio de contraste radiográfico, según el número y la complejidad de las lesiones. Al final del método no se administran más antipláquetarios (heparina o bivalirudina), aunque se puede continuar el uso del bloqueador de receptores IIb/IIIa hasta 18 h. La funda endoarterial puede extraerse con presión manual una vez que ha cedido el estado de anticoagulación (por lo general de 2 a 4 h después del procedimiento) o se le puede extraer de inmediato con el auxilio de un dispositivo que selle el lugar de entrada del vaso (uno de varios tapones de colágeno, suturas o clips externos). Se regresa al paciente a la unidad hospitalaria para ser observado durante la noche antes del alta el día siguiente, siempre con el uso de dos antipláquetarios. Se practica un electrocardiograma antes del alta (ECG) y se evalúan los biomarcadores (fracción de creatincinasa [*creatinine kinase*, CK]-MB) para vigilar la aparición de necrosis que no incluye la onda Q del miocardio, en torno al procedimiento. En 3 a 5% de las intervenciones aumenta incluso menos de cinco veces el nivel de CK-MB, respecto del límite superior de lo normal (laboratorio) y hay que observarlo, pero por lo general no obliga a cambiar la terapia posterior. Las elevaciones más altas o la aparición de cambios electrocardiográficos, sobre todo si surge dolor torácico continuo o recurrente después de la intervención, hacen pensar en alguna complicación de esta última, como el cierre de un vaso o la pérdida de una rama colateral dentro del segmento con la endoprótesis y puede obligar a repetir la angiografía coronaria diagnóstica para evaluar, descartar o tratar tales problemas.

Después del alta hospitalaria el paciente puede reanudar sus actividades en un plazo de dos a tres días, pero se le advierte de nuevo sobre la necesidad de seguir el tratamiento con dos antipláquetarios. Por lo general no se realiza ninguna vigilancia específica del resultado de la intervención si no reaparece el dolor torácico que indique isquemia del miocardio, pero es de máxima importancia modificar cualquier factor de riesgo existente de tipo coronario (como la optimización del estado de lípidos). La causa principal de que surjan nuevos episodios en los cinco años posteriores a una intervención coronaria percutánea con colocación de endoprótesis en la que los resultados fueron



**FIGURA 240-6. Diagnóstico y tratamiento del infarto agudo en la pared anterior del miocardio.** En este caso hubo un defecto suboclusivo de llenado en la arteria descendente anterior izquierda (*izquierda*) que fue eliminado por trombec-

tomía para poner al descubierto la lesión básica (*centro*) tratada con una endoprótesis en la bifurcación en la arteria descendente anterior izquierda que abarcó una rama diagonal (*derecha*).



**FIGURA 240-7. Puntuación de riesgos de mortalidad de la Mayo Clinic.** La puntuación asigna coeficientes de números enteros a cada variable clínica, de tal forma que es posible leer el riesgo de mortalidad calculada que corresponde a los coeficientes totales de números enteros, a partir de la curva y la cifra en el eje y. De

este modo, 2% de los pacientes con puntuación total mayor de 14 tuvieron una mortalidad calculada como consecuencia del procedimiento, de 25%. (Con autorización de M Singh et al J Am Coll Cardiol 40:387, 2002.)

satisfactorios es, de hecho, la progresión de la enfermedad en otros sitios coronarios (sin endoprótesis).

Son poco frecuentes las complicaciones graves de la intervención coronaria percutánea actual, y en el caso de métodos planeados la mortalidad no llega a 0.3% (fig. 240-7). Se ha ampliado la práctica de dicha intervención a situaciones más complejas (enfermedad de múltiples vasos, lesiones en bifurcación, injertos de vena o lesiones de la coronaria izquierda no protegidas) en individuos con síndromes coronarios agudos o un funcionamiento ventricular inicial deficiente, pero no ha cambiado la mortalidad promedio de la intervención y sigue siendo de 1 a 1.5%. El cierre repentino de un vaso con cirugía de urgencia ha disminuido a 0.1%, pero en la actualidad se sigue recomendando realizar la intervención coronaria percutánea programada en instituciones que cuentan dentro de sus instalaciones con recursos de apoyo para cirugía cardiaca. La perforación de una arteria coronaria era una complicación muy poco frecuente de la angioplastia habitual con globo, pero sucede incluso en 1% de las personas que se someten a aterectomías intensivas, y también se observa con la colocación de endoprótesis. Incluso las perforaciones pequeñas de la zona distal del vaso por la guía de angioplastia pueden ocasionar hemopericardio significativo que obligue a una pericardiocentesis urgente cuando se sigue un tratamiento intensivo de anticoagulantes y antiplaquetarios. Por lo tanto, quienes realizan la intervención coronaria percutánea deben tener enorme experiencia en el manejo de las perforaciones y utilizar taponamiento inmediato con globo, colocar espirales vasculares embólicas en perforaciones de ramas finas y endoprótesis cubiertas de membrana si la perforación se localiza en grandes vasos. Por último, las intervenciones por catéter pueden ocasionar todas las complicaciones del cateterismo diagnóstico, como complicaciones en el sitio de penetración, accidente vascular cerebral y nefropatía por el medio de contraste en personas sensibles. Sin embargo, en muchos pacientes, la revascularización coronaria por catéter constituye una alternativa segura y eficaz a la revascularización quirúrgica.

#### INTERVENCIONES NO CORONARIAS

La atherosclerosis es una enfermedad generalizada (no se limita a las coronarias), y por ello se ha vuelto cada vez más frecuente la práctica de intervenciones percutáneas análogas en las arterias carótida, renales o de extremidades inferiores. Los métodos en cuestión se pueden combinar con la intervención coronaria percutánea si existen indicaciones clínicas para ello. Las intervenciones por catéter también pueden utilizarse para tratar defectos cardíacos estructurales (como los del tabique interauricular, persistencia del agujero oval) o valvulopatías cardíacas. La valvuloplastia con globo constituye el tratamiento predominante en la estenosis mitral reumática (cap. 230) y se han creado diversas modalidades por catéter para la reparación percutánea de la válvula mitral en caso de insuficiencia mitral y para la reposición percutánea de la válvula aórtica en caso de estenosis aórtica grave en individuos que tienen un riesgo excesivo para la reposición quirúrgica de la válvula aórtica.

#### RESUMEN

Los últimos 30 años han sido testigos de la creación de nuevas técnicas (como la colocación de endoprótesis), nuevos regímenes medicamentosos y refinamientos de la práctica, impulsados por la medicina basada en la evidencia, lo que ha permitido que la revascularización por catéter (PCI) haya pasado de ser una técnica novedosa a la forma predominante de revascularización coronaria que es en la actualidad. A medida que mejoran los resultados de corto y largo plazos y sigue creciendo el número de intervenciones realizadas, se acelera su ritmo de perfeccionamiento. En la actualidad se utilizan técnicas similares con catéter en otros vasos del árbol arterial y para la corrección de cardiopatías estructurales en pacientes selectos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ANTMAN EM et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 44:671, 2004
- BA III DS: Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention, in *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed, D Bairn (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- HIRSH AT et al: ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): Executive summary. *Circulation* 113, 1474, 2006
- KEELEY EC et al: Should patients with acute myocardial infarction be transferred to a tertiary center for primary angioplasty or receive it at qualified hospitals in the community? The case for emergency transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 112:3520, 2005
- MORENO R et al: Drug-eluting stent thrombosis: Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 45:954, 2005
- RESNIC F et al: Percutaneous coronary and valvular intervention, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008 (in press)
- SERRUYS PW et al: Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 354:483, 2006
- SMITH SC et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 113: 156, 2006
- WHITE CJ: Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 113:1464, 2006
- YADAV JS et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Eng J Med* 351:1493, 2004

# 241 Enfermedad vascular hipertensiva

Theodore A. Kotchen

La hipertensión duplica el peligro de que aparezcan enfermedades cardiovasculares, incluidos coronariopatías (*coronary heart disease*, CHD) e insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), accidente isquémico y hemorrágico de vasos cerebrales, insuficiencia renal y arteriopatías periféricas. El incremento tensional suele acompañarse de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y es precisamente tal riesgo el que incrementa el impacto total de los factores de peligro. La administración de antihipertensivos disminuye netamente los peligros de las enfermedades cardiovasculares y renales, pero un gran segmento de la población de hipertensos recibe tratamiento inadecuado o no lo recibe.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los niveles de presión arterial, la rapidez con que aumenta la presión por acción del envejecimiento y la prevalencia de hipertensión varían con el país y con la subpoblación dentro de una región o país. La hipertensión afecta a todas las poblaciones, excepto un corto número de individuos que viven en sociedades primitivas culturalmente aisladas. Se ha calculado que la hipertensión explica 6% de los fallecimientos a nivel mundial. En sociedades industrializadas, la presión arterial aumenta de manera gradual en los primeros dos decenios de la vida. En niños y en adolescentes, la presión mencionada forma parte del crecimiento y la maduración; se han hecho "rastreos tensionales" con el transcurso del tiempo en niños, y en la adolescencia y la etapa joven de la vida adulta. En Estados Unidos la presión sistólica media es mayor en varones que en mujeres al comenzar la vida adulta, aunque en personas de mayor edad el incremento propio del envejecimiento es más intenso en las mujeres. En consecuencia, en individuos de 60 años y mayores las presiones sistólicas de las mujeres son mayores que las de los varones. En adultos, la presión diastólica también aumenta de manera progresiva hasta los 55 años, en promedio, y después de esa fecha tiende a disminuir. Por lo tanto, se ensancha la presión diferencial (la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) después de los 60 años.

En Estados Unidos, con base en los resultados del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), 28.7% de los adultos estadounidenses (prevalencia ajustada a edades) o en promedio 58.4 millones de personas, tienen hipertensión (definida por cualesquiera de los puntos siguientes: presión sistólica de 140 mmHg o mayor; presión diastólica de 90 mmHg o mayor, y los que reciben antihipertensivos). La prevalencia de la hipertensión es de 33.5% en sujetos de raza negra de extracción no hispánica, 28.9% en sujetos de raza blanca de extracción no hispánica y 20.7% en los mexicanoestadounidenses. El impacto o sobrecarga de la hipertensión aumenta con el envejecimiento, y su prevalencia es de 65.4% en personas de 60 años o mayores. Datos recientes sugieren que la prevalencia de tal enfermedad en Estados Unidos quizás vaya en aumento, tal vez como consecuencia de la mayor incidencia de obesidad. La prevalencia de la hipertensión y los índices de mortalidad por accidente vascular cerebral son mayores en la zona sureste de Estados Unidos, que en otras regiones. En afroestadounidenses surge más tempranamente la hipertensión, suele ser más intensa y ocasiona índices mayores de morbilidad y mortalidad por accidente vascular cerebral, hipertrofia de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) y nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) que en estadounidenses de raza blanca.

Factores ambientales y genéticos pueden contribuir a las variaciones regionales y raciales de la presión arterial y en la prevalencia de hipertensión. Los estudios de sociedades en fase de "aculturación" y de emigrantes de un entorno más o menos urbanizado, señalan que el ambiente hace una contribución profunda a la presión arterial. La obesidad y el incremento ponderal son factores de riesgo independientes y potentes de hipertensión. Se ha estimado que 60% de los hipertensos tienen exceso ponderal mayor de 20%. Entre las poblaciones, la prevalencia del incremento tensional depende de la ingesta de cloruro de sodio con los alimentos, y el aumento por el envejecimiento pudiera ser intensificado por el consumo grande de la sal de mesa. La ingesta baja de calcio y potasio en alimentos también pudiera contribuir al peligro de hipertensión. Factores ambientales adicionales que a veces contribuyen a la hipertensión comprenden el consumo de alcohol, el estrés psicosocial y niveles bajos de actividad física.

Los estudios sobre adopción, gemelos y familia corroboran un componente hereditario notable en los niveles de presión arterial y de la hipertensión. Los



FIGURA 241-1. Factores determinantes de la presión arterial.

estudios en familias, después de controlar el factor común del entorno, señalan que existe la posibilidad de heredar las características de la presión arterial, en límites de 15 a 35%. En estudios gemelares los estimados de posibilidad de que intervenga la herencia en la presión arterial son de 60%, aproximadamente, en los varones y de 30 a 40% en las mujeres. La mayor presión arterial antes de los 55 años afecta con una frecuencia 3.8 veces mayor a sujetos que tienen el antecedente familiar de hipertensión. Se han identificado en algunas causas relativamente raras del problema orígenes genéticos específicos, pero ello no ha ocurrido en el caso de la gran mayoría de individuos hipertensos. En casi todas las personas es posible que la hipertensión constituya una enfermedad poligénica, en la cual un solo gen o una combinación de genes actúa de manera concertada y conjunta con exposiciones ambientales para contribuir sólo con un efecto leve en la presión arterial.

**-M CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** En algunas formas mendelianas raras de hipertensión se han identificado variantes genéticas específicas (cuadro 241-5), pero no son aplicables a la mayoría de los enfermos (más de 98%) de hipertensión esencial. Los niveles de presión arterial traducen las contribuciones de muchos genes de susceptibilidad que interactúan mutuamente y con el entorno. La hipertensión esencial es una enfermedad poligénica y enfermos distintos pueden tener subgrupos diferentes de genes cuya intervención culmine en incremento de la presión y fenotipos diferentes vinculados con hipertensión como obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Se han utilizado algunas estrategias para identificar los genes específicos relacionados con la hipertensión. Los modelos en animales (que incluyen ratas criadas de manera selectiva y otras cepas de ratas congénicas) constituyen un elemento de gran peso para evaluar los loci genéticos y los genes vinculados con la hipertensión. Las estrategias de cartografía comparativa han permitido identificar regiones sintónicas del genoma entre el genoma de la rata y el del humano que pudieran participar en la regulación de la presión arterial. En estudios de cruzamiento se examinan marcadores genéticos polimórficos a distancias regulares, en cada cromosoma. La información del ligamiento se reúne en cada familia y la unidad familiar mínima comprende cuando menos dos parientes, a menudo un par de hermanos. Hasta el momento los rastreos del genoma en cuanto a hipertensión han generado resultados inconstantes. En estudios de "vinculo" o asociación complementaria se comparan alelos diferentes (o combinación de alelos en distintos loci) de genes o regiones cromosómicas específicos en individuos hipertensos y en sujetos normotensos que sirven de testigos. Las pruebas actuales sugieren que los genes que codifican componentes del sistema de renina-angiotensina-aldosterona y los polimorfismos del angiotensinógeno y de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) pudieran relacionarse con la hipertensión y con la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio de alimentos. Según se piensa, el gen de adducina alfa se relaciona con una mayor absorción de sodio por los túbulos renales, y algunas variantes del gen pudieran asociarse con hipertensión y sensibilidad al cloruro de sodio, propias de la presión arterial. Otros genes quizás vinculados con la hipertensión incluyen los que codifican el receptor AT<sub>1</sub>, la sintasa de aldosterona y el adrenorreceptor p..

La información preliminar sugiere que pudieran también existir determinantes genéticos de daño en un órgano susceptible, atribuibles a la hipertensión. Los estudios en familias denotan una capacidad hereditaria notable en aspectos como la masa de ventrículo derecho, y se advierte variación individual considerable en las respuestas del corazón a la hipertensión. Los datos de estudios familiares y variaciones en los genes candidatos vinculados con daño renal sugieren que los factores genéticos también pueden contribuir a la nefropatía de la hipertensión. Variantes genéticas específicas han sido relacionadas con CHD y accidente vascular cerebral.

En lo futuro es posible que el análisis del DNA permita predecir riesgos individuales de hipertensión y daño de un órgano susceptible y se pueda identificar a quienes reaccionan a clases específicas de agentes antihipertensivos. Sin embargo, con excepción de enfermedades hipertensivas raras o monogénicas, no se han identificado en forma

irrefutable las variantes genéticas propias de la hipertensión, y también quedan por dilucidarse las fases intermedias por las cuales las variantes mencionadas modifican la presión arterial.

## MECANISMOS DE LA HIPERTENSIÓN

El médico, para contar con un esquema conceptual que le permita conocer la patogenia y las opciones terapéuticas de cuadros hipertensivos, debe entender los factores que intervienen en la regulación de la presión arterial normal y su incremento. Otros factores determinantes de la presión arterial son el gasto cardíaco y la resistencia periférica (fig. 241-1). El gasto del corazón se calcula por medio del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico depende de la contractilidad del miocardio y el volumen del compartimiento vascular. La resistencia periférica se calcula por medio de los cambios funcionales y anatómicos en arterias finas (con calibre interior de 100 a 400  $\mu\text{m}$ ) y arteriolas.

### VOLUMEN INTRAVASCULAR

El volumen vascular es el elemento determinante y primario de la presión arterial, a largo plazo. El espacio de líquido extracelular está compuesto de los espacios vascular e intersticial pero, en términos generales, las alteraciones en el volumen total de líquido extracelular se acompañan de cambios proporcionales en el volumen hemático. El sodio predominantemente es un ion extracelular y es el elemento primario que rige el volumen de líquido extracelular. Si la ingestión de cloruro de sodio (sal de mesa) rebasa la capacidad del riñón para excretar sodio, en el comienzo el volumen intravascular se expande y aumenta el gasto cardíaco. Sin embargo, muchos lechos vasculares (incluidos los de riñones y encéfalo) tienen la capacidad de autorregular la corriente de sangre, y para conservar el flujo sanguíneo constante en una situación de mayor presión arterial, la resistencia dentro del lecho debe aumentar, razón por la cual:

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{presión en todo el lecho vascular}}{\text{resistencia vascular}}$$

El incremento inicial de la presión arterial en reacción a la expansión volumétrica vascular está vinculado con el aumento del gasto cardíaco; sin embargo, con el paso del tiempo aumenta la resistencia periférica y el gasto se revierte al nivel normal. El efecto del sodio en la presión arterial depende de que el organismo reciba sodio junto con cloruro; las sales sódicas diferentes de las de cloruro ejercen mínimo o nulo efecto en la presión arterial. Conforme aumenta la presión arterial en respuesta a la gran cantidad de cloruro de sodio ingerido, se incrementa la excreción de dicho mineral por la orina y se conserva el balance del mineral a expensas del aumento en la presión arterial. El mecanismo de esta "natriuresis tensional" pudiera incluir un sutil aumento en la filtración glomerular; menor capacidad de absorción de los túbulos renales y posiblemente factores hormonales como el factor natriurético auricular. En personas con una menor capacidad para excretar sodio se necesitan aumentos mayores de la presión arterial para lograr la natriuresis y el balance de dicho mineral.

La hipertensión que depende de cloruro de sodio pudiera ser consecuencia de una menor capacidad de los riñones para excretar sodio, por alguna enfermedad intrínseca o por una mayor producción de hormonas que retienen sodio (mineralocorticoïdes), con lo cual aumenta la resorción de sodio por el túbulo renal. El fenómeno recién mencionado puede intensificarse al aumentar la actividad nerviosa del riñón. En cada una de las situaciones mencionadas se necesita una mayor presión arterial para alcanzar el balance de sodio (es decir, el fenómeno de natriuresis tensional). Por lo contrario, los trastornos natriopénicos (pérdida de sodio) se acompañan de bajos niveles de presión arterial. La ESRD es un ejemplo extremo de hipertensión que depende del volumen sanguíneo. En alrededor de 80% de la población de tales pacientes es posible controlar el volumen arterial y la hipertensión por medio de diálisis adecuada; en el otro 20% el mecanismo de la hipertensión depende de una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina y posiblemente reaccionar al bloqueo farmacológico de renina-angiotensina.

### SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema recién mencionado conserva la homeostasis cardiovascular por envío de señales de presión, volumen y de quimiorreceptores. Los reflejos adrenérgicos modulan la presión arterial, a corto plazo, y la función adrenér-

gica, de manera concertada con factores hormonales y de volumen, contribuye a la regulación a largo plazo de la presión arterial. Las tres catecolaminas endógenas son noradrenalina, adrenalina y dopamina. Las tres son importantes en la regulación cardiovascular tónica y fásica. Las neuronas adrenérgicas sintetizan noradrenalina y dopamina (precursores de la noradrenalina) que son almacenadas en vesículas dentro de la neurona. Al estimular la neurona se liberan neurotransmisores en la sinapsis y a sitios receptores en tejidos "efectores". Más adelante el transmisor es metabolizado o captado por la neurona por un proceso de recaptación activo. Se sintetiza adrenalina en la médula suprarrenal y es liberada a la circulación con la estimulación de suprarrenales.

Las actividades de los receptores adrenérgicos son mediadas por las proteínas reguladoras de la unión con nucleótido de guanosina (proteínas G) y por las concentraciones intracelulares de los segundos mensajeros que siguen en la cadena de fenómenos (corriente abajo). Además de la afinidad y el número de receptores, la reacción fisiológica a las catecolaminas puede ser modificada por la eficiencia del acoplamiento receptor/efector en un sitio "distal" al de unión con receptor. Los sitios receptores muestran especificidad relativa, en relación con la sustancia transmisora y la respuesta que desencadena la ocupación del sitio receptor. La noradrenalina y la adrenalina son agonistas de todos los subtipos de receptores adrenérgicos, aunque con afinidad variable. Con base en aspectos fisiológicos y farmacológicos se ha dividido a los receptores adrenérgicos en dos tipos principales: alfa y beta. Los tipos en cuestión se han diferenciado todavía más en receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Estudios de clonación molecular recientes han identificado tipos adicionales. Los receptores alfa son ocupados de manera más ávida y activados por la noradrenalina que por la adrenalina, y la situación contraria es la que se observa con los receptores beta. Los receptores  $\alpha_1$  están situados en las células postsinápticas en músculo de fibra lisa y desencadenan la vasoconstricción. Los receptores  $\alpha_2$  están en las membranas presinápticas de terminaciones nerviosas posganglionares que sintetizan noradrenalina. Los receptores  $\beta_1$ , al ser activados por las catecolaminas, actúan como controladores de retroalimentación negativa e inhiben la ulterior liberación de noradrenalina. Clases diferentes de agentes antihipertensivos inhiben los receptores  $\alpha_1$  o actúan en los agonistas de los receptores  $\alpha_1$  y aminoran la corriente sistémica de salida de tipo simpático. La activación de los receptores  $\beta_1$  del miocardio estimula la rapidez y la potencia de la contracción cardíaca y, como consecuencia, aumenta el gasto del corazón. La activación del receptor  $\beta_2$  también estimula la liberación de renina por parte del riñón. Otro tipo de agentes antihipertensivos actúan al inhibir los receptores  $\beta_2$ . La activación de los receptores  $\beta_2$  por parte de la adrenalina relaja el músculo de fibra lisa en vasos y ocasiona vasodilatación.

Las concentraciones de catecolaminas circulantes pueden afectar el número de adrenorreceptores en diversos tejidos. La disminución de su número pudiera ser consecuencia de los niveles mayores y sostenidos de las catecolaminas y así explicaría la menor reactividad o taquifiliax a ellas. Por ejemplo, en individuos con feocromocitoma suele observarse hipotensión ortostática quizás porque se perdió la vasoconstricción inducida por noradrenalina, al asumir el sujeto la posición erecta. Por lo contrario, con la disminución crónica de neurotransmisores, los adrenorreceptores pudieran aumentar su número o ser plusregulados, con lo cual aumenta la capacidad de reacción a un neurotransmisor. La administración duradera de agentes que bloquean los receptores adrenérgicos puede originar plusregulación, y la interrupción de su uso producir un cuadro de hipersensibilidad temporal a los estímulos simpáticos. Por ejemplo, la clonidina es un antihipertensivo que actúa a nivel central en el agonista  $\alpha_2$  que inhibe el flujo simpático centrífugo. Puede surgir hipertensión de rebote con la interrupción repentina de la administración de clonidina, posiblemente como una consecuencia de la plusregulación de receptores  $\alpha_2$ .

Algunos reflejos modulan la presión arterial de un minuto a otro. Un barorreífejo arterial es mediado por terminaciones nerviosas sensitivas, que son sensibles a la distensión, situadas en senos carotídeos y cayado aórtico. La velocidad de activación de dichos barorreceptores aumenta con la presión arterial y el efecto neto es una disminución del flujo simpático, con lo cual disminuyen la presión arterial y la frecuencia cardíaca; éste es un mecanismo primario para equilibrar rápidamente las fluctuaciones agudas de la presión arterial que a veces surgen durante cambios posturales, estrés conductual o fisiológico y modificaciones del volumen sanguíneo. Sin embargo, la actividad del barorreífejo en cuestión disminuye o se adapta a los incrementos sostenidos de la presión arterial, de manera que se reajusta la actividad de los barorreceptores, a presiones mayores. Los individuos con neuropatía autonómica y alteración de la función de los barorreífes también pueden mostrar labilidad extraordinaria a las presiones arteriales, con puntos máximos y episódicos de presión arterial difíciles de controlar.

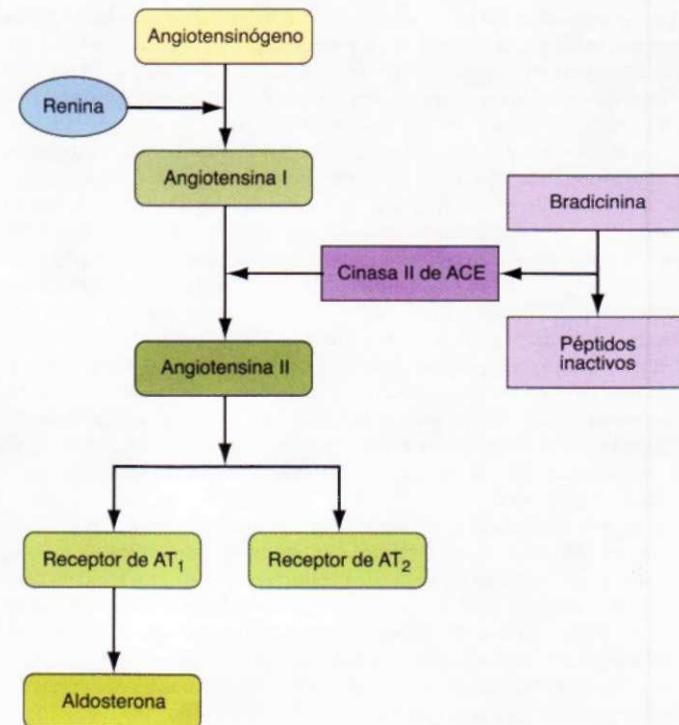
El feocromocitoma es un ejemplo neto de hipertensión vinculada con la mayor producción de catecolaminas, en este caso por una neoplasia. La presión arterial puede disminuir por la extirpación quirúrgica del tumor o la administración de fármacos, como algún antagonista del receptor  $\alpha_1$  o un inhibidor de la hidroxilasa de tirosina, la etapa cinetico-limitante en la biosíntesis de catecolaminas. La mayor actividad simpática pudiera contribuir a otras formas de hipertensión. Los fármacos que bloquean el sistema nervioso simpático son antihipertensivos potentes y ello indica que dicho sistema interviene con una función permisiva, aunque quizás no causal, para perpetuar la hipertensión arterial.

#### RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El sistema de renina-angiotensina-aldosterona contribuye a la regulación de la presión arterial por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y la capacidad de retención de sodio de la aldosterona. La renina es una aspartilproteasa sintetizada en la forma de un precursor enzimáticamente inactivo, la prorrenina. Gran parte de la renina en la circulación es sintetizada en el segmento de la arteriola aferente renal (células yuxtaglomerulares) junto al glomérulo, y un grupo de células sensitivas situadas en el extremo distal del asa de Henle, que es la mácula densa. La prorrenina puede ser secretada directamente en la circulación o ser activada dentro de células secretoras y liberada en la forma de renina activa. En el plasma de seres humanos se detectan dos a cinco veces más prorrenina que renina, pero no hay pruebas de que la prorrenina contribuya a la actividad fisiológica de tal sistema. Se conocen tres estímulos primarios para la secreción de renina: 1) menor transporte de cloruro de sodio en la rama corta ascendente del asa de Henle (mecanismo de la mácula densa); 2) disminución de la presión o el estiramiento dentro de la arteria aferente renal (mecanismo barorreceptor), y 3) estimulación por parte del sistema nervioso simpático, de las células reninógenas a través de los adrenorreceptores  $\beta_1$ . Por lo contrario, la secreción de dicha sustancia es inhibida por el mayor transporte del cloruro de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle; por un mayor estiramiento dentro de la arteriola aferente renal, y por bloqueo del receptor  $\beta_1$ . Además, la secreción de renina puede ser modulada por diversos factores humorales que incluyen la angiotensina II. Esta última inhibe de manera directa la secreción de renina por parte de los receptores de tipo 1 de angiotensina II en las células yuxtaglomerulares, y la secreción de renina aumenta en reacción al bloqueo farmacológico de los receptores de ACE o de angiotensina II.

La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobra un sustrato, el angiotensinógeno, para formar la angiotensina I, decapéptido inactivo (fig. 241-2). Una enzima convertidora o conversiva situada de modo predominante (pero no exclusivo) en la circulación pulmonar, convierte la angiotensina I en el octapeptido activo, angiotensina II, al separar el dipéptido de histidilo-leucina en el extremo C terminal. La misma enzima conversiva separa otros péptidos que incluyen la bradicinina, un vasodilatador, y con ello lo inactivan. Al actuar principalmente a través de los receptores de angiotensina II de tipo 1 ( $AT_1$ ) que están en las membranas celulares, la angiotensina II es una sustancia presora potente, el principal factor trópico de la secreción de aldosterona por parte de la célula glomerular de las suprarrenales y un potente mitógeno que estimula la proliferación de células de músculo de fibra lisa y miocitos en vasos. Independientemente de sus efectos hemodinámicos, la angiotensina II pudiera intervenir en la patogenia de la ateroesclerosis por medio de la acción celular directa en la pared de vasos. Se ha identificado un receptor de angiotensina II de tipo 2 ( $AT_2$ ). Muestra una distribución amplia en los riñones y genera efectos funcionales opuestos a los del receptor  $AT_1$ . El receptor  $AT_2$  induce la vasodilatación, la excreción de sodio y la inhibición de la proliferación celular y la formación de matriz. Datos de experimentos sugieren que el receptor  $AT_2$  mejora la remodelación vascular al estimular la apoptosis de células de músculo de fibra lisa, y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor  $AT_1$  induce incremento en la actividad del receptor  $AT_2$ . En la actualidad, el receptor  $AT_2$  muestra una función menos definida que la del receptor de angiotensina II tipo 1.

Los tumores que secretan renina son ejemplos netos de hipertensión que dependen de dicha sustancia. En los riñones incluyen los hemangiopericitomas benignos del aparato yuxtaglomerular, y pocas veces carcinomas en tales órganos, incluidos los tumores de Wilms. Se han descrito carcinomas productores de renina en pulmones, hígado, páncreas, colon y suprarrenales. En tales casos, además de extirpar y eliminar el tumor, el tratamiento de la hipertensión comprende fármacos cuya acción se orienta a inhibir la producción o la actividad de angiotensina II. La hipertensión renovascular es otra forma de hipertensión mediada por renina. La obstrucción de la arteria renal hace que



**FIGURA 241-2. Eje renina-angiotensina-aldosterona.**

disminuya la presión de riego en riñones, mientras se estimula la secreción de renina en ellos. Con el paso del tiempo y como consecuencia del daño secundario en tales órganos, dicha forma de hipertensión depende cada vez menos de la renina.

En muchos tejidos se sintetizan localmente angiotensinógeno, renina y angiotensina II, entre otros, encéfalo, hipófisis, aorta, arterias, corazón, suprarrenales, riñones, adipocitos, leucocitos, ovarios, testículos, útero, bazo y piel. La angiotensina II en los tejidos puede ser formada por la actividad enzimática de la renina o por otras proteasas como tonina, quimasa y catepsinas. Además de regular la corriente sanguínea local, la angiotensina II hística es un mitógeno que estimula la proliferación y contribuye a la remodelación y la reparación. El nivel excesivo de dicha sustancia en tejidos pudiera contribuir a ateroesclerosis, hipertrofia cardiaca e insuficiencia renal y como consecuencia pudiera ser un sitio en que actúen fármacos para evitar el daño de órganos destinatarios de acción.

La angiotensina II es el factor trófico primario que regula la síntesis y la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La síntesis de aldosterona también depende del potasio y la secreción de tal hormona puede disminuir si hay agotamiento de dicho ion. Los incrementos agudos del nivel de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) también hacen que aumente la secreción de aldosterona, pero la ACTH no constituye un factor trófico importante para la regulación de aldosterona por largo tiempo.

La aldosterona es un potente mineralocorticoide que aumenta la resorción de sodio por los conductos de sodio de epitelio (*epithelial sodium channels*, ENaC), sensibles a amilorida en la superficie apical en las células principales del conducto colector de la corteza de riñones (cap. 271). La neutralidad eléctrica se conserva al intercambiar potasio y iones de hidrógeno, por sodio, y en consecuencia, la mayor secreción de aldosterona podría ocasionar hipopotasemia y alcalosis. La depresión de potasio pudiera inhibir la síntesis de aldosterona, y por ello clínicamente habrá que corregir la hipopotasemia antes de evaluar a una persona en busca de hiperaldosteronismo.

Los receptores de mineralocorticoideos también se expresan en el colon, glándulas salivales y sudoríparas. El cortisol también se une a tales receptores, pero en circunstancias normales actúa como un mineralocorticoide menos potente que la aldosterona, porque el cortisol es convertido en cortisolona por la enzima deshidrogenasa de 11P-hidroxisteroide de tipo 2. La cortisolona no tiene afinidad por el receptor mineralocorticoide. El aldosteronismo primario es un ejemplo notable de hipertensión mediada por mineralocorticoideos. En dicho trastorno, la síntesis y la liberación de aldosterona por las suprarrenales son independientes de la renina-angiotensina y la liberación de renina es superada por la expansión volumétrica resultante.

La aldosterona también ejerce acciones en destinos no epiteliales. Dicha hormona, independientemente de su posible efecto en la presión arterial pudiera intervenir en la hipertrofia y en la insuficiencia cardiaca congestiva. Actúa a través de los receptores mineralocorticoideos dentro del miocardio para incrementar el depósito de matriz extracelular y de colágeno. En modelos animales, los grandes niveles circulantes de aldosterona estimulan la fibrosis cardiaca y la hipertrofia de ventrículo izquierdo, y la espironolactona (antagonista de aldosterona) impide la fibrosis miocárdica inducida por aldosterona. Los perfiles patológicos de la geometría del ventrículo izquierdo también se han vinculado con incrementos de la concentración de aldosterona plasmática en individuos con hipertensión esencial y también en pacientes de aldosteronismo primario. En sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, la espironolactona en dosis pequeñas aminora 30% el peligro de insuficiencia progresiva y muerte repentina de origen cardiaco. Ante los efectos hemodinámicos en riñones, en sujetos con aldosteronismo primario, los niveles circulantes altos de aldosterona pueden ocasionar hiperfiltración glomerular y albuminuria. Ambos efectos son reversibles una vez que se eliminan los efectos del exceso de aldosterona por extirpación de suprarrenales o por el uso de espironolactona.

La mayor actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona no se acompaña invariablemente de hipertensión. En reacción a una dieta hiposódica o a contracción volumétrica se pueden conservar la presión arterial y la homeostasis volumétrica por una mayor actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona. El aldosteronismo secundario (como sería el incremento de aldosterona secundario al aumento de la renina-angiotensina), pero no la hipertensión, también surge en estados edematosos como la insuficiencia cardiaca congestiva y algunas hepatopatías.

#### MECANISMOS VASCULARES

El radio y la distensibilidad de arterias de resistencia también son determinantes en la presión arterial. La resistencia al flujo varía en sentido inverso a la cuarta potencia del radio y, en consecuencia, cualquier disminución pequeña en el calibre interior incrementa la resistencia en grado significativo. En sujetos hipertensos, los cambios estructurales, mecánicos o funcionales pueden disminuir el diámetro interior de arterias finas y arteriolas. La remodelación consiste en las modificaciones geométricas de la pared del vaso sin cambios en su volumen interior; la de tipo hipertrófico (mayor número de células, incremento en su tamaño y un mayor depósito de matriz intracelular) o la de tipo eutrófico (ningún cambio en la cantidad de material en la pared del vaso) hacen que disminuya el calibre interior y de este modo contribuyen a una mayor resistencia periférica. También ayudan a la remodelación la apoptosis, la inflamación mínima y la fibrosis vascular. El diámetro interior también depende de la elasticidad del vaso. Los vasos con una mayor elasticidad pueden acomodar un volumen mayor con cambios relativamente pequeños de presión, en tanto que un sistema vascular semirrígido hace que cualquier incremento volumétrico, por pequeño que sea, induzca un incremento relativamente grande de la presión.

Los sujetos hipertensos por lo común muestran arterias más duras y los individuos arterioescleróticos pudieran tener presión sistólica particularmente alta y amplias presiones diferenciales como consecuencia de la disminución de la distensibilidad vascular por cambios estructurales de la pared de vasos. Datos recientes sugieren que la rigidez arterial tiene un valor predictivo independiente respecto a hechos cardiovasculares agudos. En clínica, se cuenta con dispositivos para evaluar la rigidez o distensibilidad arterial, incluidas ecografía e imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI).

El transporte de iones por las células de músculo de fibra lisa en vasos puede contribuir a las anormalidades del tono y proliferación en vasos, vinculadas con hipertensión, ambos factores modulados por pH intracelular (pH<sub>i</sub>). En la regulación del pH<sub>i</sub> participan tres mecanismos de transporte iónico: 1) intercambio de Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>; 2) intercambio de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Cl<sup>-</sup> que depende de sodio, y 3) intercambio de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Cl<sup>-</sup> independiente de cationes. Con base en mediciones en tipos celulares más accesibles que los del músculo de fibra lisa en vasos (como leucocitos, eritrocitos, plaquetas y músculos de fibra estriada), se sabe que en la hipertensión aumenta la actividad del intercambiador del Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>, con lo cual puede aumentar el tono vascular, por dos mecanismos. En primer lugar, la mayor penetración de sodio puede hacer que aumente el tono vascular al activar el intercambio Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> y con ello hacer que aumente el calcio intracelular. En segundo lugar, al aumentar pH<sub>i</sub> se intensifica la sensibilidad del aparato contratílal al calcio, lo cual intensifica la contractilidad en lo que respecta a una concentración particular de calcio intracelular. Como aspecto adicional, el mayor intercambio Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> puede estimular la proliferación de células de fibra lisa en vasos, al intensificar la sensibilidad a los mitógenos.

La función del endotelio vascular también modula el tono en el vaso. El endotelio en ese sitio sintetiza y libera muy diversas sustancias vasoactivas, que incluyen el óxido nítrico, un vasodilatador potente. La vasodilatación que depende del endotelio muestra menoscabo en los enfermos hipertensos; tal deficiencia suele evaluarse por medio de ecografía de alta resolución, por la dilatación de la arteria humeral, mediada por flujo. Como otra posibilidad, la dilatación que depende del endotelio se puede evaluar por plethysmografía de oclusión venosa en reacción a algún vasodilatador que depende de endotelio, introducido en goteo endoarterial, como la acetilcolina.

No se sabe si las anormalidades vasculares vinculadas con la hipertensión en el transporte de iones y la función endotelial son alteraciones primarias o consecuencias de la hipertensión. Datos escasos sugieren que la distensibilidad vascular y la dilatación que depende de endotelio pueden mejorar con ejercicios aeróbicos, pérdida ponderal y antihipertensivos. Queda por saber si las intervenciones mencionadas afectan la estructura y la "consistencia" arteriales por algún mecanismo que no depende de la presión arterial, o si agentes antihipertensivos de diversas clases modifican de manera preferente la estructura y la función de los vasos.

#### CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión es un factor de riesgo de todas las manifestaciones clínicas de ateroesclerosis. Constituye un factor independiente que predispone a la insuficiencia cardiaca, a la arteriopatía coronaria, al accidente vascular cerebral, a nefropatías y a arteriopatías periféricas (*peripheral arterial disease*, PAD).

#### CORAZÓN

Las enfermedades del corazón o cardiopatías constituyen la causa más frecuente de muerte en hipertensos. Las cardiopatías por hipertensión son consecuencia de adaptaciones estructurales y funcionales que culminan en hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, CHF, anomalías del flujo de sangre por ataque aterosclerótico de arterias coronarias y enfermedad microvascular en ellas y arritmias.

Los factores genéticos y hemodinámicos contribuyen a la hipertrofia de ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista clínico la hipertrofia recién mencionada se puede diagnosticar por medio de un electrocardiograma, aunque con el ecocardiograma se tiene un índice más sensible del espesor de la pared del ventrículo comentado. Las personas con hipertrofia de la pared mencionada están expuestas a un mayor peligro de CHD, accidente vascular cerebral, CHF y muerte repentina. El control intensivo de la hipertensión permite la regresión o reversión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y aminora el peligro de enfermedades cardiovasculares. No se ha dilucidado si algunas clases distintas de antihipertensivos tienen como ventaja adicional disminuir la masa del ventrículo izquierdo, independientemente del efecto hipotensor.

Las anormalidades de la función diastólica que varían desde la cardiopatía asintomática hasta la insuficiencia cardiaca manifiesta, son frecuentes en hipertensos. Las personas en insuficiencia diastólica conservan la fracción de expulsión, la cual es un índice de la función sistólica. En promedio, 33% de personas con CHF tienen función sistólica normal pero la función diastólica es anormal. La disfunción diastólica es consecuencia temprana de alguna cardiopatía por hipertensión y es exacerbada por hipertrofia e isquemia de ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista clínico, por medio del cateterismo cardíaco se obtiene la evaluación más precisa de la función diastólica; sin embargo, es un método penetrante, y en términos generales no está indicado para la valoración de la función diastólica. Como otra posibilidad, es posible evaluar dicha función con algunos métodos no penetrantes que incluyen ecocardiografía y angiografía por radionúclidos.

#### ENCÉFALO

La hipertensión es un factor importante de riesgo de infarto y hemorragia del encéfalo. En promedio, 85% de los accidentes vasculares cerebrales provienen de infarto y el resto, de hemorragia, sea intracerebral o subaracnoidal. La incidencia de accidente vascular cerebral aumenta de manera progresiva conforme lo hacen los niveles de la presión arterial, en particular la sistólica en sujetos mayores de 65 años. El tratamiento de la hipertensión disminuye convincentemente la incidencia de accidentes hemorrágicos e isquémicos.

La hipertensión también se acompaña de deficiencias en la esfera cognitiva en la población de ancianos, y datos de estudios longitudinales refuerzan el vínculo entre la hipertensión en la etapa media de la vida y el deterioro en dicha esfera en el tramo final de la existencia. La deficiencia cognitiva y la

demenia senil vinculadas con la hipertensión pueden ser consecuencia de un solo infarto por oclusión de un vaso grande "estratégico" o de múltiples infartos lacunares por enfermedad oclusiva de vasos finos, de lo que surge isquemia de la sustancia blanca subcortical. Algunos estudios en seres humanos han sugerido que la terapia antihipertensiva tiene algún efecto beneficioso en la función cognitiva, si bien todavía es un área de investigación.

La corriente sanguínea cerebral no cambia en un rango muy amplio de presiones arteriales (presión media de 50 a 150 mmHg); gracias a un proceso denominado *autorregulación* de dicha corriente. En sujetos con el síndrome clínico de hipertensión maligna, la encefalopatía depende de la ineficacia de la autorregulación de la corriente cerebral, en el límite superior de presión, de lo cual surgen vasodilatación y exceso de riego (hiperperfusión). Los signos y los síntomas de la encefalopatía por hipertensión pueden incluir cefalea intensa, náusea y vómito (a menudo de tipo proyectil), signos neurológicos focales y alteraciones en el estado psíquico. Sin tratamiento, dicha encefalopatía puede evolucionar y llegar al estupor, al coma, a convulsiones y a la muerte en término de horas. Es importante diferenciar entre la encefalopatía por hipertensión y otros síndromes neurológicos que a veces se acompañan de esta última como isquemia cerebral, accidente hemorrágico o trombótico, cuadros convulsivos, masas en expansión, hipertensión intracraneal, delirium tremens, meningitis, porfiria intermitente aguda, lesión traumática o química del encéfalo y encefalopatía urémica.

## RÍONES

La nefropatía primaria constituye la causa más frecuente de hipertensión secundaria. Por lo contrario, la hipertensión constituye un factor de peligro de lesión renal y ESRD. El mayor riesgo que conlleva la presión arterial alta es gradual, continuo y aparece en toda la distribución de niveles de presión arterial por arriba de la óptima. El peligro para los riñones al parecer guarda relación más íntima con la presión sistólica que con la diastólica, y los varones de raza negra están expuestos a un mayor peligro que los de raza blanca, a presentar ESRD en todos los niveles de la presión arterial.

Las lesiones vasculares ateroescleróticas en el riñón vinculadas con la hipertensión afectan predominantemente las arteriolas preglomerulares, de lo cual surgen cambios isquémicos en los glomérulos y estructuras posglomerulares. La lesión glomerular puede ser consecuencia de daño directo a los capilares del glomérulo por deficiencias de riego a él. Las alteraciones glomerulares evolucionan hasta la forma de glomeruloesclerosis y al final los túbulos renales pueden mostrar isquemia y poco a poco atrofia. La lesión renal que acompaña a la hipertensión maligna consiste en la necrosis fibrinoide de las arteriolas aferentes, que a veces se extiende al interior del glomérulo y puede originar necrosis focal del ovillo glomerular.

Desde el punto de vista clínico dos marcadores tempranos de daño renal son la macroalbuminuria (razón de albúmina/creatinina en la orina tomada sin horario fijo >300 mg/g) o microalbuminuria (razón albúmina/creatinina en orina tomada sin horario fijo, de 30 a 300 mg/g). Ambos también son factores de riesgo de evolución de la nefropatía y de enfermedad cardiovascular.

## ARTERIAS PERIFÉRICAS

Los vasos sanguíneos, además de contribuir a la patogenia de la hipertensión, pueden ser el destino en que se localice la enfermedad ateroesclerótica que surja como consecuencia de la hipertensión de vieja fecha. Los hipertensos con arteriopatías de extremidades pélvicas están expuestos a un mayor peligro futuro de enfermedades cardiovasculares. Los sujetos con lesiones estenóticas de extremidades pélvicas posiblemente no tengan síntomas, pero el signo clásico de PAD es la claudicación intermitente; se caracteriza por dolor sordo en las pantorrillas o glúteos, durante la marcha, que cede con el reposo. El índice tarsohumeral es un elemento útil para evaluar PAD y se define como la razón de la presión sistólica evaluada por métodos no penetrantes entre el tarso y el brazo (arteria humeral). El índice mencionado que sea <0.90 se considera como confirmatorio de PAD y se acompaña de estenosis mayor de 50% de un gran vaso de la extremidad pélvica, como mínimo. Algunos estudios sugieren que el índice tarsohumeral <0.80 se acompaña de aumento de la presión arterial, en particular la sistólica.

## DEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

Desde la perspectiva epidemiológica no se ha fijado un nivel neto de presión arterial que defina la hipertensión. En los adultos existe un peligro continuo cada vez mayor de enfermedades cardiovasculares, accidente vascular cerebral y nefropatías en todos los niveles de las presiones sistólica y diastólica. El *Múltiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) que incluyó a más de 350 000 varones participantes, señaló una influencia continua y gradual de las

## CUADRO 241-1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Clasificación de la presión arterial	Sistólica, mmHg	Diastólica, mmHg
Normal	<120	y<80
Prehipertensión	120-139	//80-90
Hipertensión en etapa 1	140-159	o90-99
Hipertensión en etapa 2	>160	o>100
Hipertensión sistólica aislada	>140	y<90

Fuente: con autorización de Chobanian y colaboradores.

presiones sistólica y diastólica en la mortalidad por CHD, que incluso llegó a presiones diastólicas de 120 mmHg en el rango inferior. En forma similar, los resultados de un metaanálisis que comprendió a casi un millón de participantes indicaron que las mortalidades por cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral y también la proveniente de otras causas vasculares, guardaban relación directa con la magnitud de la presión arterial y comenzaban desde 115/75 mmHg, sin pruebas de que existieran cifras límitrofes. El riesgo de enfermedades cardiovasculares se duplica con cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica, y de 10 mmHg en la diastólica. En ancianos, elementos importantes de predicción de enfermedad cardiovascular son la presión sistólica y la presión diferencial, más que la sola presión diastólica.

Desde el punto de vista clínico podría definirse a la hipertensión como el nivel de presión arterial en que el tratamiento que se emprenda disminuye la morbilidad y la mortalidad de origen tensional. Los criterios clínicos actuales para definir la hipertensión suelen basarse en el promedio de dos o más lecturas de la presión con el sujeto sentado durante dos o más de las visitas a los servicios ambulatorios. Una clasificación reciente recomienda seguir criterios tensionales para definir lo que constituye presión normal, prehipertensión, hipertensión (fases I y II), e hipertensión sistólica aislada, que es un problema frecuente en los ancianos (cuadro 241-1). En los niños y los adolescentes la hipertensión suele definirse como la presión sistólica, diastólica o ambos tipos, siempre por arriba del percentil 95 correspondiente a edad, sexo y talla. Se considera que las presiones entre los percentiles 90 y 95 constituyen prehipertensión y constituirían una indicación para modificaciones en el modo de vida.

Por lo común las mediciones de la presión hechas en el hogar y la presión ambulatoria durante un promedio de 24 h suelen ser menores que las que se miden en alguna institución clínica. Los registros de presión obtenidos en forma ambulatoria generan múltiples cifras durante el día y la noche y permiten una evaluación más completa del impacto que impone la hipertensión a los vasos, en comparación con un número pequeño de cifras medidas en el consultorio. Pruebas cada vez más amplias sugieren que las presiones medidas en el hogar, que incluyen la que se valora durante 24 h, en forma más predecible anticipan la posibilidad de daño de algún órgano efector o blanco en comparación con las presiones medidas en el consultorio. La presión arterial tiende a ser mayor en las primeras horas de la mañana, poco después de despertarse el individuo, que en otros momentos del día. El infarto del miocardio y el accidente vascular cerebral son más frecuentes en las primeras horas de la mañana. Las presiones nocturnas por lo regular son 10 a 20% menores que las medidas durante el día, y una "disminución" atenuada de la presión nocturna se acompaña de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En algunas situaciones clínicas surge disminución o aplandamiento en los trazos de presión diurna/nocturna, incluidas la apnea hípnica y la neuropatía autonómica, y en algunas poblaciones que incluyen la de los afroestadounidenses. Los criterios recomendados para el diagnóstico de hipertensión son: presión promedio con el sujeto despierto >135/85 mmHg y presión con la persona dormitando, >120/75 mmHg. Los niveles mencionados se aproximan a la presión medida en una institución clínica, de 140/90 milímetros de mercurio.

En promedio, 15 a 20% de individuos con hipertensión en etapa 1 (como se define en el cuadro 241-1), basada en mediciones de la presión en el consultorio, tienen cifras promedio medidas en el entorno ambulatorio <135/85 mmHg. El fenómeno anterior, llamado hipertensión artificial o ficticia también puede acompañarse de un mayor peligro de lesión en un órgano blanco (como hipertrofia de ventrículo izquierdo, ateroesclerosis carotidea y morbilidad global de origen cardiovascular), aunque en menor magnitud que en personas con mayores cifras medidas en el consultorio y en el departamento ambulatorio. Los individuos con la forma mencionada de hipertensión (artificial) también están expuestos a un mayor peligro de presentar hipertensión sostenida.

## TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA HIPERTENSIÓN

Con base en los métodos para evaluar a los pacientes se sabe que entre 80 a 95% de los hipertensos se han impuesto el marbete de hipertensión "esencial"

**CUADRO 241-2 HIPERTENSIÓN SISTÓLICA CON ENSANCHAMIENTO  
DE LA PRESIÓN DIFERENCIAL**

1. Distensibilidad vascular menor (arteriesclerosis)
2. Aumento del gasto cardíaco
  - a. Regurgitación aórtica
  - b. Tirotoxicosis
  - c. Síndrome de corazón hipercinético
  - d. Fiebre
  - e. Fistula arteriovenosa
  - f. Conducto arterioso persistente

(conocida también como hipertensión primaria o idiopática). En 5 a 20% de los hipertensos restante se identifica algún problema básico específico que incrementa la presión arterial (cuadros 241-2 y 241-3). En sujetos con hipertensión "secundaria" por lo común se manifiesta más bien algún mecanismo específico del incremento tensional.

### HIPERTENSIÓN ESENCIAL

La hipertensión esencial tiende a dañar familias y posiblemente sea consecuencia de una interacción entre factores ambientales y genéticos. Su prevalencia es mayor con el envejecimiento, y los sujetos que tienen presiones arteriales relativamente altas en la etapa juvenil están expuestos a un mayor riesgo de que ulteriormente aparezca hipertensión. Es posible que la forma esencial constituya un "conjunto" de trastornos muy diversos con fisiopatologías básicas diferentes. En la mayoría de individuos con hipertensión establecida aumenta la resistencia periférica, y el gasto cardíaco es normal o menor; sin embargo, en sujetos más jóvenes con hipertensión leve o lóbil, puede aumentar el gasto mencionado y la resistencia periférica ser normal.

Cuando se compara en un gráfico la actividad de renina plasmática (*plasma renin activity*, PRA) con la excreción de sodio durante 24 h, se observa que casi 10 a 15% de los individuos hipertensos tienen PRA alta y 25% la tendrán baja. Los individuos hiperreninémicos también pueden tener una forma vasoconstrictora de hipertensión, en tanto que los hiporeninémicos quizás tengan hipertensión que depende del volumen. Se han descrito en personas con hipertensión esencial vínculos inconstantes entre la aldosterona plasmática y la presión arterial. El vínculo entre los dos elementos mencionados es más notable en afroestadounidenses, y entre quienes presentan hipertensión tiende a ser baja la PRA; ello aumenta las posibilidades de que los incrementos sutiles de aldosterona pudieran contribuir a la hipertensión en algunos grupos de sujetos (cuando menos) que no tienen aldosteronismo primario manifiesto. Además, la espironolactona, antagonista de aldosterona, pudiera ser un antihipertensivo eficaz en algunos enfermos de hipertensión esencial que incluye a unos cuantos con la variante farmacorresistente.

### SÍNDROME METABÓLICO

(Véase también el cap. 236.) La hipertensión y la dislipidemia a menudo aparecen juntas y también acompañan a la resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina; este agrupamiento de factores de riesgo suele acompañar a la obesidad (no siempre), en particular la de distribución abdominal. La resistencia a la insulina también se acompaña de un desequilibrio desfavorable en la producción endotelial de mediadores que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis y el tono vascular. Al coexistir los factores de riesgo mencionados aumentan todavía más los peligros de muerte por CHD, accidente vascular cerebral, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Con base en las poblaciones estudiadas y los métodos para definir la resistencia a la insulina, 25 a 50% de hipertensos no diabéticos ni obesos muestran tal fenómeno (resistencia a la hormona). Se ha llamado *síndrome metabólico* a la coexistencia de resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. Desde la perspectiva grupal, los parientes de primer grado de individuos con hipertensión esencial también muestran resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia (marcador indirecto de la resistencia a la hormona) puede anticipar la aparición final de hipertensión y enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico en parte se puede heredar en la forma de un cuadro poligénico; sin embargo, la expresión del síndrome es modificada por factores ambientales, el grado de actividad física y dietas. La sensibilidad a la insulina aumenta y la presión arterial disminuye en reacción a la pérdida ponderal. La identificación de que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tienden a "coexistir" en cada paciente conlleva consecuencias importantes para la evaluación y el tratamiento de la hipertensión. La evaluación de los sujetos hipertensos y de personas en peligro de serlo debe in-

**Wm i o M i m CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA**

<b>Renales</b>	<b>Enfermedades de parénquima (quistes renales)</b> que incluyen la nefropatía poliquística, tumores renales (que incluyen los secretores de renina); uropatía obstructiva
<b>Renovasculares</b>	<b>Displasia fibromuscular arterioesclerótica</b>
<b>Suprarrenales</b>	<b>Aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, deficiencia de; 17a-hidroxilasa, 11B-hidroxilasa, deshidrogenasa de 11-dihidroxiesteroides (por regular) y feocromocitoma</b>
<b>Coartación aórtica</b>	
<b>Apnea hípnica</b>	
<b>obstructiva</b>	
<b>Preeclampsia/eclampsia</b>	
<b>Neurógenas</b>	<b>Psicógenas, síndrome diencefálico, disautonomía familiar, polineuritis (porfiria aguda, saturnismo); hipertensión intracraneal aguda, sección aguda de médula espinal</b>
<b>Endocrinas diversas</b>	<b>Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, acromegalia</b>
<b>Fármacos</b>	<b>Estrógenos en dosis altas, corticoesteroides, descongestivos, anorexígenos, ciclosporina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminoxidasa, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos y cocaína</b>
<b>Formas mendelianas de la hipertensión</b>	<b>Véase el cuadro 241-4</b>

cluir la valoración del riesgo global de enfermedad cardiovascular. En forma semejante, la introducción de estrategias para modificar el modo de vida y farmacoterapias deben orientarse al riesgo global y no simplemente centrarse en la hipertensión.

### ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA RENAL

Prácticamente todas las enfermedades del riñón pueden causar hipertensión (cuadro 241-3) y la nefropatía es la causa más frecuente de la variedad secundaria del trastorno. La hipertensión aparece en más de 80% de individuos en insuficiencia renal crónica. En términos generales, el alza tensional es más grave en enfermedades glomerulares que en las intersticiales, como la pielonefritis crónica. Por lo contrario, la hipertensión puede originar nefrosclerosis y en algunas situaciones es difícil saber si el trastorno inicial fue hipertensión o nefropatía. La proteinuria mayor de 1 000 mg/día y un sedimento activo en orina denotan nefropatía primaria. En uno y otro casos los objetivos incluyen controlar la presión arterial y retardar la evolución de la disfunción renal.

**Hipertension renovascular.** La hipertensión renovascular, que es la que surge por obstrucción de una arteria renal, es una forma de la enfermedad que puede ser curable. El mecanismo de su aparición por lo común depende de la activación del sistema de renina-angiotensina. Dos grupos de personas están expuestas al peligro de mostrar el problema: sujetos arterioscleróticos viejos que tienen una placa que obstruye la arteria renal, a menudo en su nacimiento, y pacientes de displasia fibromuscular de tal vaso. La displasia mencionada puede afectar a personas de cualquier edad, pero muestra predilección neta por mujeres jóvenes de raza blanca. La prevalencia en ella es ocho veces mayor que en los varones. Se conocen algunas variantes histológicas de la displasia que incluyen la de la capa media, la de la zona perimedial, la hiperplasia de la media y la fibroplasia de la íntima. La fibroplasia de la media es la variante más frecuente y se observa en aproximadamente 66% de los pacientes. Las lesiones de la displasia fibromuscular suelen ser bilaterales, y a diferencia de lo observado en la enfermedad renovascular ateroesclerótica, tienden a afectar zonas más distales de la arteria renal.

Además de la edad y el sexo del enfermo, algunos datos del interrogatorio y la exploración física sugieren que el trastorno es hipertensión renovascular. En primer lugar, hay que buscar en el enfermo signos de enfermedad vascular ateroesclerótica. A pesar de que la mejoría con los antihipertensivos no descarta el diagnóstico, el médico debe sospechar la posibilidad de hipertensión renovascular en casos de hipertensión grave o refractaria, pérdida del control de la hipertensión o comienzo de hipertensión moderadamente intensa, ambos en fecha reciente, o el deterioro inexplicable de la función renal o el deterioro de dicha función que acompaña al empleo de un inhibidor de ACE. En promedio, la mitad de los sujetos con hipertensión renovascular

tienen un soplo abdominal o en el flanco, mismo que muy probablemente tenga importancia hemodinámica si se "lateraliza" y abarca la sístole y parte de la diástole.

Si la presión arterial es controlada de modo adecuado con un régimen antihipertensivo sencillo y hay estabilidad de la función renal, es posible que el médico no tenga mucho interés por proseguir en la evaluación en busca de estenosis de arteria renal, particularmente en el anciano con ataque ateroesclerótico y cuadros coexistentes. Los individuos con hipertensión de mucho tiempo, insuficiencia renal avanzada o diabetes mellitus, tienen menor posibilidad de beneficiarse de la reparación de vasos renales. Las terapias médicas más eficaces incluyen un inhibidor de ACE o un bloqueador del receptor de angiotensina II; a pesar de lo mencionado, dichos agentes disminuyen la filtración glomerular en el riñón con su arteria estenótica, por dilatación de la arteriola eferente. En caso de estenosis de ambas arterias renales o estenosis de una de ellas en un riñón solitario, puede surgir insuficiencia renal progresiva con el uso de tales agentes. Como aspecto importante, la insuficiencia renal suele ser reversible una vez que se interrumpe el uso del fármaco nocivo.

Si se sospecha estenosis de arteria renal y si el estado clínico justifica alguna intervención como la angioplastia transluminal percutánea renal (*percutaneous transluminal renal angioplasty*, PTRA), la colocación de una endoprótesis vascular o la revascularización quirúrgica de riñón, la siguiente etapa en la evaluación es la realización de estudios imagenológicos. Como método de tamizaje se puede evaluar la corriente sanguínea por riñón a través de un radionúclido (<sup>99m</sup>Tc)-ortoyodohipurato (*orthoiodohippurate*, OIH) o valorar la filtración glomerular con el ácido (<sup>99m</sup>Tc)-dietetiltriámido pentaacético (*diethylenetriamine pentaacetic acid*, DTPA), ambas en gammagramas, antes de administrar una sola dosis de captoprilo o después de aplicarla (u otro inhibidor de ACE). Los datos siguientes son compatibles con un estudio "positivo": 1) menor captación relativa por parte del riñón afectado, que contribuye con menos de 40% del total de la función renal; 2) retraso en la captación, en el lado afectado, o 3) eliminación tardía en el lado afectado. En individuos con función renal normal o casi normal, el hecho de que el renograma después de usar captoprilo sea normal, descarta por lo regular la estenosis funcionalmente significativa de arteria renal; sin embargo, es poca su utilidad en individuos en insuficiencia renal (depuración de creatinina <20 ml/min) o estenosis de la arteria renal en ambos lados. Conviene practicar más estudios imagenológicos si se identifican anomalías en el gammagrama. Con la ecografía Doppler de las arterias renales se logran estimaciones fiables de la velocidad del flujo sanguíneo por riñones y brinda la oportunidad de seguir la evolución de la lesión en el transcurso del tiempo. Los estudios positivos suelen ser confirmados en la angiografía, en tanto que surgen frecuentemente resultados negativos falsos, sobre todo en obesos. La angiografía-resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste genera imágenes claras de la porción proximal de la arteria renal pero quizás no muestre lesiones distales. Una ventaja sería la oportunidad de observar gráficamente las arterias renales con la participación de un agente que no sea nefrotóxico. La arteriografía por contraste sigue siendo el "estándar de oro" para la evaluación y la identificación de lesiones de la arteria renal. Entre sus posibles peligros están efectos nefrotóxicos, particularmente en individuos con diabetes mellitus o que tenían ya insuficiencia renal.

En casi la mitad de sujetos con enfermedad ateroesclerótica se puede observar algún grado de obstrucción de la arteria renal y se cuenta con algunas estrategias para valorar la importancia funcional de dicha lesión y así predecir el efecto de la reparación vascular en el control de la presión arterial y de la función renal. Cada estrategia tiene grados variables de sensibilidad y especificidad, y ningún método por sí solo es lo suficientemente fiable para identificar una relación causal entre la lesión de arteria renal y la hipertensión. En la angiografía, la presencia de vasos colaterales que lleguen al riñón isquémico sugiere que se trata de una lesión funcionalmente importante. La razón de renina en vena renal lateralizante (razón >1.5 del lado afectado/lado contralateral) tiene un valor predictivo de 90%, en cuanto a que se trate de una lesión que mejoraría con la reparación vascular; sin embargo, las cifras de resultados negativos falsos en el control tensional es de 50 a 60%. La medición del gradiente tensional a uno y otro lados de una lesión de la arteria renal no anticipa con exactitud la respuesta a la reparación vascular.

En el análisis final, hay que individualizar en cada enfermo la decisión de hacer reparación vascular o tratar por medios médicos, así como la selección del método de reparación. Los sujetos con enfermedad de tipo fibromuscular en la arteria tienen resultados más satisfactorios que los que tienen lesiones ateroescleróticas, quizás por tener menor edad, porque su hipertensión haya durado menos y con un menor grado de ataque generalizado. Ante la razón pequeña de riesgo/beneficio y la alta cifra de buenos resultados (mejoría o cura de la hipertensión de 90% de los pacientes y una cifra de reaparición de la estenosis de 10%), la PTRA sería el tratamiento inicial más indicado en tales

enfermos. Puede emprenderse la revascularización operatoria si no se obtienen buenos resultados con PTRA o si existe la lesión de una rama arterial. En individuos ateroescleróticos hay que pensar en la reparación vascular si es imposible controlar de manera adecuada la presión arterial por medios médicos o si se deteriora la función renal. La cirugía pudiera ser la estrategia inicial preferida en individuos ateroescleróticos más jóvenes sin cuadros coexistentes; sin embargo, en casi todos los sujetos ateroescleróticos, según el sitio en que está la lesión, la estrategia inicial pudiera ser PTRA, colocación de una endoprótesis o ambas técnicas. La revascularización operatoria puede estar indicada si no se obtienen buenos resultados con los dos procedimientos mencionados, si es imposible la práctica de PTRA o la colocación de endoprótesis en la lesión vascular o si se necesita en forma concomitante una operación en la aorta, por ejemplo, la reparación de un aneurisma.

## ALDOSTERONISMO PRIMARIO

La producción excesiva de aldosterona por aldosteronismo primario es una forma de hipertensión que puede ser curada. En individuos con dicha alteración, la producción mayor de aldosterona no depende del sistema de renina-angiotensina y entre sus consecuencias están retención de sodio, hipertensión, hipopotasemia y menor PRA. La prevalencia publicada de esta enfermedad varía de aproximadamente <2 a casi 15% de personas hipertensas. En parte, tal variación depende de la intensidad del tamizaje y de los criterios para establecer y corroborar el diagnóstico.

La anamnesis y la exploración física aportan pocos datos para el diagnóstico. El periodo en que se hace el diagnóstico suele ser de los 30 a los 59 años. La hipertensión por lo común es leve a moderada, pero a veces es intensa; hay que pensar en aldosteronismo primario en todo sujeto con hipertensión refractaria. La mayor presión arterial en dichos enfermos puede acompañar a la intolerancia a la glucosa. Muchos de los enfermos están asintomáticos, aunque en contadas ocasiones aparecen poliuria, polidipsia, parestesias o debilidad muscular como consecuencia de la alcalosis hipopotasémica. Un método sencillo de tamizaje es medir la concentración de potasio sérico. En un hipertenso con hipopotasemia no provocada (es decir, no relacionada con diuréticos, vómito ni diarrea), la prevalencia de aldosteronismo primario va de 40 a 50%. En personas que reciben diuréticos el hecho de que la potasiemia sea menor de 3.1 mmol/L (<3.1 meq/L) también plantea la posibilidad de aldosteronismo primario; sin embargo, la potasiemia como prueba de tamizaje no es sensible ni específica. En el cuadro inicial, la potasiemia es normal en 25% de los pacientes, aproximadamente, en quienes más tarde se detecta un adenoma productor de aldosterona, y porcentajes mayores de individuos con aldosteronismo primario de otros orígenes no son hipopotasémicos. Como aspecto adicional, la hipertensión hipopotasémica puede ser consecuencia de aldosteronismo secundario, otros cuadros hipertensivos inducidos por mineralocorticoides y glucocorticoides, y feocromocitoma.

Un método útil de tamizaje es la razón entre la aldosterona plasmática/actividad de renina en plasma (*[plasma aldosterone, PA]/[PRA]*). Las mediciones anteriores de preferencia se practican en sujetos ambulatorios, en la mañana. La razón >30:1, junto con una concentración de aldosterona plasmática >555 pmol/L (>20 ng/100 mi) según señalamientos, muestra sensibilidad de 90% y especificidad de 91% de que el problema sea un adenoma productor de aldosterona. En una serie publicada por la Clínica Mayo, más de 90% de sujetos hipertensos con una razón PA/PRA >20 y concentración de aldosterona plasmática >415 pmol/L (>15 ng/100 mi) en una operación ulterior se confirmó la presencia de un adenoma productor de aldosterona. Sin embargo, la interpretación de dicha proporción conlleva algunos inconvenientes. La cifra límite de una razón "alta" depende de las técnicas de un laboratorio en particular y del procedimiento en cuestión. Algunos antihipertensivos pueden modificar dicha razón (p. ej., los antagonistas de aldosterona, los antagonistas del receptor de angiotensina y los inhibidores de ACE pueden incrementar el nivel de renina; los antagonistas de aldosterona pueden hacer que aumente el nivel de tal hormona); sin embargo, se ha señalado que la razón mencionada es útil como un elemento de tamizaje entre las mediciones hechas en pacientes que reciben sus antihipertensivos usuales. Una razón alta sin que haya aumentado el nivel de aldosterona plasmática es mucho menos específica de la existencia de aldosteronismo primario, dado que muchas personas con hipertensión esencial en tal situación tienen niveles bajos de renina, particularmente afroestadounidenses y ancianos. En sujetos en insuficiencia renal puede aumentar tal razón, porque disminuye la eliminación de aldosterona. En individuos con una mayor razón PA/PRA se puede confirmar el diagnóstico de aldosteronismo primario al demostrar que no se puede suprimir el nivel plasmático de aldosterona a menos de 277 pmol/L (<10 ng/100 mi) después del goteo endovenoso de 2 L de solución salina isotónica en un lapso de cuatro horas.

Algunas anormalidades de suprarrenales culminan a veces en el síndrome de aldosteronismo primario, y su tratamiento adecuado depende de la causa específica. Se sabe que 60 a 70% de los enfermos tienen un adenoma suprarrenal productor de aldosterona, que el tumor casi siempre se localiza en un lado y muchos miden menos de 3 cm de diámetro. En el resto de los casos, muchos tienen hiperplasia suprarrenocortical en ambos lados (hiperaldosteronismo idiopático). En raras ocasiones, el aldosteronismo primario puede ser causado por un carcinoma suprarrenal o un cáncer ectópico como el arrenoblastoma de ovario. Casi todos los carcinomas productores de aldosterona, a diferencia de adenomas y la hiperplasia de suprarrenales, originan cantidades excesivas de otros esteroides suprarrenales además de la aldosterona. Las diferencias funcionales en la secreción pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. La biosíntesis de aldosterona reacciona mejor a la ACTH en personas con adenoma, y es más reactiva a la angiotensina en individuos con hiperplasia. En consecuencia, los sujetos con adenoma tienden a mostrar mayores niveles de aldosterona plasmática en las primeras horas de la mañana, mismos que disminuyen durante el día y ello refleja el ritmo diurno de la ACTH, en tanto que la aldosterona plasmática tiende a aumentar con la postura erecta en personas con hiperplasia y ello refleja la respuesta normal del eje de renina-angiotensina-aldosterona a los cambios posturales.

En toda persona en quien se hace el diagnóstico de aldosteronismo primario se hará tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) o resonancia magnética (*MRI*) de suprarrenales. Por medio de CT de gran resolución se pueden identificar tumores incluso de 0.3 cm de diámetro y en 90% de las veces el resultado confirma la presencia de un tumor suprarrenal. Si no se confirma el diagnóstico con CT o MRI se puede detectar un adenoma en el gammagrama de suprarrenales con 6-f3-[<sup>131</sup>] yodo metil-19-norcolesterol después de supresión con dexametasona (0.5 mg cada 6 h durante siete días); sin embargo, la técnica mencionada tiene menor sensibilidad para detectar adenomas que tengan menos de 1 cm de diámetro. Si los resultados de los estudios funcionales y anatómicos no son concluyentes, habrá que extraer sangre venosa en ambas suprarrenales para medir los niveles de aldosterona y cortisol en reacción a la estimulación con ACTH. El diagnóstico de un adenoma productor de aldosterona se confirma por una razón de aldosterona ipsilateral/contralateral mayor de 10 puntos, con niveles de cortisol simétricos estimulados por hormona adrenocorticotrópica.

En términos generales, la hipertensión mejora con operaciones de sujetos con adenoma, pero no en aquellos con hiperplasia de ambas suprarrenales. La extirpación de una suprarrenal, que a menudo se realiza por vía laparoscópica, logra curación en 40 a 70% de individuos con adenoma. La operación se realizará sólo después de controlar la presión arterial y corregir la hipopotasemia. Incluso 90 días después de la operación puede haber hiperaldosteronismo transitorio que origine hipertotasemia. En dicho lapso se medirá en forma seriada el nivel de potasio y la hipertotasemia se combatirá con diuréticos que eliminan potasio y con fludrocortisona, si es necesario. Los individuos con hiperplasia de ambas suprarrenales deben ser tratados por medios médicos. El régimen medicamentoso en ellos así como en pacientes de adenoma, que sean candidatos quirúrgicos inadecuados, debe incluir el uso de un antagonista de aldosterona y, si es necesario, otros diuréticos que ahorren potasio.

El hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides es un trastorno raro, autosómico dominante y monogénico que se caracteriza por hipertensión moderada o intensa a menudo desde edades tempranas. La hipototasemia por lo común es leve o no aparece. En circunstancias normales, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de las suprarrenales, en tanto que la ACTH estimula la producción de cortisol en la zona fasciculada. Por medio de un gen químico en el cromosoma 8, la ACTH también regula la secreción de aldosterona en la zona fasciculada en individuos con hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides. La consecuencia es que en la zona fasciculada hay producción excesiva de aldosterona y esteroides híbridos (18-hidroxicortisol y 18-oxicortisol) por la oxidación de cortisol. El diagnóstico se puede confirmar por las cifras de excreción de dichos esteroides híbridos en orina, que son 20 a 30 veces mayores que la cifra normal, o por métodos genéticos directos. En lo que respecta a la terapéutica, la supresión de ACTH por medio de dosis bajas de glucocorticoides corrige el hiperaldosteronismo, la hipertensión y la hipototasemia. La espironolactona también constituye otra opción terapéutica.

## SÍNDROME DE CUSHING

(Véase también cap. 336.) Se observa hipertensión en 75 a 80% de personas con síndrome de Cushing. El mecanismo del incremento tensional quizás dependa de la estimulación de los receptores de mineralocorticoides, por parte del cortisol, y una mayor secreción de otros corticoesteroides suprarrenales. En caso de sospecha clínica, en sujetos que no reciben glucocorticoides exóge-

nos, las técnicas de tamizaje en laboratorio pueden realizarse con la medición de los índices de excreción (durante 24 h) de cortisol libre en orina o con la prueba nocturna de supresión de dexametasona. Pruebas recientes sugieren que el cortisol salival de fase tardía de la noche es un método sensible y cómodo de tamizaje. Se necesita mayor evaluación para confirmar el diagnóstico e identificar el origen específico del síndrome de Cushing. El tratamiento apropiado depende de la causa.

## FEOCROMOCITOMA

(Véase también el cap. 337.) Los tumores que secretan catecolaminas están situados en la médula suprarrenal (feocromocitoma) o en tejido paraganglionar extrasuprarrenal (paraganglioma) y son la causa de hipertensión en aproximadamente 0.05% de los pacientes. En promedio, 20% de los feocromocitomas son de índice familiar y se heredan de manera autosómica dominante. Los feocromocitomas heredados pueden acompañarse de la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia, MEN*) de tipos 2A y 2B (cuadro 241-4). No identificado, el feocromocitoma puede originar consecuencias cardiovasculares fatales. Las manifestaciones clínicas, que incluyen la hipertensión, provienen predominantemente de un mayor nivel de catecolaminas circulantes, aunque algunos de los tumores en cuestión pueden secretar diversas sustancias vasoactivas de otro tipo. En un porcentaje pequeño de enfermos, la adrenalina es la catecolamina predominante que secreta el tumor, y el cuadro inicial en dichos pacientes puede ser hipotensión y no hipertensión. La sospecha inicial del diagnóstico se basa en los síntomas, el vínculo del feocromocitoma y otras enfermedades, o ambos factores (cuadro 241-4). Los métodos de laboratorio incluyen las mediciones de catecolaminas en orina o en plasma. El tamizado genético también permite evaluar individuos y pacientes sospechosos de tener un feocromocitoma, vinculado con un síndrome familiar. La extirpación quirúrgica es el tratamiento definitivo del feocromocitoma y logra la cura en aproximadamente 90% de los pacientes.

## CAUSAS DIVERSAS DE HIPERTENSIÓN

Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la hipertensión causada por la *apnea hípnica obstructiva* (cap. 259). Independientemente de la obesidad, la hipertensión aparece en más de 50% de los sujetos con tal variante de apnea, que es la culminación grave de un síndrome de respiración perturbada durante el sueño. La intensidad de la hipertensión se relaciona con la gravedad de la apnea hípnica. En promedio, 70% de las personas con apnea hípnica obstructiva son obesos. También hay que pensar en la hipertensión vinculada con la apnea hípnica obstructiva en personas con hipertensión farmacorresistente y en pacientes con el antecedente de ronquidos. El diagnóstico se confirma por polisomnografía. En obesos, la pérdida ponderal puede aliviar o curar la apnea hípnica y la hipertensión ligada a ella. La presión positiva continua de vías respiratorias (*continuous positive airway pressure, CPAP*) practicada durante el sueño es una terapia eficaz contra la apnea hípnica obstructiva. Con dicha técnica (CPAP), los hipertensos farmacorresistentes reaccionan mejor a los antihipertensivos.

La *cortación de la aorta* es la causa cardiovascular congénita más frecuente de hipertensión (cap. 229). Su incidencia de ataque es de uno a ocho casos por 1 000 neonatos vivos. Suele aparecer de manera esporádica pero afecta a 35% de niños con el síndrome de Turner. Incluso si la lesión anatómica es corregida por algún medio quirúrgico en la lactancia, se sabe que 30% de los pacientes inclusive terminarán por mostrar hipertensión y están en peligro de aceleración de la arteriopatía coronaria y de sufrir episodios vasculares cerebrales agudos. Las personas con lesiones menos graves quizás sean diagnosticadas sólo en etapa joven de la vida adulta. Los signos físicos confirman el diagnóstico e incluyen disminución y retraso de pulsos femorales y un gradiente de la presión sistólica entre el brazo derecho y las extremidades pélvicas, y según el sitio de la coartación, entre el brazo derecho y el izquierdo. Se puede captar un soplo sistólico de carácter soplante en zonas interescapulares posteriores izquierdas. El diagnóstico se puede confirmar por medio de una radiografía de tórax y un ecocardiograma transesofágico. Entre las opciones terapéuticas están la reparación quirúrgica o la angioplastia con balón, con colocación de una endoprótesis endovascular o sin ella. Más adelante, muchos sujetos no alcanzan la esperanza normal de vida, pero pueden mostrar hipertensión persistente y fallecer por cardiopatía isquémica, hemorragia cerebral o un aneurisma aórtico.

Algunos trastornos endocrinos adicionales que incluyen *enfermedades de tiroides y acromegalía* causan hipertensión. La hipertensión diastólica leve suele ser consecuencia del hipotiroidismo, en tanto que el hipertiroidismo puede originar hipertensión sistólica. La *hipercalcemia* de cualquier origen, entre los cuales el más frecuente es el hipoperatiroidismo primario, origina hipertensión. El alza tensional puede depender de diversos fármacos que se obtienen con receta o sin ella.

#### CUADRO 241-4 FORMAS MENDELIANAS RARAS DE HIPERTENSIÓN

Enfermedad	Fenotipo	Causa genética
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides	Autosómico dominante Hipopotasemia ausente o leve	Quimera del gen de 110-hidroxilasa/aldosterona en el cromosoma 8
Deficiencia de 17a-hidroxilasa	Recesivo autosómico Seudohermafroditismo en varones Amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios en mujeres	Mutaciones aleatorias del gen CYP7B1 en el cromosoma 10
Deficiencia de 18-hidroxilasa	Autosómico recesivo Masculinización	Mutaciones del gen CYP11B1 en el cromosoma 8q21-q22
Deficiencia de deshidrogenasa de 11β-hidroxisteroide (síndrome de exceso manifiesto de mineralocorticoideos)	Autosómico recesivo Hipopotasemia, hiporenínemia y nivel menor de aldosterona	Mutaciones en el gen de deshidrogenasa de 11β-hidroxisteroide
Síndrome de Liddle	Autosómico dominante Hipopotasemia, hiporenínemia y menor nivel de aldosterona	Mutación de subunidades de los genes SCNN1 <sup>B</sup> y SCNN1 <sup>D</sup> los conductos de sodio epiteliales
Seudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon)	Autosómico dominante Hiperpotasemia y filtración glomerular normal	Ligamiento con cromosoma 1q31-q42 y 17p11-q21
Hipertensión exacerbada en el embarazo	Autosómico dominante Hipertensión profunda en los comienzos del embarazo	Mutación de sentido equivocado con sustitución de serina en vez de leucina en el codón 810(MR <sub>Lys181</sub> )
Nefropatía poliquística	Autosómico dominante Riñones quísticos grandes, insuficiencia renal, quistes de hígado, aneurismas cerebrales y valvulopatía cardíaca	Mutaciones en el gen PKD1 en el cromosoma 16 y en el gen PKD2 en el cromosoma 4
Feocromocitoma	Autosómico dominante a) Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A Carcinoma de médula tiroidea, hiperparatiroidismo b) Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B Carcinoma de médula tiroidea, neuromas de mucosa, engrasamiento de nervios corneales, ganglioneuromatosis de vías digestivas y complejión marfanóide c) Enfermedad de von Hippel-Lindau Angiomas retinianos, hemangioblastomas del cerebelo y médula espinal, carcinomas de células renales d) Neurofibromatosis de tipo 1 Neurofibromas múltiples y manchas café con leche	a) Mutaciones en el protooncogén RET  b) Mutaciones en el protooncogén RET  Mutaciones en el gen oncosupresor (VHL)  d) Mutaciones en el gen oncosupresor (NF1)

#### HIPERTENSIÓN MONOGENICA

Se han identificado formas raras de hipertensión monogenética (cuadro 241-4); se las puede identificar por sus fenotipos característicos, y en muchos casos el diagnóstico se confirma por análisis genético. Algunos defectos hereditarios en la biosíntesis y el metabolismo de esteroides suprarrenales originan hipertensión e hipopotasemia inducidas por mineralocorticoideos. En sujetos con deficiencia de 17a-hidroxilasa disminuye la síntesis de las hormonas sexuales y del cortisol en la producción de ACTH en hipófisis, razón por la cual aumenta la síntesis de corticoesteroides estimulada por esta última hormona (ACTH) en sentido proximal al bloqueo enzimático. La hipertensión y la hipopotasemia son consecuencias de la mayor síntesis de mineralocorticoideos en sentido proximal al bloqueo enzimático, en particular desoxicorticosterona. La mayor producción de esteroides y la hipertensión, que es su consecuencia, pueden ser tratadas con bajas dosis de glucocorticoides. Una deficiencia de la 11β-hidroxilasa origina el síndrome suprarrenogenital con retención de sodio, alteración cuya frecuencia es de un caso por 100 000 neonatos vivos. El defecto enzimático mencionado hace que disminuya la síntesis de cortisol, aumen-

te la de mineralocorticoideos (como la desoxicorticosterona) y haya una desviación de la biosíntesis de corticoesteroídes, a la vía de andrógenos. En la forma grave, el síndrome puede manifestarse en los comienzos de la vida, incluido el periodo neonatal, y se observa virilización y genitales ambiguos en las niñas y agrandamiento del pene en varones, y en niños de mayor edad, pubertad temprana y estatura corta. Otros de los signos iniciales si el problema se identifica por primera vez en la adolescencia o comienzos de la vida adulta son acné, hirsutismo e irregularidades menstruales. La hipertensión es menos frecuente en la forma de comienzo tardío. Los individuos con deficiencia de deshidrogenasa de 11β-hidroxisteroide tienen una menor capacidad de metabolizar el cortisol hasta su forma de metabolito inactivo, cortisona, y la hipertensión depende de la activación de los receptores de mineralocorticoideos por el cortisol; el defecto puede ser hereditario o adquirido por el consumo de regaliz que contiene ácido glicirrínico. La misma sustancia está en la pasta de algunas marcas de tabaco para mascar. El defecto en el síndrome de Liddle (caps. 46 y 336) es consecuencia de la activación constitutiva de los conductos de sodio en epitelio (ENaC), sensibles a amilorida en la porción distal del túbulos renales, con lo cual la resorción de sodio es excesiva. El síndrome mejora con amilorida. La hipertensión exacerbada en el embarazo (cap. 7) depende de la activación del receptor de mineralocorticoideos por parte de la progesterona. En promedio, 20% de los feocromocitomas son de índole familiar y pueden acompañarse de fenotipos característicos.

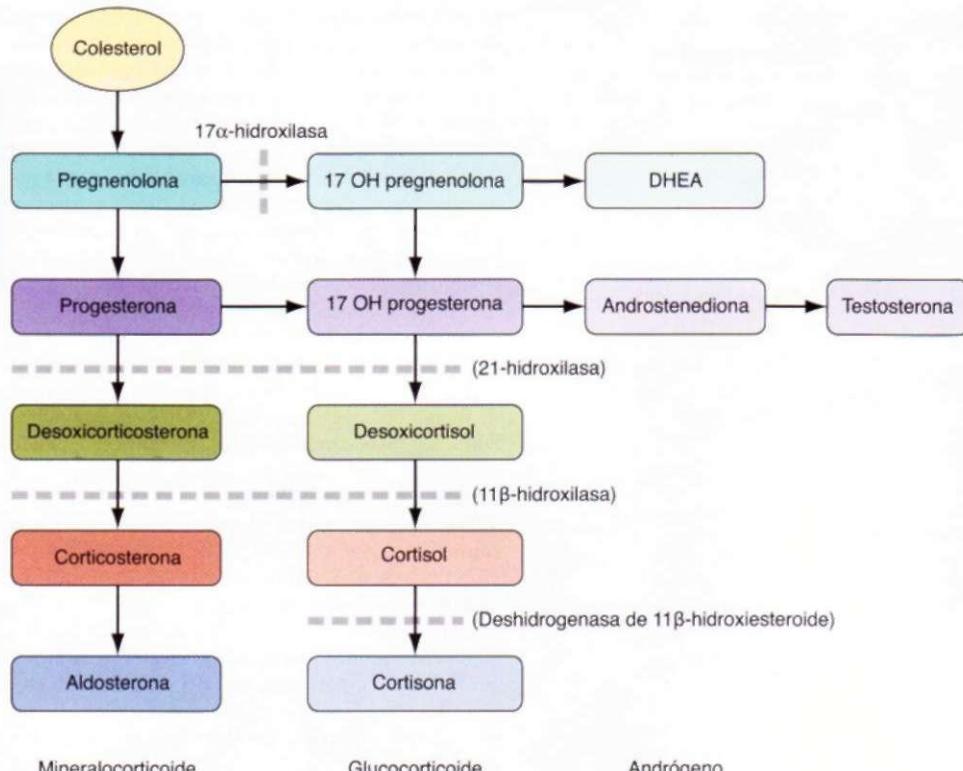
#### Enfermedad vascular hipertensiva

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Hipertensión

**INTERROGATORIO.** La evaluación inicial del hipertenso debe incluir la anamnesis y la exploración física completas para confirmar el diagnóstico del problema, identificar otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, buscar alguna causa secundaria de hipertensión, detectar sus consecuencias y otros cuadros coexistentes en el aparato cardiovascular, valorar el modo de vida vinculado con la presión arterial e identificar las posibilidades de intervenciones.

Muchos hipertensos carecen de síntomas específicos atribuibles al incremento de la presión. La cefalea, considerada vulgarmente como un signo de la mayor presión arterial por lo común aparece sólo en casos de hipertensión grave. De manera característica, la "cefalea por hipertensión" aparece en la mañana y se localiza en la región occipital. Otros síntomas inespecíficos que pudieran vincularse con la mayor presión arterial incluyen mareos, palpitaciones, fatiga fácil e impotencia. Al aparecer las manifestaciones mencionadas por lo común se relacionan con alguna enfermedad cardiovascular hipertensiva o son manifestaciones de hipertensión secundaria. En el cuadro 241-5 se incluyen las características sobresalientes que el médico debe buscar de manera específica al interrogar al hipertenso.

**MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.** Las mediciones fiables de la presión arterial dependen de cuidar detalles de la técnica y de las circunstancias que privan en la evaluación. Normas recientes prohíben el uso de mercurio (en los esfigmomanómetros), por sus posibles efectos tóxicos; por esa razón, las mediciones en el consultorio se hacen con instrumentos aneroides. Sería interesante confirmar la exactitud de los aparatos automatizados. Antes de medir la presión el sujeto debe estar sentado y tranquilo durante 5 min en un sitio quieto y aislado con una temperatura ambiental cómoda. El centro del aparato (esfigmomanómetro) debe estar a nivel del corazón y la anchura del manguito inflable debe equivaler a



**EXPLORACIÓN FÍSICA.** El médico debe observar la complejión (hábito corporal) que incluya peso y talla. En la primera medición debe cuantificarse en ambos brazos la presión arterial, de preferencia en las posiciones de decúbito, sedente y de pie, en busca de hipotensión postural. Incluso si el pulso femoral es normal a la palpación habrá que medir una vez como mínimo la presión arterial en la extremidad pélvica en quienes se identifique hipertensión antes de los 30 años. También hay que registrar la frecuencia cardíaca. Los sujetos hipertensos tienen una mayor prevalencia de fibrilación auricular. En el cuello habrá que buscar agrandamiento de la glándula tiroides, por medio de palpación y también se harán evaluaciones en busca de hipotiroidismo e hipertiroidismo. El estudio de los vasos sanguíneos puede aportar datos de alguna enfermedad vascular oculta y debe incluir el examen del fondo de ojo, auscultación en busca de soplos en las arterias carótida y femoral, y palpación de los pulsos en arterias femoral y pedial. La retina es la única capa histológica en la que es posible observar directamente arterias y arteriolas. La hipertensión y la enfermedad ateroesclerótica, al agravar su intensidad, hacen que entre los cambios progresivos en el fondo de ojo estén intensificación del reflejo luminoso arteriolar, defectos en los cruces arteriovenosos, hemorragias y exudados, y en sujetos con hipertensión maligna, papiledema.

La exploración del corazón puede indicar que hay un segundo ruido intenso por cierre de la válvula aórtica y cuarto ruido (galope S<sub>4</sub>), atribuido a que la aurícula se contrae contra un ventrículo izquierdo poco flexible. La hipertrofia de ventrículo izquierdo se detecta por el impulso apical agrandado, sostenido y desplazado en sentido lateral. Un soplo abdominal, en particular aquel que se lateraliza y se extiende de la sistole a parte de la diástole, plantea la posibilidad de hipertensión renovascular. Es posible palpar en el abdomen los riñones de individuos con nefropatía poliquística. En la exploración física se valorarán también los signos de insuficiencia cardiaca congestiva y se hará un examen del sistema nervioso.

40%, como mínimo, de la circunferencia del brazo; dicho manguito debe abarcar, como mínimo, 80% de la circunferencia de esa zona. Es importante cuidar en detalle la colocación del manguito y del estetoscopio y la velocidad con que se desinfla el primero (2 mmHg/s). La presión sistólica es el primero de dos ruidos de Korotkoff regulares de "golpeteo" (como mínimo) y la diastólica es el punto en que se percibe el último ruido regular de Korotkoff. En la práctica corriente el diagnóstico de hipertensión por lo regular se basa en mediciones hechas en el consultorio con la persona sentada.

Los monitores ambulatorios de que se dispone están totalmente automatizados, usan la técnica oscilométrica y de manera típica están programados para hacer lecturas cada 15 a 30 min. Sin embargo, la medición de la presión con tales dispositivos no se utiliza sistemáticamente en la práctica diaria, y por lo común se reserva para individuos en quienes se sospecha hipertensión "artificial" por deficiencias humanas. El llamado *Seventh Report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) ha recomendado también cuantificar en forma ambulatoria la resistencia al tratamiento, la hipotensión sintomática, la insuficiencia del sistema autónomo y la hipertensión episódica.

**MÉTODOS DE LABORATORIO.** En el cuadro 241-6 se listan los estudios recomendados de laboratorio en la evaluación inicial de los pacientes hipertensos. Si hay la indicación clínica de que a partir de que el enfermo consume un nuevo antihipertensivo lo repita anualmente o con mayor frecuencia, se repetirán las mediciones de la función renal, el nivel de electrólitos séricos, la glucemia con sujeto en ayuno y el nivel de lípidos. Estudios más amplios de laboratorio pueden ser apropiados en individuos con hipertensión al parecer farmacorresistente, o cuando la evaluación clínica sugiere una forma secundaria de hipertensión.

#### CUADRO 241-5 ANTECEDENTES IMPORTANTES DEL PACIENTE

##### Duración de la hipertensión

Tratamientos previos: reacciones y efectos adversos

Antecedente familiar de hipertensión y enfermedades cardiovasculares

Antecedentes alimentarios y psicosociales

Otros factores de riesgo: cambio ponderal, dislipidemia, tabaquismo, diabetes, inactividad física

Datos de hipertensión secundaria: antecedentes de nefropatía; cambios de aspecto; debilidad muscular; crisis de sudación, palpitaciones y temblores; sueño errático, ronquidos, somnolencia diurna, síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo; empleo de agentes que pueden ser hipertensores

Sígnos de daño en órgano "efector": antecedente de TIA, accidente vascular cerebral, amaurosis transitoria; angina, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva; función sexual

Otros cuadros coexistentes

**Nota:** TIA, ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*).

#### CUADRO 241-6 PRUEBAS BÁSICAS DE LABORATORIO PARA EVALUACIÓN INICIAL

Órgano o sistema	Estudios
Riñones	Análisis microscópico de orina, excreción de albúmina, BUN, creatinina o ambas en suero
Aparato endocrino Metabolismo	En suero, sodio, potasio, calcio y TSH? Glucemia con sujeto en ayunas, colesterol total, colesterol de las HDL y LDL (a menudo por computación), triglicéridos
Otro	Valor hematocrito, electrocardiograma

**Nota:** BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); SH, hormona estimulante de tiroides (*thyroid-stimulating hormone*); HDL, LDL, lipoproteínas de alta/baja densidad (*high/low-density lipoprotein*).

**CUADRO 241-7 MODIFICACIONES EN EL MODO DE VIDA PARA COMBATIR LA HIPERTENSIÓN**

<b>Disminución ponderal</b>	<b>Alcanzar y conservar <math>BMI &lt;25 \text{ kg/m}^2</math></b>
<b>Disminución de sodio en los alimentos</b>	<b>Menos de 6 g de cloruro de sodio al día</b>
<b>Adaptación de un plan alimentario de tipo DASH</b>	<b>Dieta abundante en frutas, verduras y consumo de productos lácteos con poca grasa con un menor contenido de grasas saturadas y totales</b>
<b>Moderación en el consumo de alcohol</b>	<b>Para personas que ingieren bebidas alcohólicas habrá que consumir dos raciones (copas) o menos al día en varones, y una ración o menos al día en mujeres</b>
<b>Actividad física</b>	<b>Actividad aeróbica regional como la marcha acelerada durante 30 min/día</b>

**Nota:** BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*.

## HIPERTENSIÓN

**MODIFICACIONES EN EL MODO DE VIDA.** Las modificaciones en el modo de vida que mejoren la presión arterial tienen consecuencias para la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Se recomiendan las modificaciones en el modo de vida que se orientan a la salud en personas con la fase prehipertensiva y como complemento de la farmacoterapia en individuos hipertensos. Dichas intervenciones deben ocuparse del riesgo global de enfermedades cardiovasculares. La trascendencia de las intervenciones en el modo de vida en la presión arterial es más intensa en sujetos con hipertensión, pero en estudios por lapsos breves se ha demostrado que la pérdida ponderal y la disminución del cloruro de sodio en alimentos evitan que surja la hipertensión. En individuos hipertensos, incluso si con las intervenciones anteriores no se logra una disminución suficiente de la presión arterial para no recurrir a fármacos, se puede disminuir el número de medicamentos o las dosis necesarias para el control de la presión. Las modificaciones alimentarias que disminuyen de manera eficaz la presión arterial son la pérdida ponderal, el menor consumo de sal de mesa, mayor consumo de potasio, moderación en el consumo de bebidas alcohólicas y un esquema global de dietas sanas (cuadro 241-7).

La prevención y el tratamiento de la obesidad son importantes para aminorar la presión arterial y el peligro de enfermedades cardiovasculares. En investigaciones por lapsos breves, incluso la pérdida ponderal no significativa puede hacer que disminuya la presión arterial y aumente la sensibilidad a la insulina. Se han observado disminuciones promedio de 6.3/3.1 mmHg, con disminución en el peso medio de 9.2 kg. Las actividades físicas regulares facilitan la disminución ponderal y la presión arterial y aminoran el riesgo global de enfermedades cardiovasculares. La presión arterial puede disminuir con 30 min de actividad física moderadamente intensa como trotar (en forma acelerada) seis a siete días a la semana o por ejercicios más intensos y menos frecuentes.

Se observa variabilidad individual en la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio, que pudiera tener bases genéticas. La disminución de la presión arterial al limitar el consumo diario de cloruro de sodio a 4.4 a 7.4 g (75 a 125 meq), según los resultados de un metaanálisis, permite la disminución tensional de 3.7 a 4.9/0.9 a 2.9 mmHg en hipertensos y disminuciones menores en individuos normotensos. Las dietas con deficiencia de potasio, calcio y magnesio al parecer guardan relación con mayores presiones arteriales y una prevalencia más alta de hipertensión. La razón sodio/potasio en orina es un elemento de correlación más potente con la presión arterial, que los solos niveles de sodio o potasio. El complemento con potasio y calcio ha generado efectos antihipertensivos inconstantes y modestos, e independientemente de la presión arterial, el complemento con potasio quizás se vincule con disminución de la mortalidad por accidente vascular cerebral. El consumo de alcohol en individuos que consumen tres o cuatro "tragos" o copas de bebida al día (una copa corriente contiene en promedio 14 g de etanol), se acompaña de mayor presión arterial y el aplacamiento del consumo de alcohol se acompaña de disminución de la presión. No se han definido los mecanismos por los que el potasio, el calcio y el alcohol de la alimentación pudieran afectar la presión arterial.

El estudio DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) demostró convincentemente que el consumo de una dieta con abundancia de frutas, verduras y pocos productos lácteos, durante ocho semanas, disminuye la presión arterial en individuos cuya presión está en el límite alto de lo normal o tienen hipertensión mínima. Disminuir el consumo diario de cloruro de sodio a menos de 6 g (100 meq) aumentó el efecto de la dieta comentada en la presión arterial. Las frutas y las verduras son fuentes ricas de potasio, magnesio y fibra vegetal y los productos lácteos son fuente importante de calcio.

**FARMACOTERAPIA.** Se recomienda la administración de fármacos en sujetos cuya presión arterial sea de 140/90 mmHg o mayor. La magnitud del beneficio obtenido de los antihipertensivos depende del grado de disminución de la presión arterial.

Bajar la presión sistólica 10 a 12 mmHg y la diastólica, 5 a 6 mmHg, permite disminuciones del riesgo relativo de accidente vascular cerebral, 35 a 40%, y en el caso de CHD, 12 a 16%, en término de cinco años de iniciar el tratamiento. El peligro de insuficiencia cardíaca disminuye más de la mitad. Se observa variación importante en las respuestas individuales a clases diferentes de antihipertensivos y la magnitud de la respuesta a cualquier fármaco sólo pudiera disminuir por la activación de mecanismos contrarreguladores que se oponen al efecto hipotensor del agente. Por tal razón, habrá que individualizar el agente antihipertensivo escogido y las combinaciones seleccionadas, y en ello se tomarán en consideración edad, intensidad de la hipertensión, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, cuadros coexistentes y aspectos prácticos vinculados con costo, efectos adversos y frecuencia de dosificación (cuadro 241-8).

**Diuréticos.** Los tiazídicos en dosis pequeñas suelen utilizarse como agentes de primera línea, solos o combinados con otros antihipertensivos. Las tiazidas inhiben la bomba de sodio y cloruro en la porción distal del túbulito contorneado, y con ello incrementa la extracción de sodio. A largo plazo también pueden actuar como vasodilatadores. Las tiazidas son inocuas, eficaces y baratas y aminoran el número de problemas clínicos agudos; tienen un efecto hipotensor aditivo si se combinan con bloqueador beta, inhibidores de ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina. A diferencia de ello, es menos eficaz añadir un diurético a un bloqueador de conductos de calcio. Las dosis usuales de hidroclorotiazida van de 6.25 a 50 mg/día. Ante la mayor incidencia de efectos metabólicos adversos (hipopotasemia, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia), por lo común no se recomiendan dosis mayores. La amilorida y el triamtereno, dos diuréticos que ahorran potasio, actúan al inhibir los conductos sódicos del epitelio en la zona distal de la nefrona. Tales agentes son antihipertensivos débiles, pero se pueden combinar con un tiazídico para evitar la hipopotasemia. El objetivo farmacológico principal de la acción de los diuréticos con la actividad en asa de Henle es el cotransportador de  $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$  en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Los diuréticos con acción en dicha asa por lo común se reservan para personas hipertensas con menor filtración glomerular [que se refleja en nivel de creatinina sérica  $>220 \text{ u.mol/L} (>2.5 \text{ mg/100 ml})$ , insuficiencia cardíaca congestiva o retención de sodio y aparición de edema, por otras causas, como la administración de un vasodilatador potente como el minoxidilo].

**Bloqueadores del sistema renina-angiotensina.** LOS inhibidores de ACE disminuyen la producción de angiotensina II, aumentan los niveles de bradicinina y aminoran la actividad del sistema nervioso simpático. Con los bloqueadores del receptor de angiotensina II hay un bloqueo selectivo de los receptores AT, y el efecto de la angiotensina II en los receptores AT, no bloqueados puede intensificar el efecto hipotensor. Las dos clases de agentes son antihipertensivos eficaces que pueden utilizarse solos o combinados con diuréticos, antagonistas de calcio y agentes bloqueadores alfa. Entre los efectos adversos de los inhibidores de ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina están insuficiencia renal funcional por dilatación de la arteriola eferente renal en un riñón con una lesión estenótica en la arteria renal. Otras situaciones predisponentes a la insuficiencia mencionada inducida por los agentes en cuestión incluyen deshidratación, CHF y el empleo de antiinflamatorios no esteroideos. En aproximadamente 15% de los enfermos surge tos seca y el angioedema aparece en menos de 1% de individuos que reciben inhibidores de ACE. El angioedema surge con mayor frecuencia en personas de extracción asiática y más comúnmente en afroestadounidenses que en personas de raza blanca. La hipopotasemia por aldosteronismo es una reacción adversa ocasional de los inhibidores de ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina.

**Antagonistas de aldosterona.** La espironolactona es un antagonista no selectivo de aldosterona que puede utilizarse solo o combinado con un diurético tiazídico. Pudiera ser un agente particularmente eficaz en individuos con hipertensión esencial hiporenínica; hipertensión resistente y aldosteronismo primario. En sujetos con CHF, las dosis pequeñas de espironolactona disminuyen la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca si se agregan a la terapia corriente a base de inhibidores de ACE, digoxina y diuréticos con acción en asa de Henle. La espironolactona se liga a la progesterona y a los receptores de andrógeno, razón por la cual sus reacciones adversas pueden incluir ginecomastia, impotencia y anomalías menstruales. La eplerenona, agente nuevo, no causa tales reacciones y es un antagonista selectivo de aldosterona. En Estados Unidos en fecha reciente se aprobó su uso para tratar la hipertensión.

**Bloqueadores beta.** Los bloqueadores del receptor adrenérgico beta pueden disminuir la presión arterial al aminorar el gasto cardíaco, al lentificar la frecuencia cardíaca y disminuir la contractilidad del corazón. Otros mecanismos propuestos por los cuales los bloqueadores beta disminuyen la presión arterial incluyen su efecto en el sistema nervioso central e inhibición de la liberación de renina. Los bloqueadores beta son particularmente eficaces en personas hipertensas con taquicardia, porque su potencia hipotensora es intensificada por la administración conjunta de un diurético. En dosis menores algunos bloqueadores de esta categoría inhiben de manera selectiva los receptores cardíacos (3, y tienen menor influencia en los receptores (3, en las células de músculo de fibra lisa de bronquios y vasos, sin embargo, al parecer no existe diferencia alguna en las potencias antihipertensivas de bloqueadores beta cardioselectivos y no

Clase	Ejemplos	Dosis diaria total usual <sup>a</sup> (frecuencia de dosificación/día)	Otras indicaciones	Contra-indicaciones/ precauciones
<b>Diuréticos</b>				
Tiazídicos	Hidroclorotiazida Clortalidona	6.25-50 mg (1-2) 25-50 mg (1)		Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota e hipopotasemia
Diuréticos con acción en asa de Henle	Furosemida Ácido etacrínico	40-80 mg (2-3) 50-100 mg (2-3)	CHF, insuficiencia renal	Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, o hipopotasemia
Antagonistas de aldosterona	Espironolactona	25-100 mg (1-2)	CHF; aldosteronismo primario	Insuficiencia renal, hiperpotasemia
Con retención de potasio	Eplerenona Amilorida Triamtereno	50-100 mg (1-2)		Insuficiencia renal, hiperpotasemia
<b>Bloqueadores beta</b>				
Cardioselectivos	Atenolol Metoprolol	25-100 mg (1) 25-100 mg (1-2)	Angina, CHF, estado ulterior MI	Asma, COPD, bloqueo cardíaco de segundo o tercero grado, síndrome de seno enfermo
No selectivos	Propranolol Propranolol LA	40-160 mg (2) 60-180(1)	taquicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares	
Combinación de efectos alfa/beta	Labetalol Carvedilol	200-800 mg (2) 12.5-50 mg (2)	¿Estado ulterior a MI, CHF	
<b>Agonistas alfa</b>				
Selectivos	Prazosina Doxazosina Terazosina	2-20 mg (2-3) 1-16 mg (1) 1-10 mg (1-2)	Prostatismo	
No selectivos	Fenoxibenzamina	20-120 mg (2-3)	Feocromocitoma	
<b>Simpaticolíticos</b>				
Con acción central	Clonidina Clonidina en parche Metildopa Reserpina Guanfacina	0.1-0.6 mg (2) 0.1-0.3 mg (1/semana) 250-1.000 mg (2) 0.05-0.25 mg(1) 0.5-2 mg(1)		
Inhibidores de ACE	Captopril Lisinopril Ramipril	25-200 mg (2) 10-40 mg(1) 2.5-20 mg (1-2)	Estado ulterior a MI, CHF o nefropatía	Insuficiencia renal, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasemia
Antagonistas de angiotensina II	Losartán Valsartán Candesartán	25-100 mg (1-2) 80-320 mg (1) 2-32 mg (1-2)	CHF; nefropatía diabética, tos por inhibidores de ACE	Insuficiencia renal, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasemia
Antagonistas de calcio				
Dihidropiridinas	Nifedipina (larga acción)	30-60 mg(1)	Angina	Insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco de segundo o tercero grado
Fármacos diferentes de dihidropiridinas	Verapamilo (larga acción) Diltiazem (larga acción)	120-360 mg (1-2) 180-420 mg(1)	Estado ulterior MI, taquicardia supraventricular, angina	
Vasodilatadores directos	Hidralazina Minoxidilo	25-100 mg (2) 2.5-80 mg (1-2)		Enfermedad grave de arterias coronarias

selectivos. Algunos bloqueadores de esta categoría tienen actividad simpaticomimética intrínseca, pero no se sabe si ello constituye una ventaja o una desventaja global en la cardioterapia. Los bloqueadores beta sin actividad simpaticomimética intrínseca disminuyen la frecuencia de muerte repentina, mortalidad global e infarto recurrente del miocardio. En individuos con CHF se ha demostrado que los bloqueadores beta aminoran los peligros de hospitalización y mortalidad. El carvedilol y el labetalol bloquean ambos receptores beta y los receptores adrenérgicos alfa periféricos. No se ha dilucidado la ventaja posible de combinar los bloqueos adrenérgicos beta y alfa para combatir la hipertensión.

**Bloqueadores adrenérgicos alfa.** A nivel postsináptico los antagonistas selectivos de adrenorreceptores alfa disminuyen la presión arterial al aminorar la resistencia vascular periférica. Constituyen antihipertensivos eficaces, solos o combinados con otros agentes. Sin embargo, en investigaciones en hipertensos no se ha demostrado que el bloqueo alfa aminore las cifras de mortalidad y morbilidad cardiovasculares o que brinde la misma protección contra CHF, respecto a otras categorías de antihipertensivos. Los agentes mencionados también son eficaces para tratar síntomas de la zona baja de vías urinarias en varones con hipertrofia prostática. Los antagonistas de adrenorreceptores alfa no selectivos se ligan a receptores postsinápticos y presinápticos y se utilizan preferentemente para tratar a individuos con feocromocitoma.

**Simpaticolíticos.** Los agonistas cx, simpáticos de acción central disminuyen la resistencia periférica al inhibir la corriente simpática de salida. Pueden ser particularmente útiles en sujetos con neuropatía autonómica que muestran grandes variaciones en la presión arterial por desnervación de barorreceptores. Entre sus inconvenientes están somnolencia, xerostomia e hipertensión de rebote al interrumpir su uso. Los simpaticolíticos periféricos aminoran la resistencia periférica y la constricción venosa al agotar la reserva de noradrenalina en las terminaciones nerviosas. Los antihipertensivos pueden ser eficaces, pero su utilidad es mermada por la hipotensión ortostática, la disfunción sexual e innumerables interacciones medicamentosas.

**Bloqueadores de conductos de calcio.** Los antagonistas de calcio disminuyen la resistencia vascular por medio del bloqueo de los i-conductos, lo que aminorá el nivel de calcio intracelular y aplaza la vasoconstricción. Constituyen un grupo heterogéneo de agentes que incluyen fármacos en las tres clases siguientes: fenilalquilaminas (verapamilo), benzodiazepinas (diltiazem) y 1,4-dihidropiridinas (similares a nifedipina). Solos o combinados con otros agentes (inhibidores de ACE, bloqueadores beta, bloqueadores adrenérgicos o,) los antagonistas de calcio aminoran eficazmente la presión arterial; sin embargo, no se sabe si la adición de un diurético a un bloqueador de calcio disminuye todavía más la presión arterial. Los efectos adversos como hiperemia facial, cefalea y edema con el empleo de dihidropiridina dependen de su potencia como dilatadores de arteriolar el edema proviene de un incremento en los gradientes de presión transcapilar, y no de la retención neta de sodio y agua.

**Vasodilatadores directos.** Disminuyen la resistencia periférica y de manera concomitante activan mecanismos que protegen la presión arterial, en particular el sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio. Por lo común, no se les considera agentes de primera línea, pero son más eficaces si se agregan a una combinación que incluya un diurético y un bloqueador beta. La hidralazina es un vasodilatador directo potente que posee acciones antioxidantes y de intensificación del óxido nítrico, y el minoxidilo es un fármaco particularmente potente, y se le usa más a menudo en individuos en insuficiencia renal que son refractarios a los demás fármacos. La hidralazina pudiera inducir un síndrome similar al lupus y los efectos adversos del minoxidilo incluyen hipertricosis y derrame pericárdico.

<sup>a</sup> En el comienzo del tratamiento son preferibles dosis menores en ancianos y combinaciones selectas de antihipertensores.

**Nota:** CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*); ACE, enzima convertidora de angiotensina.

**COMPARACIONES DE ANTIHIPERTENSORES.** Con base en la acumulación de resultados de investigaciones clínicas, los datos de metaanálisis sobre la eficacia de clases diversas de antihipertensores, sugieren que poseen efectos hipotensores esencialmente equivalentes, las siguientes seis clases principales de ellos cuando se utilizan solos: diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II, antagonistas de calcio y bloqueadores cx.. En promedio, las dosis corrientes de casi todos los antihipertensores disminuyen la presión arterial 8 a 10/4 a 7 mmHg; sin embargo, puede haber diferencias en la reactividad entre los subgrupos. Las personas más jóvenes pueden reaccionar mejor a los bloqueadores beta y los inhibidores de ACE, en tanto que aquellos que tienen más de 50 años quizás reaccionen mejor a diuréticos y antagonistas de calcio. Se observa una relación limitada entre el nivel de renina plasmática y la respuesta en la presión arterial. Los sujetos con hipertensión hiperreninémica pudieran reaccionar mejor a inhibidores de ACE y a bloqueadores del receptor de angiotensina II, que a otras clases de agentes, en tanto que los enfermos de hipertensión hiperreninémica reaccionan mejor a los diuréticos y a los antagonistas de calcio. Los afroestadounidenses hipertensos tienden a mostrar hiperreninemia y pueden necesitar dosis mayores de ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina II que los individuos de raza blanca, para control tensional óptimo, aunque dicha diferencia queda anulada cuando se combinan los agentes mencionados con un diurético. Los bloqueadores beta al parecer también son menos eficaces que los diuréticos tiazídicos en la etnia afroestadounidense y otras.

En diversas investigaciones en seres humanos se ha evaluado la posibilidad de que las distintas clases de antihipertensores brinden efectos protectores en el árbol cardiovascular y los riñones, que no sean totalmente explicados por su capacidad hipotensora. Los inhibidores de ACE pudieran tener ventajas particulares más allá del control tensional, para disminuir los "puntos finales" del aparato cardiovascular y de riñones. Los inhibidores de ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina II disminuyen la proteinuria y retardan la progresión de la insuficiencia renal en nefrópatas diabéticos y no diabéticos. El efecto renoprotector de tales agentes en comparación con otros antihipertensores es menos obvio en rangos más bajos de presión arterial. En hipertensos y en normotensos los inhibidores de ACE mejoran los síntomas y el peligro de fallecimiento por CHF y también la morbilidad y la mortalidad en el individuo que ha sufrido un infarto del miocardio. Se han observado, asimismo, con el empleo de los bloqueadores del receptor de angiotensina II, beneficios similares en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en sujetos con CHF. Los inhibidores de ACE brindan mayor protección coronaria que los bloqueadores de los canales del calcio, en tanto que estos últimos protegen más contra el accidente vascular cerebral que los inhibidores mencionados o los bloqueadores beta.

En muchas personas con hipertensión e insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, diastólica o de ambos tipos, se recomienda utilizar diuréticos, inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina II y los bloqueadores beta para mejorar la supervivencia. La presión arterial óptima que debe alcanzarse en individuos en insuficiencia cardíaca no se ha definido,- sin embargo, un objetivo razonable sería la presión más baja que no conlleve signos de deficiencia de riego sanguíneo.

En un resumen reciente se compararon los resultados de 15 grandes investigaciones clínicas, sobre los efectos del tratamiento antihipertensor con diferentes clases de agentes, en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En 13 de los estudios en cuestión la incidencia de problemas cardiovasculares agudos fue similar entre los grupos de tratamiento, y en los dos estudios restantes la diferencia apenas si alcanzó significación importante. Es posible que las diferencias farmacodependientes en los resultados cardiovasculares sean mínimas en los estudios grandes mencionados, por factores como la deserción de pacientes, "cruzamiento" no planeado de individuos entre uno y otro grupos, e insuficiente potencia estadística para detectar diferencias de subgrupos. Sin embargo, se advierte que los más grandes efectos protectores en árbol cardiovascular y riñones de los antihipertensivos dependen del control adecuado de la hipertensión que ellos logran.

**OBJETIVOS DE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSORA EN LA PRESIÓN ARTERIAL.** Con base en datos de investigaciones clínicas, la máxima protección contra la combinación de puntos finales cardiovasculares se logra con presiones menores de 135 a 140 mmHg en lo que toca a la sistólica y <80 a 85 mmHg en lo referente a la diastólica. Sin embargo, el tratamiento no ha aminorado el riesgo de enfermedades cardiovasculares que priva a nivel de personas no hipertensas. En diabéticos, personas con CHD, nefropatías crónicas o que tienen otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicionales, habría que plantear objetivos tensionales más intensivos para control de la presión arterial (como la presión arterial <130/80 mmHg medida en el consultorio o en una clínica). En diabéticos, el control eficaz de la presión arterial aminora el peligro de hechos cardiovasculares agudos y muerte, así como el peligro de enfermedad microvascular (nefropatía, retinopatía). La disminución de riesgos es mayor en diabéticos que en no diabéticos.

Para alcanzar los objetivos tensionales recomendados, la mayoría de hipertensos necesitarán recibir más de un fármaco. A menudo se necesitan tres medicamentos o más en los diabéticos y en los que tienen insuficiencia renal. En el caso de casi todos los agentes la disminución de la presión con dosis que son la mitad de las corrientes es

solo 20% menos, en promedio, que con las dosis corrientes. Las combinaciones adecuadas de agentes con las dosis menores pudieran tener efectos aditivos o casi aditivos en la presión arterial, con una menor incidencia de reacciones adversas.

A pesar de preocupaciones teóricas en cuanto a disminuir la corriente sanguínea en cerebro, coronarias y riñones con la administración intensiva de antihipertensos, en investigaciones en seres humanos no se han observado pruebas de un fenómeno de "curva J", es decir, con las disminuciones tensionales alcanzadas en la práctica clínica al parecer no existe un umbral inferior para que se agrave el riesgo cardiovascular. Incluso en personas con hipertensión sistólica aislada, la disminución ulterior de la diastólica no es lesiva. Sin embargo, es escasa la información en cuanto a la razón de riesgo/beneficio de los antihipertensos en sujetos mayores de 80 años, y en dicha población, quizás convenga disminuir poco a poco la presión hacia niveles menos agresivos de control buscados.

El término *hipertensión resistente* incluye a sujetos con presiones persistentes mayores de 140/90 mmHg a pesar de recibir tres o más antihipertensos que incluyen un diurético, en combinación razonable y en dosis completas. La hipertensión resistente o difícil de controlar es menos frecuente en personas >60 años que en individuos más jóvenes. La hipertensión resistente pudiera depender de "seudoresistencia" (en el consultorio, presiones altas y en el hogar presiones más bajas), falta de cumplimiento del tratamiento, causas identificables de hipertensión (incluidos obesidad y consumo excesivo de bebidas alcohólicas) y el uso de muy diversos fármacos que se adquieren con receta o sin ella (cuadro 241-3). En raras ocasiones, la pseudohipertensión en ancianos pudiera depender de la incapacidad de medir con toda exactitud la presión arterial en arterias fuertemente escleróticas. El problema lo sugiere el hecho de que el pulso radial siga siendo palpable a pesar de la oclusión de la arteria humeral por el manguito (maniobra de Osler). La presión arterial real puede evaluarse por medición intraarterial directa. La evaluación de individuos con hipertensión resistente debe incluir la medición seriada de la presión en el hogar, para saber si las presiones medidas en el consultorio representan la presión usual. Hay que emprender una evaluación más extensa en busca de la forma secundaria de hipertensión, si no se identifica otra explicación de la resistencia hipertensora.

**URGENCIAS HIPERTENSORAS.** En Estados Unidos es probable que la disponibilidad amplia de antihipertensores haya disminuido el número de sujetos que acuden por primera vez al médico con "niveles de crisis tensional". Muchos de los enfermos que acuden por primera vez con hipertensión intensa la tienen desde mucho tiempo atrás (crónica), y en ausencia de daño agudo de órgano terminal, la disminución precipitada de la presión puede acompañarse de morbilidad notable y es mejor no hacerla de esa manera. El elemento clave para el tratamiento fructífero de la hipertensión grave es diferenciar una crisis, de una urgencia hipertensora. El grado de daño del órgano efector y no el nivel de la sola presión es el elemento que rige la rapidez con que debe disminuirse la presión arterial. Los cuadros 241-9 y 241-10 incluyen diversas urgencias de tipo hipertensor y las terapias recomendadas.

La *hipertensión maligna* es un síndrome que incluye el incremento repentino de la presión arterial en un sujeto con hipertensión primaria o que depende del comienzo repentino del alza tensional en una persona que era normotensa. El nivel absoluto de la presión no tiene tanta importancia como la rapidez con que aumenta. En lo que toca al aspecto histopatológico, dicho síndrome se acompaña de vasculitis necrosante difusa, trombos arteriales y depósito de fibrina en paredes de arteriolas. Se ha observado necrosis fibrinolítica en las arteriolas de riñones, encéfalo, retina y otros órganos. En lo tocante a su aspecto clínico, el síndrome se identifica por la retinopatía progresiva (espasmo arteriolar, hemorragias, exudados y edema de la papila), deterioro de la función renal con proteinuria, anemia hemolítica microangiopática y encefalopatía. En los pacientes en cuestión, entre las preguntas de anamnesis deben estar aquellas relacionadas con el consumo de inhibidores de monoaminoxidasa y productos excitantes como la cocaína y las anfetaminas.

#### CUADRO 241-9 FÁRMACOS PARENTERALES PREFERIDOS EN URGENCIAS HIPERTENSORAS ESCOGIDAS

<b>Encefalopatía hipertensora</b>	<b>Nitroprusiato, nicardipina, labetalol</b>
<b>Hipertensión maligna (cuando está indicada la administración IV)</b>	<b>Labetalol, nicardipina, nitroprusiato, enalaprilat</b>
<b>Accidente vascular cerebral</b>	<b>Nicardipina, labetalol, nitroprusiato</b>
<b>Infarto del miocardio/angina inestable</b>	<b>Nitroglicerina, nicardipina, labetalol, esmolol</b>
<b>Insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo</b>	<b>Nitroglicerina, enalaprilat, diuréticos con acción en asa de Henle</b>
<b>Disección aórtica</b>	<b>Nitroprusiato, esmolol, labetalol</b>
<b>Crisis adrenérgica</b>	<b>Fentolamina, nitroprusiato</b>
<b>Hipertensión en posoperatorio</b>	<b>Nitroglicerina, nitroprusiato, labetalol, nicardipina</b>
<b>Preeclampsia/eclampsia del embarazo</b>	<b>Hidralazina, labetalol, nicardipina</b>

**Fuente:** con autorización de DG Vidt, en S Oparil, MA Weber (eds): *Hypertension*, 2d ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

Antihipertensor	Dosis intravenosa
Nitroprusiato	<b>Inicial:</b> 0.3 (ug/kg)/min; <b>usual:</b> 2-4 (ug/kg)/min; <b>máxima:</b> 10 (ug/kg)/min; durante 10 min
Nicardipina	<b>Inicial</b> 5 mg/h; ajustar en incrementos de 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; dosis máxima, 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min hasta llegar a 300 mg o 20 mg en un lapso de 2 min para seguir con 40-80 mg a intervalos de 10 min hasta un total de 300 mg
Enalaprilat	Dosis usual, 0.625-1.25 mg en un lapso de 5 min cada 6-8 h; dosis máxima, 5 mg/dosis
Esmolol	<b>Inicial:</b> 80-500 ug/kg en un lapso de 1 min para seguir con 50-300 (ug/kg)/min
Fentolamina	5-15 mg por vía endovenosa rápida
Nitroglicerina	<b>Inicial:</b> 5 ug/min para ajustar en incrementos de 5 ug/min a intervalos de 3-5 min; si no surge respuesta con 20 ug/recurrir a incrementos de 10-20 ug/min
Hidralazina	10-50 mg a intervalos de 30 min

<sup>a</sup>Se necesita la medición constante de la presión arterial. Se comenzará con la dosis menor. Las dosis e intervalos ulteriores de administración se ajustarán a la respuesta de la presión arterial y la duración del agente específico.

Es importante disminuir de manera rápida la presión arterial en sujetos con encefalopatía hipertensora, pero existen riesgos inherentes de las medidas francamente agresivas. En individuos hipertensos, los límites superior e inferior de la autorregulación de la corriente sanguínea cerebral cambian a niveles mayores de presión y la disminución rápida de la presión a niveles por debajo del límite inferior de autorregulación pudieran desencadenar isquemia o infartos cerebrales como consecuencia de disminución de la corriente encefálica. La corriente renal y coronaria también puede disminuir con tratamiento francamente intensivo e inmediato. El objetivo inicial de la terapia es disminuir la presión arterial media, a cifras que no excedan de 25% en término de minutos a 2 h, o que la presión quede en límites de 160/100 a 110 mmHg; ello puede lograrse con nitroprusiato por vía intravenosa (IV), vasodilatador de corta acción con un comienzo de acción rápido que permite el control de la presión arterial, minuto a minuto. El labetalol y la nicardipina parenterales también son agentes eficaces para tratar la encefalopatía por hipertensión.

En personas con hipertensión maligna sin encefalopatía ni otro problema catastrófico agudo, es preferible reducir la presión arterial en el curso de horas y no en minutos. El objetivo pudiera lograrse de manera eficaz en la fase inicial con la dosificación frecuente de agentes ingeribles de acción breve como captoprilo, clonidina o labetalol.

Los incrementos transitorios y agudos de la presión arterial que duran días o semanas suelen aparecer después de accidentes trombóticos o hemorrágicos. La autorregulación de la corriente cerebral disminuye en tejido encefálico isquémico y a veces se necesitan mayores presiones arteriales para conservar el flujo sanguíneo cerebral. No se han definido objetivos tensionales específicos en sujetos con problemas cardiovasculares agudos, pero será mejor evitar las disminuciones excesivas de la presión arterial. Con la mayor disponibilidad de mejores métodos para medir el flujo sanguíneo cerebral (tecnología de CT), están en marcha estudios para evaluar los efectos de diferentes clases de antihipertensores en la presión arterial y en el flujo cerebral después de un accidente vascular cerebral agudo. En la actualidad, en ausencia de otras complicaciones para el tratamiento inmediato (agudo), una directriz recomendada en individuos con infarto cerebral que no son candidatos para recibir trombolíticos es emprender el uso de antihipertensores sólo en aquellos con presión sistólica >220 mmHg o diastólica >130 mmHg. Si no se utilizan trombolíticos, la presión recomendada para alcanzar como objetivo es <185 mmHg para la sistólica y <110 mmHg para la diastólica. En

sujetos con accidente hemorrágico, las directrices sugeridas para emprender el uso de antihipertensores son: sistólica >180 mmHg o diastólica >130 mmHg. No hay consenso respecto al tratamiento de la hipertensión después de hemorragia subaracnoidea. Conviene la disminución cauta de la presión arterial si la presión media es >130 milímetros de mercurio.

Además del feocromocitoma, una crisis adrenérgica por exceso de catecolaminas pudiera provenir de una sobredosis de cocaína o de anfetaminas, interrupción del uso de clonidina, lesiones agudas de la médula espinal y una interacción de compuestos que contienen tiramina con los inhibidores de la monoaminoxidasa. Los pacientes en tales casos pueden ser tratados con fentolamina o nitroprusiato.

El tratamiento de la hipertensión en sujetos con disección aórtica aguda se expone en el capítulo 242 y el de la hipertensión en el embarazo, en el capítulo 7.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ADROGUE JH, MADIAS NE: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 356:1966, 2007
- ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981, 2002
- APPEL LJ et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 47:296, 2006
- BATH PMW, SPRIGGS N: Control of blood pressure after stroke. *Hypertension* 48:203, 2006
- BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 355:1955, 2000
- CASAS JP et al: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366:2026, 2005
- CHOBANIAN AV et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560, 2003
- HAAJAR IM, KOTCHEN TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 290:199, 2003
- LAW MR et al: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomized trials. *BMJ* 326:1427, 2003
- LIU W et al: Genome scan meta-analysis for hypertension. *Am J Hypertens* 17:1100, 2004
- MANCIA G: Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: Importance and limitations. *Am J Hypertens* 19:1, 2006
- MOSER M, SETANO JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 355:385, 2006
- PICKERING TG et al: Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 355:2368, 2006
- STAESSEN JA et al: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 21:1055, 2003
- WU J et al: A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hypertens* 18:935, 2005

La aorta es el conducto a través del cual la sangre expulsada por el ventrículo izquierdo es distribuida al árbol arterial general. En los adultos mide aproximadamente 3 cm de diámetro en su origen, 2.5 cm en la porción descendente en el tórax y de 1.8 a 2 cm en el abdomen. La pared aórtica consiste en una íntima fina compuesta de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una lámina elástica interna; una gruesa túnica media, compuesta de células musculares lisas y una matriz extracelular, y una adventicia, compuesta fundamentalmente por tejido conjuntivo que encierra los vasos vasculares y los nervios vasculares. Además de su función de conducto y de sus propiedades viscoelásticas y de distensibilidad, también actúa a manera de amortiguador. La aorta se distiende durante la sístole para albergar parte del volumen sistólico, y retrocede en la diástole, con lo que la sangre sigue fluyendo hacia la periferia. A consecuencia de su continua exposición a una elevada presión pulsátil y a la fricción, la aorta es especialmente proclive a las lesiones y enfermedades relacionadas con traumatismos mecánicos (cuadro 242-1). La aorta es también más propensa a romperse que cualquier otro vaso, especialmente en caso de dilatación aneurismática, debido a que la tensión de su pared, según la ley de Laplace (es decir, la tensión es proporcional al producto de la presión y el radio), estaría incrementada.

## ANEURISMA AORTICO

El aneurisma es la dilatación patológica de un segmento de un vaso sanguíneo. El aneurisma verdadero afecta a las tres capas del vaso y se distingue del *seudoaneurisma* en que en este último están alteradas las capas íntimas y media y la dilatación está rodeada sólo por la adventicia, y a veces por un coágulo perivascular. Los aneurismas también se pueden clasificar por su

aspecto macroscópico. Los *aneurismas fusiformes* afectan a toda la circunferencia del segmento vascular, originando una lesión dilatada difusa. Por el contrario, los *aneurismas sacciformes* sólo afectan a una porción de la circunferencia, y son una evaginación de la pared vascular. Los aneurismas aórticos se clasifican también según su localización en abdominales y torácicos. Los aneurismas de la aorta torácica descendente se suelen prolongar en aneurismas infradiaphragmáticos y se denominan *aneurismas aórticos toracoabdominales*.

## ETIOLOGÍA

Los aneurismas de aorta son consecuencia de cuadros que degradan la síntesis u originan anomalías de los componentes estructurales de la pared de la aorta, como son la elastina y el colágeno. Las causas de los aneurismas podrían dividirse en forma general en: enfermedades degenerativas, trastornos hereditarios o del desarrollo, infecciones, vasculitis y traumatismos (cuadro 242-1). La inflamación, la proteólisis y el estrés parietal-mecánico contribuyen a los procesos degenerativos que caracterizan a muchos de los aneurismas de la aorta abdominal y de la aorta torácica descendente. Ellos son mediados por linfocitos B y T, macrófagos, citocinas inflamatorias y metaloproteínas de matriz que degradan elastina y colágeno y alteran la potencia tensil y la capacidad de la aorta para "soportar" la distensión pulsátil. El cuadro histopatológico que surge denota la destrucción de la elastina y del colágeno, disminución del músculo de fibra lisa en la aorta, "penetración" de vasos de neoformación e inflamación. Entre los factores que acompañan a los aneurismas degenerativos están envejecimiento, tabaquismo, hipercolesterolemia, ser varón y antecedente familiar de aneurismas de aorta.

La patología más común relacionada con aneurismas aórticos degenerativos es la *ateroesclerosis*. Muchos pacientes con aneurismas aórticos padecen factores de riesgo coexistentes de ateroesclerosis (cap. 235), sí como ateroesclerosis en otros vasos sanguíneos.

El término *necrosis quística de la media* se emplea para describir la degeneración del colágeno y las fibras elásticas de la túnica media de la aorta, así como la pérdida de células de la media, que son reemplazadas por múltiples grietas de material mucoide. Es característico que la necrosis quística de la media afecte a la aorta proximal, provocando debilidad y dilatación circumferencial, e induzca el desarrollo de aneurismas fusiformes que afectan a la aorta ascendente y a los senos de Valsalva. El trastorno prevalece especialmente en sujetos con síndrome de Marfan, o Ehlers-Danlos de tipo IV (cap. 357), hipertensión, válvula aórtica bicúspide congénita y síndromes familiares de aneurisma de aorta torácica. En ocasiones se manifiesta por un cuadro aislado en individuos sin otro trastorno manifiesto.

En 20% de los pacientes hay "agrupamiento" familiar de aneurismas aórticos, lo cual sugiere que la enfermedad tiene un origen hereditario. Se ha dicho que en algunos casos de los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos tipo IV intervienen mutaciones de genes que codifican la fibrilina 1 y el procolágeno de tipo III, respectivamente. El análisis de ligamiento ha identificado loci en los cromosomas 5q13-14, 11q23.3-q24 y 3p24-25 en algunas familias, aunque no se han descrito los alelos específicos.

Entre las causas infecciosas de los aneurismas aórticos están sífilis, tuberculosis y otras infecciones bacterianas. La *sífilis* (cap. 162) es una causa relativamente infrecuente de aneurisma aórtico. La periaortitis y la mesoaortitis sifilíticas dañan las fibras elásticas, con lo que la pared aórtica aumenta de espesor y se debilita. Aproximadamente 90% de los aneurismas sifilíticos están localizados en la aorta ascendente y en el cayado. Los *aneurismas tuberculosos* (cap. 158) suelen afectar a la aorta torácica y son consecuencia de la extensión directa de la infección a partir de los ganglios linfáticos hilares o los abscesos vecinos, o bien por siembra bacteriana. La destrucción granulomatosa de la capa media provoca que la pared aórtica pierda elasticidad. Un *aneurisma micótico* es una lesión poco frecuente que se produce a consecuencia de las infecciones estafilocócicas, estreptocócicas o salmonelosásicas de la aorta, habitualmente sobre una placa ateroesclerótica. Estos aneurismas suelen ser sacciformes. Los hemocultivos suelen ser positivos y revelan el agente causal.

Las vasculitis que se relacionan con aneurismas aórticos son la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes, que pueden provocar aneurismas del cayado aórtico y de la aorta torácica descendente. Las espondiloartropatías, como la espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, policondritis recidivante y síndrome de Reiter, se asocian a dilatación de la aorta ascendente. El síndrome de Behcet (cap. 320) causa aneurismas torácicos y abdominales. Los *aneurismas traumáticos* pueden desarrollarse como consecuencia de traumatismo torácico penetrante o no penetrante, y a menudo afectan a la aorta descendente, por debajo de la inserción del ligamento ar-

**CUADRO 242-1 ENFERMEDADES DE LA AORTA: CAUSAS Y FACTORES COEXISTENTES**

### Aneurisma aórtico

#### Degenerativo/ateroesclerótico

Envejecimiento

Tabaquismo

Pertenecer al sexo masculino

Antecedente familiar

#### Necrosis quística de la capa media

Síndrome de Marfan

Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV

Origen familiar

Válvula aórtica bicúspide

#### Dissección crónica de la aorta

Causas infecciosas (véase más adelante)

#### Traumatismo

### Síndromes aórticos agudos (dissección, hematoma intramural agudo, úlcera ateroesclerótica penetrante)

Ateroesclerosis

Necrosis quística de la capa media (véase antes)

Hipertensión

Vasculitis (véase más adelante)

Embarazo

Traumatismo

### Oclusión aórtica

#### Ateroesclerosis

#### Tromboembolia

### Aortitis

#### Vasculitis

Arteritis de Takayasu

Arteritis de células gigantes

#### Enfermedades reumáticas

Espondiloartropatías con positividad de HLA-B27

Síndrome de Behcet

Síndrome de Cogan

#### Fibrosis retroperitoneal idiopática

#### Infecciosas

Sífilis

Tuberculosis

#### Micóticas (causadas por *Salmonella*, estafilococos, estreptococos u hongos)

**1564** terioso. La disección crónica de la aorta se acompaña de debilitamiento de la pared de dicho vaso, que culmina a veces en la aparición de la dilatación aneurismática.

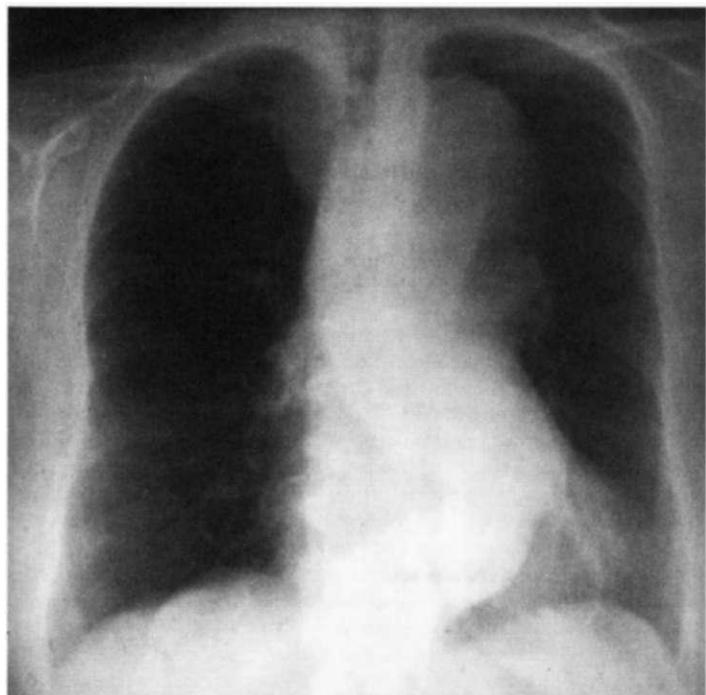
#### ANEURISMAS DE LA AORTA TORACICA

Las manifestaciones clínicas y la evolución espontánea de los aneurismas de la aorta torácica dependen de su localización. La necrosis quística de la media es la causa más frecuente de aneurisma de la aorta ascendente, mientras que la ateroesclerosis lo es de los aneurismas del cayado y de la aorta torácica descendente. El promedio de crecimiento de los aneurismas torácicos oscila entre 0.1 y 0.2 cm por año. Los aneurismas de la aorta torácica que surgen en el síndrome de Marfan o la disección aórtica pueden expandirse con enorme rapidez. El peligro de rotura guarda relación con el tamaño del aneurisma y la presencia de síntomas y varfía, en promedio, 2 a 3% al año en el caso de los aneurismas de la aorta torácica menores de 4.0 cm de diámetro, hasta 7% al año para los que tienen más de 6 cm de diámetro. Una gran parte de los aneurismas de la aorta torácica son asintomáticos. Sin embargo, la compresión o erosión de los tejidos adyacentes puede provocar síntomas como dolor torácico, disnea, tos, disfonía o disfagia. La dilatación aneurismática de la aorta ascendente puede provocar insuficiencia cardiaca congestiva por insuficiencia aórtica y la compresión de la vena cava superior, congestión de la cabeza, cuello y brazos.

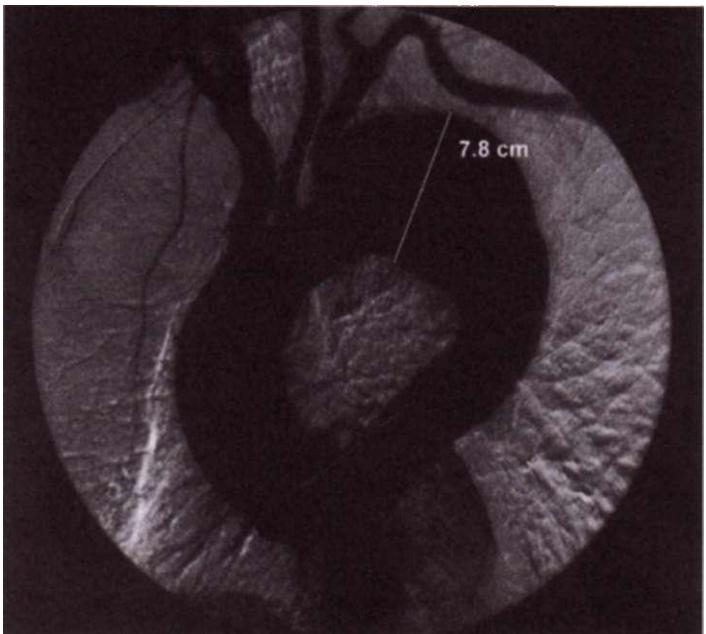
**0** La radiografía de tórax puede ser la primera prueba en sugerir el diagnóstico de aneurisma de aorta torácica (fig. 242-1). Los hallazgos comprenden ensanchamiento mediastínico y desplazamiento o compresión de la tráquea o bronquio principal izquierdo. Para valorar la aorta ascendente proximal y la aorta torácica descendente se puede emplear la ecocardiografía bidimensional, y en especial la ecocardiografía transesofágica. Métodos sensibles y específicos para evaluar los aneurismas de la aorta torácica y el ataque de sus ramas (fig. 242-2) son la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) con medio de contraste, la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) y la aortografía cruenta corriente. En individuos asintomáticos con aneurismas demasiado pequeños como para justificar una intervención quirúrgica, habrá que realizar métodos incruentos que incluyan CT con medio de contraste o MRI, cuando menos cada seis a 12 meses, para vigilar la expansión.

#### 0 ANEURISMAS DE LA AORTA TORACICA

Los pacientes con aneurismas de aorta torácica, y especialmente aquéllos con síndrome de Marfan e indicios de dilatación de la raíz aórtica, deben recibir tratamiento bloquea-



**FIGURA 242-1.** Radiografía de tórax de un paciente con aneurisma de la aorta torácica.



**FIGURA 242-2.** Aortografía que muestra un gran aneurisma fusiforme de la aorta torácica descendente.

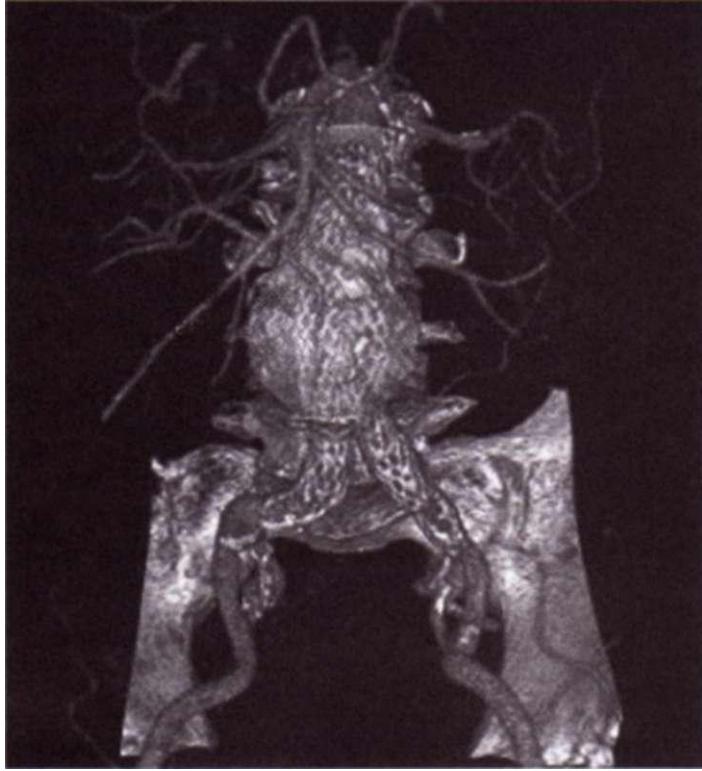
dor beta a largo plazo. Se debe administrar tratamiento médico adicional, según sea necesario, con el fin de controlar la hipertensión. En pacientes con aneurismas sintomáticos de aorta torácica y en aquéllos en los que el diámetro de la aorta supere 5.5 o 6 cm o se haya incrementado en >1 cm por año se debe considerar el tratamiento quirúrgico con implante de un injerto. En los casos con síndrome de Marfan se debe considerar la intervención quirúrgica en los aneurismas de la aorta torácica de más de 5 centímetros.

#### ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

Los aneurismas de la aorta abdominal son más frecuentes en varones y su incidencia aumenta con la edad. Puede haber aneurismas de la aorta abdominal >4.0 cm en 1 a 2% de los varones de más de 50 años. Al menos 90% de los aneurismas de aorta abdominal mayores de 4.0 cm presentan ateroesclerosis, y la mayoría de ellos están situados por debajo de las arterias renales. El pronóstico depende del tamaño del aneurisma y de la gravedad de las enfermedades asociadas en las arterias coronarias y cerebrales. El riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma. El riesgo de rotura de los aneurismas con un diámetro inferior a 5 cm es de 1 a 2% a los cinco años, mientras que el de aquéllos con un diámetro mayor de 5 cm alcanza 20 a 40%. La formación de un trombo mural en el interior del aneurisma predispone a embolia periférica.

Por lo general, un aneurisma abdominal no produce síntomas y suele detectarse durante una exploración de rutina como una masa palpable, pulsátil y no dolorosa, o constituye un hallazgo radiológico o ecográfico casual en un estudio realizado por otras razones. Sin embargo, a medida que los aneurismas de la aorta abdominal se expanden, pueden volverse dolorosos. Algunos pacientes pueden percibir fuertes pulsaciones en el abdomen, y otros dolor torácico, lumbar o en el escroto. El dolor por aneurisma anuncia su rotura, y es una urgencia médica. Lo más frecuente es que la rotura se produzca sin previo aviso y siempre amenaza la vida. Raras veces la presencia de escapes pueden ocasionar dolor intenso espontáneo y a la palpación. En la rotura, que requiere una intervención quirúrgica urgente, se producen dolor agudo e hipotensión.

La radiografía abdominal puede mostrar el borde calcificado del aneurisma. Sin embargo, aproximadamente 25% de los aneurismas no están calcificados y no pueden verse en la radiografía simple. La ecografía de abdomen puede delimitar las dimensiones transversales y longitudinales del aneurisma de la aorta abdominal, así como revelar trombosis mural. La ecografía de abdomen es útil para la medición seriada del tamaño del aneurisma y puede emplearse para examinar a enfermos con riesgo de aneurisma aórtico, como son los que tienen hermanos afectados, ateroesclerosis periférica o aneurismas de las arterias periféricas. En un estudio grande, el



**FIGURA 242-3.** Angiografía con tomografía computadoraizada que muestra un aneurisma fusiforme de la aorta abdominal que ha sido corregido por medio de una endoprótesis bifurcada.

examen ecográfico en varones de 65 a 74 años de edad se correlacionó con reducción de 42% en el riesgo de muerte por aneurisma. La CT con medio de contraste y la MRI son métodos precisos e incruentos para identificar el sitio y el tamaño de los aneurismas de aorta abdominal y planear una reparación endovascular o quirúrgica abierta (fig. 242-3). Para examinar a los pacientes con aneurisma elegibles para cirugía casi siempre se emplea la aortografía con medio de contraste, procedimiento que conlleva un pequeño riesgo de complicaciones del tipo de hemorragia, reacciones alérgicas y ateroembolias. Como la presencia de coágulos murales puede reducir el tamaño de la luz, en la aortografía se puede infravalorar el diámetro del aneurisma.

## ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

La resección quirúrgica y sustitución por un injerto está indicada ante un aneurisma de aorta abdominal de cualquier tamaño que se expanda con rapidez o produzca síntomas. En los aneurismas asintomáticos se recomienda la cirugía si el diámetro supera 5.5 cm. En ensayos clínicos con asignación al azar realizados con pacientes con aneurismas de aorta abdominal de menos de 5.5 cm no hubo diferencia en la mortalidad a largo plazo (cinco a ocho años) entre los pacientes a los que se les realizó un seguimiento ecográfico y los sometidos a reparación quirúrgica programada del aneurisma. Por lo tanto, en los aneurismas pequeños (<5 cm), una alternativa a la cirugía inmediata es el seguimiento periódico e incruento. Para pacientes escogidos se cuenta con la colocación percutánea de endoprótesis endovasculares en injerto (fig. 242-3) para tratar aneurismas infrarrenales de la aorta abdominal, y conllevan un número menor de complicaciones a corto plazo pero una mortalidad similar a largo plazo a la de la reconstrucción quirúrgica abierta.

En los pacientes elegibles para cirugía es esencial realizar una cuidadosa valoración cardiaca y médica general (seguida del tratamiento correcto de la afección asociada). La enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar, diabetes y edad avanzada aumentan el riesgo quirúrgico. Los bloqueadores adrenérgicos beta disminuyen la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares perioperatorias. Con la evaluación cardiaca preoperatoria hecha de manera cuidadosa y la atención posoperatoria, la cifra de mortalidad quirúrgica es de 1 a 2%. Después de rotura aguda, la cifra de mortalidad de una operación de urgencia es de 45 a 50%. Una de las técnicas más recientes es la reparación endovascular con colocación de endopró-

tesis, pero hoy día se acompaña de un índice de mortalidad de aproximadamente 40 por ciento.

## SÍNDROMES AÓRTICOS AGUDOS

Los cuatro síndromes aórticos agudos más importantes son rotura de la aorta (ya descrito), disección de ese gran vaso, hematoma intramural y úlcera ateroesclerótica penetrante. La disección aórtica se debe al desgarro circumferencial o, con menor frecuencia, transversal de la íntima, habitualmente en la pared lateral derecha de la aorta ascendente, donde es mayor la fricción hidráulica. Otra localización frecuente es la aorta torácica descendente, justo por debajo del ligamento arterioso. El fenómeno inicial es un desgarro primario de la íntima con disección secundaria de la media o una hemorragia de la media que diseca la íntima y la rompe. El flujo aórtico pulsátil diseca a lo largo de las láminas elásticas de la aorta y crea una falsa luz. La disección suele propagarse distalmente hacia la aorta descendente y sus ramas principales, pero también puede hacerlo en sentido proximal. La propagación distal puede ser limitada o frenada por la placa ateroesclerótica. En algunos casos surge una separación distal de la íntima como fenómeno secundario, con lo cual hay una reentrada de sangre desde el interior falso al verdadero.

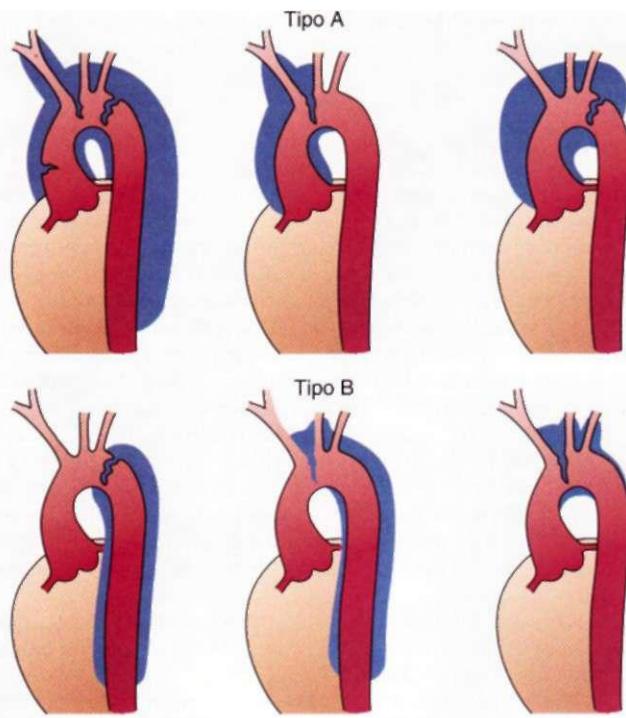
Se conocen, como mínimo, dos variantes patológicas y radiológicas importantes de la disección aórtica: hematoma intramural sin colgajo de íntima, y úlcera ateroesclerótica penetrante. Según expertos, el hematoma intramural agudo es consecuencia de la rotura de los vasos vasculares, con penetración de sangre en la pared de la aorta. Muchos de estos cuadros se manifiestan en la aorta torácica descendente. Los hematomas intramurales agudos a veces evolucionan hasta la disección y la rotura. Las úlceras ateroescleróticas penetrantes son causadas por erosión de una placa, que abarca la capa media de la aorta; suelen ser localizadas, y no se acompañan de propagación extensa. Se localizan fundamentalmente en las porciones media y distal de la aorta torácica descendente y se acompañan de aterosclerosis diseminada. La úlcera puede erosionar más allá del borde de la íntima, causar un hematoma de la media y progresar hasta la formación de un falso aneurisma o la rotura de la aorta.

Se han creado algunos esquemas de clasificación de las disecciones de la aorta torácica. DeBakey *et al* clasificaron las disecciones como: tipo I, en el que el desgarro de la íntima se localiza en la aorta ascendente pero también afecta a la aorta descendente; tipo II, en el que la disección se limita a la aorta ascendente, y tipo III, en el que el desgarro de la íntima se localiza en la zona descendente con una propagación distal de la disección (fig. 242-4). Según otra clasificación (Stanford), el tipo A se caracteriza por una disección que afecta a la aorta ascendente (disección proximal), mientras que el tipo B se limita a la aorta descendente (disección distal). Desde el ángulo de la terapia, son más prácticos y útiles las clasificaciones de las disecciones aórticas y los hematomas intramurales en tipo A o B porque los tipos I y II de DeBakey se tratan en forma similar.

Los factores que predisponen a la disección aórtica son la hipertensión arterial, que coexiste en 70% de los pacientes, y la necrosis quística de la media. La disección aórtica es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con síndrome de Marfan (cap. 357), y puede afectar de manera similar a los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos. La incidencia también aumenta en individuos con aortitis inflamatoria (p. ej., la arteritis de Takayasu o la de células gigantes); anomalías congénitas de la válvula aórtica (como válvula bicusíspide), coartación de la aorta y antecedente de traumatismo de dicho gran vaso. Además, aumenta el peligro de disección en mujeres por lo demás normales, en el tercer trimestre del embarazo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La máxima incidencia se produce en el sexto y séptimo decenios de la vida. El padecimiento es más frecuente en varones, en proporción de 2:1 respecto a las mujeres. Las presentaciones de la disección aórtica y sus variantes son las consecuencias del desgarro de la íntima, el hematoma que diseca, oclusión de las arterias afectadas y compresión de los tejidos vecinos. La disección aórtica aguda se presenta con dolor de instauración brusca (cap. 13), que a menudo se describe como muy intenso y desgarrador, asociado a diaforesis. El dolor puede localizarse en la cara anterior o posterior del tórax, con frecuencia en la región interescapular, y habitualmente se desplaza con la propagación de la disección. Otros síntomas son síncope, disnea y debilidad. Los hallazgos al explorar pueden comprender hipertensión o hipotensión, desaparición del pulso, insuficiencia aórtica, edema pulmonar y signos neurológicos de



**FIGURA 242-4. Clasificación de las disecciones aórticas.** Clasificación de Stanford: los esquemas superiores muestran las disecciones de tipo A que afectan a la aorta ascendente, con independencia del lugar del desgarro y de la extensión distal; las disecciones de tipo B (abajo) afectan al cayado, a la aorta descendente, o ambos, pero no a la porción ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección de tipo I afecta a la aorta ascendente y descendente (*arriba a la izquierda*); la de tipo II se limita a la porción ascendente o el cayado, sin afectación de la descendente (*arriba en el centro y a la derecha*); la de tipo III sólo afecta a la porción descendente (*abajo a la izquierda*). [Tomado de DC Miller, en RM Doroghazi, EE Slater (eds): *Aortic Dissection*. New York, McGraw-Hill, 1983, reproducción autorizada.]

obstrucción de la arteria carótida (hemiparálisis, hemianestesia) o de isquemia medular (paraplejía). Se han observado también isquemia intestinal, hematuria e isquemia miocárdica. Estas manifestaciones clínicas reflejan las complicaciones que se producen cuando la disección obstruye las arterias importantes. Además, las manifestaciones clínicas pueden ser consecuencia de compresión de estructuras adyacentes (como los ganglios cervicales superiores, vena cava superior, bronquios y esófago) por el aneurisma disecante expansivo y comprenden el síndrome de Horner, síndrome de la vena cava superior, disfonía, disfagia y afección de las vías respiratorias. En la lesión del tipo A con disección retrógrada pueden aparecer hemopericardio y taponamiento cardiaco. La insuficiencia aórtica aguda es una complicación importante y frecuente (más de 50%) de la disección proximal. Es el resultado de un desgarro circunferencial que ensancha la raíz aórtica o de una rotura del anillo por un hematoma disecante que desgarra una o varias hojuelas o las desplaza por debajo de la línea de cierre. Entre los signos de insuficiencia aórtica figuran los pulsos saltones, aumento de la presión diferencial, un soplido diastólico que con frecuencia se irradia al borde esternal derecho y signos de insuficiencia cardiaca congestiva. La manifestación clínica depende de la gravedad de la insuficiencia.

En las disecciones que afectan a la aorta ascendente, la radiografía de tórax suele mostrar un ensanchamiento del mediastino superior. También puede haber derrame pleural (generalmente izquierdo). El derrame por lo regular es serosanguinolento y no indica rotura a menos que se acompañe de hipotensión y descenso del hematocrito. En las disecciones de la aorta torácica descendente en la radiografía de tórax también suele observarse ensanchamiento mediastínico. Además, la aorta descendente puede aparecer más amplia que la porción ascendente. Un electrocardiograma que no muestre datos de isquemia ayuda a distinguir la disección aórtica de un infarto de miocardio. Rara vez la disección afecta al orificio coronario derecho o izquierdo y causa un infarto agudo de miocardio.

El diagnóstico de disección aórtica puede establecerse por aortografía o mediante técnicas incruentas como la ecocardiografía, la CT o la MRI. La aortografía se usa con menor frecuencia, dada la precisión de las técnicas

incruentas mencionadas. La ecocardiografía transtorácica se puede aplicar de manera sencilla y rápida, y tiene una sensibilidad global de 60 a 85% para disección aórtica. La sensibilidad en el diagnóstico de las disecciones proximales de la aorta ascendente supera 80%; sin embargo, no resulta tan útil en la disección del cayado y de la aorta torácica descendente. La ecocardiografía transesofágica exige una mayor pericia y colaboración del enfermo, pero es muy precisa en las disecciones de la aorta torácica ascendente y descendente, no así del cayado, con una sensibilidad de 98% y especificidad de 90%, aproximadamente. Además, la ecografía proporciona información importante sobre la presencia y gravedad de una insuficiencia aórtica o un derrame pericárdico. La CT y la MRI tienen una gran exactitud en el diagnóstico del colgajo de la íntima y extensión de la disección; ambas tienen una sensibilidad y una especificidad superiores a 90%. Son útiles para detectar la hemorragia intramural y úlceras penetrantes. La MRI también puede detectar el flujo sanguíneo, que ayuda a caracterizar la disección como anterograda o retrógrada. La utilidad relativa de la ecocardiografía transesofágica, la CT y la resonancia magnética depende de la disponibilidad y la experiencia de las instituciones individuales, así como de la estabilidad hemodinámica del enfermo; la CT y la MRI son, lógicamente, menos adecuadas en enfermos inestables.

## 0 DISECCIÓN AÓRTICA

El tratamiento médico debe iniciarse tan pronto como se considere el diagnóstico. El paciente debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos para monitoreo hemodinámico. Si no existe hipotensión, el tratamiento debe encaminarse a reducir la contractilidad cardíaca y la presión arterial, para así disminuir la fuerza de desgarro. Si no existe contraindicación en la disección aguda debe administrarse un bloqueador adrenérgico beta por vía parenteral, ya sea propranolol, metoprolol o esmolol, de acción corta, hasta alcanzar una frecuencia cardíaca de unos 60 latidos por minuto (lpm). Esto debe acompañarse de una infusión de nitroprusiato sódico para disminuir la presión sistólica a 120 mmHg o menos. También se ha utilizado el labetalol (cap. 242), un fármaco con acciones bloqueadoras adrenérgicas alfa y beta, como fármaco por vía parenteral para el tratamiento agudo de la disección.

Los antagonistas del calcio, verapamilo y diltiazem, se pueden emplear por vía intravenosa si no es posible utilizar el nitroprusiato o bloqueador adrenérgico beta. También se puede considerar la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme, ACE*), como enalaprilato, al bloqueador adrenérgico beta. El uso aislado de vasodilatadores directos, como diazoxido e hidralazina, está contraindicado puesto que estos fármacos pueden aumentar el desgarro hidráulico y extender la disección.

La corrección quirúrgica hecha como técnica de emergencia o urgencia es el tratamiento preferido en el caso de las disecciones agudas de la aorta ascendente y los hematomas intramurales (tipo A) y en el caso de las disecciones de tipo B complicadas, incluidas las que se caracterizan por propagación, disminución del riego por grandes ramas de la aorta, rotura inminente o dolor incesante. La cirugía supone la extirpación del colgajo de la íntima, obliteración de la falsa luz y colocación de un injerto de interposición. Si la válvula aórtica está lesionada se emplea un injerto compuesto de tubo y válvula. La mortalidad global intrahospitalaria tras el tratamiento quirúrgico en pacientes con disección aórtica es de 15 a 25%. Las causas principales de morbilidad y mortalidad perioperatoria son el infarto de miocardio, paraplejía, insuficiencia renal, taponamiento cardiaco, hemorragias y septicemia. Se han descrito resultados alentadores con la colocación de endoprótesis intraluminales en pacientes concretos con disección de tipo B. Están en fase de investigación y se utilizan en pacientes escogidos otras técnicas a través de catéter, como la fenestración de los colgajos de íntima y la colocación de endoprótesis en ramas angostadas, para mejorar la corriente a órganos que la reciben de manera deficiente. En la disección distal no complicada y estable (tipo B) se prefiere el tratamiento médico. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes tratados médicaamente con disección de tipo B es de 10 a 20%. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con disección aórtica (intervenidos o no) consiste en el control de la hipertensión y reducción de la contractilidad cardíaca utilizando bloqueadores beta con otros antihipertensivos, como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del calcio. Los enfermos con disección crónica de tipo B requieren seguimiento ambulatorio cada seis a 12 meses con CT con contraste o MRI para detectar propagación o expansión. El riesgo de complicaciones de la disección aumenta entre aquellos enfermos con síndrome de Marfan. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con disecciones tratadas es generalmente favorable con un seguimiento cuidadoso; la supervivencia a 10 años es más o menos de 60 por ciento.

## OCLUSIÓN AORTICA

### ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA OCLUSIVA CRÓNICA

La ateroesclerosis puede afectar las aortas torácica y abdominal, pero la enfermedad ateroesclerótica oclusiva crónica suele afectar la aorta abdominal distal, por debajo de las arterias renales. A menudo, la enfermedad se extiende a las arterias ilíacas (cap. 243). La claudicación afecta de manera característica a la región inferior de la espalda, nalgas y muslos, y en varones puede asociarse a impotencia (síndrome de Leriche). La gravedad de los síntomas depende del estado de las colaterales. Si el flujo colateral es suficiente puede haber obstrucción completa de la aorta abdominal sin que aparezcan síntomas de isquemia. Los signos físicos comprenden ausencia de pulsos femorales y de otros pulsos distales, bilateralmente, y la presencia de soplos audibles en el abdomen (generalmente en o por debajo de la cicatriz umbilical) y en las arterias femorales comunes. Suele observarse atrofia de la piel, pérdida del vello y frialdad en las extremidades inferiores. En los estadios avanzados de isquemia puede haber rubor cuando las piernas están bajas y palidez al levantarlas.

El diagnóstico suele establecerse por la exploración física y mediante pruebas incruentas, entre ellas la medición de las presiones en las piernas, análisis de la velocidad con Doppler y registros del volumen del pulso. La anatomía puede definirse con MRI, CT o aortografía convencional antes de la revascularización. El tratamiento endovascular u operatorio fundado en el uso de catéter está indicado en individuos con síntomas debilitantes o que limitan su modo de vida, como la claudicación, y en pacientes con isquemia crítica de la extremidad.

### OCLUSIÓN AGUDA

La oclusión aguda en la porción distal de la aorta abdominal constituye una urgencia médica, porque amenaza la viabilidad de las extremidades pélvicas; por lo común es consecuencia de un émbolo oclusivo que casi siempre proviene del corazón. En raras ocasiones surge la oclusión aguda como resultado de trombosis *in situ* de un segmento de la aorta que ya estaba fuertemente angostado.

El cuadro clínico es el de una isquemia aguda de las extremidades inferiores. Las manifestaciones habituales son dolor intenso en reposo, frialdad y palidez de las extremidades, y ausencia bilateral de los pulsos distales. El diagnóstico debe establecerse rápidamente mediante MRI, CT o aortografía. Está indicada la trombectomía o revascularización de urgencia.

## AORTITIS

La aortitis, que denota la enfermedad inflamatoria de la aorta, puede ser causada por inflamación (vasculitis) de grandes vasos como la arteritis de Takayasu o la de células gigantes, las espondiloartropatías reumáticas vinculadas con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B27, el síndrome de Behcet, la vasculitis que surge con anticuerpo citoplasmático antineutrófilo (*antineutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), el síndrome de Cogan e infecciones como sífilis, tuberculosis y salmonelosis y puede acompañarse de fibrosis retroperitoneal. La aortitis puede originar dilatación aneurismática y regurgitación de aorta, oclusión de la aorta y sus principales vasos, o síndromes aórticos agudos.

### ARTERITIS DE TAKAYASU

Esta enfermedad inflamatoria suele atacar a la aorta ascendente y el cayado de la aorta, provocando obstrucción de la aorta y sus principales arterias. La arteritis de Takayasu también se denomina *enfermedad sin pulso* por la obstrucción tan frecuente de las arterias grandes que se originan a partir de la aorta. Otras veces abarca a la aorta torácica y abdominal, obstruyendo ramas grandes como las arterias renales. También puede haber aneurismas aórticos. Desde el punto de vista anatomo-patológico es una panarteritis, caracterizada por células mononucleares y algunas células gigantes e hiperplasia pronunciada de la capa íntima, engrosamiento de las capas media y adventicia y, en la variedad crónica, obstrucción fibrótica. Esta enfermedad predomina en mujeres jóvenes de ascendencia asiática, pero también ocurre en mujeres con otros orígenes geográficos y étnicos y en varones jóvenes. En el estadio agudo puede haber fiebre, malestar general, pérdida de peso y otros síntomas generales. Es frecuente la elevación de la tasa de eritrosedimentación y la proteína C reactiva. Los estadios crónicos se manifiestan por síntomas relacionados con la obstrucción de una arteria importante, como claudicación de una extremidad superior, isquemia cerebral y síncope. Como el proceso es progresivo y no existe un tratamiento definitivo, el pronóstico suele ser desfavorable. Durante

la fase aguda se ha descrito que en algunos pacientes son eficaces los corticoides e inmunodepresores. En casos de estenosis muy graves puede ser necesaria la derivación quirúrgica.

### ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

(Véase también el cap. 319.) Esta vasculitis se da en ancianos y es más frecuente en las mujeres. Afeta fundamentalmente a las arterias de tamaño grande e intermedio. Desde el punto de vista anatomo-patológico se trata de lesiones granulomatosas focales que afectan a toda la pared arterial. Puede asociarse a polimialgia reumática. Entre las complicaciones de esta enfermedad están la oclusión de las arterias de tamaño intermedio (p. ej., las arterias temporal y oftálmica) y de las ramas principales de la aorta, así como la aparición de aortitis e insuficiencia aórtica. Los corticoides en dosis altas pueden ser eficaces si se administran precozmente.

OT  
3  
ip  
Q  
cu

### AORTITIS REUMÁTICA

La artritis reumatoide (cap. 314), la espondilitis anquilosante (cap. 318), la artritis psoriásica (cap. 318), el síndrome de Reiter (cap. 318), la policondritis recidivante y la enfermedad inflamatoria intestinal pueden asociarse a aortitis, que afecta a la porción ascendente de la aorta y puede extenderse a los senos de Valsalva, valvas mitrales y miocardio adyacente. Las manifestaciones clínicas consisten en aneurisma, insuficiencia aórtica y afección del sistema cardíaco de conducción.

0  
0  
0  
0  
0

### AORTITIS INFECCIOSA SIFILÍTICA

La aortitis infecciosa puede ser consecuencia de la invasión directa de la pared de la aorta por bacterias patógenas como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, y *Salmonella* o por hongos. Tales microorganismos originan aortitis al infectar la aorta en sitios en que están placas ateroescleróticas. Las proteasas bacterianas degradan el colágeno y la destrucción de la pared aórtica hace que se forme un aneurisma sacciforme conocido como micótico. Este tipo de aneurisma muestra predilección por la aorta abdominal a nivel suprarrenal. Las características histopatológicas de la pared de la aorta incluyen inflamación aguda y crónica, abscesos, hemorragia y necrosis. De modo típico los aneurismas micóticos afectan ancianos y atacan varones con una frecuencia tres veces mayor que a mujeres. El cuadro inicial puede ser de fiebre, sepsis, dolor retroesternal, dorsalgia o dolor abdominal; en etapa previa pudo haber alguna enfermedad diarréica. Los cultivos de sangre son positivos en la mayoría de los enfermos. Las CT e MRI son útiles para el diagnóstico de los aneurismas micóticos. El tratamiento comprende antibioticoterapia y extirpación quirúrgica de la zona afectada de aorta y revascularización de extremidades pélvicas con injertos colocados en el tejido sano.

La aortitis sifilítica es una manifestación tardía de la infección luética (cap. 162) que suele afectar la porción proximal de la aorta ascendente, especialmente a la raíz aórtica, y produce dilatación y formación de aneurismas. En ocasiones, la aortitis sifilítica puede afectar al cayado aórtico o a la aorta descendente. Los aneurismas pueden ser sacciformes o fusiformes, y casi siempre son asintomáticos, si bien la compresión y erosión de las estructuras adyacentes pueden ocasionar síntomas; también se puede producir una rotura.

La lesión inicial es una endarteritis obliterante de los vasos vasculares, especialmente localizada en la adventicia. Se trata de una respuesta inflamatoria a la invasión de la adventicia por las espiroquetas. Cuando las espiroquetas se extienden por la media, a través de los linfáticos que acompañan a los vasos vasculares, se produce la destrucción de esta capa. La destrucción del colágeno y de las fibras elásticas produce dilatación, formación de cicatrices y calcificación. Estas lesiones son las que originan el aspecto radiológico característico de calcificación lineal de la aorta ascendente.

Habitualmente, la enfermedad se presenta como un hallazgo radiológico casual en el tórax, 15 a 30 años después de la infección inicial. Los síntomas pueden estar relacionados con insuficiencia aórtica, estrechamiento de los orificios coronarios por la aortitis, compresión de las estructuras adyacentes (p. ej., del esófago) o rotura. El diagnóstico se establece por la positividad de las pruebas serológicas, es decir, reagina plasmática rápida (RPR) o la prueba de anticuerpos fluorescentes. El tratamiento consiste en penicilina y resección y reparación quirúrgicas.

### LECTURAS ADICIONALES

ASHTON HA et al: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A

- randomized controlled trial. The Multicentre Aneurysm Screening Study Group. *Lancet* 360:1531, 2002
- BARIL DT** et al: Surgery insight: Advances in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:206, 2007
- BLANKENSTEIN JD** et al: Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 352:2398, 2005
- CREAGER MA** et al (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 1st ed. Philadelphia, Saunders, 2006
- FLEMING C** et al: Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 142:203, 2005
- GRECO C** et al: Outcomes of endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vase Surg* 43:453, 2006

- HAGAN PG** et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. *JAMA* 283:897, 2000
- HIRSCH AT** et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 111:e463, 2005
- ISSELBACHER EM**: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 111:816, 2005
- LEDERLE FA** et al: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 346:1437, 2002
- UNITED KINGDOM SMALL ANEURYSM TRIAL PARTICIPANTS**: Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 346:1445, 2002
- TSAI TT** et al: Acute aortic syndromes. *Circulation* 112:3802, 2005

## 243 Enfermedades vasculares de las extremidades

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

### ENFERMEDADES ARTERIALES

#### ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica (*peripheral arterial disease*, PAD) se define como un trastorno clínico en que hay estenosis u oclusión de la aorta torácica o abdominal, o de arterias de las extremidades. La ateroesclerosis es la causa principal de PAD en personas mayores de 40 años. Otras causas comprenden trombosis, embolia, vasculitis, displasia fibromuscular, síndrome de atrapamiento, enfermedad de la adventicia quística y traumatismo. La mayor prevalencia de PAD de origen aterosclerótico se observa en el sexto y séptimo decenios de la vida. Al igual que ocurre con ateroscleróticos de los vasos coronarios y cerebrales, se advierte un mayor peligro de que surja PAD en fumadores de cigarrillos y en personas con diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión o hiperhomocisteinemia.

**Anatomía patológica.** (Véase también el cap. 235.) Las lesiones segmentarias que producen estenosis u oclusión habitualmente se localizan en las arterias de tamaño grande e intermedio. La anatomía patológica de las lesiones consiste en placas ateroscleróticas con depósitos de calcio, adelgazamiento de la media, destrucción en placas de las fibras musculares y elásticas, fragmentación de la lámina elástica interna y trombos formados por plaquetas y fibrina. Las localizaciones primarias son la aorta abdominal y las arterias ilíacas (30% de los pacientes sintomáticos), las femorales y poplíticas (80 a 90% de los casos) y los vasos más distales, incluidas las arterias tibiales y peroneas (40 a 50% de los pacientes). Las lesiones ateroscleróticas se localizan de forma preferente en los puntos de ramificación, zonas de mayor turbulencia y de mayor fricción, y lesiones de la íntima. La participación de los vasos distales es más frecuente en ancianos y en pacientes con diabetes mellitus.

**Valoración clínica.** Menos de 50% de los pacientes con angiopatía periférica (PAD) manifiesta síntomas, aunque en muchos la marcha es lenta o anormal. El síntoma más frecuente es la claudicación intermitente, que se define como dolor, calambres, entumecimiento o sensación de cansancio en los músculos; aparece con el ejercicio y desaparece con el reposo. La claudicación es distal a la localización de la lesión obstructiva. Por ejemplo, las molestias en las nalgas, caderas y muslos son causadas por lesiones aortoiliacas (síndrome de Leriche), en tanto que la claudicación de la pantorrilla aparece en pacientes con lesiones femoropoplíticas. Los síntomas son mucho más frecuentes en las extremidades inferiores que en las superiores por mayor incidencia de lesiones obstructivas en las primeras. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva grave puede aparecer isquemia crítica de la extremidad. Los pacientes presentan dolor en reposo y sensación de frialdad o entumecimiento en los pies y los dedos. A menudo estos síntomas aparecen por la noche, cuando las piernas están en posición "neutra", y mejoran cuando se colocan en declive. En la isquemia grave puede haber dolor persistente durante el reposo.

Entre los *signos exploradores* importantes de insuficiencia arterial periférica cabe citar la disminución o ausencia de pulsos distales a la obstrucción, la existencia de soplos por encima de la arteria estrechada y atrofia muscular. En las formas más graves suele haber pérdida del vello, engrosamiento de las uñas, piel lisa y brillante, disminución de la temperatura de la piel y palidez o cianosis. En pacientes con isquemia intensa de las extremidades pueden existir úlceras o gangrena. La elevación de las piernas y flexión repetida de los músculos de la pantorrilla causan palidez de la planta del pie, en tanto que cuando las piernas están en posición declive puede producir rubor secundario a la hiperemia reactiva. El tiempo necesario para que aparezca el rubor o para que se rellenen las venas del pie cuando las piernas del paciente cambian de una posición elevada a la posición declive está relacionado con la gravedad de la isquemia y con la presencia de vasos colaterales. Los enfermos con isquemia grave pueden presentar edema periférico, ya que con frecuencia mantienen las piernas en posición declive. La neuritis isquémica también puede producir entumecimiento e hiporreflexia.

**Pruebas no invasoras.** La historia clínica y exploración física suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de arteriopatía periférica. La valoración objetiva de la gravedad de la enfermedad se obtiene mediante técnicas incruentas. Es posible medir la tensión arterial sin métodos penetrantes en las extremidades, al colocar un manguito de esfigmomanómetro en los tobillos y utilizar un dispositivo Doppler para auscultar o registrar la corriente de sangre de las arterias dorsal del pie y tibial posterior. En circunstancias normales la tensión sistólica en las piernas y los brazos es similar. Por tal razón, la tensión en el tobillo puede ser un poco mayor que la que corresponde al brazo, por amplificación de la onda de pulso. En caso de estenosis hemodinámicamente importantes, disminuye la tensión sistólica en el miembro inferior. Por ese motivo, la proporción entre las presiones de arterias del tobillo y el brazo (llamada el *índice tobillo:brazo [ankle:brachial index, ABI]*) es de 1.0 o más en sujetos normales y menos de esa cifra en individuos con arteriopatía periférica; la razón menor de 0.5 es compatible con isquemia intensa.

Otros métodos no penetrantes incluyen mediciones de tensión segmentarias, registros del volumen del pulso, análisis ondulatorio Doppler de la velocidad de flujo, ecografía dúplex (que combina la modalidad B y el examen Doppler de onda de pulso); la oximetría transcutánea y métodos de esfuerzo (por lo común con una banda sin fin). La colocación de los manguios neumáticos permite cuantificar la presión sistólica en los miembros pélvicos. El hecho de detectar gradientes entre mediciones seriadas constituye una prueba de que existen estenosis hemodinámicamente significativas y el sitio en que están. Asimismo, con cada pulso disminuye el desplazamiento volumétrico en el miembro inferior y el contorno de la velocidad Doppler disminuye progresivamente cuando hay PAD notable. Se utiliza la ecografía dúplex para la captación de imágenes y la detección de lesiones estenóticas en las arterias originales y en los injertos por derivación.

La prueba de esfuerzo en la banda sin fin permite valorar objetivamente las limitaciones funcionales. La disminución del cociente entre la presión arterial sistólica del tobillo y la humeral, inmediatamente después del ejercicio, puede proporcionar información adicional para el diagnóstico de arteriopatía periférica en pacientes con síntomas y hallazgos exploratorios dudosos.

Es importante no utilizar los estudios diagnósticos corrientes, como la angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography, MRA*), la angiografía tomográfica computadorizada y la angiografía corriente con

medio de contraste, pero se practicarán antes de la posible revascularización. Cada estudio es útil para definir los contornos anatómicos que existen en la planificación de métodos de revascularización con catéter y operarios.

**Pronóstico.** La evolución natural de individuos con PAD recibe la influencia predominantemente de la extensión de las enfermedades coexistentes de arterias coronarias y vasos cerebrales. En promedio, 33 a 50% de los individuos con PAD sintomática presentan signos de arteriopatía coronaria, con base en el cuadro clínico inicial y los trazos electrocardiográficos, y más de la mitad tienen datos en la angiografía coronaria, de notable enfermedad de las arterias homónimas. Los individuos con PAD tienen una tasa de mortalidad quinquenal de 15 a 30% y un incremento de dos a seis veces en el peligro de morir por cardiopatía coronaria. Las cifras de mortalidad alcanzan su máximo en individuos con PAD más grave. La posibilidad de evolución sintomática de PAD al parecer es menor que la de fallecer por arteriopatía coronaria. En promedio, 75 a 80% de individuos no diabéticos cuyas manifestaciones iniciales son las de claudicación leve o moderada, permanecen sintomáticamente estables. En el resto de tal grupo es posible que surja deterioro, y al final 1 a 2% de dicho grupo terminarán por mostrar isquemia muy grave de la extremidad (de tipo crítico). Se ha sabido que aproximadamente 25 a 30% de los individuos con isquemia crítica de la extremidad sobreviven, aunque pierden ese miembro por amputación en término de un año. El pronóstico es peor en individuos que no abandonan el tabaquismo o que tienen diabetes mellitus.

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (PAD)

Los individuos con PAD deben ser sometidos a tratamientos que disminuyan la posibilidad de problemas cardiovasculares agudos coexistentes como infarto del miocardio y muerte, y que mejoren los síntomas de extremidades, impidan la evolución hasta llegar a la isquemia crítica y conserven la viabilidad del miembro. Es importante emprender las modificaciones de factores de riesgo y administrar fármacos antiplaquetarios para mejorar los resultados en la esfera cardiovascular. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de dejar de fumar. El médico debe asumir una tarea importante en dicha modificación del modo de vida. Los consejos y la farmacoterapia complementaria, con parches de nicotina, bupropión o vareniclina mejoran los índices de abandono del tabaquismo y aminoran la posibilidad de recidiva. Es importante controlar la tensión arterial en sujetos hipertensos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden disminuir el peligro de problemas cardiovasculares agudos en personas con PAD sintomáticas. Los bloqueadores adrenérgicos beta no empeoran la claudicación y pueden utilizarse para combatir la hipertensión, en particular en individuos que también tienen arteriopatía coronaria. La administración de estatinas contra la hipercolesterolemia es recomendable para aminorar el peligro de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte. En Estados Unidos el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* considera que la PAD equivale a una cardiopatía coronaria y recomienda tratamiento para disminuir los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) a menos de 100 mg/100 ml. Los inhibidores de plaquetas, en particular el ácido acetilsalicílico, disminuyen el peligro de problemas cardiovasculares adversos en individuos con ateroesclerosis periférica. El clopidogrel, fármaco que inhibe la agregación plaquetaria por su efecto en la unión del fibrinógeno plaquetario que depende del dióxido de adenosina, al parecer es más eficaz que el ácido acetilsalicílico para disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en personas con PAD. No hay pruebas suficientes de eficacia para reforzar el empleo sistemático de dos antiplaquetarios, es decir, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, en individuos con PAD. No está indicado el uso de la warfarina, un anticoagulante, para mejorar los resultados en individuos con PAD crónica.

Las terapias contra la claudicación intermitente y la isquemia crítica de una extremidad incluyen medidas de apoyo, fármacos, intervenciones no quirúrgicas y cirugía. Entre dichas medidas cabe mencionar higiene meticulosa de los pies, que deben estar limpios y protegidos contra la sequedad excesiva, por medio de cremas humectantes. También conviene utilizar calzado perfectamente ajustado y protector para disminuir traumatismos. Será mejor evitar el uso de medios de apoyo elásticos porque aminoran la corriente sanguínea a la piel. En individuos con isquemia crítica de una extremidad, los bloques de madera o concreto (para usar en casos de choque) debajo de la zona de la cabecera de la cama, junto con un dosel sobre los pies, puede mejorar la tensión de riego y también parte del dolor en reposo.

Es importante instar a los individuos con claudicación a que realicen ejercicio regularmente y a niveles cada vez más arduos y agotadores. Los programas supervisados de entrenamiento ergométrico, con sesiones de 30 a 45 min, tres a cinco veces por semana y como mínimo 12 semanas, prolongan la distancia de la ambulación. Es importante recomendar a los pacientes que caminen hasta que sientan las molestias casi máximas de la claudicación, para reposar hasta que los síntomas muestren resolución, antes de reanudar la ambulación. La farmacoterapia de la PAD no ha obtenido buenos resultados

como los tenidos con el tratamiento médico de la arteriopatía coronaria (cap. 237). En particular, los vasodilatadores (en forma de clase) no han sido beneficiosos. Durante el ejercicio surge vasodilatación periférica en zonas distales a los sitios de estenosis arteriales notables. Como consecuencia, disminuye la presión de riego, a menudo a niveles menores de los generados en el tejido intersticial por el músculo en ejercicio. No han sido eficaces en individuos con PAD fármacos como los bloqueadores adrenérgicos alfa, los antagonistas de conductos de calcio, la papaverina y otros vasodilatadores.

El cilostazol, un inhibidor de fosfodiesterasa con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias, mejora 40 a 60% la distancia que recorre el sujeto hasta sentir claudicación y también los índices de calidad de la vida. Se desconoce el mecanismo de acción que explica tales efectos beneficiosos. Según señalamientos, la pentoxifilina, un derivado xantínico sustituido, disminuye la viscosidad de la sangre y mejora la flexibilidad de los eritrocitos, con lo que aumenta la corriente sanguínea a la microcirculación e incrementa la oxigenación hística. Algunos estudios en que los testigos recibieron placebo han indicado que la pentoxifilina aumenta la duración del ejercicio en individuos con claudicación, pero su eficacia no ha sido confirmada en todos los estudios en seres humanos. Los estatinas y la propionil-l-carnitina, fármaco que modifica la función metabólica de músculos de fibra estriada, al parecer son productos promisorios para tratar la claudicación intermitente, con base en los primeros estudios clínicos.

Los datos de algunas investigaciones han sugerido que la administración parenteral por largo tiempo de las prostaglandinas vasodilatadoras aplaca el dolor y facilita la curación de úlceras en pacientes con isquemia crítica de un miembro. Están en marcha las investigaciones clínicas de los factores de crecimiento angiogénicos. La transferencia intramuscular del DNA que codifica el factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento de hepatocitos y el factor-la inducible por hipoxia y también la administración de blastos de endotelio, pudieran estimular la proliferación de vasos colaterales en individuos con isquemia crítica de la extremidad. Algunos estudios de investigaciones han sido negativos y otros, alentadores. Los resultados de estudios en marcha seguramente dilucidarán la importancia posible de la angiogénesis terapéutica en enfermedad arterial periférica.

**Revascularización.** Los métodos de revascularización, que incluyen las intervenciones por catéter y las quirúrgicas, por lo común están indicados en individuos con síntomas incapacitantes, progresivos o intensos de claudicación intermitente, a pesar de la terapia médica, y en sujetos con isquemia crítica de la extremidad. Habrá que emprender MRA, tomografía computadora (computed tomography, CT) o la angiografía corriente con medio de contraste para evaluar la anatomía vascular en individuos en quienes se planea la revascularización. Entre las intervenciones no quirúrgicas están la angiografía transluminal percutánea (percutaneous transluminal angiography, PTA), la colocación de una endoprótesis y la aterectomía (cap. 240). La PTA y la colocación de endoprótesis en la arteria ilíaca conlleven mayores índices de buenos resultados, que la PTA y la colocación de endoprótesis en arterias femoral y poplítea. Se sabe que aproximadamente 90 a 95% de las PTA ilíacas producen buenos resultados en los comienzos y el índice de libre tránsito a los tres años es mayor de 75%. Los índices de libre tránsito pueden ser mayores si se coloca la endoprótesis en la arteria ilíaca. Los índices iniciales de buenos resultados en el caso de PTA y endoprótesis femoropoplítea son aproximadamente de 80% y hay índice de libre tránsito trienal de 60%. Los índices de libre tránsito reciben la influencia de la gravedad de la estenosis desde antes del tratamiento; el pronóstico de lesiones oclusivas es peor que el de las estenosis no oclusivas. No se ha definido la utilidad de las endoprótesis contra enfermedad arterial periférica con evasión de medicamentos.

Existen distintos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de los pacientes con enfermedad aortoilíaca y femoropoplítea. La elección del procedimiento depende de la localización y grado de obstrucción, así como de la situación general del paciente. Entre las intervenciones quirúrgicas para las lesiones aortoilíacas se encuentran derivación aortobifemoral, derivación axilofemoral, derivación femorofemoral y endarterectomía aortoilíaca. El procedimiento que más se lleva a cabo es la derivación aortobifemoral utilizando mallas de dacrón. La permeabilidad inmediata del injerto se aproxima a 99%, y a los cinco y 10 años, en los sobrevivientes, es superior a 90 y 80%, respectivamente. Entre las complicaciones quirúrgicas cabe citar el infarto de miocardio, ictus, infección del injerto, embolia periférica y disfunción sexual por interrupción de los nervios autonómicos de la pelvis. Las tasas de mortalidad quirúrgica varían entre 1 y 3%, fundamentalmente a causa de cardiopatía isquémica.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad femoropoplítea comprende los autoinjertos *in situ* e invertidos de la vena safena, injertos de polietileno (PTFE) u otros materiales sintéticos y la tromboendarterectomía. La mortalidad operatoria oscila entre 1 y 3%. La permeabilidad a largo plazo depende del tipo de injerto utilizado, de la localización de la anastomosis distal y de la permeabilidad de los vasos periféricos más allá de la anastomosis. Los índices de permeabilidad de los injertos femoropoplíteos de safena al cabo de un año son casi de 90% y a los cinco años de 70 a 80%. Las tasas de permeabilidad a cinco años de los injertos infrapoplíteos de vena safena son de 60 a 70%. Por el contrario, la permeabilidad a cinco años de los injertos infrapoplíteos con PTFE es inferior a 30%. La simpatectomía lumbar, aislada o combinada con la reconstrucción aortofemoral, ha perdido partidarios.

La valoración preoperatoria del riesgo cardíaco puede identificar a los individuos con mayor probabilidad de sufrir una complicación cardíaca durante el periodo perioperatorio. Los pacientes con angina, infarto de miocardio previo, extrasistole ventricular, insuficiencia cardíaca o diabetes figuran entre los que tienen un riesgo mayor. Las pruebas no invasoras, como la ergometría, si es factible, imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos y dipyridamol o adenosina, ecocardiografía con dobutamina, así como la vigilancia ambulatoria de la isquemia, permiten una estratificación más exacta del riesgo (cap. 240). Los pacientes con resultados anormales en las pruebas requieren una vigilancia estrecha y un tratamiento coadyuvante con fármacos antianginosos. Los bloqueadores adrenérgicos beta reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares posquirúrgicas. La angiografía coronaria y la revascularización de arteria coronaria no están indicadas en muchos sujetos en quienes se planea alguna operación en vasos periféricos, pero hay que pensar en la posibilidad del cateterismo cardíaco en personas con angina inestable y la que es rebelde a medidas médicas, y también en aquellas en que se sospecha ataque de la coronaria izquierda o de tres vasos coronarios.

### DISPLASIA FIBROMUSCULAR

Se conoce un trastorno hiperplásico que afecta arterias de calibre mediano y pequeño. Surge de manera predominante en mujeres y por lo común afecta las arterias renales y carótidas, pero también puede hacerlo en vasos de las extremidades, como las arterias ilíaca y subclavia. La clasificación histológica incluye fibroplasia de la íntima, displasia de la media e hiperplasia de la adventicia. La displasia de la media se subdivide en fibroplasia de la media, fibroplasia perimedia e hiperplasia de la media. La fibroplasia media es el tipo más común y se caracteriza por zonas alternadas de media adelgazada y bordes fibromusculares. Por lo común hay conservación de la lámina elástica interna. Las arterias ilíacas son vasos de extremidades que muy probablemente estén afectados por la displasia fibromuscular. Se identifica angiográficamente por un aspecto en "collar de cuentas" causado por crestas fibromusculares continuas a las partes de la pared arterial finas, menos afectadas. Cuando están afectados los vasos de las extremidades, las manifestaciones clínicas son similares a las de la ateroesclerosis, es decir, claudicación y dolor de reposo. La PTA y la reconstrucción quirúrgica han resultado beneficiosas en pacientes con síntomas debilitantes o miembros con riesgo.

### TROMBOVASCULITIS OBLITERANTE

La trombovasculitis obliterante (enfermedad de Buerger) es una enfermedad vascular inflamatoria oclusiva que afecta a las arterias de mediano y pequeño calibres y a las venas de las partes distales de las extremidades superiores e inferiores. Rara vez son afectados los vasos cerebrales, viscerales y coronarios. Esta enfermedad se desarrolla con más frecuencia en varones de menos de 40 años. La prevalencia es más alta en los asiáticos e individuos originarios del este de Europa. Aunque la causa de la trombovasculitis obliterante es desconocida, existe una clara relación con el consumo de cigarrillos.

En los estadios iniciales, las paredes de las arterias y las venas de tamaño pequeño y medio aparecen infiltradas por leucocitos polimorfonucleares. La lámina elástica interna está conservada y pueden aparecer trombos en la luz vascular. A medida que progresa la enfermedad, los neutrófilos son sustituidos por células mononucleares, fibroblastos y células gigantes. Los estadios más avanzados se caracterizan por fibrosis perivasicular y recanalización.

Con frecuencia, las manifestaciones clínicas de la trombovasculitis obliterante comprenden la tríada de claudicación de la extremidad afectada, fenómeno de Raynaud y tromboflebitis migratoria de las venas superficiales. La claudicación suele estar limitada a las pantorrillas y pies o a los antebrazos y manos, porque esta enfermedad afecta principalmente a los vasos distales. Cuando existe isquemia grave de los dedos pueden aparecer cambios tróficos en las uñas, úlceras dolorosas y gangrena de la punta de los dedos de manos o pies. La exploración física muestra pulsos humerales y poplíticos normales y una reducción o desaparición de los pulsos radial, cubital o tibial. La arteriografía es útil para establecer el diagnóstico. Son características las lesiones segmentarias, que consisten en afilamiento de los vasos distales y presencia de vasos colaterales en las áreas de oclusión vascular. No suele haber ateroesclerosis proximal. El diagnóstico puede confirmarse mediante biopsia excisional y examen anatomopatológico de un vaso afectado.

No existe un tratamiento específico excepto la abstinencia del tabaco. El pronóstico es peor en individuos que continúan fumando, pero es desalentador incluso en los que dejan el hábito. En algunos casos, dependiendo de los síntomas y gravedad de la isquemia, se pueden realizar derivaciones de los vasos de mayor calibre, así como desbridamiento local. Pueden ser útiles los antibióticos; no tienen utilidad los anticoagulantes ni los corticoides. Si fracasan estas medidas puede ser necesaria la amputación.

### VASCULITIS

Otras vasculitis pueden afectar a las arterias que riegan las extremidades superiores e inferiores. En el capítulo 319 se tratan la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes (temporal).

### OCLUSIÓN ARTERIAL AGUDA

Ésta produce la interrupción brusca del flujo sanguíneo en la extremidad. La gravedad de la isquemia y viabilidad de la extremidad dependen de la localización y el grado de la obstrucción, así como de la presencia y el desarrollo ulterior de la circulación colateral. Existen dos causas principales de obstrucción arterial: embolia y trombosis *in situ*.

Los orígenes más frecuentes de embolia arterial son el corazón, la aorta y las grandes arterias. Las enfermedades cardíacas que producen tromboembolias son la fibrilación auricular, crónica y paroxística; infarto agudo de miocardio; aneurismas ventriculares, miocardiopatías, endocarditis infecciosa y caquética; prótesis valvulares y mixoma auricular. Los émbolos a los vasos distales también pueden originarse en lugares más proximales de ateroesclerosis y aneurismas de la aorta y grandes vasos. Con menos frecuencia, la obstrucción arterial puede ser paradójicamente consecuencia de trombos venosos que pasan a la circulación general a través del agujero oval permeable u otro defecto del tabique. Los émbolos arteriales tienden a localizarse a nivel de las bifurcaciones porque el calibre vascular disminuye en estas zonas; en las extremidades inferiores, los émbolos se localizan preferentemente en la arteria femoral, seguida de la iliaca, aorta, poplítea y tibioperonea.

La trombosis arterial aguda *in situ* se produce con más frecuencia en los vasos ateroescleróticos, en las estenosis o aneurismas y en injertos de derivación arteriales. Los traumatismos arteriales también pueden favorecer la formación de trombos arteriales agudos. La oclusión arterial puede ser una complicación de las punciones e inserción de catéteres. Son causas menos frecuentes el síndrome de compresión del estrecho torácico, que causa obstrucción subclavia, y atrapamiento de la arteria poplítea por la cabeza medial del músculo gemelo. La policitemia y los estados de hipercoagulabilidad (caps. 103 y 112) también se asocian a trombosis arterial aguda.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas de la obstrucción arterial aguda dependen de la localización, duración y gravedad de la obstrucción. Con frecuencia, en 1 h aparecen dolor intenso, parestesias, entumecimiento y frialdad de la extremidad afectada. Si la isquemia es grave y persistente puede haber parálisis. Los hallazgos en la exploración comprenden ausencia de pulsos distales a la obstrucción, cianosis o palidez, piel marmórea, disminución de la temperatura de la piel, rigidez muscular, pérdida de sensibilidad, debilidad y ausencia de los reflejos tendinosos profundos. Si la oclusión arterial aguda se produce en presencia de una circulación colateral adecuada, como ocurre frecuentemente en los casos de obstrucción de injertos, los síntomas y signos pueden ser menos llamativos. En estos casos, el paciente presenta disminución brusca de la distancia a la que aparece la claudicación o el dolor y parestesias moderadas. Son evidentes la palidez y la frialdad, pero en general la sensibilidad y función motora están conservadas. El diagnóstico de oclusión arterial aguda suele ser evidente por la presentación clínica. La arteriografía es útil para confirmar el diagnóstico y demostrar la localización y la gravedad de la obstrucción.

## O OCLUSIÓN ARTERIAL AGUDA

Una vez establecido el diagnóstico, el paciente debe ser anticoagulado con heparina por vía intravenosa para evitar la propagación del trombo. En casos de isquemia grave de instauración reciente, y sobre todo cuando existe riesgo para la viabilidad del miembro, está indicada la intervención inmediata para asegurar la reperfusión. Para restaurar con prontitud el flujo sanguíneo se utilizan tromboembolectomía endovascular o quirúrgica o procedimientos de derivación, particularmente cuando está obstruido un vaso proximal de gran calibre.

El tratamiento trombolítico intraarterial con activador de plasminógeno hístico recombinante o urocinasa es eficaz cuando la oclusión arterial se debe a un trombo en un vaso ateroesclerótico o en un injerto de derivación arterial. También está indicado cuando el estado general del paciente contraíndica la intervención quirúrgica o cuando la oclusión afecta a vasos distales más pequeños, no accesibles quirúrgicamente. Durante la administración endoarterial de trombolíticos se necesita la búsqueda meticulosa de complicaciones hemorrágicas. Otra técnica de acceso endovascular para la extracción de un trombo incluye la trombectomía mecánica percutánea con aparatos que son impulsados por fuerzas hidrodinámicas o canastillas rotatorias para fragmentar y extraer el coágulo. Se pueden utilizar solos, pero por lo común se combinan con trombolíticos farmacológicos.



FIGURA 243-1. Ateroembolia que provoca la coloración cianótica y necrosis inminente de los dedos del pie (síndrome de los dedos del pie azules).

Si no existe riesgo para el miembro se puede adoptar una actitud más conservadora, que consiste en observación y administración de anticoagulantes. La anticoagulación previene las embolias recidivantes y reduce la posibilidad de propagación del trombo. Se puede iniciar con heparina por vía intravenosa seguida de warfarina por vía oral. Las dosis recomendadas son las mismas que en la trombosis venosa profunda (véase más adelante en este capítulo). Los émbolos que se producen a consecuencia de endocarditis infecciosa, prótesis valvulares o mixoma auricular suelen requerir intervención quirúrgica para eliminar la causa.

#### ATEROEMBOLIAS

Las ateroembolias constituyen un subgrupo de obstrucciones arteriales agudas. En estos casos se producen embolias múltiples de pequeños depósitos de fibrina, plaquetas y restos de colesterol, procedentes de lesiones ateroescleróticas o aneurismas proximales. Los grandes ateromas aórticos abultados constituyen la fuente de los émbolos que originan apoplejía, insuficiencia renal y también isquemia de las extremidades. Las ateroembolias pueden producirse tras los procedimientos intraarteriales. Como los émbolos tienden a alojarse en los vasos pequeños del músculo y de la piel, y pueden no ocluir los grandes vasos, los pulsos distales suelen ser palpables. Los pacientes se quejan de dolor agudo espontáneo y a la palpación en el lugar de la embolización. La oclusión vascular digital puede producir isquemia y síndrome del "dedo del pie azul"; también pueden aparecer necrosis y gangrena (fig. 243-1). En las áreas de embolización pueden existir zonas localizadas de dolor a la palpación, palidez y *livedo reticular* (véase más adelante en este capítulo). La biopsia de piel o músculo puede demostrar la presencia de cristales de colesterol.

La isquemia que se produce como consecuencia de ateroembolias es muy difícil de tratar. Por lo general, no son útiles ni la revascularización quirúrgica ni el tratamiento trombolítico, debido a la multiplicidad, composición y localización distal de los émbolos. Hay datos que sugieren que los inhibidores plaquetarios previenen las ateroembolias. Puede ser necesaria la intervención quirúrgica para eliminar o sortear el vaso ateroesclerótico o el aneurisma que produce ateroembolias recurrentes.

#### SÍNDROME DE COMPRESIÓN DEL ESTRECHO TORÁCICO

Éste es un complejo sintomático que se produce a consecuencia de la compresión del paquete vasculonervioso (arteria, vena o nervios) en el estrecho torácico superior, cuando atraviesa el cuello y el hombro. Las costillas cervicales, anomalías del músculo escaleno, proximidad de la clavícula a la primera costilla o inserción anormal del músculo pectoral menor pueden comprimir la arteria y la vena subclavias (véase más adelante en este capítulo) y el plexo braquial a su paso desde el tórax al brazo. Según las estructuras afectadas, se puede dividir el síndrome de compresión del estrecho torácico superior en arterial, venoso y neurológico. Las personas con esta última variante pueden presentar dolor, debilidad y parestesias en el hombro y el brazo. Los sujetos con compresión arterial pueden mostrar claudicación, fenómeno de Raynaud e incluso pérdida tisular isquémica y gangrena. La compresión venosa puede ocasionar trombosis de las venas subclavia y axilar que suele acompañarse del esfuerzo y que se conoce con el nombre de *síndrome de Paget-Schroetter*.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE:

#### Síndrome de compresión del estrecho torácico superior

Los datos de la exploración del individuo con el síndrome mencionado suelen ser normales, salvo que se hagan maniobras de estimulación ("provocación"). A veces disminuyen o desaparecen los pulsos distales, y se advierte netamente cianosis e isquemia digitales. Puede haber dolor al tacto en el triángulo omoclavicular. En personas con trombosis venosa axilosubclavia de manera típica la extremidad afectada está hinchada. Se identifican venas colaterales dilatadas alrededor del hombro y el brazo.

Es posible recurrir a maniobras para corroborar el diagnóstico del síndrome de compresión del estrecho torácico superior, para desencadenar los síntomas, originar un soplo de arteria subclavia y disminuir los pulsos en las extremidades escapulares; incluyen la prueba de rotación externa y abducción en que el brazo afectado se coloca en 90° de abducción y se lleva el hombro en rotación externa; la maniobra del escaleno (extensión del cuello y rotación de la cabeza hacia el lado de los síntomas); la maniobra costoclavicular (rotación de los hombros en sentido posterior) y la maniobra de hiperabducción (elevar el brazo 180°). La radiografía de tórax revelará la presencia de costillas cervicales. Se pueden practicar ecografía Doppler, MRA y angiografía con medio de contraste durante las maniobras de "provocación" para demostrar la compresión de la arteria subclavia en el estrecho torácico superior. Cabe utilizar también ecografía dúplex, venografía por resonancia magnética o con medio de contraste, para el diagnóstico de trombosis venosa axilosubclavia. Los datos de estudios neurofisiológicos como el electromiograma, los estudios de conducción nerviosa y los potenciales somatosensitivos provocados, pueden ser anormales en caso de estar afectado el plexo braquial, pero no se descarta obligadamente el diagnóstico de síndrome neurógeno del estrecho torácico superior si las pruebas anteriores generan resultados normales, porque tienen poca sensibilidad.

## O SÍNDROME DE COMPRESIÓN DEL ESTRECHO TORÁCICO

La mayoría de los pacientes son tratados en forma conservadora. Se les debe recomendar evitar las posturas que provoquen los síntomas. Muchos pacientes se benefician de los ejercicios de la cintura escapular. Los procedimientos quirúrgicos, como la resección de la primera costilla o del escaleno, a veces son necesarios para aliviar los síntomas o para el tratamiento de la isquemia.

#### FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Estas comunicaciones anormales entre una arteria y una vena, sin pasar por el lecho capilar, pueden ser congénitas o adquiridas. Las fístulas arteriovenosas congénitas son consecuencia de la persistencia de los vasos embrionarios que no se diferencian en arterias o venas; pueden asociarse a marcas de nacimiento, se localizan en cualquier órgano y son frecuentes en las extremidades. Las fístulas adquiridas pueden haber sido creadas para proporcionar un acceso a la hemodiálisis, o producirse como consecuencia de una lesión penetrante, como una herida por arma de fuego o arma blanca, o como complicación del cateterismo arterial o disección quirúrgica. Una causa poco frecuente de fístula arteriovenosa es la rotura de un aneurisma arterial en una vena.

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y tamaño de la fístula. A menudo es una masa pulsátil y palpable, con frémito y soplo que duran toda la sístole y la diástole. En las fístulas de larga duración, las manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica, como edema periférico, venas varicosas tortuosas y pigmentación por estasis, llegan a ser evidentes por la elevada presión venosa. En la porción distal de la extremidad puede haber manifestaciones de isquemia. La temperatura de la piel es mayor sobre las fístulas. Las grandes fístulas arteriovenosas pueden aumentar el gasto cardíaco con la consiguiente cardiomegalias e insuficiencia cardíaca con gasto elevado (cap. 227).

**Diagnóstico.** Suele ser evidente en la exploración física. La compresión de las grandes fístulas puede producir disminución refleja de la frecuencia cardíaca (signo de Nicoladoni-Branham). Por medio de la ecografía dúplex se puede detectar una fístula arteriovenosa, en particular la que afecta la arteria y la vena femorales en el sitio de penetración de un catéter. Las angiografías tomográfica computadorizada y la corriente confirman el diagnóstico y son útiles para demostrar el tamaño y el calibre de la fístula arteriovenosa.

## 0 FÍSTULA ARTERIOVENOSA

El tratamiento de las fistulas arteriovenosas puede consistir en cirugía, radioterapia o embolización. Las fistulas arteriovenosas congénitas suelen ser difíciles de tratar, ya que a menudo las comunicaciones son múltiples y extensas y aparecen otras nuevas tras la ligadura de las más evidentes. Es preferible tratar muchas de estas lesiones con medias elásticas para reducir las consecuencias de la hipertensión venosa. En ocasiones se utiliza autoembolización con grasa o músculo o embolización con hemostáticos, como esponja de gelatina o esferas de silicio, para obliterar la fistula. Las fistulas adquiridas suelen tratarse mediante cirugía, que consiste en su separación o extirpación. A veces esto requiere un autoinjerto o un injerto sintético para restablecer la continuidad de la arteria y la vena.

### FENÓMENO DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por isquemia episódica digital, que se manifiesta clínicamente por el desarrollo sucesivo de palidez, cianosis y rubor de los dedos de pies y manos tras exposición al frío y calentamiento posterior. La tensión emocional también puede desencadenar este fenómeno. Por lo general, los cambios de color están bien demarcados y se limitan a los dedos de manos y pies. Normalmente, cuando el paciente se expone a un ambiente frío o toca un objeto frío, se pondrán blancos uno o más dedos. La palidez representa la fase isquémica del fenómeno y es secundaria a espasmo de las arterias digitales. Durante la fase isquémica, los capilares y vénulas se dilatan y aparece cianosis a consecuencia de la presencia de sangre desoxigenada en dichos vasos. Las fases de palidez y cianosis con frecuencia se acompañan de sensación de frío, entumecimiento o parestesias.

Con el recalentamiento se resuelve el vasoespasio y aumenta espectacularmente el flujo en las arteriolas y capilares. Esta "hiperemia reactiva" proporciona un color rojo brillante a los dedos. Además de rubor y calor, durante esta fase hiperémica los pacientes experimentan con frecuencia una sensación de dolor pulsátil. Aunque la respuesta trifásica es típica del fenómeno de Raynaud, algunos pacientes sólo presentan palidez y cianosis; otros sólo muestran cianosis.

**Fisiopatología.** Originalmente, Raynaud propuso que la isquemia digital episódica inducida por el frío era secundaria a una intensa vasoconstricción refleja simpática. Esta teoría es apoyada por el hecho de que los bloqueadores alfa y la simpatectomía disminuyen la frecuencia y gravedad del fenómeno en algunos pacientes. Una hipótesis alternativa es que existe un aumento de la respuesta al frío o a los estímulos simpáticos normales. También es posible que la vasoconstricción simpática refleja normal se superponga a una enfermedad vascular digital local o que exista aumento de la actividad adrenérgica neuroefectora.

El fenómeno de Raynaud se divide en dos categorías: la variedad idiopática, denominada *enfermedad de Raynaud*, y la forma secundaria, que se asocia a otras enfermedades o causas conocidas de vasoespasio (cuadro 243-1).

**Enfermedad de Raynaud.** Este término se aplica cuando se han excluido las causas secundarias del fenómeno. Más de 50% de los pacientes con fenómenos de Raynaud padecen enfermedad de Raynaud. Las mujeres sufren el trastorno aproximadamente cinco veces más que los varones, y la edad de presentación suele oscilar entre los 20 y 40 años. Se afectan con más frecuencia los dedos de las manos que los de los pies. Los episodios iniciales pueden afectar a las puntas de uno o dos dedos de la mano, pero en episodios posteriores se pueden afectar la totalidad de uno y todos los dedos. Los dedos de los pies se afectan en 40% de los casos. Aunque el vasoespasio de los dedos de los pies suele producirse en pacientes con síntomas en los dedos de las manos, también puede aparecer aisladamente. Pocas veces se afectan los lóbulos de las orejas y punta de la nariz. El fenómeno de Raynaud suele producirse en pacientes que también tienen jaqueca o angina variante. Esta asociación sugiere que puede existir una causa común que predispone al vasoespasio.

La exploración física a menudo es normal; los pulsos radiales, cubitales y pedios son normales. Los dedos pueden estar fríos entre las crisis y sudar excesivamente. En 10% de los pacientes se produce engrosamiento y endurecimiento del tejido subcutáneo digital (*esclerodactilia*). La angiografía de los dedos con fines diagnósticos no está indicada.

En general, los pacientes con enfermedad de Raynaud parecen tener las formas más leves del fenómeno. Menos de 1% de ellos pierden parte de un dedo.

### I H > J H . » ai CLASIFICACIÓN DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

**Fenómeno de Raynaud primario o idiopático:** enfermedad de Raynaud

**Fenómeno de Raynaud secundario:**

**Colagenopatías:** esclerodermia, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis

**Enfermedades arteriales oclusivas:** aterosclerosis de las extremidades, tromboangiitis obliterante, oclusión arterial aguda, síndrome del estrecho torácico

**Hipertensión pulmonar**

**Alteraciones neurológicas:** trastornos de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, ictus, poliomielitis, síndrome del túnel carpiano

**Discrasias sanguíneas:** crioglutininas, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, macroglobulinemia de Waldenström

**Traumatismos:** lesiones por vibraciones, síndrome de la mano del martillo, descarga eléctrica, lesiones por frío, mecanografía, tocar el piano

**Fármacos:** derivados ergotámicos, metisergida, bloqueadores adrenérgicos beta, bleomicina, vinblastina, cisplatino

Después de establecido el diagnóstico se produce mejoría espontánea aproximadamente en 15% de los casos y la progresión tiene lugar en 30 por ciento.

**Causas secundarias del fenómeno de Raynaud.** El fenómeno de Raynaud se produce en 80 a 90% de los pacientes con esclerodermia y es el síntoma de presentación en 30% (cap. 316). Puede ser el único síntoma de esclerodermia durante muchos años. En esta enfermedad, las alteraciones de los vasos digitales llegan a contribuir al desarrollo del fenómeno. Pueden desarrollarse úlceras isquémicas en las puntas de los dedos, que progresan a gangrena y amputación espontánea. Alrededor de 20% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) tienen fenómeno de Raynaud (cap. 313). En ocasiones se instaura una isquemia digital persistente, que produce úlceras o gangrena. En la mayor parte de los casos graves los vasos pequeños están ocluidos por un proceso de endarteritis proliferativa. El fenómeno de Raynaud aparece aproximadamente en 30% de los pacientes con dermatomiositis o polimiositis (cap. 383). Con frecuencia surge en pacientes con artritis reumatoide y puede estar relacionado con proliferación de la íntima en las arterias digitales.

La aterosclerosis de las extremidades es una causa frecuente de fenómeno de Raynaud en los varones de más de 50 años. Una causa poco frecuente es la tromboangiitis obliterante, pero se debe considerar en los varones jóvenes, especialmente en fumadores de cigarrillos. El desarrollo de palidez inducida por el frío puede estar limitado a uno o dos dedos de la extremidad afectada. En ocasiones, el fenómeno de Raynaud puede producirse tras la obstrucción aguda de arterias de calibre mediano o grande, a consecuencia de trombos o émbolos. La embolización de restos ateroscleróticos puede producir isquemia digital. Esta última afecta a uno o dos dedos y no debe confundirse con el fenómeno de Raynaud. En pacientes con síndrome de compresión del estrecho torácico, el fenómeno de Raynaud puede deberse a la disminución de la presión intravascular, a estimulación de las fibras simpáticas del plexo braquial o a una combinación de ambos hechos. El fenómeno de Raynaud es frecuente en pacientes con hipertensión pulmonar primaria (cap. 244); esto no es una coincidencia y puede reflejar una alteración neurohumoral que afecta a las circulaciones pulmonar y digital.

El fenómeno de Raynaud se asocia a diversas discrasias sanguíneas. En pacientes con crioglutininas, crioglobulinemia o criofibrinogenemia puede haber precipitación de proteínas plasmáticas, hiperviscosidad y agregación de los hematies y plaquetas con el frío. En la valoración inicial de los pacientes con fenómeno de Raynaud también hay que considerar los síndromes de hiperviscosidad que acompañan a los procesos mieloproliferativos y la macroglobulinemia de Waldenström.

El fenómeno se produce a menudo en individuos que utilizan en su trabajo instrumentos vibrantes, como motosierras o martillos neumáticos. La frecuencia también está aumentada en los pianistas y operadores de teclados. Las lesiones en las manos por descargas eléctricas y congelación también pueden propiciar la aparición del fenómeno de Raynaud.

Este fenómeno se ha atribuido a varios fármacos. Entre éstos destacan los preparados ergotámicos, la metisergida, antagonistas de los receptores adrenérgico beta y los antineoplásicos bleomicina, vinblastina y cisplatino.

## FENÓMENO DE RAYNAUD

La mayoría de los pacientes con fenómeno de Raynaud sólo sufren episodios leves y poco frecuentes. A estos enfermos se les debe tranquilizar e instruir para vestirse con ropa abrigadora y evitar la exposición innecesaria al frío. Además de llevar guantes y manoplas, deben protegerse el cuerpo, cabeza y pies con ropa cálida para evitar la vasoconstricción inducida por el frío. El tabaco está contraindicado.

Es necesario reservar para casos graves la farmacoterapia. La frecuencia e intensidad del fenómeno de Raynaud disminuye con los antagonistas de conductos de calcio de tipo dihidropiridina como la nifedipina, la isradipina, la íelodipina y la amlodipina. Cabe pensar en el uso de diltiazem, pero es menos eficaz. Se ha recurrido a la prazosina, antagonista adrenérgico α, postsináptico, con resultados satisfactorios; también pueden ser eficaces la doxazosina y la terazosina. Otros agentes simpaticolíticos como la metildopa, la guanetidina y la fenoxibenzamina pueden resultar provechosos en algunos enfermos y también el trinitrato de glicerilo tópico. En algunas personas que no mejoran con terapia médica es útil la simpatectomía digital.

## ACROCIANOSIS

En la acrociánosis existe vasoconstricción arterial seguida de dilatación secundaria de los capilares y vénulas con el resultado de cianosis persistente de las manos y, menos frecuentemente, de los pies. La cianosis puede aumentar por la exposición a un ambiente frío. La acrociánosis se puede clasificar en primaria o secundaria, como consecuencia de algún cuadro primario. En la variante primaria, la frecuencia de ataque en mujeres es mayor que en varones y la edad de comienzo suele ser menor de 30 años. En términos generales, los individuos están asintomáticos, pero solicitan la atención del médico por manchas en sus extremidades. El pronóstico es satisfactorio y no aparecen dolor, úlceras ni gangrena. La exploración muestra pulsos normales, cianosis periférica y humedad de las palmas de las manos. No existen ulceraciones ni cambios tróficos. Este proceso se distingue del fenómeno de Raynaud por ser persistente y no episódico, porque el cambio de color se extiende proximalmente desde los dedos y porque no hay fase de palidez. La isquemia secundaria a enfermedad arterial oclusiva puede descartarse por la normalidad del pulso. No existe cianosis central ni disminución de la saturación de oxígeno. Se debe tranquilizar a los pacientes y recomendarles abrigarse y evitar la exposición al frío. No está indicada la intervención farmacológica.

La acrociánosis secundaria puede ser consecuencia de hipoxemia, enfermedades de tejido conectivo, ateroembolia, anticuerpos antifosfolípidos, crioaglutininas o crioglobulinas y acompaña a la anorexia nerviosa y al síndrome de taquicardia ortostática. El tratamiento se orientará al problema fundamental.

## LIVEDO RETICULAR

En este proceso, zonas localizadas de las extremidades adquieren un aspecto moteado o reticular de color rojizo o azulado. El aspecto moteado puede ser más evidente tras la exposición al frío. Se conocen las formas primaria y secundaria de la livedo reticular. La primaria o idiopática puede ser benigna o acompañarse de úlceras. La forma benigna surge con mayor frecuencia en mujeres que en varones y el tercer decenio es el lapso más frecuente de comienzo. Los individuos con la forma benigna por lo común no tienen síntomas y buscan la atención médica por razones estéticas. Habrá que tranquilizarlos verbalmente y recomendarles que no se expongan a entornos fríos. No conviene farmacoterapia alguna. La livedo reticular primaria con úlceras también recibe el nombre de *atrofia blanca en placas*. Las úlceras son dolorosas y tardan meses para curar. La livedo secundaria puede surgir con ateroembolia (véase antes en este capítulo), lupus eritematoso generalizado y otras vasculitis, anticuerpos contra cardiolipina, hiperviscosidad, crioglobulinemia y síndrome de Sneddon (accidente isquémico livedo reticular). En raras ocasiones surgen úlceras de la piel.

## PERNIO (SABAÑONES)

Se trata de un trastorno vasculítico asociado a la exposición al frío; se han descrito formas agudas. A bajas temperaturas se desarrollan lesiones elevadas eritematosas en la parte baja de las piernas y en los pies. Éstas cursan con prurito y sensación urente y pueden evolucionar a ampollas y úlceras. El estudio anatomopatológico muestra una vasculitis caracterizada por proliferación de la íntima e infiltración perivascular constituida por mononucleares y polimorfonucleares. En el tejido subcutáneo puede haber células gigantes. Los pacien-

tes deben evitar la exposición al frío y las úlceras se deben mantener limpias y protegidas con apósitos estériles. En algunos pacientes pueden ser útiles los fármacos simpaticolíticos.

## ERITROMELALGIA

Esta afección se caracteriza por dolor urente y eritema en las extremidades. Los pies se afectan con más frecuencia que las manos y los varones más a menudo que las mujeres. La eritromelalgia se puede producir a cualquier edad, pero es más frecuente en la edad madura. Puede ser primaria (llamada también eritermalgia) o secundaria. Las causas más frecuentes de la variante secundaria son los trastornos mieloproliferativos como la policitemia verdadera y la trombocitosis esencial. Causas menos comunes son los fármacos como los bloqueadores de los canales del calcio, la bromocriptina y la pergolida; neuropatías; enfermedades de tejido conjuntivo como el lupus eritematoso generalizado, y síndromes paraneoplásicos. Los pacientes se quejan de sensación urente en las extremidades, que se desencadena por la exposición a ambientes calientes y se agrava con la posición declive. Los síntomas se alivian exponiendo la zona al aire o al agua fría o elevando la zona afectada. La eritromelalgia puede diferenciarse de la isquemia secundaria a los procesos obstrutivos arteriales y de la neuropatía periférica porque los pulsos periféricos y la exploración neurológica son normales. No existe un tratamiento específico; el ácido acetilsalicílico puede aliviar el dolor en los enfermos con eritromelalgia secundaria a trastornos mieloproliferativos. En las formas secundarias puede ser útil el tratamiento de las enfermedades asociadas.

## CONGELACIÓN

En este trastorno se produce una lesión hística por exposición al frío ambiental intenso o por un contacto directo con un objeto muy frío. La lesión hística se debe tanto a la congelación como a la vasoconstricción. La congelación afecta habitualmente a las zonas distales de las extremidades o partes expuestas de la cara, como las orejas, nariz, mentón o mejillas. La congelación superficial afecta a la piel y tejido subcutáneo. Los pacientes experimentan dolor o parestesias, y la piel aparece blanca y cética. Tras el recalentamiento se producen cianosis y eritema, formación de ronchas, edema y vesículas superficiales. Las congelaciones profundas afectan al músculo, nervios y vasos sanguíneos más profundos. Esto puede dar lugar a edema de la mano o pie, vesículas y ampollas, necrosis hística y gangrena.

El tratamiento inicial es el recalentamiento, realizado en un medio en el que no se produzca una reexposición a condiciones de congelación. El recalentamiento se logra por inmersión de la parte afectada en un baño de agua a temperaturas de 40 a 44°C. El masaje, aplicación de agua helada y calor extremo están contraindicados. La zona herida debe limpiarse con jabón o antiséptico y se deben aplicar apósitos estériles. Durante el recalentamiento con frecuencia son necesarios los analgésicos. Si se observan signos de infección se administrarán antibióticos. No se ha establecido la eficacia de los fármacos bloqueadores simpáticos. Tras la recuperación, la extremidad afectada puede mostrar mayor sensibilidad al frío.

## TRASTORNOS DE VENAS Y VASOS LINFÁTICOS

### ENFERMEDADES DE LAS VENAS

Las venas de las extremidades pueden clasificarse, a grandes rasgos, en superficiales y profundas. En las extremidades inferiores, el sistema venoso superficial comprende las venas safenas mayor (interna) y menor (externa) y sus tributarias. Las venas profundas de la pierna acompañan a las arterias principales. Las venas perforantes conectan los sistemas superficial y profundo en múltiples puntos. El sistema venoso posee válvulas bicúspides que dirigen centralmente el flujo de sangre venosa.

**Trombosis venosa.** La presencia de un trombo en una vena superficial o profunda y la respuesta inflamatoria que la acompaña se denomina *trombosis venosa* o *tromboflebitis*. Inicialmente, el trombo está formado sobre todo por plaquetas y fibrina. Los hematies se entremezclan con la fibrina y el trombo tiende a propagarse en dirección del flujo sanguíneo. La respuesta inflamatoria en la pared vascular puede ser mínima o caracterizarse por inflamación granulocítica, perdida del endotelio y edema.

Los factores que predisponen a la trombosis venosa fueron descritos inicialmente por Virchow en 1856 y comprenden estasis, daño vascular e hipercoagulabilidad. En consecuencia, hay una serie de circunstancias clínicas que

se asocian a incremento del riesgo de trombosis venosa (cuadro 243-2). La trombosis venosa puede aparecer en más de 50% de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, especialmente los de la cadera y rodilla, y en 10 a 40% de los enfermos sometidos a cirugía abdominal o torácica. La prevalencia de trombosis venosa es particularmente elevada en pacientes con cáncer de páncreas, pulmón, vías urinarias, estómago y de mama. Aproximadamente 10 a 20% de los pacientes con trombosis venosa profunda idiopática tienen o acaban padeciendo un cáncer clínicamente manifiesto; no existe consenso sobre si se debe someter a estos individuos a una búsqueda intensiva de una neoplasia maligna oculta.

El riesgo de trombosis aumenta tras los traumatismos, como fracturas de columna vertebral, pelvis, fémur y tibia. La inmovilización, con independencia de la enfermedad subyacente, es una importante causa predisponente. Ésta puede ser la razón de la incidencia relativamente alta en pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia también aumenta durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre y en el primer mes del puerperio, y en personas bajo tratamiento con anticonceptivos orales, sustitución hormonal en la posmenopausia o moduladores selectivos de receptores de estrógeno. Varias enfermedades que originan hipercoagulación generalizada causan también trombosis venosa, como resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden); mutación del gen G20210A de la protrombina; deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S; síndrome por antifosfolípidos; hiperhomocisteinemia; lupus eritematoso generalizado; enfermedades mieloproliferativas; disfibrinogenemia, y coagulación intravascular diseminada. La venulitis de la trombovasculitis obliterativa, enfermedad de Behcet y homocistinuria también provoca trombosis venosa.

**Trombosis venosa profunda.** Véase el capítulo 256.

**Trombosis de las venas superficiales.** La trombosis de las venas safenas mayor o menor o de sus tributarias, es decir, la trombosis de las venas superficiales, no produce embolias pulmonares. Se asocia a la inserción de catéteres e inyecciones intravenosas, se produce en las venas varicosas y puede desarrollarse asociada a trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis, DVT*). La trombosis migratoria superficial suele ser un marcador de un carcinoma y también puede aparecer en pacientes con vasculitis, como trombovasculitis obliterante. Las manifestaciones clínicas de la trombosis de venas superficiales se distinguen fácilmente de la trombosis de venas profundas. Los pacientes presentan dolor localizado en el lugar del trombo. La exploración revela un cordón rojo, caliente y doloroso que se extiende a lo largo de una vena superficial. La zona circundante puede estar roja y edematosas.

## TROMBOSIS DE VENAS SUPERFICIALES

El tratamiento es fundamentalmente de sostén. Al principio se puede encamar a los pacientes, con elevación de la pierna y aplicación de compresas calientes. Los antiinflamatorios

### CUADRO 243-2 SITUACIONES QUE SE ACOMPAÑAN DE UN MAYOR PELIGRO DE TROMBOSIS VENOSAS

#### Operaciones

Métodos ortopédicos, torácicos, abdominales o de vías genitourinarias

#### Neoplasias

De páncreas, pulmones, ovarios, testículos, vías urinarias, mama o estómago

#### Traumatismos

Fracturas de la columna, la pelvis, el fémur o la tibia; lesiones de la médula

#### Inmovilización

Infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, convalecencia en el posoperatorio

#### Embarazo

#### Estrógeno

Para reposición o con fin anticonceptivo; moduladores de la reposición selectiva de estrógeno

#### Estados de hipercoagulabilidad

Resistencia a la proteína C activada; mutación del gen de protrombina o 20210A; deficiencia de antitrombina III, proteína C o S; anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades mieloproliferativas, disfibrinogenemia y coagulación intravascular diseminada

#### Venulitis

Trombovasculitis obliterante, enfermedad de Behcet, homocisteinuria

Episodio previo de trombosis venosa profunda

matorios no esteroideos pueden proporcionar analgesia, pero también pueden enmascarar los signos clínicos de la propagación del trombo. Si aparece trombosis en la vena safena mayor a la altura del muslo y se extiende a la unión venosa safenofemoral, está indicado el tratamiento anticoagulante para evitar la extensión del trombo al sistema profundo y la posible embolia pulmonar.

**Venas varicosas.** Son venas superficiales dilatadas, tortuosas, que se producen por defectos de la estructura y función de las válvulas de las venas safenas, por debilidad intrínseca de la pared venosa, por aumento de la presión intraluminal o, rara vez, por fistulas arteriovenosas. Las venas varicosas pueden dividirse en primarias y secundarias. Las primarias se originan en el sistema superficial y tienen una frecuencia doble o triple en las mujeres que en los varones. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de venas varicosas. Las venas varicosas secundarias se producen por insuficiencia venosa profunda e insuficiencia de las venas perforantes, o por oclusión de las venas profundas que produce agrandamiento de las venas superficiales que actúan como colaterales.

Los pacientes con várices suelen estar preocupados por la estética de sus piernas. Los síntomas consisten en dolor sordo o sensación de presión en las piernas tras estar mucho tiempo de pie; este dolor desaparece con la elevación de las piernas. Las piernas están pesadas y a veces se desarrolla un edema maleolar leve. Las venas varicosas extensas pueden producir ulceraciones de la piel en las proximidades del tobillo. La trombosis de las venas superficiales puede ser un problema recurrente, y rara vez una várice se rompe y sangra. La inspección de la pierna en posición declive suele confirmar la presencia de venas varicosas.

Habitualmente las várices se pueden tratar con medidas conservadoras. Los síntomas suelen disminuir si se elevan las piernas periódicamente, si se evita estar de pie durante mucho tiempo y si se llevan medias elásticas. Las medias elásticas contrarrestan la presión hidrostática dentro de las venas. Cabe pensar en métodos de ablación como escleroterapia, ablación por radiofrecuencia o láser endovenoso y cirugía para tratar las várices en individuos escogidos que tienen síntomas persistentes, presentan trombosis repetitiva de venas superficiales, úlceras de la piel o ambas complicaciones. La ablación pudiera estar indicada por razones estéticas. Las várices pequeñas sintomáticas se pueden tratar con escleroterapia, en que se inyecta una solución esclerosante en la várice afectada y se aplica un vendaje compresivo. También se puede utilizar la aplicación endovenosa o percutánea de radiofrecuencia o láser para tratar la insuficiencia de la vena safena interna. La cirugía por lo común incluye la ligadura y la avulsión de las venas safenas interna y externa.

**Insuficiencia Venosa crónica.** El cuadro en cuestión puede ser consecuencia de DVT, insuficiencia valvular o de ambas entidades. Después de la DVT, las delicadas hojuelas de la válvula pueden engrosarse y contraerse al grado de no impedir el flujo retrógrado de la sangre; la vena se torna rígida y de pared gruesa. Muchas venas presentan recanalización después de un episodio de trombosis, pero pueden quedar ocluidas las grandes venas proximales. En las válvulas distales surge insuficiencia secundaria, porque las presiones altas distienden la vena y separan las valvas. Puede surgir sin trombosis previa la disfunción valvular primaria de venas profundas. Las personas con insuficiencia venosa suelen señalar que muestran dolor sordo en la pierna, que empeora si están mucho tiempo de pie y que mejora cuando elevan la extremidad pélvica. En la exploración se advierte mayor circunferencia de la pierna, edema y várices superficiales en ella. En la cara distal de la pierna hay eritema, dermatitis e hiperpigmentación y cerca de los maléolos interno y externo puede haber úlceras de la piel. La celulitis puede constituir un problema repetitivo. Habrá que pedir a las personas que no estén de pie o sentadas mucho tiempo, porque es útil que eleven a menudo su extremidad pélvica. Durante el día utilizarán medias compresivas "graduadas". Los intentos anteriores se intensificarán si aparecen úlceras en la piel. Se tratarán con aplicaciones de apósitos secos o húmedos o apósitos con hidrocoloides oclusivos. Entre los apósitos compresivos comerciales están la pasta con óxido de cinc, calamina, glicerina y gelatina, que pueden aplicarse, y hay que cambiarlas cada semana hasta que la herida sea sana. Las úlceras repetitivas y el edema intenso se pueden tratar por interrupción quirúrgica de las venas comunicantes insuficientes. La operación endoscópica subaponeurótica de venas perforantes (*subfascial endoscopic perforator surgery, SEPS*) es una técnica con penetración mínima, para interrumpir las venas comunicantes insuficientes. En raras ocasiones se utiliza la valvuloplastia quirúrgica y la derivación de oclusiones venosas.

CUADRO 243-3 CAUSAS DE LINFEDEMA

Primario	Secundario
Congénito (incluye la enfermedad de Milroy)	Linfangitis recidivante
Linfedema precoz (incluye la enfermedad de Meige)	Filariasis
Linfedema tardío	Tuberculosis
	Neoplasias
	Cirugía
	Radioterapia

### TRASTORNOS LINFÁTICOS

Los capilares linfáticos son tubos ciegos en su porción distal formados por una única capa de células endoteliales. La falta de membrana basal o amplias fenestraciones de la misma en los capilares linfáticos facilitan el acceso a las proteínas y partículas intersticiales. Los capilares linfáticos se unen originando vasos de mayor calibre que contienen músculo liso y poseen vasomotricidad. Los linfáticos de calibre intermedio y pequeño desembocan en conductos cada vez más grandes, la mayor parte de los cuales drenan al conducto torácico. La circulación linfática interviene en la absorción del líquido intersticial y en la respuesta a las infecciones.

**Linfedema.** Se clasifica en primario y secundario (cuadro 243-3). La prevalencia del linfedema primario es aproximadamente de uno por cada **10 000** individuos y puede ser debido a agenesia, hipoplasia u obstrucción de los vasos linfáticos. Puede asociarse a síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome de Noonan, síndrome de las uñas amarillas, linfangiectasia intestinal y linfangiomatosis. Las mujeres se afectan con más frecuencia que los varones. Existen tres subtipos clínicos: linfedema congénito, que aparece poco después del nacimiento; linfedema precoz, que comienza en la pubertad, y linfedema tardío, que suele comenzar después de los **35** años. Las formas familiares de linfedema congénito (enfermedad de Milroy) y linfedema precoz (enfermedad de Meige) pueden ser hereditarias con carácter autosómico dominante y penetrancia variable; son menos frecuentes las formas recesivas, autosómicas o ligadas al sexo.

El linfedema secundario es una enfermedad adquirida que se produce a consecuencia de lesiones u obstrucción de los conductos linfáticos previamente normales (cuadro 243-3). Una causa muy frecuente de linfedema son las linfangitis bacterianas recidivantes, generalmente debidas a estreptococos. En todo el mundo, la causa más frecuente de linfedema secundario es la filariasis (cap. 211). Los tumores, como el cáncer de próstata y linfomas, también pueden obstruir los vasos linfáticos. El tratamiento quirúrgico y radioterapia del carcinoma de mama pueden producir linfedema en el brazo. Son causas menos frecuentes la tuberculosis, dermatitis de contacto, linfogranuloma venéreo, artritis reumatoide, embarazo y linfedema autoinducido o facticio tras la aplicación de torniquetes.

El linfedema suele ser indoloro, aunque los pacientes pueden experimentar sensación de pesadez sorda y crónica en la pierna, y casi siempre se preocupan por el aspecto de la misma. En las extremidades inferiores afecta inicialmente al pie y progresó de manera gradual, de tal forma que toda la pierna se torna edematoso. En los estadios iniciales, el edema es blando y deja fóvea con la presión. En los estadios crónicos, el miembro tiene una consistencia leñosa y los tejidos están indurados o fibróticos. En esta fase ya no deja fóvea con la presión. El miembro pierde su contorno normal y los dedos adquieren una forma cuadrada. El linfedema debe distinguirse de otros procesos que producen hinchaçon unilateral de la pierna, como trombosis de las venas profundas e insuficiencia venosa crónica. En esta última, el edema es más blando y suele haber dermatitis por estasis, hiperpigmentación y várices de las venas superficiales.

La valoración de los pacientes con linfedema debe incluir estudios diagnósticos para clarificar la etiología. Para la detección de las lesiones obstructivas,

como neoplasias, se pueden realizar ecografía y tomografía computadorizada abdominal y pélvica. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) puede revelar edema en el compartimiento epiaponeurótico e identificar ganglios linfáticos y aumento de tamaño de los conductos linfáticos. Rara vez están indicadas la infrogammagrafía y linfangiografía, pero ambas se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico o diferenciar las formas primarias de las secundarias. La infrogammagrafía consiste en la inyección de un coloide que contiene tecnecio radiactivo en el tejido subcutáneo distal de la extremidad afectada. La linfangiografía requiere aislar y canular un vaso linfático distal e inyectar posteriormente el contraste. En el linfedema primario, los conductos linfáticos están ausentes o son hipoplásicos o ectásicos. En el linfedema secundario los conductos suelen estar dilatados y es posible determinar el nivel de la obstrucción.

### 3 LINFEDEMA

Se debe aleccionar a los pacientes con linfedema de las extremidades para que presenten un meticuloso cuidado a sus pies con el fin de evitar la linfangitis recidivante. La higiene es importante, y para evitar la sequedad se pueden utilizar emolientes. Con frecuencia son útiles los antibióticos, administrados en forma profiláctica, y se deben tratar enérgicamente las infecciones por hongos. Es recomendable para los pacientes que participan en actividades físicas; la elevación frecuente de las piernas puede reducir la intensidad del edema. La fisioterapia, incluido el masaje para facilitar el drenaje linfático, puede resultar útil. Si se utilizan medias de compresión gradual, los pacientes logran reducir el edema que se produce con la posición eructa. En ocasiones, se puede aplicar a domicilio la compresión neumática intermitente, con dispositivos adecuados, para facilitar reducción del edema. Están contraindicados los diuréticos, ya que pueden ocasionar disminución del volumen intravascular y alteraciones metabólicas. Se han realizado procedimientos linfovenosos de microcirugía de anastomosis para recanalizar el flujo linfático desde un vaso linfático obstruido al sistema venoso.

### LECTURAS ADICIONALES

- CREAGER MA et al (eds): *Vascular Medicine*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006
- FAXON DP et al: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 109:2595, 2004
- GOLOMB BA et al: Peripheral arterial disease: Morbidity and mortality implications. *Circulation* 114:688, 2006
- HANKEY GJ et al: Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 295:547, 2006
- HIRSCH AT et al: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 47:1239, 2006
- MCDERMOTT MM et al: The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 136:873, 2002
- OLIN JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 343:864, 2000
- ROCKSON SG: Lymphedema. *Current Treat Options Cardiovasc Med* 8:129, 2006
- WHITE C: Clinical practice. Intermittent claudication. *N Engl J Med* 356:1241, 2007
- WIGLEY FM: Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 347:1001, 2002

# 244 Hipertensión pulmonar

Stuart Rich

La **hipertensión pulmonar** es el incremento anormal en la presión del interior de la arteria pulmonar; puede ser consecuencia de insuficiencia en la mitad izquierda del corazón, enfermedad del parénquima o de vasos pulmonares, tromboembolia o una combinación de tales factores. El surgimiento de la hipertensión mencionada de trastornos del corazón, pulmones o intrínsecos de los vasos, suele ser una manifestación de enfermedad avanzada. Las causas de hipertensión pulmonar son tan heterogéneas que resulta esencial identificar con exactitud el elemento causal, antes de emprender el tratamiento.

El término *corazón pulmonar* (*cor pulmonale*) (cap. 227) o cardiopatía pulmonar denota ventriculomegalia derecha que es consecuencia de alguna enfermedad cardíaca o pulmonar primaria. La hipertensión pulmonar es la causa más común de dicha forma de cardiopatía. El corazón pulmonar avanzado se vincula con la aparición de insuficiencia del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV).

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El ventrículo derecho reacciona a una mayor resistencia dentro del circuito pulmonar, con aumento de la presión sistólica de dicha cavidad, según se necesite para conservar el gasto cardíaco. Con el transcurso del tiempo se producen cambios crónicos en la circulación pulmonar que originan remodelación de los vasos, que pueden perpetuar o estimular la hipertensión pulmonar aunque se elimine el factor desencadenante.

La capacidad del ventrículo derecho para adaptarse a una mayor resistencia vascular recibe la influencia de factores como el envejecimiento y la rapidez con que aparece y evoluciona la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, una gran tromboembolia pulmonar aguda puede ocasionar insuficiencia de ventrículo derecho y choque, en tanto que la enfermedad tromboembólica crónica de igual intensidad quizás origine sólo leve intolerancia al ejercicio. La hipoxemia coexistente puede disminuir la capacidad del ventrículo para la compensación. Información de algunos estudios refuerza el concepto de que la insuficiencia del RV aparece en la hipertensión de la pulmonar, cuando el miocardio de dicha cámara se torna isquémico por las demandas excesivas y el flujo inadecuado por las coronarias del referido ventrículo. El comienzo de insuficiencia clínica del ventrículo derecho que suele manifestarse por edema periférico conlleva mal pronóstico.

## DIAGNÓSTICO

El síntoma más común atribuible a ella es la disnea el ejercicio. Otros síntomas frecuentes son fatiga, angina de pecho que pudiera traducir la aparición de isquemia de ventrículo derecho, síncope, estado casi sincopal y edema periférico.

En la exploración física en forma típica se observa mayor presión venosa yugular, disminución del pulso carotídeo, e impulso palpable sobre el ventrículo derecho. Muchos de los enfermos tienen intensificación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco; en la mitad derecha, cuarto ruido (galope) y regurgitación tricuspidal (cap. 220). En etapas ulteriores de la enfermedad tienden a aparecer cianosis o edema periférico (o ambos).

**Resultados de estudios de laboratorio.** (Fig. 244-1.) En las radiografías de tórax, por lo común se observa hipertrofia de las arterias pulmonares en su porción central. En los campos pulmonares se pueden identificar otras alteraciones. El electrocardiograma por lo común señala desviación del eje eléctrico a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho. El ecocardiograma por lo regular muestra ventriculomegalia y auriculomegalia derechas, disminución de tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) y un chorro de insuficiencia tricuspidal que puede utilizarse para cuantificar la presión sistólica del ventrículo derecho. Las pruebas de función pulmonar son útiles para corroborar que existe alguna enfermedad obstructiva primaria de vías respiratorias, en tanto que se prefiere la tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) de tórax, con alta resolución, para diagnosticar neumopatía restrictiva. Entre los signos frecuentes de hipertensión pulmonar de muy diversas causas, están la hipoxemia y la capacidad de difusión anormal de monóxido de carbono. Los datos del gammagrama de perfusión pulmonar casi siempre son anormales en individuos con hipertensión pulmonar tromboembólica (cap. 256). Sin embargo, a menudo se advierten en la hipertensión pulmonar de larga evolución, en ausencia de tromboembolos, defectos difusos e irregulares de llenado, de naturaleza no segmentaria. También hay que practicar estudios de laboratorio que incluyan la medición de anticuerpos antinucleares y la identificación de VIH. Ante la elevada fre-

cuencia de anomalidades tiroideas en sujetos con hipertensión idiopática de la pulmonar, se recomienda medir periódicamente el nivel de hormona estimulante de la tiroide.

**Cateterismo cardíaco.** El método en cuestión es indispensable para la medición precisa de la presión en la arteria pulmonar, el gasto cardíaco, la presión de llenado del LV y también para descartar algún cortocircuito oculto en el corazón. Es importante que el médico mida la presión sólo al final de la inspiración; también se recomienda que quienes tienen hipertensión de la arteria pulmonar sean sometidos a estudios con fármacos, que incluyan un vasodilatador pulmonar de acción breve, en el momento del cateterismo cardíaco, para evaluar la magnitud de la reactividad al vasodilatador mencionado (fig. 244-2). El óxido nítrico inhalado, la adenosina intravenosa y el epoprostenol intravenoso al parecer tienen efectos similares para disminuir inmediatamente la presión en arteria pulmonar. El óxido comentado se administra en inhalación a razón de 10 a 20 partes por millón. La adenosina se administra en dosis de 50 pg/kg por minuto y se aumenta cada 2 min hasta que aparecen reacciones adversas. El epoprostenol se administra en dosis de 2 ng/kg/min, que se aumentan cada 30 min hasta que aparecen reacciones adversas. Los individuos que reaccionan pueden ser tratados con bloqueadores de los canales del calcio y tienen un pronóstico más favorable.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Se conocen múltiples causas de hipertensión arterial pulmonar (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) (cuadro 244-1). Las personas que la tienen comparten un cuadro histopatológico caracterizado por hipertrofia de la capa media, fibrosis excéntrica y concéntrica de la íntima, recanalización de trombos con el aspecto de membranas fibrosas, y lesiones plexiformes.

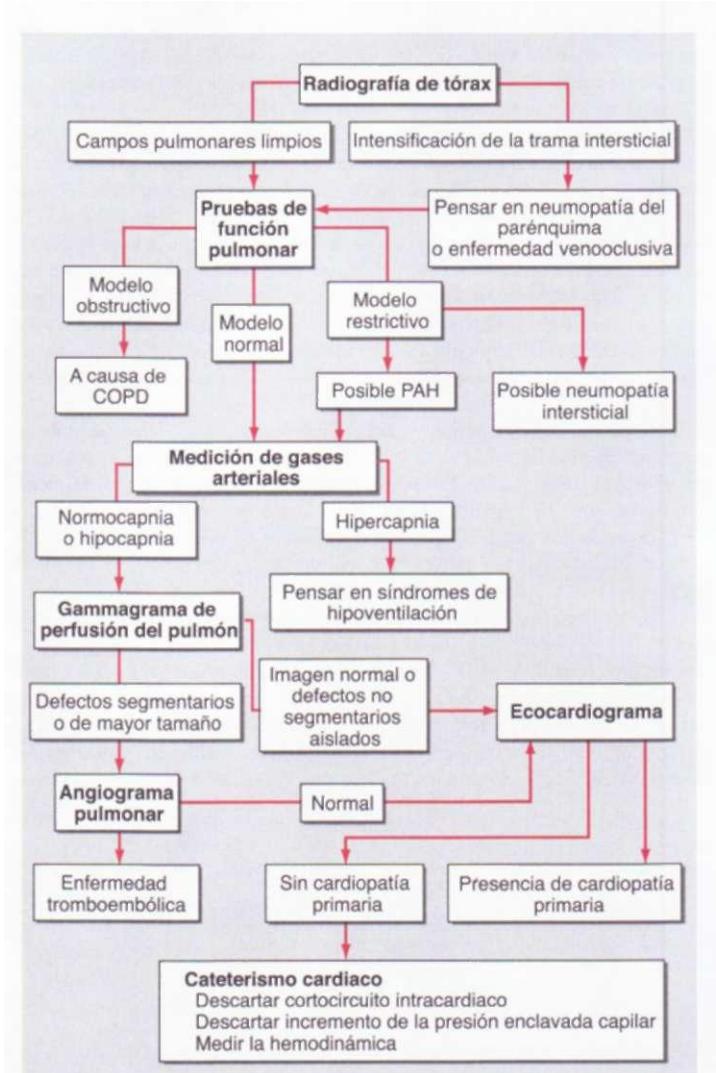
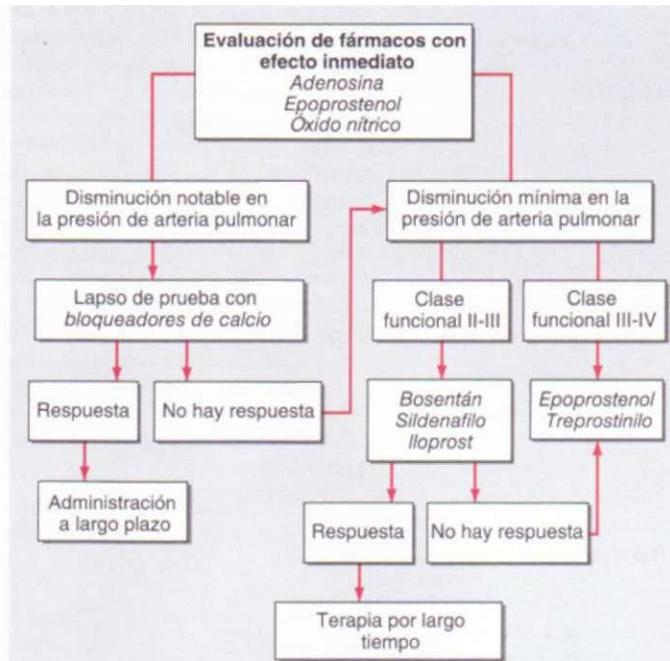


FIGURA 244-1. Algoritmo para el estudio de un paciente con hipertensión pulmonar no explicada. COPD, **reumopatía obstructiva crónica** (*chronicobstructive pulmonary disease*); PAH, **hipertensión arterial pulmonar**. (Con autorización de Rich.)



**FIGURA 244-2.** Algoritmo para la selección del tratamiento medicamentoso óptimo en un sujeto con hipertensión arterial pulmonar. La disminución notable en la presión de arteria pulmonar, en una etapa de prueba con un vasodilatador inmediato, se define como el decremento en la presión media de arteria pulmonar (*mean pulmonary artery pressure*, MPAP) de 10 mmHg o mayor, y MPAP final menor de 40 mmHg. (Con autorización de Rich.)

#### BIOPATOLOGÍA

Las anomalías en las vías moleculares que regulan las células del endotelio y de músculo liso de vasos pulmonares, han sido descritas como el elemento que origina PAH; incluyen inhibición del conducto de potasio regulado por voltaje, mutaciones en el receptor de proteína 2 morfogenético de hueso; mayor captación de serotonina en células de músculo de fibra lisa; mayor expresión de angiopoietina en el mismo tipo de células y depósito excesivo de trombina regulado por un estado procoagulante. Como consecuencia, al parecer se pierde la apoptosis (muerte programada) de las células de músculo de fibra lisa y ello permite su proliferación y la aparición de células endoteliales resistentes a tal fenómeno que obliteran el interior de los vasos.

#### HIPERTENSIÓN IDIOPÁTICA DE ARTERIA PULMONAR

La hipertensión idiopática de arteria pulmonar (*idiopathic pulmonary arterial hypertension*, IPAH), conocida anteriormente como hipertensión pulmonar primaria, es un cuadro poco común y se estima que su incidencia es de dos casos por millón. Se advierte un predominio neto de la afección en mujeres, y la aparición en casi todos los pacientes se sitúa en el cuarto y quinto decenios de la vida si bien los límites de edad van desde la lactancia hasta después de los 60 años.

La IPAH familiar comprende incluso 20% de los casos de dicha entidad y se caracteriza por su herencia dominante autosómica, edad variable de comienzo y penetrancia incompleta. Los signos clínicos y patológicos de IPAH familiar y la forma esporádica son idénticos. Al parecer muchos de los casos de IPAH familiar se explican por mutaciones heterocigotas de la línea germinal, que abarcan el gen que codifica el receptor de proteína morfogenética de tipo II de hueso (*bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPR II), miembro de la superfamilia del factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta. La superfamilia mencionada comprende proteínas multifuncionales que desencadenan diversas respuestas celulares al unirse a receptores de serina/treonincinasa y activarlos. La escasa penetrancia génica sugiere que se necesitan otros factores de riesgo o anomalías para que se manifieste la enfermedad clínica. En algunos sujetos con IPAH familiar (fig. 244-3) coexisten las mutaciones de línea germinal en el gen de cinasa similar a adivina y el gen de endogolina, que han sido relacionados con la telangiectasia hemorrágica hereditaria (*hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT).

#### EVOLUCIÓN NATURAL

No hay certidumbre en cuanto al curso natural de la IPAH, y dado que la disnea es el síntoma predominante y de comienzo insidioso, en forma típica la enfermedad es diagnosticada en etapa tardía de su evolución. Antes de que se

contara con tratamientos actuales se señalaba que la supervivencia media era de dos a tres años a partir de la fecha del diagnóstico. La clase funcional sigue siendo un elemento de gran peso para pronosticar la supervivencia y los pacientes que pertenecen a la clase funcional IV de la *New York Heart Association* (NYHA) tienen una media de supervivencia menor de seis meses. La muerte suele depender de insuficiencia de ventrículo derecho, que se manifiesta por hipoxemia progresiva, taquicardia, hipotensión y edema.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El término en cuestión (PAH) engloba enfermedades diversas que incluyen (I)PAH idiopática, como se señala en el cuadro 244-1. Las autoridades normativas han aprobado algunos tratamientos contra PAH (que se revisan más adelante en este capítulo), sin diferenciar entre los tipos del trastorno. Sin embargo, los médicos no deben olvidar que la eficacia y las reacciones adversas de dichos fármacos quizás no sean las mismas en todos los tipos de PAH (fig. 244-4). La presión en arteria pulmonar en casos de PAH aumenta sobremanera con el ejercicio, y por ello hay que advertir a los enfermos que no participen en actividades que exigen mayor esfuerzo físico. Con los diuréticoscede el edema periférico y pueden ser útiles para aminorar la sobrecarga volumétrica del RV en presencia de regurgitación tricuspídea. Conviene practicar la oximetría de pulsos con el sujeto en reposo y durante el ejercicio, así como suplementar con oxígeno, para aplacar la disnea y la isquemia del RV en pacientes con disminución de la saturación de oxígeno arterial. Se recomienda usar anticoagulantes en todo enfermo de PAH, con base en datos de estudios retrospectivos y prospectivos que demuestran que la warfarina prolonga la supervivencia de individuos con tal entidad patológica. La dosis de warfarina por lo común se ajusta para que la razón internacional normalizada (*International Normalized Ratio*, INR) sea de dos a tres veces la cifra testigo.

**BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO.** Es importante que todo individuo con disminución sustancial en la presión de arteria pulmonar en reacción a vasodilatadores de acción breve, en el momento del cateterismo cardíaco (disminución de la presión media de arteria pulmonar >10 mmHg y una presión media final <40 mmHg), sean tratados inicialmente con bloqueadores de los canales del calcio. De modo típico, los enfermos necesitan dosis altas (p. ej., 240 mg de nifedipina/día o 20 mg de

#### CUADRO 244-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

1. Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
  - 1.1. Idiopática (IPAH) (antes PPH)
  - 1.2. Familiar (FPAH)
  - 1.3. Vinculada con (APAH):
    - 1.3.1. Enfermedad de la colágena vascular
    - 1.3.2. Cortocircuitos congénitos generalizados/pulmonares
    - 1.3.3. Hipertensión porta
    - 1.3.4. Infección por VIH
    - 1.3.5. Fármacos y toxinas
    - 1.3.6. Otros trastornos (enfermedades tiroideas, enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
    - 1.4. Que acompaña a ataque venoso capilar notable
      - 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar
      - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
    - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del neonato
  2. Hipertensión de la pulmonar con afección de la mitad izquierda del corazón
    - 2.1. Afección de la aurícula o el ventrículo izquierdo
    - 2.2. Afección de las válvulas cardíacas del lado izquierdo
  3. Hipertensión de la pulmonar que depende de neumopatías, hipoxemia o ambos factores
    - 3.1. Neumopatía obstructiva crónica
    - 3.2. Neumopatía intersticial
    - 3.3. Respiración con alteraciones hípnicas
    - 3.4. Trastornos de hipoventilación alveolar
    - 3.5. Exposición por largo tiempo a grandes alturas
    - 3.6. Anormalidades del desarrollo
  4. Hipertensión de la pulmonar por enfermedad trombótica, embólica (o de ambos tipos) por largo tiempo
    - 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares preexistentes
    - 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares
    - 4.3. Embolización pulmonar no trombótica (tumores, parásitos, cuerpos extraños)
  5. Diversos
    - Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (por adenopatía, tumores o mediastinitis fibrótica)

**Fuente:** con autorización de G Simonneau et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:55, 2004.

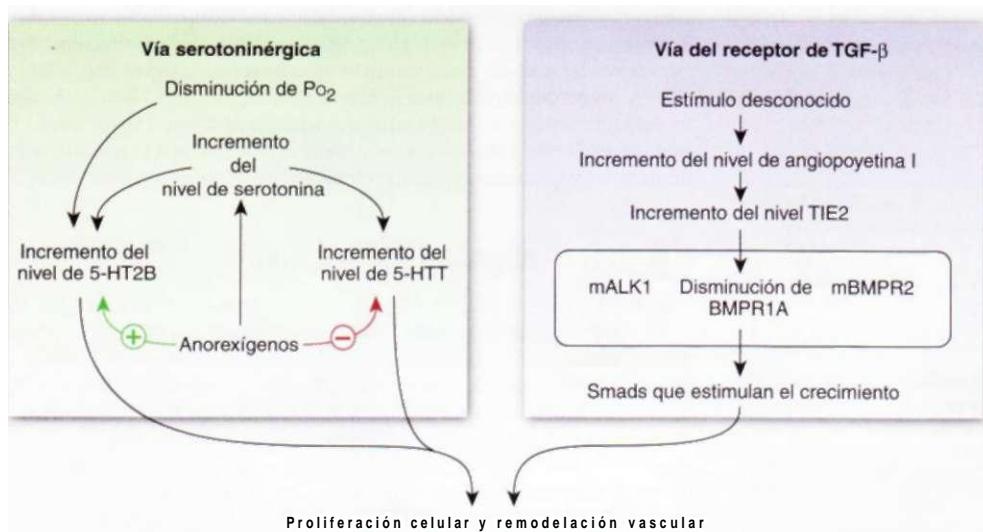


FIGURA 244-3. Vías mecanísticas que estimulan la aparición de hipertensión de arteria pulmonar (PAH). Los estímulos externos como la hipoxia o los anorexígenos estimulan una vía serotoninérgica, la cual, junto con estímulos internos en que interviene la vía del receptor del TGF- $\beta$ , pueden originar PAH. 5-HT2B, receptor de serotonina; 5-HTT, transportador de serotonina; TGF- $\beta$ , factor transformador del crecimiento beta; TIE2, receptor de angiopoietina 1; BMPRIA, receptor 1A de proteína morfogénica ósea (*bone morphogenetic protein receptor IA*); mBMPF2, forma mutante del receptor 2 de proteína morfogénica ósea (*mutant form of bone morphogenetic protein receptor 2*); mALK1, cinasa similar al receptor de activina (*activin-receptor-like kinase*). (Con autorización de Farber y Loscalzo.)

amlodipina/día). Las personas que reaccionan de modo satisfactorio muestran disminuciones impresionantes en la presión de arteria pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar, y ello se acompaña de mejoría de los síntomas, regresión de la hipertrofia de ventrículo derecho y prolongación de la supervivencia que, según datos actuales, rebasa los 20 años. Sin embargo, menos de 20% de los pacientes mejoran a largo plazo con los bloqueadores de los canales del calcio. Es importante no administrarlos a individuos que no reaccionan a ellos, porque pueden originar hipotensión, hipoxemia, taquicardia y empeoramiento de la insuficiencia de la mitad derecha del corazón. La U.S. Food and Drug Administraron no ha aprobado el uso de tales agentes para tratar hipertensión arterial pulmonar.

**ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ENDOTELINA.** El bosentán, antagonista no selectivo del receptor de endotelina, ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos como tratamiento por vía oral para pacientes con PAH de las clases

funcionales III y IV de la NYHA y que no mejoran con las terapéuticas corrientes. En investigaciones con asignación aleatoria hechas en seres humanos se observó que el bosentán mejoraba la tolerancia al ejercicio, medida por una mayor distancia que el sujeto camina en 6 min. El tratamiento comenzó con 62.5 mg dos veces al día durante el primer mes, que aumentó más tarde a 125 mg dos veces al día. Ante la alta frecuencia de anomalías de la función hepática vinculadas con el consumo del fármaco, en particular el aumento de los niveles de transaminasas, se ha recomendado medir cada mes la función del hígado, durante todo el tiempo que dure el tratamiento. El bosentán también está contraindicado en personas que reciben hoy en día ciclosporina o gliburida.

#### INHIBIDORES DE LA 5-FOSFODIESTERASA.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de *sildenafil*, un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, para tratar pacientes de PAH que están todavía dentro de las clases funcionales II y III de la NYHA. La 5-fosfodiesterasa es la encargada de hidrolizar el monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate, GMP*) cíclico en los músculos de fibra lisa de los vasos pulmonares, y es el mediador a través del

cual el óxido nítrico disminuye la tensión de la arteria pulmonar e inhibe la proliferación en el interior de los vasos de esa zona. Dados de estudios clínicos aleatorizados han indicado que el sildenafil mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio en la PAH. La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día. La reacción adversa más frecuente es la cefalea. Es importante no administrar dicho fármaco a personas que reciben nitratos.

**PROSTACICLINAS.** En Estados Unidos se ha aprobado el uso de *iloprost*, análogo de prostaciclina, para ser inhalado por pacientes con PAH que pertenecen a las clases funcionales III y IV de la NYHA. Se ha demostrado que mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio. El tratamiento se puede realizar por inhalación de 2.5 o 5 pg en cada terapia. El inhalador debe ser administrado por un nebulizador adecuado. Las reacciones adversas más frecuentes son hiperemia cutánea y tos. El producto tiene una semivida brevísimas (menos de 30 min), y por ello se recomienda emprender los tratamientos incluso cada dos horas.

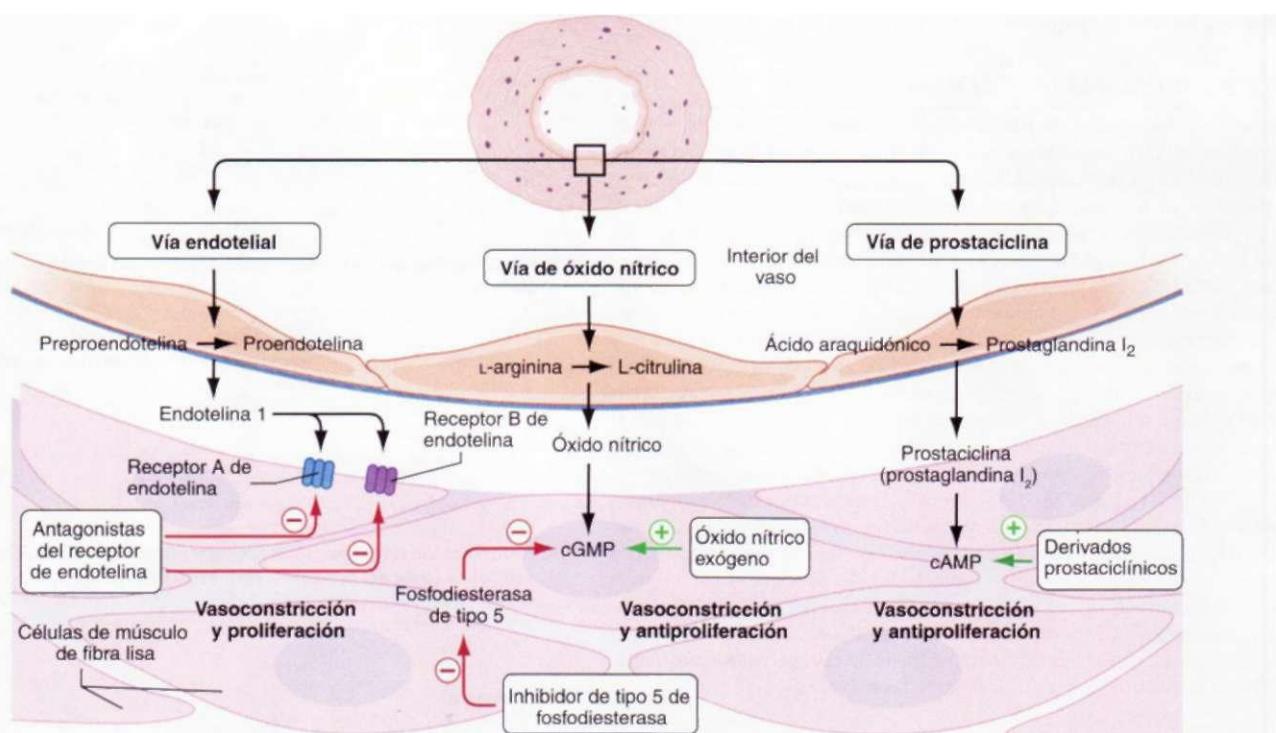


FIGURA 244-4. Las terapias actuales se dirigen a múltiples vías de factores de crecimiento que al parecer intervienen en la patogenia la PAH. No se sabe si al tratar a las diversas vías simultáneamente se obtendrán mejores resultados. cGMP,

monofosfato de guanosina cíclico; cAMR monofosfato de adenosina cíclico. (Con autorización de Humbert et al.)

El *epoprostenol* ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar pacientes con PAH que pertenecen a las clases funcionales III o IV de la NYHA. Los estudios en humanos han señalado mejoría en los síntomas, en la tolerancia al ejercicio y en la supervivencia, incluso si se observa una respuesta hemodinámica inmediata a la dosis inicial del fármaco. El producto se administra por vía intravenosa y ello obliga a colocar un catéter permanente en una vena central y administrarlo en goteo por un sistema de bombeo ambulatorio. Entre los efectos adversos están hiperemia cutánea, dolor del maxilar inferior y diarrea, que muchos pacientes toleran de forma adecuada.

El *treprostinilo*, análogo de epoprostenol, ha sido aprobado en Estados Unidos para utilizar en pacientes con PAH dentro de las clases funcionales II a IV de la NYHA. El fármaco tiene una semivida más larga que el epoprostenol (4 h) es estable a temperatura ambiental y puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, por medio de una pequeña bomba de venoclisis, creada originalmente para la insulina. Los datos de estudios clínicos han demostrado mejoría en los síntomas y en la capacidad de ejercicio. El principal problema con la administración subcutánea ha sido el dolor en el sitio de goteo, que ha hecho que muchos enfermos interrumpan la terapia. Los efectos adversos son semejantes a los que surgen con epoprostenol.

Las prostaciclinas intravenosas poseen la máxima eficacia terapéutica contra la PAH y suelen ser eficaces en personas en quienes han sido inadecuados otros tratamientos. Entre sus propiedades satisfactorias están vasodilatación, inhibición de plaquetas y de la proliferación del músculo de fibra lisa en vasos, y sus efectos inotrópicos. Para lograr eficacia clínica máxima, que puede evaluarse por síntomas, pruebas ergométricas y cateterismo, por lo común se necesita el transcurso de meses para ajustar la dosis de epoprostenol o treprostinilo. No se conoce la dosis óptima de tal fármaco, pero las cantidades típicas en el caso del epoprostenol varían de 25 a 40 ng/kg/min y en el caso de treprostinilo, 50 a 100 ng/kg de peso/min. El principal problema con la administración intravenosa es la infección causada por el catéter en una vena, lo cual obliga a vigilancia minuciosa y diligencia por parte del paciente.

Innumerables investigaciones clínicas se han centrado en individuos con síntomas avanzados, pero se ha recomendado tratar a todo paciente a quien se diagnostica PAH (fig. 244-2). No se ha demostrado qué tratamiento alguno sea mejor como terapia de primera línea, pero los pacientes suelen preferir emprender su tratamiento con la forma ingerible o inhalada. En los estudios de prueba con bosentán, sildenaftilo e iloprost, el beneficio clínico pleno por lo común se manifestó en los primeros 60 días. En personas que no mejoran adecuadamente habrá que interrumpir el tratamiento y emprender otro distinto. De igual importancia es que cualquier retraso para iniciar un tratamiento más eficaz permite que la enfermedad evolucione y se vuelva menos reactiva. Ha tenido mucha aceptación la combinación de tales fármacos, pero no se cuenta con investigaciones clínicas aleatorizadas que demuestren sus efectos beneficiosos.

**TRASPLANTE DE PULMÓN.** (Véase también el cap. 260.) El trasplante de pulmón se plantea como una posibilidad en sujetos que durante la administración de prostacilina intravenosa siguen manifestando insuficiencia cardíaca derecha. Se han logrado resultados aceptables con el trasplante de corazón y pulmón, de ambos pulmones y de un solo pulmón. La posibilidad de contar con órganos donados es el elemento que influye en el método escogido.

## ENFERMEDADES QUE CONLLEVAN HIPERTENSIÓN PULMONAR

### ENFERMEDAD VASCULAR DEL TEJIDO CONECTIVO

Todas las enfermedades de esta categoría pueden acompañarse de hipertensión arterial pulmonar; tal complicación suele observarse con el síndrome CREST (*calcinosi*, fenómeno de *Raynaud*, afección del *esófago*, esclerodactilia [*esclerodactyly*] y *telangiectasia*) y en la esclerosis difusa (cap. 316) y con menor frecuencia, en el lupus eritematoso generalizado (cap. 313), en el síndrome de Sjögren (cap. 317), en la dermatomiositis, la polimiositis (cap. 319) y en la artritis reumatoide (cap. 314). Es frecuente que aquéllos con los trastornos mencionados tengan algún elemento coexistente de fibrosis pulmonar intersticial, aunque tal vez no se identifique en las radiografías de tórax, la tomografía computadora o en las pruebas de función pulmonar. En consecuencia, tienden a mostrar hipoxemia como signo clínico importante, junto con otras manifestaciones clásicas de la hipertensión pulmonar.

El tratamiento de estos pacientes es idéntico al que se hace en quienes tienen IPAH (véase antes en el presente capítulo), aunque es menos eficaz. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión pulmonar no modifica el curso natural de la enfermedad vascular primaria del tejido conjuntivo.

### CORTOCIRCUITOS CONGÉNITOS DE LA CIRCULACIÓN GENERALIZADA A LA PULMONAR

Es frecuente que los grandes cortocircuitos postrcíspide del corazón (como serían la comunicación interventricular o el conducto arterioso persistente) produzcan hipertensión pulmonar intensa (cap. 229), la cual a pesar de ser

menos frecuente, también puede surgir en cortocircuitos pretricíspide (como la comunicación interauricular y el drenaje venoso pulmonar anómalo). Si el cortocircuito no es corregido, el cuadro clínico incluirá las manifestaciones propias del cortocircuito de derecha a izquierda, como hipoxemia y cianosis periférica, que se agravarán impresionantemente con el ejercicio (cap. 35). Años e incluso decenios después de la corrección operatoria de las lesiones comentadas puede surgir hipertensión arterial pulmonar, y en este caso no se acompañará de cortocircuito de derecha a izquierda. El cuadro inicial de estos pacientes es semejante al de los que tienen IPAH, pero por lo común su supervivencia a largo plazo es mayor. Los tratamientos son semejantes a los que se hacen contra la hipertensión idiopática de arteria pulmonar.

### HIPERTENSIÓN PORTA

El cuadro en cuestión conlleva hipertensión arterial pulmonar, aunque se desconoce el mecanismo por el que surge. Los individuos con cirrosis avanzada pueden presentar una combinación de signos de un cuadro cardiaco de gasto alto y de hipertensión pulmonar e insuficiencia de ventrículo derecho. Por tal razón, el gasto cardíaco normal puede reflejar en realidad una deficiencia extraordinaria de la función de dicho ventrículo (RV). En los enfermos comentados puede ser desorientadora la causa de la ascitis y el edema, porque una y otro pueden provenir del corazón o del hígado. Pacientes con hipertensión pulmonar ligera que han tenido una reacción satisfactoria al epoprostenol han sido sometidos con éxito a trasplante hepático con mejoría de la vasculopatía pulmonar.

### ANOREXÍGENOS

Se ha definido una relación causal entre la exposición a algunos anorexígenos, incluidos aminorex y las fenfluraminas, y la aparición y evolución de hipertensión arterial pulmonar. A menudo la hipertensión pulmonar no se presenta sino hasta años después de la última exposición. El cuadro clínico es idéntico al de la IPAH, pero los pacientes al parecer no reaccionan tan satisfactoriamente al tratamiento médico y tienen un pronóstico peor.

### ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA PULMONAR

Esta enfermedad es un cuadro patológico raro y preciso que se identifica en menos de 10% de personas cuyo cuadro inicial es el de hipertensión pulmonar no explicada. Desde el punto de vista histológico se manifiesta por proliferación y fibrosis generalizada de la capa íntima de las venillas y las venas intrapulmonares, que a veces se extiende a las arteriolas. La obstrucción venosa pulmonar explica el incremento de la presión de enclavamiento capilar pulmonar observada en sujetos con enfermedad avanzada. Estos pacientes pueden presentar ortopnea que quizás remede insuficiencia del ventrículo izquierdo. No se cuenta con tratamiento contra dicho cuadro.

### HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR

La hemangiomatosis capilar pulmonar es una forma rarísima de hipertensión pulmonar. La imagen histológica se caracteriza por la presencia de vasos sanguíneos de pared fina que se infiltran en todo el intersticio pulmonar y en la pared de arterias y venas de los pulmones. El cuadro inicial corresponde a IPAH, pero a menudo un signo clínico es la hemoptisis. El diagnóstico se confirma con la angiografía pulmonar. La evolución clínica por lo común incluye deterioro progresivo que culmina en hipertensión pulmonar grave, insuficiencia cardíaca derecha y muerte. No se conoce tratamiento.

### HIPERTENSIÓN VENOSA PULMONAR

El cuadro citado surge a causa de mayor resistencia a la corriente venosa pulmonar. Suele vincularse con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo; con enfermedades que afectan el pericardio o las válvulas mitral o aórtica, o cuadros raros como corazón triauricular, mixoma de aurícula izquierda, compresión extrínseca de venas pulmonares centrales por mediastinitis fibrótica, y enfermedad venooclusiva pulmonar. La hipertensión venosa afecta las venas y las venillas pulmonares con lo cual hay arterialización de la lámina elástica externa, hipertrofia de la capa media y fibrosis focal y excéntrica de la íntima. Entre las lesiones de la microcirculación están la congestión capilar, el edema alveolar focal y la dilatación de los vasos linfáticos intersticiales. Las lesiones mencionadas pueden ser reversibles, pero se necesita el paso de muchos años para que ocurra tal normalización después de eliminar la causa primaria. En algunos enfermos la hipertensión venosa pulmonar desencadena constricción reactiva del lecho arterial pulmonar y origina cambios proliferativos de la íntima y la media que pueden causar incrementos extraordinarios de la presión arterial pulmonar. El cuadro clínico puede ser desorientador y parece como si

surgieran simultáneamente dos cuadros patológicos separados. Sin embargo, la diferenciación es importante, pues los tratamientos que son eficaces en la PAH, pueden empeorar a los pacientes de hipertensión venosa pulmonar.

#### DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La hipertensión pulmonar a causa de insuficiencia diastólica del LV es frecuente, aunque a menudo no se la detecta (cap. 227). Puede aparecer con insuficiencia sistólica del LV o sin ella. Las causas más comunes son cardiopatía hipertensiva; arteriopatía coronaria o menor distensibilidad del ventrículo izquierdo causada por el envejecimiento, la diabetes y la hipoxemia. Son notables la ortopnea y la disnea paroxística nocturna. Muchos pacientes mejoran en grado considerable si disminuye la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

#### VALVULOPATÍA MITRAL

La estenosis y la insuficiencia de la válvula mitral constituyen causas importantes de hipertensión pulmonar (cap. 230). Los pacientes a menudo tienen vasoconstricción pulmonar sobreañadida que origina notables incrementos de la presión arterial pulmonar. En un ecocardiograma por lo común se advierten anormalidades, como engrosamiento de las valvas de la válvula mitral con una menor movilidad de ellas, o insuficiencia de la mitral intensa corroborada por ecocardiografía Doppler (cap. 222). En el cateterismo cardíaco, el gradiente entre la presión de enclavamiento capilar pulmonar y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es un signo diagnóstico de estenosis de la mitral.

En personas con estenosis de la mitral, la intervención quirúrgica correctora valvular o la valvuloplastia mitral con globo previsiblemente disminuirán la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia de la mitral, la respuesta al tratamiento quirúrgico quizás no sea tan notable, debido a elevaciones persistentes de la tensión telediastólica del ventrículo izquierdo.

#### HIPERTENSIÓN PULMONAR QUE ACOMPAÑA A NEUMOPATÍA E HIPOXEMIA

El mecanismo de la vasoconstricción pulmonar hipódrica comprende la inhibición de las corrientes de potasio y la despolarización de la membrana del músculo liso de los vasos pulmonares a causa de un cambio del estado redox de los grupos sulfhidrilo de la membrana. La mayor penetración de calcio en las células del músculo liso vascular es la que media la vasoconstricción pulmonar hipódrica. El remodelamiento vascular pulmonar por reacción a la hipoxia crónica también es mediado por la disminución de la producción de óxido nítrico; por incremento del nivel de endotelina 1; y por una mayor expresión de los factores de crecimiento provenientes de las plaquetas, factor de crecimiento del endotelio vascular y angiotensina II. La hipoxia sostenida origina la muscularización de las arteriolas, con efectos mínimos en la íntima. Si el cambio anterior aparece como una entidad aislada, los cambios pueden ser reversibles.

La hipoxia crónica es una causa confirmada de hipertensión pulmonar, pero rara vez origina una mayor presión arterial pulmonar media superior a 50 mmHg. Un dato característico es la policitemia por reacción a la hipoxia. La hipoxia también puede surgir junto con otras causas de hipertensión pulmonar que llevan cambios vasculares más extensos. Desde el punto de vista clínico, la hipoxia tendrá un efecto adverso agregado. Los pacientes con hipoxia crónica que muestran un incremento notable de la tensión pulmonar deben ser valorados en busca de otras causas de hipertensión pulmonar.

#### NEUMOPATÍA OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive lung disease*, COLD) es causa frecuente de hipertensión pulmonar en sus etapas avanzadas (cap. 254). La hipertensión pulmonar ha sido atribuida a múltiples factores que incluyen vasoconstricción pulmonar hipódrica, acidemia, hipercapnia, los efectos mecánicos de un gran volumen pulmonar sobre los vasos pulmonares, la pérdida de vasos finos en el lecho vascular, y regiones de destrucción enfisematosas de los pulmones.

El pronóstico para pacientes con COLD empeora en caso de hipertensión arterial pulmonar. El único tratamiento eficaz consiste en la administración de oxígeno. Diversos ensayos clínicos de gran tamaño han señalado que la oxigenoterapia continua alivia parte de la vasoconstricción pulmonar, corrige la isquemia crónica en los lechos vasculares generalizado y pulmonar, y prolonga la supervivencia. La administración de oxígeno a largo plazo está indicada si la PO<sub>2</sub> arterial en reposo permanece inferior a 55 mmHg.

#### NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

La hipertensión pulmonar a causa de neumopatía intersticial suele provenir de obliteración del lecho vascular pulmonar por destrucción y fibrosis del parénquima del órgano (cap. 255). Además, otros factores contribuyentes pueden ser la hipoxemia y la vasculopatía pulmonar. La neumopatía intersticial acompaña a menudo a enfermedades vasculares del tejido conjuntivo. Un número importante de enfermos tiene fibrosis pulmonar sin origen conocido. Por lo regular, los enfermos tienen más de 50 años y señalan que durante meses o años tuvieron disnea y tos progresivas, después de un comienzo insidioso. Pocas veces la presión media de arteria pulmonar excede de 40 mmHg. En tales pacientes no se ha demostrado que sean útiles algunos de los tratamientos médicos creados contra PAH, pero en realidad pueden empeorar la hipoxemia.

#### TRASTORNOS DE ALTERACIONES HÍPNICAS

La incidencia de hipertensión pulmonar dentro del marco de la *apnea hípnica obstructiva*, problema frecuente (cap. 259), al parecer es menor de 20% y es leve. Sin embargo, el cuadro inicial de algunos enfermos es de hipertensión pulmonar grave junto con apnea hípnica, que puede guardar relación con ella o no. Se recomienda tratar a la apnea hípnica y la PAH como problemas co-existentes.

#### HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

La hipertensión pulmonar surge a veces en personas con hipoventilación crónica e hipoxia secundaria a deformidades toracovertebrales. Los síntomas evolucionan lentamente y dependen de la hipoxemia (cap. 258). En fases avanzadas se han obtenido buenos resultados con la respiración con presión positiva intermitente y oxígeno suplementario.

En sujetos con enfermedades neuromusculares se ha señalado hipertensión pulmonar a causa de la hipoxemia, y ello se debe a la debilidad generalizada de los músculos de la respiración, y parálisis diafragmática en algunos sujetos, por lo general como resultado de traumatismo del nervio frénico. En ocasiones, la parálisis diafragmática bilateral no traumática no se diagnosticará hasta que aquéllos no comiencen a mostrar insuficiencia respiratoria o hipertensión pulmonar.

#### HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

##### TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA

Véase capítulo 256.

##### HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Los pacientes que reciben tratamiento apropiado contra la tromboembolia pulmonar aguda con administración intravenosa de heparina y la ingestión de warfarina por largo tiempo rara vez muestran hipertensión pulmonar crónica a la larga. Sin embargo, hay un subgrupo de enfermos que tienen una deficiente resolución fibrinolítica de la tromboembolia, lo que permite la organización y recanalización incompleta y la obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar. Se ha definido en detalle la entidad que es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y suele remediar a la PAH. En muchos pacientes, no se detectó ni trató la tromboembolia pulmonar inicial. Muchos de estos pacientes tienen trastornos trombofílicos primarios como el anticoagulante lúpico/síndrome de anticuerpos anticardiolipinas, la mutación del gen de protrombina o el factor V de Leiden (cap. 111).

**Diagnóstico.** Los datos de la exploración física son típicos de hipertensión pulmonar, pero pueden incluir soplos que se perciben en zonas del pulmón y que representan el flujo sanguíneo a través de vasos ocluidos parcialmente. Los tromboembolos ocultos por lo común se detectan con un gammagrama pulmonar de perfusión o por medio de tomografía computadoraizada espiral con medio de contraste. Sin embargo, se necesita angiografía pulmonar para identificar el sitio exacto y la extensión proximal de los tromboembolos y con ello la posibilidad de operar quirúrgicamente.

#### 0 HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La tromboendarterectomía pulmonar es un método quirúrgico establecido para sujetos cuyos trombos son accesibles a extracción operatoria. La mortalidad quirúrgica es bastante grande y en centros con experiencia en la técnica, es cercana a 12%. Los sobrevivientes que logran un buen resultado después de la operación probablemente obtengan

mejoría en su asignación de la clase funcional y en su tolerancia al ejercicio. Es indispensable utilizar warfarina como anticoagulante durante toda la vida. Los trombolíticos rara vez son útiles en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y pueden exponerlos a un mayor peligro de hemorragia, sin beneficios potenciales.

#### ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

Las anormalidades del aparato cardiovascular sobresalen dentro del espectro clínico de la enfermedad drepanocítica, incluida la hipertensión pulmonar. Su origen es multifactorial e incluye hemólisis, menor biodisponibilidad del óxido nítrico, hipoxemia, tromboembolia, gasto cardíaco alto crónico y hepatopatía crónica. Cualesquiera que sean los mecanismos, la presencia de hipertensión de la pulmonar en sujetos con enfermedad drepanocítica se acompaña de morbilidad y mortalidad mayores. La intensificación de la terapia específica de la enfermedad mencionada al parecer aminora el número de complicaciones. El empleo de fármacos para combatir la hipertensión de la pulmonar está en fase de estudio en humanos, pero se desconoce su eficacia.

#### OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN DE MANERA DIRECTA LOS VASOS PULMONARES

##### SARCOIDOSIS

La sarcoidosis produce hipertensión pulmonar intensa a causa del ataque fibroquístico intenso y duradero de los pulmones (cap. 322), o afección cardiovascular directa. En consecuencia, la persona con sarcoidosis que en el comienzo muestra disnea progresiva y signos clínicos de hipertensión pulmonar necesita ser evaluada con gran detalle. Existe un subgrupo de pacientes con sarcoidosis cuyo cuadro inicial es de hipertensión pulmonar intensa que, según los médicos, se debía a afección directa de los vasos pulmonares. Muchos de estos enfermos presentan respuesta satisfactoria a la administración intravenosa de epoprostenol.

##### ESQUISTOSOMOSIS

La esquistosomosis, si bien muy rara en Estados Unidos, es la causa **M** de hipertensión pulmonar en todo el mundo (cap. 212). La aparición de hipertensión pulmonar casi siempre se observa en el marco de enfermedad hepatoesplénica y de hipertensión porta. Los huevos del esquistosoma forman émbolos enviados desde el hígado hasta los pulmones, donde originan una respuesta vascular inflamatoria y alteraciones

crónicas. El diagnóstico se confirma al detectar los huevos del parásito en la orina o las heces de sujetos con síntomas, si bien ello suele ser difícil. Se desconoce la eficacia de tratamientos contra la hipertensión pulmonar en los pacientes con esquistosomosis.

#### INFECIÓN POR VIH

No se conoce el mecanismo por el cual la infección por VIH origina hipertensión de la pulmonar (cap. 182). Es poco común que la infección mencionada origine la hipertensión señalada, pero el incremento extraordinario en la prevalencia de la infección por VIH a nivel mundial, pudiera tener enorme trascendencia en la frecuencia con que surgen en combinación tales entidades. La evaluación y los tratamientos son idénticos a los que se siguen contra IPAH. Al parecer, el tratamiento de la infección por VIH no modifica la intensidad ni el curso natural de la hipertensión primaria de la pulmonar.

#### LECTURAS ADICIONALES

- DILLER GP, GATZOULIS MA: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 115:1039, 2007
- FARBER HW, LOSCALZO J: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1655, 2004
- GALIE N, RUBIN LJ (eds): Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Amer Coll Cardiol* 43:supplement S, 2004
- HUMBERT M et al: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1425, 2004
- PENALOZA D, ARIAS-STELLA J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 115:1132, 2007
- RAVIPATI G et al: Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 15:76, 2007
- RICH S, MC LAUGHLIN VV: Pulmonary hypertension, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008
- RICHTER A et al: Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1340, 2004
- SITBON O et al: Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105, 2005



# PARTE 10: Enfermedades del aparato respiratorio

## SECCIÓN 1 DIAGNOSTICO DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS

### 245 Estudio del paciente con enfermedades respiratorias

David A. Lipson, Steven E. Weinberger

Los pacientes con enfermedades respiratorias suelen acudir al médico como consecuencia de sus síntomas, la presencia de alteraciones en una radiografía de tórax, o ambas. Estos datos a menudo conducen a un grupo de posibilidades diagnósticas; después se perfecciona el diagnóstico diferencial con base en la información obtenida en la exploración física, las pruebas de la función pulmonar, los estudios de imágenes y la exploración broncoscópica. En este capítulo se expondrá el estudio del paciente basado en los patrones principales de presentación clínica y se comentarán con detalle la anamnesis, la exploración física y la radiografía de tórax. Las pruebas de función respiratoria se analizan en el capítulo 246 y los demás estudios diagnósticos en el capítulo 247.

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

**Antecedentes.** La disnea y la tos son los síntomas inespecíficos pero principales de presentación de las enfermedades respiratorias. Con menos frecuencia se observa hemoptisis (expectoración de sangre) y dolor torácico, a menudo de naturaleza pleurítica.

**DISNEA.** (Véase también el cap. 33.) Lo primero que debe evaluarse en un enfermo con disnea es la evolución de este síntoma. Un paciente previamente sano que experimenta disnea de forma *aguda* (en cuestión de minutos o días) puede sufrir una enfermedad aguda del árbol respiratorio (un edema laringeo o una crisis asmática aguda), el parénquima pulmonar (edema pulmonar agudo cardígeno o no cardígeno o un proceso infeccioso agudo, como una neumonía bacteriana), el espacio pleural (un neumotorax) o los vasos pulmonares (una embolia pulmonar). La presentación *subaguda* (en el transcurso de días o semanas) sugiere una reagudización de una enfermedad respiratoria preexistente (asma o bronquitis crónica), una infección parenquimatosa (neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en un enfermo con SIDA o neumonía micobacteriana o fúngica), un proceso inflamatorio no infeccioso con un curso relativamente lento (granulomatosis de Wegener, neumonía eosinófila, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y muchas otras), una enfermedad neuromuscular (síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave), una enfermedad pleural (derrame pleural de etiología muy diversa) o una cardiopatía crónica (insuficiencia cardíaca congestiva). La presentación *crónica* (a lo largo de meses o años) suele indicar una neuropatía obstructiva crónica, una enfermedad pulmonar intersticial crónica o una cardiopatía crónica. Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias (no sólo la neuropatía obstructiva crónica sino también el asma) se caracterizan por reagudizaciones y remisiones. Los pacientes padecen una limitación grave impuesta por los períodos frecuentes de disnea, pero éstos alternan con otros durante los cuales los síntomas son mínimos o inexistentes. En cambio, muchas enfermedades del parénquima pulmonar se caracterizan por una progresión lenta e inexorable. Los síntomas respiratorios crónicos pueden tener origen multifactorial, pues los enfermos de neumopatía obstructiva crónica también pueden tener al mismo tiempo una cardiopatía.

**OTROS SÍNTOMAS RESPIRATORIOS.** La tos (cap. 34) puede señalar la presencia de una enfermedad pulmonar, pero no resulta suficiente por sí misma para el diagnóstico diferencial. La tos acompañada de espuma casi siempre indica una enfermedad de las vías respiratorias y puede observarse en el asma, la bronquitis crónica y las bronquiectasias.

La *hemoptisis* (cap. 34) puede proceder de enfermedades de las vías respiratorias, el parénquima pulmonar o los vasos sanguíneos. Algunas enfermedades del árbol respiratorio son inflamatorias (bronquitis aguda o crónica, bronquiectasias o fibrosis quística) o neoplásicas (carcinoma broncogénico o tumores carcinoides bronquiales). Las enfermedades del parénquima que cursan con hemoptisis pueden ser localizadas (neumonía, absceso pulmonar, tuberculosis o infección por *Aspergillus*) o difusas (síndrome de Goodpasture y hemosiderosis pulmonar idiopática). Las enfermedades vasculares que pueden asociarse a hemoptisis son la enfermedad tromboembólica pulmonar y las malformaciones arteriovenosas pulmonares.

El *dolor torácico* (cap. 13) causado por las enfermedades del aparato respiratorio suele originarse en la pleura parietal. Por ello, se acentúa con los movimientos respiratorios y a menudo se denomina pleurítico. Entre los ejemplos frecuentes se encuentran los trastornos pleurales primarios como las neoplasias o las enfermedades inflamatorias de la pleura y los trastornos del parénquima pulmonar que se extienden a la superficie pleural como las neumonías o el infarto pulmonar.

**OTROS ANTECEDENTES ÚTILES.** Se debe buscar de manera expresa toda la información relativa a los factores de riesgo para las enfermedades pulmonares con objeto de disponer de una base de datos completa. Los antecedentes de consumo de tabaco actual y pasado, en especial el de cigarrillos, deben recogerse en todo enfermo. Los antecedentes sobre el tabaco deben incluir el número de años que el paciente lleva fumando, la intensidad (es decir, el número de cajetillas diarias) y, si el paciente ha dejado de fumar, el intervalo transcurrido desde entonces. El riesgo del cáncer de pulmón disminuye de manera progresiva en los 10 años siguientes a la interrupción del hábito; la pérdida de la función respiratoria con respecto a la previsible para la edad cesa al dejar de fumar. La neuropatía obstructiva crónica y las neoplasias son las dos complicaciones respiratorias más importantes del tabaco, pero éste se asocia también a otros problemas respiratorios (p. ej., neumotorax espontáneo, bronquiolitis respiratoria-neumopatía intersticial, histiocitosis pulmonar de las células de Langerhans y hemorragia pulmonar con síndrome de Goodpasture). Asimismo, es conveniente averiguar si existen antecedentes de exposición pasiva e importante a los humos del tabaco, ya sea en el domicilio o en el lugar de trabajo, ya que puede constituir un factor de riesgo para la neoplasia o agudizar la enfermedad de las vías respiratorias.

Algunos pacientes se exponen a otras sustancias inhaladas que producen enfermedad pulmonar y actúan por medio de una toxicidad directa o a través de los mecanismos inmunitarios (caps. 249 y 250). Este tipo de exposición tiene un carácter profesional o recreativo, lo que subraya la importancia de obtener los antecedentes laborales y personales detallados, que revelen la exposición relacionada con las actividades al aire libre o el entorno doméstico. Entre las sustancias más destacadas se encuentran los polvos inorgánicos asociados a la neumoconiosis (sobre todo los polvos de amianto y sílice) y los antígenos orgánicos asociados a la neumonitis por hipersensibilidad (en especial, los antígenos de los mohos y las proteínas animales). El asma, que es más frecuente en las mujeres que en los varones, suele exacerbarse tras la exposición a los alérgenos ambientales (ácaros del polvo, caspa de animales domésticos o alérgenos de las cucarachas domésticas, o bien alérgenos del exterior como el polen y la ambrosía) o a exposiciones profesionales (diisocianatos). Se puede pensar en la exposición a agentes infecciosos concretos cuando se tiene contacto con personas que padecen infecciones respiratorias conocidas (en especial tuberculosis) o se reside en una zona con patógenos endémicos (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis).

El antecedente de una enfermedad no respiratoria asociada, los factores de riesgo o el tratamiento previo de estas enfermedades son muy importantes porque predisponen al enfermo a las complicaciones respiratorias infecciosas y no infecciosas. Entre los ejemplos más frecuentes cabe citar las enfermedades reumáticas generalizadas asociadas a una enfermedad pleural o del parénquima pulmonar (cap. 314), las metástasis pulmonares o las alteraciones de los mecanismos de defensa del hospedador con infección secundaria, tal y como ocurre en los cánceres hematológicos y de los ganglios linfáticos. Hay

que indagar los factores de riesgo para el SIDA, ya que los pulmones no sólo representan el asiento más frecuente de la infección definidora de SIDA, sino que también se ven afectados por las complicaciones no infecciosas de este síndrome (cap. 182). El tratamiento de la enfermedad no respiratoria puede asociarse a complicaciones respiratorias, bien por sus efectos sobre los mecanismos de defensa del hospedador (inmunodepresores, quimioterapia contra el cáncer) con la infección consiguiente, o por los efectos directos sobre el parénquima pulmonar (quimioterapia contra el cáncer, radioterapia o tratamiento con otras sustancias como la amiodarona) o sobre las vías respiratorias (los bloqueadores P obstruyen el flujo de aire y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ocasionan tos) (cap. 249).

Los antecedentes familiares son importantes en el estudio de las enfermedades con un componente genético, como la fibrosis quística, la deficiencia de antitripsina otj, hipertensión y fibrosis pulmonares y el asma.

**Exploración física.** Los principios generales de la inspección, palpación, percusión y auscultación se aplican también al examen del aparato respiratorio. No obstante, la exploración física no debe dirigirse sólo al análisis de las alteraciones pulmonares y torácicas, sino también a la identificación de otros hallazgos que pueden revelar una enfermedad pulmonar subyacente.

En la *inspección* se observan la frecuencia y el patrón respiratorios, así como la profundidad y simetría de la expansión pulmonar. Una respiración inusitadamente rápida, dificultosa o acompañada del uso de los músculos accesorios de la respiración suele indicar que hay una mayor demanda respiratoria o un mayor trabajo respiratorio. La expansión asimétrica del tórax obedece, casi siempre, a un proceso asimétrico pulmonar como una obstrucción endobronquial de una gran vía respiratoria, una enfermedad parenquimatosa pleural unilateral o la parálisis unilateral del nervio frénico. Las anomalías visibles de la caja torácica como la cifoescoliosis y la espondilitis anquilosante pueden alterar la distensibilidad del tórax, incrementar el trabajo respiratorio y causar disnea.

En la *palpación* se mide la simetría de la expansión de los pulmones; esta maniobra confirma por regla general los datos de la inspección. Las vibraciones producidas por los sonidos del habla se transmiten a la pared torácica y se analizan por la presencia o ausencia del frémito táctil y su simetría. La transmisión de las vibraciones se reduce o suprime cuando se interpone líquido pleural entre el pulmón y la pared torácica o cuando la obstrucción endobronquial impide la transmisión del sonido. En cambio, las vibraciones se transmiten acusadamente sobre zonas de consolidación pulmonar. La palpación puede identificar también hipersensibilidad focal, como se observa en la osteocondritis y las fracturas costales.

La resonancia o matidez relativa del tejido situado debajo de la pared torácica se puede valorar con la *percusión*. Cuando el pulmón contiene aire, lo normal es que resuene. En cambio, cuando está consolidado o existe un derrame pleural la percusión es mate, mientras que si el espacio pleural está ocupado por aire se observa una hiperresonancia.

En la *auscultación* pulmonar, el examinador debe escuchar la calidad y la intensidad del sonido respiratorio, así como la presencia de ruidos adicionales o accesorios. El sonido normal de la respiración, que se ausulta con el estetoscopio en la periferia del pulmón, se describe como *murmuro vesicular*, en el que la inspiración se escucha con un tono más alto y prolongado que la espiración. Si la transmisión de los sonidos se altera como consecuencia de una obstrucción endobronquial o por la presencia de aire o líquido en el espacio pleural, el murmullo vesicular se debilita o desaparece. En cambio, cuando la transmisión del sonido se acentúa por la consolidación del pulmón, se ausulta un *ruido bronquial* con una calidad más tubular y una fase espiratoria

más pronunciada. La transmisión de los sonidos también se puede medir si se escuchan palabras habladas o susurradas; cuando éstas se transmiten a través del pulmón consolidado se escuchan una *broncofonía* y una *pectoriloquia susurrante*, respectivamente. El sonido de la E hablada se parece entonces más al de la A, pero con una cualidad nasal o de gemido, signo que se denomina *egofonía*.

Los ruidos accesorios (patológicos) principales que se pueden auscultar son los crepitantes (estertores), las sibilancias y los roncus. Los *crepitantes* se crean cuando se abren o cierran los alvéolos y las vías respiratorias más pequeñas durante la respiración y suelen asociarse a una enfermedad pulmonar intersticial, microatelectasia, o a la invasión de los alvéolos por líquido. Las *sibilancias*, que suelen ser más notorias en la inspiración que en la inspiración, reflejan la oscilación de las paredes de las vías respiratorias cuando se reduce el flujo de aire, como sucede en el broncoespasmo, el edema o el colapso de las vías respiratorias o bien en la obstrucción intraluminal por neoplasias o secreciones. Los *roncus* aparecen cuando queda líquido libre en la luz del árbol respiratorio; la interacción viscosa entre el líquido libre y el aire en movimiento produce una vibración con un tono bajo. Otros ruidos accesorios son el roce de fricción pleural y el estridor. El sonido arenoso del *roce de fricción pleural* revela la fricción de las superficies pleurales inflamadas entre sí, tanto en la inspiración como en la espiración. El *estridor* ocurre sobre todo en la inspiración y es consecuencia del flujo de aire a través de una vía respiratoria superior estrechada, como se observa en los lactantes con crup.

El cuadro 245-1 resume los patrones de los hallazgos físicos de la exploración pulmonar en las enfermedades respiratorias más frecuentes.

Es obligado realizar una *exploración física general* meticulosa en todo enfermo con un trastorno respiratorio. Hay que examinar si existen adenopatías cervicales y supraclaviculares. En los enfermos con retención aguda de dióxido de carbono e hipoxemia se observan alteraciones mentales e incluso coma. Las manchas de los dedos indican si una persona ha fumado mucho con anterioridad; los pacientes con neumonitis por aspiración y obstrucción pulmonar pueden sufrir una infección dental y gingival.

Las acropaquias digitales aparecen en el cáncer de pulmón, las enfermedades intersticiales del pulmón y las infecciones crónicas del tipo de bronquietasias, abscesos pulmonares y empiema. También se encuentran en las cardiopatías congénitas asociadas a cortocircuitos derecha-izquierda y en diversas enfermedades inflamatorias infecciosas crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal y la endocarditis. Algunas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia y la artritis reumatoide se asocian a complicaciones pulmonares, aunque sus manifestaciones clínicas y los signos físicos fundamentales no guardan relación con los pulmones. En cambio, otras enfermedades que afectan frecuentemente al aparato respiratorio, como la sarcoidosis, se caracterizan por signos físicos no relacionados con el aparato respiratorio, como las alteraciones oculares (uveítis, granuloma conjuntival) y las cutáneas (eritema nudoso, granulomas cutáneos).

## RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Casi siempre la radiografía de tórax constituye el procedimiento diagnóstico inicial para examinar a los enfermos con síntomas respiratorios, pero también aporta la primera prueba de enfermedad en un enfermo asintomático. Es probable que el ejemplo más común de esta última situación sea la detección de uno o más nódulos o masas en una radiografía, practicada por motivos diferentes al estudio de síntomas respiratorios.

El patrón radiológico sugiere a menudo diversas posibilidades diagnósticas (cap. e24). Una zona localizada de opacificación que afecta al parénquima pul-

## W.J.I'Mimil HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS DE LA EXPLORACIÓN PULMONAR EN ALGUNOS PROCESOS CLÍNICOS CONCRETOS

Estado	Percusión	Frémito	Murmuro respiratorio	Transmisión vocal	Ruidos adventicios
Normal	Resonante	Normal	Vesicular (en las bases pulmonares)	Normal	, Ausentes
Consolidación o atelectasia (con la vía respiratoria permeable)	Mate	Aumentado	Bronquial	Broncofonía, pectoriloquia susurrante, egofonía	Crepitantes
Consolidación o atelectasia (con bloqueo de la vía respiratoria)	Mate	Disminuido	Disminuido	Disminuida	Ausentes
Asma	Resonante	Normal	Vesicular	Normal	Sibilancias
Enfermedad pulmonar intersticial	Resonante	Normal	Vesicular	Normal	Crepitantes
Enfisema	Hiperresonante	Disminuido	Disminuido	Disminuida	Ausentes o sibilancias
Neumotorax	Hiperresonante	Disminuido	Disminuido	Disminuida	Ausentes
Derrame pleural	Mate	Disminuido	Disminuido*	Disminuida*	Ausentes o roce pleural

\* Puede modificarse por el colapso del pulmón subyacente, que aumenta la transmisión de los sonidos.

Fuente: adaptado con autorización de Weinberger.

monar se puede describir como nodular (casi siempre <3 cm de diámetro), una masa (por lo regular >3 cm de diámetro) o como un infiltrado. Las enfermedades difusas que producen un incremento de la opacificación suelen traducirse en un patrón alveolar, intersticial o nodular. En cambio, los patrones de mayor radiotransparencia pueden tener un carácter localizado, como en un quiste o bulla, o generalizado, como en el enfisema. La radiografía de tórax también es útil para detectar las enfermedades pleurales, sobre todo cuando se acumula aire o líquido en el espacio pleural. El aspecto anormal de los hilios, el mediastino, o ambos, puede obedecer a una masa o a adenopatías.

En el cuadro 245-2 se incluye un resumen de los diagnósticos representativos que denotan estas características radiográficas frecuentes, y el capítulo e24 ofrece un Atlas de radiografías de tórax y otras imágenes de esa región.

**Estudio diagnóstico complementario.** La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax suele aportar más información que aclara las anomalías radiológicas (véanse figs. 247-1, 247-2, 255-1, 255-2 y 262-3). Esta técnica es más sensible que la radiografía simple para detectar alteraciones sutiles, y puede sugerir algunos diagnósticos específicos sobre la base del patrón radiológico. Para una exposición más extensa sobre el empleo de otras técnicas de imagen, como la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), los estudios gammagráticos, la ecografía y la angiografía, véase el capítulo 247.

Las alteraciones en la función pulmonar como consecuencia de una enfermedad del sistema respiratorio se pueden medir de manera objetiva con las

#### I PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS RESPIRATORIOS ANTE PATRONES COMUNES EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

##### Densidad solitaria y circunscrita: nódulo (<3 cm) o masa (>3 cm)

Neoplasia primaria o metastásica

Infección localizada (absceso bacteriano, infección micobacteriana o fúngica)

Granulomatosis de Wegener (uno o varios nódulos)

Nódulo reumatoide (uno o varios nódulos)

Malformación vascular

Quiste broncogénico

##### Opacificación localizada (infiltrado)

Neumonía (bacteriana, atípica, micobacteriana o fúngica)

Neoplasia

Neumonitis por radiación

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada

Granulomatosis broncocéntrica

Infarto pulmonar

##### Enfermedad intersticial difusa

Fibrosis pulmonar idiopática

Fibrosis pulmonar con enfermedad reumática diseminada

Sarcoidosis

Enfermedad pulmonar inducida por medicamentos

Neumoconiosis

Neumonitis por hipersensibilidad

Infección (*Pneumocystis*, neumonía vírica)

Histiocitosis de células de Langerhans

##### Enfermedad alveolar difusa

Edema pulmonar cardiogénico

Síndrome apneico del adulto

Hemorragia alveolar difusa

Infección (neumonía por *Pneumocystis*, vírica o bacteriana)

Sarcoidosis

##### Enfermedad nodular difusa

Neoplasia metastásica

Diseminación hematogena de las infecciones (bacterianas, micobacterianas, fúngicas)

Neumoconiosis

Histiocitosis de células de Langerhans

pruebas funcionales respiratorias, mientras que los efectos de la enfermedad sobre el intercambio gaseoso se determinan mediante la gasometría arterial o la oximetría (cap. 246). La cuantificación del flujo espiratorio máximo, como parte de las pruebas de función respiratoria, ayuda a investigar si existe una obstrucción, como ocurre en las enfermedades de la estructura o la función de la vía respiratoria del tipo del asma y la neuropatía obstructiva crónica. La medición de los volúmenes pulmonares ayuda a conocer los trastornos restrictivos que afectan al parénquima pulmonar o a la bomba respiratoria y los procesos expansivos en la pleura. En algunos ámbitos, la broncoscopía permite visualizar algunas anomalías respiratorias y tomar diversas muestras de la vía respiratoria o del parénquima pulmonar (cap. 247).

#### INTEGRACIÓN DEL PATRÓN DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes con síntomas respiratorios y una radiografía de tórax normal suelen sufrir enfermedades que afectan a las vías respiratorias, como el asma o una neumopatía obstructiva crónica. Sin embargo, este último diagnóstico se acompaña también de alteraciones radiológicas como aplanamiento de los diafragmas, incremento del espacio retroesternal y atenuación de la trama vascular. Otras enfermedades respiratorias en las que la radiografía de tórax es normal, son los trastornos de la bomba respiratoria (la pared torácica o el aparato neuromuscular que la controla) o de la circulación pulmonar y, a veces, las enfermedades intersticiales pulmonares. Casi siempre, la exploración cardiopulmonar y las pruebas de función respiratoria ayudan a descartar estos diagnósticos. Las enfermedades obstructivas asociadas a una radiografía de tórax normal o relativamente normal suelen caracterizarse por datos típicos en la exploración física y las pruebas funcionales. Del mismo modo, las enfermedades de la bomba respiratoria o del intersticio pulmonar pueden acompañarse de signos físicos sugerentes o de patrones concretos de enfermedad restrictiva en las pruebas de función respiratoria.

Cuando los síntomas respiratorios se acompañan de alteraciones en la radiografía suele existir una enfermedad del parénquima pulmonar o de la pleura. Las enfermedades del parénquima pulmonar, tanto difusas como localizadas, se visualizan casi siempre bien en la radiografía, y la presencia de aire y líquido en el espacio pleural (neumotorax y derrame pleural, respectivamente) se descubre también muy fácil con esta técnica.

Los datos radiológicos, en ausencia de síntomas respiratorios, revelan en general una enfermedad localizada de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. La presencia de uno o más nódulos o masas sugiere una tumoreación maligna intratorácica pero también puede constituir una manifestación de un proceso infeccioso actual o pasado. Los nódulos múltiples que afectan sólo un lóbulo hacen pensar en una causa infecciosa más que cancerosa, dado que las metástasis no mostrarían predilección por una zona del pulmón perfectamente circunscrita. Los enfermos con lesiones parenquimatosas difusas en la radiografía pueden encontrarse asintomáticos, como ocurre, en ocasiones, en la sarcoidosis pulmonar.

#### LECTURAS ADICIONALES

**AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS:** Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129: IS, 2006

**GOODMAN L:** *Felson's Principles of Chest Roentgenology. A Programmed Text*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1999

**LEBLOND RF et al:** *DeGowin & DeGowins Diagnostic Examination*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2004

**WEINBERGER SE:** *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

El aparato respiratorio comprende los pulmones, el sistema nervioso central (SNC), la pared torácica (con el diafragma y los músculos intercostales) y la circulación pulmonar. El SNC controla la actividad de los músculos de la pared costal que sirven de bomba para la respiración. Como estos componentes del aparato respiratorio actúan de forma concertada para lograr el intercambio gaseoso, el mal funcionamiento de uno de ellos, o de su interrelación, puede dar lugar a alteraciones de la función. En este capítulo se considerarán tres aspectos principales de las alteraciones de la función respiratoria: 1) alteraciones de la ventilación pulmonar; 2) alteraciones de la circulación pulmonar, y 3) alteraciones del intercambio gaseoso. Las alteraciones del control de la ventilación pulmonar por el SNC se exponen con mayor detalle en el capítulo 258.

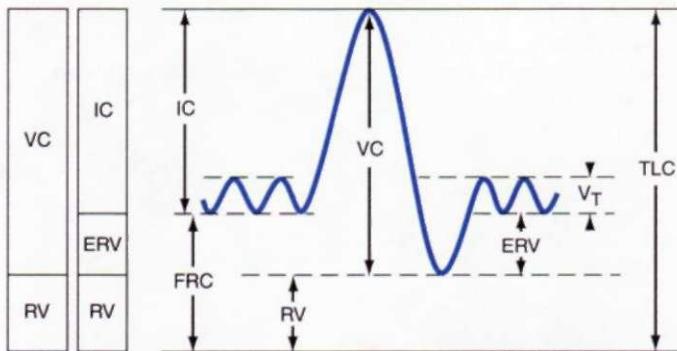
## **ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA**

La ventilación es el proceso mediante el cual los pulmones rellenan el gas de los alvéolos. La medición de la función ventilatoria es una práctica frecuente que consiste en la cuantificación del volumen gaseoso contenido dentro de los pulmones en determinadas circunstancias y la velocidad con la que puede expulsarse del pulmón. Las dos mediciones del volumen pulmonar empleadas con frecuencia para el diagnóstico de los trastornos respiratorios son: 1) capacidad pulmonar total (*total lung capacity, TLC*), que es el volumen de gas contenido en los pulmones después de una inspiración máxima, y 2) volumen residual (*residual volume, RV*), que es el volumen de gas restante en los pulmones en el momento de la espiración máxima. El volumen de gas exhalado por los pulmones cuando se pasa de la TLC al RV se denomina *capacidad vital (vital capacity, VC)* (fig. 246-1).

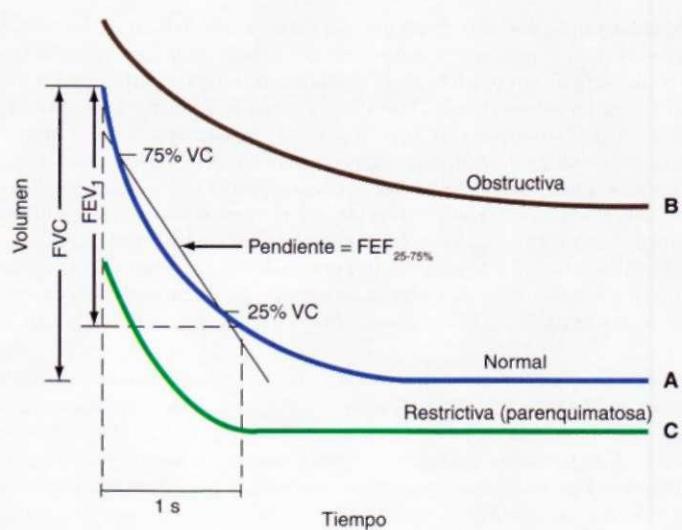
Las mediciones habituales del flujo respiratorio se obtienen con maniobras que hacen que el paciente inspire hasta su TLC y luego espire de manera forzada hasta el RV. En un registro de volumen-tiempo, es decir, una *spirometría*, obtenido durante esta maniobra de espiración forzada, se suelen realizar tres medidas: 1) el volumen de gas espirado durante el primer segundo de la espiración (capacidad espiratoria forzada [*forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>*] en 1 s [FEV<sub>1</sub>]), 2) el volumen total espirado (capacidad vital forzada [*forced vital capacity, FVC*]) y 3) la velocidad promedio del flujo espiratorio en el tramo central de la capacidad vital (flujo espiratorio forzado [*forced expiratory flow, FEF*] entre 25 y 75% de la capacidad vital, o FEF<sub>2.5-7.5</sub>, denominado también velocidad máxima del flujo mesoespiratorio [*maximal midexpiratory flow rate, MMFR*]) (fig. 246-2).

## ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Los pulmones son estructuras elásticas que contienen fibras colágenas y elásticas, resistentes a la expansión. Para que los pulmones normales contengan aire tienen que estar distendidos por una presión positiva interna, esto es, una presión en el interior de las vías respiratorias y espacios alveolares, o por



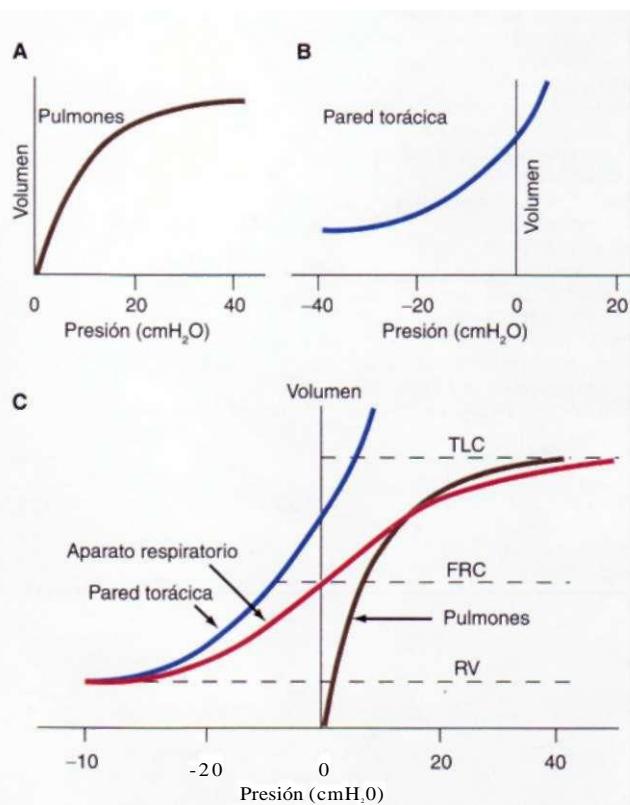
**FIGURA 246-1.** Volúmenes pulmonares mostrados en bloques (*izquierda*) y mediante gráficas espirométricas (*derecha*). TLC, capacidad pulmonar total; VC, capacidad vital; RV, volumen residual; IC, capacidad inspiratoria; ERV, volumen de reserva espiratorio; FRC, capacidad funcional residual; V<sub>T</sub>, volumen de ventilación pulmonar (*tidal volume*). (Tomada de Weinberger, con autorización.)



**FIGURA 246-2.** Trazado espirográfico de la inspiración forzada en el que se compara un trazado normal (**A**) y los correspondientes a una enfermedad parenquimatoso obstructiva (**B**) y restrictiva (**C**). El cálculo de FVC, FEV, y  $\text{FEV}_1 \cdot 75\%$  sólo se muestra para el trazado normal. Como no existe la medida del volumen absoluto del comienzo con espirometría, las curvas se han colocado en forma arbitraria para mostrar los volúmenes pulmonares relativos de comienzo en las diferentes circunstancias.

una presión negativa externa, es decir, fuera del pulmón. La relación entre el volumen de gas contenido en los pulmones y la presión de distensión (*presión transpulmonar* o  $P_{\text{t}}$ , definida como la presión interna menos la presión externa) se describe en la curva de presión y volumen de los pulmones (fig. 246-3A).

La pared torácica es también una estructura elástica, con propiedades similares a las de un resorte que se puede comprimir y expandir. La relación entre el volumen contenido por la pared torácica y la presión de distensión de la



**FIGURA 246-3.** Curvas de presión-volumen. **A.** Curva de presión-volumen en los pulmones. **B.** Curva de presión-volumen en la pared torácica. **C** Curva de presión-volumen del aparato respiratorio en la que se muestran los componentes superpuestos de las curvas de los pulmones y de la pared torácica. RV, volumen residual; FRC, capacidad funcional residual; TLC, capacidad pulmonar total. (Tomada con autorización de Weinberger.)

pared torácica se describe en la curva de presión y volumen de la pared torácica (fig. 246-3/\$). Para que la pared torácica asuma un volumen distinto de su volumen en reposo tiene que alterarse la presión interna o externa.

Cuando llegan a su capacidad residual funcional (*functional residual capacity*, FRC), definida como el volumen de gas que queda en los pulmones al final de una espiración normal, se observa que la tendencia de éstos a contraerse es contrarrestada por otra tendencia igual y contraria de la pared torácica, a expandirse (fig. 246-3C). Para que los pulmones y la pared torácica alcancen un volumen distinto del de reposo (FRC), deben cambiar de forma pasiva las presiones que actúan sobre ellos, por ejemplo, con un respirador mecánico que suministre una presión positiva a las vías respiratorias y a los alvéolos, o bien los músculos respiratorios oponen una fuerza activa que evita la tendencia de los pulmones y de la pared torácica a volver a la FRC. Durante la inspiración hasta volúmenes superiores a la FRC, los músculos inspiratorios deben superar de manera activa la tendencia del aparato respiratorio a disminuir los volúmenes hasta la FRC. En la espiración activa por debajo de la FRC, la actividad de los músculos espiratorios debe vencer la tendencia del aparato respiratorio a aumentar el volumen hasta la capacidad funcional residual.

Con la TLC, la fuerza máxima aplicada por los músculos inspiratorios para expandir los pulmones es contrarrestada sobre todo por la retracción pulmonar. En consecuencia, los principales determinantes de la TLC son la rigidez pulmonar y la fuerza de los músculos inspiratorios. Si los pulmones se hacen más rígidos, es decir, menos distensibles y con mayor retracción, disminuye la TLC. Si los pulmones son menos rígidos, esto es, más distensibles y con menor retracción, aumenta la TLC. Si los músculos inspiratorios están en extremo debilitados son menos capaces de contrarrestar la retracción elástica de los pulmones y disminuye la capacidad pulmonar total.

Con el RV, la fuerza ejercida por los músculos espiratorios para disminuir aún más el volumen es contrarrestada por la retracción hacia fuera de la pared torácica, que se hace demasiado rígida cuando los volúmenes pulmonares son muy bajos. Existen dos factores que influyen sobre el volumen de gas contenido dentro de los pulmones. El primero es la capacidad de la persona para ejercer un esfuerzo espiratorio prolongado, que está en relación con la fuerza muscular y con la capacidad para vencer los estímulos sensitivos de la pared torácica. El segundo es la capacidad de los pulmones de vaciarse hasta volúmenes menores. En los pulmones normales, cuando baja la  $P_{\text{tp}}$  disminuye el volumen pulmonar. Cuando existe una enfermedad de las vías respiratorias, a medida que disminuye la  $P_{\text{tp}}$  la limitación del flujo o el cierre de las vías respiratorias en ocasiones limita la cantidad de gas que puede espirarse. En consecuencia, tanto la debilidad de la musculatura de la pared torácica como las enfermedades de las vías respiratorias pueden dar lugar a un aumento del RV medido.

Para realizar las mediciones dinámicas de la función ventilatoria se pide a la persona que inhale hasta la TLC y luego lleve a cabo una espiración forzada hasta el RV. Si el paciente realiza una serie de estas maniobras espiratorias utilizando una fuerza muscular creciente, los flujos espiratorios aumentarán hasta que se alcance cierto nivel de esfuerzo. Por encima de este nivel, los esfuerzos adicionales en cualquier volumen pulmonar no aumentarán la velocidad del flujo espiratorio forzado; este fenómeno se conoce como *dependencia del esfuerzo* del flujo espiratorio forzado. Se ha demostrado que los mecanismos fisiológicos que determinan la velocidad del flujo durante esta fase de independencia del esfuerzo son la retracción elástica del pulmón, la resistencia al flujo de las vías respiratorias entre la zona alveolar y la localización física de la limitación del flujo, y la capacidad de distensión de las paredes de las vías respiratorias en el lugar de la limitación del flujo. Con cualquier volumen pulmonar, los procesos físicos que disminuyen la retracción elástica, aumentan la resistencia al flujo o aumentan la distensibilidad de las vías respiratorias, reducen la velocidad del flujo. Por el contrario, los procesos que aumentan la retracción elástica, disminuyen la resistencia o incrementan la rigidez de las vías respiratorias, aumentan la velocidad que puede alcanzar el flujo.

## MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

La función ventilatoria se mide en condiciones estáticas para determinar los volúmenes pulmonares, y en condiciones dinámicas para determinar los volúmenes espiratorios forzados. Para medir la capacidad vital (VC), el volumen de reserva espiratorio (*expiratory reserve volume*, ERV) y la capacidad inspiratoria (*inspiratory capacity*, IC) (fig. 246-1) se pide al paciente que respire en un espirómetro, un dispositivo capaz de medir los volúmenes de gases inspirados y espirados y representarlos como una función del tiempo. Otros volúmenes, de manera específica RV, FRC y TLC, no pueden medirse de esta forma porque incluyen el volumen de gas presente en los pulmones incluso después de

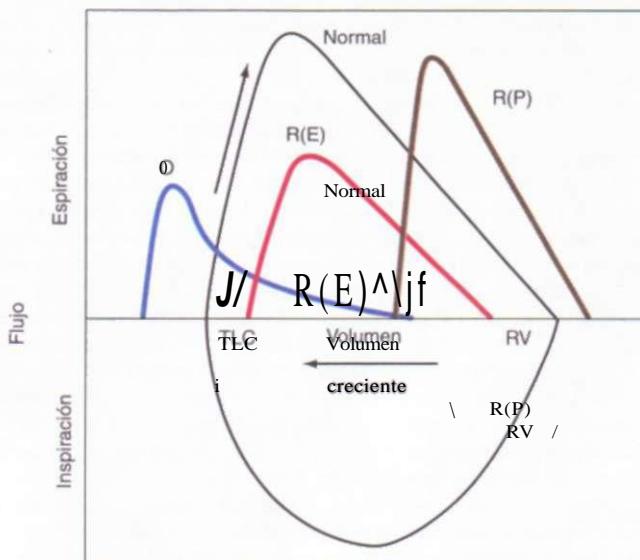
una espiración máxima. Para medir estos volúmenes se utiliza por lo general una de estas dos técnicas: la dilución del helio y la plethysmografía corporal. En el método de dilución del helio, el paciente respira en forma repetida de un reservorio que contiene un volumen conocido de gas con cantidades mínimas de helio. El helio se diluye con el gas que había antes en los pulmones y se absorbe muy poco a la circulación pulmonar. Al conocer el volumen del reservorio y las concentraciones inicial y final de helio, se calcula el volumen de gas presente en los pulmones. Con este método, el volumen de gas presente en los pulmones puede subestimarse cuando existen espacios que se comunican con lentitud, como las vesículas. En estos casos se pueden medir de manera más precisa los volúmenes pulmonares con un plethysmógrafo corporal, una caja sellada en la que se sienta el paciente mientras jadea contra una boquilla cerrada. Como no hay flujo ni dentro ni fuera del plethysmógrafo, los cambios de presión dentro del tórax durante el jadeo ocasionan la compresión y rarefacción del gas dentro de los pulmones, así como la rarefacción y la compresión simultáneas del gas del interior del aparato. Con la medición de los cambios de presión en el plethysmógrafo y en la boquilla, se puede aplicar la ley de Boyle para calcular el volumen de gas del tórax.

Los volúmenes pulmonares así como y las mediciones realizadas durante la espiración forzada se interpretan comparándolos con los valores correspondientes a la edad, talla, sexo y raza del paciente (cuadro 14 del apéndice). Debido a que hay ciertas variaciones entre las personas normales, se consideran adecuados los valores entre 80 y 120% del volumen predicho. Se utilizan cada vez más los percentiles calculados para determinar la normalidad. De manera específica, los valores de mediciones individuales situados por debajo del quinto percentil se consideran inferiores a los límites normales.

La neumopatía obstructiva se caracteriza por una disminución de la proporción FEV<sub>1</sub>/VC, donde VC se define como la FVC, SVC (capacidad vital lenta [*slow vital capacity*]) o IVC (capacidad vital inspiratoria [*inspiratory vital capacity*]) de magnitud máxima. Si bien suele considerarse como anormal la proporción menor de 0.7, la cifra normal varía con la edad. La FVC siempre ha sido el denominador estándar para dicha proporción, y en casi todas las personas son muy similares FVC, SVC e IVC. Sin embargo, en los sujetos con obstrucción de vías respiratorias, la SVC o la IVC puede ser mayor que la FVC. Suele considerarse el FE<sub>25-75%</sub> dada más sensible de obstrucción precoz de las vías respiratorias, sobre todo de las vías pequeñas. Sin embargo, esta medida se debe interpretar con precaución en los pacientes con pulmones anormalmente pequeños (TLC y VC bajas). En estos casos se espira menos volumen durante la espiración forzada y el FE<sub>25-75%</sub> puede parecer anormal cuando se compara con el valor predicho habitual, aunque es normal para el tamaño de los pulmones del individuo.

También es frecuente representar la velocidad del flujo espiratorio frente al volumen pulmonar (en lugar de frente al tiempo); la estrecha relación entre las velocidades del flujo y los volúmenes pulmonares produce una *curva de flujo-volumen* característica (fig. 246-4). Además, los valores espirométricos mencionados con anterioridad pueden calcularse a partir de la curva de flujo-volumen. Por lo regular, también se representan los flujos durante un esfuerzo inspiratorio máximo realizado con la mayor rapidez posible, lo que da lugar a la curva flujo-volumen en un *asa de flujo-volumen*. Con la TLC, antes de que comience el flujo espiratorio, la velocidad del flujo es cero. Durante la espiración forzada se alcanza con rapidez un valor máximo de flujo. A medida que continúa la espiración, el volumen pulmonar se aproxima al RV y la velocidad del flujo disminuye de manera progresiva y casi lineal, como función del volumen pulmonar, en las personas con una función pulmonar normal. Durante la inspiración máxima a partir del RV hasta la TLC, el flujo inspiratorio es máximo en el punto medio de la inspiración, de tal forma que la porción inspiratoria del asa tiene forma de U o silla de montar. Las velocidades de flujo obtenidas durante la inspiración máxima pueden analizarse en términos cuantitativos si se comparan los valores obtenidos con los predichos, o en términos cualitativos si se analiza la forma de la rama descendente de la curva espiratoria.

La evaluación de la fuerza de los músculos respiratorios es una parte más de la valoración general de ciertos individuos con disfunción respiratoria. Cuando un paciente espira por completo hasta el RV y después intenta inspirar con la máxima fuerza contra la vía respiratoria ocluida, la presión que puede generarse es la *presión inspiratoria máxima* (*maximal inspiratory pressure*, MIP). Por otra parte, cuando una persona inspira hasta la TLC y después trata de espirar con la máxima fuerza contra una vía respiratoria ocluida, la presión generada se denomina *presión espiratoria máxima* (*maximal expiratory pressure*, MEP). En el contexto clínico apropiado, estos estudios pueden brindar información valiosa sobre la causa de los volúmenes pulmonares anormales y la posibilidad de que la debilidad de los músculos respiratorios tenga una relación causal con las alteraciones de los volúmenes pulmonares.



**FIGURA 246-4.** Curvas de flujo-volumen en diferentes circunstancias: O, enfermedad obstructiva; R(P), enfermedad parenquimatosa restrictiva; R(E), enfermedad extraparenquimatosa restrictiva con limitación en inspiración y espiración. En todos los casos se ha representado la espiración forzada; la inspiración forzada sólo se muestra para la curva normal. TLC, capacidad pulmonar total; RV, volumen residual. Por convención, el aumento del volumen pulmonar en el eje de abscisas ocurre a la izquierda. La flecha al lado de la curva normal indica la dirección de la espiración desde la TLC hasta el volumen residual.

#### PATRONES DE FUNCIÓN ANORMAL

Los dos principales patrones de la función ventilatoria anormal, según los valores pulmonares estáticos y la espirometría, son el restrictivo y el obstructivo. En el *patrón obstructivo*, la característica fundamental es la disminución de la velocidad del flujo espiratorio. Cuando la enfermedad está bien establecida, disminuye la relación  $FEV_1/VC$ , al igual que el  $\text{FEV}_1\% \text{pred}$  (fig. 246-2, línea 6). La porción espiratoria de la curva de flujo-volumen demuestra una disminución de la velocidad del flujo para cualquier volumen pulmonar determinado. El vaciamiento no uniforme de las vías respiratorias lo refleja una configuración excavada (de concavidad superior) de la parte descendente de la curva de espiración (fig. 246-4). En las enfermedades obstructivas incipientes originadas en las vías respiratorias pequeñas, la relación  $FEV_1/VC$  puede ser normal; las únicas alteraciones observadas en las pruebas de función pulmonar habituales pueden ser una depresión del  $FEF_{25-75}\%$  y una configuración anormal, es decir, cóncava, de la porción terminal de la curva de flujo espiratorio forzado-volumen.

En las enfermedades *obstructivas*, la TLC es normal o está aumentada. Con las pruebas de equilibrio del helio para medir los volúmenes pulmonares, si el helio no se distribuye bien a todas las regiones del pulmón, el volumen medido puede ser inferior al real. El volumen residual aumenta por atrapamiento del aire durante la espiración y aumenta la relación  $RV/TLC$ . La capacidad vital está disminuida con frecuencia en la enfermedad obstructiva debido al notable incremento del RV con alteraciones menores de la capacidad pulmonar total.

La piedra angular de un *patrón restrictivo* es la disminución de los volúmenes pulmonares, sobre todo de TLC y VC. Los trastornos que dan por resultado un patrón restrictivo se pueden clasificar en dos subgrupos generales, según la localización del trastorno patológico: parenquimatosos y extraparenquimatosos pulmonares. En las enfermedades parenquimatosas pulmonares

el RV también suele estar disminuido, y está conservada la velocidad del flujo espiratorio forzado. De hecho, cuando se considera  $FEV_1$  como porcentaje de FVC, la velocidad del flujo es a menudo supranormal, es decir, desproporcionadamente alta en relación con el tamaño de los pulmones (fig. 246-2, línea C). La curva de flujo-volumen puede mostrar de manera gráfica esta relación desproporcionada entre la velocidad del flujo y los volúmenes pulmonares, ya que la porción espiratoria de la curva aparece relativamente alta (velocidades conservadas) pero estrecha (volúmenes pulmonares disminuidos), como se muestra en la figura 246-4.

En el caso de la enfermedad extraparenquimatosa, la disfunción puede provenir de alguna enfermedad neuromuscular que se acompañe de debilidad de los músculos de la respiración, o de cuadros patológicos de la pared torácica o de la pleura (cuadro 216-1). En las enfermedades que no afectan el parénquima pulmonar, la TLC disminuye por la debilidad de los músculos de la inspiración, la rigidez de la pared torácica o un cuadro expansivo dentro de la pleura. Si el trastorno anterior proviene de la debilidad de los músculos de la inspiración, entonces por lo general no hay afección significativa del RV, se conserva la velocidad del flujo espiratorio y disminuye MIR. Por otra parte, si el cuadro restrictivo se debe a alguna deformidad de la pared torácica, que tenga una rigidez anormal con volúmenes menores de FRC, también disminuye la capacidad de espirar hasta alcanzar un RV normal. Como consecuencia, aumenta a menudo dicho RV, situación diferente de la observada en otras subcategorías restrictivas.

#### CORRELACIONES CLÍNICAS

En el cuadro 246-1 se resumen las alteraciones de la función ventilatoria según las pruebas de función respiratoria. Esta información puede ayudar después al diagnóstico, como se señala en el cuadro 246-2.

#### ALTERACIONES DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

##### ASPECTOS FISIOLÓGICOS

La vascularización pulmonar debe soportar todo el gasto del hemicardio de recho, más o menos 5 L/min para un adulto normal en reposo. Los vasos comparativamente finos del sistema arterial pulmonar oponen poca resistencia al flujo y pueden conducir este gran volumen de sangre con presiones de perfusión bajas en comparación con la circulación general. La presión media normal en la arteria pulmonar es de 15 mmHg, mucho menor que la de la aorta, cercana a 95 mmHg. El flujo regional dentro del pulmón depende de las fuerzas hidrostáticas. En posición errecta, la perfusión es menor en los vértices que en las bases. Cuando aumenta el gasto cardiaco, como ocurre durante el ejercicio, la vascularización pulmonar puede reclutar vasos antes no irrigados y dilatar vasos poco irrigados, es decir, el sistema vascular pulmonar compensa el incremento del flujo con la disminución de la resistencia vascular. De esta forma sólo se produce un ligero aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media, incluso cuando el gasto cardiaco se triplica o cuadriplica.

##### MÉTODOS DE MEDICIÓN

Para valorar la función circulatoria de los vasos pulmonares hay que medir las presiones vasculares pulmonares y el gasto cardiaco. En términos clínicos, estas mediciones se hacen en las unidades de cuidados intensivos, donde se puede monitorear al enfermo con métodos cruentos, y en los laboratorios de cateterismo cardíaco. Con un catéter en la arteria pulmonar (Swan-Ganz) orientado al flujo se pueden medir de manera directa las presiones arterial pulmonar y de enclavamiento capilar, y mediante termodilución se puede determinar el gasto cardiaco. Entonces se puede calcular la resistencia vascular pulmonar (*pulmonary vascular resistance*, PVR) según la siguiente ecuación:

$$\text{PVR} = 80(\text{PAP} - \text{PCW})/\text{CO}$$

donde PVR, resistencia vascular pulmonar (dinas • s/ cm<sup>2</sup>); PAP, presión arterial pulmonar media (mmHg); PCW, presión de enclavamiento capilar (*pulmonary capillary wedge pressure*) (mmHg); CO, gasto cardiaco (*cardiac output*) (L/min).

El valor normal de la resistencia vascular pulmonar es aproximadamente 50 a 150 din • s/cm<sup>2</sup> a la quinta potencia (cm<sup>5</sup>).

#### HIMIET. II ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

	TLC	RV	VC	FEV <sub>1</sub> /VC	MIP
Neumopatía obstructiva	Na↑	↑	↓ o N	↓	N
Neumopatía restrictiva					
Del parénquima pulmonar	↓	↓	↓	Na↑	N
Extraparenquimatosa					
Debilidad neuromuscular	↓	Variable <sup>a</sup>	↓	Variable <sup>a</sup>	↓
Deformidad de la pared torácica	↓	Variable <sup>b</sup>	↓	N	N

<sup>a</sup> Depende de la fuerza muscular espiratoria.

<sup>b</sup> Depende de algún trastorno específico de la pared torácica.

**CUADRO 246-2 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS FRECUENTES,  
POR CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS**

**Obstructivas**

**Asma**

**Neumopatía obstructiva crónica (bronquitis crónica, enfisema)**

**Bronquiectasias**

**Fibrosis quística**

**Bronquiolitis**

**Restrictivas—parenquimatosas**

**Sarcoidosis**

**Fibrosis pulmonar idiopática**

**Neumoconiosis**

**Enfermedad intersticial inducida por fármacos o radiación**

**Restrictivas—extraparenquimatosas**

**Neuromusculares:**

**Debilidad/parálisis diafrágmáticas**

**Miastenia grave**

**Síndrome de Guillain-Barré**

**Distrofias musculares**

**Lesiones de la columna cervical**

**Pared torácica:**

**Cifoescoliosis**

**Obesidad**

**Espundilitis anquilosante**

**MECANISMOS DE FUNCIÓN ANORMAL** (Véase también el cap. 244.)

La resistencia vascular pulmonar puede aumentar por diversos mecanismos. La vasoconstricción arterial y arteriolar pulmonar es una respuesta importante a la hipoxia alveolar. La PVR también aumenta cuando existen trombos intraluminales o proliferación de la musculatura lisa en las paredes vasculares, que disminuye la región transversal de los vasos. Si se destruyen los vasos de pequeño calibre, por cicatrización o por la pérdida de paredes alveolares (como sucede en la neumopatía obstructiva crónica), disminuye el área transversal total del lecho vascular pulmonar y aumenta la resistencia vascular. Cuando aumenta la PVR, la presión arterial pulmonar se incrementa para mantener el gasto cardíaco normal, pero si no aumenta la PAP el gasto cardíaco disminuye.

**CORRELACIONES CLÍNICAS**

Las alteraciones de la función de los vasos pulmonares a consecuencia de una enfermedad cardiaca primaria, congénita o por procesos que aumentan la presión de la aurícula izquierda, como la estenosis mitral, quedan fuera del objetivo de este capítulo y se exponen en los capítulos 229 y 230, respectivamente. Aquí se centrará la atención en la circulación pulmonar, cuya función se altera sobre todo con enfermedades del aparato respiratorio, entre ellas las de los propios vasos pulmonares.

Todas las enfermedades respiratorias que producen hipoxemia pueden aumentar la PVR, ya que la hipoxia alveolar es un potente estímulo de la vasoconstricción pulmonar. Cuanto más prolongado e intenso sea el estímulo hipóxico, más probabilidades hay de que se produzca un incremento significativo de la PVR con hipertensión pulmonar. En la práctica, los individuos con hipoxemia debida a una neumopatía obstructiva crónica, enfermedades pulmonares intersticiales, alteraciones de la pared torácica y síndrome de hipoventilación y apnea del sueño por obesidad, son en particular proclives a desarrollar hipertensión pulmonar. Si además existen cambios estructurales de la vascularización pulmonar secundarios al proceso subyacente, éstos aumentarán la posibilidad de que aparezca una hipertensión pulmonar.

En las enfermedades que afectan de manera directa los vasos pulmonares, la disminución del área transversal del lecho vascular pulmonar es el factor primordial que causa el incremento de la PVR, en tanto que la hipoxemia suele desempeñar un papel menos importante. En las embolias pulmonares recurrentes, los trombos intraluminales originados en el sistema venoso general ocultan parte del lecho vascular pulmonar. En la hipertensión pulmonar primaria (cap. 244) o en la enfermedad vascular pulmonar secundaria a esclerodermia, las arterias de pequeño calibre y las arteriolas se afectan por un proceso obliterativo generalizado que estrecha y oculta estos vasos. Aumenta la PVR y con frecuencia aparece una hipertensión pulmonar significativa.

**ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO**

**ASPECTOS FISIOLÓGICOS**

Las principales funciones del aparato respiratorio son eliminar la cantidad adecuada de  $\text{CO}_2$  de la sangre que entra en la circulación pulmonar y pro-

porcionar la cantidad suficiente de  $\text{O}_2$  a la sangre que sale de la misma. Para que estas funciones se realicen en forma correcta tiene que haber una adecuada provisión de aire puro a los alvéolos, que deje el  $\text{O}_2$  y capte el  $\text{CO}_2$  (ventilación), una adecuada circulación de sangre en los vasos pulmonares (perfusión), movimientos adecuados de los gases entre los alvéolos y los capilares pulmonares (difusión) y un contacto apropiado entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar (concordancia entre la ventilación y la perfusión).

En reposo, una persona normal inspira cerca de 12 a 16 veces por minuto, con un volumen corriente de unos 500 ml en cada movimiento respiratorio. Parte del aire fresco inspirado en cada inhalación (alrededor de 30%) no llega al alvéolo, sino que permanece en las vías respiratorias de conducción. Este componente de cada respiración, que en general no es útil para el intercambio gaseoso, se denomina *componente del espacio muerto anatómico*. El 70% restante llega y se mezcla en forma rápida con el gas del alvéolo y puede participar en el intercambio gaseoso. En este ejemplo, la ventilación total por minuto es de unos 7 L, formada por 2 L/min de ventilación del espacio muerto y 5 L/min de ventilación alveolar. En determinadas enfermedades, algunos alvéolos están ventilados pero no perfundidos, con lo que se pierde ventilación adicional más allá de la porción del espacio muerto. Cuando aumenta la ventilación total del espacio muerto y no cambia la ventilación total por minuto, disminuye de forma correspondiente la ventilación alveolar.

El intercambio gaseoso, como se señala más adelante, depende de la ventilación alveolar más que de la ventilación total por minuto. La presión parcial de  $\text{CO}_2$  en la sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) es directamente proporcional a la cantidad de  $\text{CO}_2$  producida por minuto ( $V^{\text{CO}_2}$ ) e inversamente proporcional a la ventilación alveolar ( $\text{VA}$ ), según la siguiente fórmula:

$$\text{Pa}_{\text{CO}_2} = 0.863 \times \text{V}_{\text{CO}_2} / \text{VA}$$

donde  $\text{VCO}_2$  se expresa en ml/min,  $\text{VA}$  en L/min, y  $\text{PaCO}_2$  en mmHg. Para un valor fijo de  $\text{VCO}_2$  cuando aumenta la ventilación alveolar, disminuye la  $\text{PaCO}_2$ , y cuando disminuye la ventilación alveolar aumenta la  $\text{PaCO}_2$ . El mantenimiento de un nivel normal de  $\text{O}_2$  en los alvéolos (y, en consecuencia, en la sangre arterial) también depende de una adecuada ventilación alveolar que reponga el  $\text{O}_2$  alveolar. Este principio queda más claro en la ecuación de los gases alveolares que se expone más adelante.

**Difusión de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$ .** Tanto el  $\text{O}_2$  como el  $\text{CO}_2$  se difunden con facilidad según los gradientes de concentración respectivos a ambos lados de la pared alveolar y el endotelio capilar. En circunstancias normales, este proceso es rápido y el equilibrio de los gases se completa dentro de una tercera parte del tiempo de tránsito de los eritrocitos a través del lecho capilar pulmonar. Incluso en estados patológicos en los que está alterada la difusión de gases, es improbable que sea tan grave que no se logre el equilibrio del  $\text{CO}_2$  y del  $\text{O}_2$ . En consecuencia, una alteración de la difusión pocas veces ocasiona hipoxemia arterial en reposo. Cuando se acorta el tiempo de tránsito de los eritrocitos en la circulación pulmonar, como sucede durante el ejercicio, y se altera la difusión, la limitación de ésta puede contribuir a la hipoxemia. Con frecuencia, las pruebas de esfuerzo pueden demostrar alteraciones fisiológicas significativas debidas a defectos de la difusión. Aunque la limitación de la difusión pocas veces contribuye clínicamente a la hipoxemia en reposo, las mediciones clínicas de lo que se conoce como *capacidad de difusión* (véase más adelante en este capítulo) pueden constituir un método útil para medir la integridad de la membrana alveolocapilar.

**Concordancia Ventilación-perfusión.** Además del nivel absoluto de la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar, el intercambio gaseoso depende en forma crucial de la apropiada concordancia de ambas. El espectro de las posibles relaciones ventilación-perfusión (V/Q) en una unidad alveolocapilar oscila entre cero, cuando la ventilación está ausente por completo y la unidad se comporta como un cortocircuito, e infinito, cuando falta por completo la perfusión y la unidad se comporta como un espacio muerto. La  $\text{PO}_2$  y la  $\text{PCO}_2$  de la sangre que abandona cada unidad alveolocapilar dependen de la tensión del gas (de la sangre y del aire) que entra en dicha unidad, así como de la proporción V/Q determinada de la misma. En un extremo, cuando la unidad alveolocapilar tiene una proporción V/Q igual a cero y se comporta como un cortocircuito, la sangre que abandona esa unidad tiene la composición de la mezcla de sangre venosa que entra en los capilares pulmonares, es decir  $\text{PVQ}_2$  casi 40 mmHg y  $\text{PVC}_02$  alrededor de 46 mmHg. En el otro extremo, cuando una unidad tiene una proporción V/Q alta y se comporta casi como

un espacio muerto, la pequeña cantidad de sangre que abandona la unidad tiene presiones parciales de  $O_2$  y  $CO_2$  ( $P_{CO_2}$  cercana a 150 mmHg,  $P_{CO}$  casi 0 mmHg al respirar aire ambiental) próximas a la composición del aire inspirado.

En condiciones ideales, todas las unidades alveolocapilares tienen una correlación similar entre la ventilación y la perfusión, es decir, una relación aproximada de 1 cuando se expresa en L/min. Pero incluso en una persona normal existe alguna discordancia V/Q porque normalmente hay un gradiente cada vez mayor del flujo sanguíneo desde los vértices hasta las bases pulmonares. Además, la ventilación tiene también un gradiente similar entre vértices y bases, si bien es menos marcado que el de la perfusión. Como consecuencia, la relación ventilación/perfusión es mayor en los vértices pulmonares que en las bases. Por tanto, la sangre que procede de los vértices tiene una  $P_{O_2}$  más alta y una  $P_{CO_2}$  procede de las bases. La  $P_{O_2}$  y la  $P_{CO_2}$  netas de la mezcla de toda la sangre procedente de todas las áreas del pulmón constituyen un promedio ponderado por el flujo de los componentes individuales, que tiene en cuenta la cantidad relativa de la sangre de cada unidad y el *contenido de  $O_2$* , y  $C O_2$ , de la sangre que sale de cada unidad. Debido a la forma sigmaidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina (véase fig. 99-2), es importante distinguir entre la presión parcial y el contenido de  $O_2$  de la sangre. La hemoglobina está saturada casi por completo (cerca de 90%) a una  $P_{O_2}$  de 60 mmHg y se producen pocos incrementos adicionales del transporte de  $O_2$ , incluso con aumentos sustanciales de la  $P_{O_2}$  por encima de esta cifra. Por otra parte, a medida que la  $P_{O_2}$  disminuye por debajo de 60 mmHg, la hemoglobina se desatura con rapidez, y aumenta la pendiente del brazo descendente de la curva. En consecuencia, la sangre que procede de regiones del pulmón con una proporción V/Q alta y una  $P_{O_2}$  elevada presenta tan sólo un pequeño incremento del contenido de  $O_2$ , y no puede compensar la sangre que procede de regiones con una proporción V/Q y una  $P_{O_2}$  bajas, que tiene una reducción significativa del contenido de  $O_2$ . Aunque la falta de concordancia V/Q puede afectar a la  $P_{CO_2}$ , efecto "menos marcado y con frecuencia se compensa con un incremento de la ventilación global por minuto.

#### MEDICIÓN DEL INTERCAMBIO DE GASES

**Gases en la sangre arterial.** Las medidas más utilizadas del intercambio gaseoso son las presiones parciales de  $O_2$  y  $C O_2$  en la sangre arterial, es decir,  $P_{AO_2}$  y  $P_{ACO_2}$  respectivamente. Estas presiones parciales no miden de manera directa la cantidad de  $O_2$  y  $C O_2$  de la sangre, sino la presión de conducción del gas transportado. La cantidad o contenido real de un gas en la sangre depende también de la solubilidad del gas en el plasma y de la capacidad de cada componente de la sangre para reaccionar con el gas o unirse al mismo. Como la hemoglobina puede unirse a grandes cantidades de  $O_2$ , la hemoglobina oxigenada es la forma principal de transporte de  $O_2$  en la sangre. Por tanto, el contenido real de  $O_2$  de la sangre depende de la concentración de hemoglobina y de la  $P_{AO_2}$ . Esta última determina el porcentaje de hemoglobina saturado con  $O_2$ , según la posición en la curva de disociación de la oxihemoglobina. El contenido de oxígeno de la sangre normal (a 37°C, pH 7.4) puede determinarse añadiendo la cantidad de  $O_2$  disuelta en el plasma a la cantidad unida a la hemoglobina, según la siguiente ecuación:

$$\text{Contenido de } O_2 = 1.34 \times [\text{hemoglobina}] \times \text{saturación} + 0.0031 \times P_{O_2}$$

ya que cada gramo de hemoglobina totalmente saturada puede transportar 1.34 mi de  $O_2$ , y la cantidad de  $O_2$  que puede disolverse en el plasma es proporcional a la  $P_{O_2}$ , con 0.0031 mi de  $O_2$  disueltos por 100 mi de sangre por mmHg de  $P_{O_2}$ . En la sangre arterial, la cantidad de  $O_2$  transportada disuelta en el plasma (alrededor de 0.3 mi de  $O_2$ /100 mi) es insignificante en comparación con la cantidad unida a la hemoglobina (unos 20 mi de  $O_2$ /100 mi de sangre).

La medida que más se utiliza para cuantificar el efecto de una enfermedad respiratoria sobre la oxigenación de la sangre arterial es la  $P_{aQ}$ . La medición directa de la saturación de  $O_2$  en la sangre arterial mediante oximetría es importante también en circunstancias clínicas seleccionadas. Por ejemplo, en los pacientes con exposición al monóxido de carbono, este gas desplaza de manera preferente al  $O_2$  de la hemoglobina, lo que impide que parte de ésta se una al  $O_2$ . En estas circunstancias, la saturación de monóxido de carbono es alta y la saturación de  $O_2$  baja, incluso aunque la presión de conducción del  $O_2$  que se puede unir a la hemoglobina, reflejada en la  $P_{aQ}$ , sea normal. También es importante medir la saturación de  $O_2$  para determinar el contenido de  $O_2$  cuando se toma una muestra de sangre venosa de un catéter arterial pulmonar para calcular el gasto cardiaco mediante la técnica de Fick. En la mezcla de sangre venosa, la  $P_{aQ}$  suele estar alrededor de 40 mmHg, pero pequeños cam-

bios de la  $P_{aQ}$  pueden reflejar cambios relativamente grandes de la saturación de oxígeno.

Un cálculo útil para valorar la oxigenación es la diferencia alveoloarterial de  $O_2$  ( $P_{AO_2} - P_{aO_2}$ ) habitualmente denominada *gradiente alveoloarterial de  $O_2$*  (o *gradiente a-a*). Este cálculo se basa en el hecho de que la  $P_{O_2}$  alveolar y, por tanto, la  $P_{O_2}$  arterial, pueden cambiar en función de la ventilación alveolar, reflejada por la  $P_{CO_2}$  arterial. Cuando un paciente hiperventila y tiene una  $P_{CO_2}$  arterial baja en sangre arterial y en el gas alveolar, se incrementan la  $P_{O_2}$  alveolar y arterial; por el contrario, la hipoventilación y una  $P_{CO_2}$  arterial se acompañan de disminución de la  $P_{O_2}$  alveolar y arterial. Estos cambios de la  $P_{O_2}$  arterial son independientes de las alteraciones de la transferencia de  $O_2$  en el nivel alveolocapilar y sólo reflejan que la  $P_{O_2}$  alveolar depende de la ventilación alveolar.

Para determinar la diferencia alveoloarterial de  $O_2$ , hay que calcular primero la  $P_{O_2}$  alveolar ( $P_{aO_2}$ ). La ecuación más utilizada para ello, una forma simplificada de la ecuación de los gases alveolares, es:

$$P_{aO_2} = F_{iO_2} \times (P_B - P_{H2O}) - P_{aCO_2}/R$$

donde  $F_{iO_2}$ , concentración fraccionada de  $O_2$  en el aire inspirado (*fractional concentration of inspired  $O_2$* ) (0.21 cuando se respira aire ambiental);  $P_B$ , presión barométrica (unos 760 mmHg a nivel del mar);  $P_{H2O}$  presión del vapor de agua (47 mmHg cuando el aire está totalmente saturado a 37°C);  $R$ , cociente respiratorio (la relación entre la producción de  $C O_2$  y el consumo de  $O_2$ , que por lo general se supone es 0.8). Si se sustituyen los valores anteriores para un paciente que respire a nivel del mar, la ecuación se transforma en:

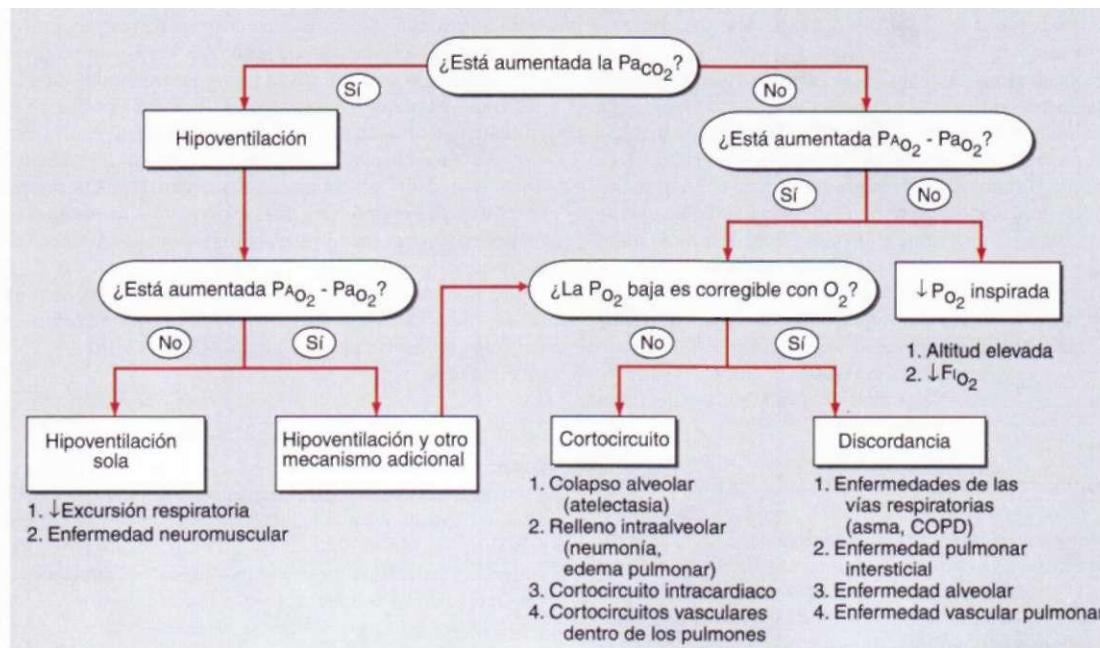
$$P_{aO_2} = 150 - 1.25 \times P_{aCO_2}$$

La diferencia de  $O_2$  alveoloarterial puede calcularse entonces restando la  $P_{aO_2}$  medida de la  $P_{aQ}$ , calculada. En una persona joven y sana, que respira aire ambiental, la  $P_{aQ} - P_{aO_2}$  es por lo general menor de 15 mmHg; este valor aumenta con la edad y puede ser hasta de 30 mmHg en los ancianos.

La idoneidad de la eliminación de  $C O_2$  se mide por la presión parcial de  $C O_2$  en la sangre arterial, es decir,  $P_{aCO_2}$ . Para conocer mejor los mecanismos y la cronicidad de los niveles anormales de  $P_{aCO_2}$  es necesario también determinar el pH, el bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) o ambos, ya que la  $P_{aCO_2}$  y el estado acidobásico del paciente están muy relacionados (cap. 48).

**Pulsioximetría (oximetría de pulso).** Dado que para determinar la  $P_{aO_2}$  es necesario realizar una punción arterial, no es ideal ni para usarse en el consultorio ni para hacer mediciones frecuentes o periódicas a los individuos hospitalizados. Además, como ofrece datos intermitentes y no continuos sobre la oxigenación del paciente, tampoco permite vigilar de cerca a enfermos inestables. En los últimos años se ha puesto a disposición en muchos entornos clínicos otro método para evaluar la oxigenación, la pulsioximetría. El pulsioxímetro (oxímetro de pulso) mide la saturación de oxígeno arterial (en vez de la  $P_{aO_2}$ ) con una sonda que se pinza por lo general en un dedo del paciente. El dispositivo mide la absorción de la hemoglobina en la sangre arterial cutánea pulsátil a dos longitudes de onda de luz; dado que la absorción de ambas cambia en función de que la hemoglobina esté oxigenada o no, se puede calcular y mostrar de manera instantánea en una pantalla el porcentaje de hemoglobina saturada por el oxígeno, es decir, la saturación de oxígeno (Sarj.).

Aunque el oxímetro de pulso se emplea de manera generalizada en la valoración y monitoreo continuos, no cruentos, de la oxigenación, hay varios aspectos y posibles problemas que deben tenerse en cuenta cuando se utiliza este dispositivo. En primer lugar, el médico debe conocer la relación que existe entre la saturación de oxígeno y la presión de oxígeno, tal y como lo muestra la curva de disociación de la oxihemoglobina (véase fig. 99-2). Debido a que la curva se vuelve relativamente plana por encima de una  $P_{O_2}$  arterial de 60 mmHg (que corresponde a una  $SaO_2 = 90\%$ ), el oxímetro es relativamente insensible a las variaciones de la  $P_{aO_2}$  por encima de este nivel. Además, la posición de la curva y, por tanto, la relación específica entre la  $P_{aO_2}$  y la  $SaO_2$ , puede variar con factores como la temperatura, el pH y la concentración eritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato. En segundo lugar, cuando está disminuida la perfusión cutánea, por ejemplo, en situación de bajo gasto cardíaco o cuando se usan vasoconstrictores, la señal del oxímetro puede ser menos fiable o incluso imposible de obtener. En tercer lugar, no pueden distinguirse otras formas de hemoglobina, como la carboxihemoglobina y la metahemoglobina, cuando sólo se utilizan dos longitudes de onda de luz. Los valores de  $SaO_2$  leídos por el pulsioxímetro no son fiables en presencia de cantidades signifi-



**FIGURA 246-5.** Diagrama de flujo que muestra la estrategia diagnóstica de un paciente con hipoxemia ( $\text{Pa}_{\text{a}} < 80 \text{ mmHg}$ ). La  $\text{Rf} - \text{Pa}_{\text{a}}$  suele ser  $< 15 \text{ mmHg}$

ficativas de cualesquiera de estas formas de hemoglobina. Por el contrario, el dispositivo que se utiliza para medir la saturación de oxígeno en muestras de sangre arterial, denominado CO-oxímetro, utiliza como mínimo cuatro longitudes de onda de luz y es capaz de distinguir la oxihemoglobina, la hemoglobina reducida, la carboxihemoglobina y la metahemoglobina. Por último, el médico debe recordar que el objetivo utilizado con frecuencia de una  $\text{SaQ}_2 > 90\%$  no indica nada acerca de la eliminación de  $\text{CO}_2$ , y, por lo tanto, no asegura una  $\text{Pco}_2$  aceptable en términos clínicos.

**Capacidad de difusión.** La capacidad de los gases para difundir a través de la membrana alveolocapilar se valora por lo general midiendo la capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbón monoxide diffusing capacity of the lung, DL<sub>CO</sub>*). En esta prueba, se inhala una pequeña cantidad de monóxido de carbono (0.3%), casi siempre en una única inspiración que se sostiene durante unos 10 s. Mientras se contiene la respiración, el monóxido de carbono es diluido por el gas presente ya en los alvéolos y también es captado por la hemoglobina de los eritrocitos que atraviesan el sistema capilar pulmonar. Luego se mide la cantidad de monóxido de carbono en el gas exhalado después de contener la respiración, y se calcula la  $\text{DL}_{\text{CO}}$  como la cantidad de monóxido de carbono absorbida por minuto por mmHg de gradiente de presión entre el alvéolo y los capilares pulmonares. El valor de  $\text{DL}_{\text{CO}}$  obtenido depende de la superficie alveolocapilar disponible para el intercambio gaseoso, y del volumen de la sangre capilar pulmonar. Además, también depende del espesor de la membrana alveolocapilar, del grado de discordancia V/Q y de la concentración de hemoglobina del paciente. Debido a este efecto de la concentración de hemoglobina sobre la  $\text{DL}_{\text{CO}}$ , la  $\text{DL}_{\text{CO}}$  medida se corrige a menudo para la concentración de hemoglobina del paciente. El valor de  $\text{DL}_{\text{CO}}$  corregido para la hemoglobina puede compararse entonces con un valor predicho que depende de la edad, la estatura y el sexo, o del volumen alveolar ( $\text{VA}$ ) al que se ha obtenido dicho valor. Por otro lado, la  $\text{DL}_{\text{CO}}$  puede dividirse entre  $\text{VA}$  y el valor resultante de  $\text{DL}_{\text{CO}}/\text{VA}$  puede compararse con un valor predicho.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Trastorno de la actividad respiratoria

**GASES EN SANGRE ARTERIAL.** La hipoxemia es una manifestación frecuente de una serie de enfermedades que afectan los pulmones y otras zonas del aparato respiratorio. El extenso problema clínico de la hipoxemia suele describirse mejor en función del mecanismo subyacente. Los cuatro mecanismos básicos de la hipoxemia, que no se excluyen mutuamente, son: 1) disminución de la  $\text{Po}_2$  en aire inspirado; 2) hipoventilación; 3) cortocircuito,

para las personas  $< 30$  años, y aumenta casi 3 mmHg por década después de los 30. COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*).

y 4) discordancia V/Q. Un quinto mecanismo posible de hipoxemia, debido al decremento de la difusión, tiene lugar sólo en circunstancias clínicas concretas, y por lo general no se incluye en las categorías generales de hipoxemia. Para determinar el mecanismo subyacente hay que medir la  $\text{PacO}_2$  y calcular  $\text{PCO}_2^* \text{P}^*_{\text{O}_2}$  y conocer la respuesta al complemento de  $\text{O}_2$ . En la figura 246-5 aparece un diagrama con la conducta que debe seguirse ante un paciente con hipoxemia. Véase también el capítulo 35.

La disminución de la  $\text{Po}_2$  en el aire inspirado y la hipoventilación causan hipoxemia por la disminución de la  $\text{PAQ}_2$ . Y en consecuencia, de la  $\text{PaQ}_2$ . En ambos casos, el intercambio gaseoso a nivel alveolocapilar es normal y no aumenta la diferencia  $\text{PAO}_2 - \text{P}^*_{\text{O}_2}$ . La hipoxemia debida a la disminución de la  $\text{PAQ}_2$  el aire inspirado se puede diagnosticar por el reconocimiento de la situación clínica. La  $\text{Po}_2$  en el aire inspirado disminuye porque el paciente está a una gran altitud, donde la presión barométrica es baja o, con mucha menos frecuencia, porque el individuo respira una mezcla de gases que contiene menos de 21% de  $\text{O}_2$ . Lo que caracteriza a la hipoxemia por hipoventilación es el incremento de la  $\text{PacO}_2$  una disminución de la  $\text{PAO}_2$ . Cuando la hipoxemia se debe tan sólo a una baja  $\text{Po}_2$  en el aire inspirado o a hipoventilación alveolar,  $\text{PAO}_2 - \text{P}^*_{\text{O}_2}$  es normal. Si están elevadas  $\text{PAO}_2 - \text{P}^*_{\text{O}_2}$  y la  $\text{ParjQ}_2$  entonces hay otro mecanismo, como una discordancia V/Q o un cortocircuito, que está contribuyendo a la hipoxemia.

La presencia de cortocircuitos es causa de hipoxemia porque la sangre no saturada impide la oxigenación a nivel alveolocapilar. Esto puede deberse a un problema estructural por el que la sangre no saturada evade el lugar normal de intercambio gaseoso o los alvéolos perfundidos no son ventilados. El cortocircuito se relaciona con un incremento de  $\text{PAO}_2 - \text{PaQ}_2$ . Cuando éste contribuye de modo importante a la hipoxemia, la disminución de  $\text{ParjQ}_2$  es relativamente refractaria a la mejoría que supone el  $\text{O}_2$  complementario.

Por último, la categoría más importante de hipoxemia clínica se debe a una discordancia V/Q. En estos casos, las regiones con una baja proporción V/Q suministran una sangre con una  $\text{Po}_2$  baja y contenido de  $\text{O}_2$  bajo. Las regiones correspondientes con proporciones V/Q altas aportan sangre con  $\text{Po}_2$  alta. Sin embargo, como la sangre ya está casi totalmente saturada a una  $\text{Po}_2$  normal, el incremento de ésta a niveles mayores no aumenta de manera significativa la saturación ni el contenido de  $\text{O}_2$ , y, por tanto, no puede compensar la reducción de la saturación y contenido de  $\text{O}_2$  de la sangre procedente de regiones con una baja proporción V/Q. Cuando esta discordancia es la causa principal de la hipoxemia, la  $\text{PAO}_2 - \text{P}^*_{\text{O}_2}$  aumenta y la  $\text{Pcor}$  suele ser normal. El complemento de  $\text{O}_2$  corrige la hipoxemia porque aumenta la  $\text{PQ}_2$  de la sangre que procede de las regiones con una proporción V/Q baja; esta res-

puesta distingue entre la hipoxemia por discordancia V/Q y la debida a un verdadero cortocircuito.

El mecanismo esencial causante de todos los casos de hipercapnia es la ventilación alveolar insuficiente para la cantidad de CO<sub>2</sub> producido. En términos conceptuales, es conveniente definir mejor la retención de CO<sub>2</sub>, con base en un estudio más detallado de los posibles factores coadyuvantes. Éstos comprenden: 1) el aumento de la producción de CO<sub>2</sub>, 2) la disminución del proceso ventilatorio ("no respira"), 3) el mal funcionamiento de la bomba respiratoria o el incremento de la resistencia de las vías respiratorias que dificulta la ventilación adecuada ("no puede respirar") y 4) la ineficacia del intercambio gaseoso (aumento del espacio muerto o discordancia V/C<sub>2</sub>J que precisa un incremento compensador de la ventilación global por minuto). En la práctica suele haber más de un mecanismo causante de la hipercapnia, y el incremento de la ventilación por minuto puede compensar el aumento de la producción de CO<sub>2</sub>, y la ineficacia del intercambio gaseoso.

**CAPACIDAD DE DIFUSIÓN.** Aunque las alteraciones de la difusión rara vez ocasionan la hipoxemia, a menudo se recurre a la medición clínica de la capacidad de difusión para valorar la integridad funcional de la membrana alveolocapilar, que incluye el lecho capilar pulmonar. Las enfermedades que afectan sólo las vías respiratorias no suelen disminuir la DL<sub>CO</sub>, en tanto que las que afectan las paredes alveolares o los capilares sí la alteran. Aunque la DL<sub>CO</sub> es un marcador útil para decidir si existe una enfermedad del lecho alveolocapilar, cuando es anormal no significa necesariamente que la limitación de la difusión sea la causante de la hipoxemia de un paciente concreto.

### CORRELACIÓN CLÍNICA

Los mecanismos que subyacen a la hipoxemia permiten realizar correlaciones clínicas útiles (fig. 246-5). Una disminución de la P<sub>O2</sub> en el aire inspirado contribuye a la hipoxemia si el individuo se encuentra a una altitud elevada o si la concentración del O<sub>2</sub> inspirado es menor de 21%. Esto último ocurre cuando a un paciente que está recibiendo anestesia o ventilación asistida se le administra de manera inadvertida una mezcla de gas que contiene menos de 21% de O<sub>2</sub>, o si se consume el O<sub>2</sub> del gas ambiental, como puede suceder durante la inhalación de humo en un incendio. La característica principal de la hipoventilación como causa de hipoxemia es un aumento de la P<sub>CO2</sub> arterial. Las correlaciones clínicas con la hipoventilación se estudian en el capítulo 258.

El cortocircuito como causa de hipoxemia puede reflejar el tránsito de la sangre del lado derecho del corazón al izquierdo sin pasar por la circulación pulmonar, como ocurre en los cortocircuitos intracardiacos. Este problema es más frecuente en el contexto de las cardiopatías congénitas cianóticas en las que existe una comunicación interauricular o interventricular asociada a hipertensión pulmonar, de tal forma que el cortocircuito es de derecha a izquierda en lugar de al contrario. El cortocircuito de la sangre en el parénquima pulmonar suele deberse con mayor frecuencia a un proceso que ocasione falta de ventilación de los alvéolos perfundidos. Esto tiene lugar cuando los alvéolos son atelectásicos o están llenos de líquido, como ocurre en el edema pulmonar (cardiogénico o no cardiogénico), u ocupados por abundante exudado intraalveolar, como en el caso de una neumonía. Es menos frecuente que la hipoxemia se deba a anomalías vasculares con cortocircuito arteriovenoso. Estas anomalías pueden ser hereditarias, como se observa en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Rendu-Weber) o adquirida como las malformaciones vasculares pulmonares secundarias a cirrosis hepática, similares a las habituales malformaciones vasculares cutáneas ("hemangioma aracniforme").

La discordancia entre la ventilación y la perfusión es la causa más frecuente de hipoxemia clínica. La mayor parte de los procesos que afecta las vías respiratorias o el parénquima pulmonar se distribuye de manera irregular en el pulmón y no siempre afecta por igual la ventilación y la perfusión. Algunas áreas del pulmón pueden tener una buena perfusión y mala ventilación, en tanto que otras tienen una mala perfusión y relativamente buena ventilación. El asma y la neumopatía obstructiva crónica son ejemplos importantes de enfermedades en las que la discordancia V/Q ocasiona hipoxemia. Las enfermedades pulmonares intersticiales y las neumonías son también enfermedades parenquimatosas que producen discordancia entre ventilación y perfusión.

Las alteraciones con trascendencia clínica de la eliminación de CO<sub>2</sub> van desde la ventilación excesiva e hipocapnia hasta la eliminación insuficiente de CO<sub>2</sub> con hipercapnia. Estos problemas clínicos se estudian en el capítulo 258.

**Capacidad de difusión.** La medición de la DL<sub>CO</sub> puede ayudar a valorar las enfermedades que afectan el lecho alveolocapilar o la vascularización pulmonar. En la práctica hay tres categorías principales de enfermedades asociadas a la disminución de DL<sub>CO</sub>: las enfermedades intersticiales pulmonares, el enfisema y los trastornos vasculares. En las enfermedades intersticiales, la cicatrización de las unidades alveolocapilares disminuye el área alveolocapilar y el volumen de sangre pulmonar. En el enfisema se destruyen paredes alveolares, con lo que también disminuye el área del lecho alveolocapilar. En los individuos con enfermedades que ocasionan la disminución del área transversal pulmonar y del volumen del lecho vascular pulmonar, como ocurre en las embolias recurrentes o en la hipertensión pulmonar primaria, la DL<sub>CO</sub> suele ser baja.

La capacidad de difusión puede incrementarse si el volumen sanguíneo pulmonar aumenta, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, una vez que aparece el edema intersticial y alveolar, la DL<sub>CO</sub> neta depende de la influencia contraria del incremento del volumen capilar que tiende a elevarla, y del edema pulmonar que tiende a hacerla descender. El hallazgo de una DL<sub>CO</sub> elevada puede ayudar a establecer el diagnóstico de una hemorragia alveolar, como en el síndrome de Goodpasture. La hemoglobina contenida en los eritrocitos de la luz alveolar puede unirse al monóxido de carbono, por lo cual la concentración de este gas en el aire espirado disminuye y aumenta la DL<sub>CO</sub> medida.

### AGRADECIMIENTO

Agradecemos la colaboración del Dr. Jeffrey M. Drazen, quien redactó este capítulo en ediciones anteriores.

### LECTURAS ADICIONALES

- CELLI BR: The importance of spirometry in COPD and asthma: Effect on approach to management. *Chest* 117:15S, 2000
- CHUPP GL (ed): Pulmonary function testing. *Clin Chest Med* 22:599, 2001
- PELLEGRINO R et al: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26:948, 2005
- ROSE BD, POST T: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2000
- SCHWARTZSTEIN RM, PARKER MJ: *Respiratory Physiology: A Clinical Approach*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

Las modalidades diagnósticas que permiten estudiar a un paciente con una posible enfermedad respiratoria o con un trastorno respiratorio conocido comprenden los estudios de imagen y las técnicas para obtener muestras biológicas, algunas de ellas previa visualización directa de la parte correspondiente del árbol respiratorio. Los métodos empleados para establecer los cambios funcionales que tienen lugar en la enfermedad, entre ellos las pruebas de función respiratoria y las mediciones del intercambio gaseoso, se exponen en el capítulo 246.

#### ESTUDIOS DE IMAGEN

**Radiografía sistemática.** La radiografía sistemática de tórax, que incluye por regla general una proyección posteroanterior y otra lateral, forma parte integral del estudio diagnóstico de las enfermedades del parénquima pulmonar, la pleura y, en menor medida, las vías respiratorias y el mediastino (véase cap. e24). Las proyecciones en decúbito lateral suelen ayudar a detectar la presencia de líquido libre en una anomalía pleural, mientras que las proyecciones lordóticas apicales permiten examinar mejor los vértices pulmonares que la proyección posteroanterior convencional. Los equipos portátiles, empleados a menudo en los enfermos críticos que no pueden trasladarse a la sala de radiología o ponerse en pie para las proyecciones posteroanterior y lateral, en general sólo permiten tomar una radiografía en sentido anteroposterior. En el capítulo e24 se revisan los patrones radiológicos más comunes y sus conceptos correlativos clínicos.

**Tomografía Computadoraizada.** La tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) ofrece diversas ventajas sobre la radiografía de tórax convencional (figs. 247-1 y 247-2; véanse también figs. 255-3, 255-4 y 262-4). En primer lugar, los cortes practicados permiten distinguir casi siempre las densidades que se superponen en una radiografía simple. En segundo lugar, la CT define mucho mejor que el estudio radiológico convencional la densidad de los tejidos y separa pequeñas diferencias de densidad entre las estructuras vecinas; además, permite evaluar el tamaño exacto de las lesiones. Por todo ello, la CT resulta muy útil en el estudio de las enfermedades hiliares y mediastínicas (que a menudo se caracterizan mal en una radiografía simple), la identificación y delimitación de las enfermedades próximas a la pared torácica o columna vertebral (incluidas las enfermedades pleurales) y la identificación de las zonas con una densidad grasa o calcificada en los nódulos pulmonares (fig. 247-1). La utilidad de la CT en la valoración de las enfermedades mediastínicas la ha convertido en un recurso valioso para la estadificación del

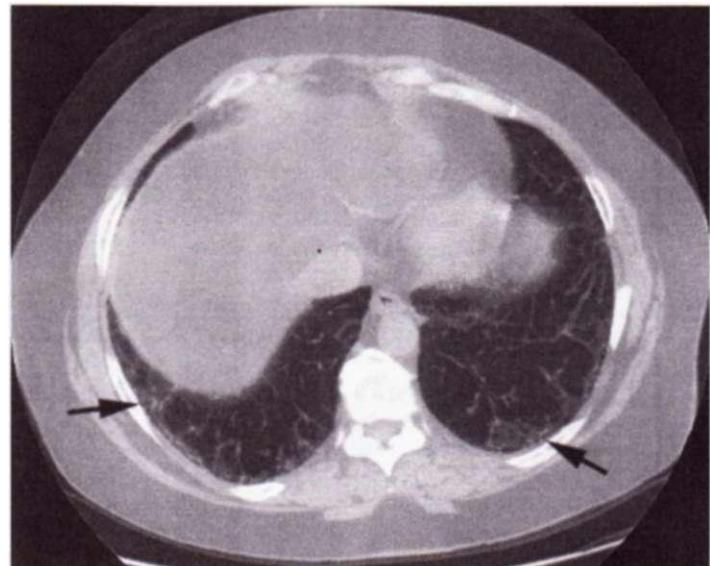


FIGURA 247-2. Imagen de CT de alta resolución de un paciente que experimentaba fibrosis pulmonar idiopática. Se observan densidades reticulares diseminadas (las flechas señalan ejemplos) que son prominentes sobre todo en las zonas periféricas de los pulmones. Este corte transversal particular es de la base de los pulmones, sitio en el que tienden a ser más prominentes los datos de la fibrosis pulmonar idiopática.

cáncer de pulmón (cap. 85), ya que el análisis de la afección tumoral de los ganglios linfáticos mediastínicos resulta determinante para una estadificación correcta. Si se añade material de contraste, la CT permite diferenciar además las estructuras vasculares de las no vasculares, dato muy importante para distinguir entre ganglios linfáticos y masas con respecto a los vasos sanguíneos, sobre todo en el mediastino.

La CT helicoidal permite reunir datos continuos durante una pausa respiratoria en un volumen de pulmón mayor del que es posible analizar con la CT convencional. La angiografía con CT, en la que se administra contraste IV y se hace una adquisición rápida de imágenes con la técnica helicoidal, permite detectar embolias pulmonares en las arterias segmentarias pulmonares y las de mayor calibre. La tomografía computadoraizada de alta resolución (*high resolution computed tomography, HRCT*) se basa en cortes individuales de alrededor de 1 a 2 mm de grosor, en lugar de los 7 a 10 mm habituales, y la reconstrucción posterior de las imágenes con algoritmos de alta resolución espacial. El detalle que es visible en la HRCT facilita el reconocimiento de las pequeñas anomalías del parénquima y la vía respiratoria del tipo de bronquiectasias, enfisema y enfermedad parenquimatosa difusa (fig. 247-2). En la actualidad se han establecido patrones casi patognomónicos de muchas enfermedades intersticiales del pulmón, como la linfangitis carcinomatosa, la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis y el granuloma eosinófilo; sin embargo, se desconoce aún en qué circunstancias dichos patrones evitarán la necesidad de obtener una muestra de tejido pulmonar.

Los adelantos recientes en el procesamiento computadorizado de los datos de las imágenes obtenidas con las técnicas helicoidales han permitido obtener imágenes en proyecciones y planos diferentes de las proyecciones tradicionales transversales, incluso reconstrucciones tridimensionales complejas, así como obtener imágenes (la llamada *broncoscopia virtual*) que se asemejan a la visualización directa a través del broncoscopio.

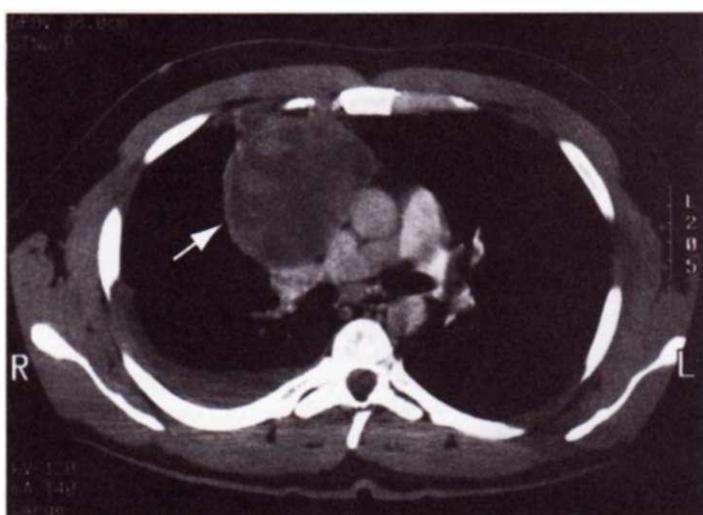


FIGURA 247-1. Tomografía computadoraizada (CT) que muestra una masa mediastínica con una densidad heterogénea (flecha). La CT ofrece ventajas sobre la radiografía simple en la detección de las densidades mediastínicas anormales, así como en la distinción entre las masas y las estructuras vasculares adyacentes.

**Resonancia magnética.** La importancia de las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) en la evaluación de las enfermedades respiratorias no se ha definido tan bien como la de la CT. En términos generales, la MRI permite una visión menos detallada del parénquima pulmonar y una menor resolución espacial; por ello, su utilidad en el estudio de las enfermedades del parénquima pulmonar es todavía escasa. Sin embargo, las MRI se pueden reconstruir en los planos sagital y coronal así como transversal, de modo que la técnica es adecuada para obtener imágenes de las anomalías cercanas a los ápices pulmonares, la columna vertebral y la unión toracoabdominal. Las MRI dependen de características de los tejidos diferentes a su densidad, a diferencia de la CT. Por este motivo, en circunstancias seleccionadas las MRI pueden indicar de manera más acertada la naturaleza del tejido anormal que las imágenes de CT que dependen de la densidad. Por último, la MRI sirve de manera particular para la valoración de los trastornos

patológicos vasculares y cardíacos dentro del tórax y para distinguir entre los elementos anatómicos vasculares y no vasculares sin necesidad de material de contraste. La sangre circulante no produce señal alguna en las MRI, de modo que los vasos se observan en ellas como estructuras tubulares huecas. Esta característica permite determinar si las densidades hilarias o mediastínicas anormales son de origen vascular y definir las lesiones aórticas, como los aneurismas o las disecciones. Por añadidura, se puede emplear gadolinio como material de contraste intravascular para la angiografía de resonancia magnética.

**Gammagrafía.** Los núclidos radiactivos que se aplican por vía IV o inhalación permiten obtener imágenes de los pulmones con una cámara de rayos gamma. En épocas pasadas solía practicarse en la forma de una gammagrafía pulmonar de ventilación/riego con el objetivo de identificar embolia pulmonar. Sin embargo, con los progresos en la CT, la gammagrafía ha sido sustituida en gran medida por la angiotomografía (angiografía mediante la técnica de CT) en sujetos en quienes se sospecha embolia pulmonar. Los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m que se inyectan por vía intravenosa se enclavan en los capilares pulmonares; por eso, la distribución del radionúclido atrapado sigue la del propio flujo sanguíneo. El gas xenón radiactivo inhalado permite conocer cómo se distribuye la ventilación pulmonar. Por ejemplo, la tromboembolia pulmonar suele producir discordancia entre la ventilación y la perfusión en una o más regiones pulmonares, es decir, en regiones que coinciden con la distribución de un vaso y en las que existe un defecto de la perfusión que no se acompaña del correspondiente defecto de la ventilación (cap. 256). La gammagrafía también se usa con frecuencia en enfermos con alteraciones de la función respiratoria, candidatos a la resección pulmonar. La distribución del núclido o de los núclidos ayuda a conocer la distribución regional del flujo sanguíneo y la ventilación pulmonar, y permite al médico estimar el grado de función pulmonar después de la intervención quirúrgica.

**Tomografía de emisión de positrones.** La tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomographic*, PET) se está empleando cada vez con más frecuencia para identificar las lesiones malignas del pulmón con base en la captación y el metabolismo incrementado de la glucosa por estos tumores. La técnica consiste en inyectar un análogo radiomarcado de la glucosa, <sup>18</sup>F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), al que captan las células malignas metabólicamente activas. La FDG queda atrapada en el interior de la célula después de la fosforilación, lo que tiene como consecuencia que el flúor-18 inestable decaya con la emisión de positrones; este fenómeno se puede detectar mediante una cámara de PET especializada o una cámara gamma que se ha adaptado para obtener imágenes de los radionúclidos emisores de positrones. Esta técnica se ha utilizado para valorar los nódulos pulmonares solitarios y como auxiliar para clasificar la etapa del cáncer pulmonar mediante identificación de los ganglios linfáticos mediastínicos afectados por la invasión maligna.

**Angiografía pulmonar.** El sistema arterial pulmonar se puede ver por medio de la angiografía pulmonar; para ello, se inyecta un medio de contraste radiopaco por un catéter que se ha introducido con anterioridad en la arteria pulmonar. La angiografía pulmonar, aplicada a los casos de embolia de pulmón, pone de manifiesto las consecuencias del coágulo intravascular, ya sea un defecto en la luz vascular ("defecto de llenado") o la interrupción súbita ("amputación") de la silueta vascular. Otras indicaciones menos frecuentes de la angiografía pulmonar comprenden el estudio de una posible malformación arteriovenosa pulmonar y el examen de la invasión de la arteria pulmonar por una neoplasia. Sin embargo, con los progresos de la técnica de CT, la angiografía pulmonar tradicional está siendo remplazada cada vez más por la angiografía de CT. Esta última permite la adquisición rápida de imágenes con un procedimiento menos cruento, puesto que el material de radiocontraste se inyecta por vía intravenosa y no en la arteria pulmonar.

**Ecografía.** La energía ultrasónica se disipa con rapidez en el aire, de aquí que la ecografía no ayude al estudio del parénquima pulmonar. Sin embargo, detecta y localiza las anomalías pleurales y suele emplearse como guía para colocar una aguja con el fin de obtener líquido pleural (es decir, para la toracocentesis). La ecografía endobronquial, en la que se introduce la sonda ecográfica por un broncoscopio, ha constituido un complemento útil de la broncoscopia, pues permite la identificación y localización de alteraciones cercanas a las paredes de las vías respiratorias o en el interior del mediastino.

## TÉCNICAS PARA OBTENER MUESTRAS BIOLÓGICAS

**Obtención del esputo.** El esputo se puede recoger por expectoración espontánea o tras inhalar un aerosol irritante como el suero salino hipertónico. Este último método, denominado *inducción del esputo*, se utiliza de manera sistemática para obtener el esputo con fines diagnósticos, bien porque el esputo no se genera en forma espontánea o porque se espera obtener mayor rendimiento diagnóstico con esta técnica. Conocer el aspecto y la calidad del esputo es importante sobre todo si se está interesado en la tinción de Gram y el cultivo. El esputo está formado, en esencia, por secreciones del árbol traqueobronquial más que de las vías respiratorias superiores, por lo que la presencia de macrófagos alveolares, así como otras células inflamatorias, indica que la muestra procede de la región inferior del trato respiratorio, mientras que la presencia de células epiteliales de descamación en el "esputo" significa que la muestra está contaminada con secreciones de las vías respiratorias superiores.

Además del procesamiento sistemático de los patógenos bacterianos con la tinción de Gram y el cultivo, se pueden estudiar otros patógenos en el esputo con la tinción y cultivo para micobacterias y hongos, el cultivo para virus y la tinción para *Pneumocystis jiroveci*. En el caso concreto del esputo para el estudio de *P. jiroveci* en un enfermo con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo, conviene obtenerlo por inducción y no a través de la expectoración espontánea, y para detectar este microorganismo se emplea una tinción inmunofluorescente. La tinción citológica del esputo en busca de células malignas con el método tradicional de Papanicolaou facilita el estudio incruento de un posible cáncer de pulmón. En la actualidad, las tinciones y cultivos tradicionales se complementan a veces con técnicas inmunológicas y de biología molecular, entre otras el uso de la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa y las sondas de DNA.

**Aspiración percutánea con aguja.** Se puede introducir una aguja por la pared torácica y acceder a una lesión pulmonar con el fin de aspirar material para su análisis citológico o microbiano. Para guiar este procedimiento suele recurrirse a la CT, la cual indica la posición correcta de la aguja dentro de la lesión. La escasa posibilidad de riesgo con este método (hemorragia intrapulmonar o creación de un neumotorax con colapso del pulmón subyacente) en manos expertas es aceptable, a la luz de la información obtenida. Sin embargo, una limitación de la técnica es el error de muestreo, debido a que la muestra histológica es muy pequeña. De este modo, salvo en el caso de algunas entidades citológicas o microbiológicas específicas, tiene escasa utilidad clínica.

**Toracocentesis.** La obtención del líquido pleural mediante toracocentesis se realiza en general con fines diagnósticos o, en el caso de los grandes derrames, para paliar la disnea. El muestreo diagnóstico, ya sea mediante aspiración a ciegas con la aguja o después de localizar el derrame por ecografía, permite extraer líquido para los estudios microbiológicos y citológicos. El análisis de la composición celular y química (glucosa, proteínas y deshidrogenasa de lactato) del líquido permite clasificarlo como exudado y trasudado (cap. 257).

**Broncoscopia.** La broncoscopia es un procedimiento en el que se visualiza de manera directa el árbol traqueobronquial. En la actualidad, la broncoscopia se realiza casi exclusivamente con instrumentos de fibra óptica, aunque los broncoskopios rígidos siguen usándose en algunos casos especiales, sobre todo por su mayor canal aspirativo y la posibilidad de practicar la ventilación asistida a través del instrumento. Estos casos especiales comprenden la extracción de un cuerpo extraño y la aspiración de una hemorragia masiva, puesto que el canal de succión del broncoscopio flexible es más pequeño y puede resultar insuficiente.

**BRONCOSCOPIA CON UN INSTRUMENTO FLEXIBLE DE FIBRA ÓPTICA.** Se trata de un procedimiento ambulatorio que se realiza por lo general con el enfermo despierto aunque sedado. Se introduce el broncoscopio por la boca o la nariz, entre las cuerdas vocales, y se pasa a la tráquea. La capacidad de doblar el instrumento permite una visión de casi todas las vías respiratorias hasta los bronquios subsegmentarios. El broncoscopista puede identificar lesiones endobronquiales del tipo de tumores, granulomas, bronquitis, cuerpos extraños y focos hemorrágicos. Las muestras de las lesiones de la vía respiratoria se pueden extraer con distintos métodos, como el lavado, el cepillado y la biopsia. El lavado consiste en instilar suero salino estéril por el canal del broncoscopio hasta la superficie de la lesión. Luego se aspira parte del líquido por el broncoscopio y se analiza el material recuperado por la presencia de células (mediante

citología) y de microorganismos (con las tinciones y cultivos habituales). El cepillado o la biopsia de la superficie de la lesión, con un pequeño cepillo o unas pinzas de biopsia situadas en el extremo de un cable largo introducido por el canal del broncoscopio, facilita la toma de material celular o de tejido para su análisis por los métodos citológicos e histopatológicos habituales.

El broncoscopio sirve para extraer material no sólo de las regiones que se ven de manera directa (es decir, las vías respiratorias), sino también del parénquima pulmonar más alejado. Si se enclava el broncoscopio en un bronquio subsegmentario se pueden instilar partes alícuotas de suero salino estéril a través del instrumento y recoger después las células y los microorganismos, incluso de los alvéolos. Este procedimiento, conocido como *lavado broncoalveolar*, ha resultado muy útil para recuperar microorganismos como *P. jiroveci* en los enfermos infectados por virus de inmunodeficiencia humana.

El cepillado y la biopsia del parénquima pulmonar distal pueden realizarse con los mismos instrumentos con los que se toman las muestras endobronquiales. Estos instrumentos se introducen por el canal broncoscópico hasta las pequeñas vías respiratorias; luego, se penetra la pared del pequeño bronquio y se toma una biopsia del tejido alveolar peribronquial. Este procedimiento, denominado *biopsia transbronquial*, se aplica cuando existe una enfermedad relativamente difusa o una lesión localizada del tamaño adecuado. El broncoscopista, con ayuda de la radioscopy, puede determinar no sólo si el instrumento se encuentra en la zona de lesión y el momento en que esto ocurre, sino también la proximidad del mismo a la superficie pleural. Si las pinzas se acercan demasiado a la pleura, existe el riesgo de afectar a la pleura visceral y provocar un neumotorax; la otra posible complicación de la biopsia transbronquial es la hemorragia pulmonar. La incidencia de estas complicaciones es bastante infrecuente.

Otra técnica consiste en pasar una aguja hueca a través del broncoscopio para recoger el tejido adyacente a la tráquea o a un gran bronquio. Con la aguja se atraviesa la pared de la vía respiratoria y se aspira material celular de las masas o ganglios linfáticos de mayor tamaño, por lo general en busca de células malignas. Este procedimiento facilita la estadificación del cáncer pulmonar, ya que señala los ganglios linfáticos mediastínicos afectados y evita, en algunas ocasiones, intervenciones más cruentas. Otras nuevas técnicas aún no disponibles de manera generalizada son broncoscopia de fluorescencia (para identificar las lesiones malignas endobronquiales incipientes) y la eco-grafía endobronquial (para identificar y localizar los trastornos patológicos peribronquiales y mediastínicos).

El broncoscopio puede emplearse tanto para el tratamiento como para el diagnóstico. Por ejemplo, con un instrumento que se pasa a través de la extensión puede extraerse un cuerpo extraño aspirado, y se puede controlar una hemorragia con un catéter con globo introducido de forma semejante. Entre las nuevas técnicas de intervención que se realizan con el broncoscopio se encuentran los métodos para conseguir y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias que se encuentran obstruidas parcial o totalmente, en especial por los tumores. Entre estas técnicas están la terapia con láser, la crioterapia, la electrocauterización y la colocación de endoprótesis.

**Cirugía torácica asistida por Video.** Los avances en la tecnología del video han permitido el desarrollo de la toracoscopia o cirugía torácica asistida por video (*video-assisted thoracic surgery, VATS*) para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la pleura y del parénquima pulmonar. Esta intervención consiste en introducir un instrumento visual rígido con una lente distal a través de un trocar insertado en la pleura. En la pantalla aparece una imagen de gran calidad que permite al operador manipular los instrumentos situados en el espacio pleural a través de pequeñas incisiones intercostales.

Con estos instrumentos se puede obtener una pieza de biopsia de lesiones de la pleura bajo visión directa. Además, esta intervención se utiliza en la actualidad para conseguir muestras de biopsia del tejido pulmonar periférico o extraer nódulos periféricos tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Este método mucho menos cruento ha sustituido en gran medida a la manera tradicional de obtener la muestra de biopsia "con pulmón abierto" realizada mediante toracotomía.

**Toracotomía.** La toracotomía, que ha sido sustituida en muchas ocasiones por la VATS, sigue representando una opción para la extracción diagnóstica de muestras de tejido pulmonar. Esta técnica permite extraer la mayor cantidad de tejido y sirve para realizar biopsia y extirpar lesiones situadas en la profundidad o muy próximas a estructuras vitales, que no se pueden extraer mediante VATS. La elección entre la VATS y la toracotomía exige un análisis de cada caso.

**Mediastinoscopia y mediastinotomía.** La biopsia hística suele resultar decisiva para el diagnóstico de las masas o adenopatías mediastínicas. La CT y la PET indican el tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos (se incluye como parte de la estadificación del cáncer de pulmón), pero para confirmar el carácter tumoral de las adenopatías se requiere casi siempre la biopsia y el examen histopatológico. Los dos procedimientos esenciales que se emplean para tomar muestras de masas o ganglios mediastínicos son la mediastinoscopia (por vía supraesternal) y la mediastinotomía (por vía paraesternal). Estas dos técnicas deben practicarlas un cirujano experto y con anestesia general. Para la mediastinoscopia supraesternal se introduce un mediastinoscopio rígido en la escotadura supraesternal y se pasa por el mediastino siguiendo el trayecto inmediatamente anterior a la tráquea. El tejido se toma con pinzas de biopsia introducidas por mediastinoscopia; las muestras corresponden a las masas o ganglios situados en posición paratraqueal o pretraqueal. Por esta vía no se accede a los ganglios linfáticos paratraqueales izquierdos ni aortopulmonares, que por lo general se abordan a través de la mediastinotomía paraesternal (procedimiento de Chamberlain). En esta vía se realiza una incisión paraesternal derecha o izquierda y la disección directa hacia la masa o ganglio que se desee para biopsia.

## LECTURAS ADICIONALES

- DETTERBECK FC et al: Seeking a home for a PET. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. Chest 125:2294, 2300, 2004
- DE WEVER W et al: Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: An illustrated review of the potential clinical indications. Eur Respir J 23:776, 2004
- ERNST A et al: Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest 123:1693, 2003
- FELLER-KOPMAN D et al: Autofluorescence bronchoscopy and endobronchial ultrasound: A practical review. Ann Thorac Surg 80:2395, 2005
- LIN J, IANNETTONI MD: The role of thoracoscopy in the management of lung cancer. Surgical Oncol 12:195, 2003
- PATEL S, KAZEROONI EA: Helical CT for the evaluation of acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol 185:135, 2005
- WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

# k ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

248

## Asma

Peter I. Barnes

El asma es un síndrome caracterizado por obstrucción de las vías respiratorias, que varía considerablemente de manera espontánea y con el tratamiento. En los asmáticos se observa un tipo especial de inflamación de las vías respiratorias que las hace más reactivas a diversos elementos desencadenantes que ocasionan reducción excesiva de la luz y disminución de la corriente de aire, y con ello, la aparición de sibilancias y disnea sintomáticas. La reducción de la luz de las vías respiratorias por lo regular es reversible, pero en algunas personas con asma crónica la obstrucción es irreversible. Factores como la prevalencia global creciente del asma, las grandes sobrecargas que impone a los pacientes y los elevados costos asistenciales, han hecho que se realicen investigaciones extensas sobre sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento.

### PREVALENCIA

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo y afecta aproximadamente a 300 millones de personas. En los últimos 30 años ha aumentado la prevalencia de esta enfermedad en los países industrializados, pero al parecer se ha estabilizado y, en promedio, tiene una frecuencia aproximada de 10 a 12% de los adultos y 15% de los niños. En los países en vías de desarrollo, donde la prevalencia era mucho menor, se ha observado un incremento en la incidencia, al parecer en relación con el incremento de la urbanización. En el mismo lapso ha aumentado también la prevalencia de la atopia y otros cuadros alérgicos, lo cual sugiere que quizás las causas del incremento son generalizadas y no circunscritas a los pulmones. La observación epidemiológica anterior sugiere que existe un número máximo de personas en la comunidad con predisposición a padecer una crisis de asma, tal vez por predisposición genética. Muchos asmáticos en países desarrollados muestran atopia, con sensibilización alérgica al acaro *Dermatophagoides pteronyssinus* en el polvo casero y otros alérgenos ambientales.

El asma es común y a menudo se complica por los efectos pulmonares del tabaquismo; por esta razón es difícil tener certeza respecto a la evolución natural de la enfermedad en los adultos. El asma aparece a cualquier edad y la frecuencia máxima (pico) se ubica a los tres años. En los niños, la frecuencia de ataque es dos veces mayor en los varones que en las mujeres, y en la vida adulta es similar en ambos sexos. La idea difundida de que el asma infantil "se cura" al crecer tiene cierta justificación. Los estudios a largo plazo en que se han vigilado personas desde la niñez hasta los 40 años de edad muestran que muchos niños con asma dejaron de mostrar síntomas durante la adolescencia, pero el problema reapareció en algún momento de la vida adulta, particularmente en menores con síntomas persistentes y con la variedad más grave del trastorno. Los adultos asmáticos, incluidos aquellos en los que el problema comenzó durante la madurez, rara vez dejan de mostrar síntomas definitivamente. La intensidad del asma no varía mucho en el mismo paciente; los sujetos con asma leve rara vez evolucionan a un cuadro más intenso, en tanto que los que padecen asma grave casi siempre han manifestado el mismo grado de enfermedad.

Los fallecimientos por asma son poco comunes y su frecuencia ha descendido continuamente en muchos países desarrollados en los últimos 10 años. El aumento en la mortalidad por el asma que se observó en algunos países durante el decenio de 1960 estuvo muy ligado al uso extendido de agonistas adrenérgicos p. de acción corta (como terapia de rescate), pero hay pruebas de peso de que el empleo más generoso de corticosteroides inhalados (*inhaled corticosteroids*, ICS) en individuos con asma persistente ha sido la causa de la reducción reciente en la mortalidad. Algunos de los principales factores de riesgo de fallecimiento por asma son: el tratamiento inadecuado de la enfermedad con el uso frecuente de broncodilatadores inhalados; el hecho de no iniciar la corticoterapia inhalada, y las hospitalizaciones previas en casos de asma casi fatal.

Ha sido difícil llegar a un consenso sobre la definición de asma, pero hay suficiente acuerdo sobre la descripción del síndrome clínico y el cuadro histopatológico. Mientras no se tengan mayores conocimientos de los mecanismos causales será difícil contar con una definición precisa.

### CAUSA

El asma es un trastorno heterogéneo en el que guardan relación mutua factores genéticos y ambientales. También se dice que participan ciertos factores de riesgo (cuadro 248-1).

### ATOPIA

La atopia es el principal factor de riesgo para desarrollar asma, y las personas no atópicas tienen un peligro pequeñísimo de presentar la enfermedad. Los asmáticos por lo común padecen otras enfermedades atópicas, en particular rinitis alérgica, que puede identificarse en más de 80% de ellos, y dermatitis atópica (eccema). En países desarrollados se puede identificar atopia en 40 a 50% de la población, pero sólo una proporción de tales individuos terminan por ser asmáticos. La observación mencionada sugiere que otros factores ambientales o genéticos predisponen a la aparición de asma en personas atópicas. Los alérgenos que ocasionan la sensibilización por lo regular son proteínas con actividad de proteasa y los más comunes son los provenientes de ácaros del polvo doméstico, pelos y piel de gatos y perros, cucarachas, pólenes de hierbas y árboles y roedores (en trabajadores de laboratorio). La atopia proviene de la producción del anticuerpo IgE específico, regida por mecanismos genéticos, y muchos pacientes tienen el antecedente familiar de cuadros alérgicos.

### ASMA INTRÍNSECA

Una pequeña proporción de los asmáticos (en promedio, 10%) muestran negatividad en las cutirreacciones a alérgenos inhalados comunes y concentraciones séricas normales de IgE. Los pacientes, por lo común con asma no atópica o intrínseca, por lo regular muestran la enfermedad en una época ulterior (asma del adulto) y también como cuadros concomitantes tienen pólipos nasales o sensibilidad al ácido acetilsalicílico. El asma en ellos suele ser más intenso y persistente. Son pocos los conocimientos respecto a mecanismos, pero el cuadro inmunopatológico en las biopsias de bronquios y esputo al parecer ha sido idéntico al que se observa en el asma atópica. Se han obtenido recientemente pruebas de una mayor producción local de IgE en las vías respiratorias, lo cual sugiere que pudiera haber mecanismos comunes mediados por inmunoglobulina E.

### INFECCIONES

Las infecciones víricas son frecuentes como elementos desencadenantes de exacerbaciones asmáticas, pero no hay certeza de que intervengan realmente como agentes causales. Se ha advertido algún vínculo entre la infección por virus sincitial respiratorio en la lactancia y la aparición de asma, pero es difícil dilucidar el mecanismo patógeno específico porque tal infección es muy frecuente en los niños. En fecha reciente se ha dicho que bacterias atípicas como *Mycoplasma* y *Chlamydia* intervienen en la patogenia del asma grave, pero hasta la fecha no han sido muy convincentes los datos de una relación causal real.

### FACTORES DE RIESGO Y ELEMENTOS DESENCADENANTES EN EL ASMA

#### Factores endógenos

Predisposición genética  
Atopia  
Hipersensibilidad de las vías respiratorias  
Género  
¿Etnia?

#### Elementos desencadenantes

Alérgenos  
Infecciones por virus en la vía aérea alta  
Ejercicio e hiperventilación  
Aire frío  
Dióxido de azufre  
Fármacos (bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico)  
Estrés  
Irritantes (aerosoles domésticos y humos de pinturas)

#### Factores ambientales

Alérgenos en espacios techados  
Alérgenos en espacios abiertos  
Sensibilizantes ocupacionales  
Tabaquismo pasivo  
Infecciones de las vías respiratorias  
¿Obesidad?  
¿Infecciones víricas incipientes?

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La aparición del asma en familias y el alto grado de concordancia respecto a la enfermedad en gemelos idénticos denotan una predisposición genética; sin embargo, no se ha definido si los genes que predisponen al trastorno son similares, o se agregan a los genes que predisponen a la atopía. Es probable que genes diferentes pudieran también contribuir de manera específica al asma, y hay cada vez más pruebas de que la gravedad del trastorno depende también de mecanismos genéticos. Los estudios de detección genética con el análisis clásico de ligamiento y los polimorfismos de nucleótidos aislados respecto a varios genes "candidatos" denotan que el asma es un trastorno poligénico y cada gen identificado ejerce un efecto pequeño y a menudo no puede "duplicarse" o reproducirse en poblaciones diferentes. La observación anterior sugiere que la interacción de muchos genes es importante y que pueden diferir en poblaciones distintas. Los datos más constantes han sido "asociaciones" o vínculos con polimorfismos de genes en el cromosoma 5q, que incluyen los linfocitos T2 colaboradores (*Theper* 2, T<sub>2</sub>), las interleucinas (IL) -4, IL-5, IL-9 e IL-13, que guardan relación con la atopía. Hay cada vez más pruebas de una interacción compleja entre los polimorfismos genéticos y factores ambientales, lo cual obligará a realizar estudios poblacionales muy grandes para dilucidar el problema. También se han identificado por clonación posicional genes nuevos vinculados con el asma, incluidos ADAM-33, DPP-10 y GPRA, pero no se sabe a ciencia cierta su participación en la patogenia del trastorno. Los polimorfismos genéticos pudieran ser importantes en la producción cierta de la respuesta a los antiasmáticos. Por ejemplo, la variante Arg-Gly-16 en el receptor (3, se acompaña de una menor respuesta a los agonistas p<sub>2</sub>- y l<sup>1</sup> repeticiones en la secuencia de reconocimiento Sp1 en la región del promotor de la 5-lipoxygenasa pudieran afectar la reacción a los antiileucotrienos.

#### FACTORES AMBIENTALES

Es posible que los factores ambientales en los primeros años de la vida sean los que determinen qué personas atópicas se volverán asmáticas. La prevalencia cada vez mayor de la enfermedad particularmente en países en desarrollo, en los últimos decenios, también denota la importancia de la interacción de mecanismos ambientales, con la predisposición genética.

**Hipótesis sobre la higiene.** La observación de que la sensibilización alérgica y el asma eran menos frecuentes en niños con hermanos mayores sugirió que el menor número de infección en las sociedades "adineradas" quizá aumenta el riesgo de padecer asma. Dicha "hipótesis sobre higiene" propone que la ausencia de infecciones en los primeros años de la vida conserva el "sesgo" de células T<sub>1</sub> desde el nacimiento, en tanto que la exposición a infecciones y endotoxinas provoca una respuesta protectora predominante a base de T<sub>1</sub>. Los niños criados en granjas expuestos a gran cantidad de endotoxinas mostraron menor predisposición a presentar sensibilización alérgica que los criados en granjas lecheras. También las parasitosis intestinales quizás se acompañan de un menor peligro de padecer asma. Si bien existe un gran apoyo epidemiológico para la hipótesis sobre la higiene, no es posible explicar el incremento correspondiente de las enfermedades inducidas por T<sub>1</sub> como diabetes mellitus, en el mismo período.

**Alimentación.** La participación de los factores alimentarios es punto de controversia. Varios estudios por observación han indicado que las dietas con pocos antioxidantes como vitaminas C y A, magnesio, selenio y grasas poliinsaturadas omega-3 (aceite de pescados) o bien con abundante sodio y grasas poliinsaturadas omega-6, se acompañan de un mayor peligro de padecer asma. Sin embargo, los datos obtenidos en estudios por intervención no han reforzado la importancia de tales factores alimentarios. La obesidad también es un factor de riesgo independiente en el asma, particularmente en mujeres, pero se desconocen los mecanismos por los que actúa.

**Contaminación del aire.** Indudablemente los contaminantes del aire, el dióxido de azufre, el ozono y las partículas de diesel pueden desencadenar síntomas asmáticos, pero la participación de diversos contaminantes aéreos en el origen de la enfermedad es incierta. Muchas de las pruebas no corroboran la importancia de la contaminación del aire puesto que el asma no es más frecuente en las ciudades con una contaminación por tránsito elevada que en zonas rurales, donde la contaminación es reducida. El asma mostró una prevalencia mucho menor en Alemania oriental que en la zona occidental, a pesar de una contaminación aérea mucho mayor, pero después de la reunificación de las dos Alemanias estas diferencias disminuyeron al aumentar la capacidad económica del lado oriental. Probablemente dos ejemplos son más significati-

vos de lo que se piensa: la contaminación del aire en espacios bajo techo por el contacto con los óxidos de nitrógeno que despiden las estufas para cocinar y la contaminación pasiva por el humo de cigarrillo. Existen algunas pruebas señalando que el tabaquismo materno aumenta el riesgo asmático, pero es difícil separar a este factor del mayor peligro de padecer infecciones respiratorias.

**Alérgenos.** Los alérgenos inhalados son los elementos desencadenantes más comunes de las manifestaciones asmáticas y también se ha dicho que participan en la sensibilización alérgica. La exposición a los ácaros en los polvos domésticos desde la niñez es un factor de riesgo de sensibilización alérgica y asma, pero el hecho de evitar estrictamente los alérgenos no ha generado pruebas de que disminuya el riesgo asmático. Se ha dicho que el mayor número de ácaros en el polvo doméstico de los hogares alfombrados, con poca ventilación y calefacción central favorece la mayor prevalencia de asma en los países desarrollados. También las mascotas domésticas, especialmente los gatos, han sido vinculadas con la sensibilización alérgica, pero tal vez el contacto precoz con estos animales en el hogar brinda protección por la inducción de tolerancia.

**Exposición OCUPACIONAL.** El asma ocupacional es relativamente frecuente y puede afectar incluso a 10% de adultos jóvenes. Se han identificado más de 200 elementos sensibilizantes. Sustancias como el diisianato de tolueno y el anhídrido trimetílico provocan sensibilización independiente de la atopía. Algunas personas están expuestas a los alérgenos en su sitio de trabajo, como los alérgenos de animales pequeños en el caso de los empleados de laboratorio y la amilasa de hongos en la harina de trigo en las panaderías.

#### OTROS FACTORES

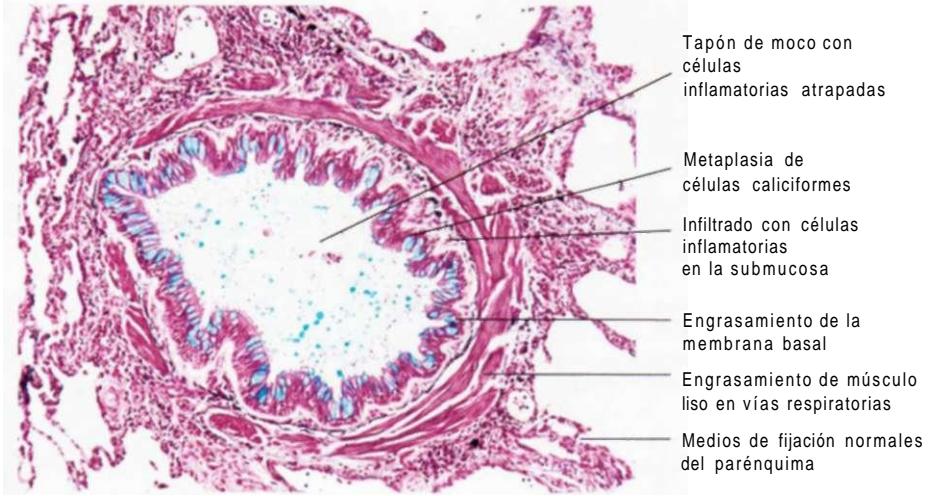
Se ha dicho que otros factores intervienen en la causalidad del asma, como la menor edad de la gestante, la duración de la lactancia, la premadurez y el bajo peso al nacer e inactividad, pero posiblemente no contribuyan al incremento global reciente en la prevalencia de la enfermedad. También se ha detectado un vínculo con el consumo de paracetamol (acetaminofén) aún no explicado.

#### PATOGENIA

El asma se acompaña de inflamación crónica de la mucosa de las vías respiratorias bajas. Una de las finalidades básicas del tratamiento es atenuar dicha inflamación.

#### CUADRO PATOLÓGICO

El cuadro histopatológico del asma se conoce gracias a la exploración de los pulmones en la necropsia de individuos que fallecieron por esta enfermedad y también a biopsias bronquiales de individuos con asma leve. La mucosa respiratoria es infiltrada por eosinófilos y linfocitos T activados y hay activación de las células cebadas. La magnitud de la inflamación no es proporcional a la intensidad de la enfermedad e incluso se observa en sujetos atópicos sin síntomas de asma. La inflamación se atenúa administrando ICS. Un signo característico es el engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno en el plano subepitelial; este signo también aparece en individuos con bronquitis eosinófila que se manifiesta inicialmente por tos, pero que no tienen asma; por lo comentado es posible que constituya un indicador de la inflamación eosinófila en las vías respiratorias puesto que los eosinófilos liberan factores fibrógenos. El epitelio se desprende fácilmente o es friable y la adherencia a la pared de las vías respiratorias es menor con mayor número de células epiteliales en la capa interna. La propia pared de la vía respiratoria puede mostrar engrosamiento y edema, particularmente en el asma fatal. Otro signo frecuente en este último caso es la obstrucción de las vías respiratorias por un tapón de moco compuesto de glucoproteínas del moco secretado por las células caliciformes y proteínas plasmáticas provenientes de los vasos bronquiales (fig. 248-1). Asimismo se advierten vasodilatación e incremento en el número de vasos sanguíneos (angiogénesis). La observación directa por medio de una broncoscopia indica que puede haber estrechamiento, enrojecimiento y edema de las vías respiratorias. Los aspectos histopatológicos del asma tienen como característica notable su uniformidad en tipos diferentes de la enfermedad que incluyen atópica, no atópica, ocupacional, sensible al ácido acetilsalicílico e infantil. Los cambios histopatológicos abarcan a todas las vías respiratorias, pero no el parénquima pulmonar; las vías más finas se inflaman especialmente en los sujetos con asma intensa. El compromiso de dichas vías puede ser irregular y disperso, dato congruente con los signos broncográficos de estrechamiento desigual de las vías respiratorias.



### INFLAMACIÓN

Se observa inflamación en la mucosa respiratoria desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, pero predomina en los bronquios (vías aéreas cartilaginosas). Investigaciones importantes han identificado los componentes celulares principales de la inflamación, pero aún no se conoce la manera como interactúan las células inflamatorias ni como el fenómeno en cuestión se traduce y transforma en los síntomas del asma (fig. 248-2). Hay pruebas demostrando que el signo específico de inflamación de las vías respiratorias en el asma se acompaña de hiperreactividad de las vías respiratorias (*airway hyperresponsiveness*, AHR), que es la anormalidad funcional en la enfermedad y que es directamente proporcional a la obstrucción variable del flujo de aire. El patrón de la inflamación en el asma es igual al de las enfermedades alérgicas, donde aparecen células inflamatorias similares a las observadas en la mucosa nasal en la rinitis. Sin embargo, en el asma intrínseca se identifica un patrón prácticamente idéntico de inflamación, si bien quizás refleja la producción circunscrita de IgE y no elaboración general. Los cambios inflamatorios agudos en el asma han recibido especial atención, pero se trata de un cuadro crónico donde la inflamación persiste durante varios años en muchos enfermos. Los mecanismos que intervienen en la persistencia de la inflamación en el asma no se conocen con detalle. A este estado inflamatorio crónico se superponen los episodios inflamatorios agudos que corresponden a las exacerbaciones del asma. Se sabe que innumerables células inflamatorias intervienen en el asma, pero no hay una célula clave predominante (fig. 248-3).

**Células cebadas.** Estas células son importantes para desencadenar las respuestas broncoconstrictoras agudas a alérgenos y otros estímulos de acción indirecta como el ejercicio y la hiperventilación (por medio de la osmolalidad o cambios térmicos) y la niebla. En las biopsias de los pacientes asmáticos las células cebadas se ubican en la capa de músculo liso de las vías respiratorias; no se les identificó en sujetos sanos ni en individuos con eosinofilia. Las células cebadas son activadas por alérgenos por un mecanismo que depende de IgE y al unirse esta inmunoglobulina específica a las células cebadas las hace más sensibles a la activación. Estudios clínicos con anticuerpos anti-IgE "humанизados" (que inhiben los efectos mediados por IgE) han permitido conocer en detalle la importancia de IgE en la fisiopatología del asma, aminoran los síntomas de la enfermedad y evitan exacerbaciones. No obstante, existe incertidumbre respecto a la participación de las células cebadas en los fenómenos inflamatorios alérgicos a más largo plazo. Las células cebadas liberan mediadores broncoconstrictores como histamina y cisteínil-leucotrienos, pero también algunas citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neurotrofinas.

**Macrófagos y células dendríticas.** Los macrófagos, que provienen de los monocitos sanguíneos, pueden pasar a las vías respiratorias en el asma y son activados por los alérgenos a través de receptores IgE de poca afinidad (Fc<sub>RII</sub>). Los macrófagos pueden desencadenar un tipo de respuesta inflamatoria a través de la liberación de algún tipo o patrón de citocinas, pero esas células también liberan mediadores antiinflamatorios como IL-10, por lo que no se conoce participación definitiva en el asma. Las células dendríticas son células similares a macrófagos especializados en el epitelio de las vías respiratorias, donde son las principales células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas captan

alérgenos, los preparan hasta que adquieren la forma de péptidos y emigran a los ganglios linfáticos locales, donde presentan dichos péptidos alergénicos a los linfocitos T no comprometidos para que programen la producción de células T con especificidad para ciertos alérgenos. Las células dendríticas inmaduras en las vías respiratorias estimulan la diferenciación de células T<sub>2</sub> y necesitan citocinas como IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-α*, TNF-α) para estimular la respuesta normalmente predominante de T<sub>1</sub>.

**Eosinófilos.** La infiltración eosinófila es un signo característico de las vías respiratorias en los asmáticos. La inhalación del alérgeno provoca un aumento extraordinario en el número de eosinófilos activados en las vías respiratorias en el momento de la reacción tardía. Estas células intervienen en la génesis de la hiperreactividad de las vías respiratorias por medio de la liberación de proteínas básicas y radicales libres provenientes del oxígeno. El reclutamiento de los eosinófilos comprende la adhesión de estas células a las del endotelio vascular en las vías respiratorias, por la interacción entre

moléculas adherentes, migración a la submucosa bajo la dirección de las quimiocinas y su activación ulterior y supervivencia duradera. El bloqueo de los anticuerpos contra IL-5 reduce de manera profunda y duradera el número de los eosinófilos circulantes y en el esputo, pero no interviene en la disminución de AHR ni en la de los síntomas del asma, lo cual plantea dudas sobre la participación fundamental de los eosinófilos en la enfermedad. Además, la inflamación eosinófila también se observa en individuos con asma sin otros signos clínicos de asma o AHR. Un número cada vez mayor de pruebas sugiere que quizás los eosinófilos participan en la liberación de factores de crecimiento que intervienen en la remodelación de las vías respiratorias, en comparación con lo observado en la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR).

**Neutrófilos.** Se observa un mayor número de neutrófilos activados en el esputo y las vías respiratorias de algunos individuos con asma grave y durante las exacerbaciones, a pesar de que una fracción de individuos incluso con asma leve o moderada tienen predominio de estas células. No se ha precisado la participación de los neutrófilos en el asma resistente a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides.

**Linfocitos T.** Los linfocitos T intervienen en la coordinación de la respuesta inflamatoria en el asma por medio de la liberación de citocinas específicas, lo que permite el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos, y en la conservación de la población de células cebadas en las vías respiratorias. El sistema inmunitario "virgen" y el sistema inmunitario de los asmáticos son obligados a expresar el fenotipo T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>, en tanto que en las vías respiratorias normales predominan las células T<sub>1</sub>. Las células T<sub>2</sub>, por medio de la liberación de IL-5, se vinculan con la inflamación eosinófila y, por la liberación de interleucinas 4 y 13, se acompañan de una mayor síntesis de IgE. En fecha reciente, las biopsias bronquiales han

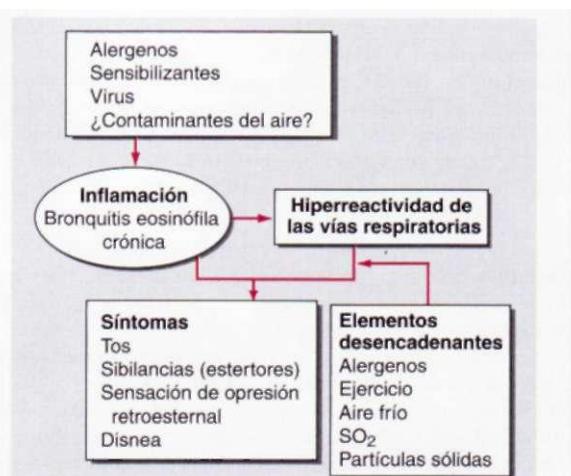
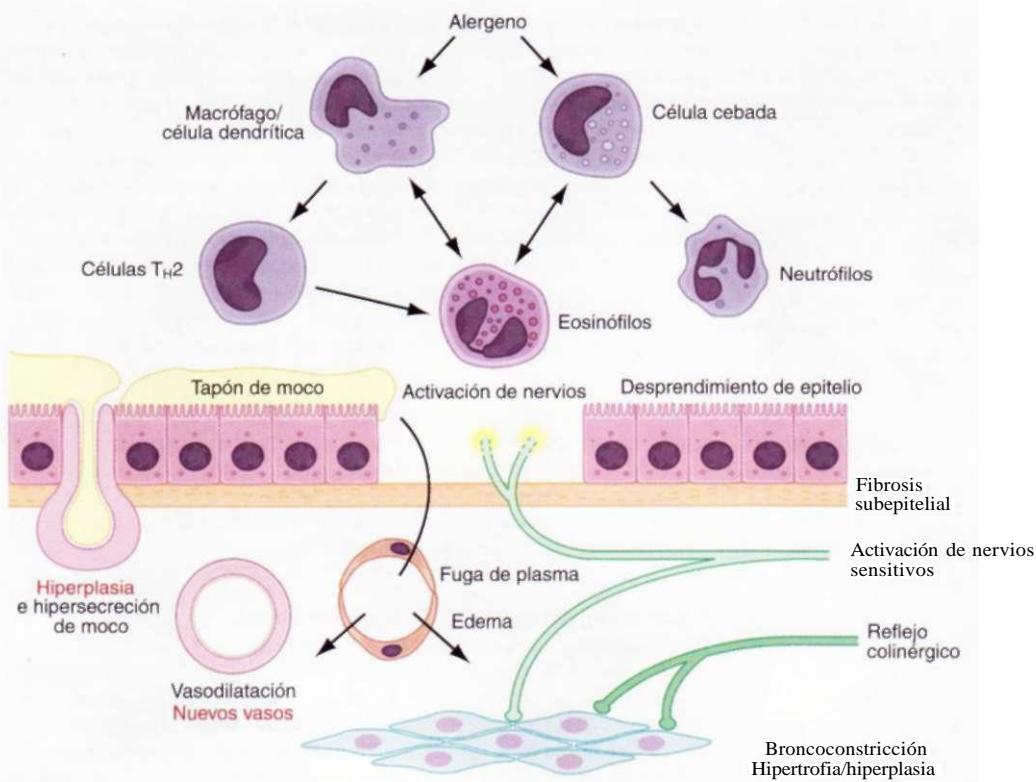


FIGURA 248-2. Inflamación de las vías respiratorias de los asmáticos que origina hiperreactividad y síntomas de las vías respiratorias.



**FIGURA 248-3.** El mecanismo fisiopatológico del asma es complejo y participan algunas células interactantes de inflamación, lo cual culmina en los efectos inflamatorios agudos y crónicos en las vías respiratorias.

demostrado la preponderancia de los linfocitos T CD4+ citolíticos naturales que expresan niveles altos de IL-4. Los linfocitos T reguladores intervienen como factores que rigen la expresión de otros linfocitos T y hay pruebas de reducción en un subgrupo preciso de células T reguladoras (CD4+CD25+) en el asma, que se vinculan con un mayor número de linfocitos T colaboradores (T<sub>H</sub>2).

**Células estructurales.** Las células estructurales de las vías respiratorias, como células epiteliales, fibroblastos y células de músculo liso, también son una fuente importante de mediadores inflamatorios como citocinas y lípidos mediadores en el asma. Por tal razón, dado que el número de células estructurales rebasa sobradamente el de células inflamatorias, quizás se transforman en la fuente principal de mediadores que incitan la inflamación crónica en las vías respiratorias de los asmáticos. Además, probablemente las células epiteliales participan de modo decisivo traduciendo las señales ambientales inhaladas en una respuesta inflamatoria de las vías respiratorias y son tal vez las principales destinatarias de la acción de los corticosteroides inhalados.

#### MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Se ha dicho que en el asma intervienen diferentes mediadores y que éstos ejercen efectos diversos en las vías respiratorias que explican los signos histopatológicos de la enfermedad (fig. 248-4). Mediadores como la histamina, las prostaglandinas y los cisteínil-leucotrienos contraen a las fibras de músculo liso de las

Células inflamatorias	Mediadores	Efectos
Células cebadas	Histamina	Broncoespasmo
Eosinófilos	Leucotrienos	Exudado de plasma
Células T <sub>H</sub> 2	Prostanoides	Secreción de moco
Basófilos	PAF	AHR
Neutrófilos	Cininas	Cambios estructurales
Plaquetas	Adenosina	
Células estructurales	Endotelinas	
Células de epitelio	Óxido nítrico	
Células Sín de músculo	Citocinas	
Células de endotelio	Quimiocinas	
Fibroblastos	Factores de crecimiento	
Nervios		

**FIGURA 248-4.** En el asma intervienen innumerables células y mediadores y originan efectos diversos en las vías respiratorias. PAF, factor activador de plaquetas (platelet activating factor).

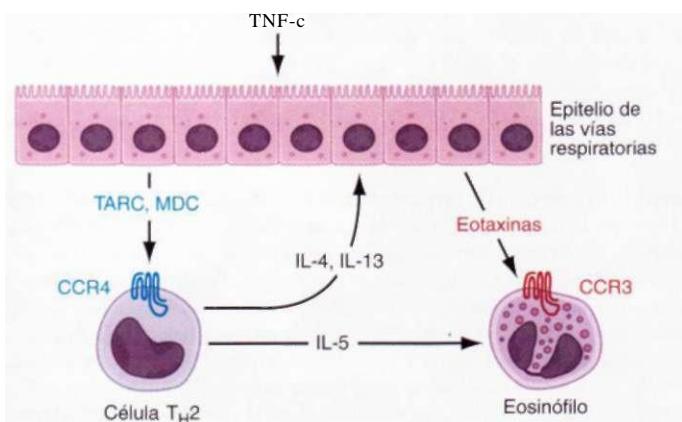
vías respiratorias, acentúan la permeabilidad microvascular, incrementan la secreción de moco y atraen a otras células inflamatorias. Cada mediador posee efectos numerosos, razón por la cual no se ha definido la participación de cada uno en la fisiopatología del asma. Si bien el gran número de mediadores reduce la probabilidad de que la preventión de la síntesis o acción de un solo mediador tenga un impacto importante sobre el asma clínica, varios estudios clínicos recientes con antileucotrienos sugieren que los cisteínil-leucotrienos tienen un efecto importante desde el punto de vista clínico.

**Citocinas.** Numerosas citocinas regulan la inflamación crónica del asma. Las citocinas de T<sub>H</sub>2, que son las interleucinas-4, -5 y -13, median la inflamación alérgica, en tanto que las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 $\beta$ , amplifican la respuesta inflamatoria e intervienen en la forma más grave de la enfermedad. La linfopoietina del estroma del timo es una citocina inicial en la cascada inflamatoria liberada desde las células epiteliales de los asmáticos que regula de manera concertada la liberación de quimiocinas, que selectivamente atraen células T<sub>H</sub>2. Algunas citocinas como IL-10 e IL-12 son antiinflamatorias y son defi-

cientes en el asma.

**Quimiocinas.** Estas sustancias intervienen en la atracción de las células inflamatorias desde la circulación bronquial y su paso al interior de las vías respiratorias. La eotaxina (CCL11) atrae de manera selectiva a los neutrófilos a través de CCR3 y es expresada por las células epiteliales de los asmáticos, en tanto que CCL17 (quimiocina del timo y de activación regulada [*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC]) y CCL22 (quimiocina derivada de los macrófagos [*macrophage-derived chemokine*, MDC]) que provienen de las células epiteliales atraen a las células T<sub>H</sub>2 por medio de CCR4 (fig. 248-5).

**"Sobrecarga" OXIDATIVA (estrés).** En el asma aumenta el estrés oxidativo plasmático, conforme las células inflamatorias activadas como los macrófagos y eosinófilos generan especies reactivas de oxígeno. Este fenómeno se comprueba por la mayor concentración de 8-isoprostanato (producto del ácido ara-



**FIGURA 248-5.** Quimiocinas en el asma. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otros elementos desencadenantes de las células del epitelio del árbol bronquial liberan la quimiocina tímica y la regulada por activación (TARC, CCL17), y la quimiocina derivada de macrófagos (MDC, CCL22) desde las células epiteliales, que atraen las células T<sub>H</sub>2 por activación de sus receptores CCR4. Todos ellos estimulan directamente la inflamación a base de eosinófilos, por medio de la liberación de IL-5 y de modo indirecto por medio de la liberación de IL-4 e IL-13, que inducen la formación de eotaxina (CCL11) en células del epitelio de las vías respiratorias.

quidónico oxidado) en el material condensado del aire exhalado y la elevación del etano (producto de la peroxidación de lípidos) en el aire espirado de los asmáticos. El estrés oxidativo pronunciado es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad, quizá amplifica la respuesta inflamatoria y reduce la sensibilidad a los corticoesteroides.

**Oxido nítrico.** El óxido nítrico (*nitric oxide, NO*) es producido por células diversas en las vías respiratorias por acción de las sintetasas de **NO**, particularmente las del epitelio de dichas vías y los macrófagos. El nivel de **NO** en el aire espirado de los asmáticos es mayor de lo normal y depende de la inflamación de tipo eosinófilo. El incremento en **NO** pudiera contribuir a la vasodilatador bronquial observada en el asma. El **NO** espirado se ha utilizado cada vez más en el diagnóstico y vigilancia seriada de la inflamación en el asma, si bien no se le utiliza sistemáticamente en la práctica clínica.

**Factores de transcripción.** En las vías respiratorias de los asmáticos hay activación de los factores de transcripción proinflamatorios, el factor nuclear **KB** (*nuclear factor KB, NFkB*) y la proteína 1 activadora (*activator protein 1, AP-1*) y "concertan" la expresión de múltiples genes que intervienen en la inflamación. Factores de transcripción más específicos que intervienen son el factor nuclear de células T activadas y **GATA-3** que regulan la expresión de las citocinas **Tu2** en las células T.

#### EFFECTOS DE LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria crónica produce algunos efectos en las células "destinatarias" de las vías respiratorias, de los cuales surgen los cambios fisiopatológicos característicos propios del asma. La enfermedad puede ser considerada como una entidad con inflamación continua y reparación, que operan de modo simultáneo. Se han presentado progresos importantes en los conocimientos de los cambios en cuestión, pero a pesar de ellos, no se ha definido la relación entre los fenómenos inflamatorios crónicos y los síntomas del asma.

**Epitelio de las vías respiratorias.** El desprendimiento del epitelio de las vías respiratorias pudiera ser un factor importante que contribuya a AHR y explicaría la forma en que algunos mecanismos como la exposición al ozono, infecciones víricas, sensibilizantes químicos y exposición a alérgenos pudieran contribuir a su génesis, dado que todos estos estímulos pueden culminar en "rotura" del epitelio. El daño epitelial puede contribuir a AHR en diversas formas, que comprenden la pérdida de su función de barrera para permitir la penetración de alérgenos; la pérdida de enzimas (como la neuropeptidasa neutra) que normalmente degradan los mediadores inflamatorios; la desaparición de un factor relajante (el llamado factor relajante derivado de epitelio) y la exposición de nervios sensitivos que pudiera culminar en efectos neurales reflejos en las vías respiratorias.

**Fibrosis.** En todos los asmáticos al parecer la membrana basal está engrosada, a causa de fibrosis subepitelial con depósito de colágeno tipos III y V por debajo de la verdadera membrana basal y que se acompaña de infiltración por eosinófilos tal vez por medio de la liberación de mediadores profibróticos como el factor transformador de crecimiento beta. Las manipulaciones mecánicas alteran el fenotipo de las células epiteliales de la vía respiratoria, en una forma prefibrótica. En individuos más graves se observa también fibrosis en el interior de la pared de la vía respiratoria, que pudiera contribuir al estrechamiento irreversible de ella.

**Músculo liso de las vías respiratorias.** Persiste el debate en cuanto a la importancia de anomalías en el músculo liso de la vía respiratoria en asmáticos. El músculo liso bronquial *in vitro* obtenido de los asmáticos por lo común no muestra una mayor sensibilidad a los constrictores. También se ha señalado la disminución de la sensibilidad a los agonistas beta en bronquios de cadáveres o extirpados quirúrgicamente de los asmáticos, aunque no disminuye el número de receptores beta, lo cual sugiere que dichos receptores no están acoplados. Las anomalías mencionadas en el músculo liso bronquial pudieran ser consecuencia del proceso inflamatorio crónico. Los mediadores de inflamación pueden modular los conductos iónicos que sirven para regular el potencial de membrana en reposo de las células de músculo liso de las vías respiratorias, y con ello alterar el nivel de excitabilidad de estas células. En las vías respiratorias de los asmáticos se advierten también la hipertrofia y hiperplasia características del músculo liso bronquial, que quizás sea resultado de estimulo de células de músculo liso de las vías en común, por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas o la endotelina 1, liberada de células inflamatorias o epiteliales.

**Respuestas vasculares.** En el asma aumenta la corriente sanguínea por la mucosa de las vías respiratorias. La circulación bronquial pudiera intervenir importantemente para regular el calibre bronquial, porque un incremento en el volumen vascular pudiera contribuir al estrechamiento del mismo. El mayor flujo de sangre por las vías respiratorias pudiera tener importancia para la eliminación de mediadores de inflamación desde las vías comentadas y pudiera intervenir en la génesis del asma inducida por ejercicio. Se advierte un incremento en el número de vasos sanguíneos en las vías respiratorias de los asmáticos como consecuencia de angiogénesis en respuesta a factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento del endotelio vascular. En el asma se observa derrame microvascular por venillas poscapilares, en respuesta a mediadores inflamatorios, de todo lo cual surge edema de las vías respiratorias y exudado de plasma al interior de las vías mencionadas.

**Hipersecreción mucosa.** La secreción excesiva de moco contribuye a los tapones viscosos que obstruyen las vías respiratorias de los asmáticos, en particular en el asma fatal. Se ha demostrado que existe hiperplasia de las glándulas submucosas limitada a las grandes vías respiratorias y de un mayor número en células caliciformes epiteliales. Las IL-4 e IL-13 inducen la hipersecreción de moco en modelos experimentales de asma.

**Efectos neurológicos.** Algunos defectos en la regulación del sistema nervioso autónomo quizás contribuyen a AHR en el asma, pero posiblemente son consecuencia de la enfermedad y no un defecto primario. Las vías colinérgicas, por medio de la liberación de acetilcolina que actúa en los receptores muscarínicos, provoca broncoconstricción y probablemente es activada por algún mecanismo reflejo en el asma. Los mediadores de la inflamación activan a los nervios sensitivos, con la consecuente broncoconstricción colinérgica refleja o la liberación de neuropeptidos inflamatorios. Los productos inflamatorios también sensibilizan a las terminaciones sensitivas en el epitelio respiratorio, al grado que los nervios se tornan hiperalgésicos. Las neurotropinas liberadas a partir de diversos tipos celulares en los tejidos periféricos provocan la proliferación y sensibilización de los nervios sensitivos de las vías respiratorias. Estos nervios liberan neurotransmisores como la sustancia P, que tiene efectos inflamatorios.

#### REMOOELACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

En el asma se identifican de modo característico algunos cambios en la estructura de las vías respiratorias que provocan estrechamiento o estenosis irreversible. En varios estudios de población se ha observado un mayor deterioro de la función pulmonar con el paso del tiempo en los asmáticos que en las personas sanas; sin embargo, muchos pacientes con asma conservan su función pulmonar normal o casi normal durante toda la vida si reciben el tratamiento apropiado. Esta observación sugiere que el deterioro acelerado de la función pulmonar es menos frecuente y aparece en los pacientes con la forma más grave de la enfermedad. Todavía no existe consenso sobre el empleo temprano y oportuno de ICS para reducir el deterioro de la función pulmonar. Los cambios estructurales característicos son aumento del músculo liso de las vías respiratorias, fibrosis, angiogénesis e hiperplasia de la capa mucosa.

#### ELEMENTOS QUE DESENCADEAN EL ASMA

Varios estímulos desencadenan el estrechamiento, las sibilancias y la disnea en los asmáticos. El criterio antiguo sostiene que era importante evitar estos factores, pero ahora se considera evidencia de un control deficiente y como indicador de la necesidad de aumentar la terapia reguladora.

#### ALÉRGENOS

Los alérgenos inhalados activan a las células cebadas que se unen directamente a la IgE, lo cual provoca la liberación inmediata de mediadores broncoconstrictores y la respuesta inicial que revierten los broncodilatadores. Después del estímulo experimental con el alérgeno a menudo aparece una respuesta tardía con edema de las vías respiratorias y una respuesta inflamatoria aguda con eosinofilia y neutrofilia que no se invierte fácilmente con broncodilatadores. Los alérgenos más comunes que desencadenan el asma comprenden a miembros de la especie *Dermatophagoides* y el contacto ambiental genera síntomas crónicos de poca intensidad, perennes. Los alérgenos perennes provienen de los gatos, otras mascotas domésticas y cucarachas. Otros alérgenos son estacionales, como el polen del césped, ambrosía, polen de árboles y esporas de hongos. Los pólennos por lo común originan rinitis alérgica y no asma, pero durante las tormentas los granos de polen se modifican y son lanzados a

grandes distancias; las partículas liberadas pueden desencadenar exacerbaciones graves de la enfermedad (asma por tormentas).

## INFECCIONES VÍRICAS

Las infecciones víricas del tercio superior del aparato respiratorio como las causadas por rinovirus, virus sincitial respiratorio y coronavirus son los factores desencadenantes más comunes de las exacerbaciones agudas y graves. No se conoce con detalle el mecanismo por el cual dichas partículas originan las exacerbaciones, pero se acentúa la inflamación de las vías respiratorias y aparece eosinofilia y neutrofilia. También se ha visto que disminuye la producción epitelial de interferón tipo I, lo que aumenta la susceptibilidad a tales infecciones víricas y una respuesta inflamatoria más intensa.

## FÁRMACOS

Varios fármacos desencadenan el asma. Los bloqueadores adrenérgicos beta suelen empeorarlo y su empleo puede ser letal. Los mecanismos se desconocen, pero son mediados por la broncoconstricción colinérgica exagerada. Es importante evitar todos los bloqueadores beta e incluso puede ser peligroso el bloqueador p% selectivo o su aplicación tópica (como gotas oftálmicas de timolol). En teoría, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son nocivos puesto que inhiben la degradación de las cininas que son broncoconstrictoras; sin embargo, rara vez empeoran el asma y la tóxica característica no es más frecuente en asmáticos que en no asmáticos. El ácido acetilsalicílico empeora el asma en algunas personas (el asma sensible a este ácido se describe en el apartado sobre "Consideraciones especiales" más adelante en este capítulo).

## EJERCICIO

El ejercicio es un factor que suele desencadenar asma, particularmente en los niños. El mecanismo se basa en la hiperventilación, que incrementa la osmolalidad de los líquidos que revisten las vías respiratorias e incita la liberación de mediadores de células cebadas con lo cual aparece broncoconstricción. El asma inducido por ejercicio (*exercise-induced asthma*, EIA) comienza típicamente al terminar la actividad y el paciente se recupera de modo espontáneo en unos 30 min. El EIA empeora en los climas fríos y secos más que en los húmedos y calientes. Por lo tanto, es más frecuente en ciertos deportes como la carrera a campo traviesa en clima frío, el esquí de campo traviesa y el hockey sobre hielo, que en la natación. Se evita administrando antes del ejercicio agonistas p<sub>2</sub> y antileucotrienos, pero la mejor acción preventiva es el tratamiento constante con glucocorticoides inhalados, que reducen la población de células cebadas superficiales necesarias para la respuesta mencionada.

## FACTORES FÍSICOS

El aire frío y la hiperventilación pueden desencadenar el asma por los mismos mecanismos que el ejercicio. También la risa lo puede desencadenar. Muchos individuos señalan que su asma empeora en el clima cálido y cuando cambia la temperatura. Algunos asmáticos se sienten peor cuando están expuestos a olores o perfumes intensos, pero no se ha dilucidado el mecanismo de tal respuesta.

## ALIMENTOS

Son pocas las pruebas de que las reacciones alérgicas a un alimento acentúan los síntomas de asma, a pesar de que muchos pacientes creen que sus molestias son desencadenadas por los componentes de cierto alimento. La dieta de exclusión no suele tener buenos resultados en cuanto a disminuir la frecuencia de los episodios. Algunos alimentos como los mariscos y las nueces a veces inducen reacciones anafilácticas que incluyen en ocasiones sibilancias o estertores. Los individuos con asma inducido por ácido acetilsalicílico mejoran con una alimentación sin salicilatos, pero es difícil prolongarla durante un tiempo largo. Algunos aditivos de los alimentos desencadenan asma. Uno de ellos es el metabisulfito, que es un conservador que desencadena el asma por la liberación de dióxido de azufre, gas presente en el estómago. Antiguamente se pensaba que la tartrazina, sustancia que imparte el color amarillo a los alimentos, desencadenaba el asma, pero son pocas las pruebas convincentes en este sentido.

## CONTAMINACIÓN DEL AIRE

La concentración elevada de dióxido de azufre, ozono y óxido de nitrógeno en el ambiente se han vinculado con la acentuación de los síntomas asmáticos.

## FACTORES OCUPACIONALES

Algunas sustancias presentes en el sitio de trabajo actúan como elementos sensibilizantes como se expuso, pero también pueden desencadenar algunos

síntomas asmáticos. El asma laboral se acompaña típicamente de síntomas en el sitio de trabajo que desaparecen los fines de semana o en vacaciones. Si la persona se aleja y el contacto cesa en los primeros seis meses de aparecidos los síntomas por lo regular la recuperación es completa. Las manifestaciones más persistentes culminan en cambios irreversibles en las vías respiratorias, por lo que es importante evitar la exposición a los productos nocivos y la detección temprana de la enfermedad.

## FACTORES HORMONALES

En algunas mujeres el asma empeora justo antes de la menstruación. No se conocen con detalle los mecanismos que participan en este problema, pero dependen del descenso de la progesterona y los casos graves mejoran con dosis elevadas de esta hormona o factores de liberación de gonadotropina. La tirotoxicosis y el hipotiroidismo empeoran el asma por mecanismos aún no identificados.

## REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico es frecuente en los asmáticos y se acentúa con los broncodilatadores. El reflujo ácido quizás desencadena broncoconstricción refleja, pero rara vez ocasiona síntomas de asma y con los fármacos antirreflujo no disminuyen tales manifestaciones en muchos asmáticos.

## ESTRÉS

Muchos asmáticos indican que sus síntomas empeoran con el estrés. Es indudable que ciertos factores psíquicos inducen broncoconstricción a través de vías reflejas colinérgicas. Como dato paradójico, las situaciones de estrés muy intensas como el duelo no suelen empeorar los síntomas o incluso los mejoran.

## ASPECTOS HSIOPATHOLOGICOS

La limitación del flujo aéreo depende predominantemente de la broncoconstricción, pero también contribuyen otros factores como el edema de la pared bronquial, la congestión vascular y la obstrucción de luz por secreción; ello ocasiona reducción del volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s / FEV<sub>1</sub>*), la proporción entre FEV<sub>1</sub>/capacidad espiratoria forzada (*forced vital capacity*, FVC) y el flujo espiratorio máximo (*peak expiratory flow*, PEF) y también aumenta la resistencia de las vías respiratorias. El cierre precoz de vías aéreas periféricas origina hiperinsuflación pulmonar (atrappamiento de aire) y aumento del volumen residual, en particular durante las exacerbaciones agudas. En el asma más grave, la ventilación reducida y el aumento de la irrigación pulmonar culminan en desigualdad entre la ventilación y la irrigación e hiperemia bronquial. La insuficiencia respiratoria es poco frecuente, incluso en individuos con asma grave, y la Paco<sub>2</sub> arterial tiende a ser baja por la hiperventilación.

## HIPERREACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS (AHR)

La AHR es la anomalía funcional característica del asma y describe la respuesta broncoconstrictora excesiva a múltiples elementos inhalados incitan que quizás no tendrían efecto alguno en las vías normales. La AHR se vincula con la frecuencia de los síntomas asmáticos; por tal razón, uno de los objetivos más importantes del tratamiento es disminuir la AHR. La hiperreactividad broncoconstrictora surge con los broncoconstrictores *directos* como histamina y metacolina, que contraen el músculo liso del aparato respiratorio, pero también surge de modo característico con muchos estímulos *indirectos* que liberan sustancias broncoconstrictoras a partir de las células cebadas o activan reflejos nerviosos sensitivos. Muchos de los elementos incitan de los síntomas asmáticos al parecer actúan de modo indirecto, como alérgenos, ejercicio, hiperventilación, niebla (por activación de las células cebadas), polvos irritantes y dióxido de azufre (por reflejos colinérgicos).

## CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos del asma son estertores (sibilancias), disnea y los variables tanto espontáneamente como con el tratamiento. Las manifestaciones a menudo empeoran durante la noche y es típico que el individuo despierte en las primeras horas de la mañana. El paciente puede señalar dificultad para llenar de aire sus pulmones. En algunos sujetos aumenta la producción de moco, que es espeso, pegajoso y difícil de expectorar. Frecuentemente se acompaña de hiperventilación y empleo de los músculos accesorios de la respiración. Antes del ataque a veces surgen algunos síntomas (prodrómicos) como prurito debajo de la quijada, molestias interescapulares o un miedo inexplicable (muerte inminente).

Los signos físicos típicos son los estertores roncantes en todo el tórax durante la inspiración y en gran medida durante la espiración, acompañados en ocasiones de hiperinsuflación. Algunos pacientes, en particular niños, tienen como manifestación inicial los predominantemente no productiva (asma de la variedad tusígena). El asma controlada no suele acompañarse de signos físicos anormales.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma generalmente se establece con base en los síntomas de obstrucción respiratoria variable e intermitente, pero suele ser confirmado por medio de estudios objetivos de la función pulmonar.

**Pruebas de la función pulmonar.** La espirometría simple permite confirmar la limitación en el flujo de aire por la FEV<sub>1</sub>, reducida y el acortamiento de la razón FEV<sub>1</sub>/FVC y la PEF. La reversibilidad se demuestra por un incremento >12% y 200 ml en FEV<sub>1</sub> 15 minutos después de inhalar un agonista (3, de acción breve o, en algunos pacientes, por un lapso de dos a cuatro semanas de prueba con glucocorticoides ingeridos (30 a 40 mg de prednisona o prednisolona al día). El cálculo de la PEF dos veces al día confirma en ocasiones las variaciones diurnas de la obstrucción aérea. Las curvas de flujo-volumen muestran disminución tanto del flujo pico como del flujo espiratorio máximos. Rara vez se necesitan más pruebas de la función pulmonar, pero la pleitomografía corporal indica mayor resistencia de las vías respiratorias y a veces incremento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual. La difusión de gases por lo regular es normal, pero en algunos enfermos aumenta ligeramente la transferencia de gases.

**Sensibilidad de las vías respiratorias.** La AHR se mide normalmente por medio de un estímulo con metacolina o histamina, calculando la concentración estimulante que reduce 20% la FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>); tal método rara vez es útil en la práctica clínica, pero se puede utilizar en el diagnóstico diferencial de la asma crónica y cuando hay duda en el diagnóstico de los casos con pruebas de la función pulmonar normales. Algunas veces se realizan pruebas ergometrías o de esfuerzo para demostrar la broncoconstricción después de ejercicio si existe antecedente predominante de EIA. Rara vez es necesario recurrir al estímulo con alérgeno y únicamente la hará un especialista, si se identifican agentes ocupacionales específicos.

**Pruebas hematológicas.** Los estudios en sangre no suelen arrojar datos útiles. En algunos pacientes se miden la IgE total en suero y además IgE específicas contra alérgenos inhalados (pruebas de radioalergoabsorción [*radio-allergosorbent tests*, RAST]).

**Métodos imanográficos.** La radiografía de tórax suele ser normal, pero a veces exhibe hiperinsuflación pulmonar en los individuos con las variedades más graves de la enfermedad. Durante las exacerbaciones se observan manifestaciones de neumotorax. Las sombras pulmonares suelen denotar neumonía o infiltrados eosinófilos en los pacientes con aspergilosis broncopulmonar. La tomografía computadora (*computed tomography*, CT) de alta resolución exhibe áreas de bronquiectasia en las personas con asma grave y puede haber engrosamiento de las paredes bronquiales, pero estos cambios no son patognomónicos del asma.

**Cutíreacciones.** Los métodos de este tipo para identificar a los alérgenos inhalados comunes arrojan resultados positivos en el asma alérgica y negativos en el asma intrínseca, pero no son útiles para el diagnóstico. Las respuestas cutáneas positivas pueden ser útiles para persuadir a la persona para que inicie las medidas necesarias para evitar los alérgenos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es difícil diferenciar el asma de otros cuadros que originan estertores (sibilancias) y disnea. La obstrucción de las vías respiratorias altas por un tumor o edema laríngeo puede parecer un cuadro grave de asma, pero inicialmente se acompaña de un estridor localizado en las grandes vías respiratorias. El diagnóstico es confirmado por una curva de flujo-volumen en la que se observa flujo inspiratorio y espiratorio reducidos, y por broncoscopia para demostrar el sitio de la estenosis de las vías altas. Las sibilancias persistentes en una zona específica del tórax pueden denotar la presencia de obstrucción endobronquial con un cuerpo extraño. La insuficiencia ventricular izquierda simula en ocasiones las sibilancias del asma, pero se acompaña además de crepitaciones en las bases pulmonares.

## CUADRO 248-2 OBJETIVOS DE LA TERAPIA CONTRA EL ASMA

Síntomas crónicos mínimos (idealmente un cuadro asintomático) que incluyan el periodo nocturno
Exacerbaciones mínimas (poco frecuentes)
No hacer visitas a salas de urgencias
Uso mínimo (circunstancias óptimas, nulo) de agonistas B <sub>2</sub> según sea necesario
Ninguna limitación de actividades, incluido el ejercicio
Variación circadiana de PEF <20%
PEF (casi) normal
Efectos adversos mínimos (por medicamentos)
Nota: IEF, flujo espiratorio máximo.

Las neumonías eosinófilas, la vasculitis generalizada, que abarca al síndrome de Churg-Strauss, y la poliarteritis nudosa se acompañan en ocasiones de sibilancias. La neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) se distingue fácilmente del asma porque sus síntomas son poco variables, nunca ceden del todo y son mucho menos reversibles (o nada) con los broncodilatadores. En promedio, 10% de los sujetos con COPD manifiesta signos de asma, con eosinofilia en el espuma y reacción a los corticoestroides ingeridos; algunos de estos pacientes padecen con ambas enfermedades simultáneamente.

## E| ASMA

El tratamiento del asma es directo y la mayoría de los enfermos actualmente recibe su tratamiento de manos de un internista, con terapias eficaces e inocuas. El tratamiento tiene varios objetivos (cuadro 248-2). Se ha concedido gran importancia a la farmacoterapia, pero también se ha recurrido a algunas estrategias no farmacológicas. Los principales fármacos antiasmáticos se dividen en *broncodilatadores*, que logran el alivio rápido de los síntomas por relajación del músculo liso de las vías respiratorias, y los *controladores*, que inhiben los mecanismos inflamatorios básicos.

**TERAPIAS CON BRONCODILATADORES.** Los fármacos de esta categoría actúan más bien en el músculo liso de las vías respiratorias para eliminar la broncoconstricción propia del asma; con ello se obtiene alivio rápido de los síntomas, su efecto sobre el mecanismo inflamatorio primario es mínimo o nulo. Por tal razón, no bastan estos fármacos para controlar el asma en los individuos con síntomas persistentes. En la actualidad se utilizan tres clases de broncodilatadores: agonistas adrenérgicos p<sub>1</sub>, anti-colinérgicos y teofilina; de ellos, con mucho, los más eficaces son los agonistas p<sub>2</sub>.

**Agonistas p<sub>2</sub>.** Los productos de esta clase activan a los receptores adrenérgicos p<sub>2</sub> que se expresan con abundancia en las vías respiratorias. Estos receptores están acoplados a través de una proteína G estimuladora a la adenilciclasa, con lo cual aumenta el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico intracelular, que libera a su vez a las células del músculo liso e inhibe a algunas células inflamatorias.

**Mecanismo de acción.** La acción principal de los agonistas p<sub>2</sub> es relajar en todo el árbol respiratorio a las células del músculo liso y actuar como antagonistas funcionales, anulando y evitando la contracción de dichas células inducida por los broncoconstrictores conocidos. Esta acción generalizada explica su gran eficacia como broncodilatadores en el asma. También existen efectos no broncodilatadores adicionales que son útiles en clínica, como la inhibición de la liberación de mediadores de las células cebadas, la reducción del exudado plasmático y la inhibición de la activación de nervios sensitivos (cuadro 248-3). Las células inflamatorias expresan pocos receptores p<sub>2</sub>, pero éstos son regulados por disminución gracias a la activación de agonistas p<sub>1</sub> de modo que, a diferencia de los corticoestroides, no se ejercen efectos sobre las células inflamatorias de las vías respiratorias y no disminuye la hiperreactividad en ellas.

**Uso clínico.** Por lo general los agonistas p<sub>2</sub> se administran por inhalación para atenuar sus efectos adversos. Los agonistas p<sub>2</sub> de acción corta (*short-acting p<sub>2</sub> agonists*, SABA) como el albuterol (salbutamol) y la terbutalina tienen duración de 3 a 6 h. La broncodilatación comienza rápidamente, por lo que se utilizan por razón necesaria hasta lograr el alivio sintomático. El empleo de dosis cada vez mayores de SABA indica que no se ha controlado el asma. Los fármacos también son útiles para evitar EIA si

## I J T W j T J j J EFECTOS DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS BETA

### • EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Relajación del músculo liso del árbol bronquial (porciones proximal y distal)
Inhibición de la liberación de mediadores por células cebadas
Inhibición del exudado de plasma y edema de las vías respiratorias
Mayor eliminación por el mecanismo mucociliar
Mayor secreción de moco
Disminución de la tos
Ningún efecto en la inflamación crónica

la persona lo recibe antes de hacer ejercicio. Los SABA se utilizan a grandes dosis por medio de nebulización o con un inhalador con dosímetro y un espaciador. Los agonistas P<sub>2</sub> de acción prolongada (*long-acting p<sub>2</sub> agonists*, LABA) comprenden al salmeterol y formoterol, tienen una duración de más de 12 h y se administran dos veces al día. Los LABA han sustituido a los SABA en el tratamiento cotidiano, pero los primeros no deben administrarse en ausencia de corticoesteroides inhalados, puesto que no reducen de fondo la inflamación. Sin embargo, mejoran el control del asma y atenúan las exacerbaciones cuando se combinan con corticoesteroides, lo que permite regular la enfermedad con dosis menores de corticoides. Esta observación anterior ha incrementado el empleo de inhaladores con combinaciones fijas que contienen un corticoesteroide y un LABA, permitiendo vencer eficazmente la enfermedad.

**Efectos adversos.** Los agonistas p<sub>2</sub> inhalados carecen de efectos adversos importantes. Las reacciones adversas más frecuentes son el temblor muscular y las palpitaciones, principalmente en ancianos. También disminuye un poco la potasiemia puesto que el músculo estriado capta mayor cantidad de este mineral, pero no suele originar un problema clínico.

**Tolerancia.** La tolerancia constituye un problema potencial con cualquier agonista usado por largo tiempo. Pese a que los receptores p<sub>2</sub> descienden, la respuesta broncodilatadora no se atenúa gracias a la gran reserva de receptores en las células de músculo liso del árbol bronquial. Por el contrario, las células cebadas adquieren tolerancia rápidamente, lo que se puede evitar administrando al mismo tiempo corticoesteroides inhalados.

**Inocuidad.** La inocuidad de los agonistas p<sub>2</sub> es un tema de gran importancia. Se ha establecido que existe una relación entre la mortalidad por asma y la cantidad de SABA utilizada, pero el análisis cuidadoso demuestra que el mayor uso de SABA como técnica de rescate significa control deficiente del asma, lo cual constituye un factor de riesgo de mortalidad en el asmático. El exceso mínimo observado en la mortalidad ligada al uso de LABA se encuentra supeditada al uso concomitante de corticoesteroides inhalados, ya que los LABA no anulan los mecanismos de la inflamación primaria. Esto destaca la importancia de utilizar siempre corticoesteroides inhalados cuando se administra LABA, lo que se logra de manera más cómoda con un inhalador combinado.

**Anticolinérgicos.** Los antagonistas de los receptores muscarínicos como el bromuro de ipratropio evitan la broncoconstricción inducida por los nervios colinérgicos y la secreción de moco. Son mucho menos eficaces que los agonistas p<sub>2</sub> como antiastmáticos puesto que inhiben solamente el componente reflejo colinérgico de la broncoconstricción, en tanto que los agonistas p<sub>2</sub> impiden que actúen todos los mecanismos broncoconstrictores. Por tal razón, los anticolinérgicos se utilizan solamente como broncodilatadores adicionales en el asma no controlada por otros medicamentos inhalados. Se pueden administrar dosis altas por el nebulizador para tratar el asma grave y aguda, pero sólo después de los agonistas p<sub>2</sub>, porque la broncodilatación comienza con mayor lentitud.

Los efectos adversos no suelen plantear un problema grave puesto que la absorción por vía general es nula o mínima. El principal efecto adverso es la xerostomía o sequedad de la boca y en ancianos se observan retención urinaria y glaucoma.

**Teofilina.** La teofilina se utiliza ampliamente como broncodilatador por vía oral desde hace algunos años, especialmente por ser un fármaco barato. Se ha dejado de utilizar por sus efectos adversos tan frecuentes y por la aparición de los agonistas p<sub>2</sub> inhalados, que son mucho más eficaces como broncodilatadores. El efecto broncodilatador proviene de la inhibición de las fosfodiesterasas en las células de músculo liso del árbol bronquial, que eleva la concentración de AMP cíclico, pero las dosis necesarias para producir broncodilatación suelen originar efectos adversos mediados más bien por inhibición de las fosfodiesterasas. Hay cada vez más pruebas de que la teofilina en dosis menores posee efectos antiinflamatorios, que posiblemente son mediados por diferentes mecanismos moleculares. Hay pruebas de que dicha xantina activa a la enzima nuclear fundamental desacetilasa-2 histona, que es de máxima importancia para anular la actividad de los genes inflamatorios activados.

**Uso clínico.** La teofilina oral suele administrarse como preparado de liberación lenta una o dos veces al día, ya que así se logran concentraciones plasmáticas más estables que con los comprimidos regulares. Se puede utilizar también como broncodilatador adicional en individuos con asma grave cuando se necesitan concentraciones plasmáticas de 10 a 20 mg/L, si bien dichas concentraciones suelen originar efectos adversos. Las dosis reducidas de xantina con las que se obtienen concentraciones plasmáticas de 5 a 10 mg/L tienen efectos aditivos a los de los corticoesteroides inhalados y son particularmente útiles en los individuos con asma grave. Por tal razón, el hecho de no administrar teofilina a tales pacientes puede ocasionar un gran deterioro en el control de su enfermedad. Las dosis reducidas del medicamento son bien toleradas. Antiguamente se utilizaba una presentación intravenosa (sal soluble de teofilina) para tratar el asma grave, pero en la actualidad ha sido sustituida en gran medida por los SABA inhalados, que son más eficaces y tienen menos efectos adversos. En ocasiones la amionofilina se administra (por goteo intravenoso lento) en individuos con exacerbaciones graves, refractarias a grandes dosis de agonistas p<sub>2</sub> de acción breve.

## W M M I g I FACTORES QUE MODIFICAN LA ELIMINACIÓN DE TEOFILINA

**Incremento de la eliminación**

**Inducción de enzimas (rifampicina, fenobarbital, etanol)**

**Tabaquismo (tabaco o marihuana)**

**Diana con gran cantidad de proteínas y poco carbohidrato**

**Carne asada (en barbacoa)**

**Nímez**

**Disminución de la eliminación**

**Inhibición de enzimas (por cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol**

**zileuton, zafirlukast)**

**Insuficiencia cardiaca congestiva**

**Hepatopatía**

**Neumonía**

**Infección por virus y vacunación**

**Dieta con abundantes carbohidratos**

**Senectud**

**Efectos adversos.** La teofilina después de ingerida se absorbe de modo satisfactorio y se inactiva en gran medida en el hígado. Sus efectos adversos dependen de la concentración plasmática; en algunos casos es útil medir el fármaco en plasma para escoger la dosis precisa. Los efectos adversos más comunes como náusea, vómito y cefalea son producidos por la inhibición de la fosfodiesterasa. También puede haber diuresis y palpitaciones y cuando se utilizan grandes concentraciones aparecen arritmias cardíacas, convulsiones epilépticas y muerte por antagonismo del receptor de adenosina. Los efectos adversos dependen de la concentración del fármaco en plasma y son raros cuando las concentraciones mencionadas son menores de 10 mg/L. El medicamento es metabolizado por CYP450 (citocromo P450) en el hígado, y por tal razón las concentraciones plasmáticas del mismo pueden aumentar por la acción de ciertos medicamentos que bloquean dicho citocromo como la eritromicina y el alopurinol. Otros fármacos también reducen la eliminación por otros mecanismos que terminan por elevar la concentración plasmática (**cuadro 248-4**).

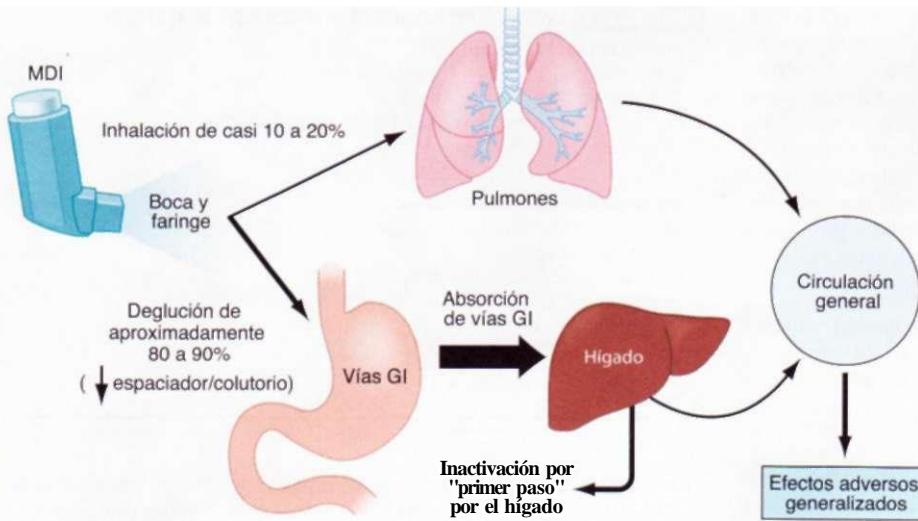
**TERAPIAS CON CONTROLADORES. Corticoesteroides inhalados (ICS).** Los ICS son con mucho los consoladores más eficaces del asma y su empleo precoz ha revolucionado la terapia antiasmática.

**Mecanismo de acción.** Los ICS son los antiinflamatorios contra el asma, porque disminuyen el número de células inflamatorias y también su activación en el árbol bronquial. Los fármacos por esa vía disminuyen el número de neutrófilos en el árbol comentado y en el esputo y también el número de linfocitos T activados y células cebadas de superficie en la mucosa de las vías respiratorias. Los efectos anteriores pudieran explicar la disminución de la hiperreactividad de las vías respiratorias cuando se administran por largo tiempo los corticoesteroides mencionados.

Los mecanismos moleculares de acción de los corticoesteroides incluyen algunos efectos en el proceso inflamatorio. El principal efecto de ellos es "anular" la transcripción de múltiples genes activados que codifican proteínas de inflamación como las citocinas, quimiocinas, moléculas de adherencia y enzimas de tipo inflamatorio. El efecto en cuestión abarca algunos mecanismos como la inhibición de los factores de transcripción NFKB y AP-1, pero un mecanismo importante es el reclutamiento de la desacetilasa-2 de histona, para el complejo de gen de inflamación que revierte la acetilación de histona vinculado con la mayor transcripción génica. Los corticoesteroides también activan los genes antiinflamatorios, como el de la fosfatasa-1 de cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) e intensifican la expresión de los receptores p<sub>2</sub>. Gran parte de los efectos adversos metabólicos y endocrinos de los corticoesteroides también son mediados por la activación transcritiva.

**Uso clínico.** Los corticoesteroides inhalados (ICS) son, con mucho, los controladores más eficaces como antiastmáticos y son beneficiosos para combatir la enfermedad de cualquier intensidad y duración. Los ICS por lo común se aplican dos veces al día, pero a veces son eficaces sólo una vez en el caso de que los síntomas no sean intensos. Los fármacos en cuestión mejoran de modo rápido los síntomas del asma y, en cuestión de días, mejora la función pulmonar. También son eficaces para evitar los síntomas, como EIA y las exacerbaciones nocturnas y para evitar las exacerbaciones graves. Los ICS disminuyen la AHR, pero se necesita que transcurran varios meses con su administración para lograr la mejoría máxima. El empleo temprano de ICS al parecer evita cambios irreversibles en la función de las vías respiratorias que surge con el asma crónica. La interrupción del uso de los corticoesteroides origina un deterioro lento del control de la enfermedad, lo cual denota que suprime la inflamación y los síntomas, pero no curan el problema básico. En la actualidad se recurre a ellos como fármacos de primera línea en individuos con asma persistente, pero en caso de no controlar los síntomas con dosis bajas por lo regular se agrega un LABA en la fase siguiente.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos locales incluyen ronquera (disfonía) y candidosis de la boca, cuya frecuencia puede disminuir con un dispositivo espaciador de gran volumen. Ha habido preocupación por los efectos adversos generales, como consecuencia de absorción por pulmones, y en innumerables estudios se ha demostrado



**FIGURA 248-6.** Farmacocinética de los corticoesteroides inhalados. MDI, inhalador de dosis medidas (*metered-dose inhaler*); GI, vías gastrointestinales.

que los corticoesteroides originan mínimos efectos generales (fig. 248-6). Con las dosis máximas recomendadas puede haber moderada supresión de las concentraciones de cortisol en plasma y orina, pero no hay pruebas convincentes de que su uso por largo tiempo retrasen el crecimiento en niños o cause osteoporosis en adultos. Por tal razón, el control eficaz del asma por medios de ICS disminuye el número de ciclos de corticoesteroides sistémicos necesarios, y así aminorá la exposición general a este tipo de fármacos.

**Corticoesteroides por vía general.** La hidrocortisona o la metilprednisolona se utiliza por vía intravenosa para tratar el asma grave y aguda, aunque algunos estudios indican que los preparados orales tienen la misma eficacia y son más fáciles de administrar. Se recurre a un ciclo de corticoesteroides orales (por lo común prednisona o prednisolona a razón de 30 a 45 mg una vez al día durante cinco a 10 días) para combatir las exacerbaciones agudas de la enfermedad y no es necesario disminuir progresivamente la dosis. En promedio, 1% de los asmáticos necesita dosis de sostén de los preparados ingeridos: es importante fijar la dosis mínima necesaria para mantener el control. Los efectos adversos a nivel general constituyen un problema importante, como obesidad troncal, formación fácil de equimosis, osteoporosis, diabetes, hipertensión, úlceras gástricas, miopatía proximal, depresión y cataratas. Ante estas dificultades, cabe contemplar la posibilidad de administrar algún tratamiento que requiera de menos esteroides. Si se necesita terapia de sostén con los productos orales, es importante medir de manera seriada la densidad ósea para iniciar las medidas preventivas con bisfosfonatos o estrógenos en las mujeres posmenopáusicas con densidad ósea reducida. El acetónido de triamcinolona intramuscular es un preparado de depósito que a veces se utiliza en individuos que no colaboran en la terapéutica, pero con ella constituye un problema grave la miopatía proximal.

**Antileucotrienos.** Los cisteínil-leucotrienos son broncoconstrictores potentes que originan aumento de la permeabilidad capilar y acentúan la inflamación eosinófila por la activación de los receptores *cis-LT<sub>1</sub>*. Los mediadores mencionados de la inflamación son producidos principalmente por las células cebadas y, en menor extensión, por los eosinófilos en el asma. Los antileucotrienos como montelukast y zafirlukast bloquean estos receptores y ocasionan un modesto beneficio clínico en el asma. Son menos eficaces que los corticoesteroides inhalados para el control de la enfermedad y ejercen menos efectos sobre la inflamación del árbol bronquial, pero son útiles como terapia adicional en algunos sujetos en quienes no se logra control con dosis bajas de corticoesteroides inhalados (aunque son menos eficaces que LABA). Los fármacos en cuestión se ingieren una o dos veces al día y son tolerados sin grandes problemas. Algunos sujetos muestran una mejor respuesta que otros con este tipo de preparados, lo que no ha sido vinculado convincentemente con diferencias genómicas en la vía de leucotrienos.

**Cromonas.** El cromolín y el nedocromil sódicos son controladores de asma que al parecer inhiben la activación de las células cebadas y nervios sensitivos y por ello son eficaces para bloquear el asma inducida por algún elemento estimulante como EIA y los síntomas inducidos por alérgenos y dióxido de azufre. Las cromonas son poco útiles en el tratamiento a largo plazo del asma por su acción tan corta (hay que administrarlas como mínimo cuatro veces al día por inhalación). Son inocuos y a pesar de que han tenido enorme aceptación en el tratamiento del asma de niños, en la actualidad se prefieren los ICS en dosis bajas porque son más eficaces y tienen un perfil de inocuidad probado.

**Tratamientos para reducir los esteroides.** Con el fin de reducir la dosis necesaria de corticosteroides orales en personas con asma grave y efectos adversos

importantes se ha recurrido a varios tratamientos inmunomoduladores. Se han utilizado con este fin metotrexato, ciclosporina, azatioprina, sales de oro y gammaglobulina intravenosa, pero con ninguno de ellos se han logrado beneficios a largo plazo y cada uno se acompaña de un riesgo relativamente elevado de ocasionar efectos adversos.

**Anti-IgE.** El omalizumab es un anticuerpo bloqueador que neutraliza a la IgE circulante sin unirse a la IgE unida a las células; de este modo inhibe las reacciones mediadas por IgE. Se ha demostrado que este preparado reduce el número de exacerbaciones en individuos con asma grave y mejora el control de la enfermedad. Sin embargo, su costo es elevado y sólo se utiliza en determinados pacientes sin control pese a las dosis máximas de fármacos inhalados e IgE circulante dentro de un rango específico. Hay que emprender un tratamiento de prueba durante tres a cuatro meses para demostrar algún beneficio objetivo. El omalizumab por lo común se aplica por vía subcutánea cada dos a cuatro semanas y al parecer no conlleva efectos adversos notables.

**Inmunoterapia.** La inmunoterapia específica con extractos inyectados de polen o ácaros del polvo casero no ha sido muy eficaz para controlar el asma y puede originar anafilaxia. Sus efectos adversos se atenúan utilizando la vía sublingual para su administración. No se recomienda en muchos de los protocolos antiastmáticos porque no hay pruebas de su eficacia clínica.

**Otros tratamientos.** Los tratamientos no farmacológicos, incluidos acupuntura, quiropraxia, control de respiración, yoga y espeleoterapia han tenido gran aceptación en algunos pacientes. Sin embargo, estudios comparativos con placebo sugieren que carecen de eficacia y es imposible recomendarlos. A pesar de todo, no originan efectos nocivos y se pueden utilizar mientras dure el tratamiento conservador.

**Terapias futuras.** Ha sido difícil descubrir nuevos fármacos, especialmente debido a que los corticoesteroides y agonistas p, son muy eficaces en la mayoría de los asmáticos. Sin embargo, se necesita contar con nuevas terapias para los sujetos con asma refractaria que muestran efectos adversos con los corticoesteroides administrados por vía general. Los antagonistas de mediadores específicos tienen escaso o nulo beneficio en la enfermedad, aparte de los antileucotrienos, cuyo efecto es bastante débil, lo que quizás traduce el hecho de que participen múltiples mediadores. Actualmente se están estudiando los antagonistas de los receptores de quimiocinas, en particular CCR3, y quizás resulten más eficaces. Los nuevos antiinflamatorios que se encuentran en fase de obtención y estudios clínicos son los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, NFkB, p38 MAP cinasa y una fosfoinositida-3 cinasa. Sin embargo, tales preparados, que actúan en las vías de transducción de señales comunes para muchas células posiblemente tengan efectos adversos difíciles y molestos que obliguen a administrarlos por inhalación. La inmunoterapia más eficaz y segura con fragmentos del péptido de los alérgenos de las células T o la vacuna con DNA están en fase de investigación. También se están evaluando algunos productos bacterianos como los oligonucleótidos CpG, que estimulan la inmunidad por medio de T<sub>1</sub> o células T reguladoras.

**TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICA.** El tratamiento a largo plazo del asma tiene varias finalidades (cuadro 248-2). Es importante corroborar objetivamente el diagnóstico por medio de espirometría o mediciones del flujo espiratorio máximo (PEF) en casa. Es importante evitar el contacto con los elementos desencadenantes del asma como alérgenos o elementos laborales, en tanto que otros como el ejercicio y la niebla que originan síntomas transitarios constituyen un signo de que es necesario aumentar el tratamiento con controladores.

**Terapia escalonada.** En el caso del asma leve intermitente, lo único que se necesita es administrar un agonista p, de acción breve (fig. 248-7). Sin embargo, el empleo de un medicamento paliativo más de tres veces por semana denota la necesidad de utilizar regularmente un controlador. El tratamiento más indicado en todos los pacientes consiste en la administración de corticoesteroides inhalados dos veces al día. Por lo general se comienza con una dosis intermedia (200 pg dos veces al día de diproponiato de beclometasona [*beclomethasone dipropionate*, BDP] o un equivalente) y se reduce la dosis si después de 90 días los síntomas disminuyen. De no lograr el control, se agrega un LABA. Lo más cómodo es cambiar a un inhalador combinado. La dosis del fármaco controlador debe ajustarse en estos casos, a juzgar por la necesidad de utilizar el inhalador como técnica de "rescate". También se puede recurrir a dosis bajas de teofilina o un antileucotrieno, pero son menos eficaces que los LABA. En personas con asma grave también es útil la teofilina oral en dosis bajas y cuando hay estrechamiento irreversible del árbol bronquial cabe probar el bromuro de tiotropio, anticolinérgico de acción prolongada. Si la enfermedad no responde pese a la aplicación de los fármacos en sus dosis máximas recomendadas, es importante corroborar el buen cumplimiento

		OCS
	LABA	LABA
LABA	Dosis altas de ICS	Dosis altas de ICS
Dosis bajas de ICS	Dosis bajas de ICS	
Agonistas $\beta_2$ de acción corta, según sea necesario para alivio sintomático		

Forma intermitente leve	Forma persistente leve	Forma persistente moderada	Forma persistente grave	Forma persistente muy grave
-------------------------	------------------------	----------------------------	-------------------------	-----------------------------

**FIGURA 248-7. Estrategia escalonada en la terapéutica contra el asma**

Forma intermitente	Forma persistente	Forma persistente	Forma persistente	Forma persistente
.....	.....	moderada	grave	muy grave

**FIGURA 248-7. Estrategia escalonada en la terapéutica contra el asma según la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS, corticoesteroide inhalado; LABA, agonista  $\beta_2$  de larga acción; OCS, corticoesteroides orales (oral corticosteroid).**

de las órdenes terapéuticas y la técnica para usar el inhalador. En dichos pacientes se necesitan dosis de sostén de un corticoesteroide oral y habrá que recurrir a la dosis mínima con que se logre el control. En los asmáticos esteroidodependientes que no responden al tratamiento se puede intentar el omalizumab. Una vez controlada la enfermedad es importante disminuir poco a poco las dosis para llegar a la óptima que anule los síntomas.

**Enseñanza.** Los asmáticos deben entender la forma de utilizar sus medicamentos y la diferencia entre un producto "que alivia" y otro que es controlador. Por enseñanza se puede mejorar el cumplimiento de órdenes terapéuticas, en particular con los corticoesteroideos inhalados. Habrá que enseñar a todo asmático la forma de utilizar de modo preciso y adecuado sus inhaladores. En particular deben saber la forma de identificar el empeoramiento de su enfermedad y cómo "graduar" en sentido ascendente o descendente su tratamiento. Se ha demostrado que los planes impresos de acción disminuyen las hospitalizaciones y las complicaciones en adultos y niños y se recomiendan en particular en sujetos con enfermedad inestable que muestran exacerbaciones frecuentes.

## ASMA GRAVE AGUDA

Los pacientes tienen las exacerbaciones de su enfermedad y pueden amenazar la vida. Uno de los principales objetivos del uso de un controlador es evitarlas; en este sentido ICS y los inhaladores por combinación son muy eficaces.

## CUADRO CLÍNICO

Los pacientes se percatan de que el inhalador "aplacador" o aliviador no anula o lo hace de modo insuficiente la sensación creciente de opresión retroesternal, las sibilancias y la disnea. En las exacerbaciones intensas el individuo puede quedar prácticamente sin aire, es incapaz de completar frases y también puede mostrar cianosis. En la exploración por lo regular se advierte hiperventilación e hiperinflación y taquicardia. Puede haber pulso paradójico aunque rara vez es un signo clínico útil. Se advierte disminución extraordinaria en las cifras obtenidas por espirometría y en PEE. Los gases en sangre arterial en el aire muestran hipoxia y  $Paco_2 > 2$  descendida con frecuencia por la hiperventilación. La  $Paco_2$  normal o en aumento constituye un indicador de que es inminente la insuficiencia respiratoria y obliga a emprender monitoreo y tratamiento inmediatos. Los signos radiográficos del tórax por lo regular no son útiles, pero pueden indicar la presencia de neumonía o neumotorax.

## O ASMA AGUDA Y GRAVE

Es necesario administrar por mascarilla oxígeno en concentración grande para que la saturación del gas sea mayor de 90%. El elemento fundamental en el tratamiento lo constituyen dosis altas de agonistas  $\beta_2$  inhalados, de acción breve por nebulización o por un inhalador con dosímetro y espaciador. En personas en muy grave estado con inminente insuficiencia respiratoria cabe aplicar por vía intravenosa agonistas  $\beta_2$ . Se puede agregar un anticolinérgico inhalado si no se obtiene una respuesta satisfactoria con los solos agonistas  $\beta_2$ , porque se logran efectos aditivos. En sujetos refractarios a productos inhalados puede ser eficaz el goteo endovenoso lento de aminofilina, pero es importante medir sus niveles en sangre, especialmente si la persona ha recibido teofilia oral. También se ha demostrado que es eficaz el sulfato de magnesio por vía intravenosa o por nebulización cuando se agrega a los agonistas  $\beta_2$  inhalados, y es tolerado en forma relativamente adecuada, pero no se recomienda para uso sistemático. Puede estar indicada la intubación con fin profiláctico en caso de inminencia de la insu-

ficiencia respiratoria cuando  $Paco_2$  es normal o aumenta. En individuos con insuficiencia respiratoria se necesita la intubación y la ventilación artificial. Los pacientes en cuestión pueden beneficiarse de algún anestésico como el halotano si no han mejorado con los broncodilatadores corrientes. Nunca se utilizarán los sedantes, porque pueden deprimir la ventilación. Los antibióticos tampoco se emplearán de modo sistemático, salvo que existan signos de neumonía.

## ASMA REFRACTARIA

Gran número de los asmáticos pueden ser controlados fácilmente con el medicamento adecuado, pero es difícil el control en una proporción pequeña de ellos (5% en promedio), a pesar de la inhalación máxima de fármacos. Algunos de los pacientes necesitarán tratamiento de sostén con corticoesteroideos orales. En la terapia de ellos es importante investigar y corregir cualquier mecanismo que pudiera agravar el asma. Se conocen dos cuadros principales de asma difícil: algunos individuos muestran síntomas persistentes y función pulmonar deficiente a pesar de la terapia apropiada, en tanto que otros pueden tener función pulmonar normal o casi normal pero exacerbaciones graves intermitentes (a veces fatales).

## MECANISMOS

La causa más frecuente del control inadecuado del asma es la falta de cumplimiento con la farmacoterapia, en particular los corticoesteroideos inhalados. La administración segura de tales productos pudiera ser inadecuada porque los pacientes no obtienen inmediatamente beneficio clínico o se preocupan por sus efectos adversos. El cumplimiento de la corticoterapia inhalada es difícil de vigilar, porque no se pueden realizar mediciones plasmáticas útiles. El índice de colaboración puede mejorar si se administra ICS en combinación con LABA que permite el alivio de síntomas. La ingestión segura de corticoides se mide por la supresión del cortisol plasmático y la obtención de la concentración calculada de prednisona/prednisolona en el plasma. Se conocen factores que dificultan el control del asma que incluyen la exposición a niveles ambientales grandes de alérgenos o elementos ocupacionales no identificados. La rinosinusitis intensa puede dificultar el control del asma; hay que tratar de manera intensiva cualquier enfermedad de las vías respiratorias altas. El reflujo gastroesofágico es común en asmáticos por el uso de broncodilatadores, pero son pocas las pruebas de que constituye un factor importante en el empeoramiento de la enfermedad y el tratamiento del reflujo por lo común no mejora los síntomas del asma. Algunos sujetos tienen infección crónica por *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* y se benefician de la administración de un antibiótico macrólido. El asma puede empeorar con algunos productos como los bloqueadores adrenérgicos beta, el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la ciclooxygenasa (COX). Algunas mujeres presentan empeoramiento premenstrual grave de su enfermedad que no mejora con corticoesteroideos y obliga a administrar progesterona o factores liberadores de gonadotropina. Unas cuantas enfermedades generalizadas dificultan el control del asma, pero el hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden agravar los síntomas y hay que identificar tales problemas si se sospecha su presencia.

Es poco lo que se sabe de los factores patológicos del asma refractaria, porque es más difícil practicar estudios histopatológicos (biopsias) en dichos enfermos. Algunos pacientes presentan el típico "patrón" eosinófilo de inflamación, en tanto que en otros predomina el patrón neutrófilo. Puede haber incremento en el número de células T<sub>h</sub> 1 y de linfocitos CD8 en el asma leve y una mayor expresión de TNF- $\alpha$ . En estos pacientes es frecuente observar cambios estructurales en el árbol bronquial que incluyen fibrosis, angiogénesis y engrosamiento de la capa de músculo liso en dicho árbol.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunos individuos que al parecer tienen asma de difícil control también muestran disfunción de cuerdas vocales de lo cual surgen estridores o sibilancias. Según se piensa, dicha manifestación es parte de un síndrome de conversión histérica "para lograr la atención de terceros" y a veces origina el uso de dosis cada vez mayores de antiasmáticos, y algunos pacientes llegan incluso a recibir dosis grandes de corticoesteroideos ingeribles. Se puede identificar por las diferencias características entre los datos de mediciones de espiración forzada como FEV<sub>1</sub> y PEF y resistencia relativamente normal de las vías respiratorias. La inspección directa por laringoscopia puede confirmar la aducción de las cuerdas vocales en el momento en que surgen síntomas; el problema anterior es difícil de corregir, pero es importante que los pacientes poco a poco dejen de recibir corticoesteroideos ingeribles e inhalados. A veces es beneficio-

**1606** sa la ionoterapia. Algunos pacientes de COPD quizá fueron diagnosticados como asmáticos y tal vez presenten la característica respuesta inadecuada a los corticoesteroides y los broncodilatadores, pero esta situación se complica por el hecho de que algunos sujetos con COPD también tienen asma.

#### ASMA RESISTENTE A CORTICOESTEROIDES

Algunos asmáticos tienen una respuesta inadecuada a los corticoesteroides y muestran diversas anomalías moleculares que entorpecen la acción antiinflamatoria de ellos. La resistencia completa a dichos fármacos es muy rara y ataca a menos de una persona en 1 000 pacientes. Se define porque no hay reacción a una dosis elevada de prednisona/prednisolona ingeribles (40 mg al día durante dos semanas), en circunstancias ideales y con la administración concomitante de placebo "igualado" durante dos semanas. Una situación más frecuente es la menor sensibilidad a los corticoesteroides cuando el control de la enfermedad obliga a usar las presentaciones ingeribles (asma dependiente de corticoesteroides). En todos los individuos con sensibilidad inadecuada a estos fármacos, se advierte disminución en la respuesta de monocitos y linfocitos circulantes a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides *in vitro* y menor palidez cutánea en reacción a los corticoesteroides tópicos. Se han descrito algunos mecanismos que incluyen exceso de AP-1, factor de transcripción, incremento en la forma con dehisencia alternativa del receptor GR-13 de glucocorticoide, un patrón anormal de la acetilación de histona en respuesta a los corticoesteroides, un detecto en la producción de IL-10 y una menor actividad de desacetilasa de histona (como ocurre en COPD). Las observaciones comentadas sugieren que es posible que existan mecanismos heterogéneos de resistencia a tales fármacos y no se sabe si dichos mecanismos dependen de factores genéticos.

#### ASMA LÁBIL

Algunos sujetos muestran variaciones caóticas en su función pulmonar a pesar de recibir fármacos apropiados. Algunos presentan un cuadro persistente de variabilidad y a veces necesitan corticoesteroides ingeribles o en ocasiones el goteo endovenoso continuo de agonistas P<sub>2</sub> (asma lóbil de tipo 1), en tanto que otros por lo regular tienen función pulmonar normal o casi normal, pero disminuciones impredecibles y repentinas en la función de tales órganos que pueden culminar en el fallecimiento (asma lóbil de tipo 2). Es difícil tratar a los pacientes últimos (tipo 2) porque no reaccionan satisfactoriamente a los corticoesteroides y el empeoramiento del asma no es corregido de modo satisfactorio con los broncodilatadores inhalados. El fármaco más eficaz es la adrenalina subcutánea, lo cual sugiere que es posible que el empeoramiento constituya una reacción anafiláctica localizada en el árbol bronquial, en zonas con edema. En algunos de los pacientes puede haber alergia a alimentos específicos. Habrá que enseñar a tales personas a administrarse por sí mismas adrenalina y portar un indicador de alerta de tipo médico.

#### ASMA REFRACTARIA

El asma con tal característica es difícil de controlar, por definición. Es importante corroborar la colaboración precisa del enfermo y el empleo adecuado de inhaladores, e identificar y eliminar cualquier elemento desencadenante oculto. En algunos pacientes son útiles dosis pequeñas de teofilina y se ha observado que al interrumpir su uso se empeoran los síntomas. Muchos de estos enfermos necesitarán dosis de corticoesteroides ingeribles como terapia de sostén y habrá que escoger la dosis mínima con la que se logre control satisfactorio por ajuste cuidadoso de las dosis. Rara vez son eficaces los tratamientos para reducir los esteroides. En algunos sujetos con asma alérgica es eficaz el omalizumab, particularmente si hay exacerbaciones frecuentes. Se cuenta con algunos datos de que pudiera ser eficaz la administración de anti-TNF, pero es un punto controvertido y un producto caro. Algunos pacientes se benefician del goteo en venoclisis de agonistas P<sub>2</sub>. Se necesitan nuevos fármacos para tales enfermos, que en la actualidad consumen un volumen desproporcionado de atención y costo médicos.

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES

El asma se puede tratar de manera directa, pero existen algunas situaciones que obligan a practicar estudios adicionales y medidas terapéuticas diferentes.

#### ASMA SENSIBLE A ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Una fracción pequeña (en promedio, 1%) de los asmáticos empeora con el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de COX, situación que surge con mayor frecuencia en individuos con la forma grave y en otros con frecuentes hospitaliza-

lizaciones. El asma sensible a ácido acetilsalicílico es un subtipo perfectamente definido de la enfermedad que a menudo es antecedido por rinitis perenne y pólipos nasales en sujetos no atópicos con la forma de la enfermedad de comienzo tardío. El ácido acetilsalicílico, incluso en dosis pequeñas, de modo característico desencadena rinorrea, irritación conjuntival, hiperemia facial y sibilancias. Existe una predisposición genética a la mayor producción de cisteínil-leucotrienos con polimorfismo funcional de sintasa de cis-leucotrienos. El asma es desencadenada por inhibidores de COX, pero persiste incluso cuando no se usan. Los inhibidores no selectivos de COX no se utilizarán en absoluto, pero los de tipo selectivo COX2 al parecer son inocuos cuando se necesita un analgésico antiinflamatorio. El asma sensible a ácido acetilsalicílico suele mejorar con la administración corriente de un corticoesteroide inhalado. En tales enfermos deben ser eficaces los antileucotrienos, pero no son más eficaces que en el asma alérgica. A veces se necesita la desensibilización de ácido acetilsalicílico, pero tal tarea la emprenderán únicamente centros especializados.

#### ASMA EN EL ANCIANO

El asma puede comenzar en cualquier edad, incluida la senectud. Los principios del tratamiento son iguales que en cualquier otro asmático, pero a veces constituyen un problema los efectos adversos de las terapias que incluyen temblor muscular con los agonistas P<sub>2</sub> y más efectos adversos generalizados con los corticoesteroides inhalados. En el grupo de ancianos son más frecuentes los trastornos coexistentes y hay que considerar las interacciones con fármacos como bloqueadores P<sub>2</sub>, inhibidores de COX y agentes que pudieran afectar el metabolismo de teofilina. Hay una mayor frecuencia de COPD en ancianos y puede coexistir con asma. Un lapso de prueba de corticoesteroides ingeridos llega a ser muy útil para corroborar la sensibilidad a esteroides en el asma.

#### EMBARAZO

En promedio, 33% de las asmáticas embarazadas mejoran durante la gestación; otro 33% muestra deterioro y el 33% restante no presenta cambios. Es importante conservar el control satisfactorio de la enfermedad porque si es deficiente pudiera tener efectos nocivos en el desarrollo del feto. El cumplimiento de órdenes terapéuticas puede constituir un problema porque suele haber preocupación por los efectos de los antiasmáticos en el desarrollo del producto. Los fármacos utilizados durante muchos años para combatir el asma han sido inocuos y sin capacidad teratógena; incluyen agonistas P<sub>2</sub> de acción breve, ICS y teofilina; hay menor información de seguridad con nuevas clases de medicamentos como LABA, antileucotrienos y anti-IgE. Si se necesita un corticoesteroide ingerible será mejor usar prednisona y no prednisolona porque el hígado del feto no la transforma en prednisolona activa, lo cual protege al producto de los efectos generalizados del corticoesteroide. En el caso de mujeres que utilizan estos fármacos no existe contraindicación para el amamantamiento.

#### TABAQUISMO

En promedio, 20% de los asmáticos fuman, lo cual pudiera tener efectos adversos en su enfermedad, en varias formas. Los asmáticos fumadores tienen la enfermedad en su forma más grave, necesitan con mayor frecuencia hospitalizaciones, presentan un deterioro más rápido en su función pulmonar y están expuestos a un mayor peligro de fallecer por asma, que los asmáticos que no fuman. Hay datos de que el tabaquismo interfiere en las acciones antiinflamatorias de los corticoesteroides y por ello se necesitan dosis mayores para el control de la enfermedad. El abandono del tabaquismo mejora la función pulmonar y revierte la resistencia a esteroides; de este modo hay que recurrir a estrategias vigorosas para dejar de fumar. En las fases iniciales de la abstención del tabaco algunos pacientes señalan empeoramiento temporal del asma y ello pudiera depender de que se pierde el efecto broncodilatador del óxido nítrico en el humo del cigarrillo.

#### CIRUGÍA

Si el asma está controlada satisfactoriamente no existe contraindicación para la anestesia general y la intubación. Los individuos que reciben corticoesteroides ingeribles mostrarán supresión suprarrenal y es necesario en ellos aumentar la dosis del fármaco oral inmediatamente antes de la operación. También recibirán dosis de refuerzos de corticoesteroides orales antes de la operación los sujetos con FEV<sub>1</sub> < 80% de sus niveles normales. Las dosis de sostén elevadas de corticoesteroides pudieran constituir contraindicación para operar, porque aumentan los peligros de infección y de lentitud en la cicatrización de heridas.

## ASPERGILLOSIS BRONCOPULMONAR

La aspergilosis broncopulmonar (*bronchopulmonary aspergillosis*, BPA) es rara y es consecuencia de la reacción alérgica de los pulmones a las esporas de *Aspergillus fumigatus* inhaladas y a veces de otras especies de *Aspergillus*. Siempre es positiva la prueba de cutirreacción a *A. fumigatus*, en tanto que las precipitinás séricas de *Aspergillus* están en bajo nivel o no se detectan. De modo característico, se advierten infiltrados eosinófilos pasajeros en los pulmones, en particular en los lóbulos superiores. Conforme las vías respiratorias son bloqueadas por tapones mucoideos con abundantes eosinófilos los individuos pueden expectorar tapones pardos y mostrar hemoptisis. La **BPA** puede originar bronquiectasia que afecta en particular la porción central del árbol bronquial si no es suprimida por corticoesteroides. El asma es controlada en la forma común por ICS, pero es necesario emprender un ciclo de corticoesteroides ingeribles si existe signo alguno de empeoramiento o se identifican en las radiografías opacidades pulmonares. Es beneficiosa la administración de itraconazol, antimicótico ingerible, para evitar exacerbaciones.

## LECTURAS ADICIONALES

ASHER MI et al: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC

Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368:733, 2006

BARNES PJ: New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov* 3:831, 2004

\_\_\_\_\_, ADCOCK IM: HOW do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 139:359, 2003

\_\_\_\_\_, et al: *Asthma and COPD*. London, Academic Press, 2002

\_\_\_\_\_, et al: Inflammatory mediators of asthma: An update. *Pharmacol Rev* 50:515, 1998

BUSSE WW, LEMANSKE RF: Asthma. *N Engl J Med* 344:350, 2001

COOKSON W, MOFFATT M: Making sense of asthma genes. *N Engl J Med* 351:1794, 2004

EDER W et al: The asthma epidemic. *N Engl J Med* 355:2226, 2006

HEANEY LG, ROBINSON DS: Severe asthma treatment: Need for characterising patients. *Lancet* 365:974, 2005

MAPP CE et al: Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 172:280, 2005

O'BYRNE PM, PARAMESWARAN K: Pharmacological management of mild or moderate persistent asthma. *Lancet* 368:794, 2006

SZCZEKLIK A, STEVENSON DD: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 111:913, 2003

WENZEL SE: Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 368:804, 2006

## 249 Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia

Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake

### NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Descripción por primera vez en 1874, la neumonitis por hipersensibilidad (*hypersensitivity pneumonitis*, HP) o alveolitis alérgica extrínseca es un trastorno inflamatorio del pulmón que abarca las paredes alveolares y las vías respiratorias terminales; es inducida por inhalación repetida de diversos elementos orgánicos en un hospedador susceptible. La expresión de la HP depende de factores tanto del hospedador (susceptibilidad) como del elemento incitante. Las causas de HP se designan de manera característica con términos llamativos que indican el riesgo laboral o de otro tipo que acompaña a la enfermedad: "pulmón de granjero" es el término más utilizado para referirse a la HP por inhalación de los antígenos del heno mohoso, como actinomicetos termófilos, *Micropolyspora faeni* y especies de *Aspergillus*. La frecuencia de la HP varía según la exposición ambiental y el antígeno participante.

### ETIOLOGÍA

En el cuadro 219-1 aparecen los elementos implicados como causa de HP. En Estados Unidos las variedades más frecuentes de HP son el pulmón de granjero, el pulmón del criador de pájaros y el pulmón del trabajador en la industria química. En el pulmón de granjero la inhalación de proteínas, como las bacterias termófilas y las esporas de los hongos presentes en el heno y el forraje mohoso, es la causa más frecuente de la HP. Estos antígenos probablemente son también la causa de la *enfermedad del cultivador de champiñones* (el origen de las proteínas es el medio de cultivo con moho) y de la *bagazosis* (el origen es la caña de azúcar mohosa). El pulmón del criador de pájaros (y otros trastornos afines como fiebre de los patos, pulmón del cuidador de pavos y pulmón de la almohada de plumas de paloma) es causado por la inhalación de proteínas de los pájaros procedentes de las deyecciones y plumas. El pulmón del trabajador en la industria química es un ejemplo de cómo un compuesto sencillo, como los isocianatos, también pueden provocar respuestas inmunitarias.

### PATOGENIA

Al descubrir anticuerpos precipitantes contra los extractos de heno mohoso en la mayoría de los pacientes con pulmón de granjero se concluyó por primera vez que la HP era una reacción mediada por inmunocomplejos. Las investigaciones posteriores de la HP en seres humanos y modelos animales

pusieron de manifiesto la importancia de la hipersensibilidad mediada por células. La reacción más precoz (aguda) se caracteriza por aumento de leucocitos polimorfonucleares en los alvéolos y las pequeñas vías respiratorias. Posteriormente llegan células mononucleares al pulmón y se forman granulomas aparentemente como resultado de una reacción clásica de hipersensibilidad tardía (mediada por células T) a la inhalación repetida del antígeno y los materiales acompañantes. Los estudios con modelos animales sugieren que la enfermedad es una reacción inmunitaria mediada por T<sub>h</sub>1 al antígeno donde también contribuyen a la expresión del trastorno el interferón gamma, la interleucina 12 (IL-12) y posiblemente IL-18. Lo más probable es que exista una acción recíproca entre múltiples citocinas (entre ellas IL-1(3), factor transformador del crecimiento [*transforming growth factor*, TGF] beta, factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor*, TNF] alfa y otros) para inducir la HP; se originan tanto de los macrófagos alveolares como de los linfocitos T pulmonares. Datos recientes apoyan una predisposición genética al desarrollo de HP; se ha informado que ciertos polimorfismos de la región promotora del TNF-a confieren una mayor predisposición a padecer la enfermedad del criador de palomas.

La atracción y acumulación de células inflamatorias en los pulmones sigue uno o más de los mecanismos siguientes: inducción de las moléculas de adhesión L-selectina y E-selectina; elaboración de quimiocina 1 CC por células dendríticas (*dendritic cell*, DC)-[chemokine, CK]-1/CCL18) y una mayor expresión de CXCR3/CXCL10 por parte de linfocitos CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>. Los mayores niveles de proteína Fas y FasL en los pulmones (que según se esperaría suprimirían la inflamación por la inducción de apoptosis de linfocitos T) es "antagonizada" por una mayor expresión del gen antiapoptótico inducible Bcl-xL con lo cual, en forma global, habría un menor nivel de apoptosis de linfocitos pulmonares en sujetos con neumonitis por hipersensibilidad.

El lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) en sujetos con HP demuestra siempre un incremento en el número de linfocitos T en el líquido obtenido (signo observado también en individuos con otras neumopatías granulomatosas). Las personas con exposición reciente o continua al antígeno pueden tener un mayor número de leucocitos polimorfonucleares en el líquido de lavado; tal dato ha sido vinculado con la fibrosis pulmonar. En HP se ha planteado la participación de una lesión por oxidantes. Según señalamientos, aumentan algunos marcadores de la "sobrecarga" oxidativa durante la exacerbación de HP, anomalía que disminuye con la administración de glucocorticoides.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro clínico es el de una neumonitis intersticial, aunque varía de unos pacientes a otros y está en relación con la frecuencia e intensidad de la exposición al antígeno causal y quizás con otros factores del hospedador. La presentación puede ser aguda, subaguda o crónica. En la forma aguda pueden aparecer, 6 a 8 h después de la exposición al antígeno, síntomas como tos, fiebre, escalofríos, malestar general y disnea, que generalmente desaparecen en unos días si no se produce otra exposición al antígeno. La forma subaguda suele presentarse

Enfermedad	Antígeno	Fuente del antígeno
Aves, pulmón de criador de, de criador de palomas o de tratante de aves*	Proteínas de perico, paloma, pollo o pavo	Deyecciones o plumas de aves
Arce, enfermedad por corteza de	<i>Cryptostroma corticale</i>	Corteza de arce
Bagazosis	Actinomicetos termófilos*	Bagazo "mohoso" (de la caña de azúcar)
Café, pulmón de trabajador del	Polvo de grano de café	Granos de café
Caliente, pulmón de bañera	<i>Cladosporium</i> sp., complejo <i>Mycobacterium avium</i>	Moho de los techos; agua contaminada
<i>Cefalosporium</i> , HP por	Cimentación contaminada (aguas negras)	<i>Cephalosporium</i>
Detergentes, enfermedad del manejador de Embutidos, pulmón de trabajador de la industria de los	Enzimas de <i>Bacillus subtilis</i> (subtilisinas)	Detergentes
Familiar, HP	<i>Penicillium naelgioense</i>	Moho de embutidos secos
Granjero, pulmón de°	<i>Bacillus subtilis</i>	Polvo de madera contaminado en las paredes
Grifo, pulmón de agua del	Actinomicetos termófilos*	Heno, granos y ensilaje "mohosos"
Guardabosque, enfermedad del	Especies de micobacterias	Agua municipal contaminada
Hipofisís, pulmón de inhalador de	<i>Penicillium</i> sp.	Robles y arces
Humidificador o aire acondicionado, pulmón de (neumonitis de la ventilación)	Proteínas animales	Inhalaciones de hipofisís heteróloga
Hongos, pulmón de manejador de	<i>Aureobasidium pulluans</i> , <i>Candida albicans</i> , actinomicetos termófilos,* especies de micobacterias y otros microorganismos	Agua contaminada en los sistemas humidificadores o de aire acondicionado forzado
Japonés de verano, HP del tipo Laboratorio, HP de trabajador de	Actinomicetos termófilos,* <i>Hypsizigus marmoreus</i> , <i>Bunashimeji</i> y otros hongos exóticos	Mantillo de hongos
Leñador, pulmón de	<i>Trichosporon cutaneum</i> , <i>T. asahii</i> y <i>T. mucoides</i>	¿Polvo casero? deyecciones de aves
Licoperdonosis	Orina de rata macho	Ratas de laboratorio
Madera, enfermedad del trabajador de la Molinero, pulmón de	Polvo de madera, <i>Alternaria</i>	Polvos de maderas de roble, cedro, pino y caoba
Malta, pulmón de trabajador de la Mantillo, pulmón de manipulador de	Hongos del género <i>Lycoperdon</i>	Esporas de <i>Lycoperdon</i>
Mariscos, pulmón de consumidor de Mariscos, pulmón de manipulador de	<i>Rhizopus</i> sp., <i>Mucor</i> sp.	Recortes de madera contaminada
Medicaciones diversas	<i>Sitophilus granarius</i> (gorgojo del trigo)	Harina de trigo infestada
Metalúrgico, pulmón de líquido Paja, enfermedad por techumbre de	<i>Aspergillus fumigatus</i> o <i>A. clavatus</i>	Cebada mohosa
Patata, pulmón de cernidor de polvo de Peletero, pulmón de	<i>Aspergillus</i>	Mantillo
Quesos, pulmón de lavador de Química, pulmón de trabajador de la industria*	No se conoce	Pescados y mariscos comestibles
Sauna, pulmón de baño Secuoyosis	Polvo de pescado	Pescados y mariscos preparados
Streptomyces albus, HP por Suberosis	<i>Amiodarona</i> , bleomicina, efavirenz, gemcitabina, hidralazina, hidroxíurea, isoniazida, metotrexato, paclitaxel, penicilina, procarbazina, propranolol, riluzole, sirolimús, sulfasalazina	Medicaciones
Tabaco, enfermedad de trabajador del Viñatero, pulmón de	Especies de <i>Mycobacterium</i> y <i>Pseudomonas</i>	Líquido metalúrgico contaminado
	<i>Saccharromyces cerevisiae</i>	Hierbas u hojas desecadas
	Actinomicetos termófilos,* <i>Aspergillus</i>	Heno "mohoso" mezclado con las patatas
	Polvo de lana	Zaleas
	<i>Penicillium casei</i>	Queso mohoso
	Isocianatos	Esponja de poliuretano, barnices, lacas
	<i>Aureobasidium</i> sp., otros	Agua de baño sauna contaminada
	<i>Aureobasidium</i> , <i>Graphium</i> sp.	Polvo de aserrín de cedro rojo
	<i>Streptomyces albus</i>	Fertilizantes contaminados
	<i>Penicillium glabrum</i> y <i>Chrysosporium sitophila</i>	Polvo de corcho
	<i>Aspergillus</i> sp.	Moho del tabaco
	<i>Botrytis cinerea</i>	Moho de las uvas

\* Las especies de actinomicetos termófilos abarcan a *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *T. saccharii*, *T. viridis* y *T. Candidus*.

° Causas más frecuentes de neumonitis por hipersensibilidad en Estados Unidos.

de manera gradual a lo largo de un periodo de semanas caracterizado por tos y disnea, y puede progresar a cianosis y disnea intensa que requiera la hospitalización. En algunos pacientes, la forma subaguda puede persistir tras una presentación aguda, sobre todo cuando continúa la exposición al antígeno. En la mayoría de los pacientes con las formas aguda o subaguda, los síntomas, los signos y otras manifestaciones de HP desaparecen en unos días, semanas o meses, si no se repite la inhalación. En los pacientes con exposición continua puede aparecer la forma crónica de la enfermedad, pero no se conoce bien la frecuencia con que ocurre esta progresión.

La forma crónica de la HP puede ser clínicamente indistinguible de la fibrosis pulmonar producida por múltiples causas. La exploración física puede revelar la presencia de dedos en palillo de tambor. Esta etapa puede empeorar progresivamente, acabando en la dependencia de oxígeno, hipertensión pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria. La fibrosis pulmonar es la manifestación clínica de HP con el mayor valor predictivo de mortalidad. Una forma indolente de la enfermedad de avance gradual puede cursar con tos y disnea de esfuerzo, sin antecedentes de manifestaciones agudas ni subagudas. Esta instauración gradual se suele producir tras la exposición a dosis bajas del antígeno.

#### DIAGNÓSTICO

Todas las formas de la enfermedad pueden asociarse a elevaciones de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, la proteína C reactiva, el factor reumatoide y las inmunoglobulinas séricas. Después de la exposición "aguda" al antígeno suelen observarse neutrofilia y linfopenia. Una parte importante del estudio

diagnóstico es la determinación de las precipitininas séricas frente a los antígenos sospechosos indicados en el cuadro 249-1, y debe realizarse en cualquier paciente con enfermedad pulmonar intersticial, especialmente si se obtienen unos antecedentes que sugieren exposición. Si se detectan, las precipitininas indican una exposición suficiente al elemento causal para generar una respuesta inmunitaria. El diagnóstico de HP, sin embargo, no se establece sólo por la presencia de precipitininas, ya que éstas se pueden detectar en muchos pacientes expuestos a antígenos adecuados, que no presentan otros signos de HP. Puede haber resultados falsamente negativos debido a la mala calidad de los antígenos o a la elección inadecuada de los mismos. A veces puede ser útil la extracción de los antígenos del ambiente del paciente.

En la HP no hay datos característicos ni específicos en la radiografía de tórax. Puede ser normal incluso en los pacientes sintomáticos. La fase aguda o subaguda puede asociarse a infiltrados mal definidos, focales o difusos, o a infiltrados nodulares. En la fase crónica, la radiografía de tórax suele mostrar un infiltrado reticulonodular difuso. A medida que avanza la enfermedad puede aparecer una imagen en panal de abejas. Es frecuente que los vértices estén respetados, lo que sugiere que la gravedad de la enfermedad se correlaciona con la cantidad de antígeno inhalado, aunque no existe una distribución específica o patrón clásico para la HP. Entre las alteraciones que rara vez se presentan en la HP cabe citar el derrame o el engrosamiento de la pleura y las linfadenopatías hiliares. La tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) del tórax de alta resolución se ha convertido en el procedimiento preferido para obtener imágenes de la HP, y se está desarrollando un consenso sobre el aspecto típico de la enfermedad. Aunque no se han identificado sus aspectos patognomónicos, la HP suele presentarse



**FIGURA 249-1.** CT de tórax de un caso de neumonitis por hipersensibilidad aguda en la que se observan infiltrados nodulares y en vidrio esmerilado bilaterales y dispersos. (Cortesía de JS Wilson; con autorización.)

con opacificación alveolar confluenta. En la enfermedad subaguda predominan los nódulos centrilobulares y los cambios "en vidrio esmerilado" en los lóbulos inferiores, y es posible que las vistas en espiración demuestren aire atrapado; este patrón es más frecuente en los individuos en los que persiste la exposición al antígeno que en los que han dejado de estarlo. En la HP crónica se observa enfisema "de distribución irregular" con mayor frecuencia que en la fibrosis intersticial; es frecuente observar imágenes de opacidades lineales o pleurales y "entramado reticular", cambios que aparecen en todo el pulmón. En el caso de HP, no aparecen adenopatía hilar ni mediastínica (fig. 249-1).

Las pruebas de función pulmonar muestran en todas las formas de HP un patrón restrictivo u obstructivo, con disminución de los volúmenes pulmonares, alteración de la capacidad de difusión, disminución de la distensibilidad e hipoxemia inducida por el ejercicio. También puede haber hipoxemia en reposo. Algunas veces se encuentra en la HP aguda broncoespasmo e hiperreactividad bronquial. Con la evitación del antígeno las alteraciones de las pruebas de función pulmonar suelen ser reversibles, aunque pueden agravarse gradualmente o empeorar de inmediato después de la exposición aguda o subaguda al antígeno.

El lavado broncoalveolar se utiliza en algunos centros como parte de la evaluación diagnóstica. La intensa alveolitis linfocitaria en el lavado broncoalveolar es casi universal, aunque no patognomónica. Los linfocitos tienen, característicamente, una relación colaborador/supresor baja, y están activados. La neutrofilia alveolar también es prominente en la fase aguda, aunque tiende a desaparecer si no se produce una exposición recurrente. La mastocitosis broncoalveolar puede relacionarse con la actividad de la enfermedad.

La biopsia pulmonar, obtenida a través del broncoscopio flexible, los procedimientos a pulmón abierto o la toracoscopia pueden dar el diagnóstico. Aunque la histopatología es característica, puede no ser patognomónica de HP (fig. 249-2). Cuando la biopsia se realiza durante la fase activa de la enfermedad, los hallazgos característicos consisten en infiltrados alveolares e intersticiales formados por células plasmáticas, linfocitos y algunos eosinófilos y neutrófilos, generalmente acompañados de granulomas. Puede haber fibrosis intersticial, aunque en los estadios iniciales de la enfermedad suele ser ligera. Aproximadamente en la mitad de los casos existe cierto grado de bronquiolitis. En casos raros se observa bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*, BOOP) (cap. 255). La tríada constituida por bronquiolitis mononuclear, infiltrados intersticiales de linfocitos y células plasmáticas y granulomas parenquimatosos individuales no necrosantes y distribuidos al azar sin afección vascular mural es compatible con HP, pero no específica del trastorno.

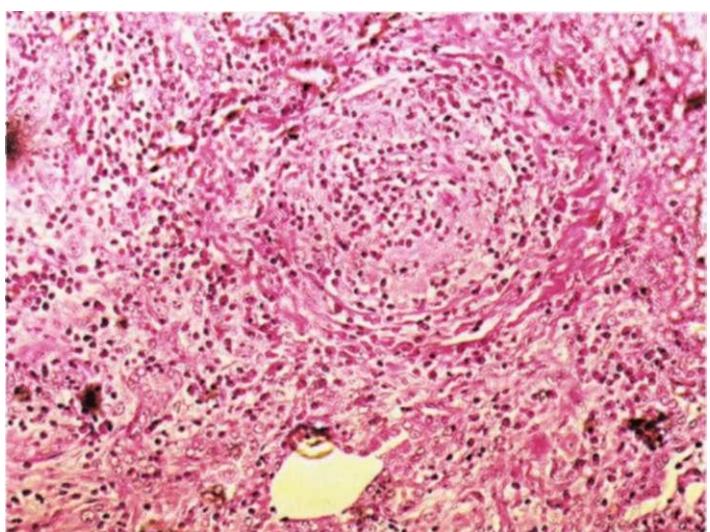
El International HP Study Group ha creado una regla predictiva para el diagnóstico clínico de HP. Se escogieron en forma retrospectiva seis elementos de predicción significativos de la enfermedad (exposición a un antígeno identificado; anticuerpos predictivos "positivos" contra el antígeno; episodios recidivantes de síntomas, estertores crepitantes en la inspiración, síntomas que surgen 4 a 8 h después de la exposición, y enfraquecimiento) y que después

fueron validados en una cohorte separada. El paradigma mencionado posee un elevado valor predictivo en el diagnóstico de HP sin necesidad de métodos invasores. En casos en que se cumpla sólo un subgrupo de los criterios no se corrobora tan fácilmente el diagnóstico. Sin embargo, se advierte que el diagnóstico de HP se confirma gracias a: 1) constancia de los síntomas, signos físicos, y datos de estudios de función pulmonar y métodos radiográficos; 2) antecedente de exposición a un antígeno reconocido, y 3) en circunstancias óptimas, identificación de un anticuerpo contra tal antígeno. En algunas circunstancias se necesitan BAL, biopsia de pulmón o ambas técnicas. El elemento más importante para diagnosticar HP sigue siendo la fuerte sospecha por parte del médico.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Suele ser difícil diferenciar HP crónica de otras neumopatías de tipo intersticial (cap. 255). Los antecedentes negativos en cuanto al uso o consumo de fármacos o drogas importantes y el hecho de que no haya manifestaciones de un trastorno sistémico suelen descartar la presencia de una neumopatía farmacoinducida o de una conjuntivopatía. El BAL suele señalar predominio de neutrófilos en la fibrosis pulmonar idiopática o predominio de linfocitos CD4+ en la sarcoidosis. La linfadenopatía hilar/paratraqueal o manifestaciones de ataque generalizado también inclinan la balanza hacia el diagnóstico de sarcoidosis. En algunos sujetos se necesita a veces realizar una biopsia de pulmón para diferenciar entre HP crónica y otras enfermedades intersticiales. La neumopatía que se observa con HP aguda o subaguda, desde el punto de vista clínico, se asemeja a otros trastornos cuyo cuadro inicial incluye síntomas generales e infiltrados pulmonares recurrentes, incluidas las micosis broncopulmonares alérgicas y otras neumonías eosinófilas. El análisis de DNA en "complejos génicos", de biopsias de pulmón de sujetos con neumopatía fibrótica, ha señalado un perfil de expresión genética significativamente diferente en HP y en la fibrosis idiopática pulmonar (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF). En las biopsias de HP hubo expresión de genes de células T y otros genes vinculados con inflamación, en tanto que en los pacientes de IPF hubo una mayor expresión de genes relacionados con la remodelación pulmonar, en particular genes epiteliales y de miofibroblastos. A pesar de que tal hallazgo pudiera vincularse con el estadio en el cual se diagnosticaron las enfermedades, sugieren que los análisis de ese tipo pudieran tener utilidad clínica en lo futuro.

Las neumonías eosinófilas suelen asociarse con asma y se caracterizan por la presencia de eosinofilia periférica; ninguna de estas características aparece en la HP. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA), prototipo de las micosis broncopulmonares alérgicas, se confunde a veces con la HP debido a la presencia de anticuerpos precipitantes frente a *Aspergillus fumigatus*. La ABPA se asocia con asma alérgica (atópica). La HP aguda puede confundirse con el *síndrome tóxico por polvo orgánico* (*organic dust toxic syndrome*, ODTD), un trastorno más común que la HP; se produce tras una exposición intensa a polvo orgánico y se caracteriza por fiebre transitoria y dolores musculares, con o sin tos y disnea. No hay precipitinas en



**FIGURA 249-2.** Imagen microscópica de una biopsia abierta de pulmón de un caso de neumonitis por hipersensibilidad en la que se demuestran granulomas sueltos no necrosantes e intersticio engrosado con reacción intersticial acompañante. (Cortesía de B DeYoung.)

el suero y la radiografía de tórax es habitualmente normal. Esta distinción es importante ya que el ODTs es un trastorno que remite espontáneamente sin secuelas significativas a largo plazo, mientras que la exposición continua al antígeno en la HP puede dar lugar a incapacidad permanente. La exposición masiva a silos mohosos puede causar un síndrome denominado *micotoxicosis pulmonar* o *pulmón de granjero atípico*, con fiebre, escalofríos, tos y la presencia de infiltrados pulmonares pocas horas después de la exposición. No se requiere sensibilización previa y no hay precipitinias contra *Aspergillus*, el elemento causal sospechoso.

## NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Como el tratamiento eficaz depende en gran medida de la evitación del antígeno, es esencial la identificación del elemento causal y de su origen. Por lo general, esto es posible cuando el médico realiza una cuidadosa anamnesis laboral y ambiental y, en caso necesario, visita el ambiente del paciente. La forma más sencilla de evitar el elemento causal es alejar al paciente de tal ambiente o eliminar del ambiente del paciente la fuente del antígeno. Esta recomendación no puede hacerse a la ligera cuando implica cambios radicales en la forma de vida del enfermo o en su forma de ganarse el sustento. No obstante, en muchos casos es posible eliminar fácilmente el origen de la exposición (pájaros, humidificadores). Entre las formas eficaces para purificar el aire inhalado están las mascarillas para el polen, los respiradores individuales para el polvo, los cascos de corriente de aire y los cascos ventilados con suplemento de aire puro. Si a pesar de estas medidas reaparecen los síntomas o avanzan las alteraciones fisiológicas, hay que tomar medidas más eficaces para evitar la exposición al antígeno. Es típico que la forma crónica se produzca a consecuencia de una exposición leve o recurrente, durante meses o años, y la enfermedad pulmonar puede ser ya parcialmente irreversible. A estos pacientes hay que recomendarles evitar por completo todo posible contacto con el antígeno causal.

Los pacientes con la forma *aguda* recurrente de HP suelen recuperarse sin necesidad de glucocorticoides. La HP *subaguda* puede cursar con síntomas graves y alteración funcional importante, que pueden continuar durante varios días a pesar de la hospitalización. En estos casos hay que tratar de establecer con prontitud el diagnóstico e instaurar rápidamente el tratamiento con glucocorticoides. Se administra prednisona, en dosis de 1 mg/kg/día, o su equivalente, durante siete a 14 días, disminuyendo lentamente la dosis durante las dos a seis semanas siguientes, según el estado clínico del paciente. Los pacientes con HP *crónica* pueden recuperarse gradualmente sin tratamiento si se efectúa un control del ambiente. Sin embargo, en muchos pacientes puede ser útil probar el tratamiento con prednisona para obtener la máxima reversibilidad de la enfermedad pulmonar. Tras el tratamiento inicial con prednisona (1 mg/kg/día, durante dos a cuatro semanas) se disminuye gradualmente el fármaco hasta la dosis mínima que mantiene el estado funcional del paciente. Muchos enfermos no requieren o no se benefician del tratamiento prolongado si no se repite la exposición al antígeno. Por desgracia, los estudios disponibles demuestran que el tratamiento con glucocorticoides no modifica el pronóstico a largo plazo del pulmón de granjero.

## INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

Los infiltrados pulmonares con eosinofilia (*pulmonary infiltrates with eosinophilia*, PIE; neumonías eosinófilas) son varios síndromes individuales que se caracterizan por infiltrados pulmonares eosinófilos y, habitualmente, eosinofilia en sangre periférica. Desde la descripción inicial de Loeffler de un síndrome benigno transitorio de infiltrados pulmonares migratorios y eosinofilia en la sangre periférica de causa desconocida, este grupo de procesos se ha ido ampliando e incluye varias enfermedades de etiología conocida y desconocida (cuadro 249-2). Estas enfermedades pueden considerarse como ejemplos de enfermedad pulmonar por hipersensibilidad, pero no deben confundirse con las neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), en las que la eosinofilia *no* es una característica.

Cuando una neumonía eosinófila se vincula con asma bronquial es importante determinar si el paciente tiene asma atópica y reactividad cutánea de roncha y eritema a *Aspergillus* u otros antígenos fúngicos de interés. Si es así, hay que buscar otros criterios para diagnosticar la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (cuadro 249-3) u otros ejemplos más raros de micosis broncopulmonar alérgica, como la producida por *Penicillium*, *Candida*, *Curvularia* o las especies de *Helminthosporium*. El elemento etiológico más frecuente de la ABPA es *A. fumigatus*. En la ABPA, la radiografía de tórax puede mostrar infiltrados transitorios y recurrentes o sugerir la presencia de bronquiectasias proximales. La CT de tórax de alta resolución es una técnica sensible, no invasiva, para detectar bronquiectasias proximales. El asma bronquial de la ABPA implica una hipersensibilidad mediada por

## CUADRO 249-2 | INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

### Etiología conocida

Micosis broncopulmonar alérgica  
Infestaciones parasitarias  
Reacciones a fármacos  
Síndrome de eosinofilia-mialgias

### Idiopáticas

Síndrome de Loeffler  
Neumonía eosinófila aguda  
Neumonía eosinófila crónica  
Granulomatosis alérgica de Churg y Strauss  
Síndrome hipereosinófilo

IgE, en tanto que se cree que las bronquiectasias asociadas a este proceso se deben al depósito de inmunocomplejos en las vías respiratorias proximales. El tratamiento adecuado requiere el empleo prolongado de glucocorticoides por vía general.

El antecedente de viajes o datos de migración reciente deben hacer que el médico piense en alguna parasitosis. La *eosinofilia tropical* suele deberse a una infección por filarias; sin embargo, también pueden producir neumonías eosinófilas otros parásitos, como *Ascaris*, especies de *Ancylostoma*, especies de *Toxocara* y *Strongyloides stercoralis*. La eosinofilia tropical debida a *Wuchereria bancrofti* o *W. malayi* es más frecuente en el sureste de Asia, África y América del Sur, y responde al tratamiento con dietilcarbamazina. Incluso en situaciones en que se corrobora un viaje al extranjero, no siempre es posible identificar el elemento causal, como lo exemplifican 18 casos (dos fatales) de neumonía eosinófila aguda señalados en personal militar estadounidense asentado en Irak.

En Estados Unidos, la causa más común de infiltrados eosinófilos son las *neumonías eosinófilas farmacoinducidas*. Entre los ejemplos estarían las reacciones agudas a la nitrofurantoina que pueden comenzar 2 h a 10 días después de emprender la administración de tal fármaco, y entre sus síntomas están tos seca, fiebre, escalofríos y disnea; también se pueden observar derrame pleural eosinófilo acompañado de infiltrados pulmonares irregulares o difusos. Otros fármacos que pueden ocasionar neumonías eosinófilas son sulfonamida, penicilina, clorpropamida, tiazidas, antidepresivos tricíclicos, hidralazina, sales de oro, isoniazida, indometacina y otros más. Un señalamiento identificado al anticuerpo monoclonal contra TNF- $\alpha$  como causa de neumonitis eosinófila. El tratamiento comprendió la interrupción del uso de los supuestos fármacos nocivos y el empleo de glucocorticoides en casos necesarios.

Las neumonías eosinófilas idiopáticas son un grupo de enfermedades de gravedad variable. El *síndrome de Loeffler* se describió originalmente como una neumonía eosinófila aguda benigna, de causa desconocida, caracterizada por infiltrados pulmonares migratorios y mínimas manifestaciones clínicas. En algunos pacientes, estas manifestaciones se deben al efecto de parásitos o fármacos. La *neumonía eosinófila aguda* se ha descrito hace poco como una enfermedad idiopática aguda febril de menos de siete días de duración, que cursa con hipoxemia grave, infiltrados pulmonares y ausencia de antecedentes de asma. La *neumonía eosinófila crónica* se acompaña de notables síntomas generales como fiebre, escalofríos, sudación nocturna, tos, anorexia y pérdida de peso de varias semanas o meses de duración. La radiografía de tórax muestra clásicamente infiltrados periféricos. Algunos

## CUADRO 249-3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

### Criterios diagnósticos principales

Asma bronquial  
Infiltrados pulmonares  
Eosinofilia periférica (>1 000/p.l.)  
Respuesta de roncha y eritema inmediata a *Aspergillus fumigatus*  
Precipitinias séricas frente a *A. fumigatus*  
Elevación de la IgE sérica  
Bronquiectasias centrales

### Otros datos diagnósticos

Antecedentes de expectoración pardusca  
Cultivo de *A. fumigatus* en el esputo  
Elevación de anticuerpos de la clase IgE (e IgG) específicos de *A. fumigatus*

pacientes también tienen asma bronquial de tipo intrínseco o no alérgico. Con frecuencia, a las 48 h de comenzar la administración de glucocorticoides se observa una mejoría espectacular de los síntomas y las lesiones radiológicas.

El *síndrome hipereosinófilo* se caracteriza por la presencia de más de 1 500 eosinófilos/pl de sangre periférica durante seis meses o más; ausencia de infección parasitaria, enfermedad alérgica u otra causa conocida de eosinofilia; y signos o síntomas de disfunción de múltiples órganos. Son características constantes la eosinofilia en la sangre periférica y la médula ósea, con infiltración de los tejidos por eosinófilos relativamente maduros. El corazón puede estar afectado con anomalías de la válvula tricúspide o fibrosis endomiocárdica, así como una miocardiopatía biventricular restrictiva (cap. 231). Otros órganos típicamente afectados son los pulmones, el hígado, el bazo, la piel y el sistema nervioso. El tratamiento consiste en glucocorticoides y/o hidroxiurea, más el tratamiento necesario para la disfunción cardiaca, que a menudo es responsable de una gran parte de la morbilidad y mortalidad de este síndrome. La eosinofilia pulmonar ha ocurrido también como acompañante del linfoma de células T, y se ha informado del mismo modo después del *trasplante de pulmón y de médula ósea*.

## PANORAMA GLOBAL DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Y DE INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

La HP prevalece más allá de Estados Unidos que en el interior de A) tal país, y la diversidad de respuestas a antígenos es algo diferente. A nivel internacional, la forma más común de HP es la alveolitis de los avicultores; en vez de su relación con exposiciones fuera del trabajo, las tareas de un criador de aves, destacado por la amenaza actual de la influenza aviar, ha permitido la exposición importante de trabajadores que intervienen en la cría de aves de corral y su preparación para el mercado. Tales actividades incrementan extraordinariamente la exposición al antígeno, en comparación con trabajadores estadounidenses, y agravan el peligro de HP. Como dato importante, es la causa más frecuente de HP en niños, y se ha notificado incluso en personas de cuatro años, cuyo cuadro inicial es de una tos crónica.

La neumopatía de los avicultores, una de las primeras causas notificadas de HP, es más prevalente fuera de Estados Unidos que en ese país, pero parece que ha disminuido su frecuencia a nivel mundial; ello posiblemente surgió en reacción a los cambios en las prácticas agrícolas; el mayor empleo de barreras impermeables en el almacenamiento de heno ha disminuido la proliferación de bacterias termófilas y en consecuencia, de neumonitis por hipersensibilidad.

En algunas situaciones, las manifestaciones internacionales de HP se asemejan a las de la enfermedad propia de Estados Unidos. Muchos países industrializados han identificado con frecuencia cada vez mayor la aparición de HP por micobacterias y *Pseudomonas* en líquidos de la industria me-

talúrgica contaminados; la prevalencia de estos contaminantes ambientales depende en gran medida de las prácticas higiénicas en el sitio de trabajo. Algunas formas de HP muestran la circunscripción geográfica casi exclusiva; ejemplo de ello sería la neumonitis por hipersensibilidad estival en Japón. En forma similar, la neumonitis en trabajadores del corcho (suberosis) por exposición a corchos contaminados, se observa casi exclusivamente en España y en el sur de Europa, por la industria regional de dicho material. Sin embargo, también se ha señalado que uno de los antígenos causales (*Chrysosphaera sitophila*) tiene tal función en neumopatías que surgen por la explotación de bosques en Canadá. En España, el esparto que es un tipo de hierba, se utiliza como fibra para tejer esteras, canastas y cuerdas; también se incorpora en la construcción tradicional de mezclas con yeso. En los dos empleos se ha vinculado con HP (muy probablemente por contaminación por *A. fumigatus*), una vez más, circunscrita geográficamente por la utilización de tal producto, a pesar de que no se vincule con el hongo antigenico. La exposición a hongos exóticos es mayor en Asia que en Estados Unidos, situación que ha sido relacionada en fecha reciente con algunos casos de neumonitis por hipersensibilidad.

Los infiltrados pulmonares con eosinofilia también han incrementado su frecuencia internacional en comparación con lo observado en Estados Unidos. En este caso, son mucho más frecuentes las parasitosis que las neumopatías farmacoinducidas, aunque sus manifestaciones son similares.

## LECTURAS ADICIONALES

- ALLEN TN: Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 25:77, 2004
- BECKETT W et al: Hypersensitivity pneumonitis associated with environmental mycobacteria. Environ Health Perspect 113: 767, 2005
- COORAY JH, ISMAIL MM: Re-examination of the diagnostic criteria of tropical pulmonary eosinophilia. Respir Med 93:655, 1999
- FINK JN et al: Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 171: 792, 2005
- LACASSE Y et al: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 168: 962, 2003
- SELMAN M et al: Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med, 173:188, 2006
- SHORR AF et al: Acute eosinophilic pneumonia among U.S. military personnel deployed in or near Iraq. JAMA 292: 2997, 2004
- SILVA CI et al: Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. Am J Roentgenol 188:334, 2007
- ZACHARISEN MC et al: The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeders disease hypersensitivity pneumonitis. Ann Allergy Asthma Immunol 88:175, 2002

## 250 Neumopatías de origen ambiental

Frank E. Speizer, John R. Balmes

Este capítulo proporciona una visión general sobre la valoración de las neumopatías en las que se sospecha una causa ambiental. Esta valoración es importante ya que, con frecuencia, el alejamiento del paciente del ambiente nocivo es la única medida que puede impedir un deterioro ulterior del pulmón o lograr una mejoría significativa del paciente. Además, la identificación en un paciente de una enfermedad asociada a un factor ambiental puede servir para adoptar medidas preventivas en otras personas con una exposición similar que todavía no han presentado la enfermedad.

Se desconoce la magnitud exacta del problema pero no hay duda de que hay un gran número de personas con riesgo de sufrir enfermedades respiratorias graves como consecuencia de una exposición profesional o ambiental. Por ejemplo, en la población de más de 15 años de edad, se ha estimado que 15 a 20% de la prevalencia de asma y neumopatía obstructiva crónica [*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD] se debe a factores relacionados con el trabajo.

## ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis del paciente tiene importancia primordial para valorar las posibles exposiciones profesionales o ambientales. La investigación sobre prácticas específicas del trabajo debe incluir preguntas sobre contaminantes específicos, disponibilidad y uso de dispositivos de protección respiratoria, tamaño y ventilación de la zona de trabajo y si otros trabajadores sufren síntomas similares. La relación temporal entre la exposición laboral y los síntomas puede ofrecer indicios sobre una enfermedad del trabajo. Además, al paciente se le debe interrogar sobre fuentes alternativas de exposición a sustancias potencialmente tóxicas, por ejemplo, pasatiempos, características del hogar, tabaquismo secundario y cercanía a lugares de intenso tráfico o instalaciones industriales. También habrá que considerar la exposición a tóxicos potenciales a corto y a largo plazos que el paciente haya tenido desde mucho tiempo antes.

Muchos empleados conocen los posibles riesgos de su lugar de trabajo y en muchas entidades federativas se exige que los empleados conozcan los contaminantes potencialmente peligrosos. Estos requisitos comprenden la provisión de material educativo específico (como las Fichas Técnicas sobre Seguridad del Material), equipo personal de protección e instrucciones sobre su uso e información sobre los procedimientos de control ambiental. Los carteles colocados en el lugar de trabajo advierten a los empleados sobre las sustancias riesgosas. Las ropas protectoras, casilleros y duchas deben

considerarse como parte necesaria del trabajo. Sin embargo, incluso en estas industrias progresistas, la introducción de procesos nuevos, en particular cuando están en relación con compuestos químicos nuevos, puede cambiar significativamente la exposición y con frecuencia sólo un empleado de la línea de producción está enterado del cambio. Para los médicos que atienden regularmente a los pacientes de una industria en particular, puede ser muy instructiva la visita a los lugares de trabajo. Como alternativa, los médicos pueden exigir inspecciones por las autoridades federales o estatales competentes.

La exploración física de los pacientes con neumopatías de origen ambiental puede ayudar a determinar la naturaleza y la gravedad de la enfermedad pulmonar. Por desgracia, la respuesta pulmonar a gran parte de las sustancias lesivas consiste en la aparición de un número limitado de signos físicos inespecíficos. Estos hallazgos no señalan la sustancia causal, por lo que se necesita otro tipo de información para llegar al diagnóstico etiológico.

#### PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR Y VISUALIZACIÓN DEL TÓRAX

Muchos polvos minerales producen alteraciones características de la mecánica respiratoria y de los volúmenes pulmonares que indican claramente un patrón restrictivo (cap. 246). Asimismo, la exposición a diversos polvos orgánicos o sustancias químicas puede ocasionar asma ocupacional o COPD. La determinación del cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s, FEV<sub>1</sub>*) antes y después de un turno de trabajo se puede utilizar para detectar una respuesta broncoconstrictiva o inflamatoria aguda. Por ejemplo, un decremento agudo en el FEV<sub>1</sub> durante el primer turno de trabajo de la semana es una manifestación característica de los trabajadores de la industria textil que trabajan con algodón y que tienen bisisnosis (un trastorno respiratorio obstructivo con características tanto de asma como de bronquitis crónica).

La radiografía torácica es de utilidad para detectar y vigilar la respuesta pulmonar a polvos minerales, determinados metales y polvos orgánicos que pueden desencadenar neumonitis por hipersensibilidad. La Clasificación Internacional de las Radiografías de las Neumoconiosis establecida por la International Labor Organisation (ILO) clasifica las radiografías torácicas de acuerdo con el carácter y el tamaño de las opacidades que se observan y la magnitud de la afección del parénquima. En general, se observan pequeñas opacidades redondeadas en la silicosis o en la neumoconiosis de los carboneros y se identifican pequeñas opacidades lineales en la asbestosis. La abundancia de tales opacidades se califica utilizando un esquema de 12 puntos. El sistema de la ILO, aunque de utilidad para estudios epidemiológicos y para la detección sistemática de un gran número de trabajadores, resulta problemático cuando se aplica a la radiografía torácica de un solo trabajador. En el caso de los polvos que ocasionan opacidades redondeadas, el grado de afección en la radiografía torácica puede ser difuso, en tanto que el funcionamiento pulmonar tendrá sólo alteraciones mínimas. En cambio, en la neumoconiosis que produce opacidades lineales e irregulares, como las observadas en la asbestosis, la radiografía puede subestimar la gravedad de la alteración hasta una etapa relativamente tardía de la enfermedad.

En el paciente individual con un antecedente de contacto, la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) estándar y la tomografía computadoraizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography, HRCT*) han mejorado la sensibilidad para identificar anomalías difusas en el parénquima pulmonar así como engrosamiento pleural característico de la exposición al asbesto.

Otros procedimientos que son de utilidad para identificar la importancia de la exposición a contaminantes ambientales en la etiología de la neumopatía son la evaluación de las concentraciones de metales pesados en orina (cadmio en los obreros de plantas de baterías); pruebas de punción cutánea o títulos específicos de anticuerpo IgE para buscar indicios de hipersensibilidad inmediata a sustancias que pueden desencadenar asma ocupacional (antígenos de harina en panaderos); títulos de anticuerpo IgG específicos para sustancias capaces de ocasionar neumonitis por hipersensibilidad (antígenos de paloma en criadores de aves); o análisis de respuestas inmunitarias específicas mediadas por células (pruebas de proliferación de linfocitos con berilio en trabajadores de plantas nucleares o pruebas cutáneas de tuberculina en profesionales de atención a la salud). En ocasiones, se requiere un examen broncoscópico para obtener líquido por medio lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial de tejido pulmonar para un diagnóstico histológico (beriliosis crónica). Raras veces se requiere una cirugía toracoscópica asistida con video para obtener una muestra de mayor tamaño de tejido pulmonar a fin de determinar el diagnóstico específico de neumopatía desencadenada por factores ambientales (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial de células gigantes debida a exposición a cobalto).

#### MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Si se dispone de una muestra fiable del ambiente, se debe emplear esta medición para valorar la exposición del paciente. Como muchas enfermedades crónicas son consecuencia de la exposición durante muchos años, la medición del ambiente actual debe combinarse con los antecedentes laborales para efectuar una valoración de la exposición anterior.

En situaciones en las que se ha determinado la exposición individual a sustancias específicas (sea en el lugar de trabajo o por medio de contaminantes del aire) las características químicas y físicas de estas sustancias afectan tanto la dosis inhalada como el sitio del sistema respiratorio donde se depositan. Los gases hidrosolubles como el amoniaco o el dióxido de sulfuro se absorben en el líquido que recubre la porción superior y proximal de las vías respiratorias y, por tanto, tiende a producir respuestas irritativas y broncoconstrictivas. En contraste, el dióxido de nitrógeno y el fosgeno, que son menos solubles, penetran en los bronquiolos y los alvéolos en cantidades suficientes para producir neumonitis química aguda que puede ser potencialmente letal (síndrome de dificultad respiratoria aguda con edema pulmonar no cardiógeno).

También debe considerarse el tamaño de las partículas contaminantes en el aire. Las partículas >10 a 15 pm de diámetro, debido a sus velocidades de sedimentación en el aire, no penetran más allá de las vías respiratorias superiores. Las partículas <10 pm de tamaño se depositan por arriba de la laringe y se generan principalmente por la quema de combustibles fósiles o procesos industriales a grandes temperaturas que ocasionan productos de condensación de gases, humos o vapores. Estas partículas se dividen en fracciones de tres tamaños con base en sus características como dimensiones y orígenes. Las partículas de aproximadamente 2.5 a 10 pm (fracción gruesa) contienen elementos de la corteza terrestre, como sílice, aluminio y hierro. Estas partículas se depositan principalmente en localizaciones más o menos altas del árbol traqueobronquial. Aunque la masa total de una muestra ambiental está condicionada por estas partículas respirables de mayor tamaño, el número de partículas y por lo tanto la superficie del área en la que estas sustancias potencialmente tóxicas puede depositarse y llegar a las vías aéreas inferiores, está condicionada por las partículas de menos de 2.5 pm (modo de fracción fina). Las partículas más pequeñas, las que tienen un tamaño menor que 0.1 pm, son representativas de la fracción ultrafina y son las más numerosas; tienden a conservarse en el aire corriente y a depositarse en el pulmón sólo al azar al entrar en contacto con las paredes alveolares. Además del tamaño de las partículas y de la solubilidad de los gases, la composición química real, las propiedades mecánicas y la inmunogenicidad o infecciosidad del material inhalado determinan en gran medida la naturaleza de las enfermedades que aparecen en las personas expuestas.

#### EXPOSICIONES LABORALES Y NEUMOPATÍAS

En el cuadro 250-1 se indican categorías amplias de exposición en el sitio de trabajo, así como las enfermedades relacionadas con la exposición crónica en estas industrias.

#### ENFERMEDADES POR ASBESTO

Asbesto (o amianto) es un término genérico para diferentes silicatos minerales, como la crisolita, la amasita, la antofilita y la crocidolita. Aparte de la minería, el laminado y la fabricación de los productos del amianto, sus excepcionales propiedades de aislamiento térmico y eléctrico determinaron su amplia utilización en la construcción, lo que provocó la exposición de fontaneros, caldereros y otros trabajadores de la construcción. Además, el amianto se utilizó en la fabricación de las mantas protectoras del fuego y las ropas ignífugas, en materiales plásticos, en el cemento de baldosas y en los materiales de fricción, como frenos y embragues.

La exposición al asbesto no está limitada a personas que manejan directamente el material. Se han encontrado casos de enfermedades relacionadas con el asbesto en individuos que sólo tienen exposición circunstancial, como los pintores o electricistas que trabajan a un lado del obrero con aislamiento en un astillero. La exposición en la comunidad ha sido resultado del empleo de partículas que contienen asbesto, como superficies de carreteras y materiales para patios de recreo. Por último, la exposición también puede deberse a alteraciones del asbesto natural (p. ej., al incrementarse el desarrollo residencial en las colinas de las montañas de la sierra de California).

El asbesto empezó a utilizarse con amplitud durante el decenio de 1930. A partir de 1975 fue reemplazado principalmente por fibras minerales sintéticas, como fibra de vidrio y lana mineral, pero sigue utilizándose de manera creciente en el mundo en vías de desarrollo. A pesar de las normas actuales que

**CUADRO 250-1 CATEGORÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL Y TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS**

Exposición a contaminantes en el trabajo	Características de la respuesta respiratoria	Comentario
<b>Polvos inorgánicos</b>		
Asbestos: minería, procesamiento, construcción, reparación de buques	Fibrosis (asbestosis), enfermedad pleural, cáncer, mesotelioma	Prácticamente toda actividad minera nueva y construcción con asbesto que se lleva a cabo en los países en vías de desarrollo
Silice: minería, corte de piedras, limpieza con chorro de arena, excavación	Fibrosis (silicosis), PMF, cáncer, silicotuberculosis, COPD	Mejor protección en Estados Unidos, riesgo persistente en los países en desarrollo
Polvo de carbón: minería	Fibrosis (neumoconiosis de los carboneros), PMF, COPD	Disminución del riesgo en Estados Unidos, está aumentando donde se abren nuevas minas
Berilio: procesamiento de aleaciones para las industrias de alta tecnología	Neumonitis aguda, enfermedad granulomatosa crónica, cáncer pulmonar (muy sospechado)	Persiste el riesgo en industrias de gran tecnología
Otros metales: aluminio, cromo, cobalto, níquel, titanio, tungsteno, carburo o "metal pesado" (contiene cobalto)	Gran variedad de trastornos desde neumonitis aguda hasta cáncer pulmonar y asma	Aparecen nuevas enfermedades con nuevo desarrollo de procesos
<b>Polvos orgánicos</b>		
Polvo común: molinos, procesamiento	Bisíntesis (un síndrome asmatiforme), bronquitis crónica, COPD	Riesgo creciente en países en vías de desarrollo con disminución en Estados Unidos conforme se desplazan los trabajos al extranjero
Polvo de grano: sustancias elevadoras, trabajadores de muelas, molinos, panaderos	Asma, bronquitis crónica, COPD	Modificación del riesgo más al grupo de trabajadores inmigrantes
Otros polvos agrícolas: esporas de hongos, productos vegetales, fragmentos de insectos, pasta de animales, heces de aves y roedores, endotoxina, microorganismos, pólenes	Neumonitis por hipersensibilidad (pulmón de los granjeros), asma, bronquitis crónica	Importante en el grupo de trabajadores inmigrantes pero también resultado de la contaminación en interiores
Sustancias químicas tóxicas: gran variedad de industrias, véase cuadro 250-2	Bronquitis crónica, COPD, neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis y cáncer	Reducción del riesgo con el reconocimiento de los peligros; riesgo creciente para los países en vías de desarrollo donde son menos estrictas las prácticas de trabajo controladas
Otras sustancias ambientales respiratorias (documentadas o muy sospechadas): derivados de uranio y radón, humo de tabaco ambiental, hidrocarburos policíclicos, combustibles de biomasa, humos de diesel, emanaciones de soldadura, maderas o productos para acabado de madera	Los estimados varían desde aproximadamente 3 hasta 10% de todas las neoplasias pulmonares malignas; además bronquitis crónica, COPD y fibrosis	Las exposiciones en el hogar son importantes, en los países en vías de desarrollo las tasas de enfermedad son tan altas o más altas en mujeres que en los hombres

exigen el adiestramiento adecuado de los trabajadores potencialmente expuestos al amianto, tal vez todavía sigue habiendo exposición en los trabajadores inexpertos de las demoliciones. Los principales efectos sanitarios de la exposición al amianto son la fibrosis pulmonar (asbestosis) y los cánceres del aparato respiratorio, la pleura y, menos frecuentemente, el peritoneo.

La *asbestosis* es una neumopatía fibrosante intersticial difusa que tiene relación directa con la intensidad y la duración de la exposición. La enfermedad se parece a otras formas de fibrosis intersticial difusa (cap. 255). Por lo general, la exposición moderada a intensa ha ocurrido durante por lo menos 10 años antes que se manifieste la enfermedad y puede presentarse tras la exposición a cualesquiera de los tipos de fibra asbestiforme.

Los estudios fisiológicos revelan una pauta restrictiva con una disminución en los volúmenes pulmonares en la capacidad de difusión. También puede haber datos de obstrucción leve al flujo de aire (debida a fibrosis peribronquiolar).

Las lesiones fibróticas son el resultado final de la lesión oxidativa consecutiva a la generación de especies de oxígeno reactivo por los metales de tran-

sición presentes en la superficie de las fibras y por las células que intervienen en la fagocitosis.

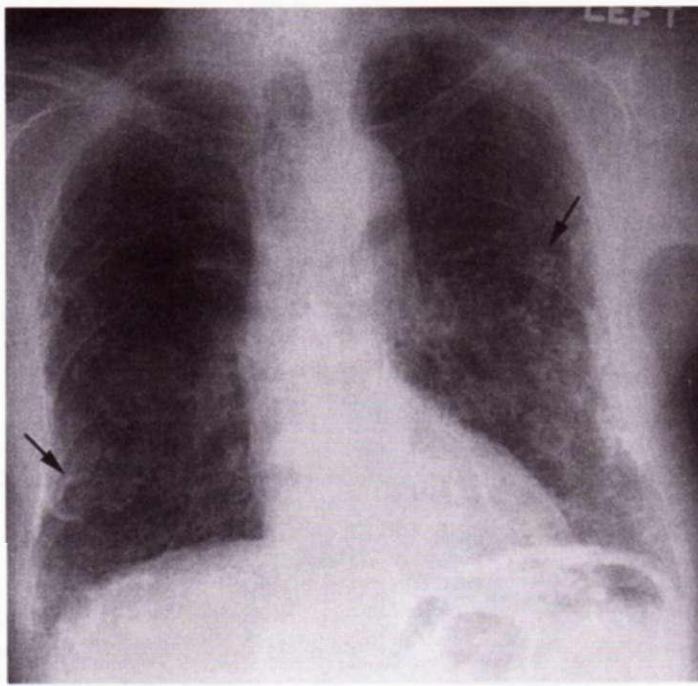
**Diagnóstico.** Se puede utilizar la radiografía torácica para detectar diversas manifestaciones de la exposición al asbesto. Las exposiciones anteriores se caracterizan por la presencia de placas pleurales, que consisten en engrosamiento o calcificación a lo largo de la pleura parietal, particularmente en las regiones pulmonares inferiores, el diafragma y el borde cardiaco. Si no hay otras manifestaciones, las placas pleurales sólo indican una exposición en el pasado y no afección pulmonar. También pueden presentarse derrames pleurales benignos. El líquido típicamente es un exudado seroso o sanguinolento. El derrame puede ser lentamente evolutivo o resolverse en forma espontánea. Las opacidades irregulares o lineales, que por lo general se advierten inicialmente en los campos pulmonares inferiores, se diseminan hacia las regiones pulmonares medias y altas, aparecen a medida que avanza la enfermedad. En algunos casos, el borde cardiaco es poco nítido y el pulmón tiene aspecto de "vidrio esmerilado". En casos en los que los cambios radiográficos son menos evidentes, la HRCT puede mostrar alteraciones características de líneas subpleurales curvilíneas de 5 a 10 mm de longitud que parecen paralelas a la superficie pleural (fig. 250-1).

No se dispone de tratamiento específico para los pacientes con asbestosis. La asistencia de apoyo es la misma que la que se brinda a todo enfermo con fibrosis intersticial difusa por cualquier causa. En general, los casos recién diagnosticados son consecuencia de niveles de exposición presentes desde muchos años antes y a pesar de que el paciente haya abandonado el puesto de trabajo, se atribuyen a la primera exposición. Como el paciente es candidato a compensación económica dentro de un período específico después de haberse establecido el diagnóstico, el médico que efectúa dicho diagnóstico debe informar con prontitud al enfermo. En ocasiones, el médico tendrá razones para sospechar la exposición constante por la descripción del trabajo actual del paciente. Este paciente necesita usar ropa protectora respiratoria apropiada de acuerdo con los reglamentos federales. La exposición casual, no laboral, a fuentes inalteradas de materiales que contienen asbesto (p. ej., en paredes de escuelas o de otros edificios) prácticamente no es un riesgo de asbestosis.

El *cáncer pulmonar* (cap. 85) es el cáncer más frecuente relacionado con la exposición al asbesto. La frecuencia excesiva de cáncer pulmonar (todos los tipos histológicos) en trabajadores con asbesto conlleva una latencia mínima de 15 a 19 años entre la primera exposición y el desarrollo de la enfermedad. Las personas con mayor exposición tienen más riesgo de enfermedad. Además, el tabaquismo y la exposición al asbesto tienen un aditivo importante. En la actualidad se está investigando el empleo de la tomografía computadoraizada de alta resolución en estos individuos con riesgo para detectar cáncer pulmonar en una etapa más incipiente.

Los *mesoteliomas* (cap. 257), tanto pleurales como peritoneales, también se vinculan con la exposición al amianto. En contraste con el cáncer de pulmón, no parece haber alguna vinculación con el tabaquismo. Se han asociado al mesotelioma exposiciones relativamente cortas, de uno a dos años, que ocurrieron hasta 40 años antes del desarrollo del tumor (lo que indica la importancia de obtener una anamnesis completa de las exposiciones). Si bien el riesgo de mesotelioma es mucho menor que para el cáncer pulmonar en obreros expuestos al asbesto, en Estados Unidos, a principio del siglo XXI se comunicaron más de 2 000 casos por año.

Aunque más o menos 50% de los mesoteliomas producen metástasis, el tumor invade localmente y suele producir la muerte por extensión local. La mayoría de los pacientes presenta derrames que enmascaran el tumor pleural subyacente. Al contrario de otras causas de derrame, debido a la restricción impuesta a la pared torácica no se produce desviación de las estructuras mediastínicas hacia el lado opuesto. El principal problema diagnóstico es la di-



A



B

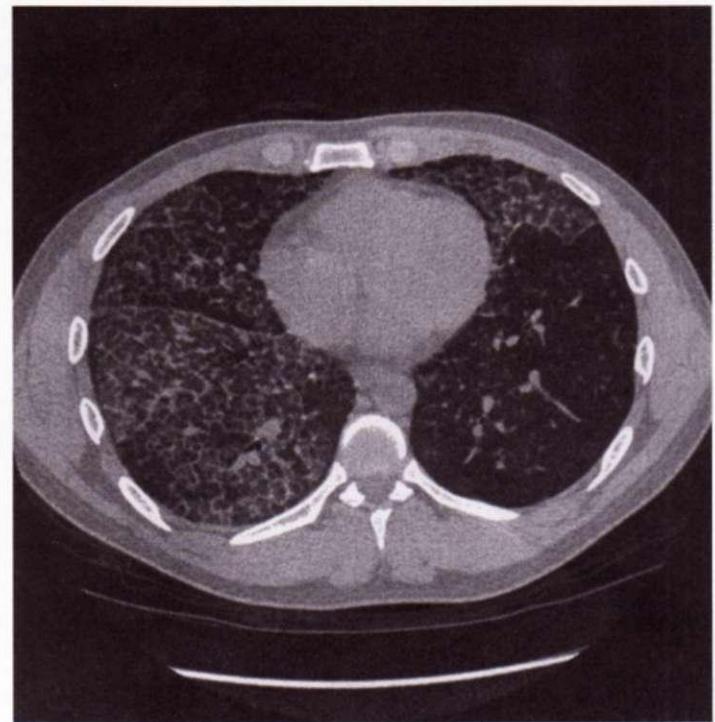
**FIGURA 250-1. Asbestosis.** **A.** Radiografía torácica frontal que muestra placas pleurales calcificadas bilaterales compatibles con enfermedad pleural relacionada con asbestos. Se observan en ambos lóbulos inferiores anomalidades lineales y reticulares mal definidas. **B.** Tomografía computadorizada axial de gran resolución del tórax obtenida a través de las bases pulmonares, la cual muestra reticulación subpleural en ambos lados (flechas negras) que representan neumopatía fibrótica debida a asbestosis. También se encuentran líneas subpleurales (puntas de flecha), características aunque no específicas de la asbestosis. Las placas pleurales calcificadas representan enfermedad pleural relacionada con asbestos (flechas blancas) las cuales también son ostensibles.

ferenciación entre la extensión periférica de un adenocarcinoma pulmonar o un adenocarcinoma que envía metástasis a la pleura, siendo el tumor primario extratorácico. Si bien el examen citológico del líquido pleural sugiere el diagnóstico, por lo general se requiere biopsia de tejido pleural, habitualmente con cirugía torácica videoasistida y tinción inmunohistoquímica especial. No hay un tratamiento eficaz.

Ya que los estudios epidemiológicos han mostrado que más de 80% de los mesoteliomas se asocian a la exposición al amianto, la demostración de esta lesión en un trabajador con exposición laboral da derecho a compensación económica.

#### SILICOSIS

A pesar de la existencia de equipos protectores técnicamente adecuados, el sílice libre ( $\text{SiO}_2$ ) o cuarzo cristalino, constituye todavía un importante riesgo laboral. Las ocupaciones con un riesgo de exposición más alto son la minería,



**FIGURA 250-2. Silicosis aguda.** La tomografía computadorizada de gran resolución muestra múltiples nodulos pequeños compatibles con silicosis pero también densidades difusas en vidrio esmerilado con engrasamiento de los tabiques intra-lobillares e interlobillares, lo que produce formas poligonales. A esto se le ha denominado "pavimento loco".

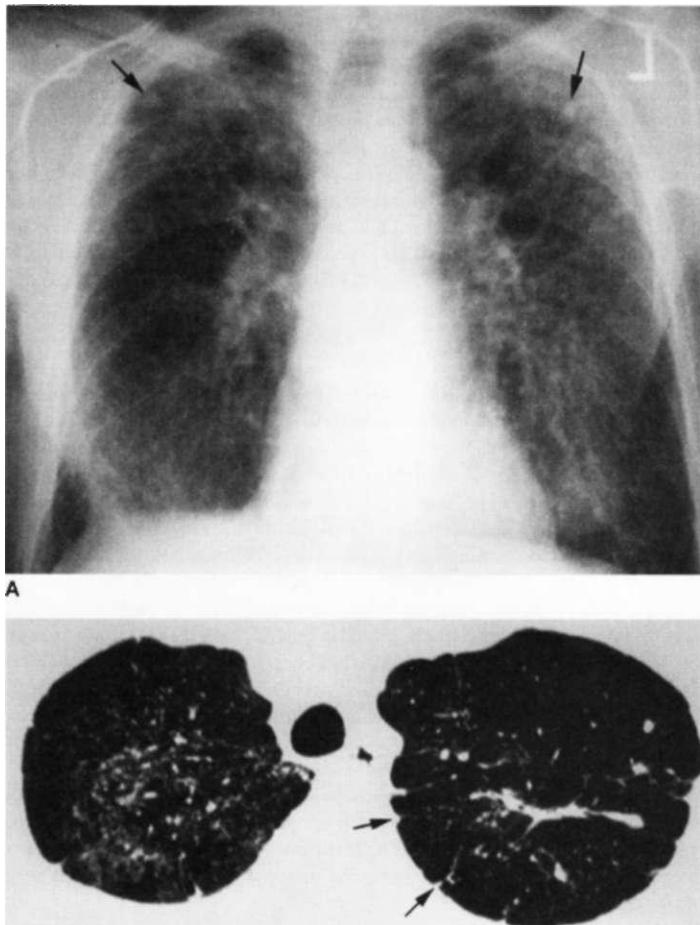
el corte de la piedra, las industrias abrasivas, como la fabricación de piedra, ladrillo, cristal y cemento, las fundiciones, el empaquetamiento de la harina de sílice y las canteras, especialmente las de granito. Lo más frecuente es que la fibrosis pulmonar progresiva (silicosis) esté en relación con la dosis y ocurra después de años de exposición.

Los trabajadores expuestos a los chorros de arena en espacios confinados, los que construyen túneles en rocas con gran contenido de cuarzo (15 a 25%) y los que trabajan en la fabricación de pastas abrasivas pueden presentar una silicosis aguda en menos de 10 meses de exposición. Las manifestaciones clínicas y patológicas de la silicosis aguda son similares a las de la proteinosis alveolar pulmonar (cap. 255). La radiografía torácica muestra infiltración mililar profusa o consolidación y hay una imagen característica en la tomografía computadorizada de gran resolución que se conoce como "pavimento loco" (fig. 250-2). La enfermedad es muy grave y avanza, pese a que se interrumpe la exposición al contaminante. El lavado pulmonar completo brinda alivio sintomático y disminuye la rapidez de la evolución.

En el caso de exposición menos intensa, a largo plazo, aparecen pequeñas opacidades redondeadas en los lóbulos superiores en la radiografía torácica después de 15 a 20 años de exposición (*silicosis simple*). La calcificación de los ganglios hiliares ocurre hasta en 20% de los casos y ocasiona una imagen de "cascarrón" característica. Se identifican nodulos silícicos más fácil por medio de la tomografía computadorizada de gran resolución (fig. 250-3). La fibrosis nodular puede avanzar aun cuando no haya una exposición adicional, con coalescencia y formación de conglomerados no segmentarios de masas irregulares >1 cm de diámetro (*silicosis complicada*). Estas masas adquieren un gran tamaño y cuando ocurre esto se aplica el término *fibrosis masiva progresiva* (*progressive massive fibrosis*, PMF). La alteración funcional importante con componentes tanto restrictivos como obstructivos se relaciona con esta forma de silicosis.

Debido a que el sílice es tóxico para los macrófagos alveolares, los pacientes con silicosis corren un mayor riesgo de adquirir infecciones pulmonares que afectan estas células como una defensa primaria (tuberculosis por *Mycobacterium*, micobacterias y hongos atípicos). Dado el mayor riesgo de tuberculosis activa, en estos pacientes el tratamiento de tuberculosis latente es más prolongado. Otra posible complicación clínica de la silicosis son los trastornos autoinunitarios del tejido conjuntivo, como artritis reumatoide o esclerodermia. Además, hay suficientes datos epidemiológicos para que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer enumere el silicio como un probable carcinógeno pulmonar.

Otros silicatos menos riesgosos son la greda, el caolín, la mica, las tierras de diatomitas, el gel de sílice, la esteatita y los polvos de carbonatos y de cemento.



**FIGURA 250-3. Silicosis crónica.** A. Radiografía torácica frontal en un paciente con silicosis que muestra nódulos de tamaño variable y mal definidos (flechas) con predominio en los lóbulos superiores. B. Imagen de tomografía computadorizada axial del tórax a través de los vértices pulmonares, la cual muestra múltiples nódulos pequeños, más acentuados en el lóbulo superior derecho. Varios nódulos tienen una ubicación subpleural (flechas).

Se piensa que la fibrosis de los trabajadores expuestos a estas sustancias está en relación con el contenido de sílice libre de estos polvos o en el caso de las sustancias que no contienen sílice libre, con las grandes concentraciones de polvo a las que están sometidos dichos trabajadores.

Otros silicatos, como el *polvo de talco*, pueden estar contaminados con amianto, sílice libre o ambos. Se han relacionado con la exposición crónica al talco comercial, tanto la fibrosis del pulmón como el cáncer pleural y pulmonar.

#### ANTRACOSIS PULMONAR DE LOS MINEROS

La exposición al *polvo de carbón* en el trabajo puede ocasionar la antracosis pulmonar de los mineros (*coal worker's pneumoconiosis*, CWP), que tiene una enorme importancia social, económica y médica en todos los países en los cuales las minas de carbón representan una industria importante. La CWP simple se identifica radiográficamente en cerca de 10% de todos los mineros y hasta en 50% de los mineros de las minas de antracita expuestos durante más de 20 años al carbón. La prevalencia de esta enfermedad es más baja en los trabajadores de las minas de carbón bituminoso. Debido a que en el oeste de Estados Unidos una gran parte de las minas son de este tipo, la CWP es menos frecuente en estas zonas.

Con la exposición prolongada al polvo de carbón (es decir, durante 15 a 20 años) se forman pequeñas opacidades redondeadas que son similares a las observadas en la silicosis. Al igual que en esta última enfermedad, estos nódulos (*CWP simple*) no suelen acompañarse de alteraciones pulmonares. Gran parte de la sintomatología que produce la neumoconiosis de los mineros al parecer se debe a los efectos del polvo de carbón en el desarrollo de la bronquitis crónica y la neumonía obstructiva crónica (cap. 254). Los efectos del polvo de carbón se añaden a los del tabaquismo de cigarrillos.

La *antracosis pulmonar complicada* se manifiesta por la aparición de nódulos en las radiografías torácicas cuyo diámetro fluctúa desde 1 cm hasta el ta-

maño de todo un lóbulo, por lo general circunscrito a la mitad superior de los pulmones. Del mismo modo que en la silicosis, el trastorno avanza a fibrosis masiva progresiva que se acompaña de deficiencias graves en el funcionamiento pulmonar y se relaciona con mortalidad prematura.

El *síndrome de Capitan* (cap. 314), descrito al principio en los mineros del carbón pero que posteriormente se ha observado en pacientes con silicosis, incluye artritis reumatoide seropositiva con nódulos neumoconiosicos característicos. El silicio tiene propiedades inmunocomplementarias y a menudo se presenta en el polvo de carbón antracítico.

#### FJERILIOSIS CRÓNICA

El *berilio* es un metal liviano con fuerza tensora, buena conductividad eléctrica y que es valioso para controlar las reacciones nucleares gracias a su capacidad para secuestrar neutrones. Si bien el berilio produce una neumonitis aguda, es mucho más frecuente que produzca una enfermedad inflamatoria y granulomatosa crónica que es similar a la sarcoidosis (cap. 322). A menos que se investigue específicamente la exposición a contaminantes en el trabajo, como el berilio en las fábricas de aleaciones, cerámica o electrónica de alta tecnología, en un paciente con sarcoidosis se pasará por alto la relación etiológica con la exposición al contaminante ambiental. Lo que distingue a la berilirosis crónica (*chronic beryllium disease*, CBD) de la sarcoidosis son los datos de respuesta inmunitaria mediada por células específicas (es decir, hipersensibilidad tardía) al berilio.

La prueba que suele brindar estos datos es la de proliferación de berilio en el linfocito (*beryllium lymphocyte proliferation test*, BeLPT). Esta última prueba utiliza la proliferación *in vitro* de los linfocitos de la sangre o del lavado broncoalveolar en presencia de sales de berilio en comparación con la de las células no estimuladas. La proliferación suele determinarse por medio de la captación de timidina radiomarcada por el linfocito.

Los datos en las imágenes torácicas son similares a los de la sarcoidosis (nódulos en las líneas septales), excepto que la adenopatía hilar es un poco menos frecuente. Al igual que la sarcoidosis, los resultados en las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran deficiencias ventilatorias restrictivas u obstrutivas o de ambos tipos a la vez y una disminución en la capacidad de difusión. En las primeras etapas de la enfermedad, tanto los estudios de imágenes del tórax como las pruebas de funcionamiento pulmonar son normales. Por lo general se requiere examen broncoscópico con endoscopio de fibra óptica y biopsia pulmonar transbronquial para establecer el diagnóstico de berilirosis crónica. En un individuo sensibilizado al berilio, el observar granulomas no caseificantes o infiltración monocítica en el tejido pulmonar permite documentar el diagnóstico. La acumulación de linfocitos T CD4+ específicos para berilio se presenta en la inflamación granulomatosa que se observa en la biopsia pulmonar.

La berilirosis crónica es uno de los mejores ejemplos estudiados de la interacción genoambiental. La susceptibilidad a la berilirosis crónica tiene una relación importante con los alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DP que poseen un ácido glutámico en la posición 69 de la cadena beta. Además, también hay datos indicativos de que un polimorfismo en la posición 308 de la región promotora del factor a de necrosis tumoral interviene mediando la gravedad de la respuesta inflamatoria en los pacientes con berilirosis crónica.

Algunos otros metales son el aluminio y el dióxido de titanio, raras veces relacionados con una reacción sarcoidea en el tejido pulmonar. La exposición al polvo que contiene carburo de tungsteno, también conocido como "metal duro", puede ocasionar una neumonitis intersticial de células gigantes. El cobalto es un componente del carburo de tungsteno y es la probable sustancia causal tanto de la neumonitis intersticial como del asma ocupacional que pueden presentarse. La exposición más frecuente al carburo de tungsteno se presenta en la manufactura de herramientas y colorantes, hojas de sierras y barrenas de fresa. El pulido con diamante también implica la exposición al polvo de cobalto. El mismo polimorfismo Glu69 de la cadena beta del haplotipo HLA-DP que confiere un mayor riesgo de berilirosis crónica también al parecer aumenta el riesgo de neumonitis intersticial de células gigantes provocada por el cobalto.

En los pacientes con neumopatía intersticial, siempre se investigará la exposición a emanaciones o polvos de metal. En especial cuando se tiene contemplado un diagnóstico de sarcoidosis, siempre se considerará una posible berilirosis crónica.

#### OTROS POLVOS INORGÁNICOS

La mayor parte de los polvos inorgánicos descritos hasta ahora tienen una relación con la producción de manchas de polvo o cambios fibróticos intersticiales en el pulmón. Otros polvos inorgánicos y orgánicos (véase categorías

en el cuadro 250-1), así como algunos de los polvos previamente descritos, guardan relación con la hipersecreción crónica de moco (bronquitis crónica), con o sin reducción de las tasas de flujo exhalatorio. El tabaquismo de cigarrillos es la principal causa de estos trastornos y todo esfuerzo por atribuir algún componente de la enfermedad a las exposiciones ocupacionales y ambientales debe tomar en cuenta el tabaquismo de cigarrillos. La mayoría de los estudios sugieren un efecto aditivo de la exposición al polvo y al tabaquismo. El tipo de efecto del polvo irritante es similar al del humo del cigarrillo, lo que sugiere que la inflamación de las vías respiratorias de pequeño calibre es el sitio inicial de la respuesta patológica en esos casos y la exposición persistente llevará a una bronquitis crónica y neumopatía obstructiva crónica.

## POLVOS ORGÁNICOS

Algunas enfermedades específicas asociadas a polvos orgánicos se estudian con detalle en el capítulo del asma (cap. 248) y en el de la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249). Muchas de estas enfermedades tienen un nombre específico que depende de la circunstancia en que aparecen, por ejemplo, pulmón de granjero, enfermedad del trabajador de la malta o enfermedad del cultivador de hongos. Con frecuencia, la mejor demostración del diagnóstico es la relación temporal entre la aparición de los síntomas y la exposición. Se han separado tres grupos de enfermedades profesionales con el fin de comentarlos, porque representan a la mayor proporción de pacientes afectados por enfermedades producidas por los polvos orgánicos.

**Polvo de algodón (bisinosis).** Muchas personas están expuestas en su trabajo al algodón, fibra de lino o fibra de cáñamo en la producción de hilados para la fabricación de algodón, lino y cuerdas. Aunque esta exposición se centra en el algodón, la exposición al lino, al cáñamo y al yute produce el mismo síndrome aunque de menor grado.

La exposición tiene lugar durante todo el proceso de fabricación, pero es más marcada en los procedimientos de tratamiento del algodón antes de ser hilado, es decir, aireación, mezcla y cardado (estiramiento de las fibras). El riesgo de bisinosis está relacionado tanto con los niveles de polvo de algodón como de endotoxina en el medio de trabajo. Los intentos por controlar los niveles de polvo por medio el empleo de campanas de extracción, incrementos generales en la ventilación y procedimientos de humidificación en algunas circunstancias, han tenido mucho éxito. Sin embargo, al parecer es necesario utilizar equipo de protección respiratoria durante determinadas actividades para evitar que los obreros queden expuestos a niveles de polvo de algodón que sobrepasan el nivel de exposición permisible actualmente en Estados Unidos.

La bisinosis se caracteriza clínicamente por la aparición ocasional (estadio precoz) y luego regular (estadio avanzado) de opresión torácica hacia el final del primer día de la semana laboral (síndrome de "opresión torácica de los lunes"). En estudios epidemiológicos y dependiendo del grado de exposición a través del aire de la sala de cardado, hasta 80% de los empleados pueden mostrar una significativa reducción del FEV<sub>1</sub> durante la jornada del lunes.

Al principio, los síntomas no reaparecen en los días de la semana siguientes. Sin embargo, en el 10 a 25% de los trabajadores la enfermedad se hace progresiva, con aparición o persistencia de la opresión torácica durante toda la semana. Al cabo de más de 10 años de exposición, los trabajadores con síntomas recurrentes tienen con mayor frecuencia un patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar. Los mayores grados de afección se dan en los fumadores.

La reducción de la exposición al polvo reviste primordial importancia para el tratamiento de la bisinosis. A todos los obreros con síntomas persistentes o niveles de funcionamiento pulmonar reducidos en grado importante se les desplazará a zonas de menor riesgo de exposición. La *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) del gobierno de Estados Unidos obliga a la vigilancia constante de la función pulmonar en obreros expuestos a polvo de algodón, por medio del empleo de espirometría antes y después de los turnos de trabajo.

**Polvo de cereales.** Si bien en Estados Unidos no se conoce el número exacto de trabajadores en situación de riesgo, existen al menos 500 000 personas que trabajan en depósitos y más de dos millones de agricultores con riesgo potencial. La presentación de la enfermedad en los trabajadores de los silos con elevador o de los molinos de harina, es casi idéntica a la que acontece en los fumadores, es decir, los persistentes, hipersecreción mucosa, sibilancias y disnea de esfuerzo, así como disminución del FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) (cap. 246).

Las concentraciones de polvo en los silos con elevador varían considerablemente, pero parecen ser superiores a 10 000 pg/m<sup>3</sup>; alrededor de la tercera parte de las partículas tienen un peso dentro de los límites respirables. El efecto de la exposición al polvo de cereales es aditivo al del tabaco y cerca de 50% de los trabajadores fumadores presentan síntomas. Los no fumadores, aproximadamente la cuarta parte de los operadores de los silos con elevador tienen hipersecreción mucosa, lo que supone unas cinco veces más de lo que cabría esperar en los no fumadores no expuestos. Los obreros expuestos al polvo de grano y que fuman tienen más posibilidades de presentar deficiencias obstructivas en la ventilación en las pruebas de funcionamiento pulmonar. Al igual que en la bisinosis, la endotoxina es importante en la bronquitis crónica provocada por el polvo de grano y la neumopatía obstructiva crónica.

**Pulmón de granjero.** Este proceso se debe a la exposición a heno mohoso que contiene esporas de actinomicetos termófilos que producen una neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249). Existen pocos cálculos adecuados basados en los estudios de población sobre la frecuencia de este proceso en Estados Unidos. Sin embargo, en los granjeros de Gran Bretaña, la incidencia de la enfermedad oscila entre 10 y 50 por 1 000. La prevalencia varía dependiendo de las lluvias, que determinan la intensidad del crecimiento de los hongos y de las prácticas agrícolas en relación con el movimiento y apilamiento del heno.

El paciente con la forma aguda de la enfermedad presenta 4 a 8 h después de la exposición a fiebre, escalofríos, malestar general, tos y disnea sin sibilancias. Evidentemente, la historia de la exposición es esencial para distinguir la enfermedad de los síntomas similares que aparecen en la gripe o en la neumonía. En la forma crónica de la enfermedad, son importantes los antecedentes de crisis repetidas tras exposiciones similares, para distinguir este síndrome de otras causas de fibrosis local como, por ejemplo, sarcoidosis.

Una gran variedad de polvos orgánicos se asocian a neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249). En los pacientes que presentan este trastorno hay que investigar específica y cuidadosamente su profesión, sus aficiones y sus exposiciones domésticas que, en gran parte de los casos, revelan el origen de la sustancia causal.

## SUSTANCIAS QUÍMICAS TÓXICAS

La exposición a sustancias químicas tóxicas que afectan al pulmón suele producirse en forma de vapores y gases. Un accidente frecuente es aquel en el que la víctima es atrapada en un espacio cerrado en el que los gases se acumulan hasta niveles tóxicos. Además del efecto tóxico específico, la víctima suele sufrir el efecto de una anoxia importante y sostenida, que puede desempeñar un papel esencial en las posibilidades de recuperación.

El cuadro 250-2 reseña diversos tóxicos químicos que pueden producir reacciones pulmonares agudas, a veces con riesgo vital. Todas estas sustancias en concentraciones suficientes han demostrado, al menos en estudios con animales, que afectan a las vías respiratorias bajas y alteran la estructura alveolar, tanto en la exposición aguda como en la crónica. Algunas de ellas se pueden generar forma aguda en el ambiente (véase más adelante en este capítulo).

Los bomberos y las víctimas del fuego están sometidos al riesgo de la *inhalación de humo*, una causa numéricamente importante de insuficiencia cardiopulmonar aguda. La inhalación del humo mata a más individuos que las lesiones térmicas. La intoxicación por monóxido de carbono, con la consiguiente e importante hipoxemia, puede poner en riesgo la vida (cap. e35). Al valorar la inhalación de humo por las víctimas hay que considerar los materiales sintéticos (plásticos, poliuretanos) que liberan otras sustancias tóxicas al quemarse (como cianuro o ácido clorhídrico). Las víctimas pueden sufrir cierto grado de inflamación de las vías respiratorias inferiores, con o sin edema pulmonar.

La exposición a determinadas sustancias de bajo peso molecular y a reactivos que se utilizan en la fabricación de polímeros sintéticos, pinturas y recubrimientos (*disociantes* en poliuretanos; *aminas aromáticas* y *anhídridos ácidos* en las resinas) conllevan un alto riesgo de asma laboral. Si bien el asma laboral se manifiesta clínicamente como si hubiese ocurrido una sensibilización, hay escasos datos indicativos de que intervenga un mecanismo regulado por anticuerpo IgE. También se han descrito reacciones semejantes a la neumonitis por hipersensibilidad en los trabajadores expuestos a disociante y anhídrido de ácido.

Los fluoropolímeros, como el teflón, que a temperaturas normales no producen reacción, al calentarse se volatizan. Las sustancias inhaladas ocasionan un síndrome característico de fiebre, escalofríos, malestar o en ocasiones sibilancias leves que llevan al diagnóstico de *fiebre por emanaciones de polímero*. Un síndrome seudogripal similar que cede espontáneamente (*fiebre por emanaciones de metales*) se debe a la exposición aguda a emanaciones o humo que

Sustancia(s)	Algunas exposiciones a contaminantes	Efectos agudos por la exposición en alto grado o accidental	Efectos crónicos de la exposición relativamente baja
Ácido, emanaciones de: H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , HNO <sub>3</sub>	Manufactura de fertilizantes, compuestos orgánicos clorados, colorantes, explosivos, productos de hule, grabado de metal, plásticos	Irritación de mucosa, seguida de neumonitis química 2-3 días después	Indicios de reducción leve en la función pulmonar en niños con exposición residencial de por vida a altos niveles; se desconoce su importancia clínica
Acroleína y otros aldehidos	Productos secundarios de plásticos quemados, maderas, humo de tabaco	Irritante de mucosa, disminución en la función pulmonar	Mutágeno en los animales, no se dispone de datos humanos
Aluros y sales de ácido (Cl, Br, F)	Blanqueamiento en la industria de pulpa, papel, textil; manufactura de compuestos químicos; caucho sintético, plásticos, desinfectorante, combustible de cohetes, gasolina	Irritación de mucosas, edema pulmonar; reducción de la FVC 1-2 años después de la exposición	Sequedad de las mucosas, epistaxis, fluorosis dental, traqueobronquitis
Amoniaco	Refrigeración; refinería de petróleo; manufactura de fertilizantes, explosivos, plásticos y otras sustancias químicas	Igual que para los humos de ácido	Bronquitis crónica
Anhídridos	Manufactura de esteres de resina, resinas de poliéster, adhesivos termoactivados	Irritación nasal, tos	Asma, bronquitis crónica, neumonitis por hipersensibilidad COPD
Cadmio, humos de	Fundición, soldadura, producción de baterías	Irritante de mucosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neoplasias malignas en una especie; no se dispone de datos en seres humanos
Formaldehído	Fabricación de resinas, cueros, caucho, metales y maderas; trabajadores de laboratorio, embalsamadores; emisión de aislamiento de espuma de uretano	Igual que para los humos de ácido	
Fosgeno	Compuestos orgánicos, metalurgia, volatilización de compuestos que contienen cloro	Aparición tardía de bronquiolitis y edema pulmonar	Bronquitis crónica
Hidrógeno, sulfuro de	Productos secundarios de muchos procesos industriales, aceite, otros procesos y almacenamiento de petróleo	Aumento en la frecuencia respiratoria seguido de paro respiratorio, addosis láctica, edema pulmonar y defunción	Irritación conjuntival, bronquitis crónica, neumonitis recidivante
Isocianatos (TDI, HDI, MDI)	Producción de espumas de poliuretano, plásticos, adhesivos, recubrimiento de superficies	Irritación de la mucosa, disnea, tos, sibilancias, edema pulmonar	Irritación respiratoria alta, tos, asma, alveolitis alérgica
Nitrógeno, dióxido de	Ensilaaje, grabado de metal, explosivos, combustibles de cohetes, soldadura, producto secundario de combustibles fósiles quemados	Tos, disnea, edema pulmonar deben retardarse 4-12 h; posible resultado de exposición aguda; bronquiolitis obliterante en 2-6 semanas	Enfisema en animales, ¿bronquitis crónica relacionada con una merma en la función pulmonar en niños con exposición residual constante?, se desconoce su importancia clínica
Ozono	Soldadura de arco, blanqueamiento con harinas, desodorización, emisiones de equipo de fotocopiado, contaminantes de aire fotoquímicos	Mucosa intacta, hemorragia y edema pulmonar, disminución transitoria de la función pulmonar en niños y adultos y mayor hospitalización con exposición a niebla de verano	Irritación ocular crónica y exceso leve en la mortalidad cardiopulmonar en individuos susceptibles
Sulfuro, dióxido de	Manufactura de ácido sulfúrico, blanqueadores, recubrimiento de metales no ferrosos, procesamiento de alimento, refrigerantes, quemadura de combustibles fósiles, industria de la pulpa de madera	Irritante de mucosas, epistaxis	¿Bronquitis crónica?

contiene óxido de cinc. El síndrome comienza varias horas después del trabajo y se resuelve en un lapso de 24 h, para reanudarse con la exposición repetida. La soldadura de acero galvanizado es la exposición a contaminante más frecuente que origina fiebre por emanaciones de metales.

Otras dos sustancias se han relacionado recientemente con neumopatía intersticial potencialmente grave. La exposición en el trabajo al mechón de nailon ha desencadenado una bronquiolitis linfocítica y los obreros expuestos al diacetilo que se utiliza para producir saborizante de "mantequilla" en la manufactura de palomitas de maíz para hornos de microondas han desarrollado bronquiolitis obliterativa (cap. 255).

**Desastre del World Trade Center.** Una consecuencia del ataque terrorista al *World Trade Center* (WTC) el 11 de septiembre de 2001 fue la exposición relativamente intensa de un gran número de bomberos y otros rescatadores al polvo que se generó por el colapso de los edificios. La vigilancia ambiental y la caracterización química del polvo del WTC revelaron una gran variedad de componentes potencialmente tóxicos, aunque la mayor parte del polvo era cemento pulverizado. Tal vez debido a la gran alcalinidad del polvo del WTC, se produjo un grado importante de accesos de tos, sibilancias y flemas en los bomberos y las cuadrillas de limpieza. También se presentaron nuevos síndromes de tos y sibilancias en residentes locales. El seguimiento longitudinal inicial de los bomberos de Nueva York sugiere que la exposición más intensa al polvo del WTC se acompañó de una declinación acelerada en el funcionamiento pulmonar.

#### CARCINÓGENOS RESPIRATORIOS AMBIENTALES

Además de las exposiciones al asbesto, la exposición a otros contaminantes ambientales en el trabajo relacionados con carcinógenos respiratorios demostrados o sospechados incluyen acrilonitrilo, compuestos de arsénico, berrílio, bis(clorometilo)éter, cromo (hexavalente), formaldehído (nasal), aceite de isopropilo (senos paranasales), gas mostaza, los diversos minerales que se utilizan para producir níquel puro, hidrocarburos poliaromáticos (emisiones de hornos de cocaína y humos de diesel), tabaquismo secundario, sílice (tanto en las minas como en el procesamiento), talco (posible contaminación con asbesto en minas y molinos), vinilo cloruro (sarcoma), madera (solamente cáncer nasal) y uranio. La incidencia de un número excesivo de cánceres en los mineros del uranio hace pensar en la posibilidad de que exista un gran número de trabajadores en situación de riesgo, en virtud de una exposición a riesgos similares por la radiación. Esto comprende no sólo a los que trabajan en el procesamiento del uranio, sino también a los trabajadores de minas subterráneas donde puede haber emisión de radón en las formaciones rocosas.

#### VALORACIÓN DE LA INVALIDEZ

Los pacientes con neumopatía tienen dificultades para seguir trabajando en sus empleos actuales a causa de los síntomas respiratorios. Esos pacientes a menudo buscan asistencia de sus médicos para lograr la compensación por la pérdida de los ingresos. El término *invalidez* se utiliza para describir la disminución en la capacidad de trabajo a consecuencia de los efectos de un

trastorno médico. Los médicos por lo general deben valorar las disfunciones fisiológicas, o *alteraciones*, pero la calificación de la invalidez también implica factores no médicos como el grado de formación y la capacidad del individuo para obtener trabajo. El esquema de calificación de la invalidez difiere según el organismo que otorga la compensación. Por ejemplo, la Administración de la Seguridad Social de Estados Unidos exige que un individuo no pueda efectuar algún tipo de trabajo (es decir, invalidez *total*) para que pueda recibir pagos como restitución de ingreso. Muchos sistemas de compensación de los trabajadores en las entidades federativas permiten pagos por invalidez *parcial*. En el esquema de la Seguridad Social no se efectúa una determinación de la causa, en tanto que en los sistemas de compensación de los trabajadores debe establecerse la relación con el trabajo.

Con frecuencia la necesidad de valorar la invalidez surge debido a la manifestación de disnea por parte del paciente. Es importante recordar que la disnea puede deberse a enfermedades cardíacas, hematológicas o neuromusculares además de las respiratorias. Para la invalidez respiratoria se utilizan pruebas de funcionamiento pulmonar en reposo (espirometría y capacidad de difusión) como la herramienta de valoración inicial y se emplean las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (para valorar el consumo máximo de oxígeno) cuando los resultados de las pruebas en reposo no se correlacionan con los síntomas del paciente. El desafío con metacolina (para valorar la reactividad de las vías respiratorias) también es útil en pacientes asmáticos que tienen una espirometría normal al evaluarse. Algunos organismos de compensación (p. ej., la Seguridad Social) han proscrito los esquemas de clasificación de la invalidez con base en los resultados de las pruebas de funcionamiento pulmonar. Cuando no se proscribe un esquema específico, se utilizarán los Lineamientos de la Asociación Médica Norteamericana.

Para valorar la relación con la exposición al trabajo es necesario investigar con detalle los antecedentes de trabajo, según se describió con anterioridad en este capítulo. En ocasiones, al igual que con algunos casos de sospecha de asma laboral, se requiere la prueba con la sustancia putativa en el entorno de trabajo y determinaciones repetidas del funcionamiento pulmonar.

cu  
rorp  
cu  
"o  
cu  
qj  
oca  
o

## EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES GENERALES

### CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL EXTERIOR

En 1971, el gobierno de Estados Unidos estableció normas nacionales de calidad de aire para diversos contaminantes que se consideraba intervenían en un exceso de enfermedades cardiorrespiratorias. Se cuenta con normas primarias reguladas por la *Environmental Protection Agency* (EPA) designadas para proteger la salud pública con un margen adecuado de seguridad en lo referente a dióxido de sulfuro, partículas de materia, dióxido de nitrógeno, ozono, plomo y monóxido de carbono. Las normas para cada uno de estos contaminantes se actualizan con regularidad a través de un proceso de análisis extenso realizado por la EPA. (Véase detalles sobre las normas actuales en: <http://www.epa.gov/air/criteria.html>.)

Los contaminantes se generan por fuentes fijas (centrales eléctricas y complejos industriales) y móviles (automóviles) y ninguno de ellos aparece de forma aislada. Además, los contaminantes pueden cambiar por reacción química después de su emisión. Por ejemplo, las sustancias reductoras, como el dióxido de azufre y las partículas sólidas de las centrales térmicas, pueden reaccionar en el aire, formándose sulfatos ácidos y aerosoles, precursores de la lluvia acida que puede transportarse a grandes distancias en la atmósfera. Las sustancias oxidantes, como el óxido de nitrógeno y los oxidantes del escape de los automóviles, pueden reaccionar con la luz solar y producir ozono. Aunque originalmente era un problema limitado al suroeste de Estados Unidos, en los últimos años, al menos durante el verano, pueden haber existido niveles elevados de ozono y aerosoles ácidos en todo el territorio de Estados Unidos. En extensos estudios de la población se han documentado los efectos agudos y crónicos de la exposición a estos contaminantes.

Los síntomas y las enfermedades relacionadas con la contaminación del aire son los mismos que los trastornos que suelen relacionarse con el tabaquismo de cigarrillos. Además, las enfermedades respiratorias en la infancia se han relacionado con la exposición crónica a niveles de gases y partículas respirables relacionadas con el tránsito sólo modestamente elevado. Múltiples estudios de series de tiempo con base en la población en las ciudades han demostrado un exceso de mortalidad y de hospitalizaciones por causas cardiopulmonares. Además, los estudios de cohorte en los que se han comparado ciudades que tienen concentraciones relativamente elevadas y de exposición a partículas contaminantes con comunidades menos contaminadas, sugieren un exceso de morbilidad y mortalidad por trastornos cardiorrespiratorios en residentes que radican por períodos prolongados en las primeras. Estas observaciones han dado lugar a que se emitan normas más

estrictas para la calidad del aire ambiental en Estados Unidos respecto a las partículas sólidas y a que se dé más importancia a hacer públicas alertas de contaminación para fomentar que los individuos con alteraciones cardiopulmonares importantes permanezcan en interiores durante episodios de gran contaminación.

## EXPOSICIÓN EN INTERIORES

Es necesario considerar el humo del tabaco ambiental (cap. 390), el gas radón, al humo de madera y otras sustancias biológicas generadas en interiores. Diversos estudios han demostrado que la cantidad de partículas respirables en una casa es directamente proporcional al número de fumadores de cigarrillos que viven en la misma. Se han observado más casos de prevalencia de enfermedades respiratorias y niveles reducidos de funcionamiento pulmonar determinados con espirometría simple en niños de padres que fuman. Algunos metaanálisis recientes del cáncer pulmonar y de enfermedades cardiopulmonares, en los que se combinan datos de los mejores estudios sobre exposición ambiental al humo del tabaco, sugieren un incremento de aproximadamente 25% en el riesgo relativo de cada trastorno, aun después del ajuste para los factores potenciales importantes que confunden.

Se piensa que el *gas radón* es un factor de riesgo de cáncer de pulmón. El producto principal del radón (radón-222) es un gas que procede de la serie de desintegración del uranio-238, siendo el precursor inmediato el radio-226. La cantidad de radio en los materiales de la tierra determina la cantidad de gas radón que será emitido. Las concentraciones en el exterior son triviales. Los niveles en interiores dependen de la ventilación y del tamaño del espacio en el que se emite el gas. Puede haber niveles asociados a un exceso de cáncer de pulmón hasta en 10% de los hogares en Estados Unidos. Cuando residen fumadores en el domicilio, el problema potencial es aún mayor, ya que el tamaño de las moléculas de radón les permite unirse con facilidad a las partículas de humo inhaladas. Por fortuna, existen medios técnicos para determinar y reducir los niveles de la exposición al radón.

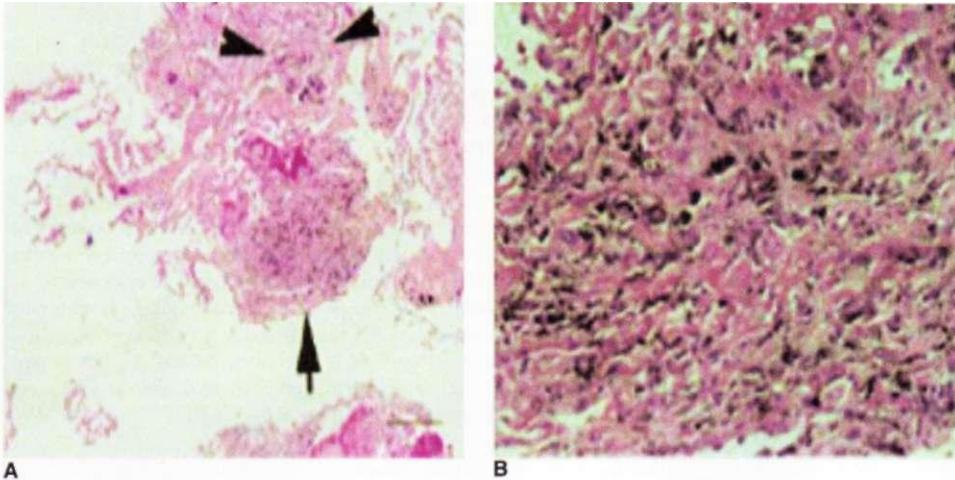
Otras exposiciones en interiores que se vinculan con un mayor riesgo de atopia y asma, son las inducidas por el antígeno de las cucarachas, los ácaros del polvo y la caspa de los animales. El formaldehído, los perfumes y las partículas de látex constituyen otros productos químicos domésticos. Las reacciones inespecíficas relacionadas con el "síndrome de edificación sellada", en el que no se ha implicado a una sustancia específica, han consistido en gran diversidad de quejas, entre ellas síntomas respiratorios, que se alivian solamente al evitar quedar expuesto a la instalación implicada. La importancia del "olfato" o de otros estímulos sensitivos en la inducción de estas respuestas psicológicas o físicas potencialmente incapacitante no se conoce, ni tampoco las consecuencias a largo plazo de estas exposiciones ambientales.

## PUERTA DE ENTRADA

El pulmón es una puerta de entrada primaria al organismo para diversas sustancias tóxicas que afectan a otros sistemas orgánicos. Por ejemplo, es la ruta de entrada del benceno (médula ósea), disulfuro de carbono (aparato cardiovascular y sistema nervioso), cadmio (riñón) y mercurio (riñón, sistema nervioso central). Por tanto, es importante considerarlos como posibles sustancias ambientales inhaladas en cualquier enfermedad de origen incierto. Dicha consideración a veces puede proporcionar la clave de una causa externa específica, responsable de un proceso que de otra forma se hubiese considerado "idiopático".

**Consideraciones generales.** La exposición en interiores al *humo de biomasa* (madera, estiércol, residuos de cosecha, carbón) se estimó que produce 2.7% de la pérdida de años-vida ajustados para la invalidez (*disability adjusted life-years*, DALY) en todo el mundo, debido a infecciones agudas de la porción inferior de las vías respiratorias en niños y neumopatía obstructiva crónica y cáncer pulmonar en las mujeres. Esta prevalencia de la enfermedad ubica a la exposición al humo de biomasa en interiores como el segundo riesgo ambiental principal para las alteraciones en la salud, justo después de las deficiencias de agua, sanidad e higiene y es 3.5 tantos más alta que la carga atribuida a la contaminación del aire en exteriores.

Más de la mitad de la población del mundo utiliza combustible de biomasa para cocinar, calentar u hornear. Esto ocurre de manera predominante en áreas rurales de los países en vías de desarrollo. Dado que muchas familias queman combustible de biomasa en hornos abiertos, que son muy inefficientes y dentro de hogares con ventilación deficiente, las mujeres y los niños pequeños están expuestos diariamente a altos niveles de humo. En estos hogares se



**FIGURA 250-4.** Características histopatológicas de la neumopatía intersticial provocada por humo de biomasa. **A.** Se observa la acumulación de pigmento antracítico en los tabiques alveolares (*puntas de flecha*) y en una mancha de polvo pigmentado (*flecha única*). **B.** Una microfotografía de gran resolución contiene una mezcla de fibroblastos y macrófagos impregnados de carbón.

ha comunicado que los niveles medios en 24 h de partículas de materia fina, un componente del humo de biomasa, son de dos a 30 veces más elevados que las Normas Nacionales de Calidad del Aire Ambiental establecidas por la EPA de Estados Unidos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una y otra vez relaciones entre la exposición al humo de biomasa y la bronquitis crónica y la neumopatía obstructiva crónica, con cocientes de probabilidades que fluctúan entre 3 y 10 y que aumentan conforme se prolongan las exposiciones. Además de la exposición ocupacional común al humo de biomasa de las mujeres de los países en vías de desarrollo, los varones de tales países también pueden tener exposición laboral. Debido al aumento de la migración desde los países en vías de desarrollo hacia Estados Unidos, deben tenerse en cuenta los efectos respiratorios crónicos de la exposición al humo de biomasa, que también incluyen neumopatía intersticial (fig. 250-4).

## LECTURAS ADICIONALES

- BALMES JR et al: ATS Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167:787, 2003
- CASTRANOVA V, VALLYATHAN V: Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect* 108 (Suppl 4):675, 2000
- CHEN TM et al: Outdoor air pollution: Overview and historical perspective. *Am J Med Sci* 333:230, 2007
- DIAZ JV et al: A case of wood smoke-related pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 114:759, 2006
- D'MANNETJE A et al: Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. *Occup Environ Med* 59:723, 2002
- EKICI A et al: Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 99:93, 2005
- FONTENOT AP, MAIER LA: Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. *Trends Immunol* 26:543, 2005
- KUSAKA Y et al (eds): *International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases*. Tokyo, New York, Springer, 2005, 145
- LANDRIGAN PJ et al: Health and environmental consequences of the World Trade Center disaster. *Environ Health Perspect* 112:731, 2004
- NEWMAN LS et al: Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: A longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med* 171:54, 2005
- O'REILLY KM et al: Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician* 75:683, 2007
- POPE CA III et al: Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: Epidemiological evidence of general patho-physiological pathways of disease. *Circulation* 109:71, 2004

## 251 Neumonía

Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

### DEFINICIÓN

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. Esta enfermedad, a pesar de ser una causa de morbilidad y mortalidad importante, a menudo se le diagnostica y trata de modo equivocado y no se le valoría en su verdadera frecuencia. Anteriormente se clasificaba en forma típica, dentro de tres variantes: como una infección adquirida en la comunidad, en un hospital o vinculada con el uso de un respirador. En los últimos 10 a 20 años, no obstante, se observado que las personas que acuden por primera vez a un hospital están infectadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos (*multidrug-resistant*, MDR), que en épocas pasadas causaban la neumonía de origen nosocomial. Entre los factores que explican este fenómeno están la obtención y el empleo indiscriminado de antibióticos orales potentes; la transferencia más temprana de individuos desde hospitales de cuidados intensivos a su hogar o diversas instalaciones con atención menos intensiva; empleo cada vez más amplio de antibioticoterapia IV extrahospitalaria; el envejecimiento general de la población y terapias inmunomoduladoras más extensas. La participación de estos patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR) ha obligado a revisar el sistema de clasificación que se asignaba a la neumonía, de esta manera: la de origen extrahospitalario (*community-acquired pneumonia*, CAP) y la vinculada con técnicas asis-

tenciales (*health care-associated pneumonia*, HCAP) y entre las subategorías de esta última están las de tipo nosocomial (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) y la vinculada con el uso de respiradores (*ventilator-acquired pneumonia*, VAP). Los trastornos relacionados con HCAP y los posibles patógenos se incluyen en el cuadro 251-1.

El nuevo sistema de clasificación ha sido útil para diseñar estrategias con el uso empírico de antibióticos, pero tiene algunas desventajas. Por ejemplo, no todos los patógenos MDR están vinculados a todos los factores de riesgo (cuadro 251-1). Por esto, el sistema constituye una selección de múltiples factores

**CUADRO 251-1 SITUACIONES CLÍNICAS QUE SUELEN OCASIONAR NEUMONÍA DE ORIGEN ASISTENCIAL Y PATÓGENOS POSIBLES**

Situación anormal	MRS A	Pseudomonas aeruginosa	Especies de Acinetobacter	Enterobacteriaceae MDR
Hospitalización por 48 h o más	X	X	X	X
Hospitalización durante 2 días o más en los 3 meses anteriores	X	X	X	X
Vivir en un asilo de ancianos o en una instalación de extensión hospitalaria	X	X	X •	X
Antibioticoterapia en los 90 días anteriores			X	X
Diálisis por largo tiempo	X			
Venoclisis en el hogar (terapia de infusión)	X			
Cuidado de heridas en el hogar	X			
Miembro de la familia con infección por gérmenes MDR	X			X

*Nota:* MDR, cepa resistente a múltiples fármacos; MRS A, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

de riesgo y hay que considerar individualmente a cada paciente. Por ejemplo, el peligro de infección por patógenos MDR en una persona con demencia senil internada en un asilo y que puede vestirse de manera independiente, caminar y comer, es totalmente distinto del peligro al que se expone otra persona que está en estado vegetativo crónico con una traqueostomía y que tiene una sonda percutánea para su alimentación. Además, los factores de riesgo de infección por gérmenes MDR no eliminan la posibilidad de neumonía por los patógenos CAP usuales.

Este capítulo trata sobre la neumonía en pacientes que no están considerados como inmunodeficientes. La neumonía en pacientes inmunodeficientes se expone en otros capítulos, entre ellos 82, 126 y 182.

## FISIOPATOLOGÍA

La neumonía es consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos desencadenada por el hospedador. Los microorganismos llegan a las vías respiratorias bajas, en varias formas. La más frecuente es la aspiración desde la orofaringe. Durante el sueño a menudo la persona aspira volúmenes pequeños de material faríngeo (especialmente en el anciano) y en quienes tienen disminución de la conciencia. Muchos patógenos son inhalados en la forma de gotitas contaminadas. En algunas ocasiones la neumonía surge por propagación hematogena (p. ej., de endocarditis tricuspidal) o por extensión contigua desde los espacios pleural o mediastínico infectados.

Los factores mecánicos son de importancia decisiva en las defensas del hospedador. Las vibras y los cornetes de las vías nasales capturan las grandes partículas inhaladas antes de que alcancen la porción baja de las vías respiratorias y las ramificaciones del árbol traqueobronquial atrapan las partículas en el epitelio de revestimiento, en donde, por mecanismos de eliminación o limpieza mucociliar y por factores antibacterianos locales, el patógeno es eliminado o destruido. El reflejo nauseoso y el mecanismo de los brindan protección decisiva contra la broncoaspiración. Además, la flora normal que se adhiere a las células mucosas de la orofaringe, cuyos componentes son muy constantes, impide que las bacterias patógenas se adhieran a la superficie y así se reduzca el peligro de neumonía causada por los demás microorganismos.

Cuando estas barreras son sobrecargadas o si los microorganismos tienen la pequeñez suficiente para llegar a los alvéolos por inhalación, los macrófagos alveolares tienen extraordinaria eficiencia para eliminarlos y destruirlos. Los macrófagos son auxiliados por las proteínas locales (proteínas A y D de la sustancia tensioactiva) que poseen propiedades opsonizantes propias y actividad antibacteriana o antivírica. Los patógenos, después de engullidos (incluso si no son destruidos por los macrófagos), son eliminados por la capa mucociliar en dirección ascendente o por los linfáticos y dejan de constituir un problema infectante. Sólo cuando es rebasada la capacidad de los macrófagos alveolares para fagocitar o destruir los microorganismos, se manifiesta la neumonía clínica. En este caso, los macrófagos desencadenan una respuesta inflamatoria para reforzar las defensas de la zona baja de las vías respiratorias. Esta respuesta inflamatoria del hospedador y no la proliferación de los microorganismos, es el factor que desencadena el síndrome clínico de neumonía. La liberación de mediadores de inflamación como interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) ocasionan fiebre. Las quimiocinas, como IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos, estimulan la liberación de neutrófilos, que son atraídos al pulmón y así surge la leucocitosis periférica y aumentan las secreciones purulentas. Los mediadores de inflamación liberados por macrófagos y los neutrófilos recién reclutados, crean una fuga alveolocapilar equivalente a la que aparece en el síndrome de disnea aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), aunque en la neumonía esta fuga está localizada (cuando menos al inicio). Incluso los eritrocitos cruzan la membrana alveolocapilar y, como consecuencia, hay hemoptisis. La fuga capilar se manifiesta en las radiografías por la imagen de un infiltrado y en la exploración, por estertores que se perciben en la auscultación y la sobrecarga capilar ocasiona hipoxemia. Aún más, algunas bacterias patógenas al parecer interfieren en la vasoconstricción de origen hipóxico que normalmente surgió cuando los alvéolos están llenos de líquido, interferencia que puede ocasionar hipoxemia profunda. El mayor impulso respiratorio en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) causa alcalosis respiratoria. La disminución del volumen y la distensibilidad pulmonares por la fuga capilar, la hipoxemia, la intensificación del impulso respiratorio, el mayor volumen de secreciones y a veces el broncoespasmo por la propia infección, culminan en disnea y si es grave, los cambios en la mecánica pulmonar que son consecuencia de disminuciones en uno y otro parámetros (volumen y distensibilidad) y la desviación intrapulmonar de sangre podrán ocasionar la muerte del enfermo.

## PATOLOGÍA

La neumonía clásica pasa por una serie de cambios histopatológicos. La fase inicial es de *edema* por la presencia de exudado proteináceo y a menudo bacterias en los alvéolos. Esta fase rara vez se identifica en autopsias o por medios clínicos, porque inmediatamente es seguida de la llamada fase de *hepatización roja*. La presencia de eritrocitos en el exudado intraalveolar celular es la que da a esta fase su nombre, pero también existen neutrófilos, que son importantes en las defensas del hospedador. A veces se identifican bacterias en cultivos de muestras alveolares reunidas durante esta fase. En la tercera fase, de *hepatización gris*, no se advierte extravasación de nuevos eritrocitos y los que estaban presentes sufren lisis y degradación. La célula predominante es el neutrófilo, abundan depósitos de fibrina y han desaparecido las bacterias. La fase anterior corresponde a la contención satisfactoria de la infección, es decir, el organismo la circunscribe y así mejora el intercambio de gases. En la fase final, la *resolución*, el macrófago es la célula dominante en el espacio alveolar y han sido eliminados los restos de neutrófilos, bacterias y fibrina y también ha cedido la respuesta inflamatoria.

Estas fases son válidas particularmente en la neumonía neumocócica y quizás no se observen en los cuadros inflamatorios de cualquier origen, en particular las neumonías por virus o *Pneumocystis*. En VAP, antes de que en las radiografías se identifique un infiltrado, puede surgir bronquiolitis respiratoria. Debido al mecanismo de microaspiración se advierte una enfermedad bronconeumónica con mayor frecuencia en las neumonías de origen nosocomial, en tanto que en la CAP bacteriana es más común una distribución lobular. A pesar de la imagen radiográfica, las neumonías víricas y por *Pneumocystis* representan más bien un ataque alveolar y no intersticial.

## NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

### CAUSAS

La lista extensa de posibles microorganismos causales en CAP incluyen bacterias, hongos, virus y protozoos. Entre los patógenos de identificación reciente están los virus hanta, los metaneumovirus, los Coronavirus que ocasionan el síndrome respiratorio agudo y grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) y cepas de origen comunitario de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA). Sin embargo, muchos de los casos de CAP son causados por unos cuantos patógenos (cuadro 251-2). El germen más común es *Streptococcus pneumoniae*, pero también hay que pensar en otros microorganismos dentro de los factores de riesgo y la gravedad del trastorno en el paciente. En muchos casos es más útil orientarse hacia las posibles causas y pensar en patógenos bacterianos "típicos" o gérmenes "atípicos". En la primera categoría están incluidos *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y en algunos cuantos pacientes *S. aureus* y bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los microorganismos "atípicos" están *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y especies de *Legionella* así como virus neumotrópicos como los de influenza, adenovirus y virus sincitiales respiratorios (*respiratory syncytial viruses*, RSV). Algunos datos sugieren que los virus pueden ocasionar incluso 18% de los casos de CAP que obligan a la hospitalización del paciente. Es imposible cultivar con los medios habituales los microorganismos atípicos y tampoco se les identifica con la tinción de Gram. La frecuencia e importancia del ataque de patógenos atípicos como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en sujetos ambulatorios y de *Legionella* en pacientes hospitalizados, tiene enorme trascendencia en el tratamiento. Estos microorganismos son resistentes intrínsecamente a todos los lactámicos beta y es importante en estos casos utilizar un macrólido, una fluoroquinolona o una tetraciclina. En cerca de 10 a 15% de los casos de CAP de tipo polimicro-

**CUADRO 251-2 CAUSAS MICROBIANAS DE NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO, SEGÚN EL SITIO DE ATENCIÓN CLÍNICA**

Pacientes hospitalizados		
Pacientes ambulatorios	Fuera de ICU	ICU
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Especies de <i>Legionella</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	Bacilos gramnegativos
<b>Virus respiratorios*</b>	<b>Especies de <i>Legionella</i></b>	<i>H. influenzae</i>
		<b>Virus respiratorios*</b>

**Nota:** los microorganismos se señalan en orden descendente de frecuencia. ICU, unidad de cuidados intensivos.

\*Virus de influenza A y B, adenovirus, virus sincitial respiratorio y virus de parainfluenza.

**CUADRO 251-3 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS QUE SUGIEREN CAUSAS POSIBLES DE LA NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO**

Factor	Patógenos posibles
<b>Alcoholismo</b>	<i>Staphylococcus pneumoniae</i> , anaerobios de la boca, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , especies de <i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>COPD, tabaquismo o ambos</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Legionella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<b>Neumopatía estructural (p. ej., bronquiectasía)</b>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Demencia senil, accidente vascular cerebral y disminución del nivel de conciencia</b>	<b>Anaerobios de la boca, bacterias entéricas gramnegativas</b>
<b>Abceso pulmonar</b>	<b>CA-MRSA, aerobios de la boca, hongos endémicos, <i>M. tuberculosis</i>, bacterias atípicas</b>
<b>Viajes a los valles fluviales de Ohio o San Lorenzo</b>	<i>Histoplasmosis capsulatum</i>
<b>Viajes a los estados de la zona suroccidental de Estados Unidos</b>	<b>Hantavirus, especies de <i>Coccidioides</i></b>
<b>Viaje al sudeste asiático</b>	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , virus de influenza aviar
<b>Ocupación de un hotel o viaje en un crucero en las 2 semanas anteriores</b>	Especies de <i>Legionella</i>
<b>Presencia de influenza local</b>	<b>Virus de influenza, <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i></b>
<b>Exposición a murciélagos o pájaros</b>	<i>H. capsulatum</i>
<b>Exposición a pájaros</b>	<i>Chlamydophila psittaci</i>
<b>Exposición a conejos</b>	<i>Francisella tularensis</i>
<b>Exposición a ovejas, cabras y gatas parturientes</b>	<i>Coxiella burnetii</i>

**Nota:** CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, de origen comunitario; COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*).

crobiano, dentro de los mecanismos etiológicos se observa una combinación de patógenos típicos y atípicos.

Los anaerobios intervienen de forma importante sólo cuando se produjo un episodio de broncoaspiración días o semanas antes del episodio inicial de neumonía. El principal factor de riesgo es la combinación de las vías respiratorias indefensas (individuos que han ingerido excesivamente alcohol o drogas o han tenido convulsiones) o también gingivitis significativa. Las neumonías por anaerobios suelen ser complicadas por la formación de abscesos y empíemas o derrames paraneumónicos significativos.

La neumonía por *S. aureus* es un trastorno que, tal como se sabe en detalle, complica la infección por influenza. Sin embargo, en fecha reciente se ha señalado que cepas de MRSA son las causas de CAP. Esta entidad aún no es muy frecuente, pero los clínicos deben estar conscientes de sus consecuencias que a veces son graves, como la neumonía necrosante. Dos factores importantes han ocasionado el problema: la propagación de MRSA desde el interior de los hospitales a un medio comunitario y la aparición de cepas genéticamente diferentes de MRSA, en la comunidad. Las cepas nuevas de MRSA de origen comunitario (*community-acquired MRSA*, CA-MRSA) han infectado a personas sanas sin relación con servicios asistenciales.

Por desgracia, a pesar de la obtención cuidadosa de datos por interrogatorio y exploración física, así como la práctica de estudios radiográficos sistemáticos, suele ser imposible prever cual patógeno intervendrá, con certeza, en algún caso de CAP; en más de la mitad de los casos nunca se identifica la causa específica. A pesar de ello es importante pensar en factores epidemiológicos y de riesgo, que podrían orientar hacia la identidad de algunos patógenos (cuadro 251-3).

#### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos, aproximadamente 80% de los cuatro millones de casos de CAP que ocurren cada año, son tratados fuera de hospitales y 20%, en promedio, dentro de nosocomios. La CAP ocasiona más de 600 000 hospitalizaciones, 64 millones de días de restricción laboral y 45 000 fallecimientos cada año. El costo global anual que genera CAP, según estimaciones es de 9 000 a 10 000 millones de dólares (estadounidenses). Las cifras de incidencia alcanzan su máximo en personas de muy corta edad o en las muy ancianas. La cifra anual global en Estados Unidos es de 12 casos por 1 000 personas, pero llega hasta 12 a 18 casos por 1 000, en niños menores de cuatro años y a 20 por 1 000 en personas mayores de 60 años.

Los factores de riesgo de que surja CAP, en términos generales y los correspondientes a la neumonía neumocócica en particular, tienen trascendencia en los regímenes terapéuticos. Los factores de riesgo de CAP comprenden alcoholismo, asma, inmunosupresión, hospitalización y tener 70 años o más, en comparación contra 60 a 69 años. Los factores de riesgo de que surja neumonía neumocócica comprenden demencia senil, cuadros convulsivos, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, alcoholismo, tabaquismo, neumopatía obstructiva crónica e infección por VIH. Existe mayor posibilidad de que surja infección por CA-MRSA en estadounidenses nativos, jóvenes sin hogar, varones homosexuales, residentes de prisiones, reclutas militares, niños en guarderías y deportistas como los dedicados a la lucha grecorromana. Las enterobacteriaceas tienden a afectar a individuos que en fecha reciente fueron hospitalizados, sometidos a antibioticoterapia (que tuvieron ambos factores) o que muestran otras patologías, alcoholismo e insuficiencia cardiaca o renal. *R. aeruginosa* también infecta a estos pacientes y a los que tienen alguna neumopatía estructural grave. Algunos factores de riesgo para infección por *Legionella* son diabetes, cánceres hematológicos, neoplasias, nefropatía grave, infección por VIH, tabaquismo, sexo masculino y permanencia reciente en un hotel o en un crucero. (Habría que reclasificar como HCAP a muchos de los factores de riesgo en algunos casos que habían sido clasificados como CAP.)

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología inicial de CAP puede variar de indolente a fulminante y de leve a fatal. Los signos y síntomas que dependen de la evolución y gravedad de la infección, comprenden manifestaciones de índole general y otras circunscritas al pulmón y a estructuras vecinas. A la luz de los aspectos biopatológicos de la enfermedad se espera la aparición de muchos de los signos enunciados.

El individuo a menudo tiene fiebre como una respuesta taquicárdica, escalofríos, hiperhidrosis (o ambas manifestaciones) y los que a veces es productiva o no y que expulsa espuma mucoso, purulento o hemoptoico. Según la gravedad de la infección, el individuo a veces puede emitir frases completas o le falta muy a menudo el aliento. Si hay afección de la pleura puede surgir dolor pleurítico. Incluso 20% de los pacientes pueden mostrar síntomas del aparato gastrointestinal como náusea, vómito, diarrea o ambos problemas. Otros síntomas son fatiga, cefalea, mialgias y artralgias.

Los signos detectados en la exploración física varían con el grado de consolidación pulmonar y la presencia o ausencia de derrame pleural. Es frecuente observar taquipnea y el empleo de músculos accesorios de la respiración. En la palpación se pueden detectar un frémito táctil más intenso o disminuido y en la percusión pueden variar de mates a destacables y traducen la consolidación subyacente y la presencia de líquido pleural, respectivamente. En la auscultación se perciben a veces estertores crepitantes, ruidos bronquiales y quizás un frote pleural. La sintomatología inicial quizás no se manifieste de manera evidente en el anciano y puede mostrar al inicio confusión psíquica reciente o empeoramiento de la misma y otras manifestaciones escasas. Los individuos graves que tienen choque séptico a consecuencia de CAP muestran hipotensión y a veces signos de insuficiencia de diversos órganos.

#### DIAGNÓSTICO

El médico, ante un caso de posible CAP debe plantearse dos preguntas: ¿el caso presente es de neumonía?, y en caso de serlo, ¿cuál es su origen? La primera duda es esclarecida por métodos clínicos y radiográficos en tanto que, para solucionar la segunda, se necesitan técnicas de laboratorio.

**Diagnóstico clínico.** En el diagnóstico diferencial hay que incluir enfermedades infecciosas y no infecciosas como bronquitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar y neumonitis por radiación. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de un interrogatorio completo. Por ejemplo, alguna cardiopatía diagnosticada puede sugerir agravamiento del edema pulmonar, en tanto que un carcinoma primario puede sugerir lesión pulmonar que es consecuencia de radiación. Los datos epidemiológicos como viajes recientes a zonas en que privan patógenos endémicos conocidos, puede alertar al médico hacia algunas posibilidades específicas (cuadro 251-3).

Por desgracia, no son óptimas la sensibilidad y la especificidad de los signos obtenidos en la exploración física y son de 58 y 67%, en promedio, respectivamente. Por esa razón, suele ser necesaria la radiografía de tórax para diferenciar CAP de otras patologías. Los signos radiográficos sirven de información primaria y pueden incluir factores de riesgo de una mayor gravedad (p. ej.,

cavitación y ataque multilobular). En ocasiones, los resultados del examen radiográfico sugieren un posible microorganismo causal. Por ejemplo, los neumatoceles sugieren infección por *S. aureus* y una cavidad en el lóbulo superior sugiere tuberculosis. La tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) rara vez es necesaria, pero a veces es útil en el individuo en quien se sospecha neumonía posobstructiva causada por un tumor o un cuerpo extraño. En pacientes extrahospitalarios la evaluación clínica y radiográfica suele ser todo lo que se realiza antes de iniciar el tratamiento, porque el médico no obtiene con la prontitud suficiente los resultados de pruebas de laboratorio como para influir en el tratamiento inicial. A pesar de ello, en algunos casos (infección por virus de influenza) adquiere gran importancia el hecho de disponer rápidamente resultados de estudios diagnósticos a la cabecera del paciente y el acceso a fármacos específicos para tratamiento y prevención.

**Diagnóstico etiológico.** Si el médico se atiene sólo a la sintomatología inicial, no podrá identificar la causa de la neumonía; por esto, se depende de los datos de laboratorio. Excepto el 2% de pacientes con CAP internados en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit, ICU*), no se han publicado datos que indiquen que el tratamiento orientado contra un patógeno específico sea estadísticamente mejor que la terapia empírica. Por ello, habrá que cuestionar los beneficios de definir un origen microbiano, particularmente en el marco de los costos de los métodos diagnósticos. Sin embargo, es posible plantear razones para intentar el diagnóstico etiológico. La identificación de un patógeno inesperado disminuye las posibilidades del régimen empírico inicial y así reduce la elección de antibióticos y con ello disminuye el peligro de que surja resistencia a ellos. Los patógenos con trascendencia importante en la seguridad pública como *Mycobacterium tuberculosis* y virus de influenza, causan algunos casos. Por último, sin los datos de cultivo y antibiograma es imposible vigilar con exactitud las tendencias en cuanto a resistencia y es más difícil estructurar regímenes terapéuticos empíricos apropiados.

**TINCIÓN DE GRAM Y CULTIVO DE ESPUTO.** Con la tinción de Gram del esputo se busca principalmente asegurar que una muestra es idónea para ser cultivada. Sin embargo, a veces es útil para identificar algunos patógenos (como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y bacterias gramnegativas) por su aspecto característico. La muestra de esputo, para ser adecuada para cultivo, debe tener más de 25 neutrófilos y menos de 10 células del epitelio escamoso por campo de baja amplificación. La sensibilidad y la especificidad de la tinción de Gram y el cultivo de esputo son muy variables e incluso en casos de neumonía neumocócica bacterémica comprobada, la confirmación obtenida por cultivos positivos en muestras de esputo es de 50% o menos.

Algunos pacientes y en particular los ancianos, quizás no generen una muestra de esputo apropiada. Es posible que otros hayan comenzado a recibir antibióticos lo cual interferirá en los resultados, cuando se obtenga la muestra. La imposibilidad de generar esputo puede ser consecuencia de la deshidratación y si se le corrige, la producción puede aumentar y en las radiografías de tórax se observarán infiltrados más netamente. En el caso de personas hospitalizadas en ICU e intubadas, hay que enviar con la mayor rapidez posible al laboratorio de microbiología, la muestra de material aspirado con técnica profunda o de lavado broncoalveolar. Las causas de CAP grave son diferentes, en cierto modo, de las que causan un cuadro menos intenso (cuadro 251-2), razón por la cual el mayor beneficio que obtiene el médico de la tinción y el cultivo de secreciones de vías respiratorias es alertarlo respecto a la presencia de patógenos no sospechados, resistentes o con ambas características, o permitir una modificación apropiada del tratamiento. Otras tinciones y cultivos también son útiles. En el caso de tuberculosis o micosis, se cuenta con tinciones específicas. También son provechosos los cultivos de líquido pleural obtenidos de derrames cuya altura en la radiografía de tórax con el sujeto en decúbito lateral, tiene más de 1 cm de altura.

**HEMOCULTIVOS.** El índice de confirmación diagnóstica por medio de hemocultivos, incluso los que se practican antes de la antibioticoterapia es bajo. Sólo 5 a 14% de estos hemocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados por CAP son positivos y el patógeno aislado con mayor frecuencia es *S. pneumoniae*. Los regímenes empíricos recomendados tienen un espectro protector amplio contra neumococos y por ello, si en el cultivo se identifica este microorganismo, su efecto es mínimo (si es que lo tiene), en el desenlace clínico. A pesar de ello, los datos del antibiograma permiten a veces cambiar de un régimen de amplio espectro (como sería una fluoroquinolona, un lactámico beta y un macrólido), a penicilina, en casos apropiados. Los hemocultivos, ante su bajo índice de confirmación diagnóstica y el hecho de que no ejerzan una trascendencia notable en los resultados, ya no son considerados como métodos obligatorios en todos los enfermos de CAP hospitalizados. Sin embargo, habrá que hacer el hemocultivo en algunos enfermos de alto riesgo, como los que

tienen neutropenia a consecuencia de una neumonía, asplenia, deficiencia de complemento, hepatopatías crónicas o CAP grave.

**PRUEBAS CON ANTÍGENOS.** Dos técnicas que se expenden en el comercio permiten detectar antígenos de neumococo y algunos de *Legionella* en la orina. El estudio en busca de *Legionella pneumophila* detecta solamente el grupo serológico 1, pero este grupo es el que causa gran parte de los casos de la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad. La sensibilidad y la especificidad del método para detectar antígeno de *Legionella* en orina puede llegar a 90 y 99%, respectivamente. El método para detectar antígeno de neumococo también es sensible y específico (80 y más de 90%, respectivamente). Es posible que surjan resultados positivos falsos en muestras obtenidas de niños colonizados, pero en términos generales, la técnica genera resultados fiables. Los dos métodos detectan el antígeno incluso después del inicio de la antibioticoterapia apropiada y después de semanas de enfermedad. Otros estudios en busca de antígenos incluyen la técnica rápida para detectar virus de influenza y la de anticuerpos fluorescentes directos para el mismo virus y el virus sincitial respiratorio, aunque en el caso de este último, el método es muy poco sensible.

**REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASAS A (PCR).** Se cuenta con variantes de esta misma técnica, para detectar diversos patógenos como *L. pneumophila* y micobacterias. Además, por medio de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction, PCR*) múltiple se puede detectar el ácido nucleico de especies de *Legionella*, *AL pneumoniae* y *C. pneumoniae*. A pesar de ello, el empleo de estas técnicas de PCR se circunscribe más bien al ámbito experimental.

**MÉTODOS SEROLÓGICOS.** En términos generales se considera que el incremento al cuádruple en la concentración de anticuerpos IgM específicos entre la muestra sérica de fase aguda y la de la convalecencia, confirma el diagnóstico de infección con el patógeno encontrado. En el pasado se utilizaron estudios serológicos para identificar patógenos atípicos y también otros típicos aunque relativamente poco comunes como *Coxiella burnetii*. A pesar de ello, ya no se les utiliza por el tiempo necesario para obtener el resultado final en la muestra de sujeto convaleciente.

## 0 NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

**SITIO DE ATENCIÓN.** En la decisión de hospitalizar a una persona con CAP deben incluirse factores como la escasez de recursos asistenciales y los costos cada vez mayores del tratamiento. El costo del tratamiento intrahospitalario excede al extrahospitalario (ambulatorio) en un factor de 20 y comprende gran parte de los gastos vinculados con CAR. Sin duda, algunos pacientes pueden ser tratados en su hogar y otros necesitan la atención dentro de un hospital, pero a veces es difícil esta decisión. Los medios para evaluar de manera objetiva el riesgo de resultados adversos, incluidos enfermedad grave y muerte, pueden hacer que se lleven al mínimo las hospitalizaciones innecesarias e identifiquen a las personas que se beneficiarán de la asistencia intrahospitalaria. Se cuenta con dos conjuntos de criterios: el llamado índice de Gravedad de la Neumonía (*Pneumonia Severity Index, PSI*), un modelo pronóstico que permite identificar individuos con poco peligro de fallecer y los criterios CURB-65 que evalúan la gravedad de la enfermedad.

Para calcular el PSI se conceden puntuaciones a 20 variables como edad, enfermedades coexistentes, datos anormales de la exploración física y estudios de laboratorio. Con base en la suma resultante se asigna al paciente a una de cinco categorías con los índices de mortalidad siguientes: clase 1, 0.1%; clase 2, 0.6%; clase 3, 2.8%; clase 4, 8.2% y clase 5, 29.2%. Investigaciones clínicas han demostrado que el empleo sistemático de PSI origina índices de hospitalización más bajos en lo que se refiere a las clases 1 y 2. Los pacientes en las clases 4 y 5 deben ser hospitalizados, en tanto que en circunstancias óptimas, los de la clase 3 serán internados en la unidad de observación hasta que se haga una decisión adecuada.

Los criterios de CURB-65 incluyen cinco variables: confusión (C); urea, >7 mmol/L (U); frecuencia respiratoria >30/min (R); presión arterial, sistólica <90 mmHg o diastólica <60 mmHg (*blood pressure, BP*) (B); y edad >65 años (65). Los pacientes con puntuación de 0, en quienes el índice de mortalidad a los 30 días es de 1.5%, pueden ser tratados fuera del hospital; en el caso de una puntuación de 2, el índice es de 9.2% y habrá que hospitalizar a los enfermos. Si los pacientes tienen puntuaciones de 3 o más, las cifras de mortalidad en forma global son de 22% y en estos casos es indispensable internarlos en una unidad de cuidados intensivos.

En la actualidad es difícil pronunciarse por la superioridad de algunos de los instrumentos de evaluación. El índice PSI es menos práctico en una sala de urgencias con mucho trabajo, por la necesidad de evaluar 20 variables. Es fácil recordar los criterios de CURB-65, pero tampoco han sido estudiados de manera extensa. Sea cual

sea el sistema utilizado es importante valorar el uso de estos criterios objetivos con la consideración cuidadosa de factores que son importantes en cada enfermo, incluida la capacidad de cumplir con un régimen a base de antibióticos orales y los recursos de que dispone fuera del hospital.

**RESISTENCIA.** La resistencia a los antimicrobianos es un problema grave que a la larga puede culminar en dificultad terapéutica. El empleo erróneo de antibióticos origina mayores presiones en las mutaciones genéticas en relación con los antibióticos y con ello afecta en forma local o incluso global la resistencia, por diseminación clonal. En lo que respecta a CAP, los problemas principales de resistencia se observan más bien en *S. pneumoniae* y MRSA de origen comunitario.

*S. pneumoniae.* En términos generales, la resistencia a neumococos se adquiere: 1) por incorporación directa del DNA y remodelación que es consecuencia del contacto con bacterias comensales orales muy similares; 2) por el proceso de transformación natural, y 3) por mutación de algunos genes.

Las cepas de neumococos se clasifican de sensibles a la penicilina si su concentración inhibitoria mínima (*mínima inhibitory concentration*, MIC), es <0.06 pg/ml; de (sensibilidad) intermedia, si MIC es de 0.1 a 1.0 pg/ml y de resistentes si MIC es >2 g/ml. Se considera que las cepas son resistentes a múltiples fármacos (MDR) si lo son a tres o más clases de antimicrobianos con mecanismos diferentes de acción. La resistencia de los neumococos a los lactámicos beta proviene únicamente de la presencia de proteínas que se ligan a la penicilina, de baja afinidad. La propensión de resistencia de neumococos a la penicilina se acompaña de una menor susceptibilidad a otros fármacos como macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX) y es un aspecto preocupante. En Estados Unidos, 58.9% de neumococos resistentes a penicilina identificados en hemocultivos también lo son a los macrólidos. La penicilina es un fármaco apropiado para tratar infecciones por neumococos causadas por cepas con MIC <1 pg/ml; si los neumococos tienen 2 a 4 pg/ml de MIC a la penicilina los datos son antagónicos; algunos estudios sugieren que no aumenta la frecuencia de ineffectividad terapéutica con la penicilina, en tanto que otros indican mayores índices de muerte o complicaciones. En lo que se refiere a cepas de *S. pneumoniae* con niveles intermedios de resistencia, hay que recurrir a dosis mayores del fármaco. Entre los factores de riesgo de que la infección sea causada por un neumocooco farmacorresistente está el uso reciente de antimicrobianos, tener el enfermo menos de dos años de edad o más de 65 años; ser atendido en guarderías o centros de atención diurna, hospitalización reciente e infección por VIH. Por fortuna la resistencia a la penicilina al parecer alcanzó una etapa de estabilización.

A diferencia de ello, ha ido en aumento la resistencia a los macrólidos y en ella intervienen varios mecanismos, como la modificación del sitio de acción del fármaco y la presencia de una bomba de salida. El primer factor es causado por metilación del ribosoma en rRNA 23S codificado por el gen *ermB*, lo que origina resistencia a los macrólidos, lincosamidas y antibióticos del tipo de la estreptogramina B; este *fenotipo MLSB* también origina resistencia de alto nivel, con MIC típicos, >64 pg/ml. El mecanismo de salida o expulsión codificado por el gen *mef* (*fenotipo M*) suele tener bajo nivel de resistencia (MIC, 1 a 32 pg/ml). Los dos mecanismos son los que usan, en promedio, 45 y 65%, respectivamente, de los neumococos resistentes aislados en Estados Unidos. Se han identificado algunos neumococos con ambos genes *erm*/*mef* pero se desconoce la importancia exacta de este dato. La resistencia muy intensa a los macrólidos es más común en Europa, en tanto que la de menor grado al parecer predomina en Estados Unidos. Se han señalado casos de ineffectividad clínica con estos últimos fármacos, pero muchos expertos aún piensan que todavía son útiles en el tratamiento de la neumonía neumocócica.

También ha habido señalamientos de resistencia de neumococos a las fluoroquinolonas (p. ej., a ciprofloxacina y levofloxacina). Se han identificado cambios en uno o ambos sitios de acción (topoisomerasas II y IV) y los cambios en ambos por lo general son consecuencia de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, respectivamente. Un dato preocupante es el número cada vez mayor de cepas de neumococos que a pesar de ser susceptibles a las fluoroquinolonas presentan ya mutación en un sitio de acción; hay una mayor posibilidad de que presenten una segunda mutación que los tornará totalmente resistentes a las fluoroquinolonas. Además, en la resistencia de estos microorganismos a las fluoroquinolonas pudiera intervenir la bomba de salida o expulsión.

**INFECCIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA, DE ORIGEN COMUNITARIO (CA-MRSA).** La neumonía de origen comunitario causada por MRSA puede provenir por cepas clásicas de origen nosocomial o cepas de identificación reciente de origen comunitario, distintas en su genotípico y fenotípico. Muchas infecciones con las cepas primarias se adquirieron de manera directa o indirecta por contacto con el entorno asistencial y a pesar de que les clasicificó de HAP en el pasado, en la actualidad se les clasificaría de HCAP. En algunos hospitales las cepas CA-MRSA han desplazado a las cepas nosocomiales clásicas, tendencia que sugiere que las más recientes pudieran ser más potentes.

La resistencia de *S. aureus* a la meticilina depende del gen *mecA* que codifica la resistencia a todos los lactámicos beta. Se han descrito como mínimo cinco tipos de *mec* del cassette cromosómico estafilocócico (*staphylococcal chromosomal cassette mec*, *Síimec*). La típica cepa nosocomial pertenece a los tipos II o III, en tanto que

CA-MRSA posee el elemento *Síimec* de tipo IV. Los gérmenes de CA-MRSA tienden a ser menos resistentes que las antiguas cepas de origen nosocomial y suelen ser susceptibles a TMP-SMX, clindamicina y tetraciclina, además de serlo a la vancomicina y a linezolid. A pesar de ello, las cepas CA-MRSA pueden poseer genes de superantígenos como las enterotoxinas B y C y la leucocidina de Panton-Valentine, una toxina membranotrópica que puede crear poros citolíticos en los polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos.

**Bacilos gramnegativos.** Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario sobre la resistencia de bacilos gramnegativos (véase cap. 143). Al parecer es cada vez más frecuente la resistencia a la fluoroquinolona en cepas de *Escherichia coli* de origen comunitario. En forma típica, algunas especies de *Enterobacter* son resistentes a las cefalosporinas; los medicamentos más indicados contra ellas suelen ser las fluoroquinolonas o los carbapenémicos. De manera similar, si se corrobora o sospecha que las infecciones son causadas por bacterias que producen lactamasas beta de amplio espectro (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), hay que recurrir a una fluoroquinolona o a un carbapenem; hay mayor posibilidad de que las cepas MDR intervengan en la neumonía vinculada con técnicas asistenciales.

**ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL.** Al comenzar el tratamiento el médico rara vez conoce la identidad de CAP, razón por la cual las primeras medidas son empíricas y con ellas se busca abarcar en su espectro a todos los microorganismos causales más frecuentes (cuadro 251-4). En todos los casos hay que iniciar a la mayor brevedad posible la antibioticoterapia.

## |#|HÍWI| ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA DE LA NEUMONÍA I DE ORIGEN COMUNITARIO

### Pacientes ambulatorios

Personas que habían estado sanas y que no han recibido antibióticos en los últimos 90 días

- Un macrólido [claritromicina (500 mg PO bid) o azitromicina (500 mg PO inmediatamente para seguir con 250 mg od)] o
- Doxiciclina (100 mg PO bid)

Otros trastornos concomitantes o antibioticoterapia en los últimos 90 días: seleccionar otro fármaco de clase diferente

- Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg PO od), gemifloxacina (320 mg PO od) o levofloxacina (750 mg PO od)] o

- Un lactámico beta [de preferencia: dosis altas de amoxicilina (1 g tid) o la combinación de amoxicilina/clavulanato (2 g bid); otras posibilidades: ceftriaxona (1-2 g IV od), cefpodoxima (200 mg PO bid), cefuroxima (500 mg PO bid)] yodemos un macrólido'

En regiones en que es muy frecuente la resistencia de "alto nivel" de neumococos a macrólidos," pensar en las alternativas mencionadas en párrafos anteriores en sujetos que además tienen otras enfermedades

### Sujetos hospitalizados pero no en ICU

- Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg PO o IV od); gemifloxacina (320 mg PO od); levofloxacina (750 mg PO o IV od)]

- Un lactámico beta [cefotaxima (1-2 g IV q8h); ceftriaxona (1-2 g IV od); ampicilina (2 g IV q4-6h); ertapenem (1 g IV od en sujetos escogidos)] y a demás un macrólido^ [claritromicina o azitromicina orales (tal como se señaló en párrafos anteriores en personas que habían estado sanas) o azitromicina IV (1 g una vez para seguir con 500 mg od)]

### Sujetos hospitalizados y en ICU

- Un lactámico beta^ [cefotaxima (1-2 g IV q8h); ceftriaxona (2 g IV od); ampicilina-sulbactama (2 g IV q8h)] y a demás

- Azitromicina o una fluoroquinolona (como se indica en párrafos anteriores para sujetos hospitalizados pero no en ICU)

### Aspectos especiales

Si existe la posibilidad de afección por *Pseudomonas*

- Usar un lactámico beta contra neumococos y *Pseudomonas* [piperacilina/tazobactam (4.5 g IV q6h); cefepima (1-2 g IV ql 2h); imipenem (500 mg IV q6h); meropenem (1 g IV q8h)] y además ciprofloxacina (400 mg IV q12h) o levofloxacina (750 mg IV od)

- Los lactámicos beta anteriores y además un aminoglucósido [amikacina (15 mg/kg od) o tobramicina (1.7 mg/kg od) y azitromicina]

- Los lactámicos beta antes señalados^ y además un aminoglucósido y además una fluoroquinolona contra neumococos

Si existe la posibilidad de afección por CA-MRSA

- Agregar linezolid (600 mg IV ql 2h) o vancomicina (1 g IV q12h)

**Nota:** CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de origen comunitario; ICU, unidad de cuidados intensivos; PO, por vía oral; bid, dos veces al día; od, una vez al día; q, cada; h, horas; IV, vía intravenosa.

\* En vez del macrólido se puede usar doxiciclina (100 mg PO bid).

\* Las MIC son mayores de 16 ug/ml en 25 % de las cepas aisladas.

^ Conviene utilizar en sujetos alérgicos a la penicilina, una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias.

\* En vez del macrólido cabe recurrir a doxiciclina (100 mg IV ql 2h).

\* En sujetos alérgicos a la penicilina utilizar una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias y aztreonam (2 g IV q8h).

\* En sujetos alérgicos a la penicilina utilizar aztreonam.

Las directrices terapéuticas contra CAP (resumidas en el cuadro 251-4) constituyen criterios conjuntos y unificados planteados por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *American Thoracic Society* (ATS); las directrices canadienses han sido planteadas por la *Canadian Infectious Disease Society* y la *Canadian Thoracic Society*. En estas pautas se logra actividad contra neumococos y microorganismos atípicos. A diferencia de ello, las directrices provenientes de algunos países europeos no siempre incluyen la protección contra gérmenes atípicos, basados en datos epidemiológicos locales. La estrategia estadounidense-canadiense se basa en datos retrospectivos de 13 000 pacientes, aproximadamente, que han tenido más de 65 años de edad. La protección contra microorganismos atípicos que brinda un macrólido o una fluoroquinolona se ha acompañado de notable disminución en las cifras de mortalidad en comparación con las obtenidas con la acción de un solo lactámico beta.

La administración de un macrólido o una fluoroquinolona en los 90 días anteriores, se acompaña de una mayor posibilidad de infección por alguna cepa de *S. pneumoniae* resistente a cualquiera de los dos fármacos. Por esta razón, habrá que recurrir a un régimen basado en fluoroquinolonas en individuos que en fecha reciente recibieron un macrólido o se utilizará el enfoque contrario (cuadro 251-4). La telitromicina, cetoídico derivado de los macrólidos, difiere de estos últimos en que se liga a bacterias con mayor avidez en dos sitios y no en uno. Es activa contra neumococos resistentes a penicilinas, macrólidos y fluoroquinolonas. Su utilidad futura en el tratamiento extrahospitalario de CAP dependerá de la evaluación de su inocuidad, por parte de la *U.S. Food and Drug Administration*.

Una vez que el médico conoce los microorganismos causales y los datos de sensibilidad a fármacos, se puede modificar el tratamiento para orientarse a microorganismos específicos. Sin embargo, tal decisión no siempre es inmediata o directa. Si en los hemocultivos se identifica *S. pneumoniae* sensible a penicilina después de dos días de administrar un macrólido y además un lactámico beta o una fluoroquinolona, se plantea el dilema de si habría que cambiar a la penicilina. No sería eficaz esta última en 15% de los casos posibles con alguna infección coexistente por un germen atípico. No existe un sistema estándar. Algunos expertos argumentan que convendría la protección contra neumococos si se cambiara a una penicilina, en tanto que otros optarían porque no cesara la protección contra el neumococo y los microorganismos atípicos. Una solución intermedia sería continuar con la protección contra los microorganismos atípicos, con el empleo de un macrólido o una fluoroquinolona durante unos días más y después completar el ciclo terapéutico con la sola penicilina. En todos los casos hay que pensar en el paciente y los diversos factores de riesgo.

En el tratamiento de la neumonía por neumococos no hay consenso. Los datos de estudios no aleatorizados sugieren que el uso de combinaciones (p. ej., un macrólido y un lactámico beta) genera cifras menores de mortalidad que el uso de un solo fármaco, en particular en individuos en estado muy grave. Se desconoce la explicación exacta y algunas de ellas podrían ser la infección coexistente por gérmenes atípicos o los efectos immunomoduladores de los macrólidos.

En el caso de personas con CAP internados en ICU, aumenta el peligro de infección por *P. aeruginosa* o CAMRSA y hay que pensar en el espectro de protección si la persona tiene factores de riesgo o la tinción de Gram sugiere la presencia de estos microorganismos (cuadro 251-4). Los principales factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* son alguna neumopatía estructural (como bronquiectasia) y administración reciente de antibióticos o glucocorticoides. Si se sospecha infección por CAMRSA habrá que agregar al régimen empírico inicial linezolid o vancomicina.

Por costumbre, el tratamiento inicial en sujetos hospitalizados incluye la vía intravenosa, pero algunos medicamentos y en particular las fluoroquinolonas se absorben perfectamente bien y se pueden administrar por vía oral desde el comienzo, para así seleccionar a los pacientes. En el caso de que el tratamiento inicial sea por vía IV, conviene cambiar a la presentación ingerible en el momento en que la persona ingiera y absorba los medicamentos, muestre estabilidad hemodinámica y también mejoría clínica.

En fecha reciente, la duración del tratamiento en caso de CAP ha generado notable interés. Por lo regular el tratamiento se ha hecho por 10 a 14 días, pero investigaciones recientes con fluoroquinolonas y telitromicina sugieren que basta un ciclo de cinco días en el caso de CAP sin complicaciones. Se requiere un ciclo más largo en personas con bacteriemia, infección metastásica o infección por un patógeno particularmente virulento como *P. aeruginosa* o CA-MRSA. También hay que pensar en la terapia por mayor tiempo si las medidas iniciales fueron ineficaces y en muchos casos de CAP graves. Los datos de estudios hechos con azitromicina, que sugieren que bastan tres a cinco días de su empleo en CAP extrahospitalaria, no se pueden extrapolrar a otros fármacos, porque este antibiótico tiene una semivida extraordinariamente larga.

El enfermo puede ser dado de alta del hospital una vez que tiene estabilidad clínica y no existen problemas médicos activos que obliguen a la atención nosocomial constante. Otro aspecto importante por considerar, en particular en los ancianos, es el sitio en que vivirá el paciente una vez que salga del nosocomio (en un asilo, en su hogar con familiares o en su hogar pero solo).

**CONSIDERACIONES GENERALES.** Además de la administración de antimicrobianos apropiados, son válidas algunas consideraciones generales en el tratamiento de CAP o HAR. Cuando se necesitan la hidratación adecuada, la oxigenoterapia para tratar la hipoxemia y la ventilación asistida, son medidas de importancia decisiva

para obtener buenos resultados. Las personas con CAP grave en quienes persiste la hipotensión a pesar del tratamiento con líquidos, pueden tener insuficiencia suprarrenal y mejorar con los glucocorticoides. Hay que pensar en el uso de fármacos immunomoduladores como sería el drotrecogin alfa (activado) en pacientes de CAP en quienes hay choque séptico persistente y las puntuaciones de APACHE II son >25, en particular si la infección es causada por *S. pneumoniae*.

**ineficacia terapéutica.** Las personas que reaccionan lentamente al tratamiento deben ser revaloradas en el tercer día (antes, si su estado empeora, en comparación con que "simplemente no mejoran") y hay que pensar en diversas situaciones que explicarían el problema. 1) ¿Se trata de un trastorno no infeccioso? 2) En caso de ser una infección: ¿se combate al microorganismo exacto? 3) ¿Se trata de una infección sobreañadida con un nuevo microorganismo de tipo nosocomial? Diversas enfermedades no infecciosas simulan la neumonía y entre ellos están edema y embolia pulmonares, carcinoma de pulmón, neumonitis por radiación y por hipersensibilidad y enfermedades de tejido conjuntivo que afectan los pulmones. Si el enfermo tiene CAP y el tratamiento se dirige contra el microorganismo exacto, la ausencia de respuesta podría explicarse en diversas formas. El germen pudiera ser resistente al fármaco escogido o un foco secuestrado (como absceso o empiema pulmonar) tal vez bloquee el acceso de los antibióticos al microorganismo. Como otra posibilidad, quizás la persona reciba el fármaco equivocado o el correcto pero en dosis equivocadas o con una frecuencia inadecuada de administración. También es posible que CAP sea el diagnóstico preciso, pero el problema sea causado por otro microorganismo (como *M. tuberculosis* o un hongo). Además, explicaciones posibles de la persistencia serían infecciones sobreañadidas de origen nosocomial (pulmonares y extrapulmonares). Si la respuesta es muy lenta o el estado del enfermo se deteriora, habrá que revalorarlo con gran cuidado y realizar pruebas apropiadas, entre ellas pueden estar métodos diversos como CT y broncoscopia.

**Complicaciones.** Como se observa en otras infecciones graves, entre las complicaciones comunes de CAP grave están la insuficiencia respiratoria, el choque y la insuficiencia de múltiples órganos, diátesis hemorrágicas y la exacerbación de enfermedades coexistentes. Tres problemas particularmente importantes son la infección metastásica, los abscesos de pulmón y el derrame pleural. La infección metastásica (p. ej., abscesos cerebrales o endocarditis), a pesar de ser poco común, justifica la atención inmediata por parte del médico y la práctica de investigaciones detalladas y tratamiento apropiado. El absceso de pulmón puede aparecer por broncoaspiración o por infección causada por un solo microorganismo de CAP como CAMRSA, *P. aeruginosa* o en raras ocasiones *S. pneumoniae*. En forma típica, la neumonía por broncoaspiración es una infección por varios gérmenes mixtos, aerobios y anaerobios. En una u otra situaciones hay que iniciar el drenaje y administrar antibióticos que tengan acción contra los microorganismos identificados o sospechados. El derrame pleural notable debe ser evacuado por punción con fines diagnósticos y terapéuticos. Si el líquido tiene pH menor de 7, concentración de glucosa menor de 2.2 mmol/L, concentración de deshidrogenasa de lactato superior a 1 000 U/L o si se identifican las bacterias o se detectan en un cultivo hay que drenarlo por medio de una sonda torácica.

**Vigilancia.** La fiebre y la leucocitosis por lo general muestran resolución en término de dos a cuatro días, respectivamente. En personas en buen estado pero con CAP, los signos físicos pueden persistir más tiempo. Las anomalías en la radiografías de tórax muestran mayor lentitud para su resolución y a veces requieren cuatro a 12 semanas para desaparecer y la rapidez con que lo hacen depende de la edad de la persona y la neumopatía primaria. Si la persona muestra mejoría en su problema y es dada de alta (en caso de estar hospitalizada), puede hacerse una radiografía de control cuatro a seis semanas después. Si se corrobora recidiva o recaída particularmente en el mismo segmento pulmonar, hay que pensar en la posibilidad de una neoplasia oculta.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de CAP depende de la edad del paciente, de trastornos coexistentes y del sitio de tratamiento (sujeto hospitalizado o ambulatorio). Las personas jóvenes sin otras enfermedades evolucionan de manera satisfactoria y se restablecen totalmente después de unas dos semanas. Los individuos de mayor edad y los que tienen otros trastornos pueden necesitar más semanas para su recuperación total. La cifra de mortalidad global para el grupo ambulatorio es <1%. Entre quienes necesitan hospitalización esta cifra se ha calculado en 10% y, en promedio, la mitad de los fallecimientos son atribuibles directamente a la neumonía.

## PREVENCIÓN

La principal medida preventiva es la vacunación. Hay que cumplir con las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* en cuanto a las vacunas contra influenza y neumococos. En el caso de un brote de influenza habrá que vacunar inmediatamente a todo sujeto no protegido, en peligro de mostrar complicaciones y también se realizará la quimioprofilaxis

con oseltamivir o zanamivir durante dos semanas, es decir, hasta que haya una cantidad suficientemente grande de anticuerpos inducidos por la vacuna. Ante el mayor peligro de una infección por neumococos, incluso en sujetos sin neumopatía obstructiva, se alentará con firmeza a los fumadores a que abandonen su hábito.

## NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS DEL ENTORNO ASISTENCIAL

### NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS DE RESPIRADORES (VAP)

Muchas investigaciones sobre VAP se han orientado a las enfermedades en el entorno hospitalario. Sin embargo, es posible aplicar la información y los principios basados en estas investigaciones a HCAP que no depende del uso de un respirador. El postulado para el nuevo nombre de *HCAP* es que los microorganismos y las estrategias terapéuticas contra VAP son más parecidos a los que se usan en HAP que en el caso de CAP pura. La mayor diferencia entre VAP y HCAP/HAP (y la máxima semejanza de VAP con CAP) es que para el diagnóstico microbiológico se depende del esputo expectorado, situación complicada por la colonización frecuente del mismo con microorganismos en individuos dentro del hospital y otras instituciones asistenciales.

**Causas.** Los posibles microorganismos causales de VAP comprenden MDR y bacterias que no son MDR (cuadro 251-5). Este último grupo es casi idéntico al de los microorganismos que ocasionan CAP grave (cuadro 251-2); no debe sorprender que predominen los microorganismos de ese tipo si surge VAP en los primeros cinco a siete días de permanencia hospitalaria. A pesar de ello, si los pacientes tienen otros factores de riesgo de que aparezca HCAP, hay que pensar en los microorganismos que muestran resistencia a múltiples fármacos, incluso al inicio de la evolución hospitalaria. La frecuencia relativa de microorganismos individuales (MDR) varía notablemente de un hospital a otro e incluso entre diferentes unidades de cuidados intensivos dentro de la misma institución. Muchos hospitales han tenido problemas con *P. aeruginosa* y MRSA, pero otros microorganismos con resistencia a múltiples fármacos pertenecen específicamente a una sola institución.

Con menor frecuencia los hongos y virus ocasionan VAP, que afecta a menudo a individuos con inmunodeficiencia. En algunas ocasiones los virus provenientes de la comunidad originan miniepidemias, por lo general cuando son introducidos por personal asistencial enfermo.

**Características epidemiológicas.** La neumonía es una complicación frecuente en individuos que necesitan respiración mecánica. Las estimaciones de prevalencia señalan que surgen de seis a 52 casos por 100 pacientes, según la población estudiada. En cualquier día particular dentro de ICU, un promedio de 10% de los enfermos tendrá neumonía (VAP en la abrumadora mayoría). La frecuencia de aparición de esta enfermedad no es estática sino que cambia con la duración de la respiración mecánica y el máximo riesgo se encuentra en los primeros cinco días, para llegar a una fase de equilibrio en casos adicionales (1% al día) después de dos semanas. A pesar de ello, la tasa acumulativa en individuos que necesitan ser sometidos a respirador mecánico incluso durante 30 días llega a 70%. Las cifras anteriores a menudo no reflejan la reaparición de VAP en el mismo paciente. Una vez que el enfermo es transferido a una institución de cuidados a largo plazo (crónicas) o a su hogar, la incidencia de neumonía disminuye significativamente, en particular si no hay otros factores de riesgo de neumonía.

Tres factores son decisivos en la patogenia de VAP: colonización de la orofaringe con microorganismos patógenos; aspiración de los mismos desde la

### CUADRO 251-5 CAUSAS MICROBIOLÓGICAS DE LA NEUMONÍA POR EMPLEO DE RESPIRADOR MECÁNICO

Patógenos sin resistencia a múltiples fármacos (MDR)	Patógenos con MDR
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Otras especies de <i>Streptococcus</i>	<b>MRSA</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Especies de <i>Acinetobacter</i>
<b>MSSA</b>	Enterobacteriaceae resistentes a antibióticos
<b>Enterobacteriaceae sensibles a antibióticos</b>	Especies de <i>Enterobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>	Cepas ESBL-positivas
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Especies de <i>Klebsiella</i>
<b>Especies de <i>Proteus</i></b>	<i>Legionella pneumophila</i>
<b>Especies de <i>Enterobacter</i></b>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Serratia marcescens</i>	Especies de <i>Aspergillus</i>

**Nota:** ESBL, lactamasa beta de espectro extendido; MDR, cepa con resistencia a múltiples fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a meticilina (*methicillin-sensitive S. aureus*).

### CUADRO 251-6 MECANISMOS PATÓGENOS Y ESTRATEGIAS CORRESPONDIENTES DE PREVENCIÓN EN LA NEUMONÍA POR EMPLEO DE RESPIRADOR

Mecanismo patógeno	Estrategias preventivas
Colonización de la orofaringe por bacterias patógenas	Evitar los ciclos duraderos de antibioticoterapia
Eliminación de la flora normal	Ciclos breves de antibióticos con fin profiláctico en los comatosos <sup>a</sup>
Aspiración orofaríngea en gran volumen, para el momento de la intubación	Alimentación enteral pospílorica; <sup>b</sup> evitar que quede gran volumen residual en el estómago; uso de fármacos procinéticos
Reflujo gastroesofágico	Evitar hemorragia del aparato gastrointestinal con medicamentos profiláticos que incrementan el pH del estómago, descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles <sup>c</sup>
Proliferación bacteriana excesiva en el estómago	Lavado de manos, en particular con sustancias para frotar con base de alcohol; enseñanza intensiva para erradicar infecciones; <sup>d</sup> aislamiento; limpieza adecuada del equipo no desechable
Infección por microorganismos provenientes de otros pacientes colonizados	Intubación endotraqueal; evitar sedación; descompresión de obstrucciones de intestino delgado
Aspiración de gran volumen de material	Respiración no penetrante <sup>e</sup>
Microaspiración alrededor de la sonda endotraqueal	Disminución diaria del estado de sedación; <sup>f</sup> protocolos de desconexión <sup>g</sup>
Intubación endotraqueal	Traqueostomía percutánea temprana <sup>h</sup>
Ventilación duradera	Elevación de la cabecera; <sup>i</sup> aspiración continua de secreciones subglóticas por medio de una sonda endotraqueal especial; <sup>j</sup> evitar nueva intubación; llevar a nivel mínimo la sedación y el transporte del enfermo
Anormalidades en la función de deglución	Control glucémico estricto; <sup>k</sup> disminuir la cifra límite para realizar transfusiones de concentrados hemoglobínicos; fórmula para alimentación enteral especializada
Secreciones acumuladas por arriba de la sonda endotraqueal	
Disminución de las defensas en la porción baja de las vías respiratorias del hospedador	

<sup>a</sup> Estrategias que han demostrado su eficacia en una investigación comparativa y aleatorizada, como mínimo.

<sup>b</sup> Estrategias con investigaciones aleatorizadas que han generado resultados negativos o antagónicos.

orofaringe a la porción baja de vías respiratorias y deterioro de los mecanismos normales de defensa del hospedador. Muchos factores de riesgo y sus estrategias correspondientes de prevención corresponderían a algunos de los tres factores mencionados (cuadro 251-6).

El factor de riesgo más sobresaliente es la presencia de la sonda endotraqueal (*endotracheal tube*, ET) con la cual se evitan los factores mecánicos normales que impiden la broncoaspiración. La presencia de la cánula puede evitar la aspiración de grandes volúmenes, pero la microaspiración es agravada por secreciones que se acumulan por arriba del manguito. La sonda endotraqueal y la necesidad concomitante de aspirar por ella lesionan la mucosa de la tráquea y con ello facilitan su colonización. Además, las bacterias patógenas forman una biocapa de glucocálix en la superficie de la cánula endotraqueal, que las protege de los antibióticos y las defensas del hospedador. Durante la aspiración también se desalojan bacterias y pueden volver a inocular la tráquea o se propagan en forma de émbolos, fragmentos pequeñísimos del glucocálix, hasta llegar a la porción distal de las vías respiratorias y arrastrar consigo bacterias.

En un elevado porcentaje de individuos en estado crítico la flora normal de la orofaringe es sustituida por microorganismos patógenos; los factores de riesgo de mayor importancia son la acción selectiva que ejercen los antibióticos para generar mutaciones que culminan en resistencia; infección proveniente de otros pacientes infectados/colonizados o de equipo contaminado y desnutrición.

No se conoce en detalle la forma en que quedan rebasadas las defensas de la porción baja de vías respiratorias. Casi todos los sujetos intubados presentan microaspiración y cuando menos son colonizados transitoriamente con bacterias patógenas. No obstante, sólo 33%, en promedio, de pacientes colonizados terminan por mostrar VAP. Los individuos en estado muy grave con sepsis y traumatismo, al parecer inician un estado de inmunoparálisis días después de su internamiento en ICU, fecha que corresponde al máximo riesgo de pre-

sentar VAP. No se conoce el mecanismo de esta inmunosupresión, si bien se han sugerido algunos factores. La hiperglucemia menoscaba la función de los neutrófilos e investigaciones recientes sugieren que si la glucemia se conserva en límites cercanos a lo normal por medio de insulina exógena se lograrán efectos benéficos, que incluyen un menor peligro de infección. También hay una modificación positiva de la respuesta inmunitaria si se usan transfusiones más frecuentes, en particular de eritrocitos sin leucocitos.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de VAP por lo general son iguales a las de otras formas de neumonía: fiebre, leucocitosis, mayor volumen de secreciones de vías respiratorias y consolidación pulmonar detectada en la exploración física, así como con infiltrados nuevos o cambiantes en la imagen radiográfica. La frecuencia de anomalidades en las radiografías de tórax antes de que comience la neumonía en sujetos intubados y las limitaciones de las técnicas radiográficas con aparato portátil, dificultan la interpretación de las radiografías en pacientes que no estaban intubados. Otros signos clínicos pueden incluir taquipnea, taquicardia, empeoramiento de la oxigenación y una mayor ventilación por minuto.

**Diagnóstico.** Ningún conjunto aislado de criterios puede confirmar indefectiblemente el diagnóstico de neumonía en un sujeto conectado a un respirador. La imposibilidad de identificar a estos pacientes mengua los intentos de evitar y combatir VAP e incluso hace que las estimaciones del impacto de VAP en las cifras de mortalidad sean cuestionables.

La aplicación de los criterios clínicos siempre ocasiona un diagnóstico excesivo de VAP, es decir un número de casos mayor del real, en gran medida porque los pacientes en riesgo muestran tres signos comunes: 1) colonización de la tráquea por bacterias patógenas en personas con ET; 2) otras causas múltiples de infiltrados radiográficos en individuos unidos a un respirador mecánico, y 3) la elevada frecuencia de otras causas de fiebre en personas en estado crítico. En el diagnóstico diferencial de VAP deben incluirse otras entidades como edema pulmonar atípico, concusión, hemorragia pulmonar (o ambas), neumonía por hipersensibilidad, ARDS y embolia pulmonar. Los signos clínicos en sujetos con respirador que tienen fiebre, leucocitosis o ambos signos pudieran denotar otras causas, como diarrea después de usar antibióticos, sinusitis, infecciones de vías urinarias, pancreatitis y fiebre medicamentosa. A menudo se corrobora la presencia de enfermedades que parecen neumonía en individuos en quienes por medio de técnicas diagnósticas precisas se descartó la presencia de VAP. En muchas de las enfermedades alternativas mencionadas no se necesita antibioticoterapia; para el tratamiento óptimo se necesitan antibióticos distintos de los utilizados para combatir VAP o se requieren intervenciones adicionales como el drenaje quirúrgico o la extracción del catéter.

El dilema diagnóstico ha generado debate y controversia. La duda principal es si la estrategia con estimación cuantitativa del cultivo como forma de eliminar los diagnósticos clínicos positivos falsos sea mejor que la estrategia clínica, reforzada por principios obtenidos de estudios de cultivo cuantitativo. Las directrices recientes de IDSA/ATS en cuanto a HCAP sugieren que es clínicamente válida cualesquiera de las dos estrategias.

**ESTRATEGIA DE CULTIVOS CUANTITATIVOS.** El planteamiento de esta estrategia es diferenciar entre la colonización y la infección real al conocer el número de bacterias. Cuanto más distante en el árbol respiratorio esté el sitio en que se obtuvieron muestras para el diagnóstico, más específicos serán los resultados y con ello será menor el número de gérmenes que proliferaron, necesarios para diagnosticar neumonitis y descartar la colonización. Por ejemplo, el material endotraqueal obtenido por aspiración, de tipo cuantitativo, permite tener muestras aproximadas y la cifra límite para el diagnóstico es de  $10^3$  unidades formadoras de colonias (*colony-forming units*, cfu)/ml. A diferencia de ello, con el método de obtención protegida de la muestra obtenida con cepillo, se obtienen muestras de sitios distales y la cifra límite es de  $10^1$  cfu/ml. Por lo contrario, la sensibilidad disminuye conforme se obtienen secreciones en puntos cada vez más distales, en particular si la obtención se hizo a ciegas (por una técnica diferente de la broncoscopia). Entre los métodos adicionales que a veces mejoran el índice de confirmación diagnóstica están la tinción de Gram, el recuento diferencial, la tinción en busca de microorganismos intracelulares y la detección de proteínas locales mayores en reacción a la infección.

Algunas investigaciones han comparado cohortes tratadas por diversos métodos de cultivo cuantitativo. Si bien corroboraron aspectos de sensibilidad y especificidad relativos, los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a los grupos de pacientes. Las directrices de IDSA/ATS han sugerido que todos los métodos son adecuados y que la selección de alguno depende de que se le practique en la localidad y que haya expertos en su uso.

#### H'MUif» «frl PUNTUACIÓN DE INFECCIONES PULMONARES CLÍNICAS (CPIS)

Criterio	Puntuación
<b>Fiebre (°C)</b>	
2:38.5° pero <38.9°C	1
>39° o <36°	2
<b>Leucocitosis</b>	
<4 000 células o >11 000 células/pl	1
Bandas >50%	1 (adicional)
<b>Oxigenación (mmHg)</b>	
Pa <sub>O<sub>2</sub></sub> /R <sub>O<sub>2</sub></sub> <250 y sin ARDS	2
<b>Radiografía de tórax</b>	
Infiltrado localizado	2
Infiltrado irregular o difuso	1
Progresión del infiltrado (no hay ARDS ni CHF)	2
<b>Material obtenido de aspiración traqueal</b>	
Proliferación moderada o abundante	1
Igual morfología en la extensión con tinción de Gram	1 (adicional)

#### Puntuación máxima\*

\* Se desconoce la progresión del infiltrado y los resultados del cultivo del material traqueal aspirado todavía no llegan para el momento del diagnóstico original; de este modo la puntuación máxima inicialmente es de ocho a 10 puntos.

**Nota:** ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda, CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*).

El punto más débil de la estrategia cuantitativa es el efecto de la antibioticoterapia. En el caso de microorganismos sensibles, con una sola dosis de antibióticos es posible disminuir el número de colonias por debajo de la cifra diagnóstica límite. Los cambios recientes en la antibioticoterapia tienen máxima importancia. Después de administrar de manera constante antibióticos durante tres días o más contra otra infección antes de que se sospeche neumonía, no se modifica la precisión de estudios diagnósticos que orientan hacia esta infección. Por el contrario, el número de colonias que rebasa la cifra límite diagnóstica durante la antibioticoterapia, sugiere que son ineficaces los antibióticos que se administran. Incluso la respuesta normal del hospedador quizás baste para disminuir el número de cultivos cuantitativos por debajo de la cifra límite diagnóstica para la fecha en que se obtuvo la muestra. En resumen, es de máxima importancia contar con un experto en técnicas de cultivos cuantitativos y que se obtenga la muestra tan pronto se sospecha la presencia de neumonía y antes de iniciar o modificar la antibioticoterapia.

En un estudio en que se compararon las estrategias cuantitativa y la clínica, el empleo de cultivos cuantitativos de material obtenido por broncoscopia originó una disminución significativa en el consumo de antibióticos a los 14 días después de inicio del estudio y cifras menores de mortalidad y de mortalidad ajustada a la gravedad a los 28 días. Además, se identificaron más sitios diferentes de infección en individuos asignados en forma aleatoria al seguir una estrategia de cultivos cuantitativos. Un aspecto trascendental de este estudio fue que se inició la antibioticoterapia solamente en pacientes cuya muestra de material respiratorio teñida con técnicas de Gram fue positiva o que mostraron signos de inestabilidad hemodinámica. Menos de 50% de los pacientes fueron tratados de neumonía en el grupo sometido a broncoscopia y solamente en 33% de ellos se obtuvieron cultivos de microorganismos.

**ESTRATEGIA CLÍNICA.** La inespecificidad del diagnóstico clínico de VAP originó intentos de mejorar los criterios diagnósticos. En Estados Unidos se creó la *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) al ponderar los criterios clínicos utilizados usualmente para el diagnóstico de VAP (cuadro 251-7). El empleo de los CPIS permite seleccionar individuos de bajo riesgo que quizás necesiten sólo ciclos breves de antibioticoterapia o ninguno. Además, algunos estudios han demostrado que la ausencia de bacterias en el aspirado endotraqueal teñido por técnicas de Gram, hace que la neumonía no sea una causa probable de fiebre ni de infiltrados pulmonares. Estos hallazgos y la mayor conciencia de la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en pacientes en quienes se sospecha VAP, pueden evitar el tratamiento inapropiado de la enfermedad. Además, los datos indican que la ausencia de un microorganismo MDR en el cultivo de material aspirado de la tráquea elimina la necesidad de protección de MDR cuando se vuelve más selectiva la antibioticoterapia empírica. Las explicaciones más plausibles del beneficio de los cultivos cuantitativos del material obtenido por broncoscopia, en la cifra de mortalidad, incluye una menor presión de selección genética que los antibióticos imponen a los microorganismos para mutaciones que culminan en resistencia (y con ello se reduce el riesgo de nuevas infecciones con microorganismos MDR) y la identificación de otros orígenes de la infección, una estrategia diagnóstica clínica que al incorporar estos principios puede originar resultados similares.

## 1 ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA EN LA NEUMONÍA SURGIDA | CON MÉTODOS ASISTENCIALES

### Pacientes sin factores de riesgo en cuanto a microorganismos MDR

Ceftriaxona (2 g IV q24h) o

Moxifloxacina (400 mg IV q24h); ciprofloxacina (400 mg IV q8h), o levofloxacina (750 mg IV q24h)o

Ampicilina/sulbactam (3 g IV q6h) o

Ertapenem (1 g IVq24h)

### Pacientes con factores de riesgo de tener microorganismos MDR

#### 1. Un lactámico beta

Ceftazidima (2 g IV q8h) o cefepima (2 g IV q8-12h) o

Piperacilina/tazobactam (4.5 g IV qóh); imipenem (500 mg IV q6h o 1 g IV q8h), o meropenem (1 g IV q8h) y además

#### 2. Un segundo fármaco que sea activo contra bacterias gramnegativas:

Gentamicina o tobramicina (7 mg/kg IV q24h) o amikacina (20 mg/kg IV q24h) o

Ciprofloxacina (400 mg IV q8h) o levofloxacina (750 mg IV q24h) y además

#### 3. Un fármaco activo contra bacterias grampositivas:

Linezolid (600 mg IV q 12h) o

Vancomicina (15 mg/kg hasta llegar a 1 g IV ql 2h)

**Nota:** MDR, cepas con resistencia a múltiples fármacos; IV, vía intravenosa; q, cada.

## 0 NEUMONÍA POR EMPLEO DE RESPIRADOR

Muchos estudios han demostrado cifras más altas de mortalidad con la antibioticoterapia empírica inapropiada que con la apropiada. El factor clave en la antibioticoterapia de VAP es conocer las características y perfiles de resistencia de muchos de los microorganismos posibles en cualquier paciente.

**RESISTENCIA.** Si no fuese por el peligro de infección por microorganismos MDR (cuadro 251-1) sería factible tratar VAP con los mismos antibióticos utilizados contra CAP grave. Sin embargo, las presiones mutacionales que culminan en la resistencia a antibióticos, originan la participación frecuente de microorganismos MDR, con la aparición de microorganismos farmacorresistentes dentro de los microorganismos comunes (MRSA y Enterobacteriaceae con positividad de ESBL) o microorganismos intrínsecamente resistentes (*P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*). El empleo frecuente de lactámicos beta y en particular cefalosporinas, al parecer constituye el principal factor de riesgo de que la infección esté causada por cepas de MRSA y ESBL positivas.

*P. aeruginosa* posee la capacidad de generar resistencia a todos los antibióticos de uso común. Por desgracia, incluso si las cepas de *P. aeruginosa* inicialmente fueron sensibles, tienen una propensión a crear resistencia durante el tratamiento. A veces, la desrepresión de genes de resistencia pudiera ser el origen de que aparezcan clonas resistentes dentro del gran inóculo bacteriano que participa en casi todas las neumonías. *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* son resistentes intrínsecamente a muchos de los regímenes de antibioticoterapia empíricos incluidos en el cuadro 251-8. La VAP causada por estos microorganismos aparece durante el tratamiento de otras infecciones y la resistencia siempre es evidente en el diagnóstico inicial.

**TRATAMIENTO EMPÍRICO.** En el cuadro 251-8 se incluyen las opciones empíricas recomendadas. Es importante iniciar el tratamiento una vez que se han obtenido las muestras para el cultivo. El principal factor para escoger los fármacos es la presencia de factores de riesgo de que existan microorganismos MDR. La selección entre las opciones del cuadro depende de las características locales de resistencia y de la exposición que ha tenido la persona a antibióticos previamente.

La mayoría de los individuos sin factores de riesgo de que surja una infección por especies MDR, pueden recibir un solo fármaco. La diferencia principal en relación con CAP es la incidencia extraordinariamente pequeña de microorganismos atípicos en VAP; la excepción la constituye *Legionella*, que puede ser un microorganismo nosocomial, en particular si surgen deficiencias en el tratamiento de los abastos de agua potable del hospital.

La recomendación habitual respecto a pacientes con factores de riesgo de que exista una infección por cepas MDR incluye tres antibióticos: dos dirigidos contra *P. aeruginosa* y otro contra MRSA. La variación máxima en la protección buscada reside en la selección del lactámico beta, aunque el empleo del fármaco de espectro más amplio que es un carbapenémico, aún constituye terapia inicial inapropiada en 10 a 15% de los casos.

**TRATAMIENTO ESPECÍFICO.** Una vez que se confirma el diagnóstico etiológico, es posible modificar el tratamiento empírico y usar antimicrobianos de amplio espectro para atacar específicamente al microorganismo identificado. En el caso de personas con factores de riesgo de que existan cepas de MDR, los regímenes con antibióticos se pueden limitar a un solo fármaco en más de 50% de los casos o a una combinación de dos de ellos, en más de 25% de los enfermos. Sólo una minoría de

pacientes necesita un ciclo completo con tres fármacos. La negatividad del cultivo del material aspirado de la tráquea o la proliferación en números que no alcanzan la cifra límite en cuanto a cultivos cuantitativos, en particular si se obtuvo la muestra antes de cualquier cambio en la antibioticoterapia, sugieren netamente que habrá que interrumpir el uso de antibióticos. La identificación de otros sitios confirmados o sospechados de infección obliga a veces a continuar la antibioticoterapia, pero el espectro de microorganismos (y los antibióticos correspondientes que se escogen) pueden ser distintos de los que privan en caso de VAP. Si disminuye CPIS en los primeros tres días habrá que interrumpir el uso de antibióticos después de ocho días. El ciclo de tratamiento de ocho días tiene la misma eficacia que otro de dos semanas y se acompaña con menor frecuencia de la aparición de cepas antibioticorresistentes.

La principal controversia en cuanto a la terapia específica contra VAP reside en la necesidad del tratamiento constante combinado contra infección por *Pseudomonas*. Ningún estudio aleatorizado comparativo ha demostrado beneficio de las combinaciones de un lactámico beta y un aminoglucósido, ni el análisis de subgrupos en otras investigaciones ha detectado un beneficio en la supervivencia con un régimen de esa índole. Las cifras inaceptablemente altas de ineficacia clínica y muerte por VAP causada por *P. aeruginosa* a pesar de la combinación de fármacos (consúltense "Ineficacia terapéutica", más adelante), denota que se necesitan mejores regímenes, incluidos quizás los antibióticos en aerosol.

La VAP causada por cepas de MRSA origina 40% de casos de ineficacia clínica, cuando se utiliza la dosis estándar de vancomicina. Una solución propuesta es utilizar un tratamiento individualizado en altas dosis, pero no se conoce la razón de riesgo/beneficio de esta estrategia. El linezolid al parecer es más eficaz que la dosis corriente de vancomicina, especialmente en individuos con insuficiencia renal.

**INEFICACIA TERAPÉUTICA.** La ineficacia terapéutica es frecuente en casos de VAP, en particular en el caso de microorganismos de MDR. Además de la cifra de 40% de ineficacia en el caso de infección por MRSA tratada con vancomicina, VAP por *Pseudomonas* conlleva un índice de ineficacia de 50% sea cual sea el régimen. Las causas de esta situación inapropiada varían con los microorganismos y los antibióticos. La terapia inapropiada puede disminuir por el empleo de esquemas de tres fármacos (cuadro 251-8). Sin embargo, un problema importante es la aparición de resistencia a lactámicos beta durante la terapia, en particular en infecciones por especies de *Pseudomonas* y *Enterobacter*. Es posible que reaparezca VAP causada por el mismo microorganismo, porque la biocapa sobre la sonda endotraqueal permite reintroducir el microorganismo. Sin embargo, estudios de VAP causada por *Pseudomonas* indican que, en promedio, la mitad de los casos recurrentes son causados por una nueva cepa. Es posible que la ineficacia terapéutica en VAP causada por MRSA provenga de las concentraciones locales inadecuadas de vancomicina.

La ineficacia terapéutica es muy difícil de diagnosticar. La neumonía causada por una infección sobreañadida nueva, la presencia de infección extrapulmonar y los efectos tóxicos de los fármacos son factores que deben ser considerados dentro del diagnóstico diferencial de la ineficacia. Las CPIS seriadas al parecer identifican con bastante precisión la respuesta clínica, en tanto que con los cultivos cuantitativos repetidos se puede esclarecer la respuesta microbiológica. Es posible que, si de manera persistente aumenta la cifra de CPIS o está en fase de incremento para el tercer día de tratamiento, ello denote ineficacia terapéutica. El componente más sensible de CPIS es la mejoría de la oxigenación.

**COMPLICACIONES.** Salvo el fallecimiento, la principal complicación de VAP es la prolongación de la respiración mecánica y con ello aumenta también la permanencia en la ICU y en el hospital. En muchos estudios, fue frecuente que transcurriera una semana más de respiración mecánica por VAP. Los gastos adicionales de esta complicación justifican los intentos caros e intensivos para su prevención.

En casos raros, algunos tipos de neumonía necrosante (p. ej., la causada por *P. aeruginosa*) ocasionan hemorragia pulmonar. Más a menudo, las infecciones necrosantes originan complicaciones duraderas como bronquiectasia y cicatrices del parénquima, que originan neumonías repetitivas; estas complicaciones no han sido identificadas en su frecuencia real. La neumonía origina un estado catabólico en una persona cuyo estado nutricional era deficiente y peligroso. La pérdida de masa muscular y la debilidad general por un episodio de VAP obligan a veces a una rehabilitación prolongada y en los ancianos culmina en la imposibilidad de recuperar sus funciones independientes y, como consecuencia, la necesidad de internamiento en una institución.

**VIGILANCIA.** En caso de surgir mejoría clínica, por lo general se advierte en término de 48 a 72 h de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano. Los signos de la radiografía de tórax suelen empeorar inicialmente durante el tratamiento y por ello son menos útiles que los criterios clínicos como indicadores de respuesta clínica en la neumonía grave. No existen normas severas ni rápidas que indiquen la frecuencia con que las radiografías de tórax deben realizarse como medio de vigilancia en personas en muy grave estado por neumonía, pero la evaluación después de transcurridos pocos días en el paciente que mejora, parece adecuada y justificada. Una vez que se ha logrado mejoría sustancial y se ha estabilizado el enfermo, quizás no se necesiten durante unas semanas las radiografías como forma de vigilancia.

**Pronóstico.** La VAP se acompaña de mortalidad importante. Los índices brutos de mortalidad de 50 a 70% han aparecido en publicaciones, pero el problema real es la mortalidad atribuible. Muchos sujetos con VAP tienen también enfermedades primarias ocultas que culminan en muerte incluso si no existiera VAP. En un estudio de cohortes igualadas, la mortalidad atribuible rebasó la cifra de 25%. Los individuos que terminaron por mostrar VAP tuvieron una posibilidad dos veces mayor (como mínimo) de fallecer que quienes no tuvieron esta complicación. Algunas de las variaciones en las cifras notificadas tienen relación neta con el tipo de paciente y la ICU estudiada. La VAP en individuos traumatizados no guardó relación con la mortalidad atribuible, tal vez porque muchos de los sujetos estaban sanos antes de sufrir la lesión. Sin embargo, el microorganismo causal también interviene de manera importante. En forma general, los microorganismos que son MDR originan una mortalidad atribuible significativamente mayor que los microorganismos que no tienen esta característica (que no son resistentes a múltiples fármacos). La neumonía causada por algunos microorganismos (como *S. maltophilia*) simplemente es un marcador del paciente cuyo sistema inmunitario está tan deteriorado que es casi inevitable su muerte.

**Prevención.** (Cuadro 251-6.) Ante la importancia de la cánula endotraqueal como factor de riesgo de que surja VAP, la intervención preventiva de mayor trascendencia es no realizar la intubación, o como mínimo, acortar al máximo la duración en que está colocada la cánula. El empleo satisfactorio de la respiración no penetrante por medio de una mascarilla nasal o de toda la cara impide muchos de los problemas que surgen con las cánulas endotraqueales. Las estrategias que acortan la duración de la respiración tiene enorme eficacia para evitar neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Por desgracia, a veces se necesita una actitud de transigencia en cuanto a los riesgos. Los intentos de extubación temprana a veces culminan en una nueva intubación, lo cual conlleva peligro de VAP. La sedación profunda y continua agrava el riesgo, pero la extubación por el propio paciente también constituye un riesgo por la sedación muy superficial. La transigencia quizás sea ilustrada mejor por la antibioticoterapia. La profilaxia con ciclos breves de antibióticos puede disminuir el peligro de VAP en pacientes comatosos que necesitan intubación y los datos sugieren que estos fármacos disminuyen los índices de VAP, en términos generales. Sin embargo, el principal beneficio al parecer es una disminución en la incidencia de VAP de comienzo temprano causada a menudo por microorganismos menos patógenos que no tienen resistencia a múltiples fármacos. Por lo contrario, ciclos duraderos de antibióticos siempre agravan el peligro de VAP causada por patógenos con MDR, más letales. La VAP causada por *Pseudomonas*, a pesar de su virulencia y la mortalidad que conlleva, es rara en individuos que no han recibido recientemente antibióticos.

Las medidas para llevar al mínimo la microaspiración alrededor del manguito de la cánula endotraqueal también constituyen una estrategia para evitar VAP. La simple elevación de la cabecera del lecho (como mínimo 30° por arriba del plano horizontal, pero de preferencia 45°), disminuye las cifras de VAP. También es posible evitar este problema con el uso de ET modificados especialmente y que permitan la extracción de las secreciones acumuladas por arriba del manguito. Hay que analizar con enorme cautela la relación de riesgos/beneficios de transportar al paciente fuera de la ICU para la realización de métodos o pruebas diagnósticas, porque en estas situaciones siempre aumentan los índices de neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Ha disminuido el énfasis concedido a no utilizar fármacos que incrementen (alcalinicen) el pH estomacal y al uso de la descontaminación orofaríngea, por los resultados equívocos y antagónicos en investigaciones clínicas recientes. Tampoco se ha concedido tanta importancia a la participación que en la patogenia de VAP tiene la proliferación excesiva de componentes bacterianos de la flora intestinal, en el estómago. MRSA y *P. aeruginosa* y algunas especies de *Acinetobacter* que no son gérmenes fermentadores, no constituyen normalmente parte de la flora intestinal sino que viven por lo regular en las vías nasales y en la piel, respectivamente. Por esta razón, sólo en algunas poblaciones asume importancia el control de la proliferación excesiva de la flora intestinal, como los sometidos a trasplante hepático y pacientes que han sido sometidos a grandes cirugías intraabdominales o que han padecido obstrucción intestinal.

En brotes de VAP por microorganismos específicos hay que investigar la posibilidad de que se hayan transgredido las normas de erradicación de infecciones (en particular la contaminación del equipo no desecharable). Incluso los microorganismos que han sido frecuentes en alguna ICU particular pueden ser consecuencia de infecciones cruzadas. Medidas de orientación y recordatorios de la necesidad de las prácticas de erradicación constante de infecciones pueden llevar al mínimo este riesgo.

### NEUMONÍA DE ORIGEN NOSOCOMIAL (HAP)

La HAP en personas no intubadas, atendidas dentro y fuera de ICU tiene frecuencia similar a VAP, aunque en comparación con esta última, no ha sido estudiada suficientemente. Las diferencias principales residen en la mayor frecuencia con que surgen microorganismos que no poseen MDR y una mejor inmunidad primaria del hospedador en personas no intubadas. La menor frecuencia de microorganismos con MDR permite el uso de un solo fármaco en una proporción mayor de casos de HAP, que en neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Los únicos microorganismos que son más frecuentes en la población que no muestra VAP son los anaerobios. El peligro mayor de macroaspiración en sujetos no intubados y las menores tensiones de oxígeno en la porción inferior de vías respiratorias de estos pacientes agravan la posibilidad de que los anaerobios actúen. Como ocurre en el tratamiento de CAP, quizás no esté indicado el tratamiento específico contra anaerobios, salvo que exista el problema de la broncoaspiración macroscópica.

El diagnóstico es todavía más difícil en el caso de HAP en el paciente no intubado, en comparación con VAP. Es mucho más difícil obtener muestras de la porción inferior de vías respiratorias, que sean adecuadas para cultivo, en los sujetos no intubados. Muchas de las enfermedades primarias que predisponen a un paciente a mostrar HAP, también conllevan la incapacidad del sujeto para toser de manera adecuada. Muy pocas veces los hemocultivos son positivos (menos de 15% de los casos) y por ello la mayoría de los individuos con HAP no cuenta con datos de cultivos en los cuales se basen las modificaciones de la antibioticoterapia. Por esta razón, existe menor posibilidad de que el tratamiento vaya de mayor a menor en individuos con factores de riesgo de presentar patógenos con MDR. A pesar de estas dificultades, las mejores defensas en individuos que no son atendidos en ICU originan índices de mortalidad menores, que los documentados en caso de VAP. Además es menor la frecuencia del peligro de ineficacia de antibióticos, en neumonía de origen nosocomial.

### LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN THORACIC SOCIETY/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA:** Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171:388, 2005
- CHASTRE J, FAGON JY:** Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 165:867, 2002
- FAGON JY et al:** Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 132:621, 2000
- FINE MJ et al:** A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 336:243, 1997
- LIM WS et al:** Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. Thorax 58:377, 2003
- MANDELL LA et al:** Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S27, 2007
- SINGH N et al:** Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 162:505, 2000
- VANDERKOOI OG et al:** Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 40:1288, 2005

## BRONQUIECTASIAS

### DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios. Pueden ser focales, cuando afectan a bronquios que ventilan a una región limitada del parénquima pulmonar, o difusas, cuando tienen una distribución más amplia. Los estudios más recientes indican que en Estados Unidos existe un promedio de 110 000 pacientes con bronquiectasias. Tradicionalmente afectan a adultos mayores y ancianos y 66% de esta población es de sexo femenino.

### ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

La dilatación bronquial en la bronquiectasia se acompaña de cambios destructivos inflamatorios en las paredes de las vías respiratorias de calibre mediano, a menudo a nivel de bronquios segmentarios o subsegmentarios. La inflamación de dichas vías es mediada principalmente por neutrófilos e incita a las enzimas elastasa y metaloproteinasas de matriz. Los componentes estructurales normales de la pared, como el cartílago, el músculo y el tejido elástico, se destruyen y son sustituidos por tejido fibroso. Las vías respiratorias dilatadas con frecuencia contienen cúmulos de material purulento espeso, mientras que las vías respiratorias más periféricas suelen encontrarse obstruidas por secreciones u obliteradas y sustituidas por tejido fibroso. Otras características microscópicas son la presencia de inflamación y fibrosis bronquial y peribronquial, ulceración de la pared bronquial, metaplasia epidermoide e hiperplasia de las glándulas mucosas. El parénquima que normalmente es ventilado por las vías respiratorias enfermas es anormal, con diversas combinaciones de fibrosis, enfisema, bronconeumonía y atelectasia. Como consecuencia de la inflamación aumenta la vascularización de la pared bronquial, con el consiguiente aumento en tamaño de las arterias bronquiales y de las anastomosis entre las circulaciones arteriales bronquial y pulmonar.

Se han descrito tres patrones diferentes de bronquiectasias. En las *bronquiectasias cilíndricas* los bronquios aparecen como tubos uniformemente dilatados que terminan bruscamente en el punto donde las vías respiratorias más pequeñas están obstruidas por secreciones. En las *bronquiectasias varicosas* los bronquios enfermos muestran un patrón de dilatación irregular o en rosario que recuerda a las venas varicosas. En las *bronquiectasias saculares (quísticas)* los bronquios tienen un aspecto de globo en la periferia y terminan en fondos de saco ciegos sin estructuras bronquiales identificables distales a los sacos.

### ETIOLOGÍA Y PATOGÉNIA

Las bronquiectasias son consecuencia de la inflamación y la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial. La causa más común de la inflamación es la infección; los microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* producen pigmentos, proteasas y otras toxinas que lesionan el epitelio respiratorio y dañan la expulsión mucociliar. La respuesta inflamatoria del hospedador induce una lesión epitelial, en gran medida como consecuencia de los mediadores liberados por los neutrófilos. Al encontrarse estrepeada la protección contra la infección, las vías respiratorias dilatadas son más susceptibles a la colonización y al crecimiento de las bacterias. Así se crea un círculo de refuerzo en el que la inflamación lesioná las vías respiratorias, altera la eliminación de microorganismos y produce más infección, que a su vez completa el círculo al promover más inflamación.

**Causas infecciosas.** Los adenovirus y el virus de la gripe son los principales virus que producen bronquiectasias acompañadas de daño de las vías respiratorias inferiores. Las infecciones por bacterias virulentas, en especial por microorganismos necrosantes como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* y anaerobios, siguen siendo causas importantes de bronquiectasia en los casos de neumonía sin tratamiento con antimicrobianos o con un tratamiento demorado. En forma clásica, la infección por *Bordetella pertussis*, particularmente en niños, ha sido relacionada con neuropatía supurativa crónica. Se han descrito

bronquiectasias en los pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) probablemente por las infecciones bacterianas repetidas. La tuberculosis puede producir bronquiectasias a través de un efecto necrosante sobre el parénquima pulmonar y las vías respiratorias y de forma indirecta como consecuencia de la obstrucción de estas últimas por la estenosis bronquial o por compresión extrínseca de los ganglios linfáticos. Las micobacterias no tuberculosas a menudo producen bronquiectasias, aunque en general como infecciones secundarias o como microorganismos colonizadores. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que estos organismos, en particular el complejo *Mycobacterium avium*, pueden actuar como patógenos primarios acompañados de bronquiectasias.

La predisposición a padecer infecciones recurrentes está ligada al deterioro de los mecanismos de defensa del hospedador. La principal causa de deficiencia circunscrita de las defensas del hospedador es la obstrucción endobronquial. No es posible eliminar completamente las bacterias y las secreciones de la vía respiratoria obstruida, la cual sufre una infección recurrente o crónica. Las neoplasias endobronquiales de crecimiento lento, como los tumores carcinoides, en ocasiones se acompañan de bronquiectasias. La aspiración de cuerpos extraños es otra causa importante de obstrucción endobronquial, sobre todo en los niños. La obstrucción respiratoria también puede ser consecuencia de estenosis bronquial, de secreciones impactadas o de compresión extrínseca a causa de una linfoadenopatía.

Los mecanismos de defensa pulmonar se deterioran de manera generalizada en caso de deficiencia de inmunoglobulinas, trastornos ciliares primarios o fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF). Por lo tanto, las infecciones y las bronquiectasias a menudo son más difusas. En el caso de la panhipogammaglobulinemia, que es el trastorno de las inmunoglobulinas acompañado de infección recurrente y bronquiectasias que mejor se ha descrito, los pacientes también suelen presentar antecedente de sinusitis o infecciones cutáneas. En un pequeño número de pacientes con bronquiectasias también se ha descrito deficiencia selectiva de un subtipo de IgG, en especial IgG2.

Los trastornos primarios que se acompañan de disfunción ciliar, llamada *discinesia ciliar primaria*, explican entre 5 y 10% de los casos de bronquiectasia. Esta discinesia se hereda por un mecanismo autosómico recesivo. Esta categoría comprende a innumerables defectos, como anomalías estructurales en los componentes dineínicos, "componentes radiales" y microtúbulos; en algunos pacientes se han descrito mutaciones en las cadenas pesadas e intermedias de dineína. Surge discinesia de los cilios; disminuye su acción propulsora y coordinada y también la eliminación de las bacterias, que es su función. Los efectos clínicos comprenden infecciones repetitivas de las vías respiratorias superiores e inferiores como sinusitis, otitis media y bronquiectasia. La movilidad normal de los espermatozoides también depende de la función ciliar apropiada y, por tal razón, los varones suelen ser infecundos (cap. 340). Como aspecto adicional, dado que la rotación visceral durante el desarrollo depende del movimiento ciliar apropiado, la posición que asumen normalmente los órganos en cada lado es irregular. Como consecuencia, en promedio, la mitad de los sujetos con discinesia ciliar primaria pertenece al subgrupo del *síndrome de Kartagener* donde la bronquiectasia y la sinusitis se acompañan de *situs inversus*.

En la fibrosis quística (cap. 253), la presencia de secreciones espesas en los bronquios se acompaña de una eliminación bacteriana deficiente, lo que ocasiona la colonización e infección recurrente por diversos microorganismos, en particular cepas mucoideas de *P. aeruginosa*, pero también *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Escherichia coli* y *Burkholderia cepacia*.

**Causas no infecciosas.** Algunos casos de bronquiectasia son secundarios al contacto con una sustancia tóxica que provoca una respuesta inflamatoria intensa. Algunos ejemplos de ello son la inhalación de un gas tóxico como el amoniaco o la aspiración del contenido ácido del estómago, aunque este último problema a menudo se complica también con aspiración de bacterias. Una respuesta inmunitaria en las vías respiratorias también puede desencadenar inflamación, alteraciones destructivas y dilatación bronquial. Este mecanismo es presumiblemente la causa, al menos en parte, de las bronquiectasias en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA), por una respuesta inmunitaria a microorganismos *Aspergillus* que han colonizado las vías respiratorias (cap. 249).

En la deficiencia de antitripsina OTJ, la complicación respiratoria habitual es la aparición precoz de enfisema panacinar, aunque las personas enfermas pueden presentar ocasionalmente bronquiectasias. En el *síndrome de las uñas amarillas*, por la presencia de linfáticos hipoplásicos, la tríada de linfedema, derrame pleural y coloración amarillenta de las uñas se acompaña de bronquiectasias aproximadamente en 40% de los pacientes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial consta típicamente de tos persistente o repetitiva y expulsión de esputo purulento. Las infecciones repetidas de las vías respiratorias con esputo purulento despiertan la sospecha clínica de bronquiectasia. En 50 a 70% de los enfermos se acompaña de hemoptisis que proviene en ocasiones de la hemorragia de la mucosa friable e inflamada de las vías respiratorias (cap. 34). La hemorragia masiva suele ser consecuencia del sangrado de las arterias bronquiales hipertróficas. También se observan síntomas generales como fatiga, pérdida ponderal y mialgias.

Cuando la bronquiectasia comienza con un episodio infeccioso específico, el paciente manifiesta una neumonía grave seguida de tos crónica y producción de esputo. En otras ocasiones, los síntomas son progresivos, sin un comienzo espectacular. En algunos casos, los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan tos no productiva, a menudo cuando se trata de bronquiectasias "secas" en el lóbulo superior. La presencia de disnea o sibilancias refleja por lo general la existencia de bronquiectasias diseminadas o de una neumopatía obstructiva crónica subyacente. Al exacerbarse las infecciones, aumenta el volumen del esputo, que se torna más purulento y sanguinolento; algunas veces destacan los síntomas generales como la fiebre.

La exploración física del tórax sobre la zona de la bronquiectasia es muy variable. Es posible auscultar cualquier combinación de crepitantes, estertores y sibilancias, todos ellos reflejo de los bronquios lesionados que contienen secreciones abundantes. Al igual que en otros tipos de infección intratorácica crónica, algunas veces aparecen acropaquias. Los pacientes con enfermedad grave y difusa, en particular aquellos con hipoxemia crónica, exhiben cardiopatía pulmonar e insuficiencia ventricular derecha.

## DATOS RADIOGRÁFICOS Y DE LABORATORIO

Aunque la radiografía de tórax es importante para la evaluación de las supuestas bronquiectasias, los hallazgos a menudo son inespecíficos. La radiografía puede ser normal en caso de enfermedad leve. Por otro lado, los pacientes con bronquiectasias saculadas exhiben espacios quísticos llamativos con o sin niveles hidroaéreos que corresponden a las vías respiratorias dilatadas, que a veces son difíciles de distinguir de los espacios aéreos agrandados por el enfisema ampolláceo o de las regiones con forma de panal de abeja en los pacientes con neumopatía intersticial grave. Otros hallazgos se deben a los bronquios dilatados con paredes engrosadas, consecuencia de la inflamación peribronquial. Estas vías respiratorias dilatadas suelen agruparse en paralelo. En proyección longitudinal, su aspecto es de "rieles de tranvía"; cuando se observan en corte transversal producen "sombras anulares". Puesto que los bronquios dilatados se llenan de secreciones, la luz puede aparecer densa en lugar de radiotransparente, dando lugar a una estructura opaca, tubular o ramificada.

La tomografía computadora (computed tomography, CT), en particular los cuadros de alta resolución de 1.0 a 1.5 mm de espesor, ofrece imágenes

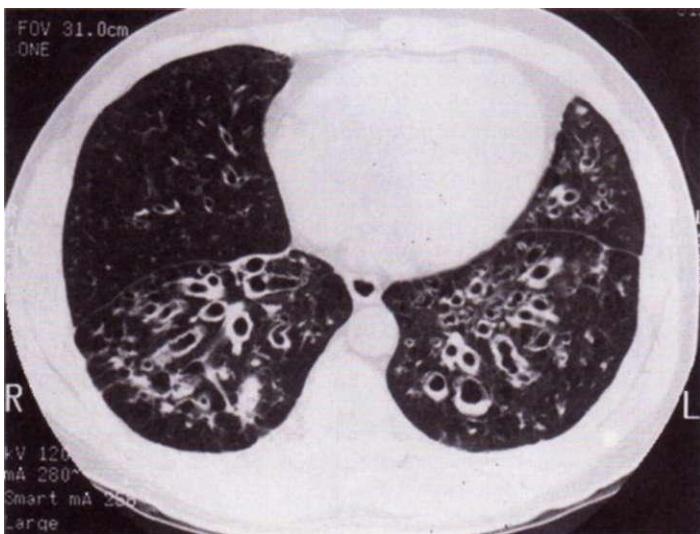


FIGURA 252-1. CT de alta resolución de una bronquiectasia que muestra las vías respiratorias dilatadas en el lóbulo inferior y la lingula. En el corte transversal la vía respiratoria dilatada muestra un aspecto de anillo. (Tomada de SE Weinberger: Principles of Pulmonary Medicine, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004; con autorización.)

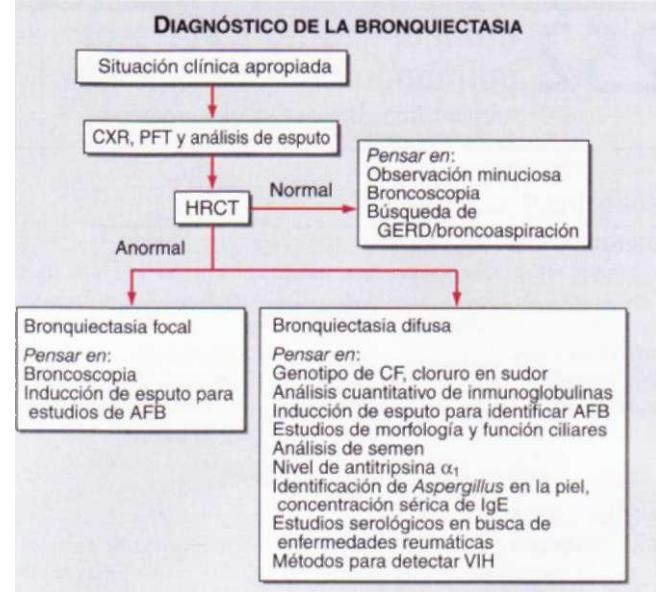


FIGURA 252-2. Algoritmo diagnóstico de la bronquiectasia. AFB, bacilos acidoresistentes (*acid-fast bacilli*); CXR, radiografía de tórax (*chest X-ray*); GERD, reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*); HRCT, tomografía computadoraizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography*); PFT, pruebas funcionales respiratorias (*pulmonary function testing*); CF, fibrosis quística.

excelentes de las vías respiratorias dilatadas (fig. 252-1). Por consiguiente, se ha convertido en una técnica corriente para detectar o confirmar la presencia de bronquiectasias.

El estudio del esputo revela neutrófilos abundantes y colonización o infección con diversos microorganismos. Con la tinción adecuada y el cultivo del esputo se obtienen datos que orientan a la antibioterapia.

Si la bronquiectasia es focal, será posible identificar la obstrucción endobronquial primaria por medio de una fibrobroncoscopia. En otros casos, la participación del lóbulo superior sugiere la posibilidad de tuberculosis o aspergilosis broncopulmonar alérgica. En la enfermedad más extensa, la concentración de cloruro en el sudor para identificar fibrosis quística, el estudio estructural o funcional de los cilios nasales o bronquiales o los espermatozoides en busca de discinesia primaria y la evaluación cuantitativa de inmunoglobulinas, permiten explicar la infección repetitiva de las vías respiratorias.

Las pruebas funcionales respiratorias indican obstrucción respiratoria como consecuencia de bronquiectasia difusa o alguna neumopatía crónica coexistente. Dos datos relativamente frecuentes son la hiperreactividad bronquial, por ejemplo, al estímulo con metacolina y la obstrucción aérea moderadamente reversible con broncodilatadores inhalados.

La figura 252-2 muestra una estrategia diagnóstica basada en la sospecha clínica y los signos radiográficos. El diagnóstico diferencial, en lo que se refiere a la bronquiectasia focal frente a la difusa, es diferente, razón por la cual la distribución radiográfica de la enfermedad se puede tomar como el punto de partida que orienta hacia los demás estudios diagnósticos. Este algoritmo no significa que se deben practicar todos los estudios descritos en todos los enfermos con bronquiectasias, sino más bien el número y tipo de ellos depende de la evaluación cuidadosa de la situación clínica. Por ejemplo, en el individuo con bronquiectasia focal, quizás basta con corroborar que en el mismo sitio hubo alguna vez neumonitis. En los jóvenes con bronquiectasia y sinusitis se debe descartar la posibilidad de una deficiencia de inmunoglobulinas y fibrosis quística.

## BRONQUIECTASIA

La terapia tiene algunos objetivos principales: 1) erradicar la infección, en particular durante las exacerbaciones agudas; 2) mejorar la eliminación de las secreciones traqueobronquiales; 3) reducir la inflamación, y 4) corregir los problemas primarios que se identifiquen.

Los antibióticos son los elementos básicos en el tratamiento de la bronquiectasia. Se utilizan solamente durante las crisis agudas en caso de exacerbaciones espaciadas.

das que se caracterizan por la mayor cantidad de esputo con aspecto purulento. La selección del antibiótico depende de los resultados de la tinción de Gram y el cultivo del esputo, pero inicialmente se emprende una estrategia empírica de protección (p. ej., con amoxicilina, trimetoprim-sulfametoazol o levofloxacina). La infección por *P. aeruginosa* es de interés particular puesto que al parecer provoca más deterioro de la función respiratoria y empeora la calidad de vida. Al surgir dicha infección, conviene administrar una quinolona ingerible o tratamiento parenteral con un aminoglucósido, carbapenémico o cefalosporina de tercera generación, dependiendo del resultado del antibiograma. No hay pautas únicas respecto a la duración del tratamiento, pero por lo general comprende un ciclo de 10 a 14 días o más.

Cuando las secreciones son abundantes, su eliminación se facilita utilizando métodos y dispositivos mecánicos acompañados de cambios adecuados en la posición. Las técnicas utilizadas para limpiar las vías respiratorias, a pesar de que se utilizan a menudo y quizás brindan beneficios, no han sido estudiadas lo suficiente y tampoco se ha corroborado su eficacia. Los fármacos también se utilizan para estimular la higiene broncopulmonar. El uso de mucolíticos para fluidificar las secreciones y facilitar su eliminación es un punto controvertido. Se ha demostrado que el aerosol de DNAasa obtenida por bioingeniería, que reduce la viscosidad del esputo al degradar el DNA liberado a partir de los neutrófilos, mejora la función respiratoria en la fibrosis quística, pero quizás tiene un efecto nocivo en la bronquiectasia que no se acompaña de fibrosis, de manera que se debe evitar. Los broncodilatadores para mejorar la obstrucción y facilitar la eliminación de las secreciones son particularmente útiles en los individuos con hiperreactividad de las vías respiratorias y obstrucción aérea reversible.

Antiguamente se recurrió a menudo a la cirugía, pero ha sido sustituida en gran medida por la antibioticoterapia más eficaz combinada con medidas de sostén. Sin embargo, si la bronquiectasia es circunscrita y las complicaciones a pesar del tratamiento médico son graves, habrá que pensar en la extirpación quirúrgica de la región pulmonar enferma.

En caso de hemoptisis masiva que suele provenir de la circulación bronquial hipertrófica que no mejora con medidas conservadoras como reposo y antibióticos, dos opciones terapéuticas son la extirpación quirúrgica o la embolización de una arteria bronquial (cap. 34). La extirpación tiene buenos resultados si la enfermedad es circunscrita, pero cuando es extensa es preferible recurrir a la embolización.

## ABSCESOS PULMONARES

El absceso de pulmón se define como la necrosis del parénquima pulmonar con cavitación como consecuencia de una infección. La aparición de un absceso indica la presencia de un gran número de microorganismos con un mecanismo deficiente para eliminarlos de las vías respiratorias. La broncoaspiración es la causa más frecuente; algunos de los factores que aumentan el riesgo de broncoaspirar son la dismotilidad esofágica, los trastornos convulsivos y los cuadros neurológicos que ocasionan disfunción del bulbo raquídeo. Otros problemas que predisponen a la formación de un absceso pulmonar son las enfermedades periodontales y el alcoholismo.

### ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Las bacterias anaeróbicas constituyen la causa más frecuente de los abscesos en pulmón. Sin embargo, también lo provocan otras bacterias aeróbicas o facultativas como *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Nocardia* y gramnegativos, así como microorganismos patógenos no bacterianos como hongos y parásitos. En el hospedador inmunodeficiente predominan a veces las bacterias aeróbicas y los patógenos oportunistas. En los sujetos sometidos a cultivos en busca de microorganismos anaeróbicos y aeróbicos frecuentemente se identifican varios patógenos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del absceso pulmonar son típicos de una infección en los pulmones: tos, esputo purulento, dolor pleurítico, fiebre y hemoptisis. Cuando la infección es producida por anaerobios la evolución clínica es prolongada y algunos pacientes no manifiestan síntomas. Los cuadros iniciales más agudos son típicos de una infección por bacterias aeróbicas.

Los datos de la exploración física no son orientadores, y puede haber sibilancias o signos de consolidación. Otros datos útiles en el diagnóstico son la fijación del aliento y los problemas dentales. En casos crónicos se observan a veces dedos hipocráticos u osteoartropatía pulmonar hipertrófica.

En forma clásica, en las radiografías de tórax se identifican una o dos cavidades de pared gruesa en las zonas inferiores del pulmón, en especial en lóbulos superiores y segmentos posteriores de los inferiores (fig. 252-3). Casi siempre se acompaña de un nivel hidroaéreo. La tomografía computadoraizada



FIGURA 252-3. Corte transversal de CT de una persona con un absceso pulmonar por anaeróbicos, donde se identifican dos lesiones cavitadas contiguas, de pared gruesa, en el lóbulo inferior derecho, con niveles hidroaéreos. (Con autorización de WTMiller Jr: Diagnostic Thoracic Imaging. New York, McGraw-Hill, 2006.)

de tórax es útil para definir el tamaño y la ubicación de los abscesos, buscar otras cavidades y valorar la presencia de pleuritis. Las lesiones cavitarias en zonas no declives, como el lóbulo medio derecho o los segmentos anteriores de los lóbulos superiores, sugieren la posibilidad de otras causas, como cáncer. Los resultados de los análisis clínicos revelan leucocitosis, anemia y aceleración de la velocidad de sedimentación globular.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del absceso pulmonar se basa en los síntomas clínicos, la identificación de algún cuadro predisponente y los signos de la radiografía de tórax. El diagnóstico diferencial comprende a la infección micobacteriana, el sequestro pulmonar, varios cánceres, el infarto de pulmón y las vesículas (búllas) infectadas.

Lo ideal es identificar al microorganismo causal, pero es muy difícil de conseguir. Las bacterias anaeróbicas son particularmente difíciles de aislar. En todo paciente con un absceso pulmonar se realizan hemocultivos y cultivos de esputo y si así conviene, de líquido pleural. No hay consenso en cuanto a la utilidad de la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, la obtención de una muestra protegida por medio de cepillado para el diagnóstico, o el drenaje del absceso pulmonar. Es importante contraponer el bajo índice de confirmación diagnóstica, en particular con el absceso pulmonar por anaeróbicos, con el peligro de rotura de la cavidad abscesada y derrame del material contaminado hacia las vías respiratorias. Quizás la broncoscopia tenga mayor utilidad para descartar obstrucción respiratoria, infección por micobacterias o cáncer. La aspiración transtraqueal o transtorácica constituye otro método poco utilizado para obtener muestras para su estudio microbiológico.

## O ABSCESO PULMONAR

Durante años la penicilina fue el cimiento de la antibioticoterapia empírica contra el absceso pulmonar. Al surgir microorganismos productores de lactamasa beta el fármaco estándar ha sido la clindamicina (150 a 300 mg cada 6 h). En casos escogidos a veces son útiles otros fármacos como los carbapenémicos y las combinaciones lactámicos beta/inhibidores de lactamasa beta. El metronidazol solo conlleva un índice bastante grande de ineficacia terapéutica. En la medida de lo posible, la selección de los antibióticos debe orientarse según los resultados de estudios microbiológicos.

La duración del tratamiento del absceso pulmonar es punto de controversia. Por lo general se administra antibioticoterapia durante cuatro a seis semanas, aunque algunos expertos se inclinan por un lapso más prolongado. La ineficacia terapéutica sugiere la posibilidad de que la causa no es infecciosa.

La cirugía se ha utilizado muy poco en la era de los antibióticos, pero algunas de sus indicaciones son la hemoptisis refractaria, la respuesta deficiente a las medidas médicas o la necesidad de recurrir a un estudio histopatológico ante la sospecha de una causa no infecciosa.

En términos generales, el pronóstico para los pacientes con un absceso clásico por anaerobios es bastante favorable, con una tasa de curación de 90 a 95%. Se han se-

ñalado índices de mortalidad más elevados en individuos inmunodeficientes, personas que padecen otras enfermedades graves y cuando existe infección por *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*.

## LECTURAS ADICIONALES

- BARKER AF: Bronchiectasis. *N Engl J Med* 346:1383, 2002  
 MANSARAMANI N et al: Lung abscess in adults: Clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. *Respir Med* 96:178, 2002  
 MANSARAMANI N, KOZIEL H: Chronic lung sepsis: Lung abscess, bronchiectasis, and empyema. *Curr Opin Pulm Med* 9:181, 2003  
 NOONE PG et al: Primary ciliary dyskinesia: Diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 169:459, 2004  
 PASTEUR MC et al: An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1277, 2000  
 ROSEN MJ: Chronic cough due to bronchiectasis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129:122S, 2006  
 SCHEINBERG P, SHORE E: A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 127:1420, 2005  
 WEYCKER D et al: Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 12:205, 2005  
 WILLS P, GREENSTONE M: Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002996, 2006

# 253 Fibrosis quística

Richard C. Boucher

**CO**  
**ex**  
**cu**  
**co**  
**on**

**QJ**  
**QJ**  
**QJ**  
**o**

**CD**  
**-o**  
**QJ**  
**o**  
**Ö**

La fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF) es un trastorno monogénico que se presenta como una enfermedad multiorgánica. Los primeros síntomas y signos aparecen en forma típica en la infancia, aunque cerca de 5% de los pacientes estadounidenses es diagnosticado en la edad adulta. Debido a los avances en el tratamiento, más de 41% de los pacientes alcanza la madurez (18 años o más) y 13% sobrevive después de los 30 años. La esperanza media de vida para los enfermos de CF es >41 años. Por tanto, la CF ya no es solamente una enfermedad pediátrica y el internista debe estar preparado para reconocer y tratar sus numerosas complicaciones. Esta enfermedad se caracteriza por una infección crónica de las vías respiratorias que finalmente conduce a bronquiectasias y bronquiolectasias, insuficiencia pancreática exocrina y disfunción intestinal, funcionamiento anormal de las glándulas sudoríparas y disfunción urogenital.

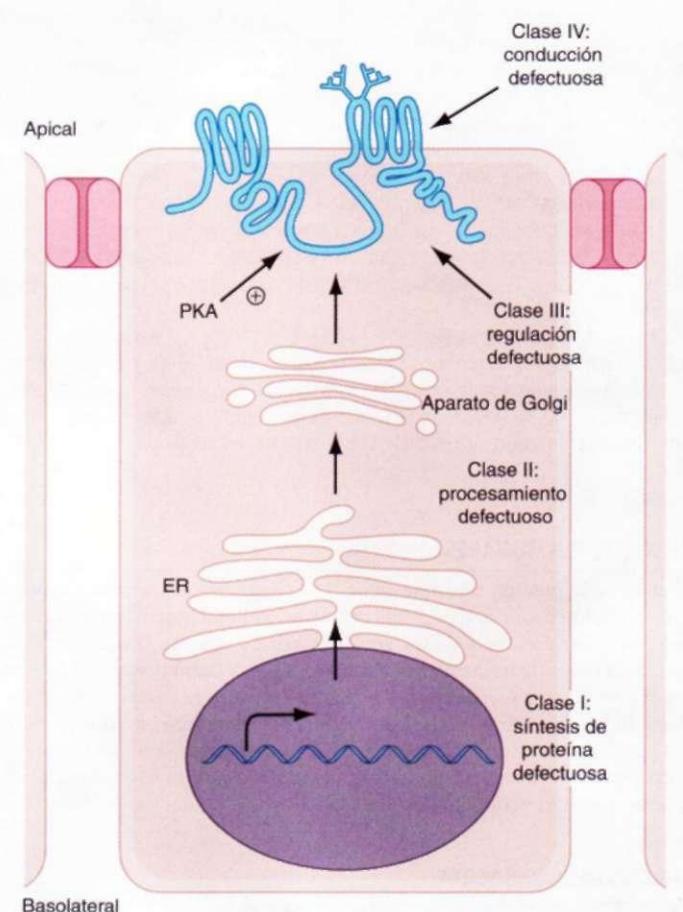
## PATOGENIA

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CF transmembrane conductance regulator*, CFTR) ubicada en el cromosoma 7. Las mutaciones del gen de CFTR se clasifican en cuatro clases principales, según se ilustra en la figura 253-1. Las mutaciones de las clases I a III se consideran "graves" por la insuficiencia pancreática y la concentración elevada de NaCl en el sudor (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones de la clase IV son "leves", es decir, acompañadas de insuficiencia pancreática leve y una concentración moderada o normal de cloruro de sodio en el sudor. Cabe hacer notar la importancia de identificar las mutaciones de la clase I que codifican los codones de interrupción prematura, ya que en lo futuro podrán tratarse con sustancias que favorezcan "la lectura" del codón de interrupción con la producción de CFTR funcional.

La prevalencia de la fibrosis quística varía según el origen étnico de la población. En la población caucásica de Norteamérica y norte de Europa se detecta aproximadamente en uno de cada 3 000 niños nacidos vivos, en uno de cada 17 000 niños de raza negra nacidos vivos y en uno de cada 90 000 niños nacidos vivos en la población asiática de Hawái. La mutación más común en el gen de la fibrosis quística (aproximadamente 70% de los cromosomas de la fibrosis quística) es una eliminación de 3 pares de bases (mutación de la clase III) que provoca la ausencia de fenilalanina en la posición del aminoácido 508 ( $\Delta F_{508}$ ) del producto proteínico del gen de la CF, que se conoce como CFTR. El enorme número (>1 400) de mutaciones relativamente raras (<2% cada una) identificadas en el gen de la CF entorpece la aplicación de técnicas diagnósticas con DNA para identificar heterocigotos en la población en general.

## PROTEINA CFTR

La proteína CFTR es una sola cadena de polipéptidos que contiene 1 480 aminoácidos y que al parecer actúa como un canal de CP regulado por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico y, como su propio nombre lo indica, también regula otros canales iónicos. La forma totalmente elaborada del CFTR se encuentra en la membrana plasmática del epitelio normal. Los estudios bioquímicos indican que la mutación  $\Delta F_{508}$  da lugar a una transformación equivocada y a la degradación intracelular de la proteína CFTR. Por consiguiente, la ausencia de proteína CFTR en la membrana plasmática es fundamental en la fisiopatología molecular de la mutación  $\Delta F_{508}$  y otras mutaciones de las clases I a II. Sin embargo, las mutaciones de las clases III a IV producen proteínas CFTR que son transformadas completamente pero que no son funcionales o sólo lo son en parte en la membrana plasmática.



**FIGURA 253-1.** Esquema donde se describen las clases de mutaciones genéticas en el gen para CFTR y efectos sobre la proteína CFTR y su función. Adviértase que la mutación  $\Delta F_{508}$  es una mutación de clase II y, al igual que las mutaciones de clase I, sería de esperar que no produjera proteína CFTR madura en la membrana apical. CFTR, proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; PKA, proteincinasa A (*protein kinase A*); ER, retículo endoplasmático (*endoplasmic reticulum*).

mática es fundamental en la fisiopatología molecular de la mutación  $\Delta F_{508}$  y otras mutaciones de las clases I a II. Sin embargo, las mutaciones de las clases III a IV producen proteínas CFTR que son transformadas completamente pero que no son funcionales o sólo lo son en parte en la membrana plasmática.

## DISFUCIÓN EPITELIAL

Los epitelios alterados por la CF muestran funciones diferentes en su estado natural; es decir, algunos absorben volumen (vías respiratorias y epitelio intestinal), otros absorben sal pero no volumen (conductos sudoríparos) y otros secretan volumen (intestino proximal y páncreas). Dado este conjunto diverso de actividades naturales, no debe sorprender que la CF produzca efectos muy diferentes sobre los patrones de transporte de los electrólitos y el agua. No obstante, el concepto unificado es que todos los tejidos afectados expresan una función anómala del transporte iónico.

## FISIOPATOLOGÍA DE ÓRGANOS ESPECÍFICOS

**Pulmón.** La característica biofísica distintiva diagnóstica de los epitelios respiratorios en la fibrosis quística es la diferencia de potencial (*potential difference*, PD) eléctrico transepitelial elevada. La PD transepitelial refleja tanto la velocidad de transporte activo del ion como la resistencia del epitelio al flujo de iones. Los epitelios respiratorios de los pacientes con fibrosis quística muestran anomalías tanto en la absorción activa de  $\text{Na}^+$  como en la secreción activa de  $\text{Cl}^-$  (fig. 253-2). El efecto secretor de  $\text{Cl}^-$  refleja la falta de cinasa su-peditada al AMP cíclico y de transporte de  $\text{Cl}^-$  regulado por la proteíncinas C y mediada por la CFTR propiamente dicha. Una observación importante es que también existe un canal distinto desde el punto de vista molecular para el  $\text{Cl}^-$  activado por  $\text{Ca}^{2+}$  (CaCC) que se expresa en la membrana apical. Este canal puede sustituir a la CFTR en lo referente a la secreción de  $\text{Cl}^-$  y es un objetivo terapéutico potencial.

La regulación anormal de la absorción de  $\text{Na}^+$  es un rasgo fundamental de los epitelios respiratorios en la fibrosis quística. Esta anormalidad refleja una segunda función de la proteína CFTR, es decir, la de inhibidor tónico del canal epitelial para el  $\text{Na}^+$ . Aún no se conocen los mecanismos moleculares que median esta acción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística.

La expulsión de moco es el principal mecanismo de defensa innato de las vías respiratorias contra la infección por las bacterias inhaladas. Las vías respiratorias modifican su absorción activa de  $\text{Na}^+$  y secreción de  $\text{Cl}^-$  para ajustar el volumen de líquido (agua), es decir, la "hidratación", en la superficie respiratoria para la expulsión eficiente de moco. La hipótesis central de la fisiopatología de las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística postula que la regulación defectuosa de la absorción de sodio y la imposibilidad para secretar cloruro por medio de la proteína CFTR reducen el volumen de líquido en

las superficies respiratorias, es decir, se "deshidratan". Tanto el moco espeso como la falta de líquido periciliar desencadenan la adherencia del moco a la superficie de las vías respiratorias. Esta adherencia provoca la imposibilidad de despejar las vías respiratorias por medio de los mecanismos ciliares y la tos. La falta de una correspondencia estricta entre la clase de mutación genética y la gravedad de la neumopatía sugiere que son importantes los genes modificadores y las interacciones entre genes y ambiente.

La infección característica de las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística abarca la capa de moco más que al epitelio o la pared respiratoria. La predisposición de las vías respiratorias de estos pacientes a padecer una infección crónica por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* es compatible con la imposibilidad para despejar moco. En tiempos recientes se demostró que la tensión de  $O_2$  es muy baja en el moco de las vías respiratorias de pacientes con CF y las adaptaciones a la hipoxia son factores importantes que determinan la fisiología de la bacteria en el pulmón del enfermo con fibrosis quística. De hecho, tanto la estasis de moco como la hipoxia del mismo contribuyen a la proliferación de *Pseudomonas* en colonias de biopelículas que se encuentran dentro de las placas de moco adheridas a las superficies respiratorias de los pacientes con fibrosis quística.

**Aparato digestivo.** Los efectos de la CF sobre el aparato digestivo son diversos. En el páncreas exocrino parece que la ausencia del canal CFTR del  $\text{Cl}^-$  en la membrana apical del epitelio ductal pancreático altera la función de un intercambiador de  $\text{Q} \sim \text{HCO}_3$  de dicha membrana para secretar  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{Na}^+$  (por un proceso pasivo) hacia el conducto. La incapacidad para secretar  $\text{Na}^+$   $\text{HCO}_3$  y agua da lugar a la retención de enzimas en el páncreas y finalmente a la destrucción de casi todo el tejido pancreático. En la CF el epitelio intestinal, por la falta de secreción de  $\text{Cl}^-$  y agua, tiene alterada la capacidad para limpiar las mucinas secretadas y otras macromoléculas de las criptas intestinales. La secreción reducida de líquidos mediada por la CFTR empeora por la absorción excesiva de los mismos en la porción distal del intestino, que refleja las anomalías en la regulación de la absorción de  $\text{Na}^+$  mediada por la CFTR (ambas alteraciones mediadas por los canales de  $\text{Na}^+$  y posiblemente por otros transportadores de  $\text{Na}^+$ , como los intercambiadores de  $\text{Na}^+ \cdot \text{H}^+$ ). Estas dos disfunciones provocan la desecación del contenido intraluminal y la obstrucción de los intestinos delgado y grueso. En el sistema hepatobiliar, la secreción deficiente de  $\text{Cl}^-$  y agua en los conductos hepáticos ocasiona retención de las secreciones biliares y cirrosis biliar local, así como proliferación de los conductos biliares aproximadamente en 25 a 30% de los pacientes con CF. La incapacidad del epitelio de la vesícula biliar en la CF para secretar sal y agua puede originar tanto colecistitis crónica como colelitiasis.

**Glándulas sudoríparas.** Los pacientes con CF secretan una cantidad casi normal de sudor hacia el acino glandular, pero son incapaces de absorber el NaCl del sudor durante su paso por el conducto glandular puesto que las células epiteliales ductales no pueden absorber  $\text{Cl}^-$ . Esta disfunción de la glándula sudorípara se examina reuniendo el sudor después de una iontoporesis con un antagonista colinérgico en el antebrazo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

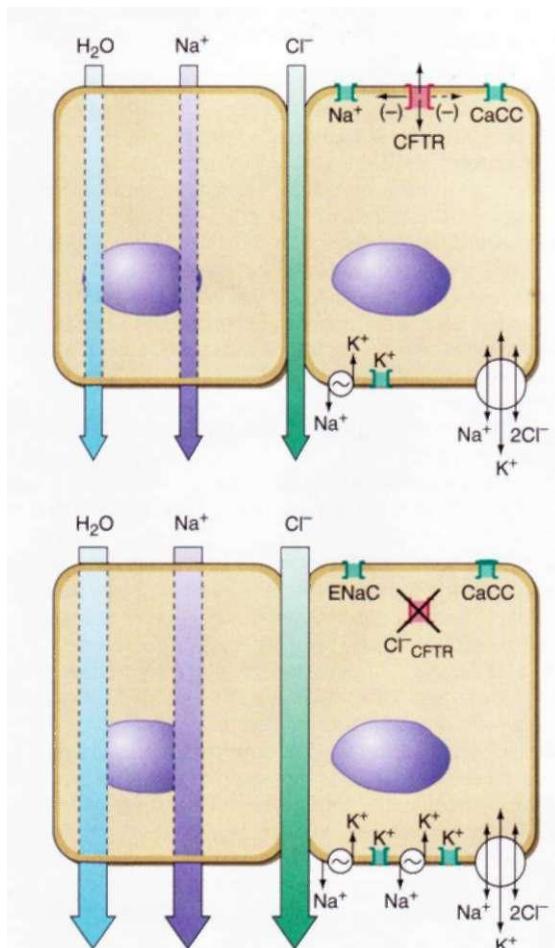
La mayoría de los pacientes con CF presentan signos y síntomas de la enfermedad en la infancia. Cerca de 20% comienza en las primeras 24 h de vida con obstrucción del aparato digestivo, el denominado *íleo meconial*. Otros cuadros comunes durante los dos primeros años de vida son los síntomas respiratorios con predominio de tos persistente, infiltrados pulmonares recurrentes (o ambos) y retraso del crecimiento. Sin embargo, un grupo significativo de pacientes (casi 5%) se diagnostica después de los 18 años de edad.

### APARATO RESPIRATORIO

La enfermedad de las vías respiratorias superiores es casi universal en los pacientes con CF. La sinusitis crónica es frecuente en la infancia y causa obstrucción nasal y rinorrea. La aparición de pólipos nasales se aproxima a 25% y a menudo requiere esteroides tópicos, intervención quirúrgica o ambos.

En las vías respiratorias inferiores, el primer síntoma de la CF es la tos, que con el tiempo se hace continua y productora de esputo viscoso, purulento y, a menudo, de color verdoso. Inexorablemente, los períodos de estabilidad clínica se ven interrumpidos por "exacerbaciones", definidas por aumento de la tos, pérdida de peso, febrícula, aumento de volumen del esputo y reducción de la función pulmonar. Con el transcurso de los años, las exacerbaciones se hacen más frecuentes y la recuperación de la función pulmonar perdida es menos completa, dando lugar a insuficiencia respiratoria.

El esputo de los pacientes con CF exhibe una microbiología característica. *Haemophilus influenzae* y *S. aureus* son a menudo los primeros microorganismos



**FIGURA 253-2. Comparación entre las propiedades del transporte iónico del epitelio de las vías respiratorias normales (arriba) y de la CF (abajo).** Los vectores describen las rutas y magnitudes del transporte de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , que se acompaña de flujo osmótico de agua. El patrón basal normal del transporte iónico es la absorción de  $\text{Na}^+$  de la luz a través de un canal de  $\text{Na}^+$  sensible a la amilorida. Este proceso está acelerado en la CF. La capacidad para iniciar la secreción de  $\text{Cl}^-$  mediada por el monofosfato de adenosina (AMP) cíclico está disminuida en el epitelio de la vía respiratoria en la CF debido a la ausencia/disfunción del canal CFTR de  $\text{Cl}^-$ . La absorción acelerada de  $\text{Na}^+$  en la CF traduce la falta de inhibición de CFTR sobre los canales de sodio.

mos aislados en las muestras de secreciones pulmonares de estos pacientes recién diagnosticados. Posteriormente, es típico cultivar *P. aeruginosa* mucoide y resistente a los antibióticos en las secreciones de las vías respiratorias inferiores. En el esputo de los pacientes con CF se ha aislado también *Burkholderia* (antiguamente *Pseudomonas cepacia*), que es patógeno. La diseminación entre pacientes de determinadas cepas de este microorganismo indica la necesidad de controlar la infección en el hospital. Otros bastoncillos gramnegativos recuperados del esputo de casos de CF son *Alcaligenes xylosoxidans*, *B. gladioli* y, en ocasiones, formas mucoides de *Proteus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*. Hasta 50% de los pacientes con CF posee *Aspergillus fumigatus* en el esputo y hasta 10% de ellos presenta el síndrome de aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Mycobacterium tuberculosis* es infrecuente en los pacientes con CF. No obstante, hasta 10 a 20% de los pacientes adultos con dicha enfermedad presenta cultivos de esputo positivos para micobacterias no tuberculosas y en algunos de ellos estos microorganismos están relacionados con la enfermedad.

La primera anomalía de la función pulmonar observada en los niños con CF, el aumento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total, sugiere que la primera alteración en esta enfermedad es la disfunción de las vías respiratorias pequeñas. A medida que avanza la enfermedad, sobrevienen cambios reversibles e irreversibles en la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) y el volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV<sub>1</sub>). El componente reversible refleja la acumulación de secreciones intraluminales, la reactividad bronquial o ambas, que se manifiestan en 40 a 60% de los pacientes con CF. El componente irreversible refleja la destrucción crónica de la pared de las vías respiratorias y la bronquiolitis.

La primera alteración pulmonar en estos enfermos en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, reflejo de la obstrucción de las pequeñas vías respiratorias. Posteriormente se observan signos de impacción luminal de moco, mangúitos bronquiales y, finalmente, bronquiectasias, por ejemplo, sombras anulares. Por razones todavía desconocidas, el lóbulo superior derecho muestra las alteraciones más tempranas e intensas.

La neumopatía de la CF se acompaña de muchas complicaciones intermitentes. Es frecuente el neumotorax (>10% de los pacientes). La producción de pequeñas cantidades de sangre en el esputo es frecuente en los pacientes de CF con neumopatía avanzada. La hemoptisis masiva pone en peligro la vida. En la neumopatía avanzada aparecen acropañuelas en casi todos los pacientes. La insuficiencia respiratoria y el corazón pulmonar o cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*) son manifestaciones tardías destacadas de la fibrosis quística.

## APARATO DIGESTIVO

El síndrome de ileo meconial en los recién nacidos comienza con distensión abdominal, incapacidad para expulsar las heces y vómitos. La radiografía simple de abdomen puede ser diagnóstica, con niveles hidroaéreos en intestino delgado, un aspecto granuloso que representa el meconio y un colon pequeño. En los niños y los adultos jóvenes se produce un síndrome denominado *equivalente del ileo meconial* o *síndrome de obstrucción intestinal distal* (*distal intestinal obstruction syndrome*, DIOS). Dicho síndrome comienza con dolor en la fosa iliaca derecha, pérdida de apetito, vómitos ocasionales y, a menudo, una masa palpable. Puede confundirse con apendicitis, frecuente en los pacientes con fibrosis quística.

Más de 90% de los pacientes con fibrosis quística manifiesta insuficiencia pancreática exocrina. La secreción insuficiente de enzimas pancreáticas genera el patrón típico caracterizado por absorción deficiente de proteínas y grasas con deposiciones frecuentes, voluminosas y fétidas. También se observan signos y síntomas de absorción deficiente de vitaminas liposolubles, como vitaminas E y K. En las primeras etapas no se modifican las células beta del páncreas, pero a medida que avanza la edad su función disminuye. Este efecto, más la resistencia a la insulina provocada por la inflamación, provoca hiperglucemia y la necesidad de administrar insulina en >15% de los pacientes de edad avanzada con fibrosis quística (>35 años).

## APARATO GENITOURINARIO

Tanto en los varones como en las mujeres con CF a menudo se retraza la pubertad. El patrón de retraso en la maduración probablemente es secundario a los efectos de la neumopatía crónica y la nutrición inadecuada sobre la función reproductora endocrina. Más de 95% de los pacientes varones con CF presenta azoospermia, reflejo de la obliteración de los conductos deferentes que, a su vez, indica una secreción defectuosa de líquido. Alrededor de 20% de las mujeres son estériles por los efectos de la neumopatía crónica sobre el ciclo menstrual; por la consistencia y la densidad del moco cervical que bloquea la migración del esperma, y quizás por las alteraciones de las trompas de Falopio/pared uterina en el transporte de líquidos. En la mayoría de los embarazos a término se logran lactantes viables y las mujeres con CF pueden, en general, alimentar al pecho a sus hijos normalmente.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fibrosis quística se basa en la combinación de criterios clínicos y la función anormal de la CFTR según se demuestra mediante pruebas de sudor, determinaciones de la diferencia de potencial (PD) nasal y análisis de mutación de CFTR. La concentración elevada de cloruro en el sudor es un dato casi patognomónico de fibrosis quística. La concentración de cloruro (y sodio) en el sudor varían con la edad, pero en los adultos una concentración de Cl~ > 70 meq/L permite distinguir a la fibrosis quística de otras neumopatías. El análisis de DNA de las mutaciones más comunes permite identificar mutaciones de fibrosis quística en >90% de los pacientes afectados. La PD nasal permite documentar la disfunción de CFTR si la prueba del cloruro en el sudor es normal o se encuentra dentro de los límites normales y no se identifican dos mutaciones de CF. En los pacientes con fibrosis quística siempre se lleva a cabo un análisis de DNA en virtud de que se han identificado relaciones de genotipo y fenotipo pancreático y se están desarrollando tratamientos específicos para esta clase de mutación.

Entre 1 y 2% de los pacientes con síndrome clínico de CF exhibe una concentración normal de Cl~ en el sudor. En la mayoría de estos pacientes, la diferencia de potencial transepitelial nasal se encuentra elevada dentro de los límites para el diagnóstico de CF y los acinos de las glándulas sudoríparas no secretan en respuesta a la inyección de agonistas adrenérgicos beta. En la mayoría de los pacientes con CF y valores normales de Cl~ en el sudor se observa una sola mutación del gen de la CFTR, 3 849 + 10 kb C -> T.

## O FIBROSIS QUÍSTICA

Los principales objetivos del tratamiento de la CF son favorecer la eliminación de las secreciones y controlar la infección pulmonar, así como proporcionar una nutrición adecuada y evitar la obstrucción intestinal. En último término, el tratamiento puede restaurar el procesamiento de la CFTR mutante o la genoterapia puede ser el tratamiento de elección.

**NEUMOPATÍA.** Más de 95% de los pacientes con fibrosis quística fallece por complicaciones como resultado de una infección pulmonar. En teoría, la eliminación progresiva de moco adherente debería corregir y prevenir el avance de la neumopatía por fibrosis quística, en tanto que los antibióticos reducen la cantidad de bacterias presentes en el pulmón de estos pacientes.

Las técnicas tradicionales para despejar las secreciones pulmonares son ejercicios respiratorios, válvulas unidireccionales y puño-percusión del tórax. El empleo periódico de estas maniobras es eficaz para conservar el funcionamiento pulmonar. Un avance importante ha sido la eficacia de la solución salina hipertónica inhalada (7%) para restablecer la eliminación de moco y la función pulmonar en estudios a corto plazo y su eficacia para reducir las exacerbaciones agudas en estudios a largo plazo (un año). La solución salina hipertónica es segura pero provoca broncoconstricción en algunos pacientes, la cual se previene administrando al mismo tiempo broncodilatadores. Se están realizando estudios para determinar si la solución salina hipertónica inhalada debiera constituir el tratamiento fundamental de todos los pacientes con fibrosis quística.

Se están utilizando y creando fármacos para incrementar la eliminación de moco. Un complemento importante para la eliminación de las secreciones es la ONAasa humana recombinante, la cual degrada el DNA concentrado en el esputo de los pacientes con fibrosis quística, aumenta el flujo de aire cuando se administra a corto plazo y prolonga el tiempo entre las exacerbaciones pulmonares. La mayoría de los pacientes reciben un ensayo terapéutico de ONAasa durante varios meses para poner a prueba la eficacia. Se están llevando a cabo ensayos clínicos de medicamentos experimentales destinados a restablecer el contenido de sal y agua de las secreciones, pero hasta el momento estos medicamentos no están disponibles para uso clínico.

Se utilizan antibióticos para eliminar las infecciones pulmonares y su empleo depende de los resultados del cultivo de esputo. Sin embargo, cabe advertir que en virtud de que se realizan cultivos microbiológicos sistemáticos en los hospitales en condiciones que no son similares a las que prevalecen en el pulmón de los pacientes con fibrosis quística, por ejemplo, hipoxia, la eficacia clínica a menudo no se correlaciona con las pruebas de sensibilidad. En virtud del aumento en la eliminación total y el volumen de distribución de los antibióticos en los pacientes con fibrosis quística, las dosis necesarias son más elevadas.

La intervención oportuna con antibióticos en lactantes con infección erradicada por períodos prolongados el microorganismo *P. aeruginosa*. En los pacientes de mayor edad con infección documentada, la meta terapéutica es suprimir la proliferación bacteriana. A menudo se utiliza por períodos prolongados azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana), aunque no está claro si sus acciones son antimicrobianas o antiinflamatorias. También se utilizan aminoglucósidos inhalados, por ejemplo, 300 mg de tobramicina cada 12 h, que se alternan a intervalos mensuales. Las "exacerbaciones leves" según se definen por la intensificación de la tos y la producción de moco, se tratan con antibióticos orales adicionales. Los medicamentos orales que se utilizan para erradicar a *Staphylococcus* comprenden una penicilina semisintética o una

cefalosporina. La ciprofloxacina oral reduce los recuentos bacterianos de *Pseudomonas* y controla los síntomas, pero su utilidad clínica es limitada por el surgimiento rápido de microorganismos resistentes. Por consiguiente, a menudo se combina con un antibiótico inhalado, sea tobramicina o colistina (75 mg cada 12 h). Las exacerbaciones más graves, o las originadas por bacterias resistentes a antibióticos orales, requieren de antibióticos intravenosos. El tratamiento intravenoso se administra tanto en el medio hospitalario como en pacientes ambulatorios. Por lo general se utilizan dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción (p. ej., una cefalosporina y un aminoglucósido) para tratar *P. aeruginosa* y minimizar el surgimiento de microorganismos resistentes. Habrá de vigilarse la dosificación del fármaco de manera que las concentraciones de gentamicina o tobramicina alcancen valores máximos en intervalos de casi 10 µg/ml y muestren concentraciones mínimas <2 µg/ml. Se añaden antibióticos con actividad contra *Staphylococcus* o *H. influenzae*, o contra ambos microorganismos a la vez, lo cual dependerá de los resultados del cultivo.

Los agonistas adrenérgicos beta inhalados son de utilidad para reducir la broncoconstricción, pero no se ha demostrado un beneficio a largo plazo. Los glucocorticoides orales disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, pero su uso a largo plazo es limitado por sus efectos secundarios adversos; sin embargo, son de utilidad para tratar la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

La lesión crónica de las paredes de las vías respiratorias refleja, en cierto modo, la actividad destructora de las enzimas inflamatorias, desencadenada en parte por las células inflamatorias. Hasta la fecha, los tratamientos específicos con antiproteasas no han tenido un resultado satisfactorio. Sin embargo, un subgrupo de adolescentes con fibrosis quística parece responder al tratamiento prolongado con dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofén).

Diversas complicaciones pulmonares requieren intervenciones terapéuticas de urgencia. La atelectasia requiere tratamiento con solución salina hipertónica inhalada, fisioterapia pulmonar y antibióticos. Otras veces se observan neumotorax que abarcan <10% del pulmón, pero se requieren sondas de pleurostomía para expandir el pulmón enfermo colapsado. Las hemoptisis de poco volumen no precisan tratamiento específico aparte de la terapéutica de la infección pulmonar y la valoración del estado de la coagulación y la vitamina K. En caso de hemoptisis masiva debe realizarse la embolización de la arteria bronquial. Las complicaciones de mal pronóstico de la CF son la insuficiencia respiratoria y el corazón pulmonar. La terapéutica convencional más eficaz para estos procesos es el tratamiento médico energético de la neumopatía y los suplementos de O<sub>2</sub>. Finalmente, el único tratamiento eficaz de la insuficiencia respiratoria en la CF es el trasplante de pulmón (cap. 260). La supervivencia del mismo a los dos años supera 60% y los fallecimientos en los trasplantados son consecuencia fundamentalmente de rechazo del injerto, a menudo con bronquiolitis obliterante. Los pulmones trasplantados no presentan un fenotipo específico de fibrosis quística.

**ENFERMEDAD DIGESTIVA.** El mantenimiento de una nutrición adecuada es vital para la salud de los pacientes con CF. La mayoría (>90%) de estos pacientes se benefician del tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. Las cápsulas contienen, por lo general entre 4 000 y 20 000 U de lipasa. La dosis de enzimas (en principio,

no más de 2 500 U/kg por comida para evitar el riesgo de colonopatía fibrosante) debe ajustarse de acuerdo con el aumento de peso, los síntomas abdominales y las características de las heces. También es necesaria la sustitución de las vitaminas liposolubles, en particular, E y K. La hiperglucemía se manifiesta casi siempre en el adulto y generalmente requiere tratamiento con insulina.

Para el tratamiento de la obstrucción aguda producida por el equivalente del ileo meconial, se utiliza megalodiatrizato u otros materiales hipertónicos de contraste radiológico, administrados por enema en el ileon terminal. Para el control de los síntomas se recomiendan el ajuste de las enzimas pancreáticas y el uso de soluciones de sal que contengan elementos osmóticamente activos, por ejemplo, propilenglicol. Si persisten los síntomas debe sospecharse un cáncer digestivo, cuya frecuencia es mayor en los pacientes con fibrosis quística.

Aproximadamente 8% de los pacientes con fibrosis quística manifiestan colestasis hepática. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico se inicia cuando se triplican la fosfatasa alcalina y la glutamiltranspeptidasa gamma (*gammaglutamyl transpeptidase*, GGT), pero no se ha demostrado que este tratamiento modifique la evolución de la hepatopatía. Casi 5% de los pacientes con fibrosis quística padecen hepatopatía terminal, cuyo tratamiento es el trasplante.

**COMPLICACIONES EN OTROS ÓRGANOS.** LOS pacientes con fibrosis quística se deshidratan con facilidad por la eliminación de sal a causa del calor en los conductos sudoríparos. También padecen con más frecuencia osteoartropatía, cálculos renales y osteoporosis, sobre todo después de someterse a trasplante.

**FACTORES PSICOSOCIALES.** La CF supone una tremenda carga para los pacientes y es común la depresión. Los seguros médicos, las opciones profesionales, la planificación familiar y la esperanza de vida se convierten en temas primordiales, por lo que resulta fundamental la ayuda a los pacientes en los ajustes psicosociales que requiere la fibrosis quística.

## LECTURAS ADICIONALES

- DAVIS PB: Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 173:475, 2006
- GROMAN JD et al: Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr* 146:675, 2006
- GUGGINO WB, STANTON BA: New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:426, 2006
- PRINCE AS: Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med* 347:1110, 2002
- ROWE SM et al: Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 352:1992, 2005
- WORLITSCH D et al: Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 109:317, 2002

nes de la GOLD sugieren que esta neumopatía pasará del sexto al tercer lugar como la causa más frecuente de muerte en todo el mundo en 2020.

## FACTORES DE RIESGO

### TABAQUISMO

En 1964, el *Advisory Committee to the Surgeon General of the United States* concluyó que fumar cigarrillos constitúa un grave factor de riesgo de muerte por bronquitis crónica y enfisema. Estudios longitudinales ulteriores señalaron un deterioro acelerado del volumen de aire expulsado dentro del primer segundo de la maniobra espiratoria forzada (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV<sub>1</sub>) en relación de dosis-respuesta con el hecho de fumar cigarrillos, lo que se expresó típicamente en cajetillas/año (el producto de multiplicar el promedio de cajetillas consumidas al día por el total de años de tabaquismo). Dicha relación de dosis-respuesta entre la menor función pulmonar y la intensidad del tabaquismo explicó la mayor prevalencia de COPD al envejecer la persona. La cifra históricamente mayor de tabaquismo en los varones quizás explique la mayor prevalencia de COPD entre ellos; sin embargo, la prevalencia de la enfermedad en las mujeres ha aumentado en los últimos 50 años, al ir disminuyendo la diferencia de índices de tabaquismo entre ambos sexos.

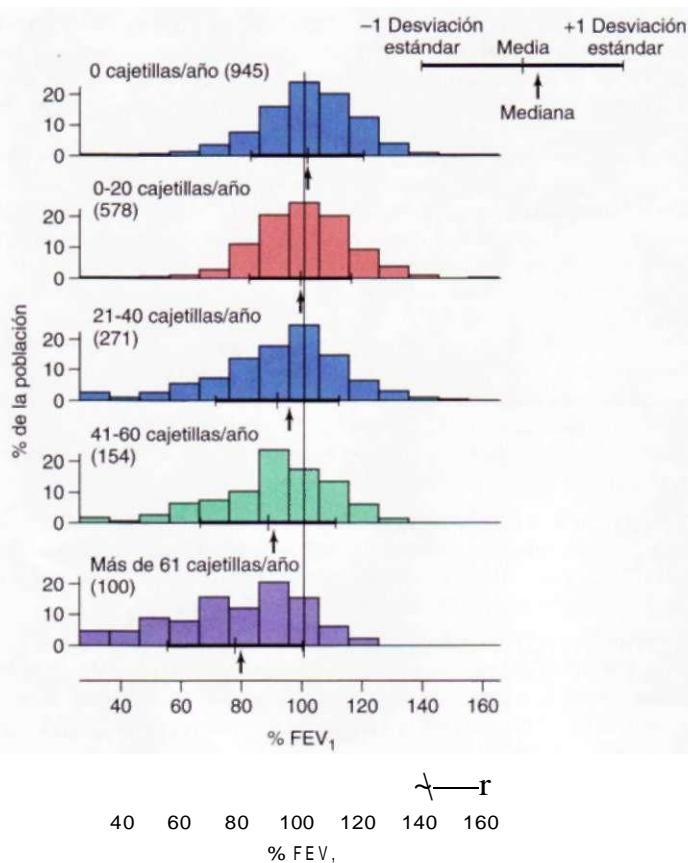
Se ha probado sin duda alguna que existe una relación causal entre fumar cigarrillos y la aparición de COPD, pero se advierte una enorme variabilidad en la reacción al tabaquismo. El elemento más relevante que predice el FEV<sub>1</sub>

## 254 Neumopatía obstructiva crónica

John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman,  
Steven D. Shapiro

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Disease* (GOLD) realizó un esfuerzo de colaboración internacional para mejorar la conciencia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD); la definió como un estado patológico que se caracteriza por limitación en el flujo de aire y que no es reversible por completo (<http://www.goldcopd.com>). La COPD incluye el *enfisema*, un cuadro anatómicamente definido y que se caracteriza por destrucción y ensanchamiento de los alvéolos pulmonares; la *bronquitis crónica*, un cuadro definido clínicamente por tos crónica productiva y una afección de las vías respiratorias finas, en la que se estrechan los bronquiolos finos. Se considera que existe COPD cuando hay una obstrucción duradera al flujo de aire; la bronquitis crónica sin obstrucción *no* se incluye dentro de la neumopatía obstructiva crónica.

La COPD es la cuarta causa de fallecimientos en Estados Unidos, país en el que afecta a más de 16 millones de personas. También es una enfermedad que ha tenido importancia sanitaria creciente en todo el mundo. Las estimacio-



**FIGURA 254-1.** Distribuciones del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV<sub>1</sub>) en una muestra de la población general estratificada según el número de cajetillas/año. Para cada grupo de fumadores se muestran las medias, las medianas y  $\pm 1$  desviación estándar del FEV<sub>1</sub>, porcentual pronosticado. Se identificó una relación dosis-respuesta entre la intensidad del tabaquismo y el FEV<sub>1</sub>, pero también se observó una enorme variabilidad en la función pulmonar de un sujeto a otro dentro de los diferentes grupos de tabaquismo. (Cortesía de Burrows y el American Review of Respiratory Disease 1975;112:1017, con autorización.)

Fumar cigarros puros y tabaco de pipa podría vincularse con la aparición de la COPD, aunque las pruebas de dicho vínculo tienen menor peso, lo cual quizás dependa de la menor dosis de productos secundarios inhalados en estos tipos de tabaquismo.

#### REACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y DE LA COPD

Uno de los signos definitorios del asma (cap. 248) es la tendencia de la broncoconstricción a intensificarse por reacción a diversos estímulos exógenos, como la metacolina y la histamina. Sin embargo, muchas personas con COPD comparten uno de los signos de hiperreactividad de las vías respiratorias. El notable solapamiento que presentan los asmáticos y las personas con COPD en cuanto a reactividad, obstrucción del flujo respiratorio y síntomas pulmonares, condujo a plantear la hipótesis holandesa: sugiere que el asma, la bronquitis crónica y el enfisema son variantes del mismo cuadro básico, moduladas por factores ambientales y genéticos para producir entidades patológicamente diferentes. La hipótesis británica, por otro lado, plantea que el asma y la COPD son enfermedades fundamentalmente distintas: la primera se considera en gran medida como un fenómeno alérgico, en tanto que la segunda sería consecuencia de una inflamación y una lesión vinculadas con el humo del tabaco. Para corroborar la validez de una u otra hipótesis es necesario identificar los factores genéticos predisponentes del asma, de la COPD o de ambas entidades, y también las interacciones entre estos factores genéticos postulados y los factores de riesgo ambientales.

Los estudios longitudinales que compararon la reactividad de las vías respiratorias al comienzo del estudio con la disminución ulterior de la función pulmonar han señalado que la hiperreactividad es sin duda un importante elemento para pronosticar el deterioro ulterior de esta función. Por todo ello, la hiperreactividad sería un factor de riesgo de neumopatía obstructiva crónica.

#### INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Las infecciones de las vías respiratorias se han estudiado como posibles factores de riesgo de aparición y avance de la COPD en el adulto; también se han

valorado estas infecciones en los niños como posible factor predisponente a la ulterior aparición de COPD. La trascendencia que tienen las infecciones de las vías respiratorias del adulto en el deterioro de la función pulmonar es objeto de controversia, pero normalmente no se advierten disminuciones importantes de la función pulmonar a largo plazo después de un episodio de bronquitis o neumonía. Ha sido difícil evaluar la influencia que tendrían las enfermedades de las vías respiratorias en los niños y sus efectos en la aparición ulterior de COPD, lo cual se debe a que no hay datos suficientes procedentes de estudios longitudinales. Sobre tal base, a pesar de que las infecciones de las vías respiratorias son causas importantes de exacerbaciones de la COPD, aún no se ha corroborado que exista ninguna relación entre las infecciones de vías respiratorias de adultos y niños, y la génesis y evolución de la neumopatía obstructiva crónica.

#### EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

Se ha sugerido que los incrementos de los síntomas de vías respiratorias y de la frecuencia de obstrucciones del flujo de aire podrían deberse a una exposición generalizada a polvos en el centro de trabajo. También se ha dicho que entre los factores de riesgo de que surja una obstrucción aérea a largo plazo están algunas exposiciones específicas de determinados trabajos, como la extracción de carbón y oro en minas, y el polvo de algodón en fábricas. Sin embargo, a pesar de que las personas no fumadoras que tenían tales ocupaciones terminaron por mostrar disminuciones moderadas del FEV<sub>1</sub> [la importancia de la exposición a polvos como factor de riesgo independiente del tabaquismo de que surja una COPD es incierta. Entre los trabajadores expuestos al cadmio (una emanación química específica), hubo una disminución relevante del FEV<sub>1</sub>, del FEV<sub>1</sub>/FVC y de la DL<sub>c</sub> (FVC, capacidad vital forzada [*forced vital capacity*]; DL<sub>c</sub>, capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón [*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*; cap. 246] compatible con obstrucción del flujo de aire y enfisema. Es posible que algunos humos y polvos, presentes en ocupaciones específicas, constituyan factores de riesgo de COPD, pero la magnitud de estos efectos parece ser muchísimo menos importante que la de los efectos del tabaquismo.

#### CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Algunos investigadores han señalado que los síntomas de vías respiratorias se intensifican en los habitantes de zonas urbanas, en comparación con quienes viven en zonas rurales, y ello quizás dependa de la mayor contaminación del medio urbano. Sin embargo, tampoco se ha probado la relación de la contaminación del aire con la obstrucción crónica del flujo en las vías respiratorias. La exposición prolongada al humo producido por la combustión de biomasa (un modo común de cocinar en algunos países) también parece ser un factor de riesgo significativo para COPD entre mujeres en dichos países. Sin embargo, en la mayor parte de las poblaciones, la contaminación ambiental es un factor de riesgo mucho menos importante para COPD en comparación con el tabaquismo.

#### EXPOSICIÓN PASIVA O SECUNDARIA AL HUMO DEL TABACO

La exposición de los niños al tabaquismo de la madre origina una disminución importante del crecimiento pulmonar. La exposición del feto a dicho humo también contribuye a disminuir notablemente la función pulmonar posnatal. La exposición pasiva al humo de tabaco se ha vinculado con disminuciones de la función pulmonar, pero no se tiene la certeza de que este factor de riesgo sea importante en la génesis de las marcadas disminuciones de la función pulmonar que aparecen en la neumopatía obstructiva crónica.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Fumar cigarrillos constituye el principal factor ambiental de riesgo de que surja una COPD, pero la aparición de obstrucción del flujo de aire es muy variable entre los fumadores. Un factor riesgo de COPD que se ha demostrado, y que es de origen genético, es el déficit marcado de antitripsina ( $c^{\alpha}AT$ ), y va en aumento la cantidad de pruebas de que también existen otros determinantes genéticos.

**DÉFICIT DE ANTITRIPSINA  $\alpha$ .** Se han descrito variantes del locus inhibidor de la proteasa (*protease inhibitor, PI* o *SERPINA1*) que codifica la  $c^{\alpha}AT$ . El alelo común M se vincula con niveles normales de  $c^{\alpha}AT$ . El alelo S, que se vincula con una disminución leve de los niveles de  $c^{\alpha}AT$ , y el alelo Z, que se relaciona con una disminución extrema de  $c^{\alpha}AT$ , también surgen con frecuencias mayores de 1% en casi todas las poblaciones de raza blanca. Contados individuos heredan alelos "cero o nulos" causantes de falta de producción de  $\alpha$ -AT a través de un conjunto heterogéneo de mutaciones.

Se denomina  $\text{Pi}^{\text{i}}$  a las personas con dos alelos Z o un alelo Z y otro cero o nulo, lo que constituye la forma más frecuente de déficit marcado de antitripsina  $\alpha_1$ .

Se sabe que sólo 1 a 2% de las personas con COPD heredan el déficit marcado de  $\text{c}^{\text{AT}}$ , pero estos pacientes demuestran que los factores genéticos influyen profundamente en la predisposición a que aparezca una COPD. Las personas  $\text{Pi}^{\text{i}}$  suelen presentar una COPD de comienzo temprano, pero el sesgo de identificación de las series de individuos  $\text{Pi}^{\text{i}}$  publicadas (que incluyeron por lo común a muchos sujetos  $\text{Pi}^{\text{i}}$  en quienes se hicieron pruebas para identificar el déficit de  $\text{c}^{\text{AT}}$  porque tenían COPD) indica que la fracción de individuos  $\text{Pi}^{\text{i}}$  que terminarán por mostrar COPD y la distribución por edades de comienzo de la neumopatía obstructiva en estos sujetos se desconocen. Aproximadamente una de cada 3 000 personas hereda el déficit marcado de  $\text{cx-jAT}$  en Estados Unidos, aunque sólo se ha identificado a una pequeña minoría de estos individuos. Las pruebas de laboratorio clínico utilizadas más a menudo para detectar la deficiencia de  $\text{cx-jAT}$  es la medición de las concentraciones de dicha enzima en suero por estudios inmunológicos (véase "Datos de las pruebas de laboratorio", página 1640).

El notable porcentaje de variabilidad que presenta la función pulmonar en las personas  $\text{Pi}^{\text{i}}$  se explica por el tabaquismo; los fumadores con déficit marcado de  $\text{c}^{\text{AT}}$  son más propensos a la COPD desde fases muy tempranas de su vida. Sin embargo, no en todas las personas  $\text{Pi}^{\text{i}}$ , ni siquiera entre los fumadores y ex fumadores, surge una COPD. En las personas no fumadoras de tipo  $\text{Pi}^{\text{i}}$  se ha observado una enorme variabilidad en la génesis de la obstrucción de la corriente de aire. Es posible que contribuyan a tal variabilidad otros factores genéticos, ambientales o de ambos tipos.

Se cuenta con un tratamiento específico en forma de "intensificación" de la  $\text{o}^{\text{AT}}$  contra el déficit marcado de dicha enzima, que se administra semanalmente en goteo intravenoso (véase el tratamiento, más adelante en el presente capítulo).

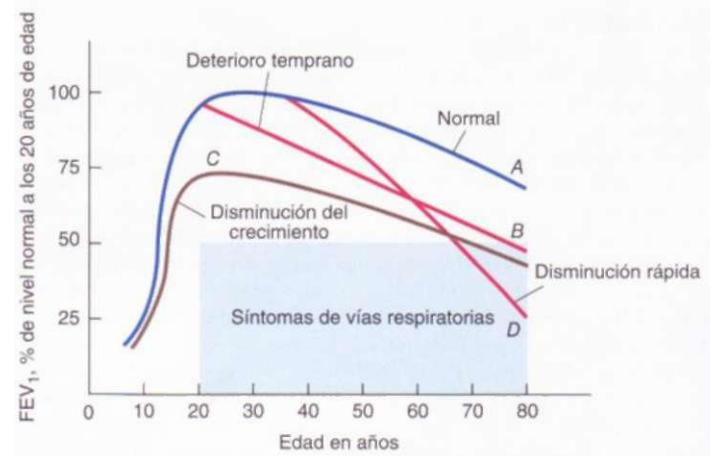
El riesgo de neumopatía en las personas heterocigotas  $\text{Pi}^{\text{wz}}$  con niveles intermedios de  $\text{c}^{\text{AT}}$  en suero (alrededor de 60% de los niveles de  $\text{Pi}^{\text{mm}}$ ) es un tema controvertido. Aunque las encuestas previamente realizadas en la población general por lo regular no han mostrado mayores cifras de obstrucción del flujo de aire en los  $\text{Pi}^{\text{wz}}$  que en los  $\text{Pi}^{\text{mm}}$ , en los estudios de casos y testigos en que se compararon sujetos con COPD y personas de referencia sí se advirtió a menudo un exceso de los genotipos  $\text{Pi}^{\text{wz}}$  en el grupo de enfermos de COPD. Los datos de algunos grandes estudios poblacionales han sugerido que los sujetos  $\text{Pi}^{\text{wz}}$  están expuestos a un riesgo ligeramente mayor de presentar obstrucción de las vías respiratorias, pero sigue sin estar claro si todas las personas  $\text{Pi}^{\text{wz}}$  tienen o no un riesgo ligeramente mayor de COPD, o si un subgrupo de sujetos de iguales características están expuestos a un riesgo sustancialmente mayor de esta neumopatía por otros factores genéticos o ambientales.

**OTROS FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS.** Los estudios de mediciones de la función pulmonar en muestras de la población general han sugerido que hay factores genéticos diferentes del tipo  $\text{Pi}$  que influyen en la variación de la función pulmonar. También se ha demostrado agregación de casos de obstrucción de vías respiratorias en las familias de las personas con neumopatía obstructiva crónica.

Un conjunto de estudios de relación han comparado la distribución de variantes en los genes supuestamente implicados en la génesis de la COPD entre individuos con esta neumopatía y sujetos de control. Sin embargo, los resultados han sido muy inconstantes y, salvo el déficit marcado de  $\text{c}^{\text{AT}}$ , con este método no se ha demostrado definitivamente ningún otro determinante genético de la COPD. En análisis de ligamiento del genoma en familias con COPD de comienzo temprano se han observado pruebas de ligamiento de fenotipos espirométricos con varias regiones cromosómicas, pero no se han identificado determinantes genéticos específicos en tales regiones.

## EVOLUCIÓN NATURAL

Los efectos del humo del tabaco sobre la función pulmonar parecen depender de la intensidad del tabaquismo (exposición), de la cronología de esta exposición durante el crecimiento y de la función basal pulmonar de la persona; otros factores ambientales pueden tener efectos similares. Alguno individuo ocasional puede mostrar una disminución repentina de la función pulmonar, pero casi todas las personas tienen un incremento constante de esta función con el crecimiento desde la niñez y la adolescencia, para seguir con una disminución gradual con el envejecimiento. Los individuos se sitúan, al parecer, dentro del cuartil de la función pulmonar basándose en factores ambientales y genéticos que los colocan en categorías diferentes. El riesgo de que al final muera una persona por COPD está íntimamente relacionado con los menores niveles de  $\text{FEV}_1$ . En la figura 254-2 se incluye una gráfica de la evolución natural de la COPD en función de las influencias que reciben las curvas de seguimiento del  $\text{FEV}_1$ . El sujeto puede morir o quedar discapacitado por una COPD a consecuencia del ritmo normal de disminución después de una menor fase de crecimiento (curva B), de un comienzo temprano de la disminución de la función pulmonar luego de crecimiento normal (curva C) o de una disminución acelerada después del crecimiento normal (curva D). La rapidez con que disminuye la función pulmonar puede modificarse al car-



**FIGURA 254-2. Curvas hipotéticas de seguimiento del FEV<sub>1</sub> durante toda la vida.** El perfil normal de crecimiento y disminución de la función con la edad se muestra en la curva A. Puede surgir una disminución relevante del FEV<sub>1</sub> (menos de 65% del valor esperado a los 20 años de edad) a partir de un ritmo normal de disminución después de haber disminuido la fase de crecimiento de la función pulmonar (curva B); comienzo temprano de la disminución de la función mencionada después del crecimiento normal (curva C) o disminución acelerada después del crecimiento normal (curva D). (Con autorización de B Rijcken: Doctoral dissertation, p 133, University of Groningen, 1991.)

biar las exposiciones ambientales (p. ej., abandonar el tabaquismo); el efecto es más beneficioso cuando se deja de fumar a edades más tempranas que cuando se deja de fumar después de haber disminuido marcadamente la función pulmonar. Es posible que haya factores genéticos que contribuyan al nivel de función pulmonar que se alcanza durante el crecimiento y también al ritmo de disminución de la respuesta al tabaquismo y, potencialmente, también a otros factores ambientales.

## ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS

El signo típico de la COPD es una disminución persistente del flujo espiratorio forzado. También se observan incrementos del volumen residual y de la razón volumen residual/capacidad pulmonar total, hay una distribución desigual de la ventilación y también aparece desigualdad en el cociente ventilación/riesgo.

### OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La limitación del flujo de aire, conocida también como obstrucción aérea, se cuantifica normalmente mediante la espirometría, en la que se efectúan maniobras espiratorias forzadas después de que la persona haya inhalado hasta llegar a la capacidad pulmonar total (véase fig. 246-4). Los fenotipos básicos obtenidos con este método incluyen el  $\text{FEV}_1$  y el volumen total de aire espirado durante toda la espirometría [capacidad vital forzada (FVC)]. Las personas con obstrucción del flujo vinculada a COPD muestran un menor cociente  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  a largo plazo. A diferencia de lo observado en el asma, la disminución del  $\text{FEV}_1$  en la COPD rara vez presenta respuestas importantes a los broncodilatadores inhalados, aunque es frecuente advertir mejorías incluso de 15%. Los asmáticos también pueden presentar una obstrucción crónica (no reversible del todo) del flujo de aire. Puede haber conservación relativa del flujo inspiratorio máximo en presencia de una marcada disminución de la capacidad espiratoria forzada en un segundo.

El flujo durante la espiración forzada es resultado del equilibrio entre el retroceso elástico de los pulmones en apoyo del flujo y la resistencia de las vías respiratorias que lo limitan. En los pulmones normales, y también en los afectados por la COPD, el flujo espiratorio máximo disminuye conforme se vacían los pulmones, ya que el parénquima tiene cada vez menos retroceso elástico y se reduce el área transversal de las vías respiratorias, de modo que aumenta la resistencia a la corriente de aire. La disminución de la corriente que coincide con la disminución del volumen pulmonar se advierte fácilmente en el componente espiratorio de la curva flujo-volumen. En las etapas iniciales de la COPD, la anomalía en la corriente de aire se detecta sólo cuando los volúmenes pulmonares son equivalentes a la capacidad residual funcional o menores que ella (cercaos al volumen residual) y la parte inferior de la rama descendente de la curva de flujo-volumen tiene una configuración excavada. En la etapa más avanzada, toda la curva muestra una corriente espiratoria menor de lo normal.

## HIPERINSUFLACIÓN

Los volúmenes pulmonares se valoran sistemáticamente con la batería de pruebas de función pulmonar. En la COPD a menudo hay "atrapamiento de aire" (incremento del volumen residual y de la razón entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total) e hiperinsuflación progresiva (mayor capacidad pulmonar total) en las etapas tardías de la enfermedad. La hiperinsuflación del tórax durante la fase ventilatoria conserva la corriente respiratoria máxima, pues, al aumentar el volumen pulmonar, se incrementa la presión del retroceso elástico y se ensanchan las vías respiratorias, de forma que disminuye la resistencia aérea.

La hiperinsuflación es útil para compensar la obstrucción de las vías respiratorias. Sin embargo, la insuflación excesiva puede desplazar el diafragma hacia abajo, haciéndole asumir una posición aplanada, con diversos efectos adversos. En primer lugar, al disminuir la zona de aposición entre el diafragma y la pared del abdomen, la presión abdominal positiva durante la inspiración no se aplica tan eficazmente a la pared del tórax, lo que frena el movimiento de la caja torácica y disminuye la inspiración. En segundo lugar, las fibras musculares del diafragma aplanado son más cortas que las de la cúpula curva normal, por lo cual son menos capaces de generar presiones inspiratorias en comparación con lo normal. En tercer lugar, el diafragma aplanado (que tiene un mayor radio de curvatura,  $r$ ) debe generar una tensión mayor ( $r$ ) para producir la tensión transpulmonar ( $p$ ) necesaria para la ventilación; ello sigue la ley de Laplace,  $p = 2t/r$ . Además, como la caja torácica se distiende más allá de su volumen normal de reposo, durante la fase ventilatoria los músculos inspiratorios deben esforzarse en superar la resistencia de dicha caja a la mayor inflación, en vez de obtener la ayuda normal de la pared torácica al retroceder hacia fuera hasta llegar a su volumen de reposo.

## INTERCAMBIO DE GASES

Se advierte una enorme variación en las relaciones entre el FEV<sub>1</sub> y otras anomalías funcionales de la COPD, pero aun así se pueden hacer algunas generalizaciones. La Pao<sub>2</sub> por lo común queda cerca de la normal hasta que el FEV<sub>1</sub> disminuye alrededor de la mitad del valor previsto, e incluso niveles mucho menores de FEV<sub>1</sub> se pueden acompañar de una Pao<sub>2</sub> normal, por lo menos en el reposo. No cabe esperar una elevación de la Pacen hasta que el FEV<sub>1</sub> es <25% del valor previsto, e incluso en tal situación quizás no surja. La hipertensión pulmonar con suficiente intensidad como para causar una cardiopatía pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho por COPD surge sólo en las personas que muestran una disminución muy marcada del FEV<sub>1</sub> (menos de 25% de la cifra prevista) junto con hipoxemia crónica (Pao<sub>2</sub> <55 mmHg), aunque a veces, en particular con el ejercicio, en una etapa más temprana se produce un moderado aumento de la presión de la arteria pulmonar (cap. 244).

Signos característicos de la COPD son la ventilación dispar y la desigualdad entre la ventilación y el riego sanguíneo, lo cual traduce la naturaleza heterogénea del cuadro patológico dentro de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. El lavado de nitrógeno cuando la persona respira oxígeno puro (100%) se retrasa, porque la ventilación es deficiente en varias regiones y el perfil de la curva de lavado de nitrógeno es compatible con los múltiples compartimientos del parénquima que poseen diferentes velocidades de eliminación, con diferencias regionales en cuanto a distensibilidad y resistencia de las vías respiratorias. La desigualdad entre ventilación y riego sanguíneo explica prácticamente toda la disminución de la Pao<sub>2</sub> que se observa en la COPD; los cortocircuitos son mínimos. El dato anterior explicaría la eficacia de los incrementos pequeños de oxígeno inspirado para combatir la hipoxemia causada por la COPD y, con ello, la necesidad de entrever otros problemas diferentes de la COPD si es difícil corregir la hipoxemia con cantidades pequeñas de oxígeno suplementario en la persona con neumopatía obstructiva crónica.

## ASPECTOS PATOLÓGICOS

La exposición al humo de tabaco puede afectar a las grandes vías respiratorias, a las que tienen 2 mm o menos de diámetro y al espacio alveolar. Los cambios en las grandes vías originan tos y espusto, en tanto que los que suceden en las vías de menor calibre y los alvéolos generan alteraciones funcionales. Pueden coexistir en casi todos los individuos con COPD un enfisema y alteraciones de las vías menores, variando de una persona a otra las contribuciones de cada elemento a la obstrucción.

## VÍAS RESPIRATORIAS DE GRUESO CALIBRE

Fumar cigarrillos suele originar un agrandamiento de las glándulas mucosas e hiperplasia de las células caliciformes. Estos cambios son proporcionales a la tos y a la producción de moco que definen la bronquitis crónica, pero tales anomalías no se vinculan con la limitación de la corriente de aire. Las células caliciformes, además de aumentar su cantidad, también incrementan su extensión en todo el árbol bronquial. Los bronquios muestran metaplasia pa-

vimentosa que, además de predisponer a la carcinogénesis, también menoscaba la acción limpiadora mucociliar. A pesar de que no es tan intensa como en el asma, los individuos pueden tener hipertrofia del músculo de fibra lisa e hiperreactividad bronquial, lo que culmina en una limitación de la corriente de aire. La penetración de neutrófilos se ha vinculado con el espeso purulento en las infecciones de vías respiratorias altas que padecen los sujetos con COPD. La elastasa de los neutrófilos, independientemente de su actividad proteolítica, constituye uno de los secretagogos más potentes identificados.

## VÍAS RESPIRATORIAS DE MENOR CALIBRE

El sitio principal en que aumenta la resistencia en casi todas las personas con COPD son las vías respiratorias que tienen 2 mm de diámetro o menos. Entre los cambios celulares característicos están la metaplasia de células caliciformes y la sustitución de las células claras que secretan agente tensioactivo por mononucleares inflamatorios que secretan moco e infiltran el parénquima. También se observa una hipertrofia del músculo de fibra lisa. Las anomalías comentadas pueden estrechar el calibre interior, al originar un exceso de moco, edema e infiltración celular. La disminución del agente tensioactivo puede intensificar la tensión superficial en la frontera aire-tejido y predispone al estrechamiento o el colapso de las vías respiratorias. La fibrosis de la pared puede estrechar directamente dichas vías o, como ocurre en el asma, predisponer a la hiperreactividad. La bronquiolitis respiratoria con infiltración de mononucleares inflamatorios, que se reúnen en la porción distal de los tejidos de dichas vías, puede destruir por proteólisis las fibras elásticas de los bronquíolos y los conductos alveolares, donde las fibras se concentran formando anillos alrededor del punto de entrada de los alvéolos.

El tránsito de aire por las vías de menor calibre se conserva gracias a que el parénquima pulmonar vecino ejerce una tracción radial sobre los bronquíolos en los puntos de fijación de los tabiques alveolares; por tal razón, cuando se pierden los puntos de fijación bronquiolar a causa de la destrucción de la matriz extracelular, estas vías pueden distorsionarse y estrecharse en la COPD. No se ha dilucidado la importancia de la fijación alveolar, pero es atractiva la idea de que disminuyen tales puntos de fijación, lo que culminaría en una obstrucción de las vías de menor calibre, ya que destaca la relación mecánica entre la pérdida del retroceso elástico y la mayor resistencia a la corriente de aire en las vías respiratorias de menor calibre.

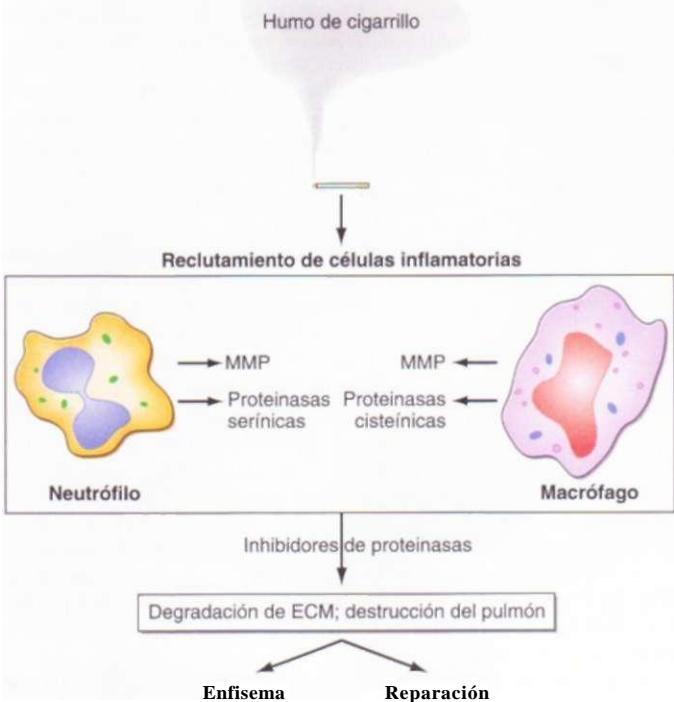
## PARÉNQUIMA PULMONAR

El enfisema se caracteriza por la destrucción de los espacios en que se produce el intercambio de gases, es decir, los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos. Las paredes se perforan, y más tarde se obliteran, al coalesce muchos espacios aislados para formar otros anormales de mayor volumen. Los macrófagos se acumulan en los bronquiolos respiratorios en los fumadores jóvenes. El líquido del lavado broncoalveolar de muchas personas contiene unas cinco veces más macrófagos que el obtenido de individuos que no fuman. En el líquido de lavado de los fumadores, los macrófagos comprenden más de 95% del total de células flemáticas y neutrófilos, que prácticamente no se identifican en el líquido de lavado de las personas no fumadoras (comprenden 1 a 2% de las células). También aumenta el número de linfocitos T, particularmente de los CD8+, en el espacio alveolar de los fumadores.

El enfisema se clasifica en tipos patológicos netos y, de ellos, los más importantes son el centroacinar y el panacinar. El *centroacinar*, que es el que con mayor frecuencia surge en los casos de tabaquismo (cigaretas) se caracteriza por un agrandamiento de los espacios aéreos que al principio surge en los bronquiolos respiratorios. El enfisema centroacinar es más notable en los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores, y suele ser muy focal. El *enfisema panacinar* denota un agrandamiento anormal de espacios aéreos distribuidos de manera uniforme dentro de las unidades acinares y entre ellas. Este tipo de enfisema suele observarse en personas con déficit de  $\text{O}_2 \text{ AT}$  y muestra predilección por los lóbulos inferiores. Es interesante diferenciar entre los enfisemas centroacinar y panacinar, y quizás se demuestre al final que ambos poseen mecanismos diferentes en su patogenia. Sin embargo, el enfisema mixto vinculado con el tabaquismo suele observarse en los casos avanzados, y las clasificaciones patológicas comentadas carecen de utilidad cuando se atiende a personas con neumopatía obstructiva crónica.

## PATOGENIA

La limitación de la corriente de aire, que constituye el principal cambio funcional de la COPD, se debe a una obstrucción de las vías respiratorias finas y al enfisema, como comentamos. Hemos descrito también los signos histopatológicos que contribuyen a la obstrucción de las vías menores, pero se desconoce su importancia relativa. La fibrosis que rodea a estas vías parece contribuir en forma relevante. No se han dilucidado los mecanismos que culminan en la acu-



**FIGURA 254-3. Patogenia del enfisema.** Con la exposición al humo de cigarrillo durante mucho tiempo, se produce un reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón; éstas liberan más proteinasas que inhibidores y, si la reparación es anormal, ello culmina en la destrucción de espacios aéreos y en un agrandamiento de las zonas de enfisema. ECM, matriz extracelular (extracellular matrix).

mutación de colágena alrededor de las vías respiratorias, incluso en presencia de una mayor actividad colagenasa. A pesar de que podría parecer paradójico, se han identificado algunos mecanismos posibles por los que una proteinasa podría predisponer a la fibrosis, y comprenden la activación proteolítica del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ) y la degradación de la proteína que se une al factor de crecimiento insuliniforme (*insulin-like growth factor*, IGF), que libera IGF profibrótico. Se sabe mucho más de los mecanismos que intervienen en el enfisema que de los que participan en la obstrucción de las vías respiratorias menores, en gran parte por los datos obtenidos de modelos animales apropiados.

La patogenia del enfisema se puede clasificar en tres fenómenos interrelacionados (fig. 254-3): 1) exposición de larga duración al humo de tabaco, que podría reclutar células inflamatorias al interior de los espacios aéreos terminales del pulmón. 2) Dichas células inflamatorias liberarían proteinasas elastolíticas que dañarían la masa extracelular de los pulmones. 3) La pérdida de unión a la matriz celular produce apoptosis de las células estructurales del pulmón. 4) La reparación ineficaz de la elastina y tal vez de otros componentes de la matriz extracelular produce aumento de tamaño de los espacios aéreos, lo que define al enfisema pulmonar.

**Hipótesis de elastasa:antielastasa.** La elastina es el principal componente de las fibras elásticas y es un componente muy estable de la matriz extracelular, que es fundamental para la integridad de las vías respiratorias de pequeño calibre y del parénquima pulmonar. La hipótesis de elastasa:antielastasa propuesta a mediados del decenio de 1960, establece que el equilibrio entre las enzimas que degradan a la elastina y sus inhibidores, determina la susceptibilidad de los pulmones a la destrucción, lo que produce aumento de tamaño de los espacios aéreos. Esta hipótesis se basa en la observación clínica de que los pacientes con deficiencia genética en ot,AT, el inhibidor de la elastasa de neutrófilos de proteinasa de serina, incrementa el riesgo de enfisema y que la instilación de elastinas, incluida la elastasa de neutrófilos, en animales de experimentación, produce enfisema. A la fecha, la hipótesis de elastasa:antielastasa es el mecanismo prevalente para el desarrollo de enfisema. Sin embargo, más tarde se identificó una red compleja de células inflamatorias y proteinasas adicionales que contribuyen al enfisema.

**Inflamación y proteólisis de la matriz extracelular.** Los macrófagos vigilan los espacios aéreos bajo condiciones normales. Después de la exposición a oxidantes contenidos en el humo de cigarrillo, hay inactivación de la desacetilasa 2

de histona, lo que afecta el equilibrio hacia la acetilación o pérdida de la cromatina, con exposición de los factores nucleares **KB** con la transcripción resultante de la metaloproteína 9 de la matriz, de las citocinas proinflamatorias como interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); lo que conduce al reclutamiento de neutrófilos. También hay reclutamiento de las células T CD8+ en respuesta al humo del cigarrillo y a la liberación de proteínas inducibles por interferón 10 (IP-10, CXCL-7), lo que a su vez favorece la producción de elastasa por los macrófagos [metaloproteína de matriz 12 (*matrix metalloproteinase-12*, MMP-12)]. Las metaloproteínas de matriz y las proteinasas de serina, en forma más notable la elastasa de neutrófilos, trabajan en conjunto para degradar el inhibidor de las otras, lo que produce destrucción pulmonar. Los productos del desdoblamiento proteolítico de la elastina también actúan como quimiocinas de los macrófagos, lo que alimenta esta aza de retroalimentación positiva que produce destrucción.

La falta de movilidad de los cilios del epitelio de las vías respiratorias inducida por el humo del cigarrillo, predispone a infecciones bacterianas con neutrofilia. En la neumopatía en etapa terminal, mucho después de la interrupción del tabaquismo, aún existe una respuesta inflamatoria importante, lo que sugiere que los mecanismos de inflamación inducidos por el humo del cigarrillo inician la enfermedad por mecanismo diferente a la inflamación persistente después de la interrupción del tabaquismo.

El recambio de colágeno en la COPD es complejo. Las tres colagenas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) que inician el desdoblamiento de la colágena intersticial también son inducidas por las células inflamatorias y las células estructurales en caso de COPD. Conforme se desdobra la colágena, las unidades alveolares se obliteran, por lo que en conjunto hay un incremento neto en el contenido de colágena en los pulmones con COPD, con una acumulación notable en la submucosa de las vías respiratorias.

**Muerte celular.** El agrandamiento del espacio aéreo con pérdida de las unidades alveolares depende de la desaparición de la matriz extracelular y de las células. Las teorías tradicionales han sugerido que las proteinasas de las células inflamatorias degradan la matriz extracelular de los pulmones como fenómeno primario, y que más tarde hay pérdida de células "fijadoras", lo que origina apoptosis. En modelos animales se ha utilizado la muerte de células endoteliales y epiteliales como método para generar aumento transitorio de los espacios aéreos. Aún es necesario establecer si la apoptosis es un suceso primario o secundario en casos de neumopatía obstructiva crónica.

**Reparación ineficaz.** Al parecer, no es mucha la capacidad del pulmón adulto para reparar los alvéolos dañados. No se sabe si el fenómeno de la tabicación, del cual depende la alveogénesis en la fase de desarrollo de los pulmones, puede comenzar de nuevo. En modelos animales se logra una moderada reparación con el tratamiento a base de ácido retinoico. Asimismo, la ablación de tejido pulmonar origina una proliferación compensadora del mismo en los restantes segmentos pulmonares en modelos animales. Además de restaurar la celularidad después de la lesión, parecería difícil que el adulto restaurase del todo la suficiente matriz extracelular y, en particular, las fibras elásticas funcionales.

## CUADRO INICIAL

### ANAMNESIS

Las tres manifestaciones más frecuentes de la COPD son la tos, la producción de esputo y la disnea con el ejercicio. Muchos sujetos muestran los tres signos mencionados durante meses o años antes de consultar al médico. La aparición y evolución de la obstrucción de la corriente de aire constituyen procesos graduales, pero las personas "definen" el comienzo de su enfermedad y lo atribuyen a una enfermedad aguda o una exacerbación. Sin embargo, el interrogatorio cuidadoso suele revelar la presencia de signos y síntomas antes de la exacerbación aguda. La aparición de disnea con el ejercicio, descrita a menudo como un mayor esfuerzo para respirar, pesadez, falta de aire o "boqueadas", puede evolucionar de manera insidiosa. Se la identifica mejor gracias a un interrogatorio cuidadoso orientado hacia las actividades físicas típicas y hacia la forma en que ha cambiado la capacidad del sujeto para realizarlas. Son particularmente difíciles en sujetos con COPD las actividades que incluyen un trabajo intenso de los brazos, sobre todo a nivel del hombro o por encima de éste. Por lo contrario, el individuo tolera mejor las actividades que le permiten usar los brazos por debajo del hombro y utilizar los músculos accesorios de la respiración. Ejemplos de esto serían empujar un carrito de la compra, caminar sobre una banda sin fin o impulsar una silla de ruedas. Conforme se agrava la COPD, el signo principal es la disnea cada vez más intensa con el ejercicio, con una disminución creciente de las actividades vocacionales y no vocacionales. En las etapas más avanzadas, a la persona le falta aire para realizar las actividades más sencillas de la vida diaria.

CUADRO 254-1 CRITERIOS GOLD PARA VALORAR LA GRAVEDAD DE LA COPD

Etapa GOLD	Intensidad	Síntomas	Datos de la espirometría
IA	Con riesgo	Tos crónica, producción de esputo	Normal
	Leve	Con los crónicos o sin ella, o producción de esputo	FEV/FVC <0.7 y FEV, >80% del valor previsible
	Moderada	Con los crónicos o sin ella, o producción de esputo	FEV/FVC <0.7 y 50% <FEV, <0.8 del valor previsible
	Grave	Con los crónicos o sin ella, o producción de esputo	FEV/FVC <0.7 y 30% <FEV, <50% del valor previsible
	Muy grave	Con los crónicos o sin ella, o producción de esputo	FEV/FVC <0.7 y FEV, <30% del valor previsible
			o FEV, <50% del valor previsible, con signos de insuficiencia respiratoria o de insuficiencia del hemicardio derecho

Nota: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Fuente: con autorización de Pauwels y colaboradores.

Como cuadro que acompaña al empeoramiento de la obstrucción de la corriente de aire se advierte una mayor frecuencia de exacerbaciones (descripciones más adelante en el presente capítulo). También puede observarse hipoxemia en reposo, y ello obliga a utilizar oxígeno suplementario.

### SÍGNOS FÍSICOS

En las etapas iniciales de la COPD, los datos de la exploración física pueden ser totalmente normales. Los fumadores persistentes pueden mostrar signos de tabaquismo activo, como olor a nicotina o manchas de nicotina en las uñas de los dedos de la mano. En las personas con enfermedad más grave, como dato notable, en la exploración física se observa una prolongación de la fase expiratoria y sibilancias en dicha fase. Además, entre los signos de hiperinflación están el "tórax en tonel" con mayores volúmenes pulmonares y disminución de la excursión del diafragma, que se identifica por la percusión. En caso de obstrucción muy intensa de la corriente de aire, se advierte el empleo de los músculos accesorios de la respiración y el sujeto se sienta en la clásica postura en "trípode", para facilitar la acción de los esternocleidomastoideos, los escalenos y los músculos intercostales. Puede surgir cianosis, que se advierte en los labios y los lechos ungueales.

Las enseñanzas tradicionales indican que los pacientes con predominio de enfisema, a los cuales se les denomina "resopladores rosados" son delgados, no presentan cianosis en reposo y utilizan en forma notable los músculos accesorios, mientras que los pacientes con bronquitis están más propensos a la obesidad y a manifestar cianosis ("obesos cianóticos"); no obstante, la evidencia muestra que la mayoría de los pacientes tienen manifestaciones tanto de bronquitis como de enfisema y mediante la exploración física no es posible diferenciar de manera fiable las dos enfermedades.

La fase avanzada del trastorno conlleva consunción generalizada con reducción de peso notable, disminución de la masa de ambos músculos temporales y pérdida difusa del tejido adiposo subcutáneo. El síndrome anterior fue acompañado de ingesta de alimentos insuficiente y de mayores niveles de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]). La consunción comentada es un factor independiente de mal pronóstico en la COPD. Como dato paradójico, algunos pacientes en fases avanzadas de la enfermedad presentan un desplazamiento de la parrilla costal hacia dentro con cada inspiración (signo de Hoover), lo que se debe a una alteración del vector de la contracción diafragmática sobre la caja torácica a consecuencia de la hiperinflación crónica.

Pocas veces surgen signos de insuficiencia manifiesta de la mitad derecha del corazón, la llamada *cardiopatía pulmonar* o *corazón pulmonar*, desde que se cuenta con oxígeno suplementario.

La acropacia (hipocratismo digital) no es un signo de COPD y su aparición debe alertar al clínico a emprender una búsqueda de sus causas. En esta población, el cáncer pulmonar es la explicación más aceptable de la acropacia de aparición reciente.

### DATOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

El signo determinante de la COPD es la obstrucción del flujo de aire (que se comentó en párrafos anteriores). Las pruebas de función pulmonar indican la presencia de este trastorno, con una disminución del FEV<sub>1</sub> y el FEV<sub>1</sub>/FVC (cap. 246). Al empeorar la enfermedad, pueden aumentar los volúmenes pulmonares y, con ello, parámetros como las capacidades pulmonar total y residual funcional y el volumen residual. Las personas con enfisema pueden

mostrar una menor capacidad de difusión, lo que traduce la destrucción del parénquima característica de la enfermedad. El grado de obstrucción de la corriente de las vías respiratorias es un factor pronóstico importante en el caso de la COPD, y es la base de la clasificación GOLD (cuadro 254-1). En fechas más recientes se ha demostrado que un índice multifactorial que incorpora la obstrucción de las vías respiratorias, tolerancia al ejercicio, disnea e índice de masa corporal, permite establecer el pronóstico de forma más precisa que la punción pulmonar sola.

La medición de gases en sangre arterial y la oximetría no son métodos sensibles (los cuales fueron descritos en párrafos anteriores en el presente capítulo), pero pueden detectar la hipoxemia durante el reposo o el ejercicio. El estado de los gases en sangre arterial aporta datos adicionales sobre la ventilación alveolar y el estado acidobásico, al medir la  $P_{CO_2}$  y pH arteriales. El cambio de pH con la  $PCO_2$  de -0.8 U/10 mmHg en la forma aguda y de 0.03 U/10 mmHg en el estado

crónico. Por tal razón, conocer el pH arterial permite certificar la insuficiencia ventilatoria, que se define como una  $P_{CO_2} > 45$  mmHg, en los cuadros agudos y crónicos. La medición de gases en sangre arterial es un componente importante de la evaluación de las personas cuyos síntomas iniciales incluyen la exacerbación. El aumento del valor hematocrito sugiere la presencia de hipoxemia crónica y tienen el mismo valor los signos de hipertrofia del ventrículo derecho en el electrocardiograma.

Los estudios radiográficos son útiles para clasificar el tipo de COPD. Signos del tipo de ampollas claras, borramiento de la trama vascular y del parénquima o hiperlucidez sugieren la presencia de enfisema. Los mayores volúmenes pulmonares y el aplanamiento del diafragma sugieren hiperinsuflación, pero no aportan datos sobre el tiempo que han durado los cambios (cronicidad). El método definitivo para confirmar la presencia o ausencia de enfisema en sujetos vivos es la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) (fig. 254-4). Desde el punto de vista práctico, dicho método influye poco en el tratamiento de la COPD, excepto en las personas en las que se piensa utilizar la cirugía para tratar la enfermedad (como se describirá más adelante en el presente capítulo).

Guías recientes sugieren la realización de pruebas en busca de deficiencia de CX|AT en todos los sujetos con COPD y asma con obstrucción crónica del flujo de aire. La medición de las concentraciones séricas de CíJAT es una prueba inicial razonable. Para sujetos con concentraciones bajas de ctJAT, el

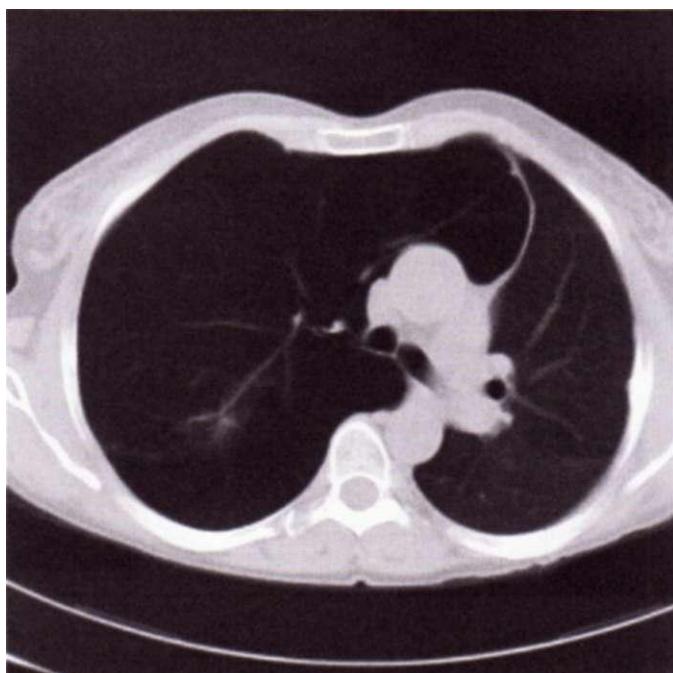


FIGURA 254-4. CT de tórax de un paciente con COPD que fue sometido a trasplante pulmonar izquierdo. Obsérvese la reducción del tejido parenquimático en el pulmón derecho (lado izquierdo en la fotografía) en comparación con el pulmón izquierdo, lo que representa destrucción enfisematoso del pulmón y desplazamiento del mediastino a la izquierda, que indica hiperinflación.

diagnóstico definitivo de deficiencia de la enzima requiere la determinación del tipo PI. Esto se realiza normalmente mediante un enfoque isoelectrónico del suero, lo que refleja el genotipo en el locus PI respecto a los alelos comunes y también muchos de los alelos PI raros. La identificación del genotipo molecular se puede realizar en los alelos PI comunes (M, S y Z).

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

**COPD ESTABLE.** Sólo tres intervenciones han demostrado influir en la evolución de pacientes con COPD: interrupción del tabaquismo, oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia crónica y cirugía de reducción de volumen pulmonar en pacientes selectos con enfisema. A la fecha existe evidencia sugestiva, pero no definitiva, de que el uso de glucocorticoides inhalados puede modificar las cifras de mortalidad (pero no la función pulmonar). Todos los métodos terapéuticos actuales se orientan a mejorar los síntomas y disminuir la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones. Emprender dichos tratamientos debe incluir la evaluación de los síntomas, los posibles riesgos y los costos y beneficios de las medidas terapéuticas, hecho lo anterior, se hará una evaluación de la respuesta al tratamiento y se decidirá si se continúa o no.

**FARMACOTERAPIA. Dejar de fumar (véase también cap. 390).** Se ha demostrado que los fumadores en etapa intermedia de la vida que pudieron abandonar el tabaquismo mostraron una mejoría extraordinaria en el ritmo de deterioro de su función pulmonar y volvieron a mostrar cambios anuales semejantes a los de los sujetos que no fumaban. Por lo expuesto, hay que insistirle decididamente a todo individuo con COPD que deje de fumar y que conozca los beneficios que dicha abstinencia entraña. Un cúmulo creciente de datos demuestra que combinar la farmacoterapia con las estrategias de apoyo corrientes mejora en grado considerable la probabilidad de que el sujeto deje de fumar. Se conocen dos fármacos que se usan de manera importante para abordar el problema: el buproprión, obtenido originalmente como antidepresivo, y la "sustitución" con nicotina; esta última técnica se puede realizar mediante chicles, parches transdérmicos, inhaladores y nebulizadores nasales. Las recomendaciones actuales del Director de Sanidad de Estados Unidos son que se plantea el uso de fármacos a todo fumador que desea dejar este hábito, si no existe contraindicación alguna para el tratamiento.

**Broncodilatadores.** En términos generales, estos fármacos se utilizan para obtener beneficios sintomáticos en los sujetos con COPD. La vía nasal se prefiere para la administración de medicamentos, porque con ella es menor la incidencia de reacciones adversas, en comparación con lo observado con el empleo de la vía parenteral para ese mismo fin.

**Anticolinérgicos.** El uso regular de bromuro de ipratropio parece no influir sobre la rapidez con que se deteriora la función pulmonar; sin embargo, se ha señalado que alivia los síntomas y que origina una mejoría inmediata del FEV<sub>1</sub>. El tiotropio es un anticolinérgico de acción prolongada que mejora los síntomas y reduce las exacerbaciones. Las reacciones adversas son menores y, en los individuos sintomáticos con COPD, se recomienda un período de prueba con anticolinérgicos inhalados.

**Agonistas beta.** Los fármacos de esta categoría originan beneficios sintomáticos. Las reacciones adversas principales son el temblor y la taquicardia. Los agonistas beta inhalados de larga acción, como el salmeterol, brindan beneficios similares a los del bromuro de ipratropio. Su uso es más cómodo que el de los agentes de acción más breve. Se ha demostrado que añadir un agonista beta a un anticolinérgico inhalado aumenta los beneficios. Un informe reciente en asma sugiere que aquellos pacientes que utilizan agonistas beta de acción prolongada (en particular estadounidenses de raza negra) sin el uso simultáneo de corticosteroides inhalados, tienen incremento en el riesgo de muerte por causas respiratorias. Es poco clara la aplicabilidad de estos datos a pacientes con neumopatía obstructiva crónica.

**Glucocorticoides inhalados.** Investigaciones recientes *no* han demostrado ningún beneficio del uso corriente de glucocorticoides inhalados sobre el ritmo de deterioro de la función pulmonar, como se evalúa por el FEV<sub>1</sub>. Entre los enfermos estudiados se incluyen los que tuvieron obstrucción leve o grave de la corriente aérea, los fumadores actuales y los que habían abandonado el tabaquismo. Los individuos con una respuesta aguda notable a los agonistas beta inhalados fueron excluidos de las investigaciones. Su uso se ha asociado con incremento en las tasas de candidosis orofaríngea y con incremento en la tasa de reducción en la densidad mineral ósea. Algunos análisis sugieren que los glucocorticoides inhalados reducen la frecuencia de exacerbaciones en casi 25%. Un metaanálisis más reciente sugiere que también pueden reducir la mortalidad en una cifra similar. La conclusión definitiva con respecto a los beneficios sobre la mortalidad se encuentra en espera de los resultados de estudios prospectivos que se están realizando a la fecha. Hay que pensar en un lapso de prueba con tales fármacos por esa vía en individuos con exacerbaciones frecuentes, definidas como dos o más por año, y en las personas que tienen un grado notable de reversibilidad "inmediata" de la reacción a los broncodilatadores inhalados.

**Corticosteroides orales.** No es recomendable utilizar glucocorticoides orales durante mucho tiempo en el tratamiento de la COPD, ya que el cociente beneficios/riesgos de estos fármacos no es satisfactorio. El empleo de dichos preparados por vía oral durante largo tiempo conlleva reacciones adversas notables, como osteoporosis, aumento de peso, cataratas, intolerancia a la glucosa y un mayor peligro de infecciones. Un reciente estudio demostró que las personas que disminuyeron poco a poco las dosis bajas de prednisona que recibían desde tiempo atrás (alrededor de 10 mg/día) no presentaron reacciones adversas en aspectos como la frecuencia de exacerbaciones, la calidad de vida o la función pulmonar. Cuando se interrumpió el uso de dichos fármacos, la persona perdió cerca de 4.5 kg de peso.

**Teofilia.** La teofilia origina incrementos pequeños en los índices de flujo espiratorio y la capacidad vital, y una mejoría leve de los niveles arteriales de oxígeno y dióxido de carbono en las personas con COPD moderada o intensa. Una reacción adversa frecuente es náusea, y también se han comunicado taquicardias y temblores.

**Oxígeno.** El oxígeno suplementario ha sido el único elemento terapéutico que ha disminuido la mortalidad en los sujetos con COPD. En las personas con hipoxemia en reposo (saturación de O<sub>2</sub> en reposo <88 o <90% con signos de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha), se ha demostrado que el uso de oxígeno influye decisivamente en las cifras de mortalidad. Los pacientes que satisfacen estos criterios deben continuar con oxígeno complementario, porque los beneficios en la mortalidad son proporcionales con el número de horas/día de oxígeno utilizado. Se cuenta con varios sistemas de administración, entre los que se encuentran los portátiles, en los que la persona puede transportar consigo el equipo para tener movilidad fuera de su hogar.

El oxígeno suplementario suele administrarse a personas con hipoxemia por ejercicio o de tipo nocturno. La base teórica del uso de dicho gas en esa forma y en estos trastornos es fisiológicamente firme, aunque sus beneficios no se han comprobado lo suficiente.

**Otros fármacos.** Se ha utilizado N-acetilcisteína en pacientes con COPD por sus propiedades mucolíticas y antioxidantes. Un estudio clínico prospectivo no encontró beneficio con respecto a la reducción en la función pulmonar o la prevención de las exacerbaciones. Para personas con deficiencia grave de c<sup>AT</sup>, se cuenta con un método de administración intravenosa para reforzar el nivel de esta enzima. A pesar del tratamiento térmico del producto y del hecho de que no se han publicado casos de infección vírica con su empleo, se recomienda, antes del tratamiento de refuerzo, vacunar al sujeto contra la hepatitis B. Se ha demostrado la eficacia bioquímica de dicha modalidad de refuerzo, pero los datos de un ensayo comparativo aleatorizado de dicha variante terapéutica (refuerzo) nunca demostraron que fuera eficaz para disminuir el deterioro de la función pulmonar. Para utilizar el tratamiento de refuerzo con c<sup>AT</sup>, el nivel sérico de dicha enzima ha de ser menor de 11  $\mu$ M (alrededor de 50 mg/100 ml). Típicamente podrán utilizarla las personas Pi<sup>+</sup>, aunque otros tipos con deficiencia intensa (como sería el cero-cero) también podrían recibirla. Sólo una fracción de los individuos con déficit marcado de ct<sup>AT</sup> terminará por mostrar una COPD, razón por la cual no se recomienda el tratamiento de refuerzo a los individuos con déficit profundos de esta enzima que tienen una función pulmonar y una CT de tórax normales.

**TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS. Medidas médicas generales.** Es importante aplicar cada año la vacuna contra la influenza a toda persona con COPD. También se ha recomendado la vacuna neumocócica polivalente, aunque no son definitivas las pruebas de su eficacia en dicha población de pacientes.

**Rehabilitación pulmonar.** Esto hace referencia a un programa terapéutico que incorpora la enseñanza y el condicionamiento cardiovascular. En el caso de la COPD, se ha demostrado que la rehabilitación pulmonar mejora la calidad de la vida (en relación con la salud), la disnea y la capacidad de ejercicio. También se ha demostrado que disminuye la frecuencia de hospitalización, en un lapso de seis a 12 meses.

**Operaciones para disminuir el volumen pulmonar.** Las operaciones para disminuir el volumen pulmonar (*lung volume reduction surgery*, LVRS) en los sujetos con enfisema se efectuaron por primera vez con beneficio mínimo en el decenio de 1950 y se utilizaron de nuevo en el decenio de 1990. La operación se puede realizar a través de una esternotomía media o mediante una técnica toracoscópica. Se descarta a los pacientes con enfermedad importante de la pleura (tensión sistólica en la arteria pulmonar >45 mmHg), desacondicionamiento extremo, insuficiencia cardíaca congestiva y otros cuadros coexistentes graves. Información reciente demuestra que las personas con un FEV<sub>1</sub> <20% del previsto y con enfisema de distribución difusa en la CT o un DL<sub>CO</sub> <20% de la cifra predicha, tienen una mayor tasa de mortalidad después de la intervención, por lo que no son aptos para las operaciones de disminución del volumen pulmonar (LVRS).

En Estados Unidos, el estudio del *National Emphysema Treatment* demostró que la LVRS genera beneficios en cuanto a mortalidad, así como beneficios sintomáticos en algunos enfisematosos. Entre las características importantes para el pronóstico están

la distribución anatómica del enfisema y la capacidad de hacer ejercicio después de la rehabilitación. Las personas cuyo enfisema predomina en los lóbulos superiores y que tienen una pequeña capacidad de ejercicio después de la rehabilitación, tienden más a beneficiarse de las operaciones para disminuir el volumen pulmonar.

**Trasplante de pulmón (véase también cap. 260).** La COPD constituye la única indicación prioritaria del trasplante de pulmón (fig. 254-4). Entre las recomendaciones para practicar esta intervención están: los candidatos deben tener <65 años y una discapacidad profunda a pesar de usar el máximo tratamiento médico, y no tener otros trastornos coexistentes, como hepatopatías, nefropatías o cardiopatías. A diferencia de la LVRS, no constituyen contraindicaciones para el trasplante de pulmón factores como la distribución anatómica del enfisema y la presencia de hipertensión pulmonar. Entre los problemas no resueltos en relación con esta técnica y la COPD están el saber si el método más apropiado sería trasplantar uno o ambos pulmones.

**EXACERBACIONES DE LA COPD.** Las exacerbaciones son un signo notable del curso natural de la COPD; suelen ser consideradas episodios que incluyen intensificación de la disnea y de la tos, y cambios en el volumen y las características del esputo. Se acompañan a veces de otros signos de enfermedad, como fiebre, mialgias o faringitis. La calidad de vida en relación con la salud, tal y como la evalúan los propios pacientes, tiene mucho más que ver con la frecuencia de exacerbaciones que con el grado de obstrucción del flujo de aire. Los análisis económicos han indicado que más de 70% de los gastos asistenciales causados por la COPD se hacen en las visitas al servicio de urgencias y en la atención hospitalaria; ello equivale a más de 10 000 millones de dólares cada año en Estados Unidos. La frecuencia de exacerbaciones se agrava conforme se intensifica la obstrucción de la corriente de aire; los individuos con obstrucción moderada o grave (etapas III y IV de la GOLD [cuadro 254-1]) muestran de una a tres crisis al año.

La atención del sujeto que presenta una exacerbación incluye evaluar la gravedad del cuadro clínico y de los componentes agudo y crónico, intentar identificar el factor desencadenante de la exacerbación y emprender un tratamiento.

**Causas desencadenantes y estrategias para disminuir la frecuencia de exacerbaciones.** Estímulos de diversa índole pueden converger en la vía final común de la inflamación de las vías respiratorias y la intensificación de los síntomas que caracteriza a las exacerbaciones de la COPD. Las infecciones bacterianas intervienen en muchos de los episodios, aunque no en todos. En cerca de 33% de las exacerbaciones de esta neumopatía se identifican infecciones víricas de vías respiratorias. En una minoría importante de los casos (20 a 35%) no se identifica ningún factor desencadenante concreto.

A pesar de que muy a menudo se achaca el problema de la COPD a una infección bacteriana, en los pacientes con esta neumopatía no brinda beneficios la administración de antibióticos supresores o en forma "rotatoria"; esta situación contrasta con su eficacia en los individuos con bronquiectasia notable. En estos últimos, si el trastorno proviene de una fibrosis quística, los antibióticos supresores disminuyen la frecuencia de hospitalizaciones.

No se ha estudiado en detalle la utilidad de los antiinflamatorios para reducir la frecuencia de exacerbaciones. Para tal fin, no se recomienda utilizar glucocorticoides orales a largo plazo. Los mismos fármacos, pero inhalados, disminuyen la frecuencia de exacerbaciones en 25 a 30% en algunos estudios. Habrá que pensar en el uso de glucocorticoides inhalados en los individuos con exacerbaciones frecuentes o en quienes tienen algún componente asmático, es decir, una notable reversibilidad de las pruebas de función pulmonar o una mejoría sintomática extraordinaria después de usar broncodilatadores inhalados.

**Evaluación inicial.** El médico intentará definir la gravedad de la exacerbación y la intensidad de la COPD preexistente. Cuanto mayor gravedad tenga cualquiera de los dos componentes mencionados, mayor será la posibilidad de que se necesite hospitalizar al paciente. La anamnesis debe incluir una cuantificación del grado de disnea, averiguando para ello la falta de aire durante las actividades de la vida diaria y las tareas normales del paciente. También habrá que preguntar si ha habido fiebre, si han cambiado las características del esputo, si se ha estado en contacto con algún enfermo y si existen otros síntomas concurrentes, como náusea, vómito, diarrea, mialgias y escalofríos. También se obtiene información importante al interrogar sobre la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones previas.

En la exploración física se incorporará la evaluación del grado de deterioro funcional del sujeto. Habrá que prestar atención específica a manifestaciones como la taquicardia, la taquipnea, el uso de los músculos accesorios de la respiración, los signos de cianosis peribucal o periférica, la capacidad de emitir frases completas habladas y el estado psíquico del enfermo. En la exploración de tórax se dilucidará la presencia o ausencia de signos focales, la magnitud del desplazamiento de aire, la presencia o no de sibilancias, si existe alguna asimetría al explorar la caja torácica que sugiera una obstrucción de las grandes vías respiratorias o un neumotorax que remede una exacerbación, y la presencia o ausencia de movimientos paradójicos en la pared abdominal.

Las personas con COPD grave primaria y disfunción moderada o grave, o las que muestren signos focalizados, deberán ser sometidas a la práctica de una radiografía

de tórax. En esta situación clínica, aproximadamente 25% de las imágenes obtenidas con este método resultarán anormales, y los datos más frecuentes son la neumonía y la insuficiencia cardiaca congestiva. Es importante medir los gases de sangre arterial en todo individuo con COPD avanzada que tenga antecedentes de hipercarbia, en los que hayan presentado cambios de su estado psíquico (confusión, somnolencia) y en los que muestren angustia o discapacidad extrema. La presencia de hipercarbia, que se define como una P.O. >45 mmHg, tiene una enorme trascendencia para el tratamiento (se expone más adelante en el presente capítulo). A diferencia de su utilidad en el tratamiento de las exacerbaciones del asma, no se ha demostrado que la medición de la función pulmonar sea útil para el diagnóstico o el tratamiento de las exacerbaciones de la neumopatía obstructiva crónica.

No hay directrices definitivas en cuanto a la necesidad de tratar las exacerbaciones en el sujeto hospitalizado. Debe hospitalizarse a los individuos con acidosis respiratoria e hipercarbia, hipoxemia notable o un cuadro primario grave, y a los que tengan una situación personal que no permita la observación cuidadosa ni la observancia del tratamiento recetado.

**EXACERBACIONES AGUDAS. Broncodilatadores.** En condiciones normales, al paciente se le trata con un agonista beta inhalado, a menudo con la adición de un anticolinérgico; uno y otro tipos de fármacos se pueden administrar de modo separado o simultáneo, y su frecuencia de administración depende de la gravedad de la exacerbación. El tratamiento inicial suele incluir nebulizaciones, porque tal modalidad es más fácil de practicar en los ancianos y en los que tienen cuadros disneicos intensos. Sin embargo, se ha demostrado que resulta eficaz la conversión a los inhaladores con dosímetro, si convaleva una formación y preparación de los enfermos y del personal asistencial. La estrategia mencionada convaleva beneficios pecuniarios notables y permite una transición más fácil a la atención ambulatoria. Cabe pensar en la adición de metilxantinas (como teofilina) a dicho régimen, aunque no se cuenta con pruebas convincentes de su eficacia. Habrá que medir seriadamente los niveles séricos de dichos compuestos (si se agregan), para tratar de reducir sus efectos tóxicos.

**Antibióticos.** Las personas con COPD suelen mostrar colonización por posibles patógenos de vías respiratorias, y suele ser difícil identificar de modo concluyente que alguna especie concreta de bacteria sea la causante de un problema clínico en particular. Entre las bacterias señaladas como causa de exacerbaciones de la COPD están *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Además, en 5 a 10% de las exacerbaciones se detectan *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. La selección de un antibiótico se basará en los perfiles locales de sensibilidad de los patógenos mencionados y en el cuadro clínico del enfermo. Muchos médicos tratan a los enfermos que muestran exacerbaciones moderadas o graves con antibióticos, incluso sin que existan datos que señalen la participación de un patógeno específico.

**Glucocorticoides.** En los sujetos hospitalizados se ha demostrado que la corticoterapia acorta la permanencia hospitalaria, apremia la recuperación y aminorla la posibilidad de exacerbaciones o recidivas ulteriores en un lapso incluso de seis meses. Un estudio señaló que dos semanas de corticoterapia producen beneficios prácticamente idénticos a los logrados con ocho semanas de administración de estos preparados. Las directrices de la GOLD recomiendan usar 30 a 40 mg de prednisolona oral o su equivalente en un lapso de 10 a 14 días. La hiperglucemia, particularmente en los individuos en quienes ya se ha diagnosticado diabetes, es la complicación inmediata notificada con mayor frecuencia con la corticoterapia.

**Oxígeno.** Es importante administrar O<sub>2</sub> suplementario para que la saturación arterial sea de 90% o mayor. El impulso respiratorio por hipoxia interviene poco en los individuos con COPD. Algunos estudios han demostrado que, en los sujetos con hipercarbia aguda y crónica, la administración de O<sub>2</sub> suplementario no disminuyó la ventilación por minuto. En algunos pacientes, este tratamiento hace que aumente moderadamente la Pco<sub>2</sub> arterial, más bien al modificar las relaciones de ventilación/rieglo dentro del pulmón; esta situación no debe constituir ningún obstáculo para que los médicos aporten el oxígeno necesario para corregir la hipoxemia.

**Sopor meccánico ventilatorio.** El inicio de la ventilación no invasora con presión positiva (*noninvasive positive pressure ventilation*, NIPPV) en los pacientes con insuficiencia respiratoria, definida como una Pco<sub>2</sub> >45 mmHg, disminuye significativamente la mortalidad, la necesidad de intubación, las complicaciones del tratamiento y la duración de la estancia hospitalaria. Entre las contraindicaciones de la NIPPV están la inestabilidad cardiovascular, la perturbación del estado psíquico o la incapacidad de cooperar, las secreciones abundantes o la incapacidad de eliminarlas, las anomalías o los traumatismos craneofaciales que impidan el ajuste eficaz de una mascarilla, la obesidad extrema y las quemaduras importantes.

La ventilación mecánica invasora (convencional) a través de una sonda endotraqueal está indicada en los pacientes con dificultad respiratoria grave a pesar del tratamiento inicial, la hipoxemia potencialmente fatal, la hipercarbia intensa o la acidosis, el intenso deterioro del estado psíquico, el paro respiratorio, la ineslabilidadd hemodinámica y

otras complicaciones. El objetivo de la ventilación mecánica es corregir las afecciones previamente mencionadas. Entre los factores a considerar durante el soporte mecánico de la ventilación están la necesidad de brindar un tiempo inspiratorio suficiente a los individuos con obstrucción grave del flujo aéreo y la presencia de una auto-PEEP (presión teleespiratoria positiva intrínseca [*positive end-expiratory pressure*]), lo que puede obligarles a realizar importantes esfuerzos para desencadenar cada respiración cuando la ventilación está en la modalidad de ventilación a demanda. La mortalidad de los pacientes que necesitan soporte mecánico ventilatorio es de 17 a 30% en cada hospitalización. En los pacientes >65 años de edad ingresados en unidades de cuidados intensivos, la mortalidad se duplica hasta llegar a 60% en el año siguiente, amén de que se necesite o no ventilación mecánica.

## LECTURAS ADICIONALES

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY TASK FORCE: Standards for the diagnosis and management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004

[updated 2005 September 8]. Available from: <http://www-test.thoracic.org/copd>

FIORE MC et al: *Treating Tobacco Use and Dependence*, Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, June 2000

PRO K et al: Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 352:1967, 2005

MANNINO DM, BUIST AS: Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 370:765, 2007

RABE KF et al: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176:532, 2007

— et al: Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 175:1222, 2007

SIN DD et al: Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:992, 2005

WISE RA, TASHKIN DP: Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: An assessment of current therapies. *Am J Med* 120:S4, 2007

# 255 Enfermedades pulmonares intersticiales

Talmadge E. King, jr.

Los pacientes con enfermedades pulmonares (neumopatías) intersticiales (*interstitial lung diseases*, ILD) solicitan atención médica principalmente por disnea de esfuerzo progresiva o con una tos no productiva persistente. Algunas veces se acompañan de hemoptisis, sibilancias y dolor torácico. A menudo, la presencia de opacidades intersticiales en la radiografía torácica orienta el procedimiento diagnóstico hacia una de las neumopatías intersticiales.

Las ILD constan de un gran número de enfermedades que afectan al parénquima del pulmón (alvéolos, epitelio alveolar, endotelio capilar y espacios entre estas estructuras, así como los tejidos perivasculares y linfáticos). Este grupo heterogéneo de trastornos se clasifica en conjunto por sus manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas o patológicas similares. Estos trastornos suelen tener una morbilidad y mortalidad considerables y no existe consenso sobre el mejor tratamiento para la mayoría de ellos.

Las ILD son difíciles de clasificar, ya que se conocen más de 200 enfermedades que se caracterizan por una afección difusa del parénquima pulmonar, como enfermedad primaria o como parte importante de un proceso multiorgánico, como puede suceder en las enfermedades del tejido conjuntivo (*connective tissue diseases*, CTD). Un criterio de utilidad para la clasificación consiste en separar a las ILD en dos grupos con base en la histopatología mayor subyacente: 1) las que se acompañan de inflamación y fibrosis predominantes y 2) las que se caracterizan por reacciones granulomatosas en las zonas intersticiales o vasculares (cuadro 255-1). Cada uno de estos grupos se puede subclásficar a su vez según se conozca o no la causa. Para cada ILD puede haber una fase aguda y también suele haber una crónica. Pocas veces son recurrentes, con intervalos de enfermedad subclínica.

La sarcoidosis (cap. 322), la fibrosis idiopática pulmonar (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) y la fibrosis pulmonar acompañada de CTD (caps. 313 a 319) son las ILD más comunes de etiología desconocida. Entre las ILD de causa conocida, el mayor grupo es el de las exposiciones laborales y ambientales, especialmente la inhalación de polvos inorgánicos, orgánicos y varios humos o gases (caps. 249 y 250) (cuadro 255-2). El diagnóstico clínico es posible para muchas formas de ILD, en especial cuando se mantiene una situación laboral o ambiental. En otras formas, para llegar a un diagnóstico es esencial el examen histológico (tisular), obtenido habitualmente por biopsia toracoscópica o pulmonar abierta. La tomografía computadorizada de alta resolución (*high resolution computed tomography*, HRCT) promete una mejoría de la precisión del diagnóstico cuando se perfeccione la correlación entre histología e imágenes.

## PATOGENIA

Las ILD son trastornos no neoplásicos y no son producidas por microorganismos infecciosos identificados. Se desconoce el camino (o caminos) exacto desde la lesión hasta la fibrosis. Si bien existen numerosos elementos desencadenantes de la lesión, las respuestas inmunopatogénicas del tejido pulmonar son limitadas y los mecanismos de reparación tienen rasgos comunes (fig. 255-1).

## CUADRO 255-1 PRINCIPALES CATEGORÍAS DE LAS NEUMOPATÍAS INFLAMATORIAS ALVEOLARES E INTERSTICIALES

**Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis**

### Causa conocida

Asbesto

Radiación

Humos, gases

Neumonía por aspiración

Fármacos (antibióticos, amiodarona, oro) y quimioterapia

Secuela del síndrome apneico del adulto

### Causa desconocida

Neumonías intersticiales idiopáticas

Proteinosis pulmonar alveolar

Fibrosis pulmonar idiopática

Trastornos infiltrativos linfocíticos

(neumonitis intersticial

linfocítica acompañada de una enfermedad del tejido conjuntivo)

Neumonía intersticial descamativa

Neumonías eosinófilas

Neumonía intersticial

Linfangioleíomiomatosis

acompañada de bronquiolitis

Amiloidosis

respiratoria

Enfermedades hereditarias

Neumonía intersticial aguda

Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak

(lesión alveolar difusa)

Enfermedades digestivas o

Neumonía organizativa criptogena

hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa)

(bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa)

Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)

Neumonía intersticial inespecífica

Enfermedades del tejido conjuntivo

Lupus eritematoso diseminado,

Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak

artritis reumatoide, espondilitis

Enfermedades digestivas o

anquilosante, esclerosis

hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa)

generalizada, síndrome

de Sjögren, polimiositis-

dermatomiositis

Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)

Síndromes de hemorragia pulmonar

Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)

Síndrome de Goodpasture, hemo-

Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)

siderosis pulmonar idiopática,

Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)

capilaritis pulmonar aislada

Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)

### Respuesta pulmonar: granulomatosa

### Causa conocida

Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)

Polvos inorgánicos: silicato de berilio

### Causa desconocida

Sarcoidosis

Granulomatosis broncocéntrica

Granulomatosis de células de Langerhans (granuloma eosinófilo del pulmón)

Granulomatosis linfomatoide

Vasculitis granulomatosa

granulomatosis de Wegener,

granulomatosis alérgica de Churg-Strauss

denantes de la lesión, las respuestas inmunopatogénicas del tejido pulmonar son limitadas y los mecanismos de reparación tienen rasgos comunes (fig. 255-1).

## Diagnóstico

## Frecuencia relativa, %

Neumonías intersticiales idiopáticas	40
Fibrosis pulmonar idiopática	55
Neumonía intersticial nespecífica	25
Bronquiolitis respiratoria-ILD y neumonía intersticial descamativa	15
Neumonía organizativa criptógena	3
Neumonía intersticial aguda	<1
Ocupacional y ambiental	26
Sarcoidosis	10
Enfermedades del tejido conjuntivo	9
Medicamentos y radiación	1
Síndromes de hemorragia pulmonar	<1
Otras	13

Fuente: reproducido de DB Coultas, R Hubbard, en JP Lynch III (ed): *Lung Biology in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 2004; y S Garantziotis et al: J Clin Invest 114:319, 2004.

Como se mencionó con anterioridad, los dos patrones histopatológicos principales son el granulomatoso y el que se caracteriza por inflamación y fibrosis.

**Neumopatía granulomatosa.** Esta enfermedad se caracteriza por una acumulación de linfocitos T, macrófagos y células epitelioideas organizadas en estructuras definidas (granulomas) en el parénquima pulmonar. Las lesiones granulomatosas pueden avanzar hasta degenerar en fibrosis. Muchos pacientes con neumopatía granulomatosa no presentan alteraciones graves de la función pulmonar o, cuando tienen síntomas, mejoran después del tratamiento. El diagnóstico diferencial principal se establece entre la sarcoidosis (cap. 322) y la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249).

**Inflamación y fibrosis.** La agresión inicial es una lesión de la superficie epitelial que produce inflamación en los espacios aéreos y las paredes alveolares (fig. 255-2). Si la enfermedad se vuelve crónica, la inflamación se extiende a las porciones adyacentes del intersticio y los vasos y a veces se forma fibrosis intersticial. Los patrones histopatológicos más importantes en las ILD son: neumonía intersticial ordinaria (*usual interstitial pneumonia*, UIP), neumonía intersticial nespecífica, bronquiolitis respiratoria, neumonía organizativa (patrón de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa [*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*, BOOP]), lesión alveolar difusa (agu-

da u organizativa), neumonía intersticial descamativa y neumonía intersticial linfocítica. La formación de cicatrices irreversibles (fibrosis) en las paredes alveolares, las vías respiratorias o los vasos es el resultado más temido de todas esas afecciones, ya que suele ser progresiva y origina alteraciones importantes de la función respiratoria y el intercambio gaseoso.

**Antecedentes • DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.** La presentación aguda (días a semanas), aunque es poco frecuente, acompaña a las alergias (fármacos, hongos, helmintos), neumonía intersticial aguda (*acute interstitial pneumonia*, AIP), neumonía eosinófila y neumonitis por hipersensibilidad. Estas enfermedades pueden confundirse con neumonías atípicas debido a las condensaciones alveolares difusas en la radiografía. La presentación subaguda (semanas a meses) ocurre en todas las ILD, pero se observa especialmente en la sarcoidosis, las ILD medicamentosas, los síndromes de hemorragia alveolar, la neumonía organizativa criptógena (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP) y la neumonía inmunológica aguda que complica al lupus eritemato-so diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) o la polimiositis. En gran parte de las ILD los síntomas y signos son crónicos (meses o años). Algunos ejemplos son IPF, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (*pulmonary Langerhans cell histiocytosis*, PLCH) (también denominada granulomatosis de células de Langerhans, granuloma eosinófilo, histiocitosis X), neumoconiosis y las CTD. Las presentaciones episódicas son raras y comprenden neumonía eosinófila, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía organizativa criptógena, vasculitis, hemorragia pulmonar y síndrome de Churg-Strauss.

**EDAD.** La mayoría de los pacientes con sarcoidosis, ILD acompañada de CTD, linfangioleiomiomatosis (LAM), PLCH, formas heredadas de ILD (IPF familiar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak) tienen entre 20 y 40 años de edad. La mayoría de los pacientes con IPF son mayores de 50 años.

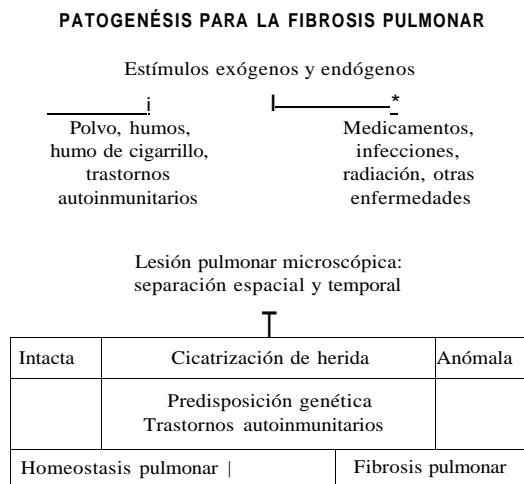
**SEXO.** La LAM y la complicación pulmonar de la esclerosis tuberosa son exclusivas de las mujeres premenopáusicas. También la ILD en el síndrome de Hermansky-Pudlak y en las CTD es más común en las mujeres; una excepción es la ILD en la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA), que es más común en los hombres. Debido a la exposición laboral, las neumoconiosis son más frecuentes en los hombres.

**ANTECEDENTES FAMILIARES.** Se han observado casos hereditarios (con un patrón autosómico dominante) de esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. En el caso de enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher y síndrome de Hermansky-Pudlak el patrón de herencia es autónomico recesivo. Asimismo, se ha identificado cada vez con más frecuencia acumulación familiar de la sarcoidosis. La fibrosis pulmonar familiar se ha relacionado con mutaciones del gen de la proteína C tensioactiva y se caracteriza por diversos patrones de neumonía intersticial, entre ellos los tipos inespecífico, descamativo y ordinario de esta neumonía.

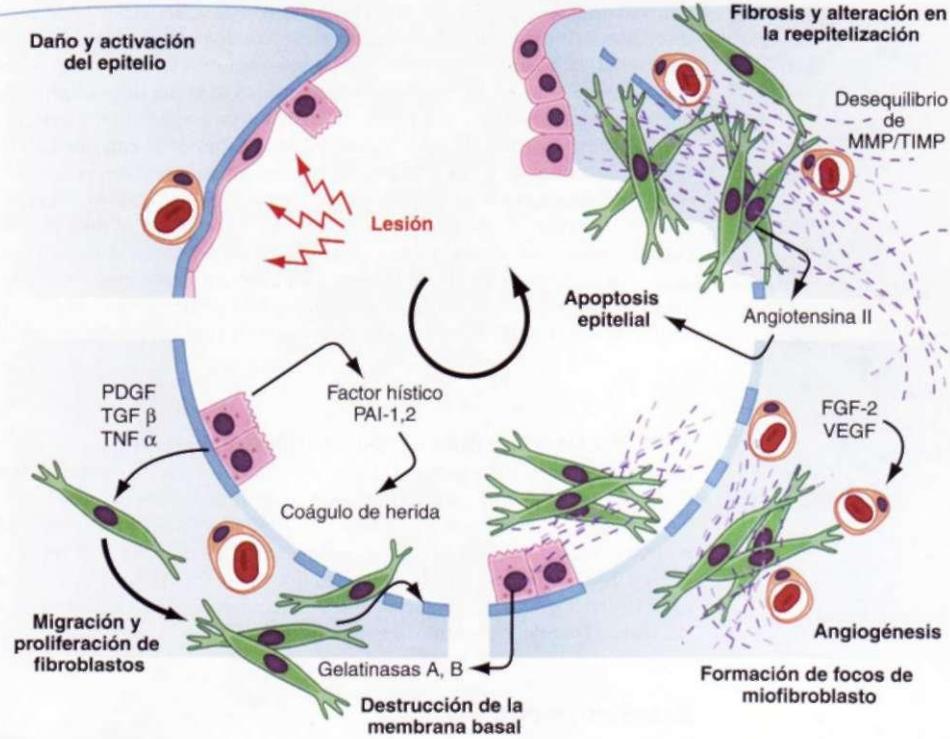
**ANTECEDENTES DE TABAQUISMO.** Entre 66 y 75% de los pacientes con IPF tienen antecedente de tabaquismo. Los pacientes con PLCH, neumonía intersticial descamativa (*desquamative interstitial pneumonia*, DIP), síndrome de Goodpasture, bronquiolitis respiratorias y proteinosis alveolopulmonar casi siempre han sido o son fumadores.

**ANTECEDENTES LABORALES Y AMBIENTALES.** Debe obtenerse un listado cronológico estricto de los empleos durante toda la vida del paciente, incluyendo las exposiciones específicas y conocidas. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad (véase la fig. 249-1), los síntomas respiratorios, la fiebre, los escalofríos y la radiografía torácica anormal suelen asociarse temporalmente con una afición (enfermedad del criador de palomas) o con el lugar de trabajo (pulmón de granjero) (cap. 249). Los síntomas a menudo disminuyen o desaparecen una vez que el paciente abandone el lugar de exposición durante varios días; del mismo modo, los síntomas pueden reaparecer al volver al lugar de exposición.

**OTROS ANTECEDENTES IMPORTANTES.** Las infecciones parasitarias pueden provocar eosinofilia pulmonar y por ello deben obtenerse los antecedentes de via-



**FIGURA 255-1. Mecanismo patógeno propuesto para la fibrosis pulmonar.** El pulmón naturalmente está expuesto a sufrir lesiones iterativas por diversos estímulos exógenos y endógenos. Varios factores locales y generales (p. ej., fibroblastos, fibrocitos de la circulación, quimiocinas, factores de crecimiento y factores de la coagulación) contribuyen a la cicatrización del tejido y la recuperación funcional. La falta de regulación de esta red intrincada por una predisposición genética, trastornos autoinmunitarios o enfermedades superpuestas origina una cicatrización anómala, lo cual tiene como resultado fibrosis pulmonar. Otro mecanismo es el agotamiento de los mecanismos de reparación incluso intactos, lo que desencadena fibrosis pulmonar. (De S. Garantziotis, et al: J Clin Invest 114:319, 2004.)



**FIGURA 255-2. Bases celulares para la patogenia de la neumopatía intersticial.** Múltiples microlesiones dañan y activan a las células del epitelio alveolar (arriba a la izquierda) lo cual, a su vez, desencadena un medio antifibrinolítico en los espacios alveolares y favorece la formación de coágulo en la herida. Las células epiteliales alveolares secretan factores de crecimiento y desencadenan la migración y la proliferación de fibroblastos y la diferenciación en miofibroblastos (abajo a la izquierda). Los miofibroblastos subepiteliales y las células epiteliales alveolares producen gelatinasas que aumentan la destrucción de la membrana basal y permiten la migración de fibroblasto-miofibroblasto (abajo a la derecha). Los factores angiogénicos inducen a la neovascularización. Tanto los miofibroblastos intraalveolares como los intersticiales secretan proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágenos. Un desequilibrio entre las colagenasas intersticiales y los inhibidores hísticos de las metaloproteinasas desencadena el depósito progresivo de matriz extracelular (arriba a la derecha). Las señales que intervienen en la apoptosis del miofibroblasto al parecer no se presentan o aparecen en forma tardía en la neumonía intersticial habitual, incrementando la sobrevida de la célula. Los miofibroblastos producen angiotensinógeno que en forma de angiotensina II provoca la muerte de las células del epitelio alveolar alterando más la reepitelización. *Abreviaturas:* FGF-2, factor de crecimiento de fibroblasto 2 (*fibroblast growth factor*); MMP, metaloproteinasas; PAI-1, PAI-2, inhibidor de activador del plasminógeno 1 y 2 (*plasminogen activator inhibitor*); PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*); TGF- $\beta$ , factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*); TIMP, inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (*fissile inhibitors of metalloproteinases*); TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*); VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*). (Reproducida, con autorización, de M Selman et al: Ann Intern Med 134:136,2001.)

jes en los pacientes con sospecha o diagnóstico de ILD. En todos los pacientes con ILD es importante obtener cualquier antecedente de algún factor de riesgo para VIH, puesto que puede haber varios procesos en el momento de la presentación inicial o durante el curso clínico, por ejemplo, infección por el VIH, BOOP, neumonía intersticial aguda (AIP), neumonitis intersticial linfocítica o hemorragia alveolar difusa.

#### SÍNTOMAS Y SIGNOS RESPIRATORIOS

La disnea es una queja frecuente e importante en los pacientes con ILD, especialmente en las neumonías intersticiales idiopáticas, neumonitis por hipersensibilidad, COP, sarcoidosis, neumonías eosinófilas e PLCH. Algunos pacientes, en particular los que padecen sarcoidosis, silicosis, PLCH, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía lipoide o linfangitis carcinomatosa, exhiben un daño parenquimatoso extenso en la radiografía, sin disnea significativa, especialmente al principio de la enfermedad. Las sibilancias son una manifestación poco frecuente de la ILD, pero se describen en pacientes con neumonía eosinófila crónica, síndrome de Churg-Strauss, bronquiolitis respiratoria y sarcoidosis. En la mayor parte de los casos de ILD es raro encontrar dolor torácico importante desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la sarcoidosis a menudo se acompaña de dolor subesternal. El aumento repentino de la disnea, sobre todo si se acompaña de dolor torácico agudo, puede indicar un neumotorax espontáneo, que se produce en la PLCH, la esclerosis tuberosa, la LAM y la neurofibromatosis. La hemoptisis y los esputos sanguinolentos son manifestaciones raras de la ILD, pero

pueden verse en los síndromes de hemorragia alveolar difusa (*diffuse alveolar hemorrhage*, DAH), LAM, esclerosis tuberosa y vasculitis granulomatosa. La astenia y la pérdida de peso son comunes en todas las enfermedades pulmonares intersticiales.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos no suelen ser específicos. Por lo general revela taquipnea y estertores secos bibasilares al final de la inspiración, comunes en muchas formas de ILD acompañadas de inflamación, pero menos probables en las enfermedades granulomatosas del pulmón. Algunas veces aparecen crepitantes en ausencia de anomalías en la radiografía torácica. En los pacientes con bronquiolitis se escuchan estertores secos de tono alto al final de la inspiración. El examen cardíaco suele ser normal, con excepción de la fase media o final de la enfermedad, cuando se manifiestan la hipertensión pulmonar y la cardiopatía pulmonar (cap. 244). En algunos pacientes con enfermedad avanzada hay cianosis y dedos en palillo de tambor.

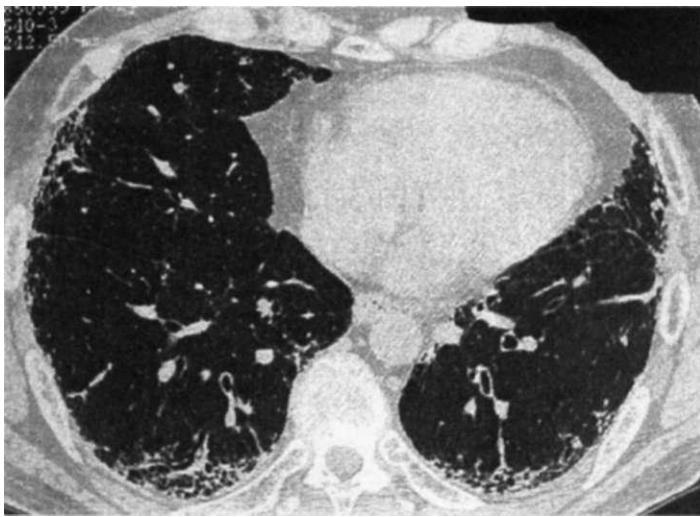
#### LABORATORIO

En algunos pacientes se identifican anticuerpos antinucleares, antiinmunoglobulinas (factores reumatoideos) e inmunocomplejos circulantes, incluso en ausencia de una CTD definida. Un hallazgo inespecífico común en las ILD es la deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) elevada. La sarcoidosis a menudo se acompaña de enzima convertidora de la angiotensina sérica elevada. Las precipitinás séricas confirman la exposición cuando se sospecha de neumonitis por hipersensibilidad, aunque no son diagnósticas de la enfermedad. Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos o contra la membrana basal son útiles cuando se sospecha de vasculitis. El electrocardiograma suele ser normal a no ser que exista hipertensión pulmonar; en ese caso, muestra desviación del eje hacia la derecha o hipertrofia ventricular derecha. La ecocardiografía también revela dilatación ventricular derecha, hipertrofia en presencia de hipertensión pulmonar o ambas.

#### ESTUDIOS RADIOLÓGICOS DE TÓRAX

**Radiografía de tórax.** En ocasiones el primer indicio de una ILD surge a partir de una radiografía de tórax anormal, que por lo general revela una alteración tipo reticular bibasal. Otras veces produce un llenado alveolar tipo nodular o mixto y un aumento de la trama reticular. Un subgrupo de ILD muestra opacidades nodulares con predilección por las zonas pulmonares superiores (sarcoidosis, PLCH, neumonitis por hipersensibilidad crónica, silicosis, berilirosis, artritis reumatoide [forma nodular necrobiótica], espondilitis anquilosante). La radiografía de tórax no se correlaciona con la fase clínica o histopatológica de la enfermedad. El hallazgo radiográfico de "panel de abeja" coincide con los hallazgos patológicos de espacios quísticos pequeños y fibrosis progresiva; cuando está presente, anuncia un mal pronóstico. En la mayor parte de los casos la radiografía de tórax es inespecífica y no suele permitir un diagnóstico concreto.

**Tomografía computadoraizada de alta resolución.** La HRCT es mejor que la radiografía simple de tórax para la detección precoz y la confirmación de una posible ILD (fig. 255-3). Además permite evaluar mejor la magnitud y distribución de la enfermedad y es especialmente útil para estudiar a los pacientes con radiografías normales. Las enfermedades concomitantes se reconocen mejor en la HRCT, por ejemplo, adenopatía mediastínica, carcinoma o



**FIGURA 255-3. Fibrosis pulmonar idiopática.** Esta imagen de tomografía computadoraizada de alta resolución (HRCT) muestra una anomalía reticular periférica bibasal predominante con bronquiectasia por tracción y patrón en panal de abejas. La biopsia pulmonar puso de manifiesto las características típicas de la neumonía intersticial ordinaria.

enfisema. En el marco clínico apropiado, la HRCT es lo suficientemente característica como para evitar la necesidad de realizar una biopsia pulmonar en la IPF, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, asbestosis, linfangitis carcinomatosa y PLCH. Cuando se necesita una biopsia pulmonar, la HRCT es útil para definir el área más apropiada para obtener las muestras.

#### PRUEBAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

**Espirometría y volúmenes pulmonares.** La función pulmonar es importante para evaluar la magnitud del problema pulmonar en los pacientes con ILD. La mayor parte de las ILD provocan un defecto restrictivo con reducción de la capacidad pulmonar total (*total lung capacity*, TLC), la capacidad funcional residual y el volumen residual (cap. 246). El volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) están reducidas, pero esos cambios son consecuencia de la TLC reducida. La relación FEV<sub>1</sub>/FVC suele ser normal o aumentada. Los volúmenes pulmonares disminuyen al empeorar la rigidez del pulmón con el avance de la enfermedad. Unos cuantos trastornos (raros en la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad pero comunes en la esclerosis tuberosa y LAM) originan opacidades intersticiales en la radiografía y obstrucción a la circulación de aire en las pruebas de la función pulmonar. Además, estas pruebas son útiles para determinar el pronóstico en los pacientes con neumonía intersticial idiopática, sobre todo fibrosis pulmonar idiopática o neumonía intersticial inespecífica (*nonspecific interstitial pneumonitis*, NSIP).

**Capacidad de difusión.** La capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DL<sub>CO</sub>) es un hallazgo común pero inespecífico en la mayor parte de las ILD. Esta reducción se debe en parte a la desaparición de los capilares alveolares pero, sobre todo, al desequilibrio de la relación ventilación-perfusión (V/Q). Las zonas pulmonares con menor distensibilidad, por fibrosis o infiltración celular, se encuentran mal ventiladas pero poseen una circulación sanguínea adecuada y la ventilación-perfusión en estas regiones actúa como una verdadera mezcla venosa. La magnitud de la reducción de la DL<sub>CO</sub> no coincide con la fase de la enfermedad.

**Gases en sangre arterial.** Los gases arteriales en reposo pueden ser normales o revelar hipoxemia (secundaria a un desequilibrio de la ventilación y la perfusión) y alcalosis respiratoria. Una presión arterial de O<sub>2</sub> normal (o saturación por oximetría) en reposo no excluye la posibilidad de hipoxemia pronunciada durante el ejercicio o el sueño. La retención de C<sub>O<sub>2</sub></sub> es poco frecuente y suele ser una manifestación de la fase terminal de la enfermedad.

#### PRUEBAS DE ESFUERZO CARDIORRESPIRATORIO

No siempre existe hipoxemia en reposo y la hipoxemia grave inducida por el ejercicio puede pasar desapercibida, de manera que es útil realizar pruebas de

esfuerzo midiendo al mismo tiempo los gases en sangre arterial para detectar anomalías del intercambio gaseoso. La presencia de desaturación del oxígeno arterial, la imposibilidad para reducir el espacio muerto con el ejercicio (es decir, una relación VD/VT elevada [cap. 246]) y la taquipnea excesiva con una menor incorporación del volumen corriente, proporcionan información útil acerca de las anomalías fisiológicas y la magnitud de la enfermedad. La evaluación cronológica del intercambio gaseoso en reposo y con el ejercicio es un método excelente para el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, sobre todo en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Cada vez se utiliza más la prueba de la marcha durante 6 min para evaluar de manera global la capacidad submáxima de ejercicio en los pacientes con neumopatía intersticial. La distancia de la marcha y la desaturación de oxígeno tienden a correlacionarse con la función pulmonar inicial del paciente.

#### BRONCOSCOPIA FIBRÓPTICA Y LAVADO BRONCOALVEOLAR (BAL)

En ciertas enfermedades (p. ej., sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, DAH, cáncer, proteinosis alveolar), el análisis del líquido obtenido por lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) es de utilidad para reducir las posibilidades del diagnóstico diferencial entre varios tipos de ILD (cuadro 255-3). Todavía no se define la aplicación del BAL para definir la etapa de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento y está por demostrarse su utilidad en la evaluación clínica y el tratamiento.

#### EXAMEN HISTÓICO Y CELULAR

La biopsia pulmonar es el método más eficaz para confirmar el diagnóstico y evaluar la actividad de la enfermedad. Los hallazgos permiten detectar un daño más tratable de lo sospechado originalmente, en particular la neumonitis por hipersensibilidad crónica, COP, ILD acompañada de bronquiolitis respiratoria o sarcoidosis. La biopsia se debe llevar a cabo antes de iniciar el tratamiento. Un diagnóstico definitivo evita la confusión y la ansiedad posteriores en el curso clínico, cuando el paciente no responde al tratamiento o sufre efectos secundarios graves con él.

#### 1 UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN LAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

Trastorno	Hallazgos en el lavado broncoalveolar
Sarcoidosis	Linfocitosis; un cociente CD4:CD8 >3.5 es muy específico del diagnóstico Linfocitosis intensa >50%
Neumonitis por hipersensibilidad	Macrófagos espumosos; es característico un patrón mixto de hipercelularidad; disminución del cociente CD4:CD8 Eosinófilos >25% Macrófagos cargados de hemosiderina; eritrocitos
Neumonía organizada	Neumocitostipo II hiperplásicos atípicos
Neumonía eosinófila	Pneumocystis carinii, hongos, células transformadas por citomegalovirus
Hemorragia alveolar difusa	Células malignas
Lesión alveolar difusa, lesión medicamentosa	Líquido lechoso, macrófagos espumosos y material intralveolar lipoproteína (positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff) Glóbulos de grasa en macrófagos
Infecciones oportunistas	Aumento de CD1 más células de Langerhans Examen con microscopio electrónico que muestra granulo de Birbeck en macrófago obtenido de lavado (costoso y difícil de realizar)
Carcinomatosis linfangítica, carcinoma de células alveolares, linfoma pulmonar	Partículas de polvo, cuerpos ferruginosos
Proteínosis alveolar	Prueba de transformación de linfocito con berilio positiva Partículas de polvo en el examen con microscopio de luz polarizada
Neumonía lipoidea	Acumulación de lipopigmento específico en macrófagos alveolares
Histiocitosis de células de Langerhans pulmonares	
Neumonía por asbesto	
Berilirosis	
Silicosis	
Lipoidosis	

La broncoscopia fibrótica con muchas biopsias transbronquiales (cuatro a ocho muestras de biopsia) suele ser el procedimiento inicial más adecuado, en particular cuando se sospeche sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, neumonía eosinófila, síndrome de Goodpasture o infección. Cuando no se establece el diagnóstico específico por biopsia transbronquial, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica con cirugía asistida por video o toracotomía abierta. Deben obtenerse biopsias de tamaño adecuado en distintos puntos, habitualmente de los dos lóbulos. Entre las contraindicaciones relativas de la biopsia pulmonar se incluyen la enfermedad cardiovascular grave, el patrón en "panal de abeja" y otras pruebas radiográficas de enfermedad difusa terminal, disfunción pulmonar grave u otros riesgos quirúrgicos importantes, especialmente en los ancianos.

## 0 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Aunque el curso de la ILD es variable, la progresión es frecuente y a menudo insidiosa. Deben considerarse cuidadosamente todas las posibilidades de tratamiento. Dado que el tratamiento no invierte la fibrosis, sus objetivos principales son eliminar la causa, cuando se conoce, y su identificación precoz, así como la supresión agresiva del proceso inflamatorio agudo y crónico, reduciendo así el daño pulmonar posterior.

Debe tratarse la hipoxemia ( $\text{Pa}_{\text{aO}_2} < 55 \text{ mmHg}$ ) en reposo o en ejercicio con oxígeno suplementario. Si aparece corazón pulmonar o cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*), en ocasiones puede ser necesario el tratamiento diurético y la flebotomía (caps. 227 y 244).

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.** Los glucocorticoides son la base del tratamiento para suprimir la alveolitis presente en la ILD, pero el índice de éxitos es bajo. No se han realizado ensayos clínicos con glucocorticoides controlados con placebo en la ILD, por lo que no existen pruebas directas de que los esteroides mejoren la supervivencia en muchas de las enfermedades para las que se usan frecuentemente. Se recomienda el tratamiento con glucocorticoides para los pacientes sintomáticos con ILD, neumonía intersticial idiopática, neumonía eosinófila, COP, CTD, sarcoidosis, exposiciones a polvo inorgánico, neumonitis de radiación aguda, DAH y ILD inducida por fármacos. En la enfermedad por polvo orgánico se recomiendan los glucocorticoides tanto para la fase crónica como para la aguda.

Se desconoce la dosis óptima y la duración adecuada de los glucocorticoides en el tratamiento de la mayoría de las ILD. Una dosis inicial frecuente de prednisona es 0.5 a 1 mg/kg por vía oral una vez al día (sobre la base del peso magro del paciente). Esta dosis se mantiene durante cuatro a 12 semanas y entonces vuelve a evaluarse al paciente. Si se encuentra estable o ha mejorado se reduce la dosis a 0.25 a 0.5 mg/kg y se mantiene en ese nivel otras cuatro a 12 semanas, dependiendo del curso de la enfermedad. La reducción rápida de la dosis o un tratamiento más corto pueden dar lugar a recurrencia. Si la situación del paciente sigue empeorando con los glucocorticoides, suele añadirse un segundo fármaco (véase más adelante en este capítulo) y se rebaja la dosis de prednisona o se mantiene en 0.25 mg/kg/día.

En la IPF, la vasculitis y otras ILD se han probado con éxito variable la ciclofosfamida y la azatioprina (1 a 2 mg diarios/kg de peso corporal magro) con o sin glucocorticoides. Una respuesta objetiva suele necesitar de ocho a 12 semanas. En las situaciones en las que estos fármacos fracasan o no son tolerados, se han probado otros como el metrotrexato, la colquicina, la penicilamina y la ciclosporina. Sin embargo, su papel en el tratamiento de las ILD está por demostrarse.

Muchos casos de ILD son crónicos e irreversibles a pesar del tratamiento antes descrito, de manera que se debe considerar la posibilidad de un trasplante de pulmón (cap. 260).

## FORMAS INDIVIDUALES DE ILD

### FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es la variedad más frecuente de neumonía intersticial idiopática. En la evaluación de los pacientes que llegan ante el médico con ILD, un paso importante es distinguir a la IPF de otras formas de fibrosis pulmonar. La respuesta de la IPF al tratamiento es deficiente y su pronóstico es sombrío.

**Manifestaciones clínicas.** Durante la exploración física pueden encontrarse disnea de esfuerzo, tos no productiva y estertores inspiratorios con hipocratismo digital o sin éste. La tomografía computadoraizada de alta resolución (HRCT) pone típicamente de manifiesto opacidades reticulares subpleurales predominantemente báslas, que suelen acompañarse de bronquiectasias por tracción y patrón en panal de abejas (fig. 255-3). Los datos

atípicos que deben sugerir otro diagnóstico son: imágenes anormales extensas en vidrio esmerilado, opacidades nodulares, predominio en las zonas superiores o medias y linfadenopatía hilar o mediastínica prominente. Las pruebas de la función pulmonar suelen revelar un patrón distintivo, reducción de la  $\text{DL}^{\text{CO}}\text{-Q}$ , e hipoxemia arterial que aumenta o es desencadenada por el ejercicio.

**Hallazgos histológicos.** La confirmación del patrón de neumonía intersticial ordinaria (UIP) en el examen histológico es esencial para establecer este diagnóstico. Las biopsias transbronquiales no suelen ser de utilidad y casi siempre se necesita llevar a cabo una biopsia quirúrgica. La mejor indicación histológica y el principal criterio diagnóstico de UIP es un aspecto heterogéneo con poca ampliación y zonas alternadas de pulmón sano, inflamación intersticial, fibrosis y cambios en panal. Estos cambios histológicos son más pronunciados en el parénquima periférico subpleural. La inflamación intersticial suele ser en forma de remiendos y consta de un infiltrado linfoplasmocítico en el tabique alveolar acompañado de hiperplasia de neumocitos tipo 2. Las zonas fibróticas están formadas principalmente por colágeno denso, aunque un hallazgo constante son los focos dispersos de fibroblastos proliferantes. La magnitud de la proliferación fibroblástica es predictiva del avance de la enfermedad. Las zonas con cambios en panal de abejas están compuestas por espacios aéreos fibróticos quísticos revestidos frecuentemente por un epitelio bronquiolar y llenos de mucina. En la etapa crónica de varios trastornos específicos como neumoniosis (p. ej., asbestosis), lesión por radiación, determinadas neumopatías provocadas por medicamentos (p. ej., nitrofurantoína), broncoaspiración crónica, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, neumonía eosinófila organizada crónica e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH) se observa un patrón fibrótico con algunas características similares a UIP. Con frecuencia estas situaciones se acompañan de otras características histopatológicas, lo que permite distinguir a estas lesiones del patrón similar a la UIP. En consecuencia, el término *UIP* se utiliza en los pacientes en quienes la lesión es idiopática y no se relaciona con otro trastorno.

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática sufren deterioro agudo consecutivo a infecciones, embolia pulmonar, neumotorax o insuficiencia cardíaca. Estos enfermos también suelen sufrir un deterioro clínico acelerado que tiene un pronóstico desfavorable (las llamadas exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática). Estas exacerbaciones agudas se definen por: agravamiento de la disnea al cabo de algunos días a cuatro semanas; opacidades radiográficas difusas de aparición reciente; agravamiento de la hipoxemia; y no presentación de neumonía infecciosa, insuficiencia cardíaca y sepsis. La frecuencia de estas exacerbaciones agudas fluctúa entre 10 y 57%, lo cual al parecer depende de la duración del seguimiento. Durante estos episodios, el patrón histopatológico de lesión alveolar difusa suele encontrarse sobre un fondo de neumonía intersticial habitual.

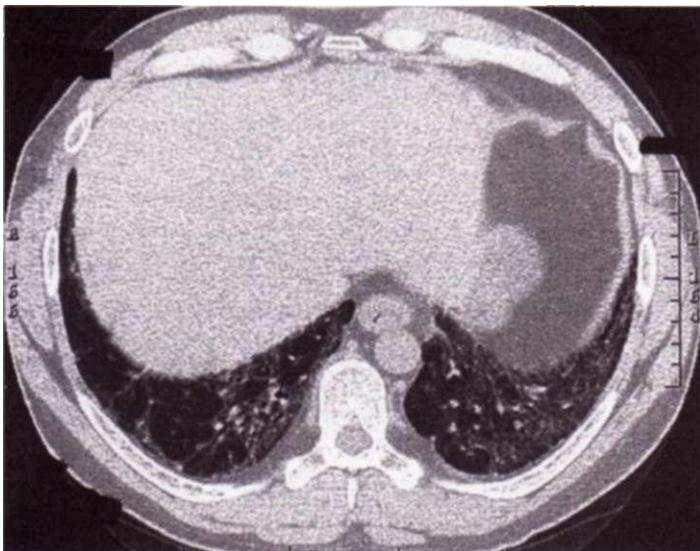
### 0 FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

No se ha descubierto algún tratamiento que sea eficaz para tratar las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática. A menudo se requiere ventilación mecánica pero por lo general no da resultado y la tasa de mortalidad hospitalaria asciende hasta tres cuartas partes de los pacientes. En los que sobreviven, es común una recidiva de la exacerbación aguda y por lo general en estas circunstancias se produce la defunción.

Debe considerarse el trasplante de pulmón en los pacientes con deterioro progresivo a pesar del tratamiento médico óptimo y que cumplan los criterios establecidos (cap. 260).

### NEUMONÍA INTERSTICIAL INESPECÍFICA (NSIP)

Este trastorno define un subgrupo de neumonías intersticiales idiopáticas que pueden distinguirse clínicamente y patológicamente de la neumonía intersticial no específica, la neumonía intersticial descamativa (DIP), la AIP y la BOOP idiopática. Es importante que muchos casos con este cuadro histopatológico se presenten en el contexto de un trastorno subyacente, como una enfermedad del tejido conjuntivo, una neumopatía intersticial provocada por medicamentos o una neumonitis por hipersensibilidad crónica. La neumonía intersticial inespecífica idiopática es un proceso restrictivo subagudo con una presentación similar a la fibrosis pulmonar idiopática pero por lo general a una edad más joven, más comúnmente en mujeres que nunca han fumado. A menudo se relaciona con una enfermedad febril. La HRCT muestra opacidades subpleurales bilaterales de aspecto de vidrio esmerilado, que a menudo



**FIGURA 255-4.** Neumonía intersticial inespecífica. Imagen de tomografía computadoraizada de alta resolución a través de los planos pulmonares más bajos que muestra pérdida de volumen con anormalidad en vidrio esmerilado extensa, anormalidad reticular y bronquiectasia por tracción. Está indemne el tejido pulmonar inmediatamente adyacente a la pleura. El estudio histológico demostró una combinación de inflamación y fibrosis leve.

se acompañan de una pérdida del volumen del lóbulo inferior (fig. 255-4). Pueden presentarse zonas de consolidación del espacio aéreo en placas y anormalidades reticulares, pero es raro que se presente un defecto en panal de abeja. Las características histopatológicas fundamentales de la neumonía intersticial inespecífica son la uniformidad de la afección intersticial en el corte de biopsia y ésta puede ser predominantemente celular o fibrosante. Es menor la heterogeneidad temporal y espacial que en la neumonía intersticial habitual y se observa defecto en panal de abeja mínimo o nulo. La variante celular es rara. A diferencia de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual), la mayoría de los pacientes con neumonía intersticial inespecífica tienen un buen pronóstico (una tasa de mortalidad a cinco años estimada en menos de 15%) y la mayoría muestra mejoría tras el tratamiento con glucocorticoides, que a menudo se utilizan en combinación con azatioprina.

#### NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (SÍNDROME DE HAMMAN-RICH)

La neumonía intersticial aguda (AIP) es una forma rara y fulminante caracterizada por lesiones alveolares difusas en la biopsia pulmonar. La mayoría de los pacientes tienen más de 40 años. El cuadro clínico de la AIP es similar al síndrome apneico o de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*) (cap. 262) y probablemente corresponde al subtipo de casos de ARDS idiopático. Su presentación en personas anteriormente sanas suele ser brusca. Antes de su manifestación a menudo es precedida por un cuadro prodromico que suele durar siete a 14 días. Con frecuencia se acompaña de fiebre, tos y disnea. En la radiografía de tórax se observa opacificación bilateral y difusa del espacio aéreo. Los barridos de HRCT muestran zonas bilaterales, irregulares y simétricas en vidrio esmerilado. Pueden observarse también áreas bilaterales de consolidación y una distribución subpleural predominante. El diagnóstico de AIP exige la presencia de un ARDS clínico idiopático y la confirmación patológica de lesión alveolar difusa. Por tanto, es necesaria la biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico. La mayoría de los pacientes tienen hipoxemia moderada o grave y presentan insuficiencia respiratoria. Casi siempre necesitan ventilación mecánica. Los índices de mortalidad son altos (>60%) y la mayoría de los pacientes mueren dentro de los primeros seis meses después de iniciado el cuadro. Se han descrito recaídas. Sin embargo, los que se recuperan suelen tener una mejoría sustancial de la función pulmonar. El tratamiento principal es de apoyo y no se ha definido si los glucocorticoides son eficaces.

#### NEUMONÍA ORGANIZATIVA CRIPTÓGENA

También conocida como *BOOP idiopática*, la neumonía organizativa criptógena (COP) es un síndrome clinicopatológico de causa desconocida. Aparece de ordinario en el quinto o sexto decenio de la vida, en forma de una gripe con tos, fiebre, malestar general, fatiga y pérdida de peso. En el examen se auscultan estertores inspiratorios. La función pulmonar suele estar alterada,

con defecto restrictivo e hipoxemia arterial como síntomas más comunes. Las manifestaciones radiográficas son claras y revelan opacidades alveolares bilaterales, irregulares o difusas, en presencia de un volumen pulmonar normal. Son comunes las opacidades pulmonares recurrentes y migratorias. La HRCT muestra consolidación del espacio aéreo, condensaciones en vidrio esmerilado o nodulares pequeñas y engrosamiento y dilatación de la pared bronquial. Estos cambios son más frecuentes en la periferia y la zona basal. La biopsia de pulmón exhibe tejido de granulación dentro de las vías respiratorias pequeñas, los conductos alveolares y los espacios aéreos con inflamación crónica en los alvéolos circundantes. El tratamiento con glucocorticoides permite la recuperación clínica de dos tercios de los pacientes. En algunos casos tiene una evolución rápidamente progresiva con resultados fatales a pesar de los glucocorticoides.

Los focos de neumonía organizativa (es decir, un "patrón de BOOP") representan una reacción inespecífica a la lesión pulmonar que acompaña a otros procesos patológicos o como componente de otros trastornos pulmonares primarios (p. ej., criptococosis, granulomatosis de Wegener, linfoma, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila). En consecuencia, el médico debe evaluar de nuevo y con cuidado a cualquier paciente con esta lesión histopatológica para excluir esas posibilidades.

#### ILD POR TABAQUISMO

**Neumonía intersticial descamativa.** La DIP es una entidad clínica y patológica poco frecuente pero bien diferenciada que se observa exclusivamente en los fumadores de cigarrillos. La principal característica histológica es la acumulación extensa de macrófagos en los espacios intraalveolares con fibrosis intersticial mínima. La incidencia máxima se da en el cuarto y quinto decenios de la vida. La mayoría de los pacientes manifiestan disnea y tos. Las pruebas de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con DL<sub>CO</sub> reducida e hipoxemia arterial. La radiografía de tórax y la HRCT suelen revelar opacidades difusas. Es importante diagnosticar esta enfermedad, puesto que tiene un mejor pronóstico (índice de supervivencia aproximado de 70% a los 10 años) y responde mejor a la interrupción del tabaquismo y los glucocorticoides generalizados que la fibrosis idiopática pulmonar.

**Neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria.** La neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria (*respiratory bronchiolitis-associated ILD, RB-ILD*) se considera como un subgrupo de DIP y se caracteriza por la acumulación de macrófagos en los alvéolos peribronquiales. El cuadro clínico es similar al de la neumonía intersticial descamativa. A menudo se auscultan estertores en el examen torácico y se prolongan durante toda la inspiración; a veces se continúan hasta la exhalación. El proceso patológico se visualiza mejor en la HRCT pulmonar, la cual muestra engrosamiento de la pared bronquial, nodulos centrolobulares, opacidades en vidrio esmerilado y enfisema con atrapamiento de aire. La RB-ILD al parecer se resuelve en la mayoría de los pacientes después de interrumpir el tabaquismo.

**Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH).** La PLCH es una neumopatía difusa y poco frecuente que se encuentra ligada al tabaco y que afecta principalmente a los hombres entre los 20 y 40 años. El cuadro clínico varía desde un estado asintomático hasta una enfermedad de avance rápido. Las manifestaciones clínicas más comunes son tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y fiebre. En cerca de 25% de los pacientes aparece neumotorax. La hemoptisis y la diabetes insípida son manifestaciones poco frecuentes. Los rasgos radiográficos varían según la fase de la enfermedad. La combinación de nodulos mal definidos o estrellados (de 2 a 10 mm de diámetro), opacidades reticulares o nodulares, quistes en los campos superiores y de formas raras, conservación del volumen pulmonar y una distribución que respeta los ángulos costofrénicos son características de la PLCH. La HRCT que revela una combinación de nodulos y quistes de pared delgada es prácticamente diagnóstica de PLCH. La anomalía más frecuente de la función pulmonar es una reducción marcada de la DL<sup>A</sup>-Q<sup>B</sup> aunque puede haber distintos grados de enfermedad restrictiva, limitación del flujo de aire y menor capacidad para el ejercicio. El dato histopatológico característico en la histiocitosis de células de Langerhans pulmonares es la presencia de lesiones esclerosantes nodulares que contienen células de Langerhans y se acompañan de infiltrados celulares mixtos. Las lesiones nodulares no están bien definidas y se distribuyen en forma bronquiocéntrica con un parénquima pulmonar normal interpuesto. A medida que avanza la enfermedad, la fibrosis evoluciona y abarca al tejido pulmonar adyacente, lo cual desencadena el crecimiento del espacio aéreo que rodea a la cicatriz contribuyendo a los cambios quísticos concomitantes. El tratamiento clave es interrumpir el tabaquismo, con lo que una tercera parte

de los pacientes mejora desde el punto de vista clínico. En la mayoría de los pacientes con PLCH la enfermedad es persistente o progresiva. Alrededor de 10% de los pacientes muere por insuficiencia respiratoria.

#### ILD ACOMPAÑADA DE TRASTORNOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

En cualquier paciente con ILD es necesario investigar la presencia de datos clínicos indicativos de CTD (dolor musculoesquelético, debilidad, fatiga, fiebre, dolor o inflamación articular, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, pleuritis, sequedad ocular, sequedad de boca). Las CTD a menudo son difíciles de excluir puesto que las manifestaciones pulmonares en ocasiones preceden varios meses o años a las manifestaciones generalizadas más típicas. La forma más común de afección pulmonar es la neumonía intersticial con patrón histopatológico inespecífico. Sin embargo, en la mayor parte de las CTD es difícil determinar la naturaleza precisa de la afección pulmonar por la frecuencia tan elevada de complicaciones pulmonares producidas por la disfunción esofágica que acompaña a la enfermedad (y que predispone a la aspiración e infecciones secundarias), la debilidad de los músculos respiratorios (atelectasias e infecciones secundarias), los efectos secundarios del tratamiento (infecciones oportunistas) y las neoplasias agregadas.

**Esclerosis generalizada progresiva.** (Véase también el cap. 316.) Alrededor de la mitad de los pacientes con esclerosis generalizada progresiva (*progressive systemic sclerosis*, PSS) exhibe datos clínicos de ILD y anatopatológicos en tres cuartas partes. Las pruebas de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con alteración de la capacidad difusora, frecuentemente antes de que aparezcan datos clínicos o radiográficos de neumopatía. La enfermedad vascular pulmonar, sola o acompañada de fibrosis pulmonar, pleuritis o neumonitis de aspiración recurrente, es tremadamente resistente a las formas actuales de tratamiento.

**Artritis reumatoide.** (Véase también cap. 314.) La ILD acompañada de artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) es más común en los hombres. Algunas de las manifestaciones pulmonares de RA son irritación pleural con o sin derrame, ILD hasta en 20% de los casos, nódulos necrobióticos (nódulos reumatoideos intrapulmonares no neumoconíticos) con o sin cavitación, síndrome de Caplan (neumoconiosis reumatoide), hipertensión pulmonar secundaria a vasculitis pulmonar reumatoide, BOOP y obstrucción de las vías respiratorias superiores debida a la artritis artenoide.

**LupUS eritematoso diseminado.** (Véase también el cap. 313.) La neumopatía es una complicación común del lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE). La pleuritis con o sin derrame es la manifestación pulmonar más frecuente. Otras manifestaciones pulmonares son: atelectasias, disfunción diafragmática con pérdida de volúmenes pulmonares, enfermedad vascular pulmonar, hemorragia pulmonar, edema pulmonar urémico, neumonía infecciosa y BOOP. La neumonitis lúpica aguda es rara y se caracteriza por capilaritis pulmonar que produce hemorragia alveolar. La ILD progresiva crónica también es rara. Es importante excluir la posibilidad de una infección pulmonar. Aunque no siempre se manifiesta, se detecta la presencia de una complicación pleuropulmonar en un paciente con lupus eritematoso diseminado en las pruebas de la función pulmonar, en especial la DLCO-

**Polimiositis y dermatomiositis (PM/DM).** (Véase también el cap. 383.) Alrededor de 10% de los pacientes con PM y DM padece de ILD. Desde el punto de vista radiográfico se observan opacidades difusas reticulares y nodulares con o sin componente alveolar con predilección por la zona basal. La ILD es más frecuente en el subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 que se dirigen contra la sintasa de histidil tRNA. Puede haber debilidad de los músculos respiratorios, lo cual contribuye a la neumonía por aspiración. Cuando es rápidamente progresiva y se caracteriza por daño alveolar difuso puede causar insuficiencia respiratoria.

**Síndrome de Sjogren.** (Véase también el cap. 317.) La sequedad general y la falta de secreción de las vías respiratorias constituyen el origen de los problemas principales: ronquera, tos y bronquitis. Esta enfermedad se acompaña de neumonitis linfocítica intersticial, linfoma, seudolinfoma, bronquiolitis y bronquiolitisobliterante. Para establecer un diagnóstico pulmonar preciso suele ser necesaria la biopsia pulmonar. Se han utilizado glucocorticoides para tratar la ILD acompañada de síndrome de Sjogren con cierto éxito clínico.

#### ILD MEDICAMENTOSA

Son muchas las clases de fármacos con potencial para inducir una ILD difusa, que casi siempre se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos no productiva. Es necesaria una anamnesis detallada de los medicamentos que ha consumido el paciente para identificar este tipo de enfermedad, incluidos los que no necesitan receta, las gotas nasales oleosas y los productos derivados del petróleo (aceite mineral). En gran parte de los casos se desconoce la patogenia, aunque es probable una combinación de efectos tóxicos directos del fármaco (o su metabolito) y los sucesos indirectos inflamatorios e inmunológicos. La presentación de la enfermedad puede ser brusca y fulminante o bien gradual a lo largo de varias semanas o meses. Es posible haber consumido el fármaco durante varios años antes de que aparezca una reacción (p. ej., amiodarona) o bien la neumopatía aparece semanas o años después de interrumpir el fármaco (p. ej., carmustina). La magnitud y la gravedad de la enfermedad suelen ser directamente proporcionales a la dosis. El tratamiento consiste en interrumpir el posible fármaco responsable y aplicar medidas de apoyo.

#### NEUMONÍA EOSINÓFILA

(Véase el cap. 249.)

#### PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR (PAP)

Aunque no es una ILD estricta, la proteinosis alveolar pulmonar (PAP) se parece y por eso se considera una de ellas. Se ha propuesto que un defecto de la función macrofágica, concretamente la incapacidad de procesar los tensoactivos, quizás participa en la patogenia de la PAP. Esta enfermedad difusa se caracteriza por la acumulación de material lipoproteináceo amorfo y positivo para ácido peryódico de Schiff en los espacios aéreos distales. Se acompaña de escasa o nula inflamación pulmonar y la arquitectura pulmonar subyacente se conserva. Los ratones mutantes que carecen del gen del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) tienen una acumulación similar de tensoactivo y apoproteína tensoactiva en los espacios alveolares. Además, la reconstitución del epitelio respiratorio de los ratones desprovistos de GM-CSF con el gen GM-CSF corrige completamente la proteinosis alveolar. Los datos de los estudios del BAL indican que la PAP es una enfermedad autoinmunitaria con anticuerpos neutralizantes del isotipo de inmunoglobulina G frente al GM-CSF. Esos hallazgos indican que la neutralización de la bioactividad del GM-CSF por el anticuerpo provoca disfunción de los macrófagos alveolares y una reducción del aclaramiento de los tensoactivos. Son tres las clases definidas de PAP: adquirida (>90% de todos los casos), congénita y secundaria. La *PAP congenita* se transmite de manera autosómica recesiva y se debe a homocigosidad para una modificación de cambio de estructura (121ins2) en el gen *SP-B*, que da por resultado inestabilidad del mRNA *SP-B*, reducción en la concentración de proteínas y *trastornos secundarios del procesamiento SP-C*. La *PAP secundaria* es rara en los adultos y se debe a intolerancia a la proteína lisinúrica, silicosis aguda y otros síndromes por inhalación, trastornos por inmunodeficiencia, cáncer (casi exclusivamente hematopoyético) y trastornos hematopoyéticos.

De manera característica, se manifiesta entre los 30 y 50 años de edad y predominia en los varones. El cuadro clínico suele ser gradual y se manifiesta por disnea progresiva de esfuerzo, fatiga, pérdida de peso y febrícula. A menudo se acompaña de tos no productiva, pero puede haber expectoración de material gelatinoso fibroso. También se acompaña frecuentemente de policitemia, hiperglobulinemia gamma y elevación de deshidrogenasa de lactato (LDH). En la PAP se han encontrado concentraciones séricas notablemente elevadas de proteínas tensoactivas A y D. En las radiografías, las opacidades alveolares simétricas bilaterales situadas en el centro de las zonas pulmonares media e inferior dan lugar a una distribución en "ala de murciélago". La HRCT revela una opacificación tipo de vidrio esmerilado en las estructuras intralobulares engrosadas y tabiques interlobulares. Los lavados de pulmón por medio de un tubo endotracheal de doble luz proporcionan alivio a muchos pacientes con disnea o hipoxemia progresiva y también proporcionan beneficios prolongados.

#### LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS PULMONAR

La LAM pulmonar es una enfermedad poco frecuente que afecta a las mujeres premenopáusicas y se debe sospechar en cualquier mujer joven con enfisema, neumotorax recurrente o derrame pleural quílico. Suele diagnosticarse de manera equivocada como asma o neumopatía obstructiva. Desde el punto de vista patológico, la LAM se caracteriza por la proliferación del músculo liso intersticial pulmonar y la formación de quistes. Las células del músculo liso de aspecto inmaduro reaccionan con el anticuerpo monoclonal HMB45, que reconoce a una glucoproteína de 100 kDa (gp100) encontrada originalmente en las células del melanoma humano. Es mucho más frecuente en personas

de raza blanca. La enfermedad se acelera durante el embarazo y disminuye después de la ooforectomía. Los síntomas de presentación más frecuentes son disnea, tos y dolor torácico. La hemoptisis puede llegar a ser fatal. El neumotorax es espontáneo en 50% de los pacientes; puede ser bilateral y necesita pleurodesis. Son también frecuentes el meningioma y los angiomiolipomas renales (hamartomas), cambios característicos del trastorno genético llamado esclerosis tuberosa. Otras complicaciones son quilotórax, quiloperitoneo (ascitis quilosa), quiluria y quilopericardio. Las pruebas de la función pulmonar suelen revelar un patrón obstructivo o mixto obstructivo-restrictivo y el intercambio gaseoso suele ser anormal. La HRCT exhibe quistes de pared delgada rodeados de pulmón sano sin predominio zonal. Esta enfermedad por lo general avanza y la supervivencia media es de ocho a 10 años desde el diagnóstico. Se ha utilizado progesterona (10 mg/día) y análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante. Ya no se recomienda la ooforectomía y los medicamentos que contienen estrógenos se deben suspender. El trasplante pulmonar ofrece la única esperanza de curación pese a los informes de enfermedad recidivante en el pulmón trasplantado.

#### SÍNDROMES DE ILD CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

La lesión de las arteriolas, vénulas y capilares septales alveolares (pared alveolar o intersticial) origina una hemoptisis secundaria a la rotura de la membrana basal alveolocapilar. El resultado es una hemorragia dentro de los espacios alveolares característica de esta enfermedad (DAH). La capilaritis pulmonar, caracterizada por infiltración neutrófila de los tabiques alveolares, provoca necrosis de estas estructuras, pérdida de la integridad estructural del capilar y salida de eritrocitos al espacio alveolar. A veces se observan necrosis fibrinoides del intersticio y eritrocitos dentro del espacio intersticial. También puede haber hemorragia pulmonar blanda (es decir, DAH sin inflamación de estructuras alveolares).

El cuadro clínico suele ser brusco con tos, fiebre y disnea. Con frecuencia se manifiesta inicialmente por dificultad respiratoria aguda que precisa apoyo respiratorio. Aunque hay que esperar la presencia de hemoptisis, en la tercera parte de los casos ésta no existe al principio. Para los pacientes sin hemoptisis, las opacidades alveolares nuevas, el descenso brusco de la hemoglobina y la presencia de líquido del BAL hemorrágico indican este diagnóstico. La radiografía de tórax es inespecífica y frecuentemente muestra nuevas opacidades alveolares difusas. Los episodios recurrentes de DAH originan fibrosis pulmonar, que da lugar a opacidades intersticiales en la radiografía de tórax. A menudo se acompaña de leucocitosis y descenso del hematocrito. Otra vez co-existe con una alteración de la función renal causada por glomerulonefritis necrosante segmentaria focal, habitualmente con formación de lunas crecientes.

Puede haber distintos grados de hipoxemia, que por lo general son tan graves que exigen respiración artificial. La  $Dl_{\text{Lq}}/Q$  se eleva por el incremento de la hemoglobina dentro del compartimiento alveolar. La evaluación del tejido pulmonar o renal por técnicas inmunofluorescentes indica ausencia de complejos inmunitarios (oligoinmunitarios) en la granulomatosis de Wegener, la glomerulonefritis oligoinmunitaria de polivasculitis microscópica y la capilaritis pulmonar aislada. En las CTD se observa un tipo granular, especialmente en el SLE, y un depósito lineal característico en el síndrome de Goodpasture. En la púrpura de Henoch-Schönlein se observa un depósito granular de complejos inmunitarios que contienen inmunoglobulina A.

La base del tratamiento de la DAH acompañada de vasculitis generalizada, CTD, síndrome de Goodpasture y capilaritis pulmonar aislada es la metilprednisolona intravenosa, 0,5 a 2,0 g/día en dosis fraccionadas hasta cinco días, seguida de una reducción gradual y luego mantenimiento con un preparado oral. Es importante iniciar el tratamiento rápidamente, en particular con vistas a la insuficiencia renal, ya que el comienzo precoz es la mejor posibilidad de conservar la función renal. La decisión de iniciar otro tratamiento inmunodepresor (ciclofosfamida o azatioprina) depende sobre todo de la gravedad de la enfermedad.

**Síndrome de Goodpasture.** En la mayoría de los pacientes con esta enfermedad existe una hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. Se acompaña de autoanticuerpos contra la membrana basal glomerular renal y alveolar pulmonar. Este síndrome puede presentarse y recurrir como la DAH sin glomerulonefritis concomitante. En ese caso, suele estar ausente el anticuerpo circulante contra la membrana basal y el único modo de establecer el diagnóstico es demostrando la inmunofluorescencia lineal en el tejido pulmonar. La histología subyacente puede ser una hemorragia leve o una DAH acompañada de capillaritis. Se ha recomendado la plasmaféresis como tratamiento auxiliar.

#### TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE ACOMPAÑAN A LA ILD

Las opacidades pulmonares y los síntomas respiratorios característicos de la ILD pueden aparecer en algunos miembros de la familia y en varias enferme-

dades hereditarias como facomatosis, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis (cap. 374), así como las enfermedades de almacenamiento lisosómicas, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Gaucher (cap. 355). El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno autosómico recesivo que se acompaña de colitis granulomatosa y ILD. Se caracteriza por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica secundaria a disfunción plaquetaria y acumulación de cromolípido, material lipofuscínico que se encuentra en las células del sistema reticuloendotelial. En la biopsia de pulmón se descubre un patrón fibrótico, pero los macrófagos alveolares pueden contener inclusiones citoplásicas de tipo ceroide.

#### ILD CON RESPUESTA GRANULOMATOSA EN EL TEJIDO PULMONAR O LAS ESTRUCTURAS VASCULARES

La inhalación de polvos orgánicos, que causan una neumonitis por hipersensibilidad, o de polvos inorgánicos como el sílice, que provocan una reacción inflamatoria granulomatosa que origina ILD, constituye la causa de ciertas enfermedades de etiología conocida (cuadro 255-1) que se tratan en los capítulos 249 y 250. La sarcoidosis (cap. 322) es una de las principales enfermedades granulomatosas de causa desconocida donde la ILD es un aspecto importante.

**Vasculitis granulomatosa.** (Véase también el cap. 319.) La vasculitis granulomatosa se caracteriza por vasculitis pulmonar (es decir, inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos) con formación de granulomas asociados (es decir, infiltrados de linfocitos, células plasmáticas, células epitelioides o histiocitos, con o sin células gigantes multinucleadas, a veces con necrosis hística). Casi siempre son los pulmones los que se encuentran afectados, aunque puede estarlo cualquier sistema orgánico. La granulomatosis de Wegener, la angiitis y la granulomatosis alérgicas (síndrome de Churg-Strauss) dañan principalmente al pulmón, pero se acompañan también de vasculitis generalizada. Algunas de las vasculitis granulomatosas que suelen limitarse al pulmón son la granulomatosis sarcoidea necrosante, la angiitis y la granulomatosis linfocítica benigna. La infección granulomatosa y la vasculitis pulmonar debidas a material embólico irritante (como el talco) son causas importantes conocidas de vasculitis pulmonar.

#### TRASTORNOS INFILTRANTES LINFOCÍTICOS

Este grupo de trastornos exhibe infiltración de linfocitos y células plasmáticas en el parénquima pulmonar. Los trastornos son benignos o pueden comportarse como linfomas de grado bajo. Comprenden a la linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, trastorno linfoproliferativo poco frecuente caracterizado por linfadenopatía difusa, fiebre, hepatosplenomegalia y anemia hemolítica que en ocasiones se acompaña de ILD.

**Neumonitis intersticial linfocítica.** Esta forma rara de ILD ocurre en los adultos, algunos de los cuales padecen una enfermedad autoinmunitaria o disproteinemia. Se han encontrado algunos casos acompañados de síndrome de Sjogren e infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

**Granulomatosis Mnfomatoide.** Este trastorno multiorgánico de etiología desconocida es un linfoma maligno (de células T) angiocéntrico caracterizado por un infiltrado linfocítico polimórfico, vasculitis y granulomatosis. Aunque puede dañar casi a cualquier órgano, por lo general se ubica en los pulmones, la piel y el sistema nervioso central.

#### GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICA

Más que una entidad clínica concreta, la granulomatosis broncocéntrica (*bronchocentric granulomatosis*, BG) es un término histológico descriptivo que hace referencia a una respuesta patológica inespecífica frente a una variedad de lesiones de las vías respiratorias. Hay datos que indican que la BG se debe a una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus* u otros hongos en los pacientes con asma. Cerca de la mitad de los pacientes descritos padece asma crónica con sibilancias agudas y eosinofilia periférica. En los pacientes con asma, la BG representa probablemente una manifestación patológica de la aspergilosis broncopulmonar alérgica o de otra micosis alérgica. En los pacientes sin asma, la BG se ha vinculado con artritis reumatoide y diversas infecciones, entre ellas tuberculosis, equinococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y nocardiosis. La radiografía de tórax revela lesiones nodulares irregulares o masivas con márgenes mal definidos, que suelen ser unilaterales y solitarias, principalmente en los lóbulos superiores. Los gluco-

corticoides son el tratamiento más adecuado, frecuentemente con resultados excelentes, aunque puede haber recurrencias cuando se rebaja o interrumpe la dosis.

#### CONSIDERACIONES GLOBALES

**•<sup>MMK</sup>** Los datos epidemiológicos que describen la prevalencia o incidencia de neuropatía intersticial en la población general son muy limitados. ^ ^ ^ Con pocas excepciones, por ejemplo, la sarcoidosis y la exposición a determinados factores ocupacionales y ambientales, al parecer no hay diferencias significativas en la prevalencia o la incidencia de neuropatía intersticial en las diversas poblaciones. Para las sarcoidosis existen diferencias ambientales, raciales y genéticas importantes (cap. 322).

#### LECTURAS ADICIONALES

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 161:646, 2000

—: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002

EL-ZAMMAR OA, KATZENSTEIN AL: Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: A review. Histopathology 50:289, 2007

FREEMER M, KING TE JR: Connective tissue disease, in *Interstitial Lung Diseases*, 4th ed, MI Schwarz, TE King, Jr (eds). Hamilton, Ontario, BC Decker, 2003, pp 535-598

KING TE JR: Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 172:268, 2005

MARTINEZ FJ: Idiopathic interstitial pneumonias: Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac Soc 3:81, 2006

SELMAN M et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 134:136, 2001

SEYMOUR JF, PRESNEILL JJ: Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 166:215, 2002

WALTER N et al: Current perspectives on the treatment of pulmonary fibrosis. Proc Am Thorac Soc 3:330, 2006

## 256 Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar

Samuel Z. Goldhaber

#### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Ha ocurrido una revolución silenciosa en el campo de la tromboembolia venosa (*venous thromboembolism*, VTE), que abarca a la trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) y a la embolia pulmonar (*pulmonary embolism*, PE). La tromboembolia venosa ya no es una enfermedad huérfana. Sus repercusiones adversas en la salud pública han sido reconocidas en Estados Unidos por el *National Quality Forum*, la *Joint Commission for Accreditation of Hospitals*, la *National Comprehensive Cancer Network* y la *Surgcon Generdis Office*. Los anuncios del servicio público han instruido al lector sobre la definición y las consecuencias médicas de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, así como los factores de riesgo y signos de advertencia. Los decesos relacionados con la tromboembolia venosa en Estados Unidos se estiman en 300 000 anuales: 7% diagnosticados como tromboembolia venosa y tratados, 34% como embolia pulmonar letal súbita y 59% como embolia pulmonar no detectada. Alrededor de dos tercios de los episodios sintomáticos de tromboembolia venosa ocurren durante la hospitalización y los restantes son extrahospitalarios. Los individuos que residen en unidades especializadas en albergues son muy vulnerables. Los estimados más recientes para los pacientes hospitalizados con riesgo de tromboembolia venosa en Estados Unidos ascienden a un total de 13.4 millones (M) de pacientes por año: 5.8 millones de pacientes quirúrgicos con riesgo moderado a alto y 7.6 millones de pacientes en tratamiento médico con trastornos concomitantes como insuficiencia cardiaca, cáncer y accidente vascular cerebral. Estos nuevos datos constituyen la justificación para modificar el paradigma de la profilaxis de manera que ya no sea un cumplimiento voluntario sino obligatorio con las directrices para prevenir la tromboembolia venosa en los pacientes hospitalizados.

La tromboembolia venosa es un problema importante de salud en Europa y se estiman 370 000 defunciones por año relacionadas con la embolia pulmonar, cuando se combinan los datos obtenidos de Francia, Alemania, España, Italia, Suecia y el Reino Unido. El costo directo estimado para la atención relacionada con la tromboembolia venosa en Europa sobrepasa 3 000 millones de euros por año.

Si bien la tromboembolia venosa profunda y la embolia pulmonar comprenden una sola entidad patológica, que es la tromboembolia venosa, existen diferencias importantes. La trombosis venosa profunda ocurre unas tres veces con más frecuencia que en la embolia pulmonar. El principal desenlace adverso de la trombosis venosa profunda, sin embolia pulmonar, es la aparición del *síndrome posflebítico*, que ocurre en más de la mitad de los pacientes con trombosis venosa profunda. El síndrome posflebítico es un efecto adverso tardío de la trombosis venosa profunda que se debe a lesión permanente de las válvulas venosas de las piernas, las cuales se vuelven insuficientes y permiten la exudación anormal de líquido intersticial del sistema venoso. Pueden no volverse clínicamente manifiestas hasta varios años después de la trombosis venosa profunda inicial. No se dispone de un tratamiento eficaz para este trastorno que altera la calidad de vida y que produce invalidez. La mayoría de los pacientes describen edema crónico del tobillo y edema y dolor de la pantorrilla, sobre todo después de la bipedestación prolongada. En su forma

más grave, el síndrome posflebítico ocasiona ulceración de la piel, sobre todo en el maléolo interno de la pierna. La embolia pulmonar puede ser fatal o bien ocasionar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, con disnea en reposo o con el ejercicio leve. Los pacientes con embolia pulmonar tienen más posibilidades de sufrir tromboembolia venosa recidivante que aquellos que sólo tienen trombosis venosa profunda.

Algunos factores genéticos y adquiridos contribuyen a la posibilidad de tromboembolia venosa. Las dos mutaciones genéticas autosómicas dominantes más comunes son las mutaciones en el gen del factor V de Leiden y el gen de la protrombina (cap. 59). Sin embargo, sólo una minoría de los individuos con tromboembolia venosa tiene factores genéticos predisponentes. La mayoría de estos pacientes no desarrollará datos clínicos de coagulación. Las predisposiciones adquiridas incluyen viajes aéreos de grandes distancias, obesidad, tabaquismo de cigarrillos, anticonceptivos orales, embarazo, hormonoterapia restitutiva posmenopáusica, cirugía, traumatismos, trastornos médicos como el síndrome de anticuerpo antifosfolípido, cáncer, hipertensión arterial general y neumopatía obstructiva crónica. La trombofilia contribuye al riesgo de trombosis venosa, a menudo debido a un factor de riesgo hereditario en combinación con una predisposición adquirida.

#### FITOPATOLOGÍA

**Embolización.** Cuando los trombos venosos se desalojan de su sitio de formación, emigran hacia la circulación arterial pulmonar o, paradójicamente, la circulación arterial a través de un foramen oval permeable o un defecto en el tabique interauricular. Aproximadamente la mitad de los enfermos con trombosis de venas pélvicas o trombosis venosa profunda de la parte proximal de la pierna presentan embolia pulmonar, la cual suele ser asintomática. Los trombos aislados de una vena de la pantorrilla plantean un riesgo mucho más bajo de embolia pulmonar, pero son la causa más común de embolia paradójica. Estos trombos pequeñísimos pueden cruzar un foramen oval permeable pequeño o un defecto en el tabique interauricular, a diferencia de los trombos más grandes y que se encuentran en una parte más proximal de la pierna. A medida que ha aumentado el empleo de catéteres venosos centrales a permanencia crónica para la hiperalimentación y la quimioterapia y también dada la inserción más frecuente de marcapasos permanentes y desfibriladores cardíacos internos, la trombosis venosa de la extremidad superior se ha vuelto un problema más común. Estos trombos raras veces embolizan y producen embolia pulmonar.

**Fisiología.** Las anormalidades más comunes en el intercambio de gases son la hipoxemia (disminución de la  $PQ$ , arterial) y un incremento en el gradiente de la tensión de oxígeno alveolar-arterial, que representa la ineficiencia del transporte de oxígeno a través de los pulmones. El espacio muerto anatómico aumenta debido a que el gas respirado no entra en las unidades pulmonares de intercambio de gas. El espacio muerto fisiológico aumenta en virtud de que la ventilación de las unidades de intercambio de gas sobrepasa al flujo sanguíneo venoso a través de los capilares pulmonares.

Otras anormalidades fisiopatológicas incluyen:

1. *Aumento de la resistencia vascular pulmonar* debido a obstrucción vascular o secreción de sustancias neurohumorales vasoconstrictoras por las plaquetas, como la serotonina. La liberación de mediadores vasoactivos produce incongruencia entre la ventilación y la perfusión en sitios distantes del émbolo, contribuyendo de esta manera a una discordancia potencial entre la embolia pulmonar leve y un gradiente de oxígeno alveolar-arterial considerable.

- Alteraciones en el intercambio de gases* debido a un aumento en el espacio muerto alveolar por obstrucción vascular, hipoxemia por hipovenitalación alveolar relacionada con el riego sanguíneo en el pulmón no obstruido, cortocircuitos de derecha a izquierda y alteraciones en la transferencia de monóxido de carbono a consecuencia de la pérdida de superficie para el intercambio de gas.
- Hiperventilación alveolar* debida a la estimulación refleja de receptores irritantes.
- Mayor resistencia de las vías respiratorias* a consecuencia de constricción de las vías respiratorias distales a los bronquios.
- Disminución de la distensibilidad pulmonar* a consecuencia de edema pulmonar, hemorragia pulmonar o deficiencia de sustancia tensoactiva.

**Disfunción del ventrículo derecho (RV).** La insuficiencia cardiaca derecha progresiva es la causa habitual de muerte por embolia pulmonar. En el *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER), la presentación de disfunción del ventrículo derecho (*right ventricular, RV*) en la ecocardiografía inicial de los pacientes con embolia pulmonar y una presión arterial sistólica >90 mmHg se relacionó con una duplicación en la tasa de mortalidad a tres meses. A medida que aumenta la resistencia vascular pulmonar se eleva la tensión en la pared del ventrículo derecho y produce una mayor dilatación de este ventrículo y disfunción del mismo. La contracción del ventrículo derecho continúa aun después que el ventrículo izquierdo (*left ventricle, LV*) comienza a relajarse durante la telesistole. En consecuencia, el tabique interventricular protruye hacia el ventrículo izquierdo intrínsecamente normal y lo comprime. Sobrevenen alteraciones diastólicas en el ventrículo izquierdo, las cuales son atribuibles al desplazamiento del tabique y producen una disminución en la distensibilidad del ventrículo izquierdo y alteraciones en el llenado del ventrículo izquierdo durante la diástole. El incremento en la tensión de la pared del ventrículo derecho también comprime la arteria coronaria derecha, disminuye la perfusión subendocárdica, limita el aporte de oxígeno al miocardio y desencadena isquemia miocárdica e infarto en el ventrículo derecho. El llenado insuficiente del ventrículo izquierdo desencadena un desplome en el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo y en la presión arterial periférica, provocando así isquemia miocárdica consecutiva a alteraciones en la perfusión de la arteria coronaria. Tarde o temprano, sobreviene colapso circulatorio y muerte.

## DIAGNÓSTICO

**Valoración clínica.** El diagnóstico es difícil en virtud de que los síntomas y los signos no son específicos. La tromboembolia venosa semeja a otras enfermedades y la embolia pulmonar se conoce como "la gran enmascaradora".

En los pacientes con trombosis venosa profunda, el antecedente más frecuente es un calambre en la parte baja de la pantorrilla que persiste por varios días y que se vuelve más molesto conforme avanza el tiempo. En los pacientes con embolia pulmonar, el antecedente más frecuente es la disnea inexplicable.

Al valorar a los pacientes con posible trombosis venosa profunda, la tarea inicial radica en determinar si es baja la posibilidad clínica de trombosis venosa profunda. Al valorar una posible embolia pulmonar, la primera tarea es triba en determinar si la posibilidad clínica es elevada. Los pacientes con baja



**FIGURA 256-1.** Cómo decidir si es necesario un estudio de imágenes diagnósticas. Véase en el cuadro 256-1 cómo valorar la probabilidad clínica.

## CUADRO 256-1 REGLAS PARA LA DECISIÓN CLÍNICA

Baja probabilidad clínica de trombosis venosa profunda si la calificación por puntos es de cero o menor

Variable clínica	Calificación
Cáncer activo	1
Parálisis, paresia o aparato de yeso reciente	1
Confinación a la cama durante >3 días; cirugía mayor en < 12 semanas	1
Dolor a la palpación en la distribución de las venas profundas	1
Edema de toda la pierna	1
Edema unilateral de la pantorrilla >3 cm	1
Edema compresible	1
Venas colaterales superficiales no varicosas	1
Diagnóstico alternativo por lo menos con la misma probabilidad que DVT	-2
Alta probabilidad clínica de embolia pulmonar si la calificación por puntos sobrepasa 4	
Variable clínica	Calificación
Signos y síntomas de DVT	3.0
Diagnóstico alternativo menos factible que la PE	3.0
Frecuencia cardíaca >100/min	15
Inmovilización >3 días; cirugía en las primeras 4 semanas	15
Embolia pulmonar o trombosis venosa profunda previa	15
Hemoptisis	1.0
Cáncer	1.0

probabilidad de trombosis venosa profunda o con una posibilidad no elevada (es decir, baja/moderada) de embolia pulmonar se pueden someter a una valoración diagnóstica inicial con análisis de D-dímero (véase más adelante en este capítulo) sin que se tengan que realizar los estudios de imágenes (fig. 256-1).

Los métodos de calificación con puntos son de utilidad para estimar la posibilidad clínica de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (cuadro 256-1).

**Síndromes clínicos.** El diagnóstico diferencial es decisivo en virtud de que no todo dolor de la pierna se debe a trombosis venosa profunda y no toda disnea se debe a embolia pulmonar (cuadro 256-2). El malestar súbito y grave de la pantorrilla sugiere desgarro de un quiste de Baker. La fiebre y los escalofríos generalmente denotan una celulitis más que una trombosis venosa profunda, aunque esta última puede presentarse al mismo tiempo. Los datos físicos, cuando se presentan, simplemente consisten en malestar leve a la palpación en la parte inferior de la pantorrilla. La trombosis venosa profunda masiva es mucho más fácil de reconocer. El paciente presenta edema intenso del muslo e hipersensibilidad notable en la palpación de la región inguinal y la vena femoral común. En los casos extremos, los pacientes no podrán caminar o pueden requerir bastón, muletas o andadera.

Si la pierna presenta edema difuso, es poco probable una trombosis venosa profunda. Es mucho más común una exacerbación aguda de la insuficiencia venosa debida a síndrome posflebítico. La trombosis venosa de la extremidad superior se presenta con asimetría en la fosa supraclavicular o en el perímetro de los brazos. Un patrón venoso superficial prominente puede ponerse de manifiesto en la parte anterior de la pared torácica.

Los pacientes con embolia pulmonar masiva presentan hipotensión arterial general y por lo general tromboembolia anatómicamente difusa. Los que tienen una embolia pulmonar moderada a grave presentan hipocinesia del ventrículo derecho en la ecocardiografía pero una presión arterial general normal. Los pacientes con embolia pulmonar leve a moderada tienen una función normal del hemicardio derecho y una presión arterial periférica normal. Su pronóstico es excelente con el tratamiento anticoagulante adecuado.

## CUADRO 256-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Trombosis venosa profunda

Desgarro de quiste de Baker

Celulitis

Síndrome posflebítico/insuficiencia venosa

Embolia pulmonar

Neumonía, asma, neumonía obstructiva crónica

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pericarditis

Pleurea: "síndrome" vírico, costochondritis, malestar musculoesquelético

Fractura costal, neumotorax

Síndrome coronario agudo

Ansiedad

La presencia de *infarto pulmonar* por lo general indica una embolia pulmonar leve, pero intensamente dolorosa, ya que se aloja en la periferia, cerca de la inervación de los nervios pleurales. El dolor torácico pleurítico es mucho más común con los émbolos periféricos pequeños. Sin embargo, pueden ocurrir episodios de embolia pulmonar más central y más considerable junto con infarto pulmonar periférico.

La *embolia pulmonar no trombótica* fácilmente se pasa por alto. Entre las posibles causas están la embolia grasa consecutiva a traumatismo contuso y fracturas de huesos largos, embolia tumoral, médula ósea o embolia gaseosa. La embolia de cemento y la embolia de fragmentos óseos pueden presentarse tras un reemplazo total de la cadera o de la rodilla. Los usuarios de drogas intravenosas pueden inyectarse una amplia gama de sustancias como pelo, talco o algodón. La *embolia de líquido amniótico* se presenta cuando las membranas fetales experimentan fuga o desgarro en el borde placentario. El edema pulmonar en este síndrome probablemente se debe a exudación capilar alveolar.

La disnea es el síntoma más frecuente de embolia pulmonar y la taquipnea es el signo más común. Si bien la disnea, el síncope, la hipotensión o la cianosis indican una embolia pulmonar masiva, el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis a menudo sugieren una embolia leve situada en la parte distal cerca de la pleura. En la exploración física, los individuos jóvenes y previamente sanos tienen un aspecto ansioso pero por lo demás aparentan estar sanos, aun con una embolia pulmonar anatómicamente importante. Pueden tener sólo disnea con el ejercicio moderado. A menudo no aquejan los signos "típicos" como taquicardia, febrícula, distensión de la vena del cuello o un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco. A veces ocurre bradicardia paradójica.

Algunos pacientes tienen embolia pulmonar oculta y una enfermedad concomitante manifiesta como neumonía o insuficiencia cardiaca. En tales circunstancias, a menudo no ocurre mejoría clínica pese al tratamiento médico estándar de la enfermedad concomitante. Esta situación sirve de indicio clínico de la posible presentación simultánea de una embolia pulmonar.

**Estudios diagnósticos.** Los estudios diagnósticos que no son de imágenes se utilizan mejor en combinación con la probabilidad clínica de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (fig. 256-1).

**ANÁLISIS SANGUÍNEOS.** La prueba de immunoabsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) para la cuantificación de D-dímero en plasma muestra valores altos en caso de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar en virtud de la degradación de la plasmina de la fibrina. La elevación del D-dímero indica una trombolisis endógena aunque a menudo clínicamente ineficaz. La sensibilidad del D-dímero es de más de 80% para la trombosis venosa profunda (trombosis venosa profunda aislada de la pantorrilla incluida) y más de 95% para la embolia pulmonar. El D-dímero es menos sensible para la trombosis venosa profunda que para la embolia pulmonar en virtud de que el tamaño del trombo en la primera es más pequeño. El D-dímero es una prueba útil para "descartar" el diagnóstico. Es normal (<500 ng/ml) en más de 95% de los pacientes que no tienen embolia pulmonar. En los enfermos con escasa sospecha clínica de trombosis venosa profunda, es normal en más de 90% de los pacientes que no tienen este trastorno.

El análisis del D-dímero no es específico. Las concentraciones aumentan en pacientes con infarto del miocardio, neumonía, sepsis o cáncer y durante el estadio posoperatorio o en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Por tanto, raras veces es de utilidad en pacientes hospitalizados en virtud de que sus D-dímeros a menudo están elevados a consecuencia de algunas enfermedades generales.

Contrario a la enseñanza clásica, los gases en sangre arterial carecen de utilidad diagnóstica en la embolia pulmonar, aunque a menudo disminuye tanto la  $P_{CO_2}$  como la  $P_{CO_2} - \text{air}$  en pacientes con sospecha de embolia pulmonar, ni la  $P_{O_2}$  arterial respirando aire ambiente ni el cálculo del gradiente de oxígeno alveolar-arterial permiten distinguir de manera fiable o seleccionar a los pacientes que tienen de hecho una embolia pulmonar en la angiografía.

**ELEVACIÓN DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS.** Las concentraciones séricas de troponina aumentan en el microinfarto del ventrículo derecho. La distensión miocárdica a menudo produce elevación del péptido natriurético cerebral o del péptido natriurético NT-procerebral. La elevación de los biomarcadores cardíacos es indicio de un incremento en las complicaciones importantes y en la mortalidad por embolia pulmonar.

**ELECTROCARDIOGRAMA.** La anormalidad más referida, además de la taquicardia sinusal, es el signo de S1Q3T3: una onda S en la derivación I, una onda Q en la derivación III y una onda T invertida en la derivación III (cap. 221). Este dato es relativamente específico pero insensible. Tal vez la anormalidad más frecuente es la inversión de la onda T en las derivaciones V<sub>4</sub> a V<sub>6</sub>.

## «imiiO» W ECOGRAFÍA DE LAS VENAS PROFUNDAS DE LA PIERNAS

Criterios para establecer el diagnóstico de trombosis venosa profunda aguda

Falta de compresibilidad de la vena (el principal criterio)

La vena no "hace un guño" cuando se comprime suavemente en corte transversal

Falta de aposición de las paredes de la vena debido a distensión pasiva

Visualización directa del trombo

Homogénea

Baja ecogenicidad

Dinámica de flujo Doppler anormal

Respuesta normal: la compresión de la pantorrilla aumenta la señal del flujo

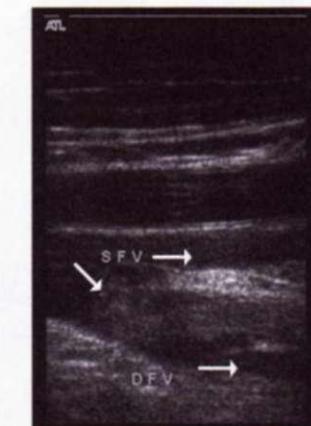
Doppler y confirma la permeabilidad de la vena proximal y distal al Doppler

Respuesta anormal: el flujo disminuye más que aumentar con la compresión de la pantorrilla

**Modalidades de imágenes incruentas • ECOGRAFÍA VENOSA.** La ecografía del sistema venoso profundo (cuadro 256-3) se basa en la pérdida de la compresibilidad de la vena como criterio primario de trombosis venosa profunda. Cuando se tiene la imagen de una vena normal en un corte transversal, rápidamente se colapsa con la presión manual suave ejercida con el transductor de ultrasonido. Esto crea la ilusión de un "guño". En la trombosis venosa profunda aguda, la vena pierde su compresibilidad debido a la distensión pasiva por un trombo agudo. El diagnóstico de trombosis venosa profunda aguda es aún más seguro cuando se visualiza directamente el trombo. Tiene un aspecto homogéneo y es baja la ecogenicidad (fig. 256-2). La vena en sí muestra un aspecto levemente dilatado y puede no haber vasos laterales.

La dinámica del flujo sanguíneo puede analizarse por medio de las imágenes Doppler. En condiciones normales, la compresión manual de la pantorrilla produce intensificación de la imagen de flujo Doppler. La pérdida de la variación respiratoria normal es causada por la trombosis venosa profunda obstructiva o por cualquier proceso obstrutivo dentro de la pelvis. Dado que la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar están tan íntimamente relacionadas y ambas se tratan con anticoagulantes (véase más adelante en este capítulo), la trombosis venosa profunda confirmada suele ser un sustitutivo adecuado para la embolia pulmonar. En cambio, una ecografía venosa normal no descarta embolia pulmonar. La mayoría de los pacientes con este último trastorno no tienen datos de trombosis venosa profunda en las imágenes, lo cual probablemente se debe a que el coágulo ya se ha desplazado al pulmón o se encuentra en las venas pélvicas, donde la ecografía suele ser inadecuada. En los pacientes sin trombosis venosa profunda, el examen ecográfico permitirá identificar otras causas de malestar de la pierna, como un quiste de Baker (conocido también como quiste poplitéo o sinovial) o un hematoma. En los sujetos con una ecografía venosa técnicamente deficiente o no diagnóstica se considerarán las modalidades de imágenes alternativas para la trombosis venosa profunda como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética.

**RADIOGRAFÍA TORÁCICA.** Una radiografía torácica normal o casi normal en un paciente disneico a menudo ocurre en la embolia pulmonar. Las anomalías



**FIGURA 256-2. Trombosis venosa profunda aguda en el examen ecográfico venoso.** La vena no es compresible y se visualiza el trombo (flecha de la izquierda) directamente en el sistema venoso profundo. SFV, vena femoral superficial (*superficial femoral vein*) (la cual es una vena profunda, pese al término de "superficie"); DFV, vena femoral profunda (*deep femoral vein*) (sinónimo de vena femoral profunda). (De la colección personal de Samuel Z. Goldhaber, MD; reproducida con autorización.)

bien establecidas incluyen oligohemia focal (signo de Westermark), una densidad cuneiforme periférica por arriba del diafragma (giba de Hampton) o un aumento en el tamaño de la arteria pulmonar descendente derecha (signo de Palla).

**TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA DEL TÓRAX.** La tomografía computadorizada (CT) del tórax con medio de contraste intravenoso es el principal estudio de imágenes para el diagnóstico de embolia pulmonar (fig. 256-3). La tomografía computadorizada de espiral de múltiples detectores adquiere todas las imágenes torácicas con una resolución <1 mm durante un breve momento de retención del aiento. Esta generación de tomógrafos permite obtener imágenes de émbolos periféricos pequeños. Se pueden visualizar ramas del sexto orden con una resolución superior a la angiografía pulmonar cruenta con medio de contraste estándar. La tomografía computadorizada también permite obtener imágenes excelentes del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo y se puede utilizar para estratificar el riesgo lo mismo que como una herramienta diagnóstica. En los pacientes con embolia pulmonar, el crecimiento del ventrículo derecho en la tomografía computadorizada del tórax indica un aumento en la posibilidad de defunción en los siguientes 30 días cinco veces mayor que en los pacientes con embolia pulmonar cuyo ventrículo derecho es de tamaño normal en la tomografía computadorizada del tórax. Si los estudios de imágenes se continúan por debajo del tórax hasta la rodilla, también se puede diagnosticar trombosis venosa profunda de la pelvis y de la parte proximal de la pierna por medio de la tomografía computadorizada. En los pacientes que no tienen embolia pulmonar, las imágenes del parénquima pulmonar permiten establecer diagnósticos alternativos que no son evidentes en la radiografía torácica y que explican los síntomas de presentación y signos, como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, masa pulmonar o alguna alteración aórtica. En ocasiones se diagnostica de manera incidental el cáncer pulmonar asintomático en una etapa incipiente.

**GAMMAGRAFIA PULMONAR.** La gammagrafía pulmonar en la actualidad es el estudio diagnóstico de segunda opción para la embolia pulmonar. Se utiliza principalmente en quienes no toleran el medio de contraste intravenoso. Los agregados de partículas pequeñas de albúmina marcada con un radionúclido emisor de radiación gamma se inyectan por vía intravenosa y son atrapadas en el lecho capilar pulmonar. Un defecto de perfusión en la gammagrafía indica la ausencia o disminución de flujo sanguíneo, posiblemente a causa de una embolia pulmonar. La gammagrafía de la ventilación, obtenida con gases radiomarcados inhalados como xenón o cripton, mejoran la especificidad de la gammagrafía de la perfusión. Los gammagramas de la ventilación anormales indican un pulmón anormal no ventilado y con ello brindan posibles explicaciones de los defectos en la perfusión diferentes a los de la embolia pulmonar aguda, como asma o neumopatía obstructiva crónica. Una gammagrafía de gran probabilidad de embolia pulmonar es aquella que tiene dos o más defectos segmentarios en la perfusión en un paciente con una ventilación normal.

El diagnóstico de embolia pulmonar es muy poco probable en individuos con una gammagrafía normal o casi normal pero tiene una certeza de casi 90% en los individuos con gammagramas de gran probabilidad. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes tienen gammagramas no diagnósticos y menos de

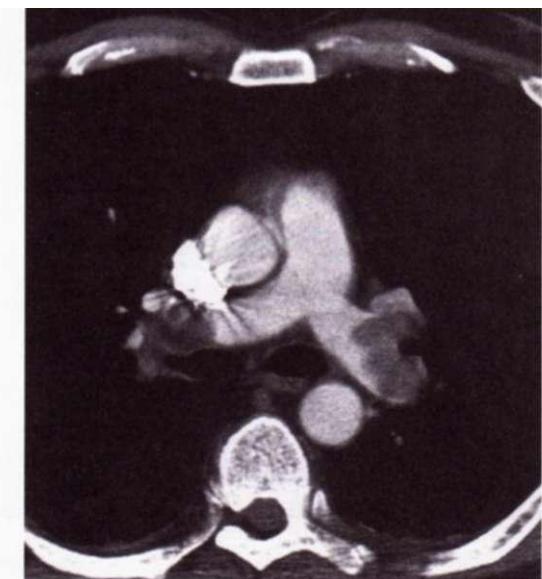


FIGURA 256-3. Embolia pulmonar proximal bilateral de gran tamaño. En la tomografía computadorizada del tórax después de una prostatectomía bilateral.

la mitad de los que presentan embolia pulmonar confirmada por medio de angiografía tienen una gammagrafía de gran probabilidad. Hasta 40% de los individuos con alta sospecha clínica de embolia pulmonar y gammagramas de "baja probabilidad" muestran, de hecho, embolia pulmonar en la angiografía.

**RESONANCIA MAGNÉTICA (MR) (INTENSIFICADA CON MEDIO DE CONTRASTE).** Cuando la ecografía es equívoca, la flebografía con resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) es una modalidad de imágenes excelente para el diagnóstico de trombosis venosa profunda. En la resonancia magnética se utiliza el medio de contraste gadolinio, el cual, a diferencia de los medios de contraste yodados que se utilizan en la flebografía o en la angiografía con CT, no es nefrotóxico. La resonancia magnética nuclear se considerará ante la sospecha de una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar en pacientes con insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. La angiografía pulmonar con resonancia magnética detecta embolia pulmonar proximal de gran tamaño pero no es fiable para la embolia pulmonar segmentaria y subsegmentaria más pequeña.

**ECOCARDIOGRAFIA.** La ecocardiografía *no* es un estudio de imágenes diagnósticas fiable en la embolia pulmonar aguda ya que la mayoría de los individuos con embolia pulmonar tienen ecocardiogramas normales. Sin embargo, el estudio es una herramienta diagnóstica de gran utilidad para detectar trastornos que semejan la embolia pulmonar, por ejemplo, infarto miocárdico agudo, taponamiento pericárdico o disección de la aorta.

La ecocardiografía transtorácica raras veces permite obtener imágenes directas de trombos. El signo indirecto mejor conocido de la embolia pulmonar en la ecocardiografía transtorácica es el signo de McConnell que se caracteriza por la hipocinesia de la pared libre del ventrículo derecho con el movimiento normal del ápice del ventrículo derecho.

Se considerará la ecocardiografía transesofágica cuando no se disponga de los recursos para la tomografía computadorizada o bien cuando un paciente tenga insuficiencia renal o alergia grave al medio de contraste que impida su administración pese a la medicación preliminar con dosis elevadas de esferoides. Esta modalidad de imágenes permite visualizar directamente la embolia pulmonar proximal de gran tamaño.

**Modalidades diagnósticas cruentas • ANGIOGRAFÍA PULMONAR.** La tomografía computadorizada del tórax con medio de contraste (véase antes en este capítulo) prácticamente ha reemplazado a la angiografía pulmonar cruenta como una prueba diagnóstica. Los estudios diagnósticos cruentos en los que se utilizan catéteres se reservan para los pacientes con tomografía computadorizada de tórax técnicamente insatisfactoria o para aquellos en quienes se planea realizar un procedimiento intervencionista como una trombólisis o embolectomía con catéter dirigido. El diagnóstico definitivo de embolia pulmonar depende de la visualización de un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección. Los signos secundarios de embolia pulmonar incluyen oclusión brusca ("exclusión") de los vasos, oligohemia segmentaria o avascularidad, una fase arterial prolongada con llenado lento, o vasos periféricos tortuosos y convergentes.

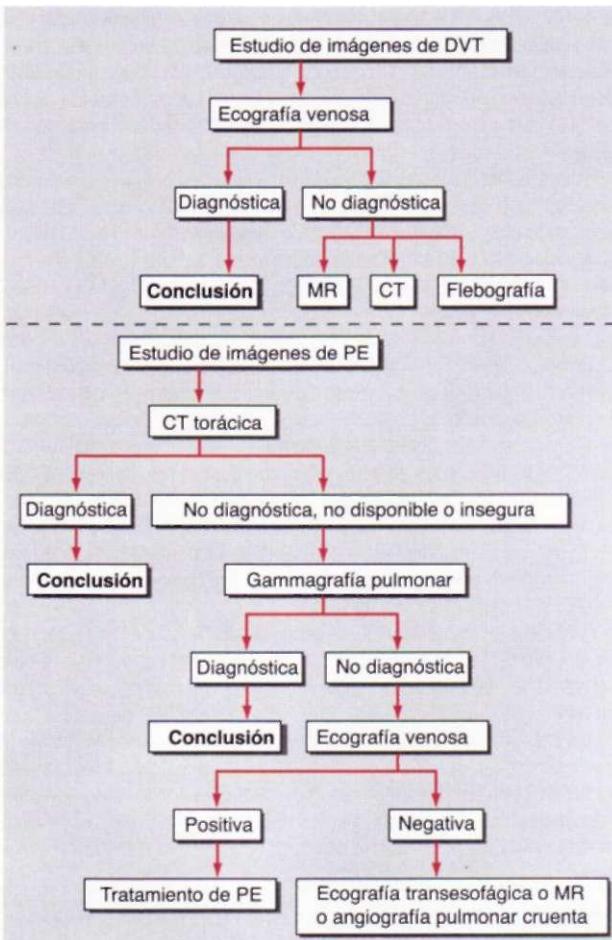
**FLEBOGRAFÍA CON MEDIO DE CONTRASTE.** La ecografía venosa prácticamente ha reemplazado a la flebografía con medio de contraste como herramienta diagnóstica ante la sospecha de una trombosis venosa profunda.

**Enfoque diagnóstico integrado.** Un enfoque diagnóstico integrado (fig. 256-1) simplifica el estudio del paciente en quien se sospecha trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (fig. 256-4).

## O TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

**TRATAMIENTO PRIMARIO FRENTE A PREVENCIÓN SECUNDARIA.** El *tratamiento primario* consiste en la disolución del coágulo con trombólisis o extracción del émbolo pulmonar mediante embolectomía. El tratamiento anticoagulante con heparina y warfarina o la colocación de un filtro en la vena cava inferior constituye una *prevención secundaria* de la embolia pulmonar recidivante más que un tratamiento primario.

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.** La estratificación rápida y precisa del riesgo es decisiva para determinar el plan de tratamiento óptimo. La presencia de inestabilidad hemodinámica, disfunción del ventrículo derecho o elevación de la concentración de troponina a consecuencia de microinfartos en el ventrículo derecho, permite identificar a los pacientes con un riesgo elevado. La detección de la hipocinesia del ventrículo derecho en la ecocardiografía es el enfoque que más se utiliza para la estratificación del riesgo. Sin embargo, el crecimiento del ventrículo derecho en la tomografía computadorizada también vaticina un aumento en la tasa de mortalidad por



**FIGURA 256-4.** Estudios de imágenes para diagnosticar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

embolia pulmonar. La combinación de disfunción del ventrículo derecho más elevación de los biomarcadores como la troponina, conlleva un pronóstico grave.

El tratamiento primario se reservará para los pacientes con alto riesgo de un desenlace clínico adverso. Cuando la función del ventrículo derecho se mantiene normal en un enfermo hemodinámicamente estable, el tratamiento anticoagulante por sí solo conlleva una alta posibilidad de un desenlace clínico favorable (fig. 256-5).

## EMBOLIA PULMONAR MASIVA

**TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.** El tratamiento anticoagulante es la parte fundamental del tratamiento exitoso de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar (cuadro 256-4). Se inicia de inmediato el tratamiento anticoagulante eficaz con un fármaco parenteral: heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH), heparina de bajo peso molecular (*low molecular weight heparin*, LMWH) o fondaparinux. Estos medicamentos parenterales (véase más adelante en este capítulo) se continúan como una transición o "puente" al tratamiento anticoagulante estable y prolongado con un antagonista de la vitamina K (exclusivamente warfarina en Estados Unidos).

## CUADRO 256-4 | ANTICOAGULACIÓN EN LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

### Anticoagulación parenteral inmediata

Heparina no fraccionada, bolo e infusión continua, para alcanzar un aPTT de 2 a 3 veces el límite superior del valor normal de laboratorio o Enoxaparina, 1 mg/kg dos veces por día con función renal normal o Tinzaparina 175 U/kg una vez por día con función renal normal o Fondaparinux con base en el peso del paciente una vez por día; se ajusta tomando en cuenta la alteración en la función renal

### Anticoagulación con warfarina

La dosis inicial usual es de 5-10 mg

Se ajusta al INR elegido como objetivo a 2.0-3.0

Se continúa el tratamiento anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días y hasta que se recuperen dos valores sucesivos del INR, por lo menos a un intervalo de un día, del intervalo elegido como objetivo

Unidos). La primera dosis de warfarina puede administrarse ya desde las primeras horas después del anticoagulante transitorio si se está utilizando heparina de bajo peso molecular o fondaparinux; con una heparina no fraccionada primero debe documentarse un tiempo de tromboplastina parcial activado (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) terapéutico. La warfarina requiere de cinco a siete días para lograr un efecto terapéutico. Durante este periodo, los medicamentos parenterales y orales se superponen. Después de cinco a siete días de tratamiento anticoagulante, el trombo residual comienza a endotelizarse en la vena o en la arteria pulmonar. Sin embargo, los anticoagulantes no disuelven directamente el trombo que ya existe.

**Heparina no fraccionada.** La heparina no fraccionada (UFH) produce anticoagulación al unirse a la antitrombina III y acelerar su actividad, evitando así la formación de trombo adicional y permitiendo que los mecanismos fibrinolíticos endógenos produzcan lisis del coágulo que ya se formó. La heparina no fraccionada se dosifica para alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) cuyo objetivo es dos a tres veces mayor que el límite superior del valor normal de laboratorio. Esto suele ser equivalente a un aPTT de 60 a 80 s. Para la heparina no fraccionada, un bolo intravenoso típico equivale a 5 000 a 10 000 U seguidas de una infusión continua de 1 000 a 1 500 U/h. Los nomogramas basados en el peso de un paciente ayudan a ajustar la dosis de heparina. El nomograma más difundido utiliza un bolo inicial de 80 U/kg, seguido de una tasa de infusión inicial de 18 U/kg por hora.

La principal ventaja de la heparina no fraccionada es que tiene una semivida breve. Su efecto anticoagulante desaparece después de varias horas. Esto es muy útil cuando el paciente se someterá a un procedimiento cruento como una embolectomía quirúrgica.

La principal desventaja de la heparina no fraccionada es que puede resultar difícil lograr el aPTT elegido como objetivo y pueden requerirse muestras de sangre repetidas y ajustar la dosis de heparina cada 4 a 6 h. Asimismo, mediante el empleo de la heparina no fraccionada, los pacientes corren riesgo de presentar trombocitopenia provocada por la heparina.

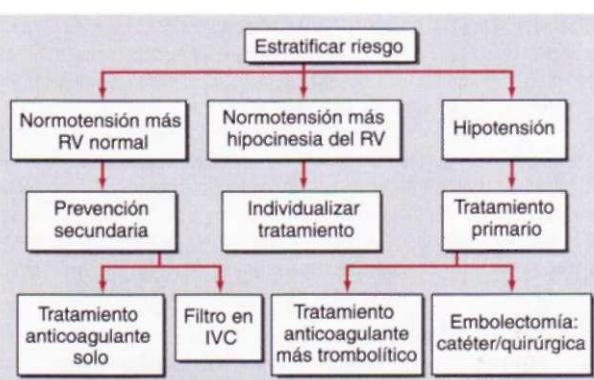
**Heparina de bajo peso molecular.** Estos fragmentos de heparina no fraccionada muestran menos unión a las proteínas plasmáticas y a las células endoteliales y en consecuencia tienen mayor disponibilidad, una respuesta a la dosis más previsible y una semivida más prolongada que la heparina no fraccionada. No se requiere vigilancia o ajuste de la dosis a menos que el paciente sea muy obeso o tenga insuficiencia renal.

La *enoxaparina*, a dosis de 1 mg/kg dos veces por día y la *tinzaparina*, en dosis de 175 U/kg una vez por día, han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda. Las dosis ajustadas al peso deben hacerse en forma decreciente en la insuficiencia renal en virtud de que los riñones excretan las heparinas de bajo peso molecular.

**Fondaparinux.** El fondaparinux es un pentasacárido antifactor Xa que se administra mediante inyección subcutánea una vez por día y que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. No se requiere vigilancia de laboratorio. Los pacientes que pesan <50 kg reciben 5 mg, aquellos de 50 a 100 kg 7.5 mg y los que pesan >100 kg reciben 10 mg. La dosis debe ajustarse en forma decreciente en los enfermos con disfunción renal ya que el medicamento es excretado por los riñones.

**Warfarina.** Este antagonista de la vitamina K previene la activación de la carboxilación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. El efecto pleno de la warfarina dilata por lo menos cinco días, aun cuando el tiempo de protrombina, que se utiliza para la vigilancia, se eleve con más rapidez. Si se inicia la warfarina como monoterapia durante una enfermedad trombótica aguda, una exacerbación paradójica de la hipercoagulabilidad incrementa la probabilidad de trombosis más que prevenirla. La superposición de la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular o el fondaparinux con la warfarina durante por lo menos cinco días, contrarresta el efecto procoagulante incipiente de la warfarina sin oposición.

**Dosis.** En un adulto de talla promedio, la warfarina suele iniciarse a una dosis de 5 mg. Se pueden utilizar dosis de 7.5 o 10 mg en pacientes jóvenes obesos o de cons-



**FIGURA 256-5.** Tratamiento agudo de la tromboembolia pulmonar. RV, ventricular derecho; IVC, vena cava inferior.

titución corpulenta que por lo demás son sanos. Los enfermos desnutridos o que han recibido esquemas prolongados de antibióticos probablemente tienen deficiencia de vitamina K y habrán de recibir dosis iniciales más pequeñas de warfarina, por ejemplo, 2.5 mg. El tiempo de protrombina se estandariza con el índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR), el cual valora el efecto anticoagulante de la warfarina (cap. 59). El índice internacional normalizado elegido como objetivo suele ser 2.5, con un intervalo de 2.0 a 3.0.

La dosis de warfarina se ajusta para lograr el índice internacional normalizado elegido como objetivo. La dosificación apropiada es difícil ya que centenares de interacciones medicamentosas y de medicamentos con alimentos afectan al metabolismo de la warfarina. Asimismo, variables como edad avanzada y trastornos concomitantes como enfermedades generales, absorción deficiente y diarrea disminuyen las necesidades de dosificación de warfarina.

No se ha establecido un nomograma fiable para predecir de qué manera los pacientes individuales responderán a la warfarina. Por tanto, se ajusta la dosificación conforme a una "estimación fundamentada". Las clínicas centralizadas de anticoagulación han mejorado la eficacia y la seguridad de la dosificación de la warfarina. Basándose en un metaanálisis de ensayos en los que se compara la atención en clínicas de anticoagulación frente a la autovigilancia, los pacientes se benefician si pueden vigilar ellos mismos su índice internacional normalizado con un dispositivo de punción digital que utilizan en el hogar. El subgrupo con los mejores resultados también aprende a ajustarse a sí mismo las dosis de warfarina.

La farmacogenómica representa una posibilidad viable para la dosificación racional de la warfarina. Un descubrimiento reciente es que cinco polimorfismos del gen del receptor de la vitamina K explican 25% de la varianza en la dosificación de la warfarina. Estos polimorfismos permiten estratificar a los pacientes en grupos de warfarina de dosis baja, intermedia y elevada. Un 10% adicional de variación en la dosificación es explicable por las variantes alélicas de la enzima C29 del citocromo P-450. Estas mutaciones reducen la necesidad de dosificación de warfarina en virtud de que alteran el metabolismo del S-enantiómero de la warfarina. En lo futuro, si resulta posible el recambio rápido de las pruebas genéticas, la warfarina podría dosificarse de acuerdo con perfiles farmacogenómicos específicos.

**Complicaciones de los anticoagulantes.** El efecto adverso más importante de la anticoagulación es la hemorragia. Para la hemorragia potencialmente mortal o la intracraneal debida a la heparina o a la heparina de bajo peso molecular, se puede administrar sulfato de protamina. No existe un antídoto específico para la hemorragia por fondaparinux.

La hemorragia mayor consecutiva a warfarina tradicionalmente se trata con crioprecipitado o plasma líofilitizado (por lo general 2 a 4 U) para lograr una hemostasia rápida. El factor de coagulación VIIa humano recombinante (rFVIIa), aprobado por la FDA para tratar la hemorragia en los hemofílicos, se utiliza ampliamente con una indicación extraoficial para el tratamiento de la hemorragia grave por warfarina. La dosis óptima al parecer es de 40 pg/kg. El principal riesgo de este tratamiento es la tromboembolia de rebote. En la hemorragia leve o en el tratamiento de un índice internacional normalizado excesivamente alto en pacientes que no tienen hemorragia, se administra una dosis pequeña de 2.5 mg de vitamina K por vía oral.

La trombocitopenia inducida por heparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) y la osteopenia son mucho menos comunes con la heparina de bajo peso molecular que con la heparina no fraccionada. La trombosis debida a trombocitopenia provocada por la heparina se tratará mediante un inhibidor directo de trombina: argatrobán en pacientes con insuficiencia renal o lepirudina en aquellos con insuficiencia hepática. En el caso de una intervención coronaria percutánea se administra bivalirudina.

El efecto secundario más frecuente aparte de la hemorragia por la warfarina es la alopecia. Una complicación rara es la necrosis cutánea provocada por este fármaco, que puede relacionarse con una reducción de la proteína C que provoca la warfarina.

Durante el embarazo se evitará la warfarina en la medida de lo posible en virtud de la embriopatía por warfarina, que es más común cuando se administra el medicamento durante la sexta a la decimosegunda semanas de la gestación. Sin embargo, las mujeres pueden recibir warfarina posparto y durante la lactancia materna con seguridad. La warfarina también se puede administrar sin riesgo durante el segundo trimestre del embarazo.

**Duración de la hospitalización.** Los pacientes con trombosis venosa profunda aguda con buen apoyo familiar y social, residencia permanente, teléfono y sin alteraciones auditivas o de lenguaje, a menudo se tratan como pacientes externos. Ellos o un miembro de la familia o una enfermera a domicilio pueden administrar el anticoagulante parenteral. La dosificación de warfarina se ajusta al índice internacional normalizado y se ajusta en forma ambulatoria.

En los pacientes con embolia pulmonar aguda que tradicionalmente han requerido cinco a siete días de hospitalización para recibir heparina intravenosa como un "puente" a la warfarina, puede considerarse la hospitalización breve si tienen un pronóstico excelente. Estos últimos se caracterizan por estabilidad clínica, no presentan dolor torácico o disnea, tamaño y función normales del ventrículo izquierdo y concentraciones normales de biomarcadores cardíacos.

**Duración del tratamiento anticoagulante.** LOS pacientes con embolia pulmonar después de una cirugía o de un traumatismo ordinariamente tienen una baja

tasa de recidiva después de tres a seis meses del tratamiento anticoagulante. En la trombosis venosa profunda circunscrita a una extremidad superior o a la pantorrilla que fue desencadenada por una intervención quirúrgica o por traumatismo, basta con tres meses de tratamiento anticoagulante. En la trombosis venosa profunda de la parte proximal de la pierna provocada o en la embolia pulmonar, son suficientes seis meses de tratamiento anticoagulante.

Sin embargo, en los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar no provocada "idiopática", la tasa de recidiva es sorprendentemente elevada luego que se suspende el tratamiento anticoagulante. La tromboembolia venosa que ocurre durante un viaje aéreo largo se considera no provocada.

Las directrices actuales del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan el tratamiento anticoagulante por un periodo indefinido con un índice internacional normalizado elegido como objetivo de entre 2.0 y 3.0 para los pacientes con tromboembolia venosa idiopática. Sin embargo, se recomienda ajustar la intensidad del tratamiento anticoagulante al riesgo que tenga el enfermo de recidiva de la tromboembolia venosa por contraposición al riesgo de hemorragia. En un individuo con un riesgo elevado de tromboembolia venosa recidivante (p. ej., alguien con múltiples trastornos trombofilicos) y un bajo riesgo de hemorragia (como en el caso de personas jóvenes que no tienen trastornos concomitantes), se recomienda el tratamiento anticoagulante de intensidad estándar. Sin embargo, en un paciente con un elevado riesgo de hemorragia (p. ej., edad avanzada y un antecedente de hemorragia gastrointestinal), se sugiere el tratamiento anticoagulante de baja intensidad (índice internacional normalizado de 1.5 a 2.0) después de seis meses.

Hace varios años se consideraba que la presencia de mutaciones genéticas, como la mutación del gen del factor V de Leiden o el de la protrombina, aumentaba notablemente el riesgo de tromboembolia venosa recidivante. Sin embargo, en la actualidad, las circunstancias clínicas en las cuales ocurre la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar más que la trombofilia subyacente se consideran mucho más importantes para valorar el riesgo de recidiva y decidir la duración óptima del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, los pacientes con concentraciones moderadas o elevadas de anticuerpos anticardiolipina probablemente requieren un tratamiento anticoagulante de duración indefinida, aun cuando la tromboembolia venosa inicial fuese provocada por traumatismo o tratamiento quirúrgico.

**FILTROS EN LA VENA CAVA INFERIOR (IVC).** Las dos principales indicaciones para la inserción de un filtro en la vena cava inferior (*inferior vena cava*, IVC) son: 1) hemorragia activa que impide el tratamiento anticoagulante y 2) trombosis venosa recidivante pese al tratamiento anticoagulante intensivo. La prevención de la embolia pulmonar recidivante en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha que no son aptos para fibrinólisis o la profilaxis de pacientes con un riesgo extremadamente elevado son indicaciones "más blandas" para la colocación de un filtro. El filtro en sí puede no resultar eficaz y permitir el paso de coágulos de tamaño pequeño a mediano. Los trombos de gran tamaño pueden viajar a las arterias pulmonares a través de las venas colaterales que se forman. Una complicación más común es la trombosis de la vena cava con notable edema de ambas piernas.

Resulta paradójico que al proporcionar un nido para la formación del coágulo los filtros dupliquen la tasa de trombosis venosa profunda en los siguientes dos años consecutivos a su colocación. Por tanto, si es seguro desde el punto de vista clínico, los pacientes en los que se colocan filtros en la vena cava inferior también habrán de recibir tratamiento anticoagulante en forma concomitante.

En la actualidad se pueden colocar filtros recuperables en sujetos con un trastorno hemorrágico temporal previsto o en aquellos con un riesgo elevado temporal de embolia pulmonar, como los individuos que se someten a cirugías bariátricas y que tienen un antecedente de embolia pulmonar perioperatoria. Los filtros pueden recuperarse hasta varios meses después de su inserción, a menos que se forme un trombo y quede atrapado dentro del filtro. El filtro recuperable se vuelve permanente si permanece en su lugar o si, por razones técnicas, como la endotelización rápida, no es posible retirarlo.

**MANTENIMIENTO DE LA CIRCULACIÓN ADECUADA.** En los pacientes con embolia pulmonar masiva e hipotensión, el enfoque inicial más común es la administración de 500 a 1 000 ml de solución salina normal. Sin embargo, se utilizarán líquidos con extrema precaución. La administración excesiva de líquido exacerbía la tensión en la pared del ventrículo derecho, ocasiona una isquemia más intensa de este ventrículo y agrava la distensibilidad del ventrículo izquierdo y su llenado al ocasionar una desviación adicional del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo. La dopamina y la dobutamina son los fármacos inotrópicos de primera opción para tratar el choque relacionado con la embolia pulmonar. Debe haber un umbral bajo para iniciar la administración de estos vasopresores. Sin embargo, se requiere un enfoque de "ensayo y error" con otros medicamentos, como la noradrenalina, la vasopresina o la fenilefrina.

**FIBRINOLISIS.** El tratamiento fibrinolítico exitoso revierte con rapidez la insuficiencia cardíaca derecha y provoca una tasa de mortalidad más baja lo mismo que la embolia pulmonar recidivante. La trombolisis por lo general: 1) disuelve gran parte del trombo arterial pulmonar que produce obstrucción anatómica; 2) previene la liberación persistente de serotonina y otros factores neurohumorales que exacerbaban la hipertensión pulmonar, y

3) disuelve gran parte del origen del trombo en las venas profundas de la pierna y en las pélvicas, disminuyendo con ello la posibilidad de recidiva de embolia pulmonar.

El esquema fibrinolítico preferido es 100 mg de activador del plasminógeno histico (*tissue plasminogen activator*, tPA) recombinante que se administra mediante una infusión intravenosa periférica continua en el transcurso de 2 h. Los pacientes al parecer responden a la fibrinólisis hasta por 14 días después que ha ocurrido la embolia pulmonar.

Las contraindicaciones para la fibrinólisis incluyen enfermedad intracraneal, tratamiento quirúrgico reciente o traumatismo. La tasa global de hemorragia importante es de casi 10%, lo que incluye un riesgo de hemorragia intracraneal de 1 a 3%. La detección sistemática cuidadosa de contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico (cap. 239) es la mejor manera de minimizar el riesgo de hemorragia.

La única indicación aprobada por la FDA para la fibrinólisis en la embolia pulmonar es cuando ésta es masiva. En los pacientes que conservan la presión arterial sistólica y que tienen una embolia pulmonar que no llega a ser masiva, las directrices recomiendan valorar el riesgo individual de cada enfermo para la carga trombótica frente al riesgo de hemorragia. Coincidimos con estos lineamientos. En los pacientes más jóvenes con embolia pulmonar submasiva sin trastornos concomitantes por lo general es adecuado el tratamiento fibrinolítico. En los enfermos de edad avanzada (>70 años) con riesgo de hemorragia intracraneal, es apropiado un enfoque de "observación y espera", con valoraciones sucesivas frecuentes del funcionamiento del ventrículo derecho mediante ecocardiografía; se considerará el tratamiento fibrinolítico en los que presentan deterioro de la función del ventrículo derecho.

**EMBOLIA PULMONAR.** El riesgo de hemorragia intracraneal con el tratamiento fibrinolítico ha llevado al resurgimiento de la embolectomía quirúrgica en la embolia pulmonar aguda. En el *Brigham and Women's Hospital*, 47 pacientes con embolia pulmonar masiva fueron sometidos a cirugías de urgencia en un periodo de 53 meses, con una tasa de sobrevida de 94%. Esta elevada tasa de sobrevida se atribuye a mejoras en la técnica quirúrgica, diagnóstico y selección rápida así como cuidadosa de los pacientes. Una posible alternativa para la embolectomía quirúrgica abierta es la embolectomía con catéter. Se están desarrollando catéteres de nueva generación.

**TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR.** La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es causada por obstrucción vascular a nivel capilar, no por oclusión tromboembólica directa. Solía considerarse una complicación rara (alrededor de uno por 500) de la embolia pulmonar aguda. Sin embargo, en la actualidad al parecer la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una presentación más común que ocurre aproximadamente en 4% de los individuos que desarrollan embolia pulmonar aguda. Por tanto, se efectuará seguimiento de los enfermos con embolia pulmonar para asegurarse de que si tienen hipertensión pulmonar inicial, ceda con el tiempo (por lo general seis semanas).

En los casos de alteraciones graves y disnea consecutiva a hipertensión pulmonar tromboembólica se considerará la tromboendarterectomía, la cual, cuando da resultado, disminuye notablemente y en ocasiones incluso cura la hipertensión pulmonar (cap. 244). La cirugía requiere una esternotomía media, una derivación cardiopulmonar, hipotermia profunda y períodos de paro circulatorio hipotérmico. El material tromboembólico y fibrótico se sujetó con pinzas y se diseña en toda su circunferencia para separarlo de la pared del vaso. La tasa de mortalidad en centros experimentados es de casi 5%. Las dos complicaciones más comunes son: 1) "secuestro pulmonar", en el que la sangre se desvíe desde zonas previamente irrigadas hasta zonas nuevamente revascularizadas del pulmón y 2) edema pulmonar por restablecimiento del riesgo sanguíneo.

**APOYO EMOCIONAL.** Muchos pacientes con tromboembolia venosa tendrán aspecto sano y buena condición física. Se sentirán agobiados por el temor a las posibles implicaciones genéticas de la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar. A menudo se sienten angustiados si se les recomienda que continúen el tratamiento anticoagulante de por vida. Muchos enfermos en quienes se suspende el tratamiento anticoagulante después de tres a seis meses de tratamiento se sienten vulnerables a una recidiva futura de la tromboembolia venosa. Pueden mostrarse renuentes a suspender la warfarina. Los grupos de apoyo son de utilidad. En el siguiente sitio web se han publicado respuestas a las preguntas frecuentes de estos pacientes: <http://web.mit.edu/karen/www/faq.html>

**PREVENCIÓN DEL SÍNDROME POSFLEBÍTICO.** El único tratamiento para prevenir el síndrome posflebitico es el empleo diario de medias de compresión vascular infrapopliteas de 30 a 40 mmHg, las cuales reducen a la mitad la tasa de presentación del síndrome posflebitico. Estas medias de compresión vascular se prescribirán tan pronto como se diagnostique trombosis venosa profunda y las medias habrán de adaptarse con cuidado para maximizar su beneficio. Cuando los pacientes están encamados, no necesitan utilizar estas prendas de compresión.

## PREVENCIÓN DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

La prevención es de primordial importancia en virtud de que la tromboembolia venosa es difícil de detectar y plantea una carga médica y económica excesiva. Las medidas mecánicas y farmacológicas a menudo logran prevenir esta

## CUADRO 256-5 PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLIA VENOSA

### Trastornos

### Plan de profilaxis

**Cirugía general de alto riesgo**

Mini-UFH + GCS o LMWH + GCS

**Cirugía torácica**

Mini-UFH + IPC

**Cirugía por cáncer, lo que incluye cáncer ginecológico**

LMWH, considérese un mes de profilaxis

**Reemplazo total de cadera, reemplazo total de rodilla, cirugía por fractura de la cadera**

LMWH, fondaparinix (un pentasacárido), 2.5 mg SC, una vez por día, o (excepto para el reemplazo total de rodilla) warfarina (INR objetivo de 2.5)

**Neurocirugía**

GCS + IPC  
Mini-UFH o LMWH + IPC + ecografía venosa previa al alta

**Cirugía ginecológica benigna**

Mini-UFH + GCS

**Pacientes graves en tratamiento médico**

Mini-UFH o LMWH

**Contraindición de tratamiento anticoagulante**

GCS + IPC

**Viaje aéreo muy largo**

Considerese LMWH en todos los pacientes con riesgo elevado

**Nota:** Mini-UFH, midosis de heparina no fraccionada, 5 000 U por vía subcutánea dos veces (menos eficaz) o tres veces (al día) más eficaz; GCS, medias de compresión graduadas (*graduated compression stockings*), por lo general de 10 a 18 mmHg; LMWH, heparina de bajo peso molecular, típicamente en Estados Unidos; enoxaparina, 40 mg una vez por día o dalteparina, 2 500 a 5 000 U una vez por día; IPC, dispositivos de compresión neumática intermitente (*intermittent pneumatic compression devices*).

complicación (cuadro 256-5). Los pacientes con alto riesgo reciben una combinación de modalidades mecánicas y farmacológicas. Las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática complementan a la heparina no fraccionada en dosis mínimas (5 000 U por vía subcutánea dos veces o de preferencia tres veces por día), heparina de bajo peso molecular, un pentasacárido (fondaparinix en dosis de 2.5 mg/día) o la administración de warfarina. Los sistemas de recordatorio por computadora aumentan el empleo de medidas preventivas y en el *Brigham and Women's Hospital* redujeron la tasa de tromboembolia venosa sintomática en más de 40%. Los pacientes que se han sometido a reemplazo total de la cadera, reemplazo total de la rodilla o tratamiento quirúrgico del cáncer, se beneficiarán de la profilaxis farmacológica prolongada durante un total de cuatro a seis semanas.

## LECTURAS ADICIONALES

- BLAIVAS M: Ultrasound in the detection of venous thromboembolism. Crit Care Med 35:S224, 2007
- FIUMARA K et al: Predictors of Major Hemorrhage Following Fibrinolysis for Acute Pulmonary Embolism. Am J Cardiol 97:127, 2006
- GEERTS WH et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:338S, 2004
- HILL J, TREASURE T: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients having surgery: Summary of NICE guidance. BMJ 334:1053, 2007
- KUCHER N et al: Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 352:969, 2005
- et al: Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. Arch Intern Med 165:1777, 2005
- et al: Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. Radiology 236:852, 2005
- KUCHER N, GOLDHABER SZ: Management of massive pulmonary embolism. Circulation 112:e28, 2005
- LEACCHE M et al: Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: Results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1018, 2005
- RIDKER P et al: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 348:1425, 2003
- RIEDER MJ et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285, 2005
- SEGAL JB et al: Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 146:211, 2007
- WELLS PS et al: Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 295:199, 2006
- WRITING GROUP FOR THE CHRISTOPHER INVESTIGATORS: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 295:172, 2006

# 257 Trastornos de la pleura y el mediastino

Richard W. Light

## TRASTORNOS DE LA PLEURA

### DERRAME PLEURAL

El espacio pleural se encuentra entre el pulmón y la pared torácica y normalmente contiene una capa muy fina de líquido que sirve de sistema de acoplamiento. Un derrame pleural supone un exceso de líquido en el espacio pleural.

**Causa.** El líquido pleural se acumula cuando su formación sobrepasa a la absorción. Normalmente el líquido penetra en el espacio pleural desde los capilares de la pleura parietal y sale por los linfáticos situados en ella. También puede entrar en el espacio pleural procedente de los espacios intersticiales del pulmón a través de la pleura visceral o desde la cavidad peritoneal por los pequeños orificios del diafragma. Los linfáticos son capaces de absorber 20 veces más líquido del formado normalmente. Por lo tanto, un derrame pleural aparece cuando existe un exceso de formación de líquido (desde la pleura parietal, los espacios intersticiales del pulmón o la cavidad peritoneal) o cuando disminuye su reabsorción por los linfáticos.

**Abordaje diagnóstico.** Ante un paciente con un derrame pleural es importante determinar la causa (fig. 257-1). El primer paso es comprobar si el derrame es un trasudado o un exudado. Se produce un *derrame pleural trasudativo* cuando se alteran los *factores generales* que influyen en la formación y absorción del líquido pleural. Las causas principales de los derrames pleurales trasudativos en Estados Unidos son insuficiencia ventricular izquierda, embolia pulmonar y cirrosis. Un *derrame pleural exudativo* se produce cuando los *factores locales* que influyen en la formación y absorción de líquido pleural están alterados. Las causas principales del derrame pleural exudativo son neumonía bacteriana, neoplasias, infección vírica y embolia pulmonar. La razón principal para establecer esa diferenciación es que están indicados procedimientos diagnósticos adicionales para definir la causa de la enfermedad local en el caso de los derrames exudativos.

Los derrames exudativos y trasudativos se diferencian cuando se miden la actividad de la deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) y la concentración de proteínas en el líquido pleural. Los derrames pleurales exudativos cumplen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos no cumplen ninguno:

1. Proteínas de líquido pleural/proteínas séricas >0.5
2. LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6
3. LDH del líquido pleural mayor de dos tercios del límite superior normal para el suero

Estos criterios hacen que se identifiquen erróneamente cerca de 25% de los trasudados como exudados. Si se satisfacen uno o más de los criterios exudativos y se considera desde el punto de vista clínico que el paciente experimenta un trastorno productor de derrame trasudativo, deberá medirse la diferencia entre las concentraciones de albúmina en el suero y el líquido pleural. Si este gradiente es mayor de 31 g/L (3.1 g/100 ml) podrá ignorarse la categorización exudativa basada en los criterios mencionados porque casi todos estos pacientes tienen un derrame pleural trasudativo.

Cuando un paciente tiene un derrame pleural exudativo deben obtenerse las siguientes pruebas del líquido pleural: descripción del líquido, concentración de glucosa, recuento celular diferencial, estudios microbiológicos y citología.

**Derrame por insuficiencia cardiaca.** La causa más común del derrame pleural es la insuficiencia ventricular izquierda. El derrame se debe al aumento de salida del líquido de los espacios intersticiales pulmonares, en parte a través de la pleura visceral. Esto supera la capacidad de los linfáticos de la pleura parietal para eliminar el líquido. Los derrames pleurales aislados del lado derecho son más comunes que los derrames del lado izquierdo en la insuficiencia cardiaca. Debe realizarse una toracocentesis diagnóstica si los derrames no son bilaterales y de tamaño comparable o cuando el paciente tenga fiebre o dolor torácico pleurítico, para comprobar si tiene un derra-

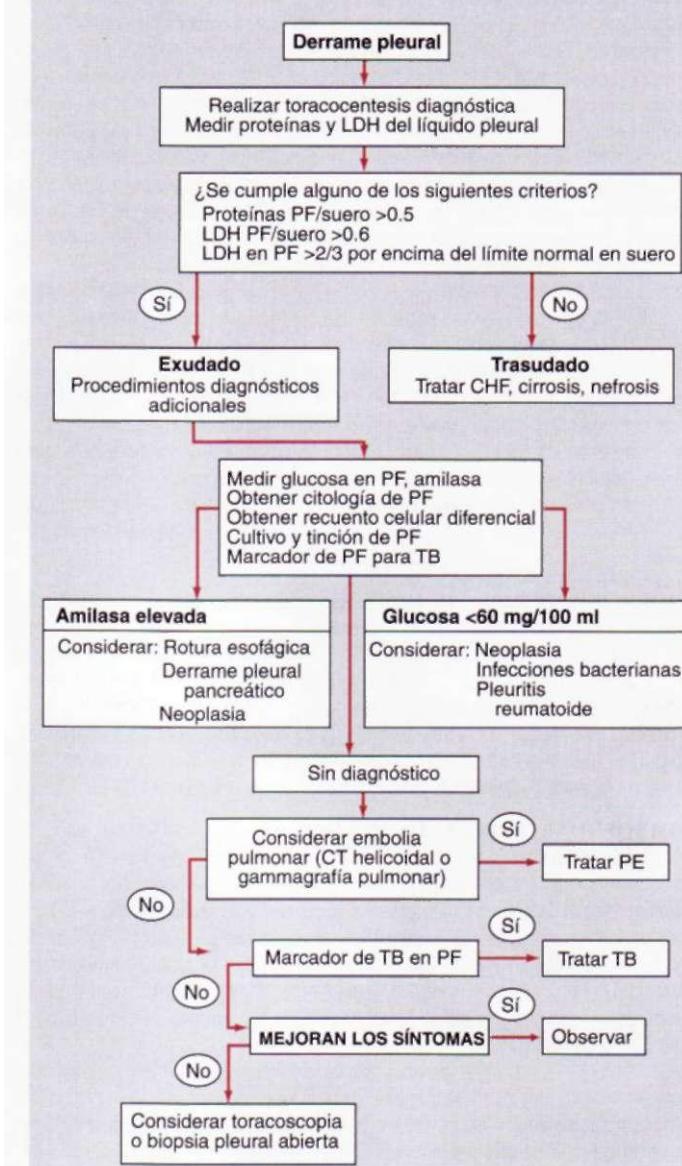


FIGURA 257-1. Criterio para el diagnóstico de los derrames pleurales. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); CJ, tomografía computadoraizada; LDH, deshidrogenasa de lactato; PE, embolia pulmonar (*pulmonary embolism*); JB, tuberculosis; PF, líquido pleural (*pleural fluid*).

me trasudativo. De lo contrario, el mejor tratamiento serán los diuréticos. Si el derrame persiste a pesar del tratamiento con diuréticos se debe realizar una toracocentesis. Una cifra de péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP [*brain natriuretic peptide*]) en líquido pleural >1 500 pg/ml prácticamente es diagnóstica de un derrame secundario a insuficiencia cardiaca congestiva.

**Hidrotórax hepático.** Los derrames pleurales tienen lugar en aproximadamente 5% de los pacientes con cirrosis y ascitis. El mecanismo dominante es el movimiento directo del líquido peritoneal a través de los pequeños orificios del diafragma hacia el espacio pleural. El derrame suele producirse en el lado derecho y frecuentemente es lo bastante importante como para producir disnea grave.

**Derrame paraneumónico.** Los derrames paraneumónicos se asocian a neumonía bacteriana, abscesos pulmonares o bronquiectasias y probablemente son el derrame pleural exudativo más frecuente en Estados Unidos. El *empieza* es un derrame macroscópicamente purulento.

Los pacientes con neumonía bacteriana aeróbica y derrame pleural presentan un cuadro agudo, con fiebre, dolor torácico, expectoración y leucocitosis. Los pacientes con infecciones anaeróbicas presentan una enfermedad subagu-

da, pérdida de peso, leucocitosis activa, anemia leve y antecedentes de algún factor predisponente a la aspiración.

La posibilidad de un derrame paraneumónico debe considerarse siempre que se evalúe a un paciente con neumonía bacteriana. La presencia de líquido pleural libre puede demostrarse con radiografía en decúbito lateral del lado afectado, tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) torácica o ecografía. Si el líquido libre separa el pulmón de la pared torácica más de 10 mm en la radiografía en decúbito, debe realizarse una toracocentesis terapéutica. Los criterios para realizar un procedimiento más cruento que la toracocentesis (por orden de importancia creciente) son los siguientes:

1. líquido pleural loculado
2. pH del líquido pleural por debajo de 7.20
3. glucosa del líquido pleural inferior a 3.3 mmol/L (<60 mg/100 mi)
4. tinción de Gram o cultivo del líquido pleural positivo
5. presencia de pus en el espacio pleural

Si hay recidiva en la acumulación de líquido después de la toracocentesis terapéutica inicial y si se presenta alguna de las características antes mencionadas, se llevará a cabo otra toracocentesis. Cuando no pueda eliminarse el líquido completamente con la toracocentesis terapéutica, debe pensarse en introducir un tubo torácico e instilar un trombolítico (estreptocinasa, 250 000 U) o realizar una toracoscopia con lisis de las adherencias. Cuando lo anterior sea ineficaz debe considerarse la decorticación.

**Derrame secundario a neoplasia.** Los derrames pleurales neoplásicos secundarios a un cáncer son el segundo tipo más común de derrame pleural exudativo. Los tres tumores que causan aproximadamente 75% de los derrames pleurales neoplásicos son el carcinoma pulmonar, carcinoma de mama y linfoma. La mayoría de los pacientes se quejan de disnea, frecuentemente desproporcionada para el tamaño del derrame. El líquido pleural es un exudado y su concentración de glucosa puede reducirse cuando la carga tumoral en el espacio pleural es elevada.

El diagnóstico suele establecerse mediante citología del líquido pleural. Cuando el examen citológico inicial es negativo, la toracoscopia es la mejor opción si se sospecha neoplasia. En el momento de la toracoscopia debe instillarse talco o un agente similar en el espacio pleural para realizar una pleurodesis. Si la toracoscopia no estuviera disponible deberá hacerse una biopsia de la pleura con aguja.

La mayoría de los pacientes con derrame pleural neoplásico se tratan sintomáticamente, ya que la presencia del derrame indica una enfermedad diseminada y la mayoría de las neoplasias asociadas a derrames pleurales no se curan con quimioterapia. El único síntoma atribuible al propio derrame es la disnea. Si la disnea impide al paciente realizar su vida normal y si sana con una toracocentesis terapéutica, debe considerarse una de las siguientes acciones: 1) inserción de una sonda pequeña a permanencia; o 2) toracostomía con sonda e instilación de un agente esclerosante como doxiciclina, en dosificación de 500 miligramos.

**Mesotelioma.** Los mesoteliomas malignos son tumores primarios originados de las células mesoteliales que recubren las cavidades pleurales. La mayoría se relacionan con la exposición al amianto. Los pacientes con mesotelioma presentan dolor torácico y disnea. La radiografía del tórax revela un derrame pleural, engrosamiento pleural generalizado y retracción del hemitórax. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria la toracoscopia o la biopsia pleural abierta. Se recomienda tratar el dolor torácico con opiáceos y la disnea con oxígeno, opiáceos o ambos.

**Derrame secundario a embolia pulmonar.** El trastorno que suele pasar más desapercibido en el diagnóstico diferencial de un paciente con derrame pleural no diagnosticado es la embolia pulmonar. La disnea es el síntoma más común. El líquido pleural suele ser exudativo, aunque también trasudativo. El diagnóstico se establece mediante CT espiral o arteriografía pulmonar (cap. 256). El tratamiento del paciente con derrame pleural secundario a una embolia pulmonar es el mismo que para cualquier paciente con émbolos pulmonares. Si el derrame pleural aumenta de tamaño después de la anticoagulación, el paciente probablemente tendrá otra complicación, como un hemotórax o una infección pleural.

**Pleuritis tuberculosa.** (Véase también el cap. 158.) En muchas partes del mundo, la causa más común de derrame pleural exudativo es la tuberculosis

(TB), pero en Estados Unidos es relativamente rara. Se cree que los derrames pleurales tuberculosos se deben sobre todo a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa en el espacio pleural. Los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan fiebre, pérdida de peso, disnea, dolor torácico pleurítico o cualquier combinación de los anteriores. El líquido pleural es un exudado en el que predominan los linfocitos pequeños. El diagnóstico se establece demostrando concentraciones altas de indicadores de TB en el líquido pleural (desaminasa de adenosina >40 UI/L, interferón gamma >140 pg/ml o reacción en cadena de la polimerasa [*polymerase chain reaction*, PCR] positiva para DNA tuberculoso). Otra alternativa es el cultivo del líquido pleural, la biopsia con aguja de la pleura o la toracoscopia. El tratamiento recomendado para la tuberculosis pleural y pulmonar es idéntico (cap. 158).

**Derrame secundario a infección vírica.** Las infecciones víricas probablemente son responsables de un porcentaje importante de derrames pleurales exudativos no diagnosticados. En muchas series, el diagnóstico no se establece en alrededor de 20% de los derrames exudativos, que se resuelven espontáneamente sin dejar secuelas a largo plazo. La importancia de estos derrames es que no hay que ser agresivo al intentar establecer un diagnóstico para el derrame de causa desconocida, en particular si el paciente está mejorando clínicamente.

**SIDA.** (Véase también el cap. 182.) Los derrames pleurales son comunes en estos pacientes. La causa más típica es el sarcoma de Kaposi, seguido del derrame paraneumónico. Otras causas comunes son tuberculosis, criptococosis y linfoma (en caso de derrame primario). Los derrames pleurales son muy raros en la infección por *Pneumocystis carinii*.

**Quilotórax.** Se produce un quilotórax cuando el conducto torácico se rompe y se acumula quilo en el espacio pleural. La causa más frecuente es un traumatismo, pero también puede deberse a tumores en el mediastino. Los pacientes con quilotórax presentan disnea y en la radiografía de tórax se observa un amplio derrame pleural. La toracocentesis revela un líquido lechoso y el análisis bioquímico una concentración de triglicéridos que supera a 1.2 mmol/L (110 mg/100 mi). En los pacientes con quilotórax sin traumatismo previo deben realizarse una linfangiografía y una CT del mediastino para evaluar adenopatías. El tratamiento de elección en la mayoría de los quilotórax es la inserción de una sonda de pleurostomía y la administración de octreótido. Si fracasan estas medidas se colocará una derivación pleuropertitoneal a menos que el paciente tenga ascitis quilosa. Los enfermos con quilotórax no deberán someterse a toracostomía con sonda por períodos prolongados o drenaje mediante sonda de pleurostomía en virtud de que esto desencadenará desnutrición e insuficiencia inmunitaria.

**Hemotórax.** Cuando en una toracocentesis se descubre un líquido pleural sanguinolento, debe hacerse un hematocrito. Si es >50% del de la sangre periférica, el paciente tiene un hemotórax. La mayoría se deben a traumatismos; otras causas son la rotura de un vaso o un tumor. La mayoría de los pacientes con hemotórax deben tratarse con un tubo de toracostomía, que permite cuantificar continuamente la hemorragia. Si ésta procede de una laceración de la pleura es probable que la aposición de las dos superficies pleurales detenga la hemorragia. Si la hemorragia pleural supera los 200 ml/h habrá que pensar en una toracotomía.

**Otras causas de derrame pleural.** Hay muchas otras causas de derrame pleural (cuadro 257-1). Los rasgos esenciales de algunas de esas condiciones son los siguientes: si la concentración de amilasa en el líquido pleural es elevada es probable el diagnóstico de rotura esofágica o enfermedad pancreática. Si el paciente está febril, tiene predominio de polimorfonucleares en el líquido pleural y no tiene anomalías del parénquima pulmonar, debe considerarse un absceso intraabdominal. El diagnóstico de un derrame pleural por amianto se hace por exclusión. Los tumores benignos de ovarios pueden producir ascitis y un derrame pleural (síndrome de Meigs), lo mismo que el síndrome de hiperestimulación ovárica. Algunos fármacos pueden producir un derrame pleural; el líquido producido suele ser eosinófilo. Después de la cirugía de derivación (*bypass*) coronaria es frecuente que se produzca un derrame pleural. Los derrames en las primeras semanas son del lado izquierdo y serohemáticos, con gran número de eosinófilos y mejoran con una o dos toracocentesis terapéuticas. Los derrames que se producen después de las primeras semanas

## CUADRO 257-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS DERRAMES PLEURALES

### Derrames pleurales trasudativos

- |   |  |
|---|--|
| <b>1. Insuficiencia cardiaca congestiva</b> | <b>5. Diálisis peritoneal</b>                  |
| <b>2. Cirrosis</b>                          | <b>6. Obstrucción de la vena cava superior</b> |
| <b>3. Embolia pulmonar</b>                  | <b>7. Mixedema</b>                             |
| <b>4. Síndrome nefrótico</b>                | <b>8. Urinotórax</b>                           |

### Derrames pleurales exudativos

- |  |   |
|--|---|
| <b>1. Enfermedades neoplásicas</b>           | <b>6. Cirugía de derivación posarterial coronaria</b> |
| a. Enfermedad metastásica                    | 7. Exposición al amianto                              |
| b. Mesotelioma                               | 8. Sarcoidosis  |
| <b>2. Enfermedades infecciosas</b>           | 9. Uremia   |
| a. Infecciones bacterianas                   | 10. Síndrome de Meigs                                 |
| b. Tuberculosis                              | 11. Síndrome de las uñas amarillas                    |
| c. Infecciones fúngicas                      | <b>12. Enfermedad pleural inducida por fármacos</b>   |
| d. Infecciones víricas                       | a. Nitrofurantoína                                    |
| e. Infecciones parasitarias                  | b. Dantroleno   |
| <b>3. Embolia pulmonar</b>                   | c. Metisergida  |
| <b>4. Enfermedad gastrointestinal</b>        | d. Bromocriptina                                      |
| a. Perforación esofágica                     | e. Procarbazina                                       |
| b. Enfermedad pancreática                    | f. Amiodarona   |
| c. Abscesos intraabdominales                 | <b>13. Pulmón atrapado</b>                            |
| d. Hernia diafragmática                      | <b>14. Radioterapia</b>                               |
| e. Tras la cirugía abdominal                 | <b>15. Síndrome posterior a la lesión cardíaca</b>    |
| f. Escleroterapia de las varices esofágicas  | <b>16. Hemotorax</b>                                  |
| g. Tras el trasplante de hígado              | <b>17. Lesión yatrógena</b>                           |
| <b>5. Enfermedades del colágeno vascular</b> | <b>18. Síndrome de hiperestimulación ovárica</b>      |
| a. Pleuritis reumatoide                      | <b>19. Enfermedad pericárdica</b>                     |
| b. Lupus eritematoso diseminado              | <b>20. Quilotórax</b>                                 |
| c. Lupus inducido por fármacos               |   |
| d. Linfadenopatía immunoblástica             |   |
| e. Síndrome de Sjogren                       |   |
| f. Granulomatosis de Wegener                 |   |
| g. Síndrome de Churg-Strauss                 |   |

con neumotorax secundario se tratan mediante toracostomía con sonda. La mayoría también se debe tratar con toracoscopia o toracotomía con colocación de grapas en las bulas y abrasión pleural. Si el paciente no está apto para la operación o se rehusa a la intervención quirúrgica, entonces se intentará la pleurodesis mediante la inyección intrapleural de un agente esclerosante como la doxiciclina.

**Neumotorax traumático.** Puede deberse a un traumatismo torácico penetrante o no penetrante. Los neumotorax traumáticos deben tratarse con toracostomía de drenaje, excepto cuando sean muy pequeños. Si hay un hemoneumotórax es necesario colocar un tubo torácico en la parte superior del hemitorax para evacuar el aire y otro en la parte inferior para drenar la sangre. El neumotorax yatrógeno es un tipo de neumotorax traumático cada vez más común. Las causas principales son la aspiración con aguja transtorácica, la toracocentesis y la inserción de catéteres intravenosos centrales. La mayoría se trata con oxígeno complementario o aspiración, pero si esto no da resultado se llevará a cabo una toracostomía con sonda.

**Neumotorax a tensión.** Este trastorno suele originarse durante la ventilación mecánica o con los esfuerzos de reanimación. La presión pleural positiva es un riesgo para la vida, ya que la ventilación está gravemente comprometida y la presión positiva se transmite al mediastino, dando lugar a un descenso del retorno venoso al corazón y un gasto cardíaco reducido.

La dificultad de la ventilación durante la reanimación o las presiones inspiratorias máximas elevadas, durante la ventilación mecánica, son indicativas de este diagnóstico. Éste se establece cuando se encuentran un hemitorax agrandado sin ruidos respiratorios y desviación del mediastino al lado contralateral. El neumotorax a tensión debe tratarse como una urgencia médica. Si no se alivia la tensión en el espacio pleural es probable que el paciente muera por un gasto cardíaco inadecuado o una hipoxemia marcada. Debe insertarse una aguja gruesa dentro del espacio pleural a través del segundo espacio intercostal. Si salen por la aguja grandes cantidades de gas, después de su inserción, se confirma el diagnóstico. La aguja debe dejarse en su sitio hasta poder instalar un tubo de toracostomía.

## TRASTORNOS DEL MEDIASTINO

El mediastino es la región que se encuentra entre las cavidades pleurales. Está dividida en tres compartimientos: el *mediastino anterior* va desde el esternón anterior hasta el pericardio y por detrás hasta los vasos braquiocefálicos. Contiene el timo, los ganglios linfáticos anteriores y las venas y arterias mamarias internas. El *mediastino medio* se encuentra entre el anterior y el posterior y contiene al corazón, arcos ascendentes y descendentes de la aorta, vena cava, arterias y venas braquiocefálicas, nervios frénicos, tráquea, bronquios principales y sus ganglios linfáticos contiguos y las arterias y venas pulmonares. El *mediastino posterior* está unido al pericardio y la tráquea por delante, y a la columna vertebral por detrás. Contiene la aorta torácica descendente, esófago, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos y el grupo posterior de ganglios linfáticos mediastínicos.

## TUMORACIONES MEDIASTÍNICAS

El primer paso para evaluar una masa en el mediastino es situarla en uno de los tres compartimientos mediastínicos, ya que cada uno presenta lesiones características diferentes. Las lesiones más comunes del mediastino anterior son los timomas, linfomas, teratomas y tumoraciones tiroideas. Las lesiones más comunes del mediastino medio son tumoraciones vasculares, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos por metástasis o enfermedad granulomatosa y quistes pleuropéricardicos y broncogénicos. En el mediastino posterior son tumores neurógenos, meningomeoles, meningomielocele, quistes gastrointestinales y divertículos esofágicos.

La CT de barrido es la técnica más valiosa para evaluar las tumoraciones mediastínicas y es la única técnica de imagen que debe realizarse en gran parte de los casos. Los estudios del aparato digestivo con bario están indicados en muchos pacientes con lesiones mediastínicas posteriores, ya que las hernias, los divertículos y la acalasia se diagnostican con facilidad de ese modo. Una gammagrafía con  $^{131}\text{I}$  puede establecer eficazmente el diagnóstico de bocio intratorácico.

Puede obtenerse un diagnóstico definitivo con mediastinoscopia o mediastinotomía en muchos pacientes con tumoraciones en los compartimien-

tos del lado izquierdo, de color amarillo claro, con predominio de linfocitos pequeños y tendencia a recurrir. Otras situaciones que inducen derrames pleurales son la cirugía abdominal, escleroterapia endoscópica de varices, radioterapia, trasplante de hígado o pulmón o la colocación intravascular de vías centrales.

## NEUMOTORAX

El neumotorax es la presencia de gas en el espacio pleural. Un *neumotorax espontáneo* es el que se produce sin antecedente traumático del tórax. El *neumotorax espontáneo primario* se produce en ausencia de enfermedad pulmonar subyacente, mientras que el *secundario* se asocia con patología pulmonar. Un *neumotorax traumático* se debe a lesiones torácicas, que pueden ser penetrantes o no. Un *neumotorax a tensión* es el que tiene presión positiva en el espacio pleural durante todo el ciclo respiratorio.

**Neumotorax espontáneo primario.** Suele deberse a la rotura de bulas pleurales apicales, espacios quísticos pequeños que se encuentran dentro o inmediatamente debajo de la pleura visceral. El neumotorax espontáneo primario es casi exclusivo en fumadores, lo que indica que esos pacientes tienen una enfermedad pulmonar subclínica. Aproximadamente la mitad de los pacientes con neumotorax espontáneo primario inicial presentará una recaída.

El tratamiento para el neumotorax espontáneo primario es la aspiración simple. Si el pulmón no se expande con la aspiración, o si el paciente tiene un neumotorax recurrente, está indicada la toracoscopia con colocación de grapas en las bulas y abrasión pleural. La toracoscopia o toracotomía con abrasión pleural tiene éxito en casi **100%** de los casos en la prevención de las recurrencias.

**Neumotorax secundario.** La mayoría de los neumotorax espontáneos secundarios se deben a enfermedad pulmonar obstructiva, pero se han reportado con casi todas las enfermedades pulmonares. En los pacientes con enfermedad pulmonar, el neumotorax es más peligroso para la vida por la falta de reserva pulmonar que en las personas sanas. Casi todos los pacientes

tos mediastínicos anterior y medio. Se puede establecer un diagnóstico sin toracotomía mediante una biopsia percutánea con aspiración con aguja fina o biopsia transesofágica endoscópica o endobronquial con control ecográfico de masas mediastínicas en gran parte de los casos. Otras alternativas para establecer el diagnóstico son toracoscopía videoasistida, mediastinoscopia o mediastinotomía. En muchos casos se puede establecer el diagnóstico y extirparse la tumoración mediastínica con toracoscopía videoasistida.

#### MEDIASTINITIS AGUDA

Una gran parte de los casos de mediastinitis aguda se deben a una perforación del esófago o se producen después de una esternotomía media en la cirugía cardiaca. Los pacientes con rotura de esófago son enfermos agudos con dolor torácico y disnea debido a la infección mediastínica. La rotura de esófago puede ocurrir espontáneamente o como complicación de la esofagoscopia o la inserción de una sonda de Blakemore. El tratamiento más adecuado es la exploración del mediastino con la reparación primaria del desgarro esofágico y drenaje del espacio pleural y el mediastino.

La incidencia de mediastinitis después de una esternotomía media es de 0.4 a 5.0%. Los pacientes se presentan habitualmente con drenaje de la herida. Otras presentaciones incluyen la sepsis o el mediastino ensanchado. El diagnóstico suele establecerse con aspiración mediastínica con aguja. El tratamiento incluye drenaje inmediato, desbridamiento y antibioticoterapia parenteral, pero la mortalidad sigue superando 20 por ciento.

#### MEDIASTINITIS CRÓNICA

El espectro de la mediastinitis crónica va desde la inflamación granulomatosa de los nodulos linfáticos del mediastino a la mediastinitis fibrosante. La mayor parte de los casos se deben a tuberculosis o histoplasmosis, pero a veces la causa es la sarcoidosis, silicosis y otras enfermedades fúngicas. Los pacientes con mediastinitis granulomatosa suelen encontrarse asintomáticos. Los que tienen mediastinitis fibrosante suelen presentar signos de compresión de alguna estructura mediastínica como la vena cava superior o las vías respiratorias superiores, parálisis del nervio frénico o del laringeo recurrente u obstrucción de la arteria pulmonar o las venas pulmonares proximales. Aparte del trata-

miento antituberculoso para la mediastinitis tuberculosa, no se ha demostrado ningún tratamiento eficaz para la fibrosis mediastínica.

#### NEUMOMEDIASTINO

En esta enfermedad existe gas en los intersticios del mediastino. Las tres causas principales son: 1) rotura alveolar con disección de aire hacia el mediastino; 2) perforación o rotura del esófago, tráquea o bronquios principales, y 3) disección de aire desde el cuello o el abdomen hacia el mediastino. Lo característico es un dolor intenso subesternal con o sin radiación hacia el cuello y los brazos. La exploración física suele revelar enfisema subcutáneo en la escotadura supraesternal y *signo de Hamman*, que es un crujido o clic sincrónico (chasquido sincrónico) con el latido del corazón y que se escucha mejor en el lado izquierdo en decúbito. El diagnóstico se confirma con una radiografía de tórax. No requiere tratamiento, pero el aire mediastínico se absorberá más de prisa cuando el paciente inspire concentraciones elevadas de oxígeno. Si las estructuras mediastínicas están comprimidas, la compresión puede aliviarse mediante aspiración con aguja.

#### LECTURAS ADICIONALES

- LIGHT RW: *Pleural Diseases*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006  
\_\_\_\_\_: Pleural effusion. N Engl J Med 346:1971, 2002  
PORCEL JM: The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure. Curr Opin Pulm Med 11:329, 2005  
RAHMAN NM et al: Investigating suspected malignant pleural effusion. BMJ 334:206, 2007  
TREMBLAY A et al: Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest 129:362, 2006  
VILMANN P et al: Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy: A combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. Endoscopy 37:833, 2005

## 258 Trastornos de la ventilación

Eliot A. Phillipson

#### HIPVENTILACIÓN

##### DEFINICIÓN Y CAUSAS

Por definición, existe hipventilación alveolar cuando la  $\text{Pco}_2$  arterial ( $\text{Parje}^\wedge$ ) aumenta por encima del valor normal de 37 a 43 mmHg, pero en los síndromes de hipventilación clínicamente importantes, la  $\text{Pacc} > 2^{***}$  estar entre 50 y 80 mmHg. Los trastornos de la hipventilación pueden ser agudos o crónicos. En este capítulo se abordarán los síndromes de hipventilación crónica. En el capítulo 262 se describirán los trastornos agudos, que representan urgencias potencialmente fatales.

La hipventilación crónica puede deberse a numerosas enfermedades (cuadro 258-1) pero en todos los casos el mecanismo subyacente incluye un defecto del sistema de control respiratorio, del sistema neuromuscular respiratorio o del aparato respiratorio. Los trastornos asociados con las alteraciones del impulso respiratorio; los defectos del sistema respiratorio neuromuscular; algunos trastornos de la pared torácica, como la obesidad y la obstrucción de las vías respiratorias superiores, producen un aumento de la  $\text{Paco}_2 < ^*$  pesar de la normalidad de los pulmones debido a una reducción del volumen de ventilación global por minuto y por ello de la ventilación alveolar. En cambio, gran parte de los trastornos de la pared torácica y de las vías respiratorias bajas y los pulmones, pueden producir un aumento de la  $\text{Pacc} > ^*$  pesar del volumen de ventilación por minuto normal o incluso incrementado, ya que existe

un desajuste ventilación-perfusión grave que da lugar a una hipoventilación alveolar neta.

Varios síndromes de hipoventilación incluyen alteraciones combinadas en dos elementos del aparato respiratorio. Por ejemplo, los pacientes con neuropatía obstructiva crónica pueden hipoventilar no sólo por la mecánica ventilatoria alterada, sino también por un impulso respiratorio central reducido, que puede ser inherente o secundario a una acidosis metabólica coexistente (relacionada con un tratamiento diurético y esteroideo).

##### ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Independientemente de la causa, la característica de los síndromes de hipventilación alveolar es un aumento de la  $\text{Pco}_2$  alveolar ( $\text{PAcc}^\wedge$ )  $> \text{Pac}$  de la  $\text{Pacc} > 2^{***}$  (fig. 258-1). La acidosis respiratoria que se genera conduce finalmente a un aumento compensatorio de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  plasmático y a una disminución de la concentración de  $\text{Cl}^-$ . El aumento de la  $\text{PACO}_2$  produce una reducción obligada de la  $\text{PAQ}_e$  e hipoxemia. Si la hipoxemia es grave se manifiesta clínicamente como cianosis y puede estimular la eritropoyesis e inducir policitemia secundaria. La combinación de hipoxemia crónica e hipercapnia también puede inducir una vasoconstricción pulmonar, que en ocasiones conduce a hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca congestiva. Las alteraciones de los gases en sangre arterial aumentan mucho durante el sueño debido a una reducción adicional del impulso respiratorio central. La hipercapnia nocturna resultante puede producir vasodilatación cerebral que origina jaquecas matutinas, somnolencia durante el día, confusión mental y disfunción intelectual. Otros rasgos clínicos asociados con los síndromes de hipventilación se relacionan con la enfermedad específica subyacente (cuadro 258-1).

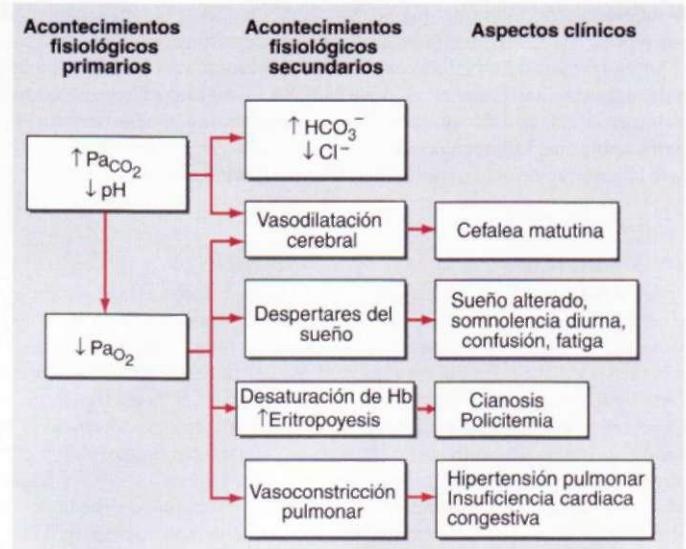
**CUADRO 258-1 SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN CRÓNICA**

Mecanismo	Lugar del defecto	Trastorno
Impulso respiratorio alterado	Quimiorreceptores periféricos y centrales Neuronas respiratorias del tronco encefálico	Disfunción del cuerpo carotídeo, traumatismo Hipoxia prolongada Alcalosis metabólica Poliomielitis, encéfalitis bulbar Infarto, hemorragia y traumatismo del tronco encefálico Desmielinización, degeneración del tronco encefálico Administración crónica de fármacos Hipotiroidismo Síndrome de hipoventilación alveolar primaria
Sistema neuromuscular respiratorio defectuoso	Nervios de la médula espinal y periféricos	Traumatismo cervical alto Poliomielitis Enfermedad de las motoneuronas Neuropatía periférica Miastenia grave Distrofia muscular Miopatía crónica Cifoescoliosis Fibrotórax Toracoplastia Espondilitis anquilosante Hipoventilación de la obesidad
	Músculos respiratorios	Estenosis de la laringe y la tráquea Apnea obstructiva del sueño Fibrosis quística Neuropatía obstructiva crónica
Aparato de ventilación alterado	Pared torácica	
	Vías respiratorias y pulmones	

Fuente: tomado de EA Phillipson, AS Slutsky, en JF Murray, JA Nadel (eds), *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000; con autorización.

**DIAGNÓSTICO**

La investigación del paciente con hipoventilación crónica incluye varias pruebas de laboratorio que suelen localizar el trastorno en el sistema de control respiratorio metabólico, el sistema neuromuscular o el aparato respiratorio (fig. 258-2). Los defectos del sistema de control dificultan las respuestas a los estímulos químicos, incluyendo las ventilatorias, la presión de oclusión y las



**FIGURA 258-1. Aspectos fisiológicos y clínicos de la hipoventilación alveolar.**  
Hb, hemoglobina;  $\text{PaCO}_2$ , presión arterial de  $\text{CO}_2$ ;  $\text{PaO}_2$ , presión arterial de oxígeno.

electromiográficas (EMG) diafrágmáticas. Durante el sueño, la hipoventilación suele ser más marcada y son comunes las apneas centrales y las hipopneas. Sin embargo, debido al sistema de control respiratorio por compartimentos (que es anatómicamente distinto del sistema de control metabólico), el sistema neuromuscular y el aparato de ventilación están intactos; estos pacientes pueden hiperventilar voluntariamente, generar presiones musculares inspiratorias y espiratorias normales ( $\text{Pi}_{\text{max}}$ ,  $\text{PE}_{\text{max}}$  respectivamente) frente a una vía respiratoria ocluida, generar volúmenes pulmonares normales y tasas de flujo en la espirometría rutinaria y tienen resistencia y distensibilidad del aparato respiratorio normales, así como una diferencia alveolar-arterial de  $\text{Po}_2$  normal [ $(\text{A}-\text{a})\text{Po}_2$ ].

Los pacientes con defectos del sistema neuromuscular respiratorio tienen también respuestas alteradas a los estímulos químicos, pero además son incapaces de hiperventilar voluntariamente o de generar presiones estáticas del músculo respiratorio, volúmenes pulmonares y tasas de flujo normales. Sin embargo, al menos en las fases iniciales de la enfermedad, la resistencia y la distensibilidad del aparato respiratorio y la diferencia de oxígeno alveolar-arterial son normales.

Lugar del defecto	Respuestas a $\text{CO}_2$ , hipoxia Ventil. P1 EMGdi	Estudios del sueño	Hiperventil. voluntaria	$\text{Pi}_{\text{máx}}$ $\text{PE}_{\text{máx}}$	Tasas de flujo volumen	Resistencia, distensibilidad	$(\text{A}-\text{a})\text{Po}_2$
Sistema de control metabólico (quimiorreceptores, neuronas integrantes del tronco encefálico)	↓ ↓ ↓	↑ Hipovenitil, apneas centrales	N	N	N	N	N
Sistema neuromuscular respiratorio (motoneuronas del tronco encefálico, médula espinal, nervios y músculos respiratorios)	↓ ↓ ↓	↑ Hipovenitil, apneas centrales	↓	↓	↓	N	N
Aparato de ventilación (pared torácica, pulmones, vías respiratorias)	↓ N N	Variable	↓	N	Anormal	Anormal	↑

**FIGURA 258-2. Patrón de resultados de las pruebas de laboratorio en los síndromes de hipoventilación alveolar, basado en el lugar del defecto.** Ventil, ventilación; P1, presión en la boca generada después de 0.1 s de inspiración contra una vía ocluida; EMGdi, EMG (electromiografía) diafragmática;  $\text{Pi}_{\text{máx}}$ ,  $\text{PE}_{\text{máx}}$  máxima presión inspiratoria o espiratoria que puede generarse contra una vía respiratoria ocluida;  $(\text{A}-\text{a})\text{Po}_2$ , diferencia de  $\text{Po}_2$  alveoloarterial; N, normal. Los defectos del sistema de control metabólico alteran el impulso respiratorio central en respuesta a los estímulos químicos ( $\text{CO}_2$  o hipoxia); por lo tanto, las respuestas de EMGdi, RI, y volumen de ventilación por minuto se reducen y la hipoventilación durante el sueño se agrava. En cambio, las pruebas de control respiratorio voluntario, fuerza

muscular, mecánica pulmonar e intercambio gaseoso [ $(\text{A}-\text{a})\text{PCO}_2$ ] son normales. Los defectos en el sistema neuromuscular respiratorio alteran la fuerza muscular; por lo tanto, todas las pruebas dependientes de la actividad muscular (voluntarias o en respuesta a los estímulos metabólicos) son anómalas, pero la resistencia pulmonar, la distensibilidad pulmonar y el intercambio gaseoso son normales. Los defectos en el sistema de ventilación suelen alterar el intercambio gaseoso. Debido a la resistencia y distensibilidad alteradas, todas las pruebas dependientes de la ventilación (voluntarias o en respuesta a estímulos químicos) son anómalas; en cambio, las pruebas de actividad o fuerza muscular que no implican al flujo de aire (es decir, P1, EMGdi,  $\text{Pi}_{\text{máx}}$ ,  $\text{PE}_{\text{máx}}$ ) son normales. (Según Phillipson y Duffin.)

A diferencia de los pacientes con trastornos del control respiratorio o los sistemas neuromusculares, los pacientes con trastornos de la pared torácica, los pulmones y las vías respiratorias suelen mostrar anomalías de la resistencia y distensibilidad del aparato respiratorio y tienen una (A-a)Po<sub>2</sub> ampliada. Debido a la mecánica alterada de la respiración, las pruebas espirométricas están alteradas, lo mismo que la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos. Sin embargo, dado que el sistema neuromuscular está intacto, las pruebas independientes de resistencia y distensibilidad suelen ser normales, incluidas las de fuerza muscular respiratoria y de control respiratorio, que no implican flujo de aire.

### 3 HIPOVENTILACIÓN

El tratamiento de la hipovenitilación crónica debe individualizarse para cada paciente, sus circunstancias y necesidades y debe incluir medidas dirigidas a la enfermedad subyacente. La alcalosis metabólica coexistente debe corregirse, incluyendo las elevaciones de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> inadecuadamente altas para el grado de hipercapnia crónica. La administración de suplementos de oxígeno es eficaz para atenuar la hipoxemia, la policitemia y la hipertensión pulmonar, pero puede agravar la retención de CO<sub>2</sub> y los síntomas neurológicos asociados. Por esta razón, el oxígeno suplementario debe prescribirse con prudencia y los resultados se controlarán cuidadosamente. Los agentes farmacológicos que estimulan la respiración (en especial la progesterona y las metilxantinas) son benéficos en algunos pacientes, pero por lo general sus resultados son decepcionantes.

La mayoría de los pacientes que experimentan hipovenitilación crónica relacionada con trastorno del impulso ventilatorio o enfermedad neuromuscular acaban por necesitar apoyo mecánico de la ventilación para el tratamiento eficaz. Cuando la hipovenitilación es grave pueden requerir tratamiento durante 24 h, pero en la mayor parte de los casos la asistencia ventilatoria sólo durante el sueño produce mejoría importante de las manifestaciones clínicas y los gases sanguíneos arteriales durante el día.

En los pacientes con impulso respiratorio reducido pero con neuronas motoras respiratorias inferiores, nervios frénicos y músculos respiratorios intactos, puede ser muy eficaz un marcapasos diafragmático por medio de la implantación de un electrodo frénico. Sin embargo, para los pacientes con defectos en los nervios y los músculos respiratorios, el marcapasos electrofrénico está contraindicado. Estos pacientes pueden tratarse eficazmente con ventilación intermitente de presión negativa en una coraza, o bien, con ventilación intermitente de presión positiva administrada por traqueostomía o mascarilla nasal. Para los pacientes que requieren asistencia ventilatoria sólo durante el sueño, el método más adecuado es la ventilación de presión positiva a través de la mascarilla nasal, ya que evita una traqueostomía y soslaya el problema de la oclusión de las vías altas que puede surgir con un respirador de presión negativa. La hipovenitilación relacionada con los trastornos restrictivos de la pared torácica (cuadro 258-1) puede tratarse también eficazmente con ventilación intermitente nocturna de presión positiva por medio de una mascarilla nasal o realizando una traqueostomía.

### SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

#### HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR PRIMARIA

La hipovenitilación alveolar primaria (*primary alveolar hypoventilation, PAH*) es un trastorno de causa desconocida, que se caracteriza por hipercapnia e hipoxemia crónicas en ausencia de enfermedad neuromuscular identificable o alteración ventilatoria mecánica. Se cree que el trastorno se debe a un defecto del sistema de control respiratorio, pero hay pocos estudios neuropatológicos de estos pacientes. Los estudios en animales otorgan un papel importante a los factores genéticos en la patogenia de la hipovenitilación y se han descrito casos familiares en seres humanos. La PAH aislada es relativamente rara y, aunque ocurre en todos los grupos de edad, gran parte de los casos comunicados corresponden a hombres de 20 a 50 años. El trastorno aparece en forma gradual y llama la atención cuando a la administración de una dosis estándar de sedantes y anestésicos sigue una depresión respiratoria aguda. Al aumentar el grado de hipovenitilación los pacientes presentan letargo, fatiga, somnolencia durante el día y jaquecas nocturnas; a veces presentan cianosis, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva (fig. 258-1). A pesar de las alteraciones graves de los gases en sangre arterial, es rara la disnea debido seguramente a la alteración de la quimiorrecepción y del impulso ventilatorio.

Si no se trata, la PAH suele ser progresiva durante meses o años y finalmente resulta fatal.

El hallazgo diagnóstico clave en la PAH es una acidosis respiratoria crónica en ausencia de debilidad del músculo respiratorio o alteraciones mecánicas respiratorias (fig. 258-2). Dado que los pacientes pueden hiperventilar voluntariamente y reducir la Pacc<sub>2</sub><sup>\*\*</sup> normal o incluso a niveles hipocápicos, la hipercapnia no puede demostrarse en una sola muestra de sangre arterial. Pero la presencia de una concentración elevada de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> plasmático debe llamar la atención sobre la alteración crónica subyacente. A pesar de la fuerza mecánica ventilatoria y del músculo respiratorio normales, las respuestas ventilatorias a los estímulos químicos están ausentes o reducidas (fig. 258-2) y el tiempo de retención del aliento puede ser muy prolongado sin sensación de disnea.

Los pacientes con hipovenitilación alveolar primaria mantienen una respiración rítmica cuando están despiertos, aunque el nivel de ventilación es inferior al normal. Sin embargo, durante el sueño, cuando la respiración depende esencialmente del sistema de control metabólico, es característico un deterioro adicional de la ventilación con episodios frecuentes de hipopnea o apnea centrales.

La PAH debe distinguirse de otros síndromes de hipovenitilación central, que son secundarios a una enfermedad neurológica subyacente del tronco encefálico o de los quimiorreceptores (cuadro 258-1). Esta distinción requiere una investigación neurológica cuidadosa para buscar pruebas de alteraciones autónomas o del tallo encefálico. Los trastornos neuromusculares subyacentes, especialmente los que producen debilidad diafragmática, suelen confundirse con la PAH. Sin embargo, esos trastornos pueden sospecharse sobre una base clínica (véase más adelante en este capítulo) y confirmarse por el hallazgo de hipovenitilación reducida y también Pi<sub>co2</sub>, y presión inspiratoria máxima (\*\* máx).

A los pacientes con hipertensión arterial pulmonar debe advertírseles que no utilicen medicamentos sedantes, los cuales desencadenan con facilidad insuficiencia respiratoria aguda. Algunos pacientes responden favorablemente a las medicaciones estimulantes respiratorias y al oxígeno suplementario. Sin embargo, la mayoría a veces precisa asistencia ventilatoria mecánica. Pueden obtenerse beneficios excelentes a largo plazo con marcapasos por estimulación electrofrénica o con ventilación mecánica de presión negativa o positiva. La administración de este tratamiento solo durante el sueño es suficiente en la mayoría de los pacientes.

#### TRASTORNOS RESPIRATORIOS NEUROMUSCULARES

Varios trastornos primarios de la médula espinal, los nervios respiratorios periféricos y los músculos respiratorios producen un síndrome de hipovenitilación crónica (cuadro 258-1). La hipovenitilación suele aparecer gradualmente durante un período de meses a años y suele apreciarse por primera vez cuando un aumento trivial de la carga ventilatoria mecánica (como la obstrucción leve de las vías respiratorias) produce insuficiencia respiratoria aguda. En algunos trastornos (como en enfermedad de la neurona motora, miastenia grave y distrofia muscular), la implicación de los nervios o músculos respiratorios suele ser un aspecto tardío de una enfermedad más extendida. En otros trastornos, la complicación respiratoria puede ser un dato inicial o incluso aislado y por eso no se sospecha el problema subyacente. En esta categoría se incluye el síndrome pospolio (una forma de insuficiencia respiratoria crónica que aparece 20 a 30 años después de la recuperación de la poliomielitis), la miopatía asociada con la deficiencia de maltasa ácida en los adultos y la parálisis idiopática diafragmática.

Generalmente, los trastornos respiratorios neuromusculares no conducen a la hipovenitilación crónica a no ser que haya debilidad significativa del diafragma. Las características de la debilidad diafragmática bilateral son ortopnea, movimiento paradójico del abdomen en posición supina y movimiento paradójico diafragmático bajo fluoroscopia. Sin embargo, la ausencia de esto no excluye la debilidad diafragmática. Las características importantes de laboratorio son un rápido deterioro de la ventilación durante una maniobra voluntaria máxima de ventilación y las Pi<sub>co2</sub> y PE<sub>max</sub> reducidas (fig. 258-2).

Las investigaciones más sofisticadas revelan presiones transdiafragmáticas reducidas o ausentes, calculadas a partir de medidas simultáneas de las presiones esofágica y gástrica, las respuestas EMG diafragmáticas reducidas (registradas con un electrodo esofágico) al estímulo transcutáneo del nervio frénico, la hipopnea marcada y la desaturación de oxígeno arterial durante el sueño de movimiento ocular rápido, cuando normalmente hay una inhibición fisiológica de todos los músculos respiratorios no diafragmáticos y la respiración se hace críticamente dependiente de la actividad diafragmática.

El tratamiento de la hipovenitalación alveolar crónica debida a una enfermedad neuromuscular respiratoria incluye al trastorno subyacente, cuando sea posible y la asistencia mecánica como se describió para el síndrome de hipovenitalación alveolar primaria. Sin embargo, en estos trastornos está contraindicado el marcapasos electrofrénico diafragmático, excepto para las lesiones de la médula cervical, en las que las neuronas y los nervios motores frénicos inferiores están intactos.

### SINÓROME DE OBESIDAD-HIPOVENTILACIÓN

La obesidad patológica representa una carga mecánica para el aparato respiratorio, ya que el peso sobre la caja torácica y el abdomen reduce la distensibilidad de la pared torácica. Como consecuencia de ello, la capacidad funcional residual (es decir, el volumen pulmonar y al final de la inspiración) disminuye, especialmente en decúbito. Una consecuencia muy importante de respirar con poco volumen pulmonar es que algunas vías respiratorias, en particular las de la base del pulmón, pueden cerrarse durante toda o parte de cada respiración corriente, con la consiguiente hipovenitalación de las bases pulmonares y el ensanchamiento de la (A-a)Po<sub>2</sub>. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes el impulso respiratorio central ha aumentado lo suficiente como para mantener una Pa<sub>O<sub>2</sub></sub> normal. Una pequeña parte de los pacientes obesos presenta hipercapnia crónica, hipoxemia y, algunas veces, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca del lado derecho.

Estudios en ratones han demostrado que los ratones genéticamente obesos, que carecen de leptina circulante, presentan también hipovenitalación crónica que puede invertirse con las aplicaciones de leptina. En el ser humano con síndrome respiratorio por obesidad están elevadas las concentraciones séricas de leptina, lo que sugiere que las concentraciones aumentadas de ésta pueden desempeñar una función en la patogénesis del trastorno.

En muchos pacientes, la apnea obstructiva del sueño (cap. 259) es el rasgo principal, e incluso en los que no tienen apnea del sueño la hipovenitalación inducida por el sueño es un elemento importante del trastorno y contribuye a su avance. La mayoría de los pacientes presenta un descenso del impulso respiratorio central que puede ser inherente o adquirido y llegar a tener grados leves a moderados de obstrucción del flujo de aire, habitualmente relacionada con el tabaco. Sobre la base de esas consideraciones hay varias medidas terapéuticas que pueden ser bastante beneficiosas, incluida la pérdida de peso, suspensión del tabaquismo, eliminar la apnea obstructiva del sueño y potenciar el impulso respiratorio con medicaciones como la progesterona.

## HIPVENTILACIÓN Y SUS SÍNDROMES

### DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Existe hipovenitalación si la Paco<sub>2</sub> disminuye por debajo de la concentración normal de 37 a 43 mmHg. La *hiperventilación* no es sinónimo de *hiperpnea*, que se refiere a un aumento del volumen de ventilación por minuto sin referencia a la Paco<sub>2</sub>. Aunque la hipovenitalación se asocia frecuentemente a la disnea, los pacientes que están hipovenitilando no se quejan por síntomas de disnea y, a la inversa, los pacientes con disnea no están hipovenitilando necesariamente.

Numerosas enfermedades pueden vincularse con la hipovenitalación alveolar (cuadro 258-2) pero en todos los casos el mecanismo subyacente incluye un aumento del impulso respiratorio mediado por los sistemas de comportamiento o de control respiratorio metabólico (fig. 258-3). La hipoxemia dirige la ventilación mediante la estimulación de los quimiorreceptores periféricos y varios trastornos pulmonares y la insuficiencia cardíaca congestiva lo hace porque estimula a los receptores vagales aferentes en los pulmones y las vías respiratorias. El gasto cardíaco bajo y la hipotensión estimulan a los quimiorreceptores periféricos e inhiben a los barorreceptores, y los dos aumentan la ventilación. La acidosis metabólica, un estimulante respiratorio potente, excita a los quimiorreceptores periféricos y centrales y aumenta la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxemia coexistente. La insuficiencia hepática puede producir hipovenitalación, seguramente como consecuencia de los estímulos metabólicos que actúan sobre los quimiorreceptores periféricos y centrales.

Se cree que varios trastornos neurológicos y psicológicos dirigen la ventilación por medio del sistema de control de la conducta respiratoria. En esa categoría se encuentran la hipovenitalación por ansiedad o psicógena y la insuficiencia cerebrovascular grave, que puede interferir con la influencia inhibitoria ejercida normalmente por las estructuras corticales sobre las neuronas respiratorias del tronco encefálico. Es raro que los trastornos del cerebro medio y el hipotálamo causen hipovenitalación y es concebible que la fiebre y

### CUADRO 258-2 SÍNDROMES DE HIPVENTILACIÓN

- |  |  |
|--|--|
| <b>1. Hipoxemia</b>                            | <b>5. Trastornos neurológicos y psicógenos</b>     |
| a. Altitud elevada                             | a. Hiperventilación psicógena o ansiedad           |
| b. Enfermedad pulmonar                         | b. Infección, tumores del sistema nervioso central |
| c. Derivaciones cardíacas                      | 6. Inducidos por fármacos                          |
| <b>2. Trastornos pulmonares</b>                | a. Salicilatos                                     |
| a. Neumonía                                    | b. Derivados de la metilxantina                    |
| b. Neumonitis intersticial, fibrosis, edema    | c. Agonistas adrenérgicos beta                     |
| c. Émbolos pulmonares, enfermedades vasculares | d. Progesterona                                    |
| d. Asma bronquial                              | 7. Varios  |
| e. Neumotorax                                  | a. Fiebre, sepsis                                  |
| f. Trastornos de la pared torácica             | b. Dolor   |
| <b>3. Trastornos cardiovasculares</b>          | c. Embarazo  |
| a. Insuficiencia cardíaca congestiva           |  |
| b. Hipotensión                                 |  |
| <b>4. Trastornos metabólicos</b>               |  |
| a. Acidosis (diabética, renal, láctica)        |  |
| b. Insuficiencia hepática                      |  |

la sepsis la produzcan por los efectos sobre estas estructuras. Varios fármacos producen hipovenitalación por estimular a los quimiorreceptores periféricos o centrales o por acción directa sobre las neuronas respiratorias del tronco encefálico. La hipovenitalación crónica es una característica normal del embarazo y se debe a los efectos de la progesterona y otras hormonas que actúan sobre las neuronas respiratorias.

### ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Dado que la hipovenitalación se asocia con un aumento del impulso respiratorio, el esfuerzo muscular y el volumen de ventilación por minuto, el síntoma vinculado con mayor frecuencia a la hipovenitalación es la disnea. Sin embargo, existe gran discrepancia entre el grado de hipovenitalación, determinado por la Pa<sub>O<sub>2</sub></sub> y el grado de disnea asociada. Desde el punto de vista fisiológico, la hipovenitalación es beneficiosa en los pacientes hipoxémicos porque la hipocapnia alveolar se asocia a un aumento de la PQ<sub>2</sub> alveolar y arterial. Al contrario, la hipovenitalación puede ser perjudicial. En especial, la alalemia asociada a hipocapnia puede producir síntomas neurológicos, incluidos mareos, alteraciones visuales, síncope y convulsiones (secundarios a la vasoconstricción cerebral); parestesias, espasmo carpopedal y tetania (consecuencia del descenso de calcio libre en el suero) y debilidad muscular (secundaria a hipofosfatemia). Se puede vincular con ataques de pánico y la alalemia grave también puede inducir arritmias cardíacas y evidencia de isquemia miocárdica. Los pacientes con alcalosis respiratoria primaria tam-

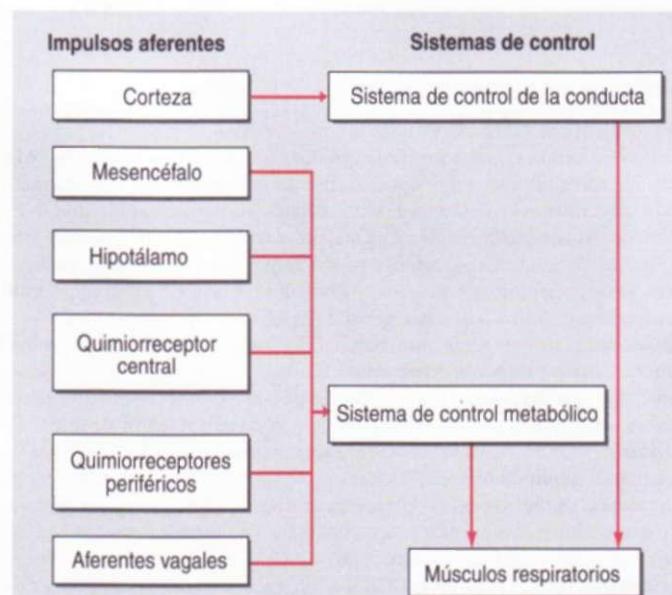


FIGURA 258-3. Diagrama esquemático de los mecanismos que intervienen en la hiperventilación alveolar. [Tomado de EA Phillipson, AS Slutsky, en JF Murray, JA Nadel (eds), *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000.]

## DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes con síndrome de hiperventilación, la causa es aparente sobre la base de los antecedentes, la exploración física y el conocimiento de los trastornos médicos coexistentes (cuadro 258-2). En los pacientes en los que la causa no sea clínicamente evidente, la investigación comienza por el análisis de la sangre arterial, que establece la presencia de hiperventilación alveolar ( $\text{Paco}_2$ ) reducida y su gravedad. Igual de importante es el pH arterial, que generalmente permite clasificar el trastorno como alcalosis respiratoria primaria (pH elevado) o una acidosis metabólica primaria (pH reducido). También es importante la  $\text{Pao}_2$  y el cálculo de  $(\text{A}-\text{a})\text{Po}_2$ , ya que una diferencia del oxígeno alveolar-arterial ampliada indica un trastorno pulmonar como causa subyacente. El hallazgo de una concentración plasmática reducida de  $\text{HCO}_3^-$  establece la naturaleza crónica del trastorno e indica una causa orgánica. Las medidas de la ventilación y la  $\text{Pco}_2$  arterial o transcutánea durante el sueño son muy útiles en la hiperventilación psicogénica, ya que los pacientes no mantienen la hiperventilación durante el sueño.

Los trastornos más frecuentes para explicar la hiperventilación son la enfermedad vascular pulmonar (especialmente la tromboembolia crónica o recurrente) y la hiperventilación psicogénica o de ansiedad. La hiperventilación debida a una enfermedad vascular pulmonar se asocia a disnea con el ejercicio, aumento de  $(\text{A}-\text{a})\text{Po}_2$  y mantenimiento de la hiperventilación durante el ejercicio. En cambio, los pacientes con hiperventilación psicogénica se quejan de disnea en reposo pero no durante el ejercicio leve y de la necesidad de suspirar con frecuencia. También es probable que se quejen de mareos, sudores, palpitaciones y parestesias. Durante el ejercicio leve a moderado su hiperventilación tiende a desaparecer y la  $(\text{A}-\text{a})\text{Po}_2$  es normal, pero la frecuencia y el gasto cardíacos pueden aumentar respecto al índice metabólico.

## HIPERVENTILACIÓN

La hiperventilación alveolar leve tiene consecuencias clínicas relativamente menores y por ello suele tratarse con el método apropiado para cada causa subyacente. En los pocos pacientes en los que se cree que la alcalemia es la que induce vasoconstricción cerebral significativa, parestesia, tetanía o alteraciones cardíacas, puede ser muy beneficiosa la inhalación de una concentración baja de  $\text{CO}_2$ . Para los pacientes con hiperventilación psicogénica incapacitante, la explicación cuidadosa de la base de sus síntomas puede tranquilizarles y suele ser suficiente. Otros se han beneficiado con los antagonistas adrenérgicos beta o un programa de ejercicio. También puede estar indicado el tratamiento específico de la ansiedad.

## LECTURAS ADICIONALES

- ANNANE D et al: Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. Cochrane Database Sys Rev 2:CD001941, 2000
- FANBURG BL, SICILIAN L (eds): Respiratory dysfunction in neuromuscular disease. Clin Chest Med 15:607, 1994
- LAFFEY JG, KAVANAGH BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002
- O'DONNELL CP et al: Leptin prevents respiratory depression in obesity. Am J Respir Crit Care Med 159:1477, 1999
- OLSON AL, ZWILLICH C: The obesity hypoventilation syndrome. Am J Med 118:948, 2005
- PHILLIPSON EA, DUFFIN J: Hypoventilation and hyperventilation syndromes, in Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed, RJ Mason et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 2069-2091
- PHIPPS PR: Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. Thorax 57:75, 2002
- TANKERSLEY CG et al: Genetic control of differential baseline breathing pattern. J Appl Physiol 82:874, 1997

## 259 Apnea hipnica

Neil J. Douglas

### APNEA HIPNICA OBSTRUCTIVA

El síndrome de apnea/hipopnea hipnica obstructiva (*obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*, OSAHS) es uno de los problemas médicos más importantes identificados en los últimos 50 años. Es causa notable de complicaciones y mortalidad en todo el mundo, además de ser el origen clínico más frecuente de la somnolencia en horas diurnas. La apnea hipnica central constituye un problema menos común. En el capítulo 28 se exponen otros trastornos del dormir.

#### DEFINICIÓN

El OSAHS se define como la coexistencia de somnolencia excesiva e inexplicada en horas diurnas que se acompaña cuando menos de cinco lapsos de obstrucción respiratoria (apnea o hipopnea) por hora de sueño (cuadro 259-1). Quizá convenga aumentar este umbral de eventos en los ancianos. La *apnea* se define en los adultos como el periodo de 10 s o más donde el sujeto no respira y la *hipopnea* consta de períodos de 10 s o más en que persiste la respiración pero la ventilación disminuye cuando menos 50% frente al nivel previo o basal durante el sueño. Como síndrome, el OSAHS es la combinación de un cuadro clínico con anomalías específicas en las pruebas; es importante evitar el diagnóstico de OSAHS en personas asintomáticas con respiración anormal durante el sueño.

#### MECANISMOS DE OBSTRUCCIÓN

Las apneas e hipopneas son causadas por el cierre de las vías respiratorias por "succión" durante la inspiración al dormir; esto sucede conforme se relajan durante el sueño los músculos que dilatan el tercio superior de las vías respiratorias (a semejanza de todos los de fibra estriada). En sujetos con OSAHS quizás los músculos dilatadores dejan de contrarrestar lo suficiente a la presión negativa en el interior del conducto durante la inspiración. El defecto primario no reside en los músculos en cuestión, que durante la vigilia funcionan normalmente en los sujetos con OSAHS. El tercio superior de las vías respi-

ratorias en estos sujetos es angosto durante las horas de vigilia, pero en ese lapso los músculos dilatadores de las vías respiratorias tienen una actividad mayor de lo normal y así se asegura el libre tránsito de aire. Sin embargo, en la fase de somnolencia el tono muscular disminuye y el conducto respiratorio se estrecha; el ronquido muchas veces comienza antes de que se ocluya la vía y así surja apnea. Las apneas e hipopneas terminan cuando la persona despierta, es decir, cuando recupera brevemente la conciencia después de estar dormida; tal lapso de despertamiento quizás sea demasiado sutil como para identificarlo en el electroencefalograma, pero se puede detectar por la aceleración de la frecuencia cardíaca, la presión arterial más elevada o el tono simpático pronunciado. Al despertar, el tono de los músculos dilatadores de vías superiores se restablece y así se reanuda el libre tránsito del aire.

Los factores que predisponen a la aparición del OSAHS a causa de una faringe estrecha comprenden obesidad —alrededor de la mitad de los pacientes tienen un índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) mayor de  $30 \text{ kg/m}^2$  en las poblaciones del hemisferio occidental— y acortamiento de uno o ambos maxilares.

#### •**<IMU10m-a| INDICADORES CLÍNICOS EN EL INDIVIDUO SOMNOLIENTO**

	OSAHS	Narcolepsia	IHS
<b>Edad de inicio (años)</b>	35-60	10-30	10-30
<b>Cataplexia</b>	No	Sí	No
<b>Sueño nocturno</b>			
Duración	Normal	Normal	Larga
Despertamientos	Ocasionales	Frecuente	Raros
Ronquidos	Sí, muy intenso	Ocasional	Ocasional
Reanimación matinal atenuada (borrachera)	Ocasional	Ocasional	Frecuente
<b>Siestas diurnas</b>			
Frecuencia	Por lo general escasos	Muchos	Pocos
Hora del día	Tarde/noche	Tarde/noche	Mañana
Duración	<1 h	<1 h	>1 h

**Nota:** signos que sugieren apnea hipnica obstructiva/síndrome de hipopnea (OSAHS), narcolepsia o hipersomnolencia idiopática (*idiopathic hypersomnolence*, IHS).

El cambio en la forma de la quijada puede ser sutil y de índole familiar. El hipotiroidismo y la acromegalia predisponen a la aparición de OSAHS al reducir la luz del tercio superior de las vías respiratorias por infiltración hística. Otros factores predisponentes para el síndrome son sexo masculino y edad entre 40 y 65 años, distrofia miotónica, síndrome de Ehlers-Danlos y tal vez el tabaquismo.

#### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

En general, el OSAHS tiene una frecuencia de 1 a 4% en la población de varones de mediana edad; su frecuencia desciende a la mitad en mujeres. También se diagnostica en niños, por lo general acompañado de hipertrofia amigdalina o adenoides y en los ancianos, aunque su frecuencia es un poco menor durante la senectud. La respiración irregular durante el sueño sin somnolencia diurna es mucho más frecuente y se observa quizás en 25% de la población de varones de mediana edad. No obstante, puesto que son asintomáticos, no padecen de OSAHS ni se ha comprobado que estas manifestaciones sean nocivas.

#### CUADRO CLÍNICO

Los estudios clínicos comparativos y aleatorizados demuestran que el OSAHS origina somnolencia diurna; deterioro del estado de vigilia, rendimiento cognitivo y capacidad para conducir vehículos; depresión; alteraciones del sueño e hipertensión. La somnolencia diurna varía de leve a irresistible y los accesos de sueño son idénticos a los de la narcolepsia (cap. 28). La somnolencia impide el trabajo eficaz y deteriora las relaciones interpersonales y los actos sociales. Esta situación es riesgosa al conducir vehículos y los enfermos tienen entre tres y seis más posibilidades de participar en accidentes automovilísticos o cuando operan maquinaria. Los experimentos con individuos sanos a los que se despierta varias veces del sueño indican que la somnolencia surge, cuando menos en parte, por la interrupción repetida del sueño a causa de las anomalías respiratorias. Es necesario evaluar mejor la posible contribución de la hipoxemia recurrente.

Otros síntomas comprenden dificultad para la concentración, sueño nocturno no reparador, sensación de ahogo nocturno, nicturia y disminución de la libido. El cónyuge o compañero de cama manifiesta que el enfermo ronca intensamente durante la noche en todas las posiciones, aunque a veces hay pequeños lapsos de silencio por apnea. Con frecuencia los cónyuges y compañeros de cama realizan una evaluación muy diferente del grado de somnolencia.

**Problemas cardiovasculares y cerebrovasculares.** El OSAHS eleva la presión arterial media "circadiana" (24 h). Este ascenso es mayor en personas con hipoxemia nocturna recurrente y es de 4 a 5 mmHg, como mínimo, pero puede llegar a 10 mmHg en personas con una desaturación nocturna de oxígeno arterial mayor de 20% por hora de sueño. Quizás este ascenso es consecuencia de una combinación de elevaciones de la presión arterial que acompañan a cada despertamiento y que regula cada crisis de apnea o hipopnea, así como del incremento del tono simpático circadiano (24 h) coexistente.

Los datos epidemiológicos en poblaciones sanas indican que dicha elevación de la presión arterial aumenta alrededor de 20% el riesgo de infarto de miocardio y cerca de 40% el de accidente cerebrovascular. No existen datos provenientes de estudios comparativos y aleatorizados prolongados corroborando si esto ocurre realmente en los sujetos con OSAHS (los estudios de este tipo no son justificables desde el punto de vista ético), pero las investigaciones por observación sugieren que el OSAHS sin tratamiento aumenta el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular. Además, los estudios epidemiológicos sugieren (aunque no prueban) que en los individuos sanos con un mayor número de lapsos de apnea e hipopnea durante el sueño el riesgo vascular es mayor. Las personas con un accidente cerebrovascular reciente manifiestan una mayor frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño; aparentemente estos accesos son consecuencia (no causa) del accidente cerebrovascular y disminuyen en un lapso de varias semanas. No se ha comprobado que el tratamiento de las apneas e hipopneas mejore el pronóstico de los accidentes cerebrales vasculares.

Durante decenios se ha debatido si el OSAHS es la forma del adulto del síndrome de muerte repentina del lactante. Los estudios previos no encontraron un mayor número de muertes repentina nocturnas en el OSAHS, pero en un estudio muy grande se observó una mayor frecuencia de estas muertes entre los sujetos con apneas e hipopneas durante el sueño.

**Diabetes mellitus.** El vínculo entre OSAHS y diabetes mellitus no es únicamente la obesidad que es frecuente en ambos trastornos. Varios informes recientes sugieren que la mayor frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño se acompañan de resistencia insulínica, independientemente de la obesidad. Además, una serie de investigaciones no comparativas sugiere que el OSAHS agrava la diabetes y el tratamiento de este síndrome en diabéticos reduce la dosis necesaria de insulina.

**Hígado.** Se ha observado respiración irregular durante el sueño en la disfunción hepática. Los individuos que no son alcohólicos pero padecen apnea e hipopnea durante el sueño, según un estudio, mostraron una concentración más elevada de las enzimas hepáticas y un mayor número de casos de esteatosis y fibrosis en la biopsia hepática, independientemente de su peso corporal.

**Riesgo de la anestesia.** Los individuos con OSAHS tienen un mayor riesgo perioperatorio por el peligro de obstrucción respiratoria alta durante el periodo de recuperación de la conciencia o como consecuencia de la sedación. Los individuos difíciles de intubar tienen mayor posibilidad de padecer respiración irregular durante el sueño. En estos casos el anestesiólogo debe averiguar durante el preoperatorio todo lo referente al sueño y observar las precauciones correspondientes en las personas con posible OSAHS; una de éstas es referir a estos pacientes para que se realicen estudios y otra es diferir algunas cirugías planeadas mientras recibe tratamiento el paciente.

**Diagnóstico diferencial.** (Véase también el cap. 28.) Las causas de somnolencia que se deben diferenciar son (cuadro 259-1):

- *Sueño insuficiente:* por lo general se diagnostica con los datos obtenidos en la anamnesis.
- *Rotación de horarios laborales:* es una causa importante de somnolencia, en particular en personas mayores de 40 años con turnos laborales rotatorios o nocturnos.
- *Causas psicológicas/psiquiátricas:* la depresión es causa importante de somnolencia.
- *Fármacos:* los estimulantes y sedantes provocan en ocasiones somnolencia.
- *Narcolepsia:* es 50 veces menos frecuente que el OSAHS; la narcolepsia por lo general se manifiesta desde la niñez o la adolescencia y suele acompañarse de cataplexia.
- *Hipersomnia idiopática:* trastorno poco preciso que se caracteriza por un sueño prolongado y somnolencia.
- *Síndrome de alteración defase:* los síndromes de retraso de fase y, con menos frecuencia, de avance de fase, se caracterizan por somnolencia en un momento específico del día.

**A quién referir para SU diagnóstico.** Toda persona cuya somnolencia molesta no se puede explicar ni mejorar fácilmente al descartar los diagnósticos diferenciales anteriores se debe enviar con un hipnólogo o especialista en el sueño. La norma I para individuos con somnolencia molesta se aplica en aquellos que tienen una Puntuación de Somnolencia de Epworth mayor de 11 (cuadro 259-2) y personas en quienes la somnolencia en el trabajo o la conducción de vehículos ocasiona problemas. Sin embargo, esta puntuación no constituye un método perfecto para detectar somnolencia problemática, puesto que muchas personas que a menudo tienen que combatirla pero que nunca dormitan se califican correctamente a sí mismos dentro del grupo con una Puntuación de Epworth baja. El paciente y su cónyuge o compañero de cama suelen conceder puntuaciones diferentes para la somnolencia del enfermo y en estos casos habrá que usar la más alta de las dos puntuaciones.

#### IWIMII M PUNTUACIÓN DE EPWORTH DE SOMNOLENIA

En las situaciones siguientes, ¿cuántas veces dormita o se duerme en lugar de sentirse sólo cansado? Esto se refiere a su modo de vida reciente. Aunque no haya realizado algunas de estas cosas recientemente, intente imaginar de qué manera lo afectarían. Utilice la escala siguiente para seleccionar el número más adecuado para cada situación:

- 0 = nunca he dormitado  
1 = leve posibilidad de dormitar  
2 = posibilidad moderada de dormitar  
3 = gran posibilidad de dormitar

Posición sedente y lectura	.
Mientras mira la TV	_____
Posición sedente inactiva en un sitio público (como en un teatro o en una reunión)	_____
Como pasajero en un vehículo durante 1 h, sin interrupciones	_____
Estar acostado para reposar en la tarde si lo permiten las circunstancias	_____
Sentado y hablando con otra persona	_____
Sentado tranquilamente después de comer sin ingerir bebidas alcohólicas	_____
En un vehículo, en tanto se detiene minutos dentro del tránsito	_____
TOTAL	_____

Fuente: con autorización de MW Johns: Sleep 14:540,1991.

**Diagnóstico.** El OSAHS es un trastorno que requiere de tratamiento permanente y es importante que un especialista corrobore o descarte con certeza el diagnóstico siempre que sea posible. Éste se basa en la obtención de datos satisfactorios durante el interrogatorio tanto del paciente como de su cónyuge o compañero acerca del sueño del enfermo, donde ambos deberán llenar cuestionarios sobre el sueño que comprenden la Puntuación de Epworth de Somnolencia (cuadro 259-2). En la exploración física se examinan la obesidad, la estructura del maxilar inferior, las vías respiratorias superiores, la presión arterial y quizás las causas predisponentes que incluyan hipotiroidismo y acromegalia (véase antes en este capítulo).

En las personas que muestran los signos clínicos correspondientes, los estudios diagnósticos deben demostrar pausas recurrentes en la respiración durante el sueño; puede ser un estudio polisomnográfico completo con registro de múltiples señales respiratorias y neurofisiológicas mientras el paciente duerme (cap. 28). Cada vez más, especialmente fuera de Estados Unidos, muchas de las pruebas de esa índole son estudios limitados, es decir, constan del registro de los perfiles respiratorios y de oxigenación durante la noche sin registro neurofisiológico. Esta estrategia en manos de expertos origina buenos resultados para el paciente y su eficacia es directamente proporcional a su costo. La aplicación de los estudios somnográficos limitados como primera línea permitiendo el tratamiento ulterior de los pacientes con un diagnóstico positivo es una maniobra sensible. Sin embargo, actualmente una estrategia razonable en los individuos con sueño difícil y problemático pero con resultados negativos en los estudios limitados es someterlos a una polisomnografía para descartar o confirmar la presencia de síndrome de apnea/hipopnea hípnica obstructiva (OSAHS).

## 0 APNEA HÍPNICA OBSTRUCTIVA

**PERSONAS QUE DEBEN SER TRATADAS.** Varios estudios clínicos comparativos y aleatorizados (*randomized controlled trials*, RCT) demuestran que el tratamiento mejora los síntomas, la somnolencia, la capacidad para conducir vehículos, las funciones cognitivas, el ánimo, la calidad de vida y la presión arterial en sujetos con Puntuación de Epworth mayor de 11 con somnolencia problemática durante la conducción de vehículos o labores y con más de 15 episodios de apnea e hipopneas por hora de sueño. Para personas con grados similares de somnolencia y cinco a 15 episodios de apnea por hora de sueño, los RCT demuestran mejoría sintomática en cuanto a la somnolencia subjetiva, pero no hay pruebas de peso suficientes demostrando una mejoría de la esfera cognitiva y la calidad de vida. Tampoco existen datos de mejoría de la presión arterial ni pruebas demostrando que el tratamiento de los sujetos no somnolentos mejora sus síntomas, funciones o presión arterial. Por esta razón es imposible recomendar el tratamiento en este grupo tan grande.

**FORMAS DE TRATAR.** En todo paciente con diagnóstico de OSAHS es indispensable confirmar la presencia del síndrome y el médico explicará su significado al paciente y su compañero. Además proporcionará información escrita, electrónica o de ambos tipos y un comentario sobre las consecuencias de las normas locales para conducir vehículos. También describirá las predisposiciones corregibles, lo que comprende pérdida ponderal y en ocasiones un menor consumo de alcohol para reducir la ingesta calórica dado que el alcohol disminuye rápidamente el tono de músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores, lo que predispone a la obstrucción respiratoria. Otras veces el tono de estos músculos se altera por el uso de sedantes, los que se deben suspender en forma progresiva.

**Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).** La presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, CPAP) actúa manteniendo abiertos los conductos respiratorios durante el sueño y por lo general utiliza presiones de 5 a 20 cmHg. Se ha demostrado en estudios clínicos comparativos y aleatorizados que la CPAP en los sujetos con OSAHS mejora la respiración durante el sueño, la calidad del sueño, la somnolencia, la presión arterial, el estado de vigilia, la función cognitiva y la capacidad para conducir vehículos, así como el ánimo y la calidad de vida. Sin embargo, se trata de un tratamiento incómodo, de manera que es importante explicar al paciente y a su compañero sobre la necesidad de aplicarlo y ayudarlos lo más posible proporcionándoles orientación telefónica y un seguimiento regular. Antes de empezar es necesario identificar la mascarilla más cómoda entre la variedad de tamaños y fabricantes existentes, y probar el sistema cuando menos durante 30 min durante el día con el fin de preparar al paciente para la prueba nocturna. Además, se utiliza un periodo de prueba con CPAP y monitoreo nocturno para identificar la presión necesaria para mantener permeables las vías respiratorias. La construcción de aparatos de CPAP de presión variable quizás permita prescindir del periodo nocturno de prueba con CPAP en el laboratorio, pero el tratamiento se debe realizar en un entorno protegido y de apoyo. Despues se pueden utilizar aparatos de CPAP de presión fija, con una presión predeterminada o con un aparato "inteligente" que se ajusta por sí solo. El principal efecto adverso de la CPAP es la sequedad de las vías respiratorias, que se contra-

resta con un humidificador integral calentado. El uso de CPAP, a semejanza de todas las terapias, es imperfecto, pero alrededor de 94% de los pacientes con OSAHS grave sigue utilizando el tratamiento después de cinco años de seguimiento objetivo.

**Férula para realineación mandibular (MRS).** Las férulas para realineación mandibular (*mandibular repositioning splint*, MRS), llamadas también dispositivos orales, actúan sosteniendo a la mandíbula y la lengua hacia delante, con lo que aumenta el diámetro de la faringe. Se ha demostrado en varios RCT que la MRS mejora la respiración de los sujetos con OSAHS durante el sueño, la somnolencia diurna y la presión arterial. Existe muchos aparatos de diseño diferente con eficacia desconocida, por lo que es imposible generalizar sus resultados a todas las MRS. Las reseñas sobre el uso prolongado de estos dispositivos sugieren un índice elevado de deserción.

**Cirugía.** En el OSAHS se pueden utilizar cuatro tipos de cirugías, aunque siempre se debe recordar que estos pacientes tienen un mayor riesgo perioperatorio. La cirugía bariátrica puede ser curativa en caso de obesidad extraordinaria (mórbida). La amigdalectomía es eficaz en los niños, pero rara vez lo es en los adultos. La traqueostomía tiene carácter curativo, pero rara vez se utiliza puesto que tiene una serie de complicaciones. Sin embargo, se debe contemplar como posibilidad en los casos muy avanzados. El avance quirúrgico mandibular (en particular la osteotomía maxilomandibular) es eficaz en los individuos con retrognathia (desplazamiento de la mandíbula en sentido posterior) y constituye una buena posibilidad en los pacientes jóvenes y delgados. No se ha comprobado que la cirugía de faringe, que comprende a la uvulopalatofaringoplastia, sea útil en el OSAHS (se haga con bisturí, láser o dispositivos térmicos).

**Fármacos.** Por desgracia, ningún fármaco es clínicamente útil para evitar las apneas e hipopneas o reducir su frecuencia. El modafinil mejora ligeramente la somnolencia en pacientes a pesar de la CPAP, pero su utilidad clínica es debatible y su costo es elevado.

**SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO.** La CPAP y la MRS son los tratamientos más utilizados y con mejores bases. Las comparaciones directas de los RCT indican mejores resultados con la CPAP en lo que se refiere a apneas e hipopneas, oxigenación nocturna, síntomas, calidad de vida, ánimo y estado de vigilia. La observancia de la CPAP suele ser mejor que la de la MRS y hay pruebas demostrando que la CPAP mejora la capacidad de conducción de vehículos, si bien no existe esta información en lo que toca a MRS. Por lo tanto, el tratamiento más indicado actualmente es la CPAP. No obstante, la MRS constituye el tratamiento de segunda línea cuando la CPAP fracasa. En individuos jóvenes y delgados se debe contemplar la posibilidad de realizar un avance maxilomandibular quirúrgico.

**RECURSOS CLÍNICOS.** Los pacientes de OSAHS sin tratamiento utilizan ampliamente los servicios médicos y son conductores riesgosos de vehículos; además trabajan por debajo de su capacidad. El tratamiento del OSAHS por medio de CPAP es eficaz en función del costo al reducir el gasto en servicios clínicos de las enfermedades y accidentes que lo acompañan.

## APNEA HÍPNICA CENTRAL

La apnea hípnica central (*central sleep apnea*, CSA) consta de pausas respiratorias provocadas por la falta de esfuerzo respiratorio. Surgen algunas ocasiones en sujetos sanos, especialmente al principio del sueño y en la fase de movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) y su frecuencia aumenta transitoriamente después de ascender a grandes alturas. La CSA recurrente es frecuente en caso de insuficiencia cardiaca o un trastorno del sistema nervioso, particularmente accidente cerebrovascular. El síndrome hípnicentral esporádico es raro y se clasifica según la concentración arterial de la  $\text{PCO}_2$ .

La CSA hipercápica se acompaña de un impulso respiratorio reducido en la maldición de Ondina (hipoventilación alveolar central). Los individuos normocápicos con CSA espontánea tienen una  $\text{Pco}_2$  normal o reducida durante la vigilia, pero su respuesta respiratoria a la hipercapnia es intensa; esta combinación origina una regulación respiratoria inestable puesto que los sujetos respiran cerca o por debajo de su umbral apneico para  $\text{PCO}_2$  durante el sueño; esta tendencia apneica consta de ciclos de hiperventilación inducida por el despertamiento induciendo una hipocapnia más pronunciada.

## CUADRO CLÍNICO

Por lo general se manifiesta por insomnio durante el lapso en el que se prolonga el sueño, situación poco común en el OSAHS. La persona puede padecer somnolencia diurna.

## ESTUDIOS

En la actualidad se considera que muchas apneas que antiguamente se clasificaban como centrales al no observar movimiento toracoadominal, en realidad son obstructivas; en los obesos es difícil observar este movimiento. La CSA se diagnostica con certeza sólo si se registra la presión esofágica o una

electromiografía de los músculos de la respiración demostrando que estos parámetros están ausentes durante los lapsos anormales.

## CAPNEA HÍPNICA CENTRAL

Es las personas con insuficiencia cardiaca primaria se debe corregir el problema de fondo. La CPAP mejora los resultados, pero es difícil de instituir y no se ha demostrado que prolongue la supervivencia. Los pacientes normocápnicos con CSA espontánea obtienen buenos resultados con acetazolamida. En unos cuantos enfermos la CPAP es eficaz, quizás porque en algunas personas con OSAHS el colapso faríngeo desencadena la inhibición refleja de la respiración y sus episodios son impeditidos por la CPAP. En ciertos casos se puede recurrir al oxígeno y la respiración con presión positiva nasal durante la noche.

### LECTURAS ADICIONALES

DOUGLAS NJ: *Clinicians' Guide to Sleep Medicine*. London, Arnold, 2002  
\_\_\_\_\_: Home diagnosis of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 7:53, 2003

- ECKERT DJ et al: Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 131:595, 2007  
ENGLEMAN HM et al: Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: Continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. *Am J Respir Crit Care Med* 165:855, 2002  
MARIN JM et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet* 365:1046, 2005  
PACK AL et al: Risk factors for excessive sleepiness in older adults. *Ann Neurol* 59:893, 2006  
SUNDARAM S et al: Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD001004  
WHITELAW WA et al: Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 171:188, 2005  
YAGGI HK et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353:2034, 2005

## 260 Trasplante de pulmón

Elbert P. Trulock

El trasplante de pulmón es un recurso terapéutico al que se puede recurrir en casi todas las neumopatías terminales no cancerosas. Fue un método de gran crecimiento entre 1990 y 1995, pero a partir de entonces ha crecido lentamente hasta llegar a alrededor de 1 700 trasplantes por año en todo el mundo. La demanda de esta técnica rebasa el suministro de órganos donados y el lapso de espera suele ser largo. Es de máxima importancia conocer la ventana de oportunidad del trasplante durante la evolución de las diversas neumopatías puesto que no son raros los enfermos que mueren en el periodo de espera. Sin embargo, en los receptores escogidos correctamente, el trasplante prolonga la vida y mejora su calidad, pero también se acompaña de morbilidad y mortalidad considerables.

### INDICACIONES

Las indicaciones para hacer el trasplante de pulmón comprenden toda la gama de neumopatías (cuadro 260-1). Su distribución refleja la prevalencia y evolución natural de las enfermedades y las indicaciones más frecuentes son neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD); fibrosis pulmonar idiopática (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) y la fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF), enfisema por deficiencia de antitripsina α<sub>1</sub> e hipertensión pulmonar primaria (*primary pulmonary hypertension*, PPH). "Otras entidades" en el cuadro 260-1 contienen neumopatías menos frecuentes.

### SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Se debe contemplar la posibilidad de realizar un trasplante de pulmón cuando se han agotado otras opciones terapéuticas y se piensa que el pronóstico del enfermo mejorará con el procedimiento. Las cifras de supervivencia des-

pues del trasplante son similares a los índices predictivos de la enfermedad primaria, pero es importante integrar también en la evaluación la evolución clínica del enfermo. Sea como sea, la supervivencia calculada después del trasplante debe rebasar la esperanza de vida sin el procedimiento. El elemento principal que impulsa al trasplante en muchos pacientes es la calidad de vida, puesto que a ellos les parece atractiva la posibilidad de una supervivencia de mejor calidad, aunque la duración de la misma sea marginal.

En el cuadro 260-2 se resumen las normas específicas de cada enfermedad para remitir a los pacientes a que se les practique un trasplante; con ellas se busca identificar a los que pueden obtener beneficios de este procedimiento. Es importante estudiar en forma exhaustiva a todo candidato para un trasplante en busca de enfermedades concomitantes que pueden menoscabar o anular los resultados. Los candidatos idóneos deben tener una neumopatía grave desde los puntos de vista clínico y fisiológico, pero su salud en otros aspectos debe ser razonablemente satisfactoria. En muchos centros se ha fijado el límite superior de edad alrededor de los 65 años.

Las exclusiones típicas comprenden infección por VIH, antigenemia por hepatitis B crónica o hepatitis C crónica activa; cáncer activo, tabaquismo, drogadicción o alcoholismo, infecciones pulmonares o extrapulmonares incontrolables o sin tratamiento; ausencia irreversible de acondicionamiento físico; desobediencia ante los cuidados médicos y enfermedad grave de cualquier órgano vital, además de los pulmones. Los demás problemas que agravan el riesgo de complicaciones o que se acentúan con el tratamiento médico después del trasplante son contraindicaciones relativas. Por ejemplo, insuficiencia respiratoria en la que el paciente depende del respirador, cirugías de tórax, osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad o caquexia y trastornos psicosociales. La infección crónica por especies de *Pseudomonas* resistentes a antibióticos, algunas de *Burkholderia* o de *Aspergillus* o de micobacterias no tuberculosas constituyen un problema peculiar y difícil en algunos individuos con fibrosis quística u otras enfermedades acompañadas de bronquiectasias o bronquitis crónica. Es necesario evaluar la importancia de estos factores en el contexto clínico para poder decidir si cada candidato es idóneo para recibir el trasplante.

CUADRO 260-1 INDICACIONES PARA PRACTICAR EL TRASPLANTE PULMONAR EN ADULTOS (1995-2004)

Diagnóstico	Trasplante de un solo pulmón (n = 6 731)		Trasplante de ambos pulmones (n = 6 276)		Total (n = 13 007)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje		
Neumopatía obstructiva crónica	3 541	52.6%	1 462	23.3%	5 003	38.5%
Fibrosis pulmonar idiopática	1 618	24.0%	639	10.0%	2 257	17.4%
Fibrosis quística	151	2.2%	2 002	31.9%	2 153	16.6%
Enfisema por deficiencia de antitripsina α <sub>1</sub>	554	8.2%	571	9.1%	1 125	8.6%
Hipertensión pulmonar primaria	79	1.2%	436	6.9%	515	4.0%
Sarcoidosis	157	2.3%	166	2.6%	323	2.5%
Bronquiectasias	45	0.7%	309	4.9%	354	2.7%
Síndrome de Eisenmenger	13	0.2%	118	1.9%	131	1.0%
Linfoangioleiomomatosis	55	0.8%	83	1.3%	138	1.0%
Nuevo trasplante	129	1.9%	104	1.7%	233	1.8%
Otras indicaciones	389	5.8%	386	6.2%	775	6.0%

Fuente: adaptado de Trulock y colaboradores.

## CUADRO 260-2 NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA ENFERMEDAD PARA ELEGIR A LOS CANDIDATOS PARA UN TRASPLANTE DE PULMÓN

COPD y enfisema por deficiencia de antitripsina a,

FEV<sub>1</sub> <25% de la cifra normal predecible (después de administrar broncodilatadores)

PacO<sub>2</sub> ^55 mmHg

Hipertensión arterial pulmonar (media de la presión en la arteria pulmonar >25 mmHg)

Fibrosis quística y bronquiectasias

FEV<sub>1</sub> <30% de la cifra normal previsible

PacO<sub>2</sub> >50 mmHg

Pao<sub>2</sub> <50 mmHg (respirando aire ambiente)

Hipertensión arterial pulmonar

Evolución clínica adversa a pesar del tratamiento médico óptimo

Hospitalizaciones cada vez más frecuentes

Hemoptisis masiva recurrente

Deterioro rápido del FEV<sub>1</sub>

Fibrosis pulmonar idiopática

VC o TLC <60-70% de la cifra normal predecible

DLco <50-60% de la cifra normal predecible

Hipertensión arterial pulmonar

Hipoxemia (Pao<sub>2</sub> <60 mmHg o Spo<sub>2</sub> <90%) durante el reposo o con la actividad (respirando de aire ambiente)

Avance de la enfermedad a pesar de la farmacoterapia

Hipertensión pulmonar primaria

Clases III o IV funcionales de la *New York Heart Association*, a pesar de farmacoterapia óptima

Perfil hemodinámico desfavorable

Presión en aurícula derecha >15 mmHg

Presión media de la arteria pulmonar >55 mmHg

Indice cardíaco <2 (L7min)/m<sup>2</sup>

**Abreviaturas:** VC, capacidad vital (*vital capacity*); TLC, capacidad pulmonar total (*total lung capacity*); FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en 1 s; DLco, capacidad de difusión del monóxido de carbono; Pao<sub>2</sub> y PacO<sub>2</sub>, tensión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, respectivamente, en sangre arterial; SpO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno según la oximetría (*oxygen saturation by pulse oximetry*).

**Fuente:** modificado de International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. Am J Respir Crit Care Med 158:335, 1998.

## LISTA DE ESPERA Y ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS

Las políticas para asignar órganos dependen de factores éticos, médicos, geográficos y políticos y los sistemas varían de un país a otro. Sea cual sea el sistema, los posibles receptores se anotan en una lista de espera y se examina su compatibilidad de grupo sanguíneo y el tamaño de sus pulmones con los de un donante aceptable, con cierto margen flexible. En Estados Unidos en mayo de 2005 se comenzó a usar un algoritmo de prioridades para asignar los pulmones donados. La prioridad está sujeta a la puntuación de asignación, en la que se coteja el riesgo de muerte del sujeto mientras permanece en la lista de espera con la probabilidad de que viva después del trasplante. Tanto el tipo como la gravedad de la neumopatía influyen en la puntuación de asignación; es necesario actualizar periódicamente los parámetros más importantes, aunque se pueden hacer modificaciones siempre que cambie el estado clínico del enfermo. No obstante, este sistema de prioridad no reduce la importancia de una remisión oportuna al centro idóneo.

Todavía no se analizan las consecuencias que tiene el esquema de asignación por prioridades sobre los índices cardinales de los resultados; sin embargo, pronto se tendrán estos datos y quizás contribuyan al refinamiento ulterior del sistema de asignación por prioridades. Con este sistema de prioridades la mediana del lapso hasta el trasplante fue de 1 104 días en los pacientes que se registraron en la lista nacional de espera en 1998. Aproximadamente 10% de los enfermos inscritos en lista de espera falleció antes de recibir el trasplante, pero el índice de mortalidad durante la espera fue mucho mayor en caso de IPF, PPH o CF que en los pacientes con COPD o enfisema por deficiencia de antitripsina Ojt.

## TÉCNICA DEL TRASPLANTE

En la bronquiectasia se necesita un trasplante de ambos pulmones por el riesgo de propagar la infección desde el pulmón original residual. En el síndrome de Eisenmenger, que se acompaña de anomalías complejas que no se reparan fácilmente por medio de cirugía y en el caso de la combinación de neumopatía con cardiopatía en fase terminal, es obligado el trasplante de corazón y pulmones. Sin embargo, no es necesario sustituir el corazón ante un corazón pulmonar, puesto que la función del ventrículo derecho se recupera una vez que se normaliza la poscarga de los vasos pulmonares después del trasplante.

El trasplante de uno o ambos pulmones es una alternativa aceptable en otras enfermedades, salvo que haya consideraciones especiales. Al trasplantar ambos órganos la reserva pulmonar aumenta lo suficiente como para atenuar las complicaciones y se le ha utilizado cada vez más para muchas indicaciones. En los receptores con COPD y enfisema por deficiencia de antitripsina a, la supervivencia se prolonga considerablemente después de trasplantar ambos pulmones; sin embargo, en otras enfermedades no se ha observado una diferencia significativa en la supervivencia entre ambos procedimientos.

En el adulto, el trasplante de un lóbulo de donante vivo tiene escasa utilidad. Esta técnica se utiliza principalmente en adolescentes o adultos jóvenes con fibrosis quística. Se obtiene el lóbulo inferior derecho de un donante vivo y el lóbulo inferior izquierdo de otro y ambos se implantan para sustituir a los pulmones derecho e izquierdo, respectivamente, del receptor. Puesto que el lóbulo debe sustituir al pulmón completo, es importante considerar la talla tanto del donante como del receptor y la técnica sólo se puede llevar a cabo en receptores de estatura relativamente baja. Los resultados han sido similares a los obtenidos con el trasplante de órganos de cadáveres. Los donantes han manifestado las complicaciones habituales de la lobectomía, pero no se han notificado fallecimientos. Ante los problemas éticos de esa estrategia se ha limitado sólo a pacientes que quizás no sobrevivan mientras esperan a recibir un órgano de cadáver.

## TRATAMIENTO DESPUÉS DEL TRASPLANTE

En algunos centros se aplica una terapia de inducción con globulina anti- linfocito o un antagonista del receptor de interleucina 2 y posteriormente se aplica el esquema inmunosupresor de mantenimiento acostumbrado a base de tres fármacos: un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antagonista de la síntesis de purina (azatioprina o micofenolato de mofetilo) y prednisona. A continuación alguno de los fármacos del esquema de mantenimiento se sustituye por sirolimus por varias razones. La profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* forma parte del protocolo, que también comprende en ocasiones a la profilaxis contra la infección por citomegalovirus (*cytomegalovirus*, CMV). La dosis de ciclosporina o de tacrolimus se ajusta según su concentración en la sangre. Ambos fármacos son metabolizados por el sistema del citocromo P450 hepático y sus interacciones con otros fármacos que alteran las rutas del citocromo pueden alterar la eliminación y la concentración sanguínea de estos inmunodepresores tan importantes.

El manejo de rutina está diseñado para proteger al aloinjerto, regular el tratamiento con inmunosupresores e identificar problemas o complicaciones rápidamente. Las técnicas comprenden el contacto periódico con una enfermera coordinadora de trasplantes, citas con un médico, radiografías de tórax, análisis hematológicos, espirometría y broncoscopía. La función pulmonar mejora pronto y se estabiliza entre los tres y seis meses después del injerto. Más tarde el coeficiente de variación en espirometría es pequeño y el descenso sostenido de 10 a 15% o más indica un problema grave.

## RESULTADOS

**Supervivencia.** Las revistas principales publican los índices de supervivencia (cuadro 260-3) y otros resultados cada año que se pueden consultar a través de la red ([www.ishlt.org](http://www.ishlt.org), [www.ustransplant.org](http://www.ustransplant.org)).

Las causas principales de mortalidad perioperatoria comprenden complicaciones técnicas de la cirugía; disfunción primaria del injerto e infecciones.

## CUADRO 260-3 SUPERVIVENCIA DE LOS RECEPTORES SEGÚN SU DIAGNÓSTICO ANTES DEL TRASPLANTE (1994-2003)

Diagnóstico	n	índice de supervivencia, %				
		Tres meses	Un año	Tres años	Cinco años	10 años
Neumopatía obstructiva crónica	4 888	90	81	63	48	19
Enfisema por deficiencia de antitripsina a,	1 127	86	76	60	51	31
Fibrosis quística	1 934	88	81	65	54	32
Fibrosis pulmonar idiopática	2 058	81	69	54	42	15
Hipertensión pulmonar primaria	553	73	65	56	46	26

**Fuente:** datos de Trulock y colaboradores.

En el primer año los problemas más comunes son rechazo agudo e infección por CMV, pero ninguno suele ser letal. Después de ese lapso, la mayor parte de los fallecimientos se deben a rechazo crónico y otras e infecciones.

**Función.** Independientemente de la enfermedad, el trasplante llevado a buen término restablece de manera impresionante la función cardiopulmonar. Después de un trasplante bilateral los resultados de las pruebas funcionales pulmonares se normalizan; después del trasplante de un solo pulmón el pulmón enfermo restante contribuye peculiarmente a una serie de anomalías leves. Los estudios ergométricos formales suelen demostrar reducción moderada del trabajo máximo y la captación máxima de oxígeno, si bien pocos pacientes que han recibido un trasplante manifiestan alguna limitación de sus actividades.

**Calidad de la vida.** El trasplante mejora la calidad global y clínica de la vida. Con perfiles multidimensionales la mejoría abarca muchos aspectos y persiste en sentido longitudinal, salvo que surja rechazo crónico u otras complicaciones. Otros problemas que menoscaban la calidad de la vida comprenden disfunción renal y efectos adversos de fármacos.

**Costo.** El costo de un trasplante depende del sistema asistencial y de otras normas de atención clínica y factores económicos que varían de un país a otro. En el decenio de 1990 dos centros en Estados Unidos señalaron que los costos de hospitalización por trasplante eran de alrededor de 160 000 dólares. En uno de dichos centros el costo promedio de la atención después del trasplante fue de aproximadamente 132 000 dólares en el primer año y 54 000 dólares en años ulteriores. En un centro de Inglaterra se calculó la distribución de los costos después de un trasplante de pulmón: 57% para las medidas habituales de atención que incluyen fármacos, citas con el médico y pruebas; 17% corresponde a episodios de rechazo, y 26% a complicaciones infecciosas.

**Complicaciones.** Diversos problemas complican al trasplante de pulmón. Además de las que son específicas para esta técnica, los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores originan nuevos problemas médicos o agravan las alteraciones preexistentes (cuadro 260-4).

**Disfunción del injerto.** La disfunción primaria del injerto es una lesión pulmonar aguda que es resultado de elementos nocivos inherentes al proceso del trasplante y se le conoce como *edema de reperfusión, respuesta al reimplante y lesión por isquemia-reperfusión*. Los principales signos clínicos son infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia en las primeras 72 h después del trasplante, aunque la gravedad es variable. La obstrucción de la vena pulmonar y el rechazo agudo pueden originar un patrón similar y también se debe descartar la posibilidad de edema pulmonar cardiogénico y neumonía. El tratamiento sigue el paradigma de apoyo corriente en caso de lesión aguda de pulmón, pero en casos graves se han utilizado con buenos resultados óxido nítrico inhalado y la oxigenación con membrana extracorpóral. Muchos de los pacientes injertados se recuperan, pero la disfunción primaria grave del injerto es la causa principal de morbilidad y mortalidad tempranas.

**Complicaciones de las Vías respiratorias.** El suministro de sangre al pulmón del donante a través de los vasos bronquiales se interrumpe y no se practica ampliamente la revascularización bronquial. Por lo tanto, al implantar el pulmón donado en el receptor los bronquios dependen de la irrigación bronquial retrógrada a través de la circulación pulmonar, por lo que es propenso a sufrir isquemia.

La prevalencia de complicaciones de las vías respiratorias de gran calibre como dehiscencia, estenosis o broncomalacia varía de 4 a 20%, pero la mortalidad que conllevan es reducida. En muchos casos basta el desbridamiento o la dilatación por endoscopia, pero cuando la estenosis avanza o aparece broncomalacia es necesario colocar una endoprótesis.

**Rechazo agudo.** Se trata de la respuesta inmunológica al reconocimiento de un aloantígeno y se caracteriza por inflamación linfocítica de las arteriolas y bronquiolos. Con los tratamientos inmunosupresores actuales, alrededor de la mitad de los receptores tiene como mínimo un episodio de rechazo agudo en el primer año. Esta complicación puede ser asintomática o manifestarse por síntomas y signos inespecíficos como tos, febrícula, disnea, hipoxemia, estertores inspiratorios, infiltrados intersticiales y deterioro de la función pulmonar; sin embargo, la impresión clínica no es fiable. El diagnóstico se debe confirmar por medio de una biopsia transbronquial, en la que se utiliza un esquema estandarizado de clasificación patológica para rechazo. El tratamiento comprende un ciclo breve a base de dosis elevadas de corticoesteroides

**CUADRO 260-4 PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE PULMÓN J Y DE LA INMUNOSUPRESIÓN POSTRASPLANTE**

Categoría	Complicaciones
Aloinjerto	Disfunción aguda del pulmón injertado; dehiscencia o estenosis de la anastomosis; lesión isquémica de vías respiratorias, con broncoestenosis o broncomalacia; rechazo, e infecciones
Torácicas	Lesión del nervio frénico (disfunción del diafragma, lesión del nervio laríngeo recurrente; disfunción de cuerdas vocales; lesión de ganglios cervicales; síndrome de Horner; quilotórax; neumotorax; derrame pleural)
Cardiovasculares	Embolia aérea; pericarditis en el posoperatorio; tromboembolia venosa; disritmias supraventriculares; hipertensión arterial
Digestivas	Esofagitis (en particular por especies de <i>Candida</i> o CMV); gastroparesia; refluo gastroesofágico; diarrea por toxinas de <i>C. difficile</i> o colitis seudomembranosa
Hepatobiliarias	Hepatitis (en particular por CMV o medicamentosa)
Renales	Neuropatía por inhibidor de la calcineurina; síndrome hemolítico-urémico (microangiopatía trombótica)
Neurológicas	Tremores; convulsiones; leucoencefalopatía posterior reversible; cefaleas
Musculoesqueléticas	Miopatía por corticosteroides; rabdomólisis (tratamiento con ciclosporina más inhibidor de la reductasa de HMG-CoA); osteoporosis; necrosis avascular
Metabólicas	Obesidad; diabetes mellitus; hiperlipidemia; hiperammonemia idiopática
Hematológicas	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; microangiopatía trombótica
Oncológicas	Enfermedades linfoproliferativas y linfoma; cánceres de la piel; otras neoplasias malignas

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A.

ajustando los inmunosupresores de mantenimiento, pero a veces se necesitan medidas más intensivas como sucede en el caso de episodios persistentes o recurrentes.

**Rechazo crónico.** Esta complicación constituye el principal impedimento para mejorar las cifras de supervivencia a mediano plazo y es causa de complicaciones graves por sus efectos sobre la función pulmonar y la calidad de vida. La patogenia no se ha dilucidado, pero quizás son importantes los mecanismos fibroproliferativos inflamatorios tanto aloinmunitarios como no aloinmunitarios.

Desde el punto de vista clínico, el rechazo crónico es una forma de disfunción del injerto que equivale al síndrome de bronquiolitis obliterante (*bronchiolitis obliterans syndrome, BOS*). Desde el punto de vista fisiológico se caracteriza por limitación del flujo aéreo y en su aspecto histopatológico exhibe bronquiolitis obliterante. Las biopsias transbronquiales son relativamente poco sensibles para detectar el problema y el diagnóstico de BOS suele basarse en el descenso sostenido (>20%) del volumen espiratorio forzado en 1 s [*forced expiratory volume in 1 s, FEV1*]. Sin embargo, también un descenso menos pronunciado de FEV1 (>10%) o un descenso de FEF<sub>25-75%</sub> también son pre-sagio de esta alteración.

La prevalencia de BOS se acerca a 50% cinco años después del trasplante. Dos factores de riesgo de padecer BOS son el antecedente de rechazo agudo y de bronquiolitis linfocítica; también se dice que en ocasiones interviene la neumonitis por CMV. El tratamiento del BOS consiste en aumentar la inmunodepresión. Con los fármacos inmunodepresores se estabiliza la función pulmonar, pero los resultados globales del tratamiento han sido desalentadores quizás por la presencia de un cuadro fibroproliferativo irreversible. En los sujetos ambulatorios sin otras complicaciones la opción es un nuevo trasplante, pero en muchos casos el riesgo es prohibitivo.

**Infección.** El aloinjerto pulmonar es especialmente propenso a las infecciones, que constituyen una de las causas principales de muerte. Además de que los inmunodepresores amortiguan la respuesta inmunitaria, también hay deterioro de otras defensas normales; disminuye el reflejo tusígeno y en el pulmón injertado la eliminación de moco por medio de los cilios es deficiente. Estas infecciones comprenden a las que son producidas por patógenos oportunistas y no oportunistas.

La bronquitis y la neumonía bacterianas aparecen en cualquier momento, pero son casi universales al principio del posoperatorio. Más tarde son frecuentes los episodios de bronquitis, en particular en los receptores de un tras-

plante que además sufren BOS y el microorganismo patógeno causal suele ser *P. aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

La infección vírica más frecuente después de trasplante de pulmón es causada por el virus citomegálico. Se acompaña de gastroenteritis, colitis y hepatitis, pero los cuadros patológicos primarios son la viremia y la neumonía. Casi todos los episodios aparecen en los primeros seis meses y el tratamiento con ganciclovir resulta eficaz, salvo que surja resistencia con la exposición repetida. Otros virus de origen comunitario como los de influenza, parainfluenza y el sincitial respiratorio también contribuyen a las complicaciones pulmonares. *Aspergillus* es la especie de hongo patógeno que ha causado las infecciones más problemáticas.

**Otras complicaciones.** En el cuadro 260-4 se resumen otras complicaciones importantes y muchas de ellas son consecuencia de los efectos colaterales o adversos de los fármacos inmunosupresores. El tratamiento de muchos de estos problemas médicos generales es guiado por las prácticas corrientes contra dichos cuadros patológicos, pero el contexto complejo del trasplante es el

elemento que rige la colaboración íntima y la comunicación adecuada entre los profesionales sanitarios.

#### AGRADECIMIENTO

*Los Dres. G. Alexander Patterson y Joel D. Cooper fueron coautores de este capítulo en la 16a edición. Se han conservado algunos materiales de ellos.*

#### **LECTURAS ADICIONALES**

---

- ESTENNE M et al: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 21:297, 2002  
KOTLOFF RM, AHYA VN: Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 23:334; 2004  
LANDE JD et al: Novel insights into lung transplant rejection by microarray analysis. *Proc Am Thorac Soc* 4:44, 2007  
TRULOCK EP et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 24:956, 2005



## SECCIÓN 1 ATENCIÓN DE ENFERMOS RESPIRATORIOS EN ESTADO CRÍTICO

261

### Principios de la atención de enfermos en estado crítico

John P. Kress, Jesse B. Hall

La atención de los pacientes en estado crítico exige el conocimiento profundo de los mecanismos fisiopatológicos y se orienta primero a la reanimación de personas con deterioro funcional extremo. Dicha reanimación suele ser rápida y quizás se haya iniciado sin conocer a detalle antecedentes médicos del enfermo. Mientras se estabiliza a la persona, los intensivistas intentan obtener información médica para complementar la evaluación en tiempo real del estado fisiológico y trastornos del paciente. Los intensivistas cuentan con innumerables medios para la evaluación precisa de los aspectos fisiopatológicos y para el apoyo de la insuficiencia incipiente de diversos órganos y así, aprovechan la oportunidad para diagnosticar y tratar los cuadros primarios en un paciente ya estabilizado. Por todo lo expresado, en la unidad de cuidados intensivos se utilizan muy a menudo intervenciones penetrantes como la ventilación mecánica y el tratamiento de reemplazo renal, así como medios para diagnóstico, como las vías venosas centrales y los catéteres en la arteria pulmonar. Es decisivo valorar los riesgos y beneficios de tales intervenciones terapéuticas intensivas y a menudo cruentas a fin de garantizar un desenlace óptimo para el paciente. No obstante, los intensivistas deben reconocer cuándo las posibilidades de recuperación de los pacientes son remotas o imposibles y hacer lo posible por asesorar y brindar comodidad a los individuos moribundos y sus familiares cercanos. Los médicos que atienden a pacientes en estado crítico a menudo deben reorientar las metas de la asistencia y en vez de enfocarse a la reanimación y a la curación se orientarán a lograr la comodidad del enfermo cuando no es posible resolver una enfermedad subyacente.

#### EVALUACIÓN INICIAL DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

A menudo, el personal de la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit* ICU) clasifica las enfermedades de cada paciente en grados de intensidad. Se conocen innumerables sistemas cuantitativos de este tipo que en los últimos 20 años han sido elaborados y validados. A pesar de que los sistemas en cuestión han sido validados como instrumentos para valorar de modo exacto poblaciones de individuos en estado crítico, no hay tanta certidumbre en cuanto a su utilidad para prever los resultados en pacientes individuales.

Los sistemas de cuantificación de la gravedad de las enfermedades son importantes para la definición de poblaciones de sujetos en estado crítico; tal medida permite la comparación eficaz de grupos de personas que participan en investigaciones clínicas. Los investigadores, para tener la seguridad de que es real un supuesto beneficio de un tratamiento, deben tener la certidumbre de que los grupos participantes en una investigación clínica presentan cuadros patológicos de intensidad similar. Las puntuaciones de gravedad del trastorno también son útiles para orientar las normas administrativas de hospitales. Los sistemas cuantitativos pueden esclarecer aspectos como la asignación de recursos, como los destinados a atención de enfermería y técnicas complementarias. Los sistemas de cuantificación mencionados también son útiles en la evaluación de la calidad de la atención brindada en las ICU con el paso del tiempo. Las validaciones de los sistemas de calificación se basan en la premisa de que la edad avanzada, la presentación de enfermedades médicas crónicas y los trastornos cada vez más graves en la fisiología normal conllevan una mortalidad más elevada. Todos los sistemas de calificación de gravedad de la enfermedad disponibles en la actualidad se derivan de pacientes que ya han sido internados en una unidad de cuidados intensivos. No se dispone de sistemas de calificación establecidos que pretendan dirigir la toma de decisiones de los clínicos respecto a lo que constituye criterios para el ingreso de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos.

En la actualidad, los sistemas de calificación que se utilizan con más frecuencia son el sistema APACHE (valoración de la fisiología aguda y la salud crónica [*acute physiology and chronic health evaluation*]), el MPM (modelo de probabilidad de mortalidad [*mortality probability model*]) y el sistema SAPS

(calificación simplificada de la fisiología aguda [*simplified acute physiology score*]). Éstos fueron ideados para predecir los desenlaces en las enfermedades críticas y recurren a sistemas de calificación de gravedad de la enfermedad con variables comunes, las cuales consisten en edad; signos vitales; valoraciones del funcionamiento respiratorio, renal y neurológico; y una evaluación de las enfermedades médicas crónicas.

#### SISTEMA DE CUANTIFICACIÓN APACHE II

APACHE II es el sistema cuantitativo de gravedad de las enfermedades más utilizado en Estados Unidos. Variables como la edad, el tipo de internamiento en la ICU (p. ej., como sería después de una operación planeada, en comparación con intervenciones no quirúrgicas o después de operaciones de urgencia); la puntuación de un problema crónico de salud y 12 variables funcionales más (la más anormal de cada una en las primeras 24 h de internamiento en ICU), se incluyen para obtener una puntuación general. La mortalidad intrahospitalaria anticipable se calcula a partir de una fórmula que toma en consideración factores como la puntuación APACHE II; la necesidad de cirugía de urgencia, así como una categoría diagnóstica "ponderada" específica de la enfermedad (cuadro 261-1). La relación entre la calificación APACHE II y la mortalidad se ilustra en la figura 261-1. En tiempos más recientes se ha aprobado el sistema de calificación APACHE III, el cual es similar al APACHE II, por cuanto se basa en edad del paciente, anomalías fisiológicas y trastornos médicos concomitantes crónicos, aunque la base de datos de la cual se derivó esta calificación es más extensa.

#### LOS SISTEMAS DE CALIFICACIÓN SAPS Y MPM

La calificación SAPS II, utilizada con más frecuencia en Europa, se derivó de una manera similar a las calificaciones APACHE. Esta calificación no es específica de una enfermedad sino más bien incorpora tres variables patológicas subyacentes (SIDA, cáncer metastásico y cáncer hematológico). El MPM se puede utilizar para calcular una probabilidad directa de defunción en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

Los sistemas que cuantifican la gravedad de enfermedades tienen el problema de que no predicen la supervivencia de los pacientes individuales. Por esa razón, es difícil recomendar su uso para encauzar y orientar el tratamiento y la toma de decisiones clínicas. Más bien habría que usar tales herramientas como elementos importantes que complementen las decisiones clínicas "directas".

#### CHOQUE (véase también cap. 264)

#### EVALUACIÓN INICIAL

El choque es un cuadro frecuente que obliga al internamiento en ICU, aunque también surge a veces durante la práctica de cuidados intensivos. Se define por la presencia de deficiencia de riego de múltiples sistemas y órganos "terminales". Las manifestaciones clínicas incluyen disminución de la presión arterial media (*mean arterial pressure*, MAP), taquicardia, taquipnea, frialdad de piel y extremidades, alteración aguda del estado psíquico y oliguria. Por lo común hay hipotensión, aunque no surge siempre. El resultado final de la deficiencia de riego de múltiples órganos es la hipoxia hística, que a menudo se manifiesta clínicamente por acidosis láctica. La presión arterial media es el producto del gasto cardíaco (*cardiac output*, CO) y la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*, SVR), razón por la cual se pueden clasificar sus descensos según exista disminución del gasto cardíaco, de la SVR o de ambos elementos. Sobre tal base, en la evaluación inicial del sujeto hipotensor se valorará la adecuación del gasto cardíaco; ello debe ser parte de la primera evaluación directa por el clínico, una vez que piensa en la posibilidad de choque (fig. 261-2). Los signos clínicos de *disminución* del gasto cardíaco incluyen "estrechamiento" de la presión diferencial (la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, marcador que muestra una correlación precisa con el volumen sistólico) y frialdad de extremidades con retraso en el llenado capilar. Los signos de *incremento* del gasto cardíaco incluyen ensanchamiento de la presión diferencial (en particular con disminución de la presión diastólica), calor de las extremidades y pulsos saltos y llenado capilar rápido. Si la persona hipotensa tiene signos clínicos de incremento del gasto cardíaco se

**CÁLCULO DE LA EVALUACIÓN FUNCIONAL AGUDA Y CRÓNICA DE LA SALUD II (APACHE II)''**

**Puntuación funcional aguda**

Variable	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal en grados centígrados	2:41	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	£29.9
Presión arterial media, mmHg	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		549
Frecuencia cardiaca	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	439
Frecuencia respiratoria	2:50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9	<5	
pH arterial	2:7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Oxigenación									
Si $\text{FlO}_2 > 0.5$ , usar $(\text{a} - \text{a}) \text{Do}_2$	>500	350-499	200-349		<200				
Si $\text{FlO}_2 < 0.5$ , usar $\text{Pao}_2$					>70	61-70		55-60	<55
Sodio sérico, meq/L	2:180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	\$110
Potasio sérico, meq/L	2:7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica, mg/100 mi	>3.5	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Valor hematocrito	2:60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Recuento leucocítico, 10 <sup>3</sup> /ml	2:40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

**Puntuación del Coma de Glasgow** <sup>a,c</sup>

Abertura de párpados	Expresión verbal (sujeto no intubado)	Expresión verbal (sujeto intubado)	Actividad motora
4-Espontánea	5-Orientado y habla	5-Parece capaz de hablar	6-Obedece órdenes verbales
3-Con estímulos verbales	4-Desorientado y habla	3-Capacidad de hablar dudosa	5-Localiza el dolor
2-Con estímulos dolorosos	3-Palabras inapropiadas	1- <i>Por lo común</i> no hay reacción	4-Refleja ante un estímulo doloroso
1-Falta de respuesta	2-Sonidos incomprensibles		3-Postura de descorticación
	1-No hay respuesta		2-Postura de descerebración
			1-No hay respuesta

**Puntos asignados a la edad y a las enfermedades crónicas como parte de la puntuación APACHE II**

Edad, en años	Puntuación
<45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

**Salud a largo plazo (antecedentes de trastornos crónicos)''**

**Puntuación**

Ninguno	0
Sí el paciente fue hospitalizado después de una operación planeada	2
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación de urgencia o por alguna causa diferente de la cirugía planeada	5

\* APACHE II es la suma de las puntuaciones funcionales agudas (signos vitales como oxigenación y datos de estudio de laboratorio), de la puntuación del Coma de Glasgow, la edad y puntos de la salud a largo plazo. Hay que utilizar los valores peores de las primeras 24 h de estancia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos.

\* La puntuación del Coma de Glasgow = puntuación de abertura de párpados + expresión verbal (sujeto intubado o no intubado) + puntuación motora.

\* En el caso de los componentes del Coma de Glasgow de una puntuación funcional aguda,

se restan 15 puntuaciones del Coma de Glasgow para obtener los puntos asignados.

\* Cuadros crónicos: hígado, cirrosis con hipertensión o encefalopatía de origen porta; aparato cardiovasculares, angina de clase IV (en reposo o con mínimas actividades de cuidado personal); pulmones, hipoxemia o hipercapnia crónicas, policitemia, dependencia del ventilador; riñones, diálisis peritoneal o hemodiálisis a largo plazo; sistema inmunitario, hospedador inmunodeficiente.

Afota: (a - a)  $\text{D}_{\text{a-a}}$ , diferencia alveolar-arterial de oxígeno.

podrá deducir que la caída de la presión arterial es consecuencia de un decremento de resistencia vascular sistémica.

En hipotensos con manifestaciones clínicas de disminución del gasto cardíaco conviene valorar el estado volumétrico intravascular y cardíaco. El sujeto hipotensor que muestra disminución de los volúmenes intravascular y cardíaco puede tener antecedentes que sugieran hemorragia u otras pérdidas de volumen (como vómito, diarrea, poliuria). En estos pacientes suele haber disminución de la presión venosa yugular (*jugular venous pressure, JVP*), en tanto que aumenta la presión diferencial, en función de la respiración. El paciente hipotensor con un mayor estado volumétrico intravascular y cardíaco puede tener el tercero y cuarto ruidos cardíacos de galope solos o en combinación en la exploración de la zona precordial, mayor presión venosa yugular, edema de las extremidades y estertores en la auscultación de los campos pulmonares. En las radiografías de tórax se pueden observar cardiomegalia, ensanchamiento del pedículo vascular, líneas **B** de Kerley y edema pulmonar. También se observan a veces dolor precordial y cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia (cap. 266).

En hipotensos con manifestaciones clínicas de incremento del gasto cardíaco, conviene buscar causas de disminución de la SVR; el origen más frecuente de la hipotensión con gasto cardíaco alto es la septicemia (cap. 265). Otras causas incluyen insuficiencia hepática, pancreatitis grave, quemaduras y otros traumatismos que desencadenan el síndrome de reacción inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome, SIRS*), anafilaxis, tirotoxicosis y cortocircuitos arteriovenosos periféricos.

En resumen, las tres categorías más frecuentes de choque son hipovolémico, cardíogeno y de alto gasto cardíaco con disminución de la resistencia vascular

periférica (hipotensión de gasto elevado). Ciertamente estas categorías pueden imbricarse y presentarse en forma simultánea (p. ej., choque hipovolémico y séptico, choque séptico y cardíogeno).

Es importante que la evaluación inicial del sujeto en choque dure sólo unos minutos. Esta importancia reside en que se podrán emprender maniobras de reanimación temprana e intensiva, basadas en la evaluación inicial, particularmente ante el hecho de que algunos datos recientes sugieren que la reanimación temprana en casos de los choques séptico y cardíogeno podría mejorar la supervivencia (véase más adelante en este capítulo). Si la evaluación inicial directa genera datos equívocos o desorientadores, cabrá recurrir a evaluaciones más objetivas como la ecocardiografía, el cateterismo venoso central o de la arteria pulmonar o ambos procedimientos. El objetivo de la reanimación temprana es recuperar el riego hístico apropiado, para evitar la lesión de los órganos terminales o reducirla al mínimo.

**APOYO VENTILATORIO MECÁNICO**

(Véase también cap. 263.) En la reanimación inicial del individuo en choque hay que cumplir los principios del apoyo vital cardíaco avanzado. Los sujetos en choque pueden estar hiporeflexicos y no tener los reflejos protectores de las vías respiratorias, razón por la cual en la fase de reanimación es indispensable la evaluación temprana de las vías respiratorias. A menudo se necesitan intubación inicial y ventilación mecánica. Entre las causas para emprender las dos técnicas mencionadas están la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y la insuficiencia ventilatoria, que a menudo acompañan al choque. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda se presenta en pacientes con choque cardíogeno y edema pulmonar (cap. 266) lo mismo que en aquellos con

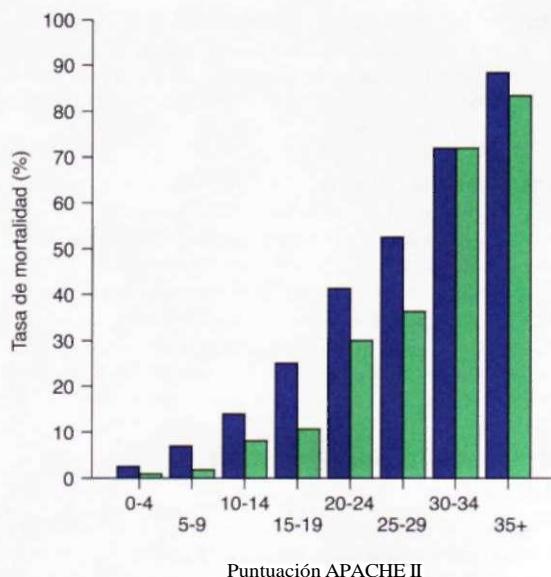


FIGURA 261-1. Curva de mortalidad según APACHE II. Barra azul, causas no operatorias; barra verde, causas posoperatorias.

choque séptico y neumonía o síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (cap. 265). La insuficiencia ventilatoria suele ser resultado de una sobrecarga del aparato respiratorio. Puede asumir la forma de acidosis metabólica aguda (a menudo acidosis láctica) o de disminución de la distensibilidad de los pulmones (pulmones "rígidos") a causa del edema pulmonar. Otra razón para practicar la intubación y la ventilación mecánica tempranas es el riego deficiente de los músculos que intervienen en la respiración, como parte del cuadro de choque. En condiciones normales, los músculos comentados reciben un pequeñísimo porcentaje del gasto cardíaco. Sin embargo, en las personas con choque por disfunción respiratoria por las razones expuestas, puede aumentar 10 veces o más el porcentaje del gasto cardíaco destinado a los músculos en cuestión. La producción de ácido láctico

por actividad ineficiente de los músculos que intervienen en la respiración impone una sobrecarga adicional a la ventilación.

La ventilación mecánica puede liberar al paciente del trabajo de la respiración y permitir la redistribución del gasto cardíaco limitado a otros órganos vitales, a menudo con mejoría de la acidosis láctica. Los enfermos muestran signos de fatiga de los músculos de la respiración a través de diversos signos clínicos, que incluyen la imposibilidad de emitir frases completas, el empleo de los músculos accesorios de la respiración, la actividad paradójica de los músculos abdominales, una taquipnea extrema (más de 40 respiraciones por minuto [rpm]) o una lentificación de la frecuencia respiratoria a pesar de la mayor necesidad de respirar. Cuando se usa la ventilación mecánica en los pacientes en choque, un objetivo importante es que los parámetros de funcionamiento (controles) asuman todo el trabajo de la respiración o la mayor parte de él, lo cual facilitará un estado donde el trabajo de los músculos de la respiración será mínimo. Al emprender la ventilación mecánica en casos de choque, a menudo hay un empeoramiento de la presión arterial media; entre las razones de tal fenómeno están la impedimenta del retorno de sangre venosa con la ventilación a presión positiva; la disminución de la secreción de catecolaminas una vez que cede el estrés propio de la insuficiencia respiratoria y el uso de fármacos para facilitar la intubación endotraqueal (como barbitúricos, benzodiazepinas y opiáceos), factores todos que pueden culminar en hipotensión. En consecuencia, habrá que prever la caída de la presión arterial después de la intubación endotraqueal y la ventilación con presión positiva. Muchos de estos pacientes tienen un componente de hipovolemia que puede mejorar con la administración de soluciones intravenosas (reposición de volumen). En la figura 261-2 se resume el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de choque. En los capítulos 264, 265 y 266 se describen con más detalle las formas individuales de choque.

## INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria es una de las causas más comunes por las que los pacientes son internados en ICU. En algunas de las unidades en cuestión, 75% o más de los enfermos necesitan ventilación mecánica durante su permanencia en ellas. La insuficiencia comentada se puede clasificar de forma mecánica, según las perturbaciones fisiopatológicas de la función respiratoria. Sobre tal base se han descrito cuatro tipos de insuficiencia respiratoria, en función de las perturbaciones fisiopatológicas mencionadas.

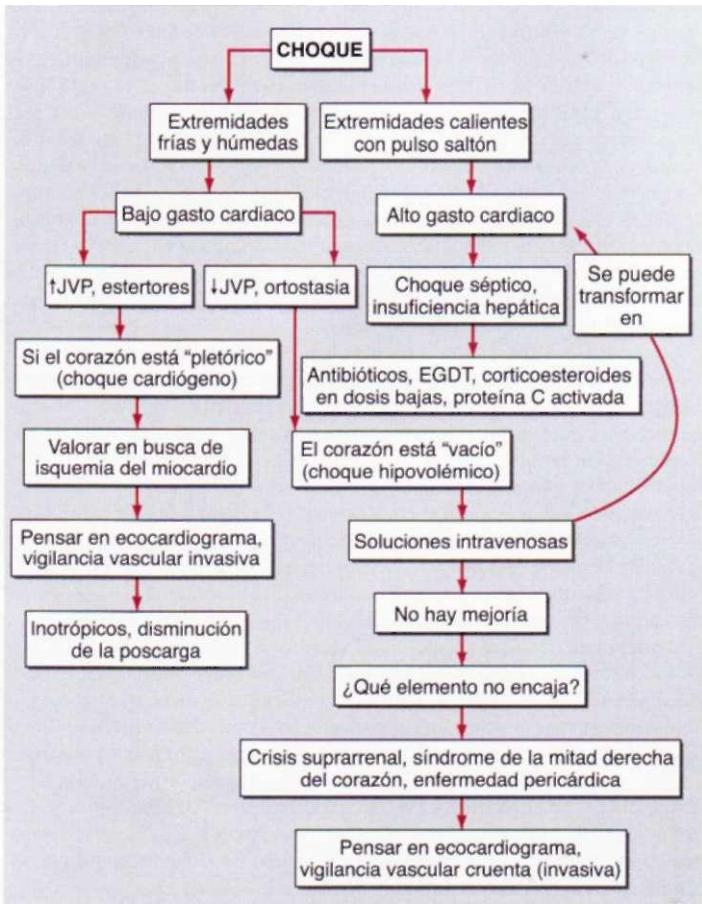
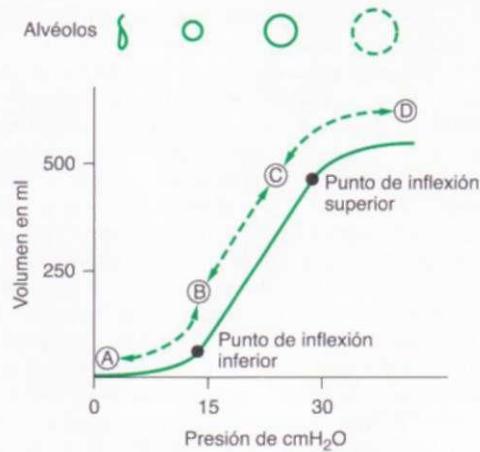


FIGURA 261-2. Estrategias para atender al sujeto en choque. JVP, pulso venoso yugular; EGDT, tratamiento temprano orientado a objetivos (*early goal-directed therapy*).

**Tipo I o insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.** La forma mencionada de insuficiencia respiratoria surge cuando hay "inundación" alveolar y los consiguientes cortocircuitos intrapulmonares. Esta "inundación" puede ser consecuencia de edema pulmonar, neumonía o hemorragia alveolar. El edema pulmonar se puede clasificar según surja por mayores presiones intravasculares, como se observa en la insuficiencia cardíaca y en la sobrecarga volumétrica intravascular, y según se deba a una lesión pulmonar aguda ("edema pulmonar de baja presión"; cap. 266). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (cap. 262) representa un grado extremo de lesión pulmonar. Este síndrome se define por un edema bilateral difuso del espacio aéreo alveolar que se observa en las radiografías torácicas, la falta de hipertensión auricular izquierda y un funcionamiento de cortocircuitos intensos (fig. 262-2), en un contexto clínico en el cual se sabe que ocurre este síndrome. Esto incluye sepsis, broncoaspiración gástrica, neumonía, ahogamiento inminente, transfusiones sanguíneas múltiples y pancreatitis. La tasa de mortalidad de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda tradicionalmente ha sido muy elevada (50 a 70%), aunque los cambios recientes en las estrategias de tratamiento con respirador han dado por resultado informes de mortalidad de un orden bajo de 30% (véase más adelante en este capítulo).

Por muchos años, los médicos han sospechado que la ventilación mecánica de los pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda puede disseminar la lesión pulmonar. El colapso y la reapertura en forma cíclica de los alvéolos es en parte la causa de este fenómeno. Según se observa en la figura 261-3, la relación presión-volumen del pulmón en el síndrome de dificultad respiratoria aguda es no lineal. Los alvéolos se colapsan a volúmenes pulmonares muy bajos. Estudios realizados en animales han sugerido que la distensión y sobredistensión de alvéolos lesionados durante la ventilación mecánica lesionan más el pulmón. La preocupación acerca de esta sobredistensión alveolar, denominada "*volutrauma*" provocado por el respirador, fue motivo para que se realizará un ensayo prospectivo multicéntrico y aleatorizado en el que se compararon las modalidades de tratamiento tradicionales con las que incluían respirador en la lesión pulmonar aguda y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (volumen corriente elevado, 12 ml/kg de peso corporal ideal) con un volumen corriente bajo (6 ml/kg de peso corporal ideal). Este estudio demostró una reducción formidable en la mortalidad en el grupo que recibió volumen corriente bajo (una tasa de 39.8% en el



**FIGURA 261-3.** Relación presión-volumen de una persona con síndrome disneico agudo (ARDS). En el punto de inflexión más bajo comienzan a abrirse los alvéolos colapsados y cambia la distensibilidad pulmonar. En el punto de inflexión superior, los alvéolos muestran una distensibilidad excesiva. En la porción superior se señalan la forma y el tamaño de los alvéolos.

que recibió volumen corriente alto frente a una tasa de 31% en el que recibió un volumen corriente bajo) y confirmó que el tratamiento con el respirador podía tener repercusión en los desenlaces en estos pacientes. Además, un plan de restitución de líquidos "conservador" (para mantener una presión venosa central [*central venous pressure, CVP*] relativamente baja o una presión de enclavamiento pulmonar [*pulmonary capillary wedge pressure, PCWP*] baja) conllevan la necesidad de menos días de ventilación mecánica en comparación con un plan de tratamiento de "restitución liberal de líquidos" (para mantener una presión venosa central relativamente elevada o una presión en cuña de los capilares pulmonares de la misma magnitud) en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

**Insuficiencia respiratoria tipo II.** Este tipo de insuficiencia respiratoria ocurre como resultado de la hipovenilación alveolar y conlleva la imposibilidad de eliminar eficazmente el dióxido de carbono. Los mecanismos mediante los cuales ocurre esto se clasifican en tres tipos: alteraciones en el impulso para respirar originado en el sistema nervioso central (SNC), alteraciones en la fuerza con deficiencia de la función neuromuscular en el sistema respiratorio y aumento en la carga ejercida sobre el sistema respiratorio. Entre los factores que aplacan el impulso respiratorio en el sistema nervioso central están la sobredosis de fármacos, la lesión del tallo encefálico, la respiración perturbada por trastornos del sueño y el hipotiroidismo. La menor potencia puede depender del deterioro de la transmisión neuromuscular (en el caso de la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, la esclerosis lateral amiotrófica y la lesión del nervio frénico) o la debilidad de músculos de la respiración (como miopatía, perturbaciones de los electrolitos y fatiga).

La sobrecarga global del aparato respiratorio se clasifica del modo siguiente: de tipo resistente (como el broncoespasmo); la causada por una menor distensibilidad pulmonar [como edema alveolar, atelectasia, presión teleespiratoria positiva intrínseca (*intrinsic positive end-expiratory pressure, autoPEEP*), véase más adelante en el presente capítulo]; la debida a la menor distensibilidad de la jaula torácica (neumotorax, derrame pleural, distensión abdominal) y las vinculadas al incremento de la ventilación por minuto (como en el caso de la embolia pulmonar con una mayor fracción de espacio muerto; septicemia).

Los elementos fundamentales del tratamiento de la insuficiencia respiratoria de tipo II son aquellos orientados a revertir las causas básicas de tal ineficacia ventilatoria. A veces se utiliza para estabilizar a los enfermos la ventilación no penetrante con presión positiva, con el uso de un ventilador mecánico y una mascarilla perfectamente ajustada que cubra la cara o las vías nasales, y ahorrar así al enfermo la intubación endotraqueal. Esta técnica ha sido beneficiosa para tratar a personas con exacerbaciones de neumopatía obstructiva crónica. No se han hecho estudios suficientes de esta forma de ventilación no penetrante en otros tipos de insuficiencia ventilatoria, aunque a pesar de todo se puede intentar su uso en caso de no haber contraindicaciones (inestabilidad hemodinámica, incapacidad de proteger las vías respiratorias, paro respiratorio).

**Insuficiencia respiratoria de tipo III.** Este tipo se observa como consecuencia de la atelectasia pulmonar. Tal alteración surge muy a menudo en el período perioperatorio, por lo cual ha recibido el nombre de insuficiencia respiratoria perioperatoria. Despues de la anestesia general, la disminución de la capacidad residual funcional ocasiona colapso de las unidades pulmonares

que están en el plano más inferior. La atelectasia se puede tratar con cambios frecuentes de posición, fisioterapia torácica, colocación de la persona en posición ereta y el control intensivo del dolor en la incisión, en el abdomen o en ambos sitios. Cabe utilizar la ventilación no penetrante con presión positiva para revertir la atelectasia regional.

**Insuficiencia respiratoria de tipo IV.** La forma expuesta surge por deficiente riego de los músculos de la respiración en individuos en choque. En circunstancias normales, dichos músculos consumen menos de 5% del gasto cardiaco total y del aporte de oxígeno. Las personas en choque suelen sufrir disfunción ventilatoria por edema pulmonar (p. ej., pacientes en choque cardíogeno), acidosis láctica y anemia. En tal situación, incluso 40% del gasto cardiaco puede distribuirse a estos músculos. La intubación y la ventilación mecánica permitirán redistribuir el gasto, alejándolo de los músculos de la respiración y devolviéndolo a los órganos vitales, en el lapso en que se trata el choque.

## ATENCIÓN AL PACIENTE CON VENTILACIÓN MECÁNICA (véase también cap. 263)

Si bien es indispensable un conocimiento minucioso de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria para poder optimizar la asistencia al paciente, el reconocimiento de la disponibilidad de éste para liberarse de la ventilación mecánica también reviste importancia. Diversos estudios han demostrado que el someter a los enfermos a pruebas de respiración espontánea diariamente permite identificar a los que están listos para la extubación. Por consiguiente, todos los pacientes intubados con ventilación mecánica habrán de someterse a una valoración diaria del funcionamiento respiratorio. Si la oxigenación se encuentra estable (es decir,  $\text{PaO}_2/\text{fracción de oxígeno inspirado} [\text{fraction of inspired oxygen, Fio}_2] > 200$  y  $\text{PEEP} < 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), están intactos los reflejos respiratorios y la tos, y no se están administrando vasopresores o sedantes, el paciente ha pasado la prueba de detección sistemática y se someterá a un ensayo de respiración espontánea. Este intento consiste en un periodo de respiración a través de una cánula endotraqueal sin apoyo del respirador [tanto por presión positiva continua de las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure, CPAP*) de 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  como con un sistema de respiración con tubo en T abierto] durante 30 a 120 min. La prueba de respiración espontánea se declara fallida y se suspende si ocurre *alguno* de los siguientes datos: 1) frecuencia respiratoria  $> 35/\text{min}$  durante  $> 5 \text{ min}$ , 2) saturación de O<sub>2</sub> de  $< 90\%$ , 3) frecuencia cardíaca  $> 140/\text{min}$  o un aumento o disminución de 20% respecto del valor de referencia, 4) tensión arterial sistólica de  $< 90$  o de  $> 180 \text{ mmHg}$ , 5) aumento de la ansiedad o la diaforesis. Si al final de la prueba de respiración espontánea, el cociente de frecuencia respiratoria y volumen corriente en litros ( $\text{f/V}_1$ ) es de  $< 105$ , se podrá extubar al paciente. Tales enfoques a la atención al paciente basados en protocolo pueden tener una repercusión importante en la duración de la ventilación mecánica y la duración del ingreso en la unidad de cuidados intensivos. A pesar de tal enfoque cuidadoso para apartar al paciente de la ventilación mecánica, hasta 10% de los enfermos presentan dificultad respiratoria tras la extubación y pueden requerir reanudación de la ventilación mecánica. Muchos de estos pacientes necesitarán reintubación. Un estudio reciente sugirió que el empleo de la ventilación incurranta en sujetos en quienes fracasó la extubación se acompaña de peores resultados en comparación con la reintubación inmediata.

Los individuos conectados a un ventilador mecánico a menudo necesitan sedantes y analgésicos. Muchos de los pacientes unidos al ventilador sufren dolor, que puede ser desencadenado por la presencia de la sonda endotraqueal y la aspiración por ella. Sobre tal base es de extraordinaria importancia la eliminación temprana e intensiva del dolor. Los opiáceos son los agentes fundamentales para lograr la analgesia en los individuos ventilados mecánicamente. Una vez asegurado el control apropiado del dolor, entre las indicaciones adicionales para sedar a estos pacientes están: ansiolisis, tratamiento de la disnea subjetiva; psicosis; facilitar la asistencia de enfermería; disminuir la hiperactividad del sistema autónomo que puede desencadenar la isquemia del miocardio y aminorar el consumo global de oxígeno (VQ.).

A veces hay que usar agentes de bloqueo neuromuscular para facilitar la ventilación mecánica en individuos con asincronía notable con el ventilador a pesar de una sedación óptima. El empleo de los agentes de bloqueo comentados puede originar debilidad prolongada, una miopatía denominada *síndrome posparálítico*. En consecuencia, la práctica habitual consiste en usar los agentes en cuestión como último recurso, cuando con la sedación intensiva no se logra la sincronía entre el paciente y el ventilador. Los agentes de bloqueo señalados originan parálisis farmacológica sin alterar el estado psíquico, razón por la cual es indispensable producir amnesia inducida por sedantes cuando se administran los agentes antes mencionados.

La amnesia se puede obtener con bastante seguridad con el uso de benzodiazepinas, el lorazepam o el midazolam o con el propofol, anestésico intravenoso. Fuera del marco de la parálisis farmacológica, son pocos los datos que

refuerzan la idea de que es indispensable la amnesia en todos los individuos que necesitan intubación y ventilación mecánica. En personas en estado crítico se pueden acumular los sedantes y los opiáceos administrados por largo tiempo, porque hay función deficiente del hígado y de los riñones. La estrategia basada en protocolos para sedar a sujetos mecánicamente ventilados, con interrupción diaria del uso de sedantes por goteo, evita la acumulación excesiva de fármacos y acorta el lapso de la ventilación mecánica y la permanencia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos.

## **INSUFICIENCIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Y SISTEMAS**

El síndrome recién mencionado constituye un problema frecuente en las enfermedades críticas. Se define por la presencia simultánea de disfunciones fisiológicas, insuficiencia de dos órganos o más, o los dos factores en conjunto. De manera típica, todo lo anterior se observa en casos de septicemia grave, choque de cualquier tipo, cuadros inflamatorios graves como las pancreatitis y traumatismos. La insuficiencia de múltiples órganos y sistemas aparece a menudo en la ICU y constituye un testimonio de la capacidad actual de estabilizar y apoyar a un solo órgano insuficiente. La posibilidad de tratar la insuficiencia de un solo órgano de manera intensa (como sería el caso de ventilación mecánica en la insuficiencia respiratoria, o el reemplazo renal en la insuficiencia renal aguda) ha disminuido enormemente las cifras de mortalidad temprana en enfermedades críticas. En contados casos, el individuo en estado crítico muere en las etapas iniciales de la reanimación, y como consecuencia, muchos fallecen por la enfermedad crítica en etapas ulteriores de su permanencia en ICU, una vez estabilizado el problema inicial.

Hay controversia respecto a las definiciones específicas de insuficiencia de órganos, pero son válidos algunos principios generales que rigen al síndrome de insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. En primer lugar, la insuficiencia mencionada, sea cual sea la forma en que se la defina, debe persistir más allá de 24 h. En segundo lugar, aumenta el peligro de muerte conforme el individuo comienza a mostrar insuficiencias de otros órganos. En tercer lugar, el pronóstico empeora con la mayor duración de la insuficiencia de órganos. Las observaciones continúan vigentes en diversos medios de cuidados intensivos (médicos y quirúrgicos). El síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS) es la base común de la insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. A pesar de que la infección es causa frecuente del síndrome mencionado, algunos desencadenantes "estériles", como las pancreatitis, los traumatismos y las quemaduras, suelen ser el punto de partida de la insuficiencia múltiple comentada.

## **VIGILANCIA SERIADA EN ICU**

Las insuficiencias respiratoria y circulatoria surgen a menudo en personas en estado crítico, razón por la cual se emprende a menudo en la ICU la vigilancia seriada de los aparatos respiratorio y cardiovascular. Una maniobra habitual en las enfermedades muy graves es la evaluación del intercambio de gases respiratorios. El patrón de oro sigue siendo el análisis de gases en sangre arterial, en que se miden directamente pH, presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono y saturación de oxígeno. Con este análisis es posible evaluar de modo directo las dos funciones principales de los pulmones, que son la oxigenación de sangre arterial y la eliminación de CO<sub>2</sub>. Como aspecto importante se puede conocer el pH de la sangre, que tiene un efecto importantísimo en el impulso ventilatorio, por obtención de muestras de sangre arterial. Las maniobras de muestreo de la sangre suelen ser inocuas, aunque pueden ser dolorosas y no siempre aportan datos ininterrumpidos y en forma sistemática a los clínicos. Ante las limitaciones comentadas, en las unidades de cuidado intensivo suelen utilizarse métodos incriptos para la vigilancia seriada de la función respiratoria.

## **OXIMETRÍA DE PULSOS**

La oximetría constituye el método incripto más utilizado para vigilar la función respiratoria. La técnica en cuestión se basa en las diferencias en las propiedades absorbentes de la hemoglobina oxigenada y de la desoxigenada. La oxihemoglobina, en longitudes de onda de 660 nm, refleja la luz con mayor eficacia que la desoxihemoglobina, en tanto que ocurre el fenómeno contrario con el espectro infrarrojo (940 nm). El óxímetro de pulsos hace pasar las dos longitudes de onda de la luz a través de un dedo con riego sanguíneo (como los de la mano) y registra la intensidad relativa de la transmisión lumínica con las dos longitudes de onda. De esta manera es posible obtener por cálculo el porcentaje relativo de oxihemoglobina. Las pulsaciones arteriales originan cambios fásicos de la intensidad de la luz transmitida, razón por la cual el óxímetro de pulsos está diseñado para detectar sólo la luz de intensidades alternantes y ello permite diferenciar las saturaciones de la sangre arterial y venosa.

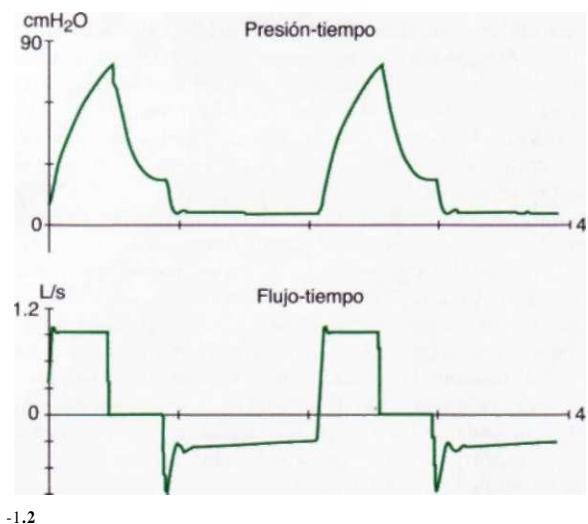
**Mecánica del aparato respiratorio.** Se mide durante la ventilación mecánica (cap. 263). Cuando se usan modalidades de ventilación controladas por vo-

lumen, es posible medir fácilmente las presiones concomitantes de las vías respiratorias. La presión máxima de dichas vías se origina en dos variables: la resistencia de vías respiratorias y la distensibilidad del aparato respiratorio. Al final de la inspiración, el flujo en esta fase se interrumpe transitoriamente; dicha pausa teleinspiratoria (*presión estable o en meseta*) es una medición estática y en ella influye sólo la distensibilidad del aparato respiratorio y no la resistencia de las vías respiratorias. Por tanto, durante la ventilación controlada por volumen, la diferencia entre las presiones máxima (resistencia de vías respiratorias + distensibilidad del aparato respiratorio) y meseta (distensibilidad sola del aparato respiratorio) permite una evaluación cuantitativa de la resistencia de las vías comentadas. Sobre tal base, durante la ventilación controlada por volumen, el paciente que presenta incrementos en la resistencia de vías respiratorias (como el asmático) muestra de manera típica mayores presiones máximas de dichas vías y también un gradiente anormalmente alto entre las presiones máxima y en meseta (por lo regular mayor de 15 cmH<sub>2</sub>O). La distensibilidad del sistema respiratorio se define por el cambio en la presión del sistema respiratorio por unidad de cambio en el volumen.

El sistema respiratorio puede dividirse también en dos componentes: los pulmones y la pared torácica. En condiciones normales, la distensibilidad del sistema respiratorio es alrededor de 100 ml/cmH<sub>2</sub>O. Los procesos fisiopatológicos como los derrames pleurales, el neumotorax o el aumento en el perímetro abdominal a causa de ascitis u obesidad reducen la distensibilidad de la pared torácica. La distensibilidad pulmonar se ve reducida en caso de neumonía, edema pulmonar por cualquier causa o auto-PEEP. Por consiguiente, es típico que los pacientes con anomalías en la distensibilidad del sistema respiratorio (pulmones o pared torácica, o ambos a la vez) presenten elevación en las presiones respiratorias pico y en meseta pero un gradiente normal entre estas dos presiones respiratorias. La auto-PEEP se presenta cuando es insuficiente el tiempo para vaciar los alvéolos antes del siguiente ciclo inspiratorio. Puesto que los alvéolos no se han descomprimido por completo, la presión alveolar se mantiene positiva al final de la exhalación (capacidad residual funcional). Este fenómeno ocurre más a menudo debido a la estenosis crítica de las vías respiratorias distales en procesos patológicos como asma y neumopatía obstructiva crónica. La auto-PEEP con la sobredistensión alveolar resultante puede ocasionar disminución en la distensibilidad pulmonar, lo que se refleja en un aumento anormal en las presiones respiratorias de meseta. Los respiradores mecánicos modernos permiten visualizar las cifras de presión y flujo durante los ciclos respiratorios, lo cual permite detectar problemas como asincronía entre el paciente y el ventilador, obstrucción del flujo de aire y auto-PEEP (fig. 261-4).

## **ESTADO DE LA CIRCULACIÓN**

Los aparatos de vigilancia para conocer el estado circulatorio de los sujetos en estado crítico se usan a menudo en las ICUs. Uno de los dispositivos más empleados es el catéter en la arteria pulmonar, conocido también como el catéter de la mitad derecha del corazón, o de Swan-Ganz. El tubo en cuestión fue diseñado originalmente como una herramienta para orientar el tratamiento en caso de infarto agudo del miocardio, pero se usa en las ICUs para evaluar



**FIGURA 261-4. Aumento de la resistencia de las vías respiratorias con auto-PEEP.** El trazado superior (presión respiratoria en función del tiempo) demuestra una gran diferencia entre la presión respiratoria máxima (80 cmH<sub>2</sub>O) y la presión respiratoria en meseta (20 cmH<sub>2</sub>O). El trazado inferior (flujo en función del tiempo) demuestra el flujo de aire durante toda la exhalación (que se refleja por el trazado de flujo en la porción negativa de la abscisa) que persiste hasta el siguiente esfuerzo inspiratorio.

y tratar otros trastornos como ARDS, choque séptico, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal aguda. Nunca se ha validado su utilidad como instrumento que genere disminución de la morbilidad y la mortalidad. En realidad, a pesar de los múltiples estudios prospectivos, no se ha informado sobre alguna ventaja relacionada respecto a la mortalidad o la morbilidad con el empleo del catéter en la arteria pulmonar en algún contexto.

Los catéteres en la arteria pulmonar permiten la vigilancia seriada, pero son penetrantes y a veces generan diversas complicaciones. El catéter es introducido en una vena central, por lo cual surgen todas las complicaciones propias de tal técnica; comprenden infecciones por el catéter en la vena mencionada, neumotorax, punción arterial con canulación o sin ella, hemorragia, embolia gaseosa, trombosis venosa y embolia por el catéter. La introducción del catéter en la arteria pulmonar también conlleva diversos riesgos como disritmias, bloqueo y perforación cardíacos y fragmentación del globo. Una vez colocado el catéter pueden surgir infarto pulmonar, rotura de la arteria pulmonar e insuficiencia de la válvula pulmonar. Por fortuna, casi todas las complicaciones mencionadas son muy raras. De hecho, la interpretación errónea de datos derivados de los catéteres venoso central y de la arteria pulmonar son la "complicación" más frecuente que se observa con estos monitores. Las determinaciones de la presión en diversas cavidades cardíacas requieren la nivelación cuidadosa del transductor de presión en cero con relación a la presión atmosférica. Además, el transductor también debe encontrarse en el mismo nivel que la cámara cardíaca cuya presión se va a medir. Si el transductor se encuentra más arriba o más abajo varios centímetros, el valor registrado puede ser muy inexacto.

Se obtendrán determinaciones de la presión auricular al final de la exhalación cuando no haya movimiento de aire de entrada o de salida del tórax. Durante este periodo, con los pulmones en capacidad residual funcional (cesación del flujo de gas), el flujo de gas que entra o sale del tórax no puede complicar las determinaciones de la presión auricular. Muchos pacientes en estado crítico con dificultad respiratoria nunca llegan al grado en que cese el flujo de aire intratorácico y extratorácico, y respiran en cambio con movimientos inspiratorios y exhalatorios continuos. En estos casos, es difícil medir con precisión la presión auricular. La imposibilidad para reconocer esta limitación da por resultado que se dependa de datos inexactos obtenidos del catéter venoso central o de la arteria pulmonar. De hecho, algunos estudios han demostrado que muchos clínicos no pueden obtener e interpretar datos de tales catéteres con precisión. Por consiguiente, al parecer no está indicado el empleo sistemático del cateterismo de la arteria pulmonar como una medida para vigilar el estado circulatorio en la mayoría de los pacientes en estado crítico.

El aporte de oxígeno (Q<sub>O<sub>2</sub></sub>) es una función del CO y del contenido de O<sub>2</sub> en la sangre arterial (Cao<sub>2</sub>). El Cao<sub>2</sub> está determinado por la concentración de hemoglobina, la saturación de hemoglobina en sangre arterial y el oxígeno disuelto no unido a la hemoglobina. En adultos normales:

$$\begin{aligned} Q_{O_2} &= 50 \text{ dl/min} \times [1.39 \times 15 \text{ g}/100 \text{ ml} (\text{concentración de hemoglobina}) \\ &\quad \times 1.0 (\% \text{ de saturación de hemoglobina}) + 0.0031 \times 100 (\text{Pa}_{O_2})] \\ &= 50 \text{ dl/min} (\text{CO}) \times 21.16 \text{ ml de O}_2 \times 100 \text{ ml de sangre (Cao}_2) \\ &= 1.058 \text{ ml de O}_2 \text{ por minuto} \end{aligned}$$

Resulta evidente que la mayor parte del oxígeno que llega a los tejidos está unido a la hemoglobina y que el oxígeno disuelto (Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>) contribuye muy escasamente al contenido de oxígeno en la sangre arterial o al aporte de oxígeno. En condiciones normales, el contenido de O<sub>2</sub> en sangre venosa mixta (Cv<sub>O<sub>2</sub></sub>) es de 15.95 ml de O<sub>2</sub> por 100 ml de sangre, ya que la sangre venosa mixta tiene una saturación de 75%. Por tanto, el cociente de extracción de tejido normal para el oxígeno es de Cao<sub>2</sub> - Cv<sub>O<sub>2</sub></sub>/Cao<sub>2</sub> (21.16 - 15.95/21.16) o aproximadamente 25%. Un catéter en la arteria pulmonar permite determinaciones de aporte de O<sub>2</sub> y del cociente de extracción de oxígeno.

La saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta permite valorar el riesgo hístico global. La disminución de la saturación comentada puede provenir de situaciones como insuficiencia del gasto cardíaco, disminución de la concentración de hemoglobina, merma de la saturación de O<sub>2</sub> arterial o de los tres factores de consumo. El consumo anormalmente alto de oxígeno (VQ<sub>O<sub>2</sub></sub>) hará que disminuya la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta si no aumenta concomitantemente el aporte de dicho gas. El incremento anormal en el VQ<sub>O<sub>2</sub></sub> por los tejidos periféricos se debe a múltiples problemas como fiebre, agitación, escalofríos o tirotoxicosis.

## PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE ENFERMEDADES CRÍTICAS

**Sepsis en la unidad de cuidados de enfermos en estado crítico.** (Véase también cap. 265.) La septicemia (sepsis) constituye un problema grave en la atención de las personas en estado crítico. Es la causa principal de fallecimiento en ICU no coronarias en Estados Unidos. Las estimaciones actuales sugieren que cada año afecta a más de 750 000 pacientes y cabe esperar que la cifra

en cuestión aumente conforme la población en general siga envejeciendo y probablemente solicite atención médica un porcentaje mayor de personas vulnerables a la infección.

Muchas intervenciones terapéuticas en las ICU son penetrantes y predisponen a los enfermos a las complicaciones infecciosas; las intervenciones en cuestión incluyen intubación endotraqueal, colocación de catéteres a permanencia en vasos, sondas por vía nasal para alimentación enteral, sondas transuretrales en vejiga y otros tubos, catéteres o sondas colocados en cavidades corporales estériles (como serían el tubo de toracostomía y las sondas percutáneas para drenaje intraabdominal). Cuanto más tiempo estén los dispositivos mencionados en su sitio, mayor propensión habrá a que surjan infecciones. Por ejemplo, la neumonía vinculada con el uso de un ventilador guarda relación neta con la duración de la intubación y la ventilación mecánica; por la razón comentada, un aspecto importante de las medidas preventivas es la extracción oportuna de los dispositivos penetrantes tan pronto ya no sean necesarios. En la ICU es frecuente que proliferen microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

Un aspecto trascendental de los cuidados de sujetos en estado crítico es erradicar las infecciones en la ICU. Estrategias eficaces pero no utilizadas en su debida magnitud son algunas sencillas como el lavado frecuente de las manos. Otra estrategia utilizada a menudo en la unidad de cuidados intensivos es el aislamiento protector de los individuos colonizados o infectados por microorganismos farmacorresistentes. Otra de las medidas por emprender sería el uso de catéteres vasculares recubiertos de antibióticos o sondas endotraqueales, con portales especializados de aspiración por encima del manguito para disminuir la acumulación y la broncoaspiración de secreciones en la boca, aunque con su uso se han señalado grados variables de eficacia. Los programas de vigilancia que se destinan a corroborar el cumplimiento de las prácticas para desterrar infecciones, como las descritas, pueden disminuir la frecuencia de infecciones nosocomiales.

**Trombosis venosa profunda (DVT).** Todos los enfermos atendidos en ICU están expuestos al gran peligro de las complicaciones comentadas, por la tendencia que muestran a la inmovilidad. En consecuencia, todos ellos deben recibir alguna forma de profilaxis contra la trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis, DVT*). Las medidas preventivas que se utilizan con más frecuencia son las inyecciones subcutáneas de heparina en dosis bajas y los dispositivos de compresión sucesiva para las extremidades inferiores. Los estudios de observación refieren una frecuencia alarmante en la presentación de trombosis venosa profunda pese al empleo de estos esquemas profilácticos estándar. La profilaxis con heparina puede ocasionar trombocitopenia inducida por heparina (*heparin-induced thrombocytopenia, HIT*), otra complicación intrahospitalaria relativamente común en pacientes con enfermedades críticas.

Las heparinas de bajo peso molecular, como la enoxaparina, son más eficaces que la heparina no fraccionada para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con riesgo elevado, como los que se someten a intervenciones ortopédicas, y tienen una menor frecuencia de HIT. El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, es incluso más eficaz que la enoxaparina en pacientes ortopédicos con riesgo elevado.

**Úlceras gastrointestinales agudas.** Las medidas profilácticas contra las úlceras mencionadas se efectúan a menudo en casi todas las ICU. En forma típica, se usan antagonistas de los receptores histamínicos-2. Los datos disponibles sugieren que los sujetos de alto riesgo, como los que están con coagulopatía, en choque o en insuficiencia respiratoria y que necesitan de la ventilación mecánica, se benefician de las medidas preventivas comentadas.

**Nutrición y control de la glucemia.** Éstos son aspectos importantes en los pacientes con enfermedades críticas que pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria, alteraciones en la cicatrización de la herida y respuesta inmunológica disfuncional. La alimentación enteral en las primeras etapas es razonable, aunque no se dispone de datos que sugieran que esto mejore el pronóstico para el paciente en sí. Ciertamente, la alimentación enteral, si es posible, es preferible a la nutrición parenteral, la cual se acompaña de múltiples complicaciones entre las que se incluyen hiperglucemias, esteatosis hepática, colestitasis y sepsis. Además de esto, la alimentación enteral previene la translocación bacteriana a través de la mucosa intestinal. La insulinoterapia intensiva para normalizar la glucemia conlleva una mejor sobrevida en los pacientes quirúrgicos ingresados en la unidad de cuidados intensivos.

**Debilidad adquirida en la ICU.** Ésta a menudo se presenta en pacientes que sobreviven a enfermedades críticas. Es muy común en los enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, sepsis o ambos trastornos a la vez. Se han descrito tanto neuropatías como miopatías, más a menudo des-

pues de aproximadamente una semana en la ICU. No están bien dilucidados los mecanismos inherentes a los síndromes de debilidad adquirida en la ICU. La insulinoterapia intensiva reduce la polineuropatía que ocurre en la enfermedad crítica. Aparte de esto, no se han descrito medidas preventivas contra esta complicación de las enfermedades críticas.

**Anemia.** Se trata de un problema común en pacientes con enfermedades críticas. Los estudios han demostrado que la gran mayoría de los enfermos ingresados en la ICU presentan anemia. Asimismo, la mayoría padecen anemia por inflamación crónica. La flebotomía contribuye en grado importante a este problema en los individuos ingresados en la ICU. Algunos estudios han demostrado que las concentraciones de eritropoyetina experimentan una reducción inadecuada en la mayoría de los enfermos de la ICU y que la administración exógena de eritropoyetina disminuye los requerimientos de transfusión en la ICU. La concentración de hemoglobina que representa una indicación para la transfusión en pacientes con enfermedades críticas por mucho tiempo ha sido una cuestión controvertible. En un estudio multicéntrico a gran escala en el que participaron pacientes de muy diferentes servicios de unidad de cuidados intensivos, se cuestionó la noción convencional de que se requiere una concentración de hemoglobina de 100 g/L (10 g/100 ml) en pacientes con enfermedades críticas. La transfusión de eritrocitos se acompaña de alteraciones en la función inmunitaria y de un mayor riesgo de infecciones, lo mismo que de lesiones pulmonares agudas y sobrecarga de volumen, todo lo cual explica los datos observados en este estudio. Una estrategia de transfusión conservadora sería la norma en el tratamiento de pacientes con enfermedades críticas que no tienen hemorragia activa.

**Insuficiencia renal aguda.** (Véase también el cap. 273.) La complicación en cuestión surge en un porcentaje relevante de individuos en estado crítico. La causa más común es la necrosis tubular aguda, desencadenada a menudo por la deficiencia de riego sanguíneo, por la presencia de agentes nefrotóxicos o por ambos factores. En la actualidad no se cuenta con agentes farmacológicos para evitar la lesión de los riñones en los cuadros críticos. Un estudio reciente demostró convincentemente que la dopamina en dosis pequeñas *no* protegía de la lesión aguda a los riñones.

## **DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN SUJETOS EN ESTADO CRÍTICO**

La disfunción neurológica es frecuente en los individuos en estado crítico.

**Estados confusionales (delirio).** (Véanse también caps. 26 y 268.) Los estados en cuestión se definen por: 1) comienzo agudo de cambios o fluctuaciones del estado psíquico; 2) falta de atención; 3) desorganización de las ideas, y 4) alteración del nivel de conciencia (es decir, diferente del estado de alerta). Se ha informado que ocurren cuadros confusionales en más de 80% de los individuos de una cohorte de pacientes internados en ICU. Se cuenta con un método rápido (*The Confusion Assessment Method* [CAM]) validado para investigar la presencia de estados confusionales en las personas en estado crítico. En la valoración en cuestión se pide a los enfermos que contesten preguntas sencillas y realicen tareas simples que la enfermera puede completar en unos 2 min. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de los cuadros confusionales del paciente de ICU son múltiples y comprenden infecciones de diversos tipos (incluida la septicemia), fármacos (sedantes y analgésicos), abstinencia de fármacos, perturbaciones metabólicas y de electrólitos, cuadros patológicos intracraneales (como el accidente apoplético y la hemorragia intracraneal), convulsiones, hipoxia, crisis hipertensivas, choque e hipovitaminosis (en particular de tiamina).

**Lesión cerebral anóxica.** (Véase también cap. 269.) El cuadro mencionado es frecuente después de un paro cardíaco y suele originar lesión grave y permanente del encéfalo en los enfermos reanimados después de tal problema. Se ha demostrado mejoría en el pronóstico neurológico con el enfriamiento activo de los enfermos después del paro cardíaco mencionado. Por la razón señalada, todo individuo que sea llevado a ICU después de sufrir un paro circulatorio por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular asfígmica debe ser enfriado activamente por medio de mantas de enfriamiento y compresas heladas hasta alcanzar una temperatura central de 32 a 34 grados centígrados.

**Accidente apoplético.** (Véase también el cap. 364.) El accidente mencionado es causa frecuente de trastornos neurológicos muy graves. La hipertensión debe ser corregida con gran cuidado, porque cualquier disminución repentina de la presión arterial puede acompañarse de agravamiento de la isquemia y de la lesión encefálica. El accidente isquémico agudo tratado con activador de plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator*, tPA) tendrá un mejor pronóstico neurológico si el tratamiento se emprende en un plazo de 3 h de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la cifra de mortalidad no mejoró cuando se compararon tPA y placebo, a pesar de la mejoría en los resultados neurológicos, y la fre-

cuencia de hemorragia cerebral es bastante mayor en los individuos que reciben tPA. Si se usa tPA después de 3 h del comienzo de los síntomas, no se obtendrá beneficio terapéutico alguno. No se ha demostrado convincentemente que la heparina mejore los resultados en los sujetos con accidente isquémico agudo.

**Hemorragia subaracnoidea.** (Véase también cap. 364.) La hemorragia en cuestión puede ser consecuencia de la rotura de un aneurisma y suele complicarse por espasmo de los vasos cerebrales, nueva hemorragia e hidrocefalia. El espasmo vascular se detecta por medio de Doppler transcraneal o angiografía cerebral; se trata de manera típica con la nimodipina, un bloqueador de canales del calcio, por medio de la administración intensiva de soluciones intravenosas y con medidas orientadas a incrementar la presión arterial, típicamente con fármacos vasoactivos como la fenilefrina. Se utilizan las soluciones intravenosas y los productos vasoactivos (terapia hipervolémica hipertensiva) para corregir el espasmo de los vasos cerebrales. Se ha recomendado la colocación de clips de los aneurismas, como método quirúrgico temprano para evitar las complicaciones propias de las nuevas hemorragias. La hidrocefalia, que es prevista por lo común por un menor nivel de conciencia, obliga a veces a drenaje por ventriculostomía.

**Estado epiléptico.** (Véase también cap. 363.) La actividad convulsiva recurrente o incesante constituye una urgencia médica. Se necesita interrumpirla para evitar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. El lorazepam es la benzodiazepina más eficaz para combatir el estado epiléptico y es el fármaco más indicado para controlar de manera inmediata el cuadro convulsivo. Deben administrarse junto con ella fenilhidantoína o fosfofenilhidantoína, porque el lorazepam tiene una semivida breve. Habrá que reservar otros fármacos, como la gabapentina, la carbamazepina y el fenobarbital, para personas con contraindicaciones para el uso de fenilhidantoína (como alergia o embarazo) o persistencia de las convulsiones a pesar del uso de este último barbitúrico.

**Muerte cerebral.** (Véase también cap. 269.) Los individuos en estado crítico por lo común fallecen cuando se interrumpen las funciones circulatoria y respiratoria con carácter irreversible, pero también puede corroborarse el diagnóstico de muerte al cesar de manera irreversible las funciones del encéfalo en su totalidad, que incluye el tallo encefálico, aun cuando las funciones circulatoria y respiratoria permanezcan intactas por uso de medios artificiales para conservar la vida. El individuo debe presentar ausencia de la función cerebral (falta de respuesta a todos los estímulos externos) y de las funciones del tallo encefálico [como falta de reactividad pupilar, ausencia de movimientos oculares al girar la cabeza o al lavar con agua helada los conductos auditivos, prueba positiva de apnea (no hay impulso para la respiración)]. La ausencia de función encefálica debe tener una causa establecida y ser permanente, sin posibilidad de recuperación (es decir, es necesario confirmar que no participan en estos casos el efecto de sedantes, la hipotermia, la hipoxemia, la parálisis neuromuscular o la hipotensión profunda). Si no hay certeza en cuanto a la causa del coma habrá que realizar estudios de la corriente sanguínea cerebral y electroencefalografía.

## **DECISIONES PARA INTERRUMPIR Y PARA NO EMPRENDER ATENCIÓN MÉDICA** (véase también cap. 11)

En las ICU, muy a menudo se toman decisiones para interrumpir o no emprender medidas asistenciales. En Estados Unidos, el *Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine* publicó una declaración de consenso en el sentido de que será éticamente acertado y racional interrumpir o no emprender medidas de asistencia si el paciente o un tercero (representante) plantea tal solicitud, o no se alcanzan, según el médico, los objetivos del tratamiento. Está justificado utilizar todos los tratamientos médicos con arreglo a los beneficios de ellos esperados, pero la pérdida de tal esperanza justifica el acto de interrumpir o no emprender el tratamiento en cuestión. El acto de no emprender medidas asistenciales es fundamentalmente semejante al de interrumpirlas. La estipulación básica derivada del señalamiento del grupo de trabajo es que es necesario respetar los deseos del paciente informado en cuanto a tratamientos para conservar la vida. Como elemento implícito de tal declaración está la necesidad de que el paciente reciba información completa y exacta respecto a la factibilidad y los resultados previstos de los diversos tratamientos.

Es responsabilidad del médico y de otros profesionales asistenciales informar al enfermo, a terceros (o a ambos) encargados de decidir. En caso de que el paciente o su representante pretendan que se practiquen tratamientos que a juicio del médico tratante son inútiles, este último no estará obligado sobre bases éticas a emprender dichas terapéuticas. Más bien habrá que hacer arreglos para llevar al enfermo a que lo atienda otro profesional asistencial. Los profesionales de la atención de enfermos en estado crítico deben reunirse en forma regular con sus pacientes, sus representantes o ambos, para dialogar acerca del pronóstico cuando se piense en cualquiera de las dos posibilidades comentadas. Después de un consenso entre los prestadores de servicio en cuanto a

interrumpir o no emprender medidas de asistencia, esta decisión deberá exponerse al paciente, a su representante o a ambos. Si se ha llegado a la decisión de interrumpir o no emprender un tratamiento, deberá prestarse una atención minuciosa e intensiva a la necesidad de analgésicos y ansiolíticos. Para alcanzar estos objetivos se usan en forma típica opiáceos y benzodiazepinas.

## LECTURAS ADICIONALES

- ABRAHAM E et al: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 353:1332, 2005
- COOK DJ et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33:1565, 2005
- ESTEBAN A et al: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 350:2452, 2004
- SHAH MR et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294:1664, 2005

# 262 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), llamado también síndrome de dificultad respiratoria o síndrome apneico, es un cuadro clínico de disnea intensa de comienzo rápido, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos que culminan en insuficiencia respiratoria. El ARDS es causado por la lesión difusa en los pulmones, proveniente de muchos trastornos médicos y quirúrgicos subyacentes. La lesión del pulmón puede ser directa, como sería la ocurrida al inhalar gases tóxicos, o indirecta, como en la septicemia (cuadro 262-1). El cuadro clínico del ARDS se expone en el cuadro 262-2. La lesión aguda del pulmón (*acute lung injury*, ALI) es un trastorno menos grave, pero tiene la posibilidad de agravarse y transformarse en ARDS (cuadro 262-2). La razón  $\text{Pa}_\text{O}_2/\text{FiO}_2$  (fracción inspirada de  $O_2$ )  $<200 \text{ mmHg}$  es un dato característico de ARDS, en tanto que la razón  $\text{Pao}_2/\text{FiO}_2$  entre 200 y 300 identifica a personas con ALI que posiblemente obtengan beneficio de las medidas intensivas.

Se ha calculado que la incidencia anual de ALI y ARDS en Estados Unidos es hasta de 80 casos por 100 000 y 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. En promedio, 10% de todas las personas internadas en unidades de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) tienen insuficiencia respiratoria aguda y 20% de ese grupo de pacientes (aproximadamente) cumplen los criterios de ALI o síndrome apneico agudo.

## CAUSAS

Muchas enfermedades médicas y quirúrgicas han sido vinculadas con la aparición de ALI y ARDS, pero muchos de los casos (más de 80%) han sido causados por un número relativamente pequeño de trastornos clínicos, en particular el síndrome de sepsis grave, la neumonía bacteriana (en promedio, 40 a 50%) o ambos trastornos, traumatismos, transfusiones múltiples, broncoaspiración de contenido gástrico y sobredosis de fármacos. En sujetos con traumatismos, los cuadros quirúrgicos señalados con mayor frecuencia en el ARDS han sido contusión pulmonar, fracturas de múltiples huesos y traumatismos de la pared torácica o tórax flácido, en tanto que son causas más bien raras el traumatismo

**CUADRO 262-1 TRASTORNOS CLÍNICOS QUE SUELEN VINCULARSE CON ARDS**

Lesión pulmonar directa	Lesión indirecta
Neumonía	Sepsis
Broncoaspiración del contenido estomacal	Traumatismo grave
Contusión pulmonar	Fracturas de varios huesos
Ahogamiento casi consumado	Tórax flácido
Lesión por inhalación de tóxicos	Traumatismo craneoencefálico
	Quemaduras
	Transfusiones múltiples
	Sobredosis de fármacos
	Pancreatitis
	Estado ulterior a la circulación extracorpóral

**TASK FORCE ON ETHICS OF THE SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE:** Consensus report on the ethics of forgoing life-sustaining treatments in the critically ill. *Crit Care Med* 18:1424, 1990

**THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK:** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301, 2000

**THE HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP:** Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549, 2002

**THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) CLINICAL TRIALS NETWORK:** Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564, 2006

**VAN DEN BERGHE G et al:** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449, 2006

**CUADRO 262-2 CRITERIOS PARA DIAGNOSTICAR ALI Y ARDS**

Oxigenación	Comienzo	Signos en la radiografía de tórax	Ausencia de hipertensión de aurícula izquierda
<b>ALI:</b> $\text{Pao}_2/\text{FiO}_2 <300 \text{ mmHg}$	<b>Agudo</b>	<b>Infiltrados alveolares intersticiales bilaterales</b>	<b>PCWP&lt;18mmHg o ningún signo clínico de mayor tensión en aurícula izquierda</b>
<b>ARDS:</b> $\text{Pa}_{\text{a}}/\text{FiO}_2 <200 \text{ mmHg}$			

*Nota: ALI, lesión pulmonar aguda; ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda; Pac, presión parcial de  $O_2$  arterial; Flo, fracción inspirada de  $O_2$ ; PCWP presión de enclavamiento pulmonar (pulmonary capillary wedge pressure).*

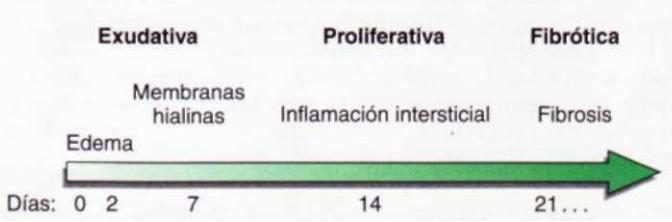
craneoencefálico, el ahogamiento casi consumado, la inhalación de tóxicos y las quemaduras. Los riesgos de que surja un ARDS aumentan en personas que tienen más de un trastorno médico o quirúrgico predisponente; por ejemplo, el riesgo del síndrome de dificultad respiratoria aumenta de 25% en sujetos con traumatismos graves a 56% en personas con traumatismo y sepsis.

Se ha intentado vincular a otras variables clínicas con la aparición de ARDS; éstas incluyen senectud, abuso de alcohol por largo tiempo, acidosis metabólica y gravedad de enfermedades críticas. Los individuos traumatizados con una puntuación de APACHE II (evaluación funcional aguda y crónica de la salud [*acute physiology and chronic health evaluation*]) de 16 puntos o más (cap. 261) tienen un peligro 2.5 veces mayor de desarrollar ARDS y aquellos con una puntuación mayor de 20 muestran una incidencia tres veces mayor de ARDS que quienes tienen puntuaciones de nueve o menos en la evaluación funcional aguda y crónica de la salud (APACHE II).

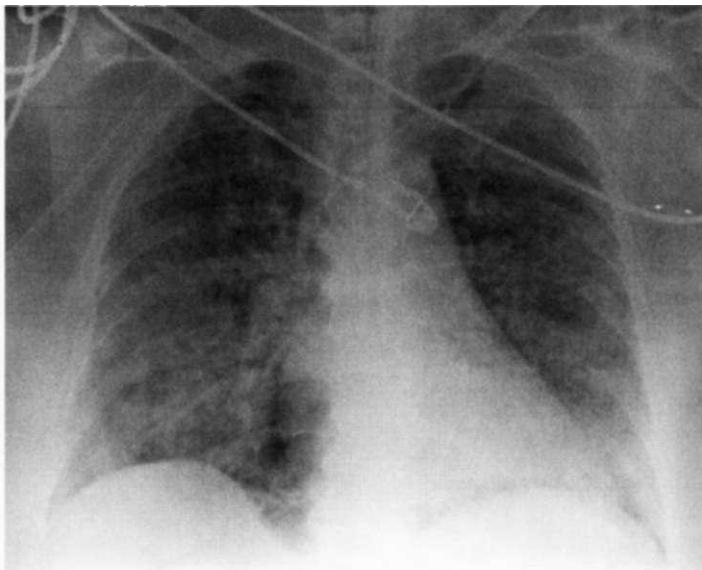
## EVOLUCIÓN CLÍNICA Y ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El curso natural del ARDS se caracteriza por tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica y cada una posee signos clínicos y patológicos característicos (fig. 262-1).

**Fase exudativa.** (Fig. 262-2). En la fase mencionada surge la lesión de las células del endotelio alveolocapilar y de los neumocitos de tipo I (células del



**FIGURA 262-1. Esquema de la evolución cronológica en relación con la aparición y resolución del ARDS.** La fase exudativa tiene como característica notable el edema alveolar temprano y el infiltrado con neutrófilos abundantes en los pulmones, con la formación ulterior de membranas hialinas por daño alveolar difuso. En un plazo de siete días aparece la fase proliferativa, con notable inflamación intersticial y cambios fibróticos tempranos. Unas tres semanas después de la lesión inicial, algunos pacientes comienzan la fase fibrótica, en donde hay fibrosis importante y formación de bulas (vesículas).



**FIGURA 262-2. Radiografía anteroposterior (AP) de tórax representativa de la fase exudativa del ARDS, en donde se observan infiltrados intersticiales y alveolares difusos, difíciles de diferenciar de la insuficiencia del ventrículo izquierdo.**

epitelio alveolar), con lo cual se pierde la barrera alveolar normalmente impermeable a líquidos y macromoléculas. Se acumula en los espacios intersticial y alveolar líquido de edema con abundantes proteínas. En el pulmón, en esta fase aguda se advierten concentraciones notables de citocinas (como las interleucinas 1 y 8 y factor de necrosis tumoral alfa) y mediadores lípidos (como el leucotrieno B<sub>4</sub>). Por reacción a los mediadores proinflamatorios se desplazan los leucocitos (en particular los neutrófilos) al interior del plano intersticial pulmonar y los alvéolos. Además, las proteínas plasmáticas condensadas se "acumulan" en los espacios aéreos, junto con restos celulares y el agente tensioactivo disfuncional para formar espirales de membrana hialina. La lesión de los vasos pulmonares también aparece tempranamente en el ARDS y se advierten obliteración vascular por microtrombos y proliferación fibrocelular (fig. 262-3).

El edema en los alvéolos abarca predominantemente las zonas *en declive* o más inferiores del pulmón, por lo cual disminuye la aireación y se desarrolla atelectasia. El colapso de grandes zonas de la mitad inferior del pulmón reduce extraordinariamente la distensibilidad de dicho órgano. Como consecuencia, aparecen cortocircuitos intrapulmonares e hipoxemia y se intensifica el trabajo de la respiración, todo lo cual culmina en disnea. Las alteraciones fisiopatológicas en los espacios alveolares se ven exacerbadas por la oclusión de vasos muy finos, lo cual hace que disminuya la corriente arterial a las porciones ventiladas de los pulmones, aumente el espacio muerto y surja hipertensión pulmonar. Por tanto, además de la hipoxemia intensa, un signo notable al principio del ARDS es la hipercapnia que es consecuencia de aumento del espacio muerto pulmonar.

La fase exudativa comprende los primeros siete días de la enfermedad después de la exposición a un factor desencadenante de ARDS, y el paciente comienza a mostrar síntomas del aparato respiratorio. Dichas manifestaciones, a pesar de que suelen surgir en un plazo de 12 a 36 h de actuar el elemento nocivo inicial, pueden no hacerlo antes de cinco a siete días. Aparecen disnea, con sensación de respiración superficial y rápida, e incapacidad para captar suficiente aire. La taquipnea y el mayor trabajo de la respiración culminan a menudo en fatiga de músculos respiratorios, y al final, en insuficiencia respiratoria. Las cifras obtenidas de estudios de laboratorio por lo común son inespecíficas y sólo indican predominantemente algún trastorno clínico subyacente. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de opacidades alveolares y en el plano intersticial, que abarcan por lo menos tres cuartas partes de los campos pulmonares (fig. 262-2). Los signos radiográficos mencionados, a pesar de ser característicos de ARDS o ALI, no son específicos y son prácticamente idénticos de los del edema pulmonar cardiogénico (cap. 266). Sin embargo, a diferencia de este último, en la radiografía de tórax del ARDS rara vez se advierten cardiomegalia, derrames pleurales o redistribución vascular pulmonar. La tomografía computadora (computed tomography, CT) de tórax en el ARDS indica heterogeneidad extensa de la afección del pulmón (fig. 262-4).

Las manifestaciones iniciales de ARDS y ALI son inespecíficas y, por tal razón, hay que pensar en otras entidades patológicas. En el diagnóstico diferencial del ARDS, los trastornos que con mayor frecuencia se incluyen son

el edema pulmonar cardiogénico, la neumonía difusa y hemorragia alveolar. Entidades menos frecuentes por considerar comprenden neumopatías intersticiales agudas [como la neumonitis intersticial aguda (cap. 255)], las lesiones inmunitarias agudas [como la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249)], la lesión por toxinas (como la neumonitis posradiación) y el edema pulmonar neurógeno.

**Fase proliferativa.** La fase en cuestión por lo común dura del día siete al 21. Casi todos los enfermos se recuperan en breve plazo y en tal fase quedan "liberados" del ventilador mecánico. A pesar de esa mejoría, muchos aún presentan disnea, taquipnea e hipoxemia. Algunos terminan por mostrar una lesión progresiva de los pulmones y los comienzos de la fibrosis pulmonar durante esta fase proliferativa. En la imagen histológica es común advertir los primeros signos de resolución en esta fase con el comienzo de la reparación pulmonar, la organización de exudados alveolares y un cambio en la identidad de los leucocitos infiltrados, es decir, en lugar de neutrófilos predominan los linfocitos en los pulmones. Como parte del cuadro de reparación hay proliferación de los neumocitos de tipo II en la membrana basal alveolar; estas células epiteliales especializadas sintetizan el nuevo agente tensioactivo y se diferencian y transforman en neumocitos de tipo I. La presencia del péptido de procollágena de tipo III alveolar, que es un marcador de fibrosis pulmonar, caracteriza al curso clínico muy duradero y a una mayor cifra de mortalidad por síndrome de apnea agudo.

**Fase fibrótica.** Muchas personas con ARDS recuperan la función pulmonar de tres a cuatro semanas después de actuar el elemento lesivo en los pulmones, pero inician una fase fibrótica que requiere a veces de apoyo con ventilador mecánico, oxígeno suplementario o ambas medidas por largo tiempo. En lo que toca a la imagen histológica, el edema alveolar y los exudados inflamatorios de fases anteriores se transforman en fibrosis extensa de los conductos y del plano intersticial. La arquitectura de los acinos se altera extraordinariamente y ello ocasiona cambios enfisemátoides, con grandes ampollas. La fibroproliferación de la íntima en la microcirculación pulmonar hace que surjan oclusión vascular e hipertensión pulmonar en forma progresiva. Las consecuencias funcionales incluyen un mayor peligro de neumotorax, disminución de la distensibilidad pulmonar y un mayor espacio muerto de los pulmones. Las personas en esta fase tardía sufren una importante carga de morbilidad excesiva. Los datos de biopsia pulmonar propios de la fibrosis en cualquier fase del ARDS conllevan un incremento de la mortalidad.

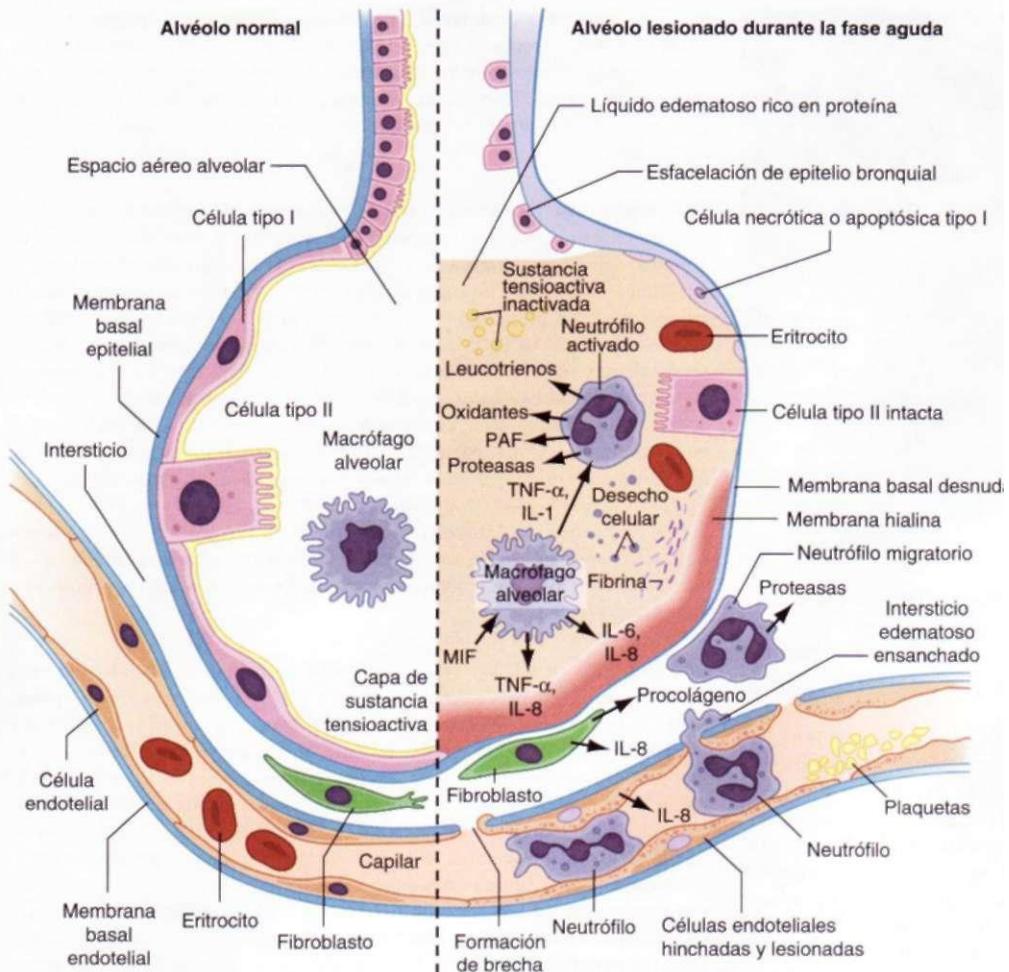
## DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

**PRINCIPIOS GENERALES.** La disminución reciente de las cifras de mortalidad por ARDS/ALI en gran parte ha sido consecuencia de los adelantos generales de la atención de enfermos en estado crítico (cap. 261). Sobre tal base, la asistencia de los pacientes mencionados obliga a prestar atención minuciosa a: 1) la identificación y el tratamiento de cuadros médicos y quirúrgicos primarios (como sepsis, aspiración, traumatismo); 2) reducción al mínimo de procedimientos de diversa índole y sus complicaciones; 3) medidas profilácticas contra la tromboembolia venosa, hemorragia de vías gastrointestinales e infecciones en catéteres en vena central; 4) identificación inmediata de infecciones de tipo nosocomial, y 5) nutrición adecuada.

**MANEJO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.** (Véase también cap. 263.) Los pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda a menudo se fatigan por la mayor carga de la respiración y la hipoxemia progresiva, requiriendo ventilación mecánica como apoyo.

**Lesión pulmonar inducida por el ventilador.** La ventilación mecánica, a pesar de que llega a salvar la vida, también puede agravar una lesión pulmonar. Modelos experimentales han demostrado que la lesión con esas características (por ventilador) al parecer necesita de dos fenómenos: distensión alveolar excesiva y repetida y colapso repetitivo de alvéolos. El ARDS, que se advierte con toda nitidez en la CT de tórax (fig. 262-4), es un cuadro heterogéneo que afecta predominantemente a las zonas *declive* (inferiores) del pulmón, con relativa indemnidad de otras. Dada la diferencia de distensibilidad, los esfuerzos por insuflar a todo el pulmón consolidado pueden culminar en una distensión excesiva y lesión de las zonas más "normales" de dicho órgano. La lesión inducida por el ventilador se demuestra en modelos experimentales de ALI y la ventilación con un gran volumen ventilatorio origina lesión alveolar sinérgica adicional. Los datos anteriores han hecho que se plantee la hipótesis de que ventilar a sujetos con ALI o ARDS con los menores volúmenes ventilatorios los protegerá de la lesión inducida por el ventilador y mejorará los resultados clínicos.

En un estudio a gran escala, comparativo y con asignación aleatoria, auspiciado en Estados Unidos por los National Institutes of Health y realizado por ARDS Network, se compararon la ventilación con volumen bajo (6 ml/kg de peso corporal previsto) con la



**FIGURA 262-3. Alvéolo normal (del lado izquierdo) y alvéolo lesionado en la fase aguda de la lesión aguda del pulmón y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (lado derecho).** En la fase aguda del síndrome (lado derecho) hay un esfacelamiento de células epiteliales bronquiales y alveolares, con la formación de membrana hialina rica en proteína en la membrana basal desnuda. Se muestran neutrófilos adheridos al endotelio capilar lesionado y marginándose a través del intersticio en el espacio aéreo pulmonar, el cual está lleno de líquido edematoso rico en proteína. En este espacio un macrófago alveolar está secretando citocinas, interleucina 1, 6, 8 y 10 (IL-1, 6, 8 y 10) y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ), que ejercen una acción local al estimular la quimiotaxis y activar neutrófilos. Los macrófagos también secretan otras citocinas, entre las que se incluyen interleucina 1, 6 y 10. La interleucina 1 también estimula la producción de matriz extracelular por los fibroblastos. Los neutrófilos liberan oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias, como factor de activación plaquetaria (*platelet activating factor*, PAF). También se encuentran diversos mediadores antiinflamatorios en el medio alveolar, entre los que se incluyen antagonista del receptor a la interleucina 1, receptor al factor de necrosis tumoral soluble, autoanticuerpos contra interleucina 8 y citocinas, como interleucina 10 y 11 (no mostradas). La afluencia de líquido edematoso rico en proteína hacia el alvéolo ha llevado a la inactivación de la sustancia tensioactiva. MIF, factor inhibidor de macrófago (*macrophage inhibitory factor*). (Reproducida con autorización de Ware y Matthay.)

que usaría el volumen ventilatorio habitual (12 ml/kg de peso corporal predecible). En los pacientes que recibieron un volumen ventilatorio pequeño, la cifra de mortalidad fue bastante menor (31%) que en aquellos que recibieron el volumen convencional (40%). Dicha mejoría en la supervivencia representa hasta hoy el beneficio más sustancial demostrado en cuanto a la mortalidad por ARDS entre todas las intervenciones terapéuticas en dicho síndrome.

**Prevención del colapso alveolar.** En el ARDS, la presencia de líquido alveolar e intersticial y la pérdida del agente tensioactivo pueden ocasionar una reducción extraordinaria de la distensibilidad pulmonar. Sin incremento de la presión teleespiratoria, puede ocurrir en esa fase de la espiración un notable colapso alveolar con disminución de la oxigenación. En casi todas las situaciones clínicas, la presión teleespiratoria positiva

(*positive end-expiratory pressure*, PEEP) se establece de manera empírica para llevar al mínimo la FIn, y al máximo la Pao<sub>2</sub>. Con los ventiladores actuales es posible elaborar una curva de presión-volumen estática para el aparato respiratorio. El punto inferior de inflexión de la curva representa la abertura de los alvéolos (o "reclutamiento"). En teoría, la presión en tal punto (12 a 15 mmHg en ARDS) sería la "PEEP óptima" para el reclutamiento alveolar. El ajuste de la PEEP al punto inferior de inflexión de la curva de presión/volumen estático, según esta hipótesis, es la que conservaría abiertos los alvéolos (los pulmones) y así mejoraría la oxigenación y protegería al sujeto de la lesión de dichos órganos. Los investigadores de la ARDS Network compararon la PEEP baja a alta (8.3 a 13.2 cmH<sub>2</sub>O) en más de 500 pacientes con ARDS ventilados con volúmenes corriente bajos (6 ml/kg de peso corporal previsible). No se observaron diferencias significativas en mortalidad, días libres de ventilador o estancia en la unidad de cuidados intensivos. Hasta que se disponga de una mayor cantidad de datos sobre la utilidad clínica de la PEEP elevada, o estancia en la ICU es recomendable establecer la PEEP para minimizar la FIn, y optimizar la Pao<sub>2</sub> (cap. 263).

La oxigenación también se podrá mejorar si se aumenta la presión media de vías respiratorias con una "ventilación por razón inversa". En la técnica en cuestión se alarga el tiempo de inspiración (/) de modo que sea más largo que el de espiración (£) (/:£>1:1). Al acortarse el lapso para espirar, la hiperinflación dinámica hace que aumente la presión teleespiratoria en forma similar a PEEP "prescrita por ventilador". Esta modalidad de ventilación tiene la ventaja de mejorar la oxigenación con menores presiones máximas, en comparación con la ventilación convencional. La ventilación por razón inversa puede mejorar la oxigenación y disminuir la FIn a 0.60 o menos, para evitar los posibles efectos tóxicos del oxígeno, pero no se ha demostrado beneficio alguno en las cifras de mortalidad del síndrome apneico agudo.

En varios ensayos aleatorizados, la ventilación mecánica en posición prona mejoró la oxigenación arterial, pero sigue siendo incierto su efecto en la sobrevida y en otros desenlaces clínicos de importancia. Además, salvo que el personal de cuidados intensivos tenga experiencia en la técnica de colocar al individuo en tal posición (sobre su vientre), puede ser peligroso cambiar de posición a los pacientes en estado crítico, porque de manera accidental puede desalojarse la sonda endotraqueal, perderse los catéteres en vena central, o causar lesión por aparatos ortopédicos. Mientras no se hagan más estudios para validar su eficacia, la ventilación con el sujeto acostado sobre su vientre debe reservarse únicamente para los individuos con ARDS en estado crítico máximo.



**FIGURA 262-4. Tomografía computadoraizada representativa (del tórax) durante la fase exudativa del ARDS, en la cual predominan el edema alveolar en zonas declive y la atelectasia.**

**Otras estrategias de ventilación mecánica.** Se han estudiado en individuos con ARDS otras estrategias de ventilación mecánica que utilizan equipos especializados y los resultados han sido ambiguos o desalentadores en los adultos; incluye la ventilación de alta frecuencia (*high-frequency ventilation*, HFV), es decir, la ventilación con cifras respiratorias extraordinariamente altas (5 a 20 ciclos/s) y volúmenes ventilatorios pequeños (1 a 2 ml/kg de peso). Tampoco el tratamiento de reposición pulmonar con oxigenación por membrana extracorpóral (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), con la que se logra un beneficio neto en la supervivencia en el síndrome apneico del neonato (membranas hialinas), ha brindado beneficio alguno en la supervivencia de adultos con ARDS. Se han obtenido datos preliminares promisorios sobre la función pulmonar de enfermos con ARDS de investigaciones en marcha sobre la ventilación parcial con líquidos (*partial liquid ventilation*, PLV) con perfluorocarbono, un líquido inerte de alta densidad que solubiliza fácilmente el oxígeno y el dióxido de carbono, pero no han revelado beneficio alguno para la supervivencia.

Todavía son incompletos los datos que apoyan la eficacia de terapéuticas "coadyuvantes" con ventilador (como serían PEEP alta, ventilación con razón inversa, colocación del sujeto en decúbito ventral, HFV, ECMO y PLV) y, por tal razón, estas modalidades no se utilizan en la práctica diaria.

**FLUIDOTERAPIA.** (Véase también cap. 261.) La mayor permeabilidad de vasos pulmonares que ocasiona la aparición de edema intersticial y alveolar con líquido rico en abundantes proteínas es el signo central del ARDS. Además, la solución de continuidad de la integridad vascular intensifica el incremento normal del agua extravascular de pulmones, que se advierte cuando asciende la presión en la aurícula izquierda. La conservación de la presión de llenado en valores normales o bajos de aurícula izquierda lleva al mínimo la posibilidad de edema pulmonar e impide nuevos decrementos de la oxigenación arterial y la distensibilidad de pulmones, mejora la mecánica pulmonar, acorta la permanencia en la ICU y también la duración de la ventilación mecánica y convierte menor mortalidad. Por tanto, un aspecto importante del tratamiento de ARDS son las maniobras intensivas para disminuir las presiones de llenado de la aurícula izquierda por medio de restricción de líquidos y uso de diuréticos, limitadas sólo por elementos como la hipotensión y la deficiencia de riego de órganos vitales, como los riñones.

**GLUCOCORTICOIDEOS.** En los pulmones de los sujetos con ARDS abundan los mediadores inflamatorios y los leucocitos. Se han hecho innumerables esfuerzos por tratar con glucocorticoides las formas temprana y tardía del síndrome y así aplacar esta inflamación posiblemente nociva de los pulmones. Pocos estudios han corroborado algún beneficio. Las pruebas actuales no apoyan el empleo de glucocorticoides en la atención a los pacientes con ARDS. Sin embargo, la ARDS Network en la actualidad está llevando a cabo un estudio a gran escala con glucocorticoides en las fases tardías del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

**OTROS MÉTODOS TERAPÉUTICOS.** Los resultados de estudios clínicos con agentes tensioactivos como elementos de reposición han sido desalentadores. Asimismo, algunos estudios clínicos con asignación aleatoria que incluyeron óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) inhalado en el ARDS han señalado mejora de la oxigenación, pero ninguna mejoría relevante de la supervivencia ni disminución del lapso en que está unido el enfermo al ventilador mecánico. Por esa razón, no se recomienda utilizar el óxido nítrico en el síndrome apneico agudo.

**RECOMENDACIONES.** Se han emprendido innumerables estudios en seres humanos para mejorar los resultados de los pacientes con ARDS; en casi ninguno de ellos se ha logrado modificar el curso natural de la enfermedad. El gran número de tratamientos y la incierta eficacia clínica contra el ARDS dificultan la elección de un plan terapéutico racional y los cuadros críticos de dichos enfermos quizás induzcan a los médicos a probar terapéuticas de eficacia incierta y que pueden ser dañinas. Si bien los resultados de los ensayos clínicos a gran escala deben aplicarse con criterio a pacientes *individuales*, en el cuadro 262-3 se resumen las recomendaciones basadas en datos científicos, y en la figura 262-5 se presenta un algoritmo para las metas terapéuticas iniciales y sus límites en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

## PRONÓSTICO

**Mortalidad.** Las cifras recientes de mortalidad estimada en ARDS varían de 41 a 65%. Se advierte una variabilidad importante, pero existe una tendencia evidente hacia la mejoría de los resultados de los casos de ARDS. Como aspecto de interés, la mortalidad por ARDS se ha atribuido en gran medida a causas extrapulmonares, en las que la sepsis y la insuficiencia extrapulmonar de algunos órganos han originado más de 80% de los fallecimientos. Por tanto, es posible que la mejoría en la supervivencia sea consecuencia de adelantos en la atención de los pacientes con septicemia/infección y en la de los que tienen insuficiencia de múltiples órganos (cap. 261).

Se han identificado factores de riesgo de muerte como un elemento útil para calcular el pronóstico. Al igual que sucede con los factores de riesgo para el desarrollo de ARDS, los principales factores de riesgo de muerte por ARDS también son extrapulmonares. La senectud es un factor importante de riesgo y la cifra de mortalidad aumenta en forma sustancial en los sujetos mayores

## RECOMENDACIONES BASADAS EN PRUEBAS PARA EMPRENDER TRATAMIENTOS EN EL ARDS

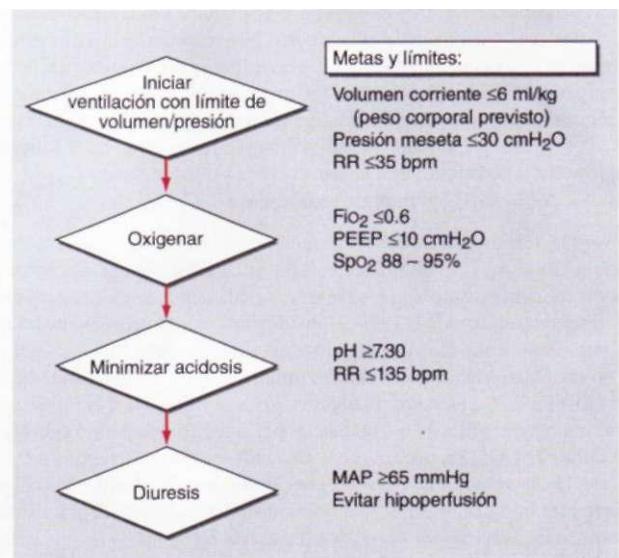
Tratamiento	Recomendación <sup>a</sup>
Ventilación mecánica:	
Volumen ventilatorio bajo	A
PEEP alta o "pulmón abierto"	C
Decúbito ventral	C
Maniobras de reclutamiento	C
Ventilación de alta frecuencia y ECMO	D
Llevar al mínimo las presiones de llenado de la aurícula izquierda	B
Glucocorticoïdes	C
Reposición de agente tensioactivo, óxido nítrico inhalado y otros antiinflamatorios (como cetoconazol, PGE <sub>1</sub> , NSAID)	D

<sup>a</sup> A, el tratamiento recomendado se basa en pruebas clínicas de gran peso obtenidas de estudios clínicos con asignación aleatoria; B, el tratamiento recomendado se basa en datos clínicos sugestivos, pero escasos; C, pruebas indeterminadas y se recomienda el tratamiento sólo como otra posibilidad terapéutica; D, no es recomendable, al haber pruebas clínicas que no corroboran la eficacia de esa modalidad terapéutica.

**Nota:** PEER presión teleespírituosa positiva; ECMO, oxigenación con membrana extracorpóral; PGE<sub>1</sub>, prostaglandina E<sub>1</sub>; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

de 75 años (en promedio, 60%), en comparación con los menores de 45 años (en promedio, 20%). Asimismo, las personas mayores de 60 años que tienen ARDS y sepsis muestran un incremento tres veces mayor en la cifra de mortalidad, en comparación con quienes tienen edades menores. Otro factor más de riesgo de aumento de la mortalidad es la disfunción preexistente de órganos causada por enfermedades médicas crónicas. En particular, se han vinculado con dicho incremento entidades como las hepatopatías crónicas, la cirrosis, el abuso de alcohol por largo tiempo, la inmunodepresión mantenida, la sepsis, las nefropatías crónicas y la insuficiencia extrapulmonar de órganos y las mayores puntuaciones de APACHE II (cap. 261). Algunos factores vinculados con los trastornos clínicos iniciales también contribuyen al peligro de muerte por ARDS. Los individuos con ARDS causado por lesión directa de los pulmones (incluidas neumonía, contusión pulmonar y broncoaspiración; cuadro 262-1) tienen un incremento casi del doble de la mortalidad, en comparación con los que presentan causas indirectas de lesión pulmonar, mientras que los pacientes quirúrgicos y traumatizados con ARDS, en particular los que no recibieron una lesión directa de los pulmones, tienen una cifra de supervivencia mayor que otros individuos con síndrome apneico agudo.

Como dato sorprendente tiene escasa utilidad prever la mortalidad por ARDS basándose en el grado de la hipoxemia y cualesquier de los índices siguientes de intensidad de la lesión de pulmones: el nivel de PEEP utilizado en la ventilación mecánica; la distensibilidad de las vías respiratorias; la magnitud de los infiltrados alveolares en las radiografías de tórax y la puntuación



**FIGURA 262-5. Algoritmo para el tratamiento inicial del síndrome de dificultad respiratoria aguda.** Los ensayos clínicos han proporcionado metas terapéuticas fundamentadas para un enfoque por pasos en la ventilación mecánica incipiente, oxigenación, corrección de la acidosis y la diuresis en los pacientes en estado crítico con síndrome de dificultad respiratoria aguda. RR, frecuencia respiratoria (*respiratory rate*); MAP, presión arterial media (*mean arterial pressure*).

de lesión pulmonar (una suma o cifra compuesta de todas las variables). Sin embargo, datos recientes indican que el incremento temprano (en término de 24 h de comenzar el cuadro) del espacio muerto puede vaticinar una mayor mortalidad por síndrome apneico agudo (ARDS).

**Recuperación funcional de los sobrevivientes de ARDS.** Es frecuente que las personas con ARDS presenten insuficiencia respiratoria duradera y tengan que depender, para sobrevivir, de la ventilación mecánica, aunque hay testimonios de que gracias a las fuerzas regeneradoras del pulmón, la mayoría de los pacientes recuperan una función pulmonar casi normal. Los afectados por lo regular recobran la función pulmonar máxima en un plazo de seis meses. Un año después de la desintubación endotraqueal, más de 33% de quienes sobreviven a un ARDS tienen cifras de espirometría y de capacidad de difusión normales. Muchos de los pacientes restantes muestran sólo anomalías leves de su función pulmonar. A diferencia del peligro de muerte, la recuperación de la función de los pulmones guarda un vínculo neto con la magnitud de la lesión de tales órganos al principio de ARDS. Factores que se

vinculan con el empeoramiento de la función pulmonar en la fase de recuperación son distensibilidad estática pequeña de vías respiratorias, niveles altos de PEEP necesaria, lapsos más largos en que se necesita la ventilación mecánica y puntuaciones altas de lesión pulmonar. Al atender a los sobrevivientes de un ARDS, es importante conocer la posibilidad de una sobrecarga notable impuesta por los síntomas emocionales y de las vías respiratorias. Se advierten cifras notables de depresión psíquica y trastorno de estrés postraumático en quienes viven después de sufrir un síndrome apneico agudo.

## LECTURAS ADICIONALES

FAN EDM et al: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 294:2889, 2005

TOMASHEFSKI JF JR.: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 21:435, 2000

WARE LB, MATTHAY MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000

# 263 Apoyo ventilatorio mecánico

Edward P. Ingenito

Los respiradores son bombas especialmente diseñadas, que pueden dar apoyo a la función ventilatoria del sistema respiratorio y mejorar la oxigenación al suministrar gas con alto contenido de oxígeno y presión positiva (cap. 261).

### INDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La principal indicación para iniciar la ventilación mecánica es la insuficiencia respiratoria, de la cual existen dos tipos básicos:

1. La *insuficiencia respiratoria hipoxémica* suele deberse a enfermedades pulmonares como la neumonía grave, edema pulmonar, hemorragia pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria (también llamado síndrome apneico), que producen un desajuste de la ventilación/perfusión (V/Q) y cortocircuito. La insuficiencia respiratoria hipoxémica está presente cuando se observa una saturación de  $O_2$  en sangre arterial ( $Sao_2$ ) <90% a pesar de una fracción inspirada de  $O_2$  ( $FIo_2$ ) >0.6. El objetivo de la ventilación en este cuadro es proporcionar una  $SaO_2$  adecuada por medio de una combinación de aporte complementario de  $O_2$  y tipos específicos de ventilación que favorezcan la oxigenación al mejorar el acoplamiento V/Q y reducir el cortocircuito pulmonar.
2. La *insuficiencia respiratoria hipercápnica* se debe a una enfermedad que produce un descenso de la ventilación por minuto (volumen respiratorio por minuto) o un aumento del espacio fisiológico muerto, de manera que a pesar de una ventilación por minuto adecuada, la ventilación alveolar es inadecuada para cubrir las demandas metabólicas. Los trastornos clínicos asociados a la insuficiencia respiratoria hipercápnica son enfermedades neuromusculares, como miastenia grave, polirradiculopatía ascendente y miopatías, así como enfermedades causantes de fatiga de los músculos respiratorios por aumento de la carga de trabajo, como asma, neuropatía obstructiva crónica y enfermedad pulmonar restrictiva. La insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda se caracteriza por niveles de  $Pco_2$  arterial mayores de 50 mmHg y un pH arterial menor de 7.30.

La ventilación mecánica debe instaurarse en la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda. En cambio, la decisión de establecerla cuando están presentes componentes tanto agudos como crónicos depende de los parámetros de los gases en sangre y de la valoración clínica. Cuando un paciente no tiene dificultad respiratoria ni está mentalmente alterado por la acumulación de  $CO_2$ , no es obligatorio iniciar la ventilación mecánica si están administrándose otras formas de tratamiento. El objetivo de la ventilación en la insuficiencia respiratoria hipercápnica es normalizar el pH arterial induciendo cambios en las presiones de  $CO_2$ . En pacientes con una enfermedad obstructiva o restrictiva grave, la elevación de las presiones respiratorias puede limitar los volúmenes corrientes hasta el punto de que no es posible normalizar el pH, situación conocida como *hipercapnia permisiva*. Para esta estrategia por lo general se requiere suficiente sedación que permita prevenir la taquipnea y la asincronía entre el paciente y el respirador.

Entre las aplicaciones terapéuticas aceptadas para la ventilación mecánica se incluye la hiperventilación controlada para reducir el flujo de sangre cerebral en pacientes con aumento de la presión intracranal (*intracranial pressure*, ICP), o para mejorar la hemodinamia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar posoperatoria. La ventilación mecánica se ha usado también para re-

ducir el trabajo respiratorio en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en presencia de isquemia miocárdica. El soporte de ventilación suele usarse también, junto a la intubación endotraqueal, para impedir la aspiración del contenido gástrico en pacientes estables durante el lavado gástrico por sospecha de sobredosis de fármacos o durante la endoscopia gastrointestinal superior. En el paciente crítico, la intubación y la ventilación mecánica están indicadas antes de los estudios diagnósticos o terapéuticos básicos, cuando parezca que puede haber insuficiencia respiratoria durante estas maniobras.

### ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Los respiradores mecánicos proporcionan gas templado y humidificado a la entrada de las vías respiratorias, de acuerdo con varios modelos específicos de volumen, presión y tiempo. El respirador sirve de fuente de energía para la inspiración y sustituye a los músculos del diafragma y la pared torácica. La espiración es pasiva, impulsada por la retracción de los pulmones y de la pared torácica; al terminar la inspiración, el circuito de ventilación interno ventila el aire a presión atmosférica o a un nivel determinado de presión positiva al final de la espiración o teleespiratoria (*positive end-expiratory pressure*, PEEP).

La PEEP ayuda a mantener la permeabilidad de los alvéolos y las vías respiratorias de pequeño calibre cuando hay factores desestabilizadores, mejorando la igualdad de la ventilación y la irrigación al revertir la atelectasia. Valores de PEEP de 0 a 10 cm H<sub>2</sub>O por lo general son seguros y eficaces; se puede utilizar con precaución valores más elevados en el tratamiento de la hipoxemia resistente importante que no responde a incrementos en la FIQ, de hasta 0.6, pero aumenta el riesgo de barotraumatismo e hipotensión.

La ventilación con presión positiva afecta el aparato cardiovascular al transmitir las presiones intratorácicas al corazón y los grandes vasos. El inicio de la ventilación con presión positiva disminuye la precarga y la poscarga, en tanto que su interrupción aumenta ambas. Habrá de considerarse la repercusión clínica potencial de estos efectos cuando se modifique el apoyo con el respirador en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

### ESTABLECIMIENTO Y MANTENIMIENTO DE UNA VÍA RESPIRATORIA

Debe insertarse un tubo endotraqueal para permitir que los respiradores de presión positiva aporten el gas acondicionado a los pulmones a presiones superiores a la atmosférica. Si hay que inducir una parálisis neuromuscular durante la intubación, en los pacientes con insuficiencia renal, síndrome de lisísis tumoral, lesiones de aplastamiento, enfermedades asociadas a concentraciones elevadas de potasio sérico y síndromes de distrofia muscular, debe evitarse el uso de fármacos cuyo mecanismo de acción incluya la despolarización de la unión neuromuscular, como el cloruro de succinilcolina. Los opioides y las benzodiazepinas pueden tener un efecto nocivo sobre la hemodinámica en pacientes con función cardíaca deprimida o baja resistencia vascular general. La morfina puede favorecer la liberación de histamina desde los mastocitos hísticos y puede empeorar el broncoespasmo en pacientes con asma; el fentanilo, sufentanilo y alfentanilo son alternativas aceptables a la morfina. La cetamina puede aumentar la presión arterial general, así como la intracranal y se ha asociado a respuestas alucinadoras espectaculares; debe utilizarse con precaución en pacientes con crisis hipertensivas, hipertensión intracranal o con antecedentes de trastornos psiquiátricos. También se han usado fármacos nuevos como etomidato y propofol para inducir y conservar la anestesia en personas que serán sometidas al apoyo ventilatorio mecánico. Son fármacos de acción más breve y menos efectos hemodinámicos adversos, pero son mucho más caros que los fármacos antiguos.

Aunque no se han establecido pautas definitivas para realizar una traqueostomía en el paciente ventilado, en la práctica clínica actual debe considerarse

Modo de ventilación	Variables independientes (establecidas por el usuario)	Variables dependientes (establecidas por el usuario)	Desencadenamiento/límite del ciclo	Ventajas	Desventajas	Ajustes iniciales
ACMV*	Flo, Volumen corriente índice ventilatorio  Nivel de PEEP Tipo de flujo inspiratorio Flujo inspiratorio máximo	Presión respiratoria máxima, Pao <sub>2</sub> , Paco <sub>2</sub> Presión respiratoria media Relación I/E	Paciente/temporizador Límite de presión	Respaldo de temporizador Sincronía paciente-respirador El paciente controla la ventilación por minuto	No es útil para la sustitución Potencial de alcalosis respiratoria peligrosa	Flo <sub>2</sub> = 1.0° V <sub>T</sub> = 10-15 ml/kg <sup>2</sup> f = 12-15/min PEEP = 0-5 cmH <sub>2</sub> O Flujo inspiratorio = 60 L/min
SIMV*	Límite de presión Igual que para ACMV	Igual que para ACMV	Igual que para ACMV	Respaldo de temporizador útil	Falta de sincronía potencial	Igual que para ACMV*
CPAP	Flo, Nivel de CPAP	Volumen corriente Tasa, patrón de flujo Presión respiratoria Pao <sub>2</sub> , Paco <sub>2</sub> , relación I/E	No desencadena Límite de presión	Permite valorar la función espontánea Ayuda a evitar la atelectasia	No respaldo	Flo <sub>2</sub> = 0.5-1.0° CPAP = 5-15 cmH <sub>2</sub> O
PCV*	Flo, Nivel de presión inspiratoria índice ventilatorio Nivel de PEEP Límite de presión Relación I/E	Volumen corriente índice de flujo, tipo Ventilación por minuto Pao <sub>2</sub> , Paco <sub>2</sub>	Temporizador/paciente Temporizador/límite de presión	Presiones del sistema reguladas Útil para el tratamiento del barotraumatismo Respaldo del temporizador	Precisa sedación intensa No es útil para la sustitución	Flo <sub>2</sub> = 1.0° PC = 20-40 cmH <sub>2</sub> O PEEP = 5-10 cmH <sub>2</sub> O f = 12-15/min I/E = 0.7/1-4/1
PSV	Flo, Nivel de presión inspiratoria PEEP Límite de presión	Igual que para PCV + relación I/E	Flujo inspiratorio Límite de presión	Asegura sincronía Bueno para sustitución	No hay respaldo del temporizador	FI <sub>o<sub>2</sub></sub> = 0.5-1.0° PS=10-30cmH <sub>2</sub> O 5 cmH <sub>2</sub> O, nivel usado habitualmente PEEP = 0-5 cmH <sub>2</sub> O

\* La ventilación a pulmón abierto (OLV) implica el uso de alguno de estos modos específicos con volúmenes corrientes (o presiones aplicadas) para conseguir 5 a 6 ml/kg y las presiones positivas inspiratorias finales consiguen el máximo volumen alveolar.

\* Flo<sub>2</sub> suele ajustarse inicialmente a 1.0, a no ser que haya una indicación clínica específica para reducir Flo<sub>2</sub>, como antecedentes de quimioterapia con bleomicina. Una vez demostrada la oxigenación adecuada por el análisis de los gases en sangre, debe reducirse

Flo<sub>2</sub> con disminuciones de 0.1 a 0.2, según se toleren, hasta conseguir el menor Flo<sub>2</sub> necesario para una SaO<sub>2</sub> >90 por ciento.

**Abreviaturas:** f, frecuencia; I/E, inspiración/espiración; Flo<sub>2</sub>, fracción inspirada de O<sub>2</sub>; PEEP, presión positiva al final de la inspiración; respecto a modalidades del respirador, consultese el texto; V<sub>T</sub>, ventilación corriente (*tidal ventilation*).

esta operación para pacientes en los que se supone que será necesaria la ventilación durante más de tres semanas. La traqueostomía, aunque no reduce claramente la incidencia de lesión laríngea o estenosis traqueal, se ha asociado a mayor comodidad del paciente y mayor capacidad para participar en actividades orientadas a la rehabilitación.

## OPERACIÓN DEL RESPIRADOR

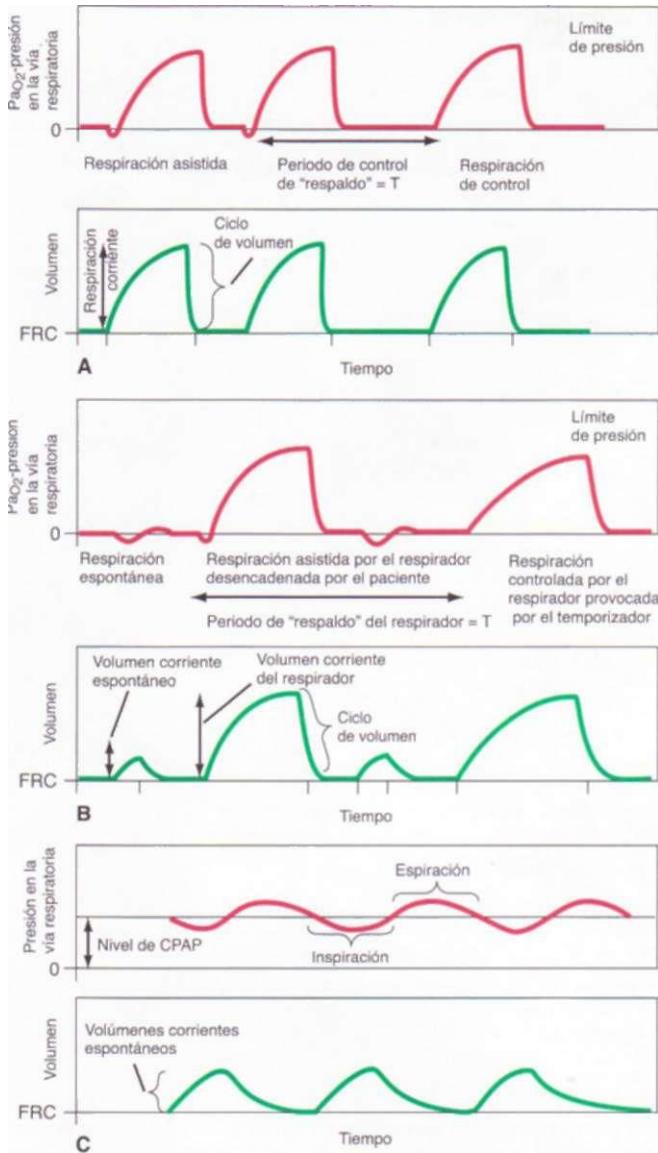
**Terminología.** Por modo o modalidad se entiende la forma por la que se desencadenan, se hacen cíclicas y se limitan las respiraciones del respirador; en el cuadro 263-1 se muestran los modos de utilización más habituales de la ventilación mecánica. El desencadenante, sea un esfuerzo inspiratorio o una señal basada en el tiempo, define lo que "detecta" el respirador para iniciar una respiración asistida. El ciclo indica los factores que determinan el final de la inspiración. Por ejemplo, en un respirador de volumen, la inspiración termina cuando se aporta al paciente un volumen corriente preestablecido. Otros tipos de ciclo incluyen el de presión, el de tiempo y el de flujo. Los factores limitantes son valores especificados por el operador, como la presión respiratoria, que se controlan con transductores internos del circuito del respirador durante todo el ciclo respiratorio; si se superan los valores especificados, el flujo inspiratorio se detiene inmediatamente y el circuito de ventilación se abre a la presión atmosférica o a la PEEP especificada.

**VENTILACIÓN ASISTIDA DE MODALIDAD CONTROLADA (ACMV).** Se inicia un ciclo inspiratorio bien por el esfuerzo inspiratorio del paciente o, cuando no se detecta esfuerzo del paciente en un periodo determinado, por una señal del temporizador que incluye el respirador. Cada respiración aportada transmite el volumen corriente especificado por el operador. La frecuencia ventilatoria la determina el paciente o el ritmo de apoyo especificado por el operador, el que tenga mayor frecuencia (fig. 263-IA). Comúnmente se usa la ventilación asistida de modalidad controlada (*assist control mode ventilation, ACMV*) para iniciar la ventilación mecánica, porque asegura una ventilación por minuto de apoyo, en ausencia de impulso respiratorio intacto, y permite sincronizar el ciclo ventilatorio con el esfuerzo inspiratorio del paciente.

Los problemas pueden surgir cuando se usa ACMV en pacientes con taquipnea causada por factores no respiratorios o no metabólicos como ansiedad, dolor o irritación de las vías respiratorias. Puede aparecer alcalosis respiratoria, que provoca mioclonos o convulsiones. La hiperinsuflación dinámica (denominada PEEP intrínseca) puede producirse cuando la mecánica respiratoria del paciente es tal que el tiempo es inadecuado para una espiración completa entre los ciclos respiratorios. La PEEP intrínseca puede limitar el retorno venoso, reducir el gasto cardíaco y aumentar las presiones respiratorias, predisponiendo al barotraumatismo. La ACMV no es eficaz para retirar a los pacientes de la ventilación mecánica, ya que proporciona asistencia ventilatoria completa en cada respiración iniciada por el paciente.

**VENTILACIÓN OBLIGATORIA INTERMITENTE SINCRONIZADA (SIMV).** La diferencia principal entre la ventilación obligatoria intermitente sincronizada (*synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV*) y la ACMV es que en la primera se permite al paciente respirar espontáneamente, es decir, sin ayuda del respirador, entre las respiraciones proporcionadas por éste. Sin embargo, las respiraciones obligatorias se proporcionan en sincronía con los esfuerzos inspiratorios del paciente, con una frecuencia determinada por el operador. Si el paciente no inicia una respiración, el respirador proporciona una respiración del volumen corriente establecido y reajusta el temporizador interno para el ciclo inspiratorio siguiente (fig. 263-IB). La SIMV difiere de la ACMV en que el respirador sólo ayuda al número preestablecido de respiraciones.

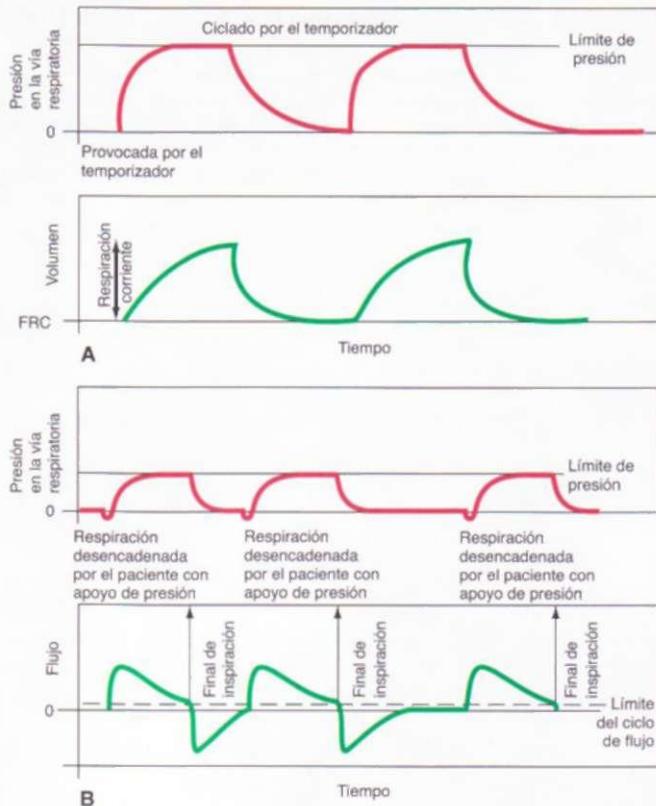
La SIMV permite que los pacientes con impulso respiratorio intacto ejerzan los músculos inspiratorios entre las respiraciones asistidas. Esta característica hace que la SIMV sea una forma útil de ventilación como soporte y para retirar el respirador. Tal vez resulte difícil utilizarla en caso de taquipnea, ya que los pacientes pueden intentar espirar durante el ciclo inspiratorio programado con el respirador. Cuando esto sucede, la presión respiratoria puede superar el límite de presión inspiratoria; de este modo se anulará la respiración asistida por el respirador y el volumen minuto podrá caer por debajo de lo programado por el operador. En esta situación, si la taquipnea es una respuesta a la acidosis respiratoria o metabólica, un cambio a ACMV aumentará la



**FIGURA 263-1.** Perfil de la presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente al tiempo. **A.** Durante la ACMV, las respiraciones asistidas las desencadenan el esfuerzo del paciente. Las respiraciones controladas las desencadenan el temporizador del respirador. Cada respiración, desencadenada por el paciente o el temporizador, es una respiración de ciclo de volumen completa, con presión respiratoria como variable dependiente. El límite de presión se establece por encima de la presión inspiratoria máxima. **B.** Presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente a los perfiles de tiempo durante la SIMV. Las respiraciones espontáneas ocurren entre respiraciones asistidas desencadenadas por el paciente y respiraciones desencadenadas por el temporizador. El volumen corriente de las respiraciones espontáneas está determinado por el esfuerzo del paciente y la impedancia pulmonar. Las respiraciones asistidas y controladas tienen ciclos de volumen. **C.** Presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente a los perfiles de tiempo durante la CPAP. La respiración es espontánea y no se proporciona respirador de apoyo. El perfil espontáneo se superpone a una presión respiratoria media elevada que el usuario especifica. FRC, capacidad funcional residual (*functional residual capacity*).

ventilación por minuto y ayudará a normalizar el pH mientras sigue valorándose y tratándose el proceso subyacente.

**PRESIÓN RESPIRATORIA POSITIVA CONTINUA (CPAP).** No es un modo verdadero de soporte de la ventilación, ya que toda la ventilación se produce gracias a los esfuerzos espontáneos del paciente. El respirador proporciona gas nuevo al circuito respiratorio con cada inspiración y carga el circuito a una presión constante fijada por el operador, que puede oscilar entre 0 y 20 cmH<sub>2</sub>O (fig. 263-1C). La presión respiratoria positiva continua (*continuous positive airway pressure*, CPAP) se utiliza para valorar el potencial de extubación en pacientes que se han podido desconectar de la ventilación y que precisan poco soporte ventilatorio, y en aquéllos con una función intacta del aparato respiratorio que necesiten un tubo endotraqueal para proteger la vía respiratoria.



**FIGURA 263-2.** **A.** Perfil de presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente al tiempo durante la PCV. Todas las respiraciones son desencadenadas y reguladas, y su presión está limitada por el temporizador. La presión respiratoria máxima la establece el operador y el volumen corriente es una variable dependiente. Los perfiles muestran que el límite de presión es algo más elevado que el nivel de control de presión. No es necesario que sea así, pero es adecuado establecer el límite de presión sólo ligeramente por encima del nivel de control de presión cuando se utiliza este modo de ventilación para el tratamiento del paciente con barotraumatismo. **B.** Presión en la vía respiratoria y flujo respiratorio frente a perfiles de tiempo durante la PSV. Todas las respiraciones las desencadenan el paciente y las regula el flujo. La inspiración se extrae del ciclo cuando el flujo inspiratorio cae por debajo de un umbral predeterminado ajustado interiormente en el circuito del respirador. En el ejemplo mostrado, el límite de presión es ligeramente superior al nivel de presión de apoyo. Como cada uno puede ajustarse independientemente, no es preciso que éste sea el caso. FRC, capacidad funcional residual.

**VENTILACIÓN CON CONTROL DE PRESIÓN (PCV).** Esta forma de ventilación se desencadena y regula con el tiempo y se limita con la presión. Durante la fase inspiratoria se impone una presión determinada en la apertura de la vía aérea y la presión queda a ese nivel especificado por el usuario durante toda la inspiración (fig. 263-2A). Dado que la presión inspiratoria la determina el operador, el volumen corriente y el índice de flujo inspiratorio son variables *dependientes* más que *independientes*, y no las especifica el usuario. La ventilación con control de presión (*pressure-control ventilation*, PCV) es el modo de ventilación preferido para pacientes con barotraumatismo documentado, ya que las presiones en las vías respiratorias pueden limitarse, y para pacientes posoperados de tórax, en los que deben limitarse las fuerzas de tensión a través de una línea de sutura reciente. Cuando se utiliza la PCV hay que controlar la ventilación por minuto y el volumen corriente; la ventilación por minuto se altera cambiando la velocidad o el valor de la presión de control.

La PCV con el uso de un tiempo inspiratorio prolongado suele aplicarse a pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Este método, denominado ventilación de proporción inspiratoria-espíritu inversa (*inverse inspiratory-to-expiratory ratio ventilation*, IRV), aumenta las presiones medias de distensión sin incrementar la presión máxima en las vías respiratorias. Se considera que opera junto con la PEEP abriendo alvéolos colapsados y mejorando la oxigenación, aunque no hay datos concluyentes que demuestren que la IRV mejore los criterios de valoración en los ensayos clínicos.

**VENTILACIÓN CON APOYO DE PRESIÓN (PSV).** Esta forma de ventilación la desencadena el paciente, la regula el flujo y la limita la presión; se ha diseñado espe-

áticamente para el proceso de desconexión. Durante la ventilación con apoyo de presión (*pressure-support ventilation*, PSV), la fase inspiratoria se termina cuando el flujo de aire inspirado desciende por debajo de un determinado nivel; en la mayor parte de los respiradores este índice de flujo no puede ajustarse el operador. Cuando se utiliza la PSV, los pacientes reciben ayuda ventilatoria sólo cuando el respirador detecta un esfuerzo inspiratorio (fig. 263-2B). La PSV también puede asociarse a la SIMV para asegurar un apoyo regulado por el volumen en pacientes cuyo impulso respiratorio esté deprimido.

La mayoría de los pacientes que van a ser desconectados toleran bien la PSV; sus parámetros pueden ajustarse para conseguir un apoyo ventilatorio completo o casi completo y pueden retirarse lentamente durante varios días de forma sistemática para aumentar de manera gradual la carga de los músculos respiratorios.

**VENTILACIÓN INCRUENTA (NIV).** El soporte ventilatorio incruento por medio de una careta o mascarilla nasal (utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de la apnea del sueño) bien ajustadas, se ha utilizado recientemente para el apoyo ventilatorio primario en pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria. La ventilación incruenta (*noninvasive ventilation*, NIV) se utiliza muy a menudo con PSV o presión respiratoria positiva de doble nivel, por cuanto ambos modos son bien tolerados por el paciente consciente y optimizan la sincronía entre él y el respirador. La NIV ha conseguido éxitos variables cuando se aplica a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica. La principal limitación para su difusión ha sido la intolerancia de los pacientes, porque la mascarilla apretada, necesaria para la NIV, puede producir molestias físicas y emocionales en pacientes con disnea.

**ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN NO ESTÁNDAR.** Se han valorado varios métodos de ventilación no estándar y su capacidad para mejorar la oxigenación y reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada. Tales modalidades incluyen la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (*high-frequency oscillatory ventilation*, HFOV), la oxigenación con membrana extracorpóral (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) y la ventilación con líquido parcial utilizando perfluorocarbonos. Aunque informes de casos y estudios de cohorte no comparativos a pequeña escala han demostrado una ventaja, los ensayos comparativos aleatorizados no han logrado demostrar mejoras uniformes en los criterios de valoración con alguno de estos métodos. En la actualidad, estos métodos se considerarán como técnicas de "último recurso" y se tendrán en cuenta en pacientes con hipoxemia resistente al tratamiento estándar.

**Intervenciones terapéuticas con el apoyo del respirador • VENTILACIÓN A PULMÓN ABIERTO (OLV).** La ventilación a pulmón abierto (*open lung ventilation*, OLV) no es un modo de ventilación distintivo, sino más bien un método para aplicar ventilación ciclada por volumen o controlada por presión en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. En la ventilación pulmonar abierta, los principales objetivos del apoyo con respirador son el mantenimiento de la oxigenación adecuada y el evitar la apertura y el cierre cíclicos de las unidades alveolares al seleccionar un volumen corriente y un nivel de PEEP que permita a gran parte de las unidades mantenerse infladas durante la ventilación corriente. El lograr una eucapnia y un pH sanguíneo normal es menos prioritario si se acepta una hipercapnia permisiva. Datos actuales sugieren que un volumen corriente pequeño (es decir, 6 ml/kg) proporciona un apoyo ventilatorio adecuado con una menor frecuencia de efectos adversos que los volúmenes corrientes más estándar de 10 a 15 ml/kg. La hipercapnia y la acidosis respiratoria consecutiva tienden a ser bien toleradas desde el punto de vista fisiológico, excepto por los pacientes con inestabilidad hemodinámica importante, disfunción ventricular, arritmias cardíacas o aumento de la ICP. Se ha utilizado más ampliamente la ventilación pulmonar abierta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica consecutiva a lesión pulmonar aguda. Se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados de la ventilación pulmonar abierta y sugieren que esta modalidad disminuye la mortalidad y mejora el intercambio de gases en pacientes con lesión pulmonar aguda.

**DECÚBITO VENTRAL DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.** Los pacientes con síndrome apneico agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) sufren hipoxemia como consecuencia del cortocircuito intrapulmonar producido por atelectasias regionales (cap. 262). El colapso es más amplio en las regiones declives del pulmón. El decúbito ventral intensifica las presiones transdiaphragmáticas en las zonas atelectásicas mencionadas en la porción dorsal del pulmón, al alterar su posición respecto a las presiones hidrostáticas generadas por el contenido abdominal. Por consiguiente, el colocar al paciente en posi-

ción de decúbito ventral aumenta las presiones de distensión en estas regiones sin necesidad de aplicar presiones respiratorias adicionales que pueden sobredistender las zonas menos lesionadas del pulmón y que pueden causar daño pulmonar adicional. Si bien es un concepto atractivo y de aplicación práctica sencilla, un ensayo aleatorizado en pacientes con lesión pulmonar aguda no logró demostrar que la posición de decúbito ventral conllevara una ventaja para la sobrevida, pese a la demostración de un beneficio fisiológico transitorio.

**ADMINISTRACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO.** El óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) tiene efectos broncodilatadores y vasodilatadores pulmonares cuando se administra por las vías respiratorias y se ha demostrado que mejora la oxigenación arterial en muchos pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada. Aunque se han demostrado los beneficios fisiológicos en estudios de cohortes a pequeña escala, los ensayos comparativos aleatorizados no han logrado confirmar que la administración terapéutica de óxido nítrico reduzca la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada.

## PRINCIPIOS DEL MANEJO DEL RESPIRADOR

La mayoría de los pacientes que comienzan con apoyo ventilatorio reciben ACMV o SIMV, en virtud de que estas modalidades garantizan una ventilación por minuto de respaldo determinada por el usuario. Una vez que el paciente intubado se ha estabilizado respecto a la oxigenación, se plantea y comienza el tratamiento definitivo del cuadro primario que originó la insuficiencia respiratoria. Las modificaciones ulteriores del tratamiento con respirador se harán en concordancia con los cambios en el estado clínico de la persona. Al manifestarse la mejoría de la función respiratoria, entre las prioridades primarias están disminuir la PEEP y administrar oxígeno complementario. Una vez que se ha logrado saturación arterial adecuada y el paciente tiene FIO<sub>2</sub> ^0.5 y PEEP de 5 cm H<sub>2</sub>O, se harán intentos para disminuir el apoyo ventilatorio mecánico. Se necesita cambiar el apoyo absoluto con respirador a una modalidad con estos aparatos que permita al paciente progresivamente no usarlos, como serían modalidades SIMV, PSV o una combinación de ambas. Después de esa etapa se podrá prescindir poco a poco del respirador, como se señala en el apartado sobre la separación del paciente respecto del aparato. Los individuos cuyo estado se deteriora incluso después de emprender el apoyo con el respirador, quizás necesiten incremento en el aporte de O<sub>2</sub>, PEEP y otras modalidades de ventilación como IRV o ventilación a pulmón abierto (OLV).

## APOYO GENERAL DURANTE LA VENTILACIÓN

Los pacientes que empiezan a ser ventilados mecánicamente suelen precisar alguna forma de sedación y analgesia para mantener un nivel aceptable de comodidad. A menudo ese régimen consiste en una combinación de benzodiazepinas y un opioide administrados por vía intravenosa. Los medicamentos utilizados más frecuentemente para tal efecto son lorazepam, midazolam, diazepam, morfina y fentanilo.

Los pacientes inmovilizados en la unidad de cuidados intensivos que reciben apoyo mediante respirador mecánico tienen más riesgo de presentar trombosis venosa profunda y úlceras por decúbito. En la prevención de la trombosis venosa a menudo se prescribe profilaxis mediante heparina subcutánea, botas de compresión neumática, o ambas a la vez. La heparina de bajo peso molecular fraccionada al parecer tiene la misma eficacia para este fin. Se recurre a cambios frecuentes en la posición del cuerpo y al empleo de superficies de colchón blandas y colchones de aire para ayudar a prevenir las úlceras por decúbito.

La profilaxis frente a las lesiones de la mucosa digestiva está indicada en pacientes que hayan sufrido una lesión neurológica o tengan insuficiencia respiratoria grave asociada a ARDS. Se han utilizado antagonistas del receptor de histamina (antagonistas del receptor H<sub>2</sub>), antiácidos y citoprotectores, como el carafato, para estos fines, y parece que son eficaces. Los datos más recientes indican que el uso de carafato se asocia a reducción de la incidencia de neumonía nosocomial, ya que no produce cambios en el pH del estómago y es menos probable que permita la colonización del tubo digestivo por microorganismos patógenos.

Siempre que sea posible, en todos los pacientes intubados debe mantenerse el apoyo nutricional entérico, mediante sonda nasogástrica u orogástrica. En pacientes con un estado nutricional basal normal, el apoyo nutricional se iniciará en los siete primeros días. En los desnutridos se iniciará antes de 72 h. En pacientes críticos tratados con sedantes es frecuente el retraso del vaciado gástrico pero suelen responder a los agentes favorecedores de la motilidad como la metoclopramida. La nutrición parenteral es una alternativa a la entérica en pacientes con patología digestiva grave.

## COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La intubación endotraqueal y ventilación mecánica con presión positiva tienen efectos sobre varios órganos, entre ellos el pulmón y vías respiratorias superiores, aparato cardiovascular y aparato digestivo. Entre las complicaciones pulmonares se encuentran el barotraumatismo, neumonía nosocomial, toxicidad del oxígeno, estenosis traqueal y pérdida de acondicionamiento de los músculos respiratorios. El *barotraumatismo* que ocurre cuando las presiones altas (p. ej., >50 cm H<sub>2</sub>O) rompen los tejidos pulmonares, se manifiesta clínicamente por enfisema intersticial, neumomediastino, enfisema subcutáneo o neumotorax. Aunque los tres primeros pueden resolverse sencillamente mediante la reducción de las presiones respiratorias, el neumotorax clínicamente significativo, que se manifiesta por hipoxemia, reducción de la distensibilidad pulmonar y trastorno hemodinámico, se debe tratar con sonda de toracostomía.

Los pacientes intubados durante más de 72 h tienen riesgo elevado de presentar neumonía relacionada con el respirador (*ventilator-associated pneumonia VAP*), a consecuencia de la broncoaspiración hacia las vías respiratorias altas a través de pequeñas fugas alrededor del manguito del tubo endotraqueal; los microorganismos más comunes que producen este trastorno son *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos entéricos gramnegativos y *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico de VAP requiere un muestreo broncoscópico de las secreciones de las vías respiratorias mediante "cepillo protegido" así como técnicas microbiológicas cuantitativas, ya que este método evita la contaminación de la muestra con bacterias que colonizan la parte superior de las vías respiratorias. Dado que este trastorno se acompaña de una elevada mortalidad es recomendable la instauración oportuna de antibióticos empíricos dirigidos contra los patógenos factibles.

La *hipotensión* resultante de las presiones intratorácicas elevadas con retorno venoso disminuido casi siempre responde a la reposición del volumen intravascular. En pacientes considerados hipotensos o con insuficiencia respiratoria sobre la base del edema alveolar, el control hemodinámico con un catéter arterial pulmonar puede ser útil para optimizar el aporte de O<sub>2</sub> por medio de la manipulación del volumen intravascular y de los niveles de FIO<sub>2</sub> y presión positiva teleespiratoria (PEEP).

Los efectos digestivos de la ventilación con presión positiva incluyen las *úlceras de estrés* y la *colestasis leve a moderada*. Es una práctica frecuente la profilaxis con antagonistas del receptor de H<sub>2</sub> o sucralfato para las úlceras de estrés. La colestasis leve (es decir, con concentraciones de bilirrubina total <68 pmol/L [<4.0 mg/100 mL]) atribuible a los efectos del aumento de las presiones intratorácicas sobre las presiones de la vena porta, es común y generalmentecede en forma espontánea. La colestasis más intensa no debe atribuirse a una respuesta a la ventilación con presión positiva y probablemente se debe a un proceso hepático primario.

## RETIRADA DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Para retirar el apoyo ventilatorio mecánico es preciso que se cumplan ciertos criterios. La función de las vías respiratorias altas debe estar intacta para que un paciente permanezca extubado, pero es difícil valorarla en el enfermo intubado. Por tanto, si un paciente puede respirar por sí mismo mediante una cánula endotraqueal pero presenta estridor o broncoaspiración recidivante una vez que se retira la cánula, se sospechará y se valorará la disfunción de la parte superior de las vías respiratorias o un mecanismo de deglución anormal. El impulso respiratorio y la función de la pared torácica se valoran observando la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, la presión inspiratoria y la capacidad vital. El índice para la interrupción gradual del respirador, que se define como la relación de la frecuencia respiratoria y el volumen corriente (respiraciones por minuto por litro), es un indicador sensible y a la vez específico para predecir la posibilidad de una extubación satisfactoria. Cuando este cociente

es de <105 mientras el paciente respira sin asistencia mecánica mediante una cánula endotraqueal, es probable que se logre la extubación satisfactoria. La ventilación alveolar se considera adecuada cuando la eliminación de CO<sub>2</sub> basada para mantener un pH en sangre arterial del orden de 7.35 a 7.40, y se puede lograr una SaO<sub>2</sub> >90% con una FiO<sub>2</sub> <0.5 y una PEEP de 25 cm H<sub>2</sub>O. Aunque muchos pacientes tal vez no cumplen todos los criterios para la suspensión gradual del respirador, la posibilidad de la extubación exitosa aumenta a medida que se satisfacen más criterios.

Se han aconsejado muchos sistemas para retirar el apoyo ventilatorio. Los mejor tolerados por los pacientes son el de la pieza T y la CPAP, cuando la ventilación mecánica ha durado poco y se necesita poco reacondicionamiento muscular, mientras que la SIMV y la PSV son mejores para los pacientes intubados durante períodos prolongados y que precisan reacondicionamiento gradual de los músculos respiratorios.

La cánula en T y la reducción gradual de la CPAP implican pruebas de respiración espontánea breves con oxígeno complementario. Estas pruebas o ensayos suelen iniciarse durante períodos de 5 min/h sucedidos de un intervalo de reposo de 1 h. Los ensayos se incrementan por aumentos de 5 a 10 min/h hasta que el paciente puede mantenerse independiente del respirador por lapsos de varias horas. Luego se intentará la extubación.

La retirada con SIMV incluye la reducción gradual de la frecuencia de soporte obligada en incrementos de 2 a 4 respiraciones por minuto (rpm), mientras se controlan los parámetros de los gases en sangre y la frecuencia respiratoria. Frecuencias superiores a 25 rpm al retirar las respiraciones obligadas del respirador suelen indicar fatiga del músculo respiratorio y la necesidad de combinar períodos de ejercicio con otros de reposo. Los períodos de ejercicios aumentan gradualmente hasta que el paciente se mantiene estable con una SIMV de 4 rpm o menos. Acto seguido, antes de la extubación, se podrá intentar una CPAP o una prueba con la cánula en T.

La PSV, como se ha descrito en detalle, se utiliza principalmente para la desconexión de la ventilación mecánica. Suele iniciarse a un nivel adecuado para tener un apoyo completo del respirador (PSV  $\geq$  10 ; es decir, se ajusta ligeramente por debajo de las presiones inspiratorias máximas requeridas por el paciente durante la ventilación regulada por el volumen. Entonces se retira gradualmente el nivel de apoyo de presión con incrementos de 3 a 5 cm H<sub>2</sub>O hasta llegar a un nivel en el que la frecuencia respiratoria aumenta a 25 rpm. En este punto se alternan los períodos intermitentes de soporte de presión más alta con períodos de soporte de presión más baja para proporcionar un reacondicionamiento muscular sin producir fatiga diafragmática. La sustitución gradual de la PSV continúa hasta que el nivel de soporte es adecuado para superar la resistencia del tubo endotraqueal (aproximadamente 5 a 10 cm H<sub>2</sub>O). Puede interrumpirse el apoyo y extubar al paciente.

## LECTURAS ADICIONALES

- BROWER RG et al: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351(4):327, 2004
- FAN E et al: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 294(22):2889, 2005
- MACINTYRE NR: Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure. Chest 128(Suppl 2):561S, 2005
- MICHAEL JR et al: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Am J Respir Crit Care Med 157(5):1372, 1998
- PARK JE, GRIFFITHS MJ: Recent advances in mechanical ventilation. Clin Med 5:441, 2005
- SCALISE PJ, VOTTO JJ: Weaning from long term mechanical ventilation. Chron Respir Dis 2:99, 2005

# SECCIÓN 2i CHOQUE Y PARO CARDIACO

264

## El paciente en choque

Ronald V. Maier

El *choque* es un síndrome clínico que se produce como consecuencia de una perfusión inadecuada de los tejidos. Con independencia de la causa, el desequilibrio entre el aporte y las necesidades de oxígeno y sustratos inducido por la hipoperfusión provoca disfunción celular. La lesión celular causada por el suministro inadecuado de oxígeno y sustratos desencadena también la producción y liberación de mediadores de la inflamación, que afectan todavía más a la perfusión por alteraciones funcionales y estructurales en los vasos finos. Esto lleva a un círculo vicioso, en el cual el trastorno de la perfusión ocasiona la lesión celular provocada por una mala distribución del flujo sanguíneo, lo que dificulta aún más la perfusión celular; esta última es la causa de la insuficiencia multiorgánica y, si no se interrumpe el proceso, de la muerte. Las manifestaciones clínicas del choque son consecuencia, en parte, de las respuestas neuroendocrinas simpáticas a la hipoperfusión, así como de la alteración de la función orgánica que induce la grave disfunción celular (fig. 264-1).

Cuando es muy intenso o persistente, el aporte insuficiente de oxígeno produce lesión celular irreversible, y sólo el rápido restablecimiento del suministro de oxígeno puede frenar la progresión del estado de choque. Por tanto, la estrategia terapéutica fundamental es reconocer a tiempo el choque manifiesto o inminente, e intervenir de forma inmediata para restablecer la perfusión. Esto a menudo requiere la expansión o el restablecimiento del volumen sanguíneo. Es imprescindible controlar a la vez cualquier proceso patológico desencadenante, por ejemplo, una hemorragia persistente, un trastorno de la función cardíaca o una infección.

El choque clínico se suele acompañar de hipotensión, es decir, una presión arterial media <60 mmHg en personas previamente normotensas. Se han diseñado muchos sistemas de clasificación en un intento de sintetizar los procesos, en apariencia diferentes, que llevan al choque. Desde el punto de vista clínico puede ser difícil ajustarse de manera estricta a la clasificación, porque en un determinado paciente es frecuente que se combinen dos o más causas de choque, pero la clasificación que se muestra en el cuadro 264-1 constituye un punto de referencia útil para analizar y describir los procesos de base.

CUADRO 264-1 CLASIFICACIÓN DEL CHOQUE

Hipovolémico	Séptico
Traumático	Hiperdinámico
Cardiógeno	Hipodinámico
Intrínseco	Neurógeno
Compresivo	Hiposuprarrenal

## PATOGENIA Y RESPUESTA ORGÁNICA

### MICROCIRCULACIÓN

Normalmente, cuando desciende el gasto cardíaco aumenta la resistencia vascular sistémica para mantener un nivel de presión sistémica suficiente que permita la perfusión del corazón y el cerebro a expensas de otros tejidos, en particular de los músculos, la piel y el tubo digestivo. La resistencia vascular sistémica está determinada fundamentalmente por el diámetro de la luz de las arteriolas. El metabolismo del corazón y el cerebro es elevado, y sus reservas de energía, escasas. Estos órganos dependen esencialmente de un aporte continuo de oxígeno y nutrientes, y ninguno de ellos tolera más que breves períodos de isquemia. La autorregulación, es decir, el mantenimiento del flujo sanguíneo a pesar de grandes variaciones de la presión de perfusión, es fundamental para mantener el riego sanguíneo cerebral y coronario aunque haya hipotensión importante. Sin embargo, cuando la presión arterial media desciende a <60 mmHg, se deterioran el flujo y la función de estos órganos.

El músculo liso arteriolar posee receptores adrenérgicos alfa y beta. Los receptores  $\alpha_1$  son mediadores de la vasoconstricción, mientras que los  $\beta_2$  son vasodilatadores. Las fibras eferentes simpáticas liberan noradrenalina, que actúa fundamentalmente sobre los receptores  $\alpha_1$ , en una de las respuestas compensadoras fundamentales para la disminución de la presión de perfusión. Otras sustancias vasoconstrictoras que se liberan en gran parte de las formas de choque son la angiotensina II, vasopresina, endotelina 1 y tromboxano A<sub>2</sub>. La médula suprarrenal libera noradrenalina y adrenalina, y se elevan las concentraciones de estas dos sustancias en la sangre. Los vasodilatadores circulantes en el choque comprenden la prostaciclina [prostaglandina (PG)I<sub>2</sub>], el óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y, lo que es más importante, productos del metabolismo local, como adenosina, que adaptan el flujo a las necesidades metabólicas del tejido. La perfusión local está determinada por el equilibrio entre estas diversas influencias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que actúan sobre la microcirculación.

El transporte a las células depende del flujo microcirculatorio, de la permeabilidad capilar, de la difusión de oxígeno, el dióxido de carbono, nutrientes y productos del metabolismo a través del intersticio, y del intercambio de estos productos a través de las membranas celulares. El trastorno de la microcirculación, que es esencial en las respuestas fisiopatológicas de las fases tardías de todas las formas de choque, conlleva la alteración del metabolismo celular, causante en último término de la insuficiencia de los órganos.

La respuesta endógena a la hipovolemia leve o moderada consiste en un intento de restablecer el volumen intravascular a través de alteraciones de la presión hidrostática y la osmolaridad. La constrección de las arteriolas provoca reducciones de la presión hidrostática capilar y del número de lechos capilares perfundidos, limitando así la superficie capilar a través de la cual se produce la filtración. Cuando la filtración está disminuida, mientras permanece constante o se eleva la presión oncótica intravascular, se produce una reabsorción neta de líquido al lecho vascular, de acuerdo con la ley de Starling del intercambio de líquidos entre los capilares y el intersticio. Las alteraciones metabólicas (entre ellas la hiperglucemia y el aumento de los productos de la glucólisis, lipólisis y proteólisis) aumentan la osmolaridad extracelular, lo que genera un gradiente osmótico entre las células y el intersticio que aumenta el volumen intersticial e intravascular a expensas del volumen intracelular.

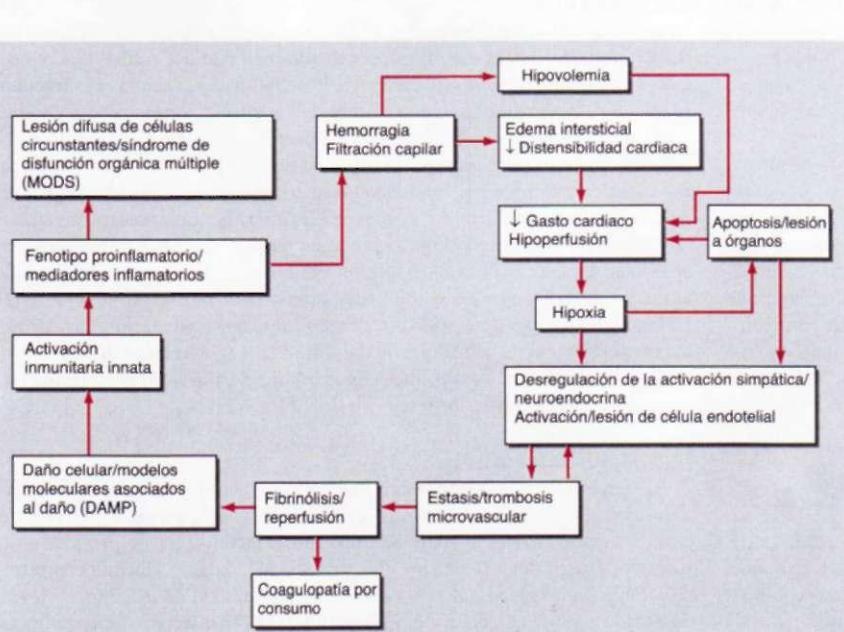


FIGURA 264-1. Círculo vicioso desencadenado por el choque. MODS, síndrome de disfunción orgánica múltiple (*multiple organ dysfunction syndrome*).

## RESPUESTAS CELULARES

El transporte intersticial de nutrientes está trastornado, lo que induce una disminución de los depósitos intracelulares de fosfatos de alta energía. La disfunción mitocondrial y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa son las causas más probables de la disminución de las cantidades de trifosfato de adenosina (ATP). La consecuencia es una acumulación de hidrogeniones, lactato y otros productos del metabolismo anaerobio. A medida que progresa el choque, estos metabolitos vasodilatadores desbordan el tono vasomotor, provocando mayor hipotensión e hipoperfusión. Se cree que la disfunción de las membranas celulares representa una vía fisiopatológica terminal en las diferentes formas de choque. Se produce un descenso del potencial transmembranoso celular normal, con incremento asociado del sodio y agua intracelulares, que causan una hinchazón de las células, lo cual provoca mayor interferencia en la perfusión microvascular. En un episodio preterminal se altera la homeostasis del calcio a través de los canales de la membrana, se acumula el calcio a nivel intracelular y se presenta también hipocalciemia. Así mismo, cada vez hay más información de una pérdida apoptótica difusa pero selectiva de células, lo que contribuye a la insuficiencia de órganos e inmunitaria.

## RESPUESTA NEUROENDOCRINA

La hipovolemia, la hipotensión y la hipoxemia son detectadas por barorreceptores y quimiorreceptores, que contribuyen aún más a la respuesta autonómica que intenta restablecer el volumen sanguíneo, mantener la perfusión central y movilizar los sustratos metabólicos. La hipotensión desinhibe el centro vasomotor, lo que se traduce en un aumento de la descarga adrenérgica y una disminución de la actividad vagal. La liberación de noradrenalina induce la vasoconstricción periférica y esplácnica, una contribución importante al mantenimiento de la perfusión de los órganos centrales, mientras que la disminución de la actividad vagal aumenta la frecuencia y el gasto cardíacos. También se sabe que el tono vagal regula a la baja la inmunorreactividad inflamatoria de la inmunidad innata. Los efectos de la adrenalina circulante liberada por la médula suprarrenal en el choque son en gran medida metabólicos, lo que provoca aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis y disminuye la liberación de insulina pancreática. La adrenalina también inhibe la producción y liberación de mediadores de inflamación, al estimular los receptores adrenérgicos beta en células inmunitarias innatas.

El dolor intenso y otras formas de estrés provocan la liberación hipotalámica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Ésta estimula la secreción de Cortisol, que contribuye a disminuir la captación periférica de glucosa y aminoácidos, promueve la lipólisis y aumenta la gluconeogénesis. El aumento de la secreción pancreática de glucagón durante el estrés acelera la gluconeogénesis hepática y eleva todavía más la glucemia. Estas acciones hormonales tienen una acción sinérgica que incrementa la glucemia para mantener el volumen sanguíneo. En tiempos recientes se ha demostrado que muchos pacientes con enfermedades críticas muestran bajas concentraciones plasmáticas de Cortisol y alteraciones en la respuesta a la estimulación de ACTH. Las bajas concentraciones de Cortisol en respuesta a la estimulación están vinculadas con una disminución en la sobrevida. La importancia de la respuesta del Cortisol al estrés es ilustrada por el colapso circulatorio intenso que se presenta en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal (cap. 336).

En respuesta a la descarga adrenérgica y a la disminución de la perfusión del aparato yuxtaglomerular del riñón se incrementa la liberación de renina. La renina induce la formación de angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II, un vasoconstrictor de gran potencia y que además estimula la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal y de vasopresina por la neurohipófisis. La aldosterona contribuye a mantener el volumen intravascular promoviendo la reabsorción tubular renal de sodio, con eliminación de un bajo volumen de orina concentrada, desprovista de sodio. La vasopresina tiene una acción directa sobre el músculo liso vascular, lo que contribuye a la vasoconstricción, y actúa sobre los túbulos renales distales facilitando la reabsorción de agua.

## RESPUESTA CARDIOVASCULAR

En el control del volumen sistólico tienen una importancia esencial tres variables: el llenado ventricular (precarga), resistencia a la expulsión ventricular (postcarga) y contractilidad miocárdica (cap. 217). El gasto cardíaco, principal determinante de la perfusión hística es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. La hipovolemia induce disminución de la precarga ventricular, que a su vez reduce el volumen sistólico. El aumento de la frecuencia cardíaca es un mecanismo útil, aunque limitado, de compensación para mantener el gasto cardíaco. Es frecuente una disminución de

la distensibilidad miocárdica inducida por el choque, que reduce el volumen telediástolico, y por tanto el volumen sistólico, a cualquier nivel de presión de llenado ventricular. El restablecimiento del volumen intravascular puede normalizar el volumen sistólico pero sólo a presiones diastólicas elevadas. El aumento en las presiones diastólicas también estimula la liberación de péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP) para secretar sodio y equilibrar el volumen que alivia la presión ejercida sobre el corazón. Las concentraciones de BNP se correlacionan con el desenlace después de un estrés grave. Además, la septicemia, isquemia, infarto del miocardio, traumatismo grave de los tejidos, hipotermia, anestesia general, hipotensión prolongada y acidemia pueden alterar la contractilidad miocárdica y reducir el volumen sistólico a cualquier volumen telediástolico ventricular. La resistencia vascular sistémica, que está elevada en la mayor parte de las formas de choque, influye poderosamente en la expulsión ventricular. Sin embargo, la resistencia está disminuida en la fase hiperdinámica temprana del choque séptico (cap. 265), permitiendo así el mantenimiento o elevación del gasto cardíaco.

El sistema venoso contiene casi dos tercios del volumen sanguíneo circulante total, en su mayor parte en las venas pequeñas, y sirve como reservorio dinámico para la autoinfusión de sangre. La venoconstricción activa como consecuencia de la actividad adrenérgica alfa es un mecanismo importante de compensación para el mantenimiento del retorno venoso, y por tanto del llenado ventricular durante el choque. Por otra parte, la dilatación venosa, como la que se produce en el choque neumático, disminuye el llenado ventricular y, en consecuencia, el volumen sistólico y el gasto cardíaco (véase más adelante en este capítulo).

## RESPUESTA PULMONAR

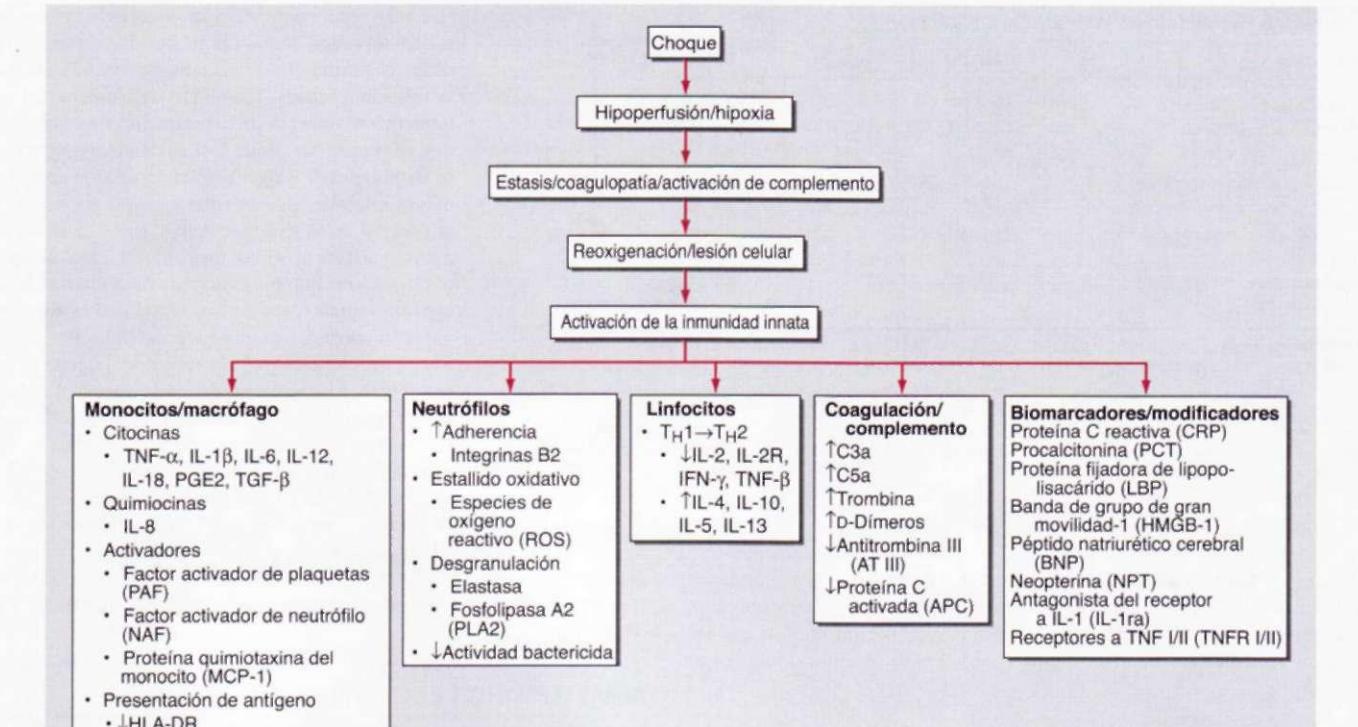
La respuesta del lecho vascular pulmonar al choque es paralela a la del lecho sistémico, y el aumento relativo de la resistencia vascular pulmonar, en especial en el choque séptico, puede superar al de la resistencia vascular sistémica. La taquipnea inducida por el choque reduce el volumen corriente y aumenta tanto el espacio muerto como la ventilación por minuto. La hipoxia relativa y la subsiguiente taquipnea inducen alcalosis respiratoria. El decúbito y la restricción involuntaria de la ventilación secundaria al dolor disminuyen la capacidad residual funcional y pueden provocar atelectasia. El choque se reconoce como una causa importante de lesión pulmonar aguda y, posteriormente, del síndrome apneico agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS; cap. 262). Estos trastornos se caracterizan por edema pulmonar no cardiogénico secundario a lesión difusa del endotelio capilar pulmonar y del epitelio alveolar, hipoxemia, e infiltrados pulmonares difusos bilaterales. La hipoxemia es consecuencia de la perfusión de alvéolos hipoventilados o carentes de ventilación. La pérdida de agente tensioactivo y de volumen pulmonar combinada con aumento del edema intersticial y alveolar disminuye la distensibilidad pulmonar. El trabajo respiratorio y las necesidades de oxígeno de los músculos respiratorios son mayores.

## RESPUESTA RENAL

La insuficiencia renal aguda (cap. 273), una complicación grave del choque y de la hipoperfusión, es menos frecuente que en el pasado, gracias a la reposición energética y precoz de volumen. En la actualidad es mucho más frecuente que la necrosis tubular aguda resulte de las interacciones entre el choque, septicemia, administración de agentes nefrotóxicos (como aminoglucósidos y medios de contraste angiográficos) y rabdomiolisis; esta última puede ser especialmente grave en el traumatismo de los músculos esqueléticos. La respuesta fisiológica del riñón a la hipoperfusión es la conservación de agua y sal. Además de disminuir el flujo sanguíneo renal, el aumento de la resistencia arteriolar aferente explica la reducción del filtrado glomerular que, unida al aumento de aldosterona y vasopresina, ocasiona disminución de la diuresis. La lesión tóxica causa necrosis del epitelio tubular y obstrucción tubular por detritos celulares con retrodifusión del filtrado. El agotamiento de los depósitos renales de ATP que se produce con la hipoperfusión renal prolongada está relacionado con el posterior trastorno de la función renal.

## TRASTORNOS METABÓLICOS

En el transcurso del choque se produce una alteración de los ciclos normales del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. A través del ciclo del ácido cítrico, la alanina, junto con el lactato (que se produce en la periferia a partir del piruvato si existe privación de oxígeno) facilita la producción hepática de glucosa. Con la menor disponibilidad de oxígeno, la degradación de la glucosa a piruvato, y en último término a lactato, representa una forma poco eficiente de uso de los sustratos, con una mínima producción neta de energía. Un cociente plasmático lactato/piruvato elevado es congruente con un metabolismo anaerobio y refleja riego hístico inadecuado. La disminución



**FIGURA 264-2.** Un esquema de la respuesta inmunoinflamatoria del hospedador al choque. PGE2, prostaglandina E2; TGF-B, factor transformador del crecimiento beta (transforming growth factor-beta); PAF, factor activador de plaquetas (platelet activating factor); NAF, factor activador de neutrófilo (neutrophil activating factor); MCP-1, proteína quimiotáctica de monocito 1 (monocyte chemoattractant protein-1); HLA, antígeno leucocítico humano (human leukocyte antigen); ROS, es-

pecies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species); PLA2, fosfolipasa A2 (phospholipase A2); APC, proteína C activada (activated protein C); CRP, proteína C reactiva (C-reactive protein); LBP, proteína fijadora de lipopolisacárido (lipopolysaccharide binding protein); HMGB-1, banda de grupo de gran movilidad 1 (high mobility group band-1); TNF, factor de necrosis tumoral.

de la depuración de triglicéridos exógenos unida al aumento de la lipogénesis hepática provoca incremento importante de la concentración sérica de triglicéridos. Existe aumento del catabolismo de las proteínas, equilibrio negativo de nitrógeno y, si el proceso se prolonga, emaciación muscular acusada.

#### RESPUESTAS INFLAMATORIAS

La activación de una extensa red de sistemas de mediadores que favorecen la inflamación desempeña una función importante en la progresión del choque y contribuye de manera considerable al desarrollo de la lesión y al fracaso multiorgánico (fig. 264-2). En los pacientes que sobreviven a la lesión aguda hay una respuesta contrarreguladora endógena tardía para "inactivar" la respuesta proinflamatoria excesiva. Si se restablece el equilibrio, el paciente tendrá una evolución satisfactoria. Si la respuesta inmunosupresora es excesiva, el enfermo es muy susceptible a las infecciones intrahospitalarias secundarias, las cuales pueden impulsar la respuesta inflamatoria y originar insuficiencia orgánica múltiple tardía.

Durante el choque y la lesión de los tejidos se activan muchos mediadores humorales. La cascada del complemento, activada a través de la vía clásica y alternativa, genera las anafilotoxinas C3a y C5a (cap. 308). La fijación directa de complemento a los tejidos lesionados puede progresar al complejo de ataque C5-C9, que potencia el daño celular. La activación de la cascada de la coagulación (cap. 110) causa trombosis microvascular, seguida de lisis, que se traducen en episodios repetidos de isquemia y reperfusión. Algunos componentes del sistema de coagulación, como la trombina, son potentes mediadores promotores de la inflamación que inducen la expresión de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales y la activación de los neutrófilos, lo que provoca lesión microvascular. La coagulación también activa la cascada de la calicreína-cininógeno, que contribuye a la hipotensión.

Los eicosanoides son productos vasoactivos e inmunorreguladores del metabolismo del ácido araquidónico que comprenden las prostaglandinas (PG) y el tromboxano A<sub>2</sub>, derivados de la ciclooxygenasa, y los leucotrienos y las lipoxinas, derivados de la lipooxigenasa. El tromboxano A<sub>2</sub> es un potente vasoconstrictor que contribuye a la hipertensión pulmonar y a la necrosis tubular aguda del choque. La PGI<sub>2</sub> y la prostaglandina E<sub>2</sub> son vasodilatadores potentes que facilitan la permeabilidad capilar y la formación de edema. Los leucotrienos de cisteínilo LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> son mediadores fundamentales de las secuelas

vasculares de la anafilaxia, así como de los estados de choque provocados por la septicemia o la lesión de los tejidos. El LTB<sub>4</sub> es una potente quimiocina y un secretagogo que estimula la formación de radicales reactivos del oxígeno. El factor activador plaquetario, un mediador fosfolípido con enlaces éter y que contiene araquidonilo, causa vasoconstricción pulmonar, broncoconstricción, vasodilatación sistémica, aumento de la permeabilidad capilar, y estimulación de macrófagos y neutrófilos para producir niveles mayores de mediadores de la inflamación.

El factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, producido por los macrófagos activados, reproduce muchos de los componentes del estado de choque, entre los que se encuentran la hipotensión, acidosis láctica y la insuficiencia respiratoria. Una sustancia decisiva en la respuesta inflamatoria es la interleucina (IL) 1 $\beta$  producida por los macrófagos hísticos fijos. Ambos se elevan en grado importante inmediatamente después del traumatismo y el choque. La IL-6, también producida predominantemente por el macrófago, tiene una respuesta máxima algo tardía, pero es el factor que mejor predice una recuperación prolongada y la presentación de insuficiencia orgánica múltiple después del choque. Las quimiocinas como IL-8 son potentes quimiotácticas y activadoras de neutrófilos que causan regulación ascendente de las moléculas de adhesión en dichas células, para intensificar la agregación, adherencia y daño al endotelio vascular. La capa mencionada produce normalmente óxido nítrico (NO), pero la respuesta inflamatoria estimula la isoforma inducible, que es la sintasa del óxido nítrico ( $\text{iNOS}$ ), la cual se expresa en forma excesiva y produce radicales libres de NO y derivados de oxígeno tóxicos que contribuyen a la respuesta cardiovascular hidrodinámica en la septicemia.

Muchas células inflamatorias, entre las que figuran los neutrófilos, macrófagos y plaquetas, colaboran de manera importante a la lesión inducida por la inflamación. La marginación de los neutrófilos activados en la microcirculación es un hallazgo anatómopatológico común en el choque, que provoca una lesión secundaria por la liberación de radicales de oxígeno y proteasas potencialmente tóxicos. Los macrófagos fijos en los tejidos producen casi todos los componentes importantes de la respuesta inflamatoria y dominan la progresión y duración de la misma. Un mecanismo importante de activación del monocito/macrófago se da a través de los receptores tipo peaje (*toll-like receptors*, TLR) de membrana muy conservados, que reconocen modelos moleculares relacionados con la lesión (*damage-associated molecular patterns*,

## PARÁMETROS HEMODINÁMICOS NORMALES

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Gasto cardíaco (CO)	SVxHR	4-817 min
Índice cardíaco (CI)	CO/BSA	2.6-4.2 (l/min)/m <sup>2</sup>
Volumen sistólico (SV)	CO/HR	50-100 ml/latido
Resistencia vascular sistémica (SVR)	[(MAP-RAP)/CO]x80	700-1 600 dinas-s/cm <sup>5</sup>
Resistencia vascular pulmonar (PVR)	[(PAP <sub>a</sub> - PCWP)/CO] X 80	20-130 dinas-s/cm <sup>5</sup>
Trabajo sistólico de ventrículo izquierdo (LVSW)	SV(MAP-PCWP)x0.0136	60-80 g-m/latido
Trabajo sistólico de ventrículo derecho (RVSW)	SV(PAP <sub>a</sub> - RAP)	10-15 g-m/latido

**Abreviaturas:** HR, frecuencia cardíaca (*heart rate*); BSA, área de superficie corporal (*body surface area*); MAR presión arterial media (*mean arterial pressure*); RAR presión de aurícula derecha (*right atrial pressure*); PAP<sub>a</sub>, presión de arteria pulmonar media (*pulmonary artery pressure-mean*); PCWP, presión de enclavamiento pulmonar; CO, gasto cardíaco (*cardiac output*); CI, índice cardíaco (*cardiac index*); SV, volumen sistólico (*stroke volume*); SVR, resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*); PVR, resistencia vascular pulmonar (*pulmonary vascular resistance*); LVSW, trabajo sistólico de ventrículo izquierdo (*left ventricular stroke work*); RVSW, trabajo sistólico de ventrículo derecho (*right ventricular stroke work*).

DAMP) y modelos moleculares relacionados con microorganismos patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) liberados después de la lesión a los tejidos y por microorganismos patógenos, respectivamente. Los TLR también al parecer son importantes para la inflamación crónica que se observa en pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o rechazo a trasplantes.

### ESTUDIO DEL PACIENTE:

#### Choque

**Vigilancia.** La atención de los pacientes en choque debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos. Es necesaria la valoración cuidadosa y continua del estado fisiológico. Se deben vigilar de manera continua la presión arterial, a través de un catéter permanente, el pulso y frecuencia respiratoria; debe colocarse una sonda de Foley para el control de la diuresis; y valorar con frecuencia el estado mental. A los pacientes sedados se les permitirá despertarse ("descanso de fármaco") diariamente para valorar su estado neurológico y abbreviar la duración del apoyo con el respirador.

Todavía hay polémica sobre las indicaciones para el empleo del catéter en la arteria pulmonar dirigido por flujo (*pulmonary artery catheter* [PAC], catéter de Swan-Ganz). La mayoría de los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos pueden tratarse sin riesgo sin el empleo de un PAC. Sin embargo, en los enfermos con hemorragia constante importante, desplazamiento de líquido y una disfunción cardiaca subyacente, es de utilidad éste, el cual se coloca por vía percutánea a través de la vena subclavia o la yugular, atravesando la circulación venosa central y las cavidades cardíacas derechas hasta la arteria pulmonar. Dispone de una boca proximal en la aurícula derecha y distal en la arteria pulmonar para facilitar la infusión de fármacos y medir el gasto cardíaco. Se miden las presiones en la aurícula derecha y en la arteria pulmonar, y la presión de enclavamiento pulmonar (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) sirve como aproximación a la presión en la aurícula izquierda. Los parámetros hemodinámicos normales se muestran en los cuadros 223-1 y 264-2.

El gasto cardíaco se mide por termodilución y se pueden emplear termistores de alta resolución para calcular el volumen telediastólico del ventrículo derecho con el fin de vigilar aún más la respuesta de las cavidades cardíacas derechas a la reanimación con líquidos. El PAC con una boca de oximetría tiene la ventaja adicional de permitir la vigilancia en línea de la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada, un índice importante de la perfusión hística. Las resistencias vasculares sistémica y pulmonar se calculan como el cociente del descenso de presión a través de estos lechos vasculares respecto al gasto cardíaco (cap. 223). Las mediciones del contenido de oxígeno en sangre arterial y venosa, unidas al gasto cardíaco y a la concentración de hemoglobina, permiten calcular el aporte, consumo y cociente de extracción de oxígeno (cuadro 264-3). En el cuadro 264-4 se muestran los modelos hemodinámicos asociados a las diversas formas de choque.

En la reanimación del choque es fundamental restablecer rápidamente la perfusión hística y optimizar el suministro de oxígeno, la hemodinámica y la función cardíaca. Un objetivo razonable del tratamiento es normalizar la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada y el cociente arteriovenoso de extracción de oxígeno. Para facilitar el aporte de oxígeno se pueden aumentar la masa de hematies, saturación arterial de oxígeno y gasto cardíaco, de manera aislada o simultánea. El aumento de aporte de oxígeno que no se acompaña de aumento del consumo implica que su disponibilidad es adecuada y que su consumo no depende del flujo. Por el contrario, un aumento del consumo de oxígeno con el subsiguiente incremento del gasto cardíaco implica que el aporte es inadecuado. La reducción de la resistencia vascular sistémica que acompaña a un aumento del gasto cardíaco indica que está cediendo la vasoconstricción compensadora como consecuencia de la mejor perfusión hística. La medición del efecto

de la expansión gradual del volumen sanguíneo sobre el rendimiento cardíaco permite identificar la precarga óptima (ley de Starling). En la figura 264-3 se presenta un algoritmo para la reanimación de un paciente en choque.

### FORMAS ESPECÍFICAS DE CHOQUE

#### CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Esta forma de choque, la más frecuente, es consecuencia de la disminución de la masa de hematies y de plasma por hemorragia o de la pérdida de volumen plasmático exclusivamente como consecuencia del secuestro de líquido extravascular o de pérdidas digestivas, urinarias o insensibles. Los signos y síntomas del choque hipovolémico no hemorrágico son los mismos que los del choque hemorrágico, si bien su comienzo puede ser más gradual. La respuesta fisiológica normal a la hipovolemia consiste en mantener la perfusión del cerebro y el corazón a la vez que se restablece un volumen sanguíneo circulante eficaz. Existe aumento de la actividad simpática, hiperventilación, colapso de las venas de capacidad, liberación de hormonas de estrés y expansión del volumen intravascular mediante el reclutamiento de líquido intersticial e intracelular, así como reducción de la diuresis.

La hipovolemia leve (<20% del volumen sanguíneo) provoca taquicardia leve con relativamente pocos signos externos, en especial en el paciente joven que reposa en decúbito dorsal (cuadro 264-5). Con la hipovolemia moderada (alrededor de 20 a 40% de la volemia) el enfermo presenta ansiedad creciente y taquicardia; aunque se puede mantener una presión arterial normal en decúbito dorsal, puede haber una importante hipotensión postural y taquicardia. Si la hipovolemia es intensa (40% o más de la volemia) aparecen los signos clásicos de choque; la presión arterial desciende y se vuelve inestable incluso en decúbito dorsal y el paciente manifiesta taquicardia, oliguria, agitación o confusión acentuada. La perfusión del sistema nervioso central se mantiene bien hasta que el choque se agrava. Por tanto, el embotamiento mental es un signo clínico ominoso. La transición de un choque hipovolémico leve a uno grave puede ser gradual o muy rápida. Si no se corrige rápidamente el choque, en especial en los ancianos y en pacientes con enfermedades aso-

**CUADRO 264-3 CÁLCULOS PARA EL TRANSPORTE DE OXÍGENO**

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Capacidad oxífora de la hemoglobina		139 ml/g
Concentración de O <sub>2</sub> en plasma		Po <sub>a</sub> x 0.0031
Concentración de O <sub>2</sub> arterial (Cao <sub>a</sub> )	139 Sao <sub>a</sub> + 0.0031 Pao <sub>a</sub>	20 vol%
Concentración de O <sub>2</sub> venosa (Cvo <sub>v</sub> )	139 Svo <sub>v</sub> + 0.0031 Pvo <sub>v</sub>	155 vol%
Diferencia de O <sub>2</sub> arteriovenosa (Cao <sub>a</sub> - Cvo <sub>v</sub> )	139 (Sao <sub>a</sub> -Svo <sub>v</sub> ) + 0.0031 (Pao <sub>a</sub> x Pvo <sub>v</sub> )	35 vol%
Suministro de oxígeno (Do <sub>a</sub> )	Cao <sub>a</sub> x CO (L/min) 10 (100 mL)	800-1 600 mL/min
Captación de oxígeno (Vo <sub>a</sub> )	139 Sao <sub>a</sub> x CO x 10 (Cao <sub>a</sub> - Cvo <sub>v</sub> ) x CO x 10 139 (Sao <sub>a</sub> -Svo <sub>v</sub> ) x CO x 10	150-400 mL/min
Índice de suministro de oxígeno (Do <sub>a</sub> /BSA)	Do <sub>a</sub> /BSA	520-720 (mL/min)/m <sup>2</sup>
(índice de captación de oxígeno (Vo <sub>a</sub> /BSA))	Vo <sub>a</sub> /BSA	115-165 (mL/min)/m <sup>2</sup>
Razón de extracción de oxígeno (O <sub>ER</sub> )	[1 - (Vo <sub>a</sub> /Do <sub>a</sub> )] x 100	22-32%

**Abreviaturas:** Po<sub>a</sub>, presión parcial de oxígeno; Sao<sub>a</sub>, saturación de O<sub>2</sub> en la sangre arterial; Pao<sub>a</sub>, presión parcial de O<sub>2</sub> en la sangre arterial; Svo<sub>v</sub>, saturación de hemoglobina con O<sub>2</sub> en la sangre venosa; Pvo<sub>v</sub>, presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre venosa; CO, gasto cardíaco; BSA, área de superficie corporal.

CUADRO 264-4 CARACTÉRISTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS DIVERSAS FORMAS DE CHOQUE

1693

Tipo de choque	CVP y PCWP	Gasto cardiaco	Resistencia vascular sistémica	Saturación de O <sub>2</sub> en sangre venosa
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓
Cardiógeno	↑	↓	↑	↓
Séptico				
Hiperdinámico	↑↑	↑	↓	↑
Hipodinámico	↓↑	↓	↑↑	↑↓
Traumático	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurógeno	↓	↓	↓	↓
Hiposuprarrenal	↓↑	↓	=↓	↓

**Nota:** CVP, presión venosa central (*central venous pressure*); PCWP, presión de enclavamiento pulmonar.

#### WMMJ.fgi CARACTÉRISTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS DIVERSAS FORMAS DE CHOQUE

ciadas, la muerte es inminente. Es estrecho el margen temporal que separa las alteraciones del choque grave que pueden corregirse con una reanimación enérgica de las propias de la descompensación progresiva y la lesión celular irreversible.

**Diagnóstico.** El choque hipovolémico se diagnostica con facilidad cuando existen signos de inestabilidad hemodinámica y es evidente el origen de la disminución de volumen. El diagnóstico resulta más difícil cuando la fuente de la hemorragia permanece oculta, como en el tubo digestivo, o cuando sólo existe disminución del volumen plasmático. Después de una hemorragia

CUADRO 264-5 CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Leve (<20% del volumen sanguíneo)	Moderado (20 a 40% del volumen sanguíneo)	Intenso (>40% del volumen sanguíneo)
Frialdad de extremidades Prolongación del tiempo de llenado capilar Diaforesis Colapso de venas Ansiedad	Cuadro igual, y además: Taquicardia Taquipnea Oliguria Cambios posturales	Cuadro inicial igual, y además: Inestabilidad hemodinámica Taquicardia intensa Hipotensión Deterioro del estado psíquico (coma)

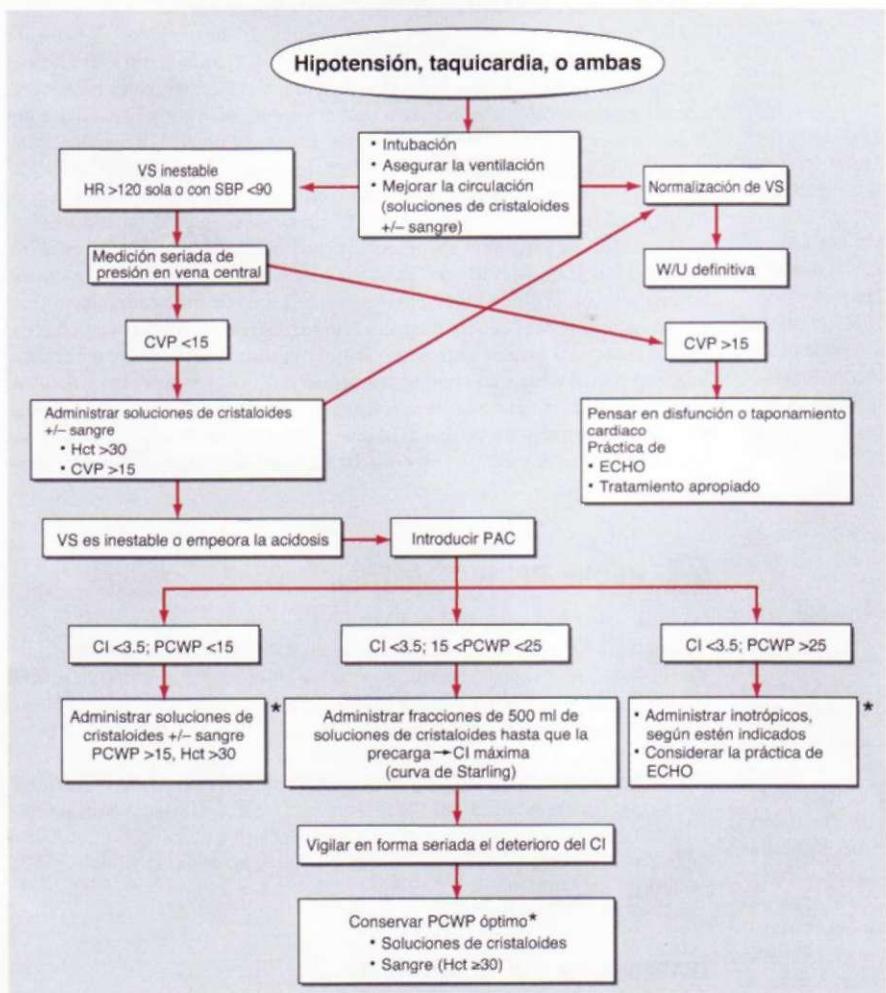
aguda, los valores de hemoglobina y de hematocrito no se modifican hasta que se han producido los desplazamientos de líquido compensadores o se han administrado líquidos exógenos. Por tanto, un hematocrito inicial normal no excluye una pérdida de sangre importante. Las pérdidas de plasma provocan hemoconcentración, y la pérdida de agua libre, hipernatriemia. Estos hallazgos deben sugerir la presencia de hipovolemia.

Es esencial distinguir entre el choque hipovolémico y el cardiógeno (cap. 266) porque el tratamiento definitivo es muy diferente. Las dos formas se asocian a disminución del gasto cardiaco y a una respuesta compensadora, caracterizada por taquicardia y aumento de la resistencia vascular sistémica, mediada por el sistema simpático. Sin embargo, los hallazgos de distensión venosa yugular, estertores y un galope S, en el choque cardiógeno lo diferencian del choque hipovolémico e indican que no resulta conveniente la expansión de volumen.

#### CHOQUE HIPOVOLÉMICO

La reanimación inicial requiere la reexpansión rápida de la volemia unida a intervenciones para controlar las pérdidas activas. De acuerdo con la ley de Starling (cap. 217), el volumen sistólico y el gasto cardíaco aumentan con el incremento de la poscarga. Después de la reanimación, la distensibilidad de los ventrículos puede permanecer reducida por el aumento del líquido intersticial en el miocardio. Por tanto, son necesarias presiones de llenado elevadas para mantener un rendimiento ventricular adecuado.

La reanimación volémica se inicia con la infusión rápida, a través de vías intravenosas de calibre grueso, de solución salina isotónica (si bien debe tenerse cuidado de evitar acidosis hiperclorémica por pérdida de capacidad de amortiguamiento de bicarbonato y reposición con cloro excesivo) o de una solución de sal equilibrada, como la de Ringer con lactato. No se ha demostrado un beneficio claro al emplear coloides, en pacientes traumatizados, su uso se vincula con mayor mortalidad, en particular en pacientes con traumatismo encefálico. La infusión de 2 o 3 L durante 20 a 30 min debería restablecer los parámetros hemodinámicos normales. La persistencia de la inestabilidad hemodinámica implica que no se ha corregido el choque, que se mantienen las pérdidas de sangre o de volumen, o ambas cosas a la vez. La pérdida continua de sangre, con una concentración de hemoglobina que disminuye a <100 g/L (10 g/100 ml) o menos, debe motivar la transfusión de sangre, preferiblemente con pruebas cruzadas completas. En situaciones de extrema urgencia se pueden emplear concentrados de hematíes del grupo sanguíneo del paciente o bien 0-negativo. En presencia de hipovolemia grave o prolongada, puede ser necesario un sostén inotrópico con dopamina, vasopresina o dobutamina para mantener un rendimiento ventricular adecuado una vez restablecido el volumen sanguíneo. La infusión de noradrenalina para aumentar la presión arterial elevando la resistencia periférica es inapropiada, salvo como medida para ganar tiempo en el choque grave mientras se va reexpandiendo el volumen sanguíneo. Una vez que se controla la hemorragia y se estabiliza al paciente, no se continuarán las transfusiones sanguíneas, a menos que los valores de hemoglobina sean aproximadamente <7 g/100 ml. Los estudios han demostrado un aumento en la sobrevida en pacientes tratados con este protocolo de transfusión sanguínea restrictiva.



**FIGURA 264-3. Algoritmo para la reanimación del individuo en choque.** VS, signos vitales (*vital signs*); HR, frecuencia cardíaca (*heart rate*); SBP, presión sistólica (*systolic blood pressure*); W/U, investigación definitiva (*work up*); CVP, presión venosa central; Hct, hematocrito; ECHO, ecocardiograma (*echocardiogram*); PAC, catéter en arteria pulmonar; CI, índice cardiaco en (L/min)/m<sup>2</sup>; PCWP, presión de enclavamiento pulmonar en milímetros de mercurio. \*Medir en forma seriada SVO<sub>2</sub>, SVRI y RVEDVI como marcadores adicionales de corrección del riego y la hipovolemia. Pensar en el índice cardiaco ajustado a la edad. SVO<sub>2</sub>, saturación de hemoglobina con O<sub>2</sub> en sangre venosa; SVRI, índice de resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance index*); RVEDVI, índice del volumen telediastólico de ventrículo de recho (*right-ventricular end-diastolic volume index*).

El éxito de la reanimación requiere también el sostén de la función respiratoria. Se debe proporcionar oxígeno complementario, y puede ser necesaria la intubación endotraqueal para mantener la oxigenación arterial. Después de la reanimación de un choque hemorrágico aislado, el daño orgánico a menudo es menor que después de un choque séptico o traumático. Esto se puede deber a la ausencia de activación masiva de los sistemas de mediadores de la respuesta inflamatoria y la consiguiente lesión orgánica inespecífica que se observa en estas últimas situaciones.

### CHOQUE TRAUMÁTICO

El choque después de un traumatismo se debe, en gran medida, a la hipovolemia. Sin embargo, incluso después de controlada la hemorragia, los pacientes pueden seguir sufriendo la pérdida de plasma al intersticio de los tejidos lesionados. Estas pérdidas de líquidos se complican por las respuestas inflamatorias inducidas por la lesión, que contribuyen a la lesión secundaria de la microcirculación. Pruebas recientes demuestran la liberación de mediadores provocada por DAMP del tejido lesionado que son reconocidos por los receptores de membrana muy conservados de la familia TLR (véase antes en este capítulo "Respuestas inflamatorias"). Dichos receptores en las células del sistema inmunitario innato, sobre todo en el monocito de la circulación sanguínea, en el macrófago constante en el tejido y en la célula dendrítica, son potentes activadores de un fenotipo proinflamatorio excesivo en respuesta a la lesión celular. Esto causa daño hístico secundario y distribución inadecuada del flujo sanguíneo, lo que intensifica la isquemia de los tejidos y desencadena insuficiencia multiorgánica. Además, el traumatismo directo de corazón, tórax o cabeza puede contribuir también al choque. Por ejemplo, el taponamiento pericárdico o el neumotorax a tensión dificultan el llenado ventricular, mientras que la contusión miocárdica deprime la contractilidad miocárdica.

## 0 CHOQUE TRAUMÁTICO

La imposibilidad de mantener una presión arterial sistólica >90 mmHg después de hipovolemia inducida por un traumatismo se asocia a una tasa de mortalidad de aproximadamente 50%. Para evitar la descompensación de los mecanismos homeostásicos, el tratamiento debe ser rápido.

El tratamiento inicial del lesionado grave requiere prestar atención al ABC de la reanimación: vía respiratoria (*airway, A*), ventilación (*breathing, B*) y establecimiento de un sostén de volumen adecuado a la circulación (*C*). El control de la hemorragia exige una atención inmediata. La estabilización temprana de las fracturas, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados o contaminados, y la evacuación de los hematomas reducen la posterior respuesta inflamatoria a la agresión inicial y disminuyen al mínimo la ulterior lesión orgánica. La complementación con antioxidantes endógenos que se encontraban disminuidos, también aminora la insuficiencia de órganos y la mortalidad ulteriores.

### CHOQUE CARDIÓGENO

Véase capítulo 266.

### CHOQUE CARDIÓGENO COMPRESIVO

Con la compresión, el corazón y las estructuras circundantes pierden distensibilidad y, por tanto, las presiones de llenado normales generan un llenado diastólico inadecuado. La sangre o el líquido del interior del saco pericárdico, poco distensible, puede provocar un taponamiento (cap. 232). Cualquier factor que incremente la presión intratorácica como el neumotorax a tensión, la hernia de vísceras abdominales a través de una hernia diafragmática o el exceso de ventilación a presión positiva para apoyar la función pulmonar, también origina choque cardiogénico compresivo, en tanto que entorpece simultáneamente el retorno venoso. Aunque al principio responde al aumento de las presiones de llenado producido por la expansión de volumen, con el aumento de la compresión recurre el choque cardiogénico. La ventana de oportunidad obtenida con la carga de volumen es muy breve hasta que hay una recidiva de choque irreversible. Tanto el diagnóstico como la intervención terapéutica se deben realizar de manera urgente.

El diagnóstico de choque cardiogénico compresivo a menudo se basa en los hallazgos clínicos, radiografía de tórax y ecocardiografía. Puede ser más difícil de establecer en presencia de un traumatismo, cuando existen a la vez hipovolemia y compresión cardiaca. Los hallazgos clásicos del taponamiento cardiaco son la trádiga de hipotensión, distensión de las venas del cuello y tonos cardíacos amortiguados (cap. 232). También es posible detectar un pulso paradójico, es decir, disminución inspiratoria de la presión sistólica >10 mmHg. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía y el tratamiento consiste en una

pericardiocentesis inmediata. Un neumotorax a tensión produce disminución de los ruidos respiratorios en el mismo lado, desviación traqueal hacia el lado opuesto y distensión venosa yugular. Los hallazgos radiográficos comprenden aumento del volumen intratorácico, depresión del diafragma del hemitórax afectado y desplazamiento contralateral del mediastino. Se debe realizar una descompresión torácica inmediata. La extracción del aire y el restablecimiento de la dinámica cardiovascular normal son al mismo tiempo diagnósticos y terapéuticos.

### CHOQUE SÉPTICO

Véase capítulo 265.

### CHOQUE NEURÓGENO

La interrupción de las aferencias vasomotoras simpáticas después de una lesión alta de la médula espinal, la migración inadvertida hacia la cabeza de una raquianestesia o un traumatismo craneal grave pueden provocar choque neurógeno. Además de la dilatación arteriolar, la dilatación venosa produce un remanso en el sistema venoso, lo que disminuye el retorno venoso y el gasto cardíaco. A menudo las extremidades están calientes, a diferencia de la frialdad inducida por la vasoconstricción del choque hipovolémico o cardiogénico. El tratamiento implica afrontar simultáneamente la hipovolemia relativa y la pérdida del tono vasomotor. Se requerirían volúmenes excesivos de líquido para restablecer la normalidad hemodinámica. Una vez que se ha descartado hemorragia puede requerirse noradrenalina o un agente adrenérgico alfa puro (fenilefrina) para aumentar la resistencia vascular y mantener una presión arterial media que sea adecuada.

### CHOQUE HIPOSUPRARRENAL

(Véase también cap. 336.) La respuesta normal del hospedador al estrés de una enfermedad, una intervención quirúrgica o el traumatismo requiere aumento de la secreción de Cortisol por las glándulas suprarrenales hasta concentraciones superiores a las necesarias en condiciones normales. El choque hiposuprarrenal se produce en situaciones en las que una insuficiencia suprarrenal no detectada complica la respuesta del hospedador al estrés inducido por una enfermedad aguda o una intervención importante. Se puede producir insuficiencia corticosuprarrenal como consecuencia de la administración crónica de dosis altas de glucocorticoides exógenos. Además, estudios recientes han demostrado que las estancias prolongadas en situación crítica en una unidad de cuidados intensivos pueden inducir un estado hiposuprarrenal relativo. Otras causas menos frecuentes son la insuficiencia suprarrenal secundaria a atrofia idiopática, la tuberculosis, metástasis, hemorragia bilateral y amiloidosis. El choque producido por insuficiencia suprarrenal se caracteriza por un descenso de la resistencia vascular sistémica, hipovolemia y disminución del gasto cardíaco. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se puede establecer mediante una prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

## 0 CHOQUE HIPOSUPRARRENAL

En el paciente con inestabilidad hemodinámica persistente se administrará por vía intravenosa fosfato sódico de dexametasona en dosis de 4 mg. Es preferible este agente cuando se requiere el tratamiento empírico en virtud de que, a diferencia de la hidrocortisona, no interfiere en la prueba de estimulación de la ACTH. Si se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa, según se muestra por la falta de respuesta a la estimulación con corticotropina (Cortisol <9 pg/100 ml de cambio después de la estimulación), el paciente tiene un riesgo reducido de defunción si se trata con hidrocortisona, en dosis de 100 mg cada 6 a 8 h, y se ajusta gradualmente a medida que el paciente logra la estabilidad hemodinámica. Se requiere restitución simultánea de volumen y apoyo con agente vasopresor. No está clara la necesidad de mineralocorticoide simultáneo.

### TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Las aminas simpaticomiméticas dobutamina, dopamina y noradrenalina se utilizan ampliamente en el tratamiento de todas las formas de choque. La dobutamina es cardiotónica con la reducción simultánea de la poscarga, y por tanto la minimización del consumo cardíaco de oxígeno aumenta a medida que se incrementa el gasto cardíaco. La dopamina es un cardiotónico y cronotropo que también apoya la resistencia vascular en los pacientes cuya presión arterial no tolerará la dilatación vascular periférica. La noradrenalina apoya principalmente la presión arterial a través de la vasoconstricción e incrementa el consumo de oxígeno por el miocardio, en tanto que impone a los tejidos con

riesgo sanguíneo limitado, como las extremidades y los órganos esplácnicos, el riesgo de necrosis, pero también es cardiotónica sin ser cronotropa. También se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor la arginopresina (hormona antiidiurética) y puede proteger mejor el flujo sanguíneo a órganos vitales y evitar la vasodilatación patológica.

#### COLOCACIÓN DEL ENFERMO

La colocación del paciente puede ser una ayuda valiosa en el tratamiento inicial del choque hipovolémico. Elevar los pies de la cama, es decir, colocarla sobre bloques, y la postura en Trendelenburg sin flexión de las rodillas pueden ser eficaces, pero también suelen aumentar el trabajo respiratorio y el riesgo de broncoaspiración. Lo más adecuado puede ser limitarse a elevar las piernas.

#### TRAJE NEUMÁTICO ANTICHOQUE (PASG)

El traje neumático antichoque (*pneumatic antishock garment, PASG*) y los pantalones militares antichoque (*military antishock trousers, MAST*) son dispositivos inflables de compresión externa que pueden envolver las piernas y el abdomen y que se han empleado en general en el ámbito prehospitalario como medio transitorio de soporte a la hemodinámica central en el choque. Sin embargo, provocan aumento significativo de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial por compresión arterial, sin modificar notablemente el gasto cardiaco o el riego hístico. El uso más adecuado al parecer es servir como medio hemostático (taponamiento) de hemorragias y mejorar la hemostasia. La inflación del traje permite inmovilizar fracturas de la pelvis y de las extremidades pélvicas y cohibir la hemorragia.

#### RfCALENTAMIENTO

La hipotermia es una posible consecuencia adversa de la reposición masiva de volumen. La infusión de grandes cantidades de hemoderivados refrigerados y de soluciones de cristaloides a temperatura ambiental puede provocar un descenso rápido de las temperaturas centrales si no se hace pasar el líquido a través de dispositivos de calentamiento. La hipotermia puede deprimir la contractilidad cardíaca y de este modo deteriorar todavía más el gasto car-

diaco y el aporte de oxígeno. La hipotermia, en especial con temperaturas inferiores a 35°C, altera de manera directa la coagulación, y a veces provoca una coagulopatía importante. El calentamiento rápido a más de 35°C disminuye significativamente la necesidad de hemoderivados y mejora la función cardíaca. El método más eficaz de recalentamiento son los calentadores externos de contracorriente a través de una canalización de la arteria y la vena femoral. Este proceso no requiere bomba y puede recalentar de 30 a 35°C en menos de 30 minutos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ANNANE D et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862, 2002
- ANZICS CLINICAL TRIALS GROUP: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 356:2139, 2000
- ARDS CLINICAL TRIALS NETWORK: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2213, 2006
- CHEN P: Vasopressin: New uses in critical care. *Am J Med Sci* 324:146, 2002
- EGI M et al: Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery; a systematic literature review. *Ann Thor Surg* 83:715, 2007
- FINFER S et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247, 2004
- HEBERT PC et al: Clinical consequence of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 20:225, 2004
- MOORE FA et al: The next generation in shock resuscitation. *Lancet* 363:1988, 2004
- OSUCHOWSKI MF et al: Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol* 177:1967, 2006
- ROMICS L JR et al: The emerging role of toll-like receptor pathways in surgical diseases. *Arch Surg* 141:595, 2006

## 265 Septicemia grave y choque séptico

Robert S. Munford

#### DEFINICIONES

(Véase el cuadro 265-1.) Los animales generan respuestas locales y generalizadas a los microbios que penetran las barreras epiteliales e invaden los tejidos subyacentes. Los signos cardinales de la respuesta generalizada son fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea y taquicardia, y han sido llamados *síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)*. Puede tener causas infecciosas o no infecciosas. Si se sospecha o corrobora la presencia de infección, se dice que la persona con SIRS tiene *septicemia*. Si la septicemia se acompaña de disfunción de órganos distantes al sitio de la infección, la persona tiene *septicemia grave* que puede acompañarse de hipotensión o manifestaciones de deficiencia circulatoria. Cuando es imposible corregir la hipotensión por la administración de soluciones, la entidad recibe el nombre de *choque séptico*. Las definiciones anteriores fueron propuestas por un comité de consenso en 1992 y 2001 y se usan ampliamente; hay datos de que las etapas del cuadro forman un continuo. Conforme la septicemia evoluciona hasta la forma de choque séptico se agrava sustancialmente el peligro de muerte. La septicemia por lo común es reversible en tanto que las personas en choque séptico suelen morir a pesar del tratamiento intensivo.

#### FACTORES ETIOLÓGICOS

La septicemia grave puede ser una reacción a cualquier tipo de microorganismos. No es esencial para que surja dicha forma de septicemia la invasión de la corriente sanguínea por microbios, porque la inflamación local también desencadena disfunción de órganos distantes e hipotensión. De hecho en los cultivos de sangre se identifican bacterias u hongos, sólo en 20 a 40% de los individuos con septicemia grave y 40 a 70% de los casos de choque séptico. Las bacterias grampositivas o gramnegativas representan aproximadamente 70%

de los microorganismos aislados; el resto corresponde a hongos o a poblaciones mixtas de microorganismos (cuadro 265-2). En los pacientes con hemocultivos negativos, el agente etiológico suele identificarse mediante cultivo o estudio microscópico del material infectado procedente de un foco local. En algunas series, los resultados microbiológicos de la mayoría de los pacientes con cuadros clínicos de septicemia grave o choque séptico son negativos.

#### EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, la septicemia causa en Estados Unidos más de 200 000 muertes anuales. La incidencia de septicemia grave y choque séptico ha aumentado en los últimos 20 años y hoy en día asciende a >700 000 casos cada año (alrededor de tres por 1 000 habitantes). Aproximadamente dos tercios de los casos se presentan en pacientes con enfermedades subyacentes importantes. La frecuencia y las tasas de mortalidad relacionadas con la sepsis aumentan con el envejecimiento y los trastornos concomitantes preexistentes. La incidencia creciente de septicemia grave en Estados Unidos es atribuible al envejecimiento de la población, a la mayor longevidad de los pacientes con enfermedades crónicas y a la frecuencia relativamente alta de septicemia en pacientes que padecen SIDA. También contribuyen el uso generalizado de antimicrobianos, glucocorticoides, catéteres permanentes y dispositivos mecánicos, y la ventilación artificial.

Las infecciones bacterianas invasoras son causas destacadas de HH defunción en todo el mundo, sobre todo en niños pequeños. En África subsahariana, por ejemplo, mediante la detección sistemática cuidadosa de hemocultivos positivos se encontró que la bacteriemia extrahospitalaria contribuía por lo menos a una cuarta parte de las defunciones de niños mayores de un año de edad. Las bacterias aisladas con más frecuencia fueron especies no tifoídicas del género *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*. Los niños bacterémicos a menudo tenían infección por VIH o presentaban desnutrición grave.

#### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Casi todos los casos de septicemia grave son originados por bacterias u hongos que en circunstancias corrientes no causan enfermedad generalizada en

Bacteriemia	Presencia de bacterias en la sangre como lo manifiestan los hemocultivos positivos
Septicemia	Presencia de microbios o sus toxinas en la sangre
Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (SIRS)	Dos o más de las manifestaciones siguientes: 1) fiebre (temperatura en la boca >38°C) o hipotermia (<36°C); 2) taquipnea (más de 24 rpm); 3) taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 90 lpm); 4) leucocitosis (>12 000 leucocitos/uL), leucopenia (<4 000 leucocitos/uL) o más de 10% de formas en banda; pudiera tener un origen no infeccioso
Septicemia	SIRS puede tener un origen microbiano probado o sospechado
Septicemia grave (similar al "síndrome de septicemia")	Septicemia con uno o más signos de disfunción de órganos; por ejemplo: 1. Aparato cardiovascular: tensión sistólica arterial <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg que mejora con la administración de soluciones intravenosas 2. Renal: diuresis <0.5 mL/kg/h durante 1 h a pesar de fluidoterapia adecuada 3. Aparato respiratorio: Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> <250 o si el pulmón es el único órgano con disfunción, <200 4. Sangre: recuento plaquetario <80 000 trombocitos/uL o disminución del 50% en el número de plaquetas, en relación con la cifra más alta cuantificada en los tres días anteriores 5. Acidosis metabólica no explicada: pH <7.30 o déficit alcalino <5.0 meq/L y concentración de lactato en plasma >1.5 veces el límite superior de lo normal, respecto al laboratorio que hace el estudio 6. Fluidoterapia adecuada: presión capilar pulmonar de enclavamiento >12 mmHg o presión venosa central >8 mmHg
Choque séptico	Septicemia con hipotensión (presión arterial <90 mmHg sistólica, o 40 mmHg menor que la tensión normal del paciente) durante 1 h como mínimo, a pesar de fluidoterapia adecuada; o Necesidad de vasopresores para conservar la tensión sistólica >90 mmHg o la presión arterial media >70 mmHg
Choque séptico resistente al tratamiento	Choque séptico que dura más de 1 h y que no mejora con administración de soluciones ni presores
Síndrome de insuficiencia multiorgánica	Disfunción de varios órganos que obliga a intervención para conservar la homeostasis

Fuente: adaptado de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee and Bernard et al. publicado en Crit Care Med., con autorización.

hospedadores inmunocompetentes (cuadro 265-2). Los microorganismos probablemente se aprovechan de alguna deficiencia en las defensas innatas del hospedador (en los fagocitos, el complemento y los anticuerpos naturales) para sobrevivir en el organismo. A diferencia de ello, los microbios patógenos pueden esquivar las defensas innatas, al elaborar toxinas u otros factores de virulencia. En ambos casos, el cuerpo no destruye los invasores a pesar de desencadenar una reacción inflamatoria intensa que a veces llega a la septicemia grave. La respuesta séptica también puede ser inducida por exotoxinas microbianas que actúan como superantígenos (toxina 1 del síndrome de choque séptico; cap. 129).

**Mecanismos del hospedador para captar la presencia de microorganismos.** Los animales poseen mecanismos de extraordinaria sensibilidad para identificar y reaccionar a moléculas microbianas conservadas. El reconocimiento de la fracción lípido A de lipopolisacárido (LPS), también denominada endotoxina, (cap. 114) es el ejemplo mejor estudiado. Una proteína del hospedador (proteína fijadora de LPS [*LPS-binding protein, LBP*]) se une al lípido A y transfiere el LPS a CD14 en la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Luego LPS se pasa a MD-2, que interacciona con el receptor tipo peaje (*toll-like receptor, TLR*) 4 para formar un complejo molecular que efectúa transducción de la señal de reconocimiento de LPS al interior de la célula. La señal en cuestión desencadena rápidamente la producción y la liberación de mediadores como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor, TNF*), que amplifican la señal de LPS y la transmiten a otras células y tejidos. El peptidoglucano

## 1 MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS EN EPISODIOS DE SEPTICEMIA

## I GRAVE EN OCHO CENTROS MÉDICOS DOCENTES

Microorganismos	Episodios con infección		Episodios totales % (n = 866)
	Episodios con infección del torrente sanguíneo, % (n = 436)	Episodios con infección del torrente sanguíneo, % (n = 430)	
Bacterias gramnegativas*	35	44	40
Bacterias grampositivas*	40	24	31
Hongos	7	5	6
Infección polimicrobiana	11	21	16
Patógenos clásicos†	<5	<5	<5

\*Enterobacterias, *Pseudomonas, Haemophilus* sp., otras bacterias gramnegativas.

†*Staphylococcus aureus, estafilococos coagulasa-negativos, enterococos, Streptococcus pneumoniae, otros estreptococos, otras bacterias grampositivas.*

†Como *Neisseria meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae* y *Streptococcus pyogenes.*

Fuente: adaptado de Sands y colaboradores.

bacteriano y los ácidos lipoteicos desencadenan respuestas en animales, semejantes a las inducidas por LPS en tanto que algunas de las moléculas mencionadas también se ligan a CD14, e interactúan con TLR diferentes. Poseer innumerables complejos de receptor basados en TLR (hasta el momento se han identificado 10 TLR diferentes en seres humanos) permite a las células reconocer innumerables moléculas microbianas conservadas. La capacidad de algunas TLR para actuar como receptores de ligandos del hospedador (como los hialuronanos, sulfato de heparano, ácidos grasos saturados) plantea la posibilidad de que intervengan en la génesis de estados similares a septicemia pero no infecciosos. Otras proteínas de reconocimiento del tipo de hospedador que son importantes para percibir la invasión microbiana e iniciar la inflamación en el hospedador, incluyen los polipéptidos intracelulares NOD1 y NOD2, que reconocen fragmentos definidos de peptidoglucano bacteriano; complemento (principalmente la vía alternativa); lectina fijadora de mañas y proteína C reactiva.

La capacidad para reconocer determinadas moléculas microbianas influye tanto en la potencia de la defensa del huésped como en la patogenia de la sepsis grave. Por ejemplo MD-2-TLR4 percibe mejor LPS que tiene una fracción de lípido A de hexaacilo (es decir, una con seis cadenas de acilo grasas). La mayor parte de las bacterias comensales aerobias y facultativamente anaerobias gramnegativas que desencadenan sepsis grave y choque (incluidas *E. coli, Klebsiella* y *Enterobacter*) sintetizan esta estructura de lípido A. Cuando invaden hospedadores humanos, a menudo a través de disoluciones en una barrera epitelial, es típico que la infección se circunscriba al tejido subepitelial. La bacteriemia, cuando se presenta, es intermitente y leve, ya que estas bacterias son despejadas eficientemente de la circulación sanguínea por las células de Kupffer que expresan TLR4 y los macrófagos esplénicos. Estos comensales de la mucosa parecen inducir a la sepsis grave con más frecuencia, desencadenando inflamación grave de tejidos locales más que circulando en el torrente sanguíneo. En cambio, las bacterias gramnegativas que no elaboran lípido A de hexaacilo (*Yersinia pestis, Francisella tularensis, Vibrio vulnificus, Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia pseudomallei*, entre otras) no son bien reconocidas por MD-2-TLR4. Estas bacterias suelen entrar en el organismo a través de vías que no son las mucosas (p. ej., como resultado de mordeduras, heridas o inhalación) y al principio desencadenan una inflamación relativamente leve. Cuando producen sepsis grave, a menudo es en condiciones de una proliferación bacteriana masiva por todo el organismo. La aplicación de técnicas de ingeniería genética para producir una cepa virulenta de *Y. pestis* que sintetice lípido A de hexaacilo ha vuelto avirulentos a ratones; este resultado es un reflejo de la importancia del reconocimiento de las bacterias basado en TLR-4 en la defensa del hospedador. En el caso de la mayor parte de las bacterias gramnegativas, la patogenia de la sepsis depende entonces, por lo menos en parte, de si la LPS de la bacteria es percibida por el receptor MD-2-TLR4 del hospedador.

## Respuestas locales y generalizadas del hospedador a los microorganismos invasores.

El reconocimiento de las moléculas microbianas por parte de los fagocitos hísticos desencadena la producción, liberación o ambos fenómenos, de innumerables moléculas del hospedador (citocinas, quimiocinas, prostanoides, leucotrienos y otras más), lo que incrementa la corriente sanguínea al tejido infectado, la permeabilidad de los vasos locales, reclutamiento de neutrófilos al sitio de la infección y aparición de dolor. Los fenómenos mencionados son los conocidos elementos de la inflamación local, que constituyen

el mecanismo inmunitario innato principal que posee el organismo para eliminar a los microbios invasores. Las respuestas generalizadas pueden ser activadas por la comunicación nerviosa, humoral o de ambos tipos, con el hipotálamo y el tallo encefálico; dichas respuestas pueden intensificar las defensas locales al incrementar el flujo hemático al área infectada, aumentar el número de neutrófilos circulantes y elevar las concentraciones de innumerables moléculas en la sangre (como serían las proteínas de reconocimiento microbiano que se comentaron antes) que poseen funciones antiinfecciosas.

**CITOCINAS Y OTROS MEDIADORES.** Las citocinas ejercen efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos (cap. 308). El TNF- $\alpha$  estimula a los leucocitos y las células del endotelio vascular para liberar otras citocinas (y también más TNF- $\alpha$ ), para expresar moléculas de superficie celular, que incrementan la adherencia de neutrófilos al endotelio en los sitios de infección y también aumentan la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Las concentraciones sanguíneas de TNF- $\alpha$  no aumentan en personas con infecciones localizadas, pero sí lo hacen en casi todos los sujetos con septicemia grave o choque séptico. Además, la administración intravenosa (IV) de TNF- $\alpha$  desencadena muchas de las anomalías características del SIRS. En animales, dosis de TNF- $\alpha$  mayores inducen choque, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) y muerte.

El TNF- $\alpha$  es un mediador con actividad central, pero es solamente una de las muchas moléculas proinflamatorias que contribuyen a las defensas innatas del hospedador. Las quimiocinas, predominantemente la interleucina (IL) 8, atraen neutrófilos circulantes al sitio de la infección. IL-1 $\beta$  posee muchas de las mismas actividades que TNF- $\alpha$ . Es probable que actúen sinérgicamente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y interferón (IFN) gamma, IL-12 y otras citocinas entre sí y con otros mediadores. El grupo B-1 de gran movilidad es un factor de transcripción que también puede ser liberado por las células e interaccionar con productos microbianos para desencadenar respuestas en el hospedador en una etapa avanzada de la respuesta séptica.

**FACTORES DE COAGULACIÓN.** La trombosis intravascular, signo característico de la respuesta inflamatoria local, permite contener a los microorganismos invasores y evitar que la infección e inflamación se propaguen a otros tejidos. El depósito intravascular de fibrina, trombosis y DIC son características importantes de la respuesta generalizada. La IL-6 y otros mediadores estimulan la coagulación intravascular induciendo inicialmente la expresión del factor hístico por los monocitos sanguíneos (cap. 59). Cuando estas células expresan el factor hístico, éste se une al factor Vila para formar un complejo activo que puede convertir los factores IX y X en sus formas enzimáticamente activas. El resultado es la activación de las vías de la coagulación, tanto intrínseca como extrínseca, lo cual culmina en formación de fibrina. La alteración funcional de la vía inhibidora de la proteína C-proteína S y el agotamiento de antitrombina y proteína C también favorecen la coagulación, en tanto que la elevación de las concentraciones plasmáticas de inhibidor 1 del activador del plasminógeno previene la fibrinólisis. Por consiguiente, puede haber una notable propensión al depósito de fibrina intravascular, trombosis y hemorragia; esta propensión ha sido más evidente en pacientes con infecciones endoteliales intravasculares como meningococemia (cap. 136). La activación del sistema por contacto ocurre durante la sepsis pero contribuye más al desarrollo de hipertensión que al de coagulación intravascular diseminada.

**MECANISMOS DE SUPRESIÓN.** En los sitios locales de inflamación y en la circulación general operan elaborados mecanismos de supresión.

**Mecanismos de control local.** El reconocimiento de los microorganismos invasores por el hospedador dentro de los tejidos subepiteliales típicamente detona respuestas inmunitarias que rápido destruyen al invasor y después ceden para permitir la recuperación de los tejidos. Las fuerzas antiinflamatorias que activan el ataque y depuran el campo de batalla incluyen moléculas que neutralizan o inactivan señales microbianas. Entre estas moléculas se encuentran LPS; factores intracelulares (p. ej., supresores de la señalización de citocina 3) que disminuyen la producción de mediadores proinflamatorios por los neutrófilos y los macrófagos; citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-4), y moléculas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados esenciales (lipoxinas, resolvinas y protectinas) que promueven el restablecimiento de los tejidos.

**Mecanismos de control generalizados.** El aparato de señales que vincula el reconocimiento microbiano con las respuestas celulares disminuye enormemente en la sangre. Por ejemplo, a pesar de que LBP interviene en el reconocimiento de la presencia de LPS, en el plasma también impide que se produzcan las señales nacidas de LPS al transferir moléculas de LPS a las partículas de

ipoproteínas plasmáticas, que secuestran la fracción del lípido A, de manera que no interactúe con las células. LBP, en las altas concentraciones detectadas en la sangre, también inhibe las respuestas de los monocitos a LPS, y la forma soluble (circulante) de CD14 se desprende de LPS que no se ha ligado a las superficies de los monocitos.

Las respuestas generalizadas a la infección también reducen las respuestas celulares a las moléculas microbianas. Las concentraciones circulantes de citocinas antiinflamatorias (como IL-6 e IL-10) aumentan incluso en sujetos con infecciones de poca intensidad. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas *in vitro* por parte de monocitos; el incremento de las concentraciones de cortisol sanguíneo en los comienzos de la respuesta generalizada posiblemente desempeña una función inhibidora similar. La adrenalina inhibe la respuesta de TNF- $\alpha$  a la administración de endotoxina intravenosa en sujetos, en tanto que aumenta y acelera la liberación de IL-10; la prostaglandina E<sub>2</sub> también posee un efecto similar de "reprogramación" en las respuestas de monocitos circulantes a LPS y otros agonistas bacterianos. El cortisol, adrenalina, IL-10 y proteína C reactiva disminuyen la capacidad de los neutrófilos de adherirse al endotelio vascular, facilitan su desmarginación (dejan de estar en la periferia del caudal sanguíneo) y con ello contribuyen a la leucocitosis, en tanto que evitan la adherencia de neutrófilos al endotelio, en órganos no inflamados. La información disponible sugiere entonces que las respuestas generales del organismo a la lesión y a la infección normalmente impiden la inflamación en órganos distantes a un sitio de infección.

La respuesta de fase aguda hace que aumenten las concentraciones de innumerables moléculas en la sangre, que poseen acciones antiinflamatorias. Los niveles sanguíneos del antagonista del receptor de IL-1 (*IL-1 receptor antagonist*, IL-IRa) suelen rebasar los de IL-1(3 circulante, por ejemplo, y dicho exceso puede originar la inhibición de la unión de IL-1(3 a sus receptores. Las grandes cantidades de receptores solubles de TNF neutralizan el TNF- $\alpha$  que penetra en la circulación. Otras proteínas de fase aguda son los inhibidores de proteasa que pueden neutralizar las proteasas liberadas de neutrófilos y otras células inflamatorias.

**Disfunción de órganos y choque.** Conforme se intensifican las respuestas orgánicas a la infección, se torna muy compleja la mezcla de citocinas circulantes y otras moléculas; en individuos en choque séptico se han identificado más de 50 moléculas en la sangre. A pesar de que se observan moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias en grandes concentraciones, el balance neto de mediadores en el plasma en estos enfermos extraordinariamente graves, en realidad se podría orientar hacia las moléculas antiinflamatorias. Por ejemplo, los leucocitos de individuos con septicemia grave suelen mostrar respuesta deficiente a los agonistas como LPS. En los individuos recién mencionados, la persistencia de la respuesta deficiente de los leucocitos se ha vinculado con un peligro mayor de muerte. La muerte apoptótica de los linfocitos B, las células dendríticas foliculares y los linfocitos T CD4+ también contribuye en forma importante al estado de inmunosupresión.

**LESIÓN ENDOTELIAL.** Muchos investigadores han aceptado que la lesión amplísima del endotelio vascular constituye el mecanismo principal de disfunción de múltiples órganos. En concordancia con tal idea, en un estudio se observó que había un gran número de células del endotelio vascular en la sangre periférica de enfermos sépticos. Los mediadores de origen leucocítico y los trombos de plaquetas-leucocitos-fibrina pueden contribuir a la lesión vascular, pero al parecer también interviene de modo activo el endotelio vascular. Estímulos como TNF- $\alpha$  inducen a las células del endotelio vascular a producir y liberar citocinas, moléculas procoagulantes, factor activador plaquetario (*platelet-activatingfactor*, PAF), óxido nítrico y otros mediadores. Además, las moléculas de adherencia celular reguladas estimulan la adherencia de neutrófilos a células del endotelio. Las respuestas mencionadas atraen fagocitos a los sitios infectados y activan sus arsenales antimicrobianos, pero la activación de las células endoteliales también incrementa la permeabilidad vascular, trombosis microvascular, DIC e hipotensión.

La oxigenación hística puede disminuir conforme aminorar el número de capilares funcionales, por la obstrucción luminal causada por la turgencia de las células endoteliales, por la menor capacidad de deformación de los eritrocitos circulantes, por trombos de leucocitos-plaquetas-fibrina o por compresión que ejerce el líquido de edema. Por otra parte, estudios en los que se utilizan imágenes espectrales de polarización ortogónica de la microcirculación en la lengua encontraron que los trastornos relacionados con la sepsis en el flujo capilar podrían revertirse mediante la aplicación de acetilcolina a la superficie de la lengua o administrando nitroprusiato por vía intravenosa; estas observaciones sugieren una base neuroendocrina de la pérdida del llenado capilar. La utilización de oxígeno por los tejidos también es alterada por un estado de

"hibernación" en el cual la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) disminuye a medida que se reduce la fosforilación oxidativa debido a la disfunción mitocondrial; el óxido nítrico o sus metabolitos son la causa desencadenante de esta respuesta.

Notablemente, los órganos "sépticos" de funcionamiento deficiente suelen tener aspecto normal en la necropsia. Es típico que sea muy leve la necrosis o la trombosis, y la apoptosis en gran parte está circunscrita a órganos linfoides y al sistema gastrointestinal. Así mismo, cuando los pacientes se recuperan suele normalizarse la función de los órganos. Estas observaciones sugieren que la disfunción orgánica durante la sepsis grave tiene un fundamento principalmente bioquímico, no anatómico.

**CHOQUE SÉPTICO.** El signo característico del choque séptico es la disminución de la resistencia vascular periférica que surge a pesar de que haya mayores concentraciones de catecolaminas vasopresoras. Antes de esta fase vasodilatadora, muchos pacientes experimentan un periodo durante el cual el aporte de oxígeno a los tejidos es alterado por la depresión miocárdica, la hipovolemia y otros factores. Durante este periodo "hipodinámico" se eleva la concentración sanguínea de lactato y disminuye la saturación de oxígeno de sangre venosa central. La administración de líquido suele acompañarse de la fase vasodilatadora hiperdinámica durante la cual el gasto cardiaco es normal (o incluso elevado) y el consumo de oxígeno es independiente del aporte del mismo. La concentración sanguínea de lactato puede ser normal o estar incrementada, y la normalización de la saturación de oxígeno venoso central ( $SvO_2$ ) refleja un mejor aporte de oxígeno o un cortocircuito de izquierda a derecha.

Entre las moléculas notables que generan hipotensión están el óxido nítrico, endorfina beta, bradicinina, PAF y prostacilina. Los agentes que inhiben la síntesis o la acción de cada uno de los mediadores mencionados evitan o reivierten el choque endotóxico en animales. Sin embargo, en estudios clínicos, el antagonista del receptor de PAF o el antagonista de bradicinina no mejoraron el índice de supervivencia de personas con choque séptico, y el clorhidrato de L-N -metilarginina, inhibidor de la sintasa de óxido nítrico en realidad puede incrementar el índice de mortalidad.

**Septicemia grave: ¿un solo mecanismo patógeno?** En algunos casos, las bacterias circulantes y sus productos casi indudablemente desencadenan la disfunción de múltiples órganos e hipotensión, al estimular de manera directa respuestas inflamatorias dentro del árbol vascular. En personas con meningo-cocemias fulminante, por ejemplo, la mortalidad guardó relación precisa con las concentraciones de endotoxinas en sangre y con la aparición de DIC (cap. 136). A diferencia de ello, en muchos enfermos de infecciones nosocomiales el número de bacterias o moléculas bacterianas circulantes puede reflejar infección incontrolable en el tejido local y pudiera tener escaso o nulo impacto directo en órganos distantes; en tales enfermos, los mediadores inflamatorios que provienen del sitio local al parecer son los elementos básicos que desencadenan la septicemia grave y el choque séptico. En una gran serie de pacientes en que fueron positivos los cultivos de sangre, el peligro de que surgiera septicemia grave guardó relación directa con el sitio de la infección primaria: hubo una posibilidad ocho veces mayor de que la bacteriemia proveniente de algún punto en pulmones o vísceras abdominales se acompañara de septicemia grave, que la infección bacterémica de vías urinarias, incluso después de hacer ajustes respecto a edad, tipo de bacteria aislada en la sangre y otros factores. El tercer mecanismo fisiopatológico pudiera ser representado por la septicemia grave causada por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, que producen superantígenos, dado que la activación de linfocitos T inducida por tales toxinas, genera un perfil de citocinas que difiere sustancialmente del desencadenado en la infección por bacterias gramnegativas.

En resumen, la patogenia de la septicemia grave puede diferir con base en el microorganismo infectante, sitio de la infección primaria, presencia o ausencia de defectos inmunitarios y estado funcional previo del hospedador. También pueden ser importantes los factores genéticos. Por ejemplo, los estudios en diferentes grupos étnicos han identificado asociaciones entre polimorfismos alélicos en TLR4, caspasa 12L, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y sus genes, así como el riesgo de presentar sepsis grave. En este campo se requieren más estudios.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la respuesta séptica suelen superponerse a los síntomas y signos de la enfermedad subyacente y de la infección primaria del paciente. La velocidad a la que la respuesta aumenta difiere de unos pacientes a otros, existiendo llamativas diferencias individuales en sus manifestaciones. Por ejemplo, algunos pacientes con septicemia tienen una temperatura normal o están hipotérmicos, mientras que la ausencia de fiebre es muy frecuente en recién nacidos, ancianos y personas con uremia o alcoholismo.

La hiperventilación a menudo es un signo precoz de reacción séptica. La desorientación, confusión y otras manifestaciones de encefalopatía también pueden aparecer de manera temprana en la respuesta séptica, especialmente en ancianos y en personas con alteraciones neurológicas previas. Los signos neurológicos focales son raros, pero los déficit focales preexistentes pueden agravarse.

La hipotensión y la DIC predisponen al desarrollo de acrocanosis y necrosis isquémica de los tejidos periféricos, sobre todo de los dedos. Cuando las bacterias o los hongos se diseminan por la piel o por los tejidos blandos subyacentes por vía hematogena, pueden aparecer celulitis, pústulas, ampollas o lesiones hemorrágicas. Las toxinas bacterianas también pueden diseminarse por vía hematogena y desencadenar reacciones cutáneas difusas. En ocasiones, las lesiones cutáneas hacen sospechar la presencia de determinados agentes patógenos. Por ejemplo, cuando la septicemia va acompañada de púrpura o petequias cutáneas, debe sospecharse una infección por *Neisseria meningitidis* (o, con menos frecuencia, por *Haemophilus influenzae*) (fig. 136-1); cuando un paciente ha sido picado por una garrapata en una zona endémica, las lesiones petequiales deben hacer pensar también en la fiebre moteada de las Montañas Rocosas (fig. 167-1). Una lesión cutánea que aparece casi exclusivamente en pacientes neutropénicos es la ectima gangrenosa, causada por lo regular por *Pseudomonas aeruginosa*; se trata de una lesión ampollosa con un halo edematoso y una zona central de hemorragia y necrosis (fig. 145-1). El estudio histopatológico muestra bacterias en la pared de un vaso pequeño y a su alrededor, con escasa o nula respuesta de neutrófilos. Las lesiones hemorrágicas o ampollosas en un paciente con septicemia que ha consumido recientemente otras crudas deben hacer sospechar una bacteriemia por *Vibrio vulnificus*, mientras que en un paciente que ha sido mordido por un perro, esas mismas lesiones pueden indicar una infección sanguínea por *Capnocytophaga canimorsus* o por *C. cynodegmi*. Una eritrodermia generalizada en un paciente con septicemia debe hacer sospechar un síndrome de choque tóxico debido a *Staphylococcus aureus* o a *Streptococcus pyogenes*.

Las manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea e fiebre hacen sospechar una gastroenteritis aguda. Las úlceras de estrés pueden provocar una hemorragia digestiva alta. A veces, la ictericia colestásica, con concentraciones elevadas de bilirrubina sérica (conjugada en su mayor parte) y de fosfatasa alcalina, aparece antes que otros signos de septicemia. Al parecer en la mayor parte de los casos existen alteraciones funcionales hepatocelulares o canaliculares subyacentes, y las pruebas funcionales hepáticas vuelven a normalizarse tras la curación de la infección. La hipotensión intensa o prolongada puede provocar una lesión hepática aguda o necrosis isquémica del intestino.

Muchos tejidos pueden no ser capaces de extraer el oxígeno normalmente de la sangre, lo cual da lugar a un metabolismo anaeróbico a pesar de la existencia de una saturación de oxígeno venosa mixta prácticamente normal. Las concentraciones de lactato en sangre ascienden de modo temprano, en parte por el aumento de la glucólisis en los tejidos periféricos asociado a disminución del aclaramiento hepático y renal del lactato y piruvato resultantes. La glucemia a menudo aumenta, especialmente en pacientes diabéticos, aunque el deterioro de la gluconeogénesis y liberación excesiva de insulina pueden, en ocasiones, producir hipoglucemia. La respuesta de fase aguda mediada por las citocinas inhibe la síntesis de albúmina y transtiretina y potencia la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y componentes del complemento. A menudo se observa una aceleración importante del catabolismo proteínico. Las concentraciones séricas de albúmina disminuyen como resultado de una reducción en la síntesis hepática y el desplazamiento de albúmina hacia los espacios intersticiales, lo cual es favorecido por la vasodilatación arterial.

## COMPLICACIONES PRINCIPALES

**Complicaciones cardiopulmonares.** El desequilibrio ventilación-perfusión produce un descenso de la  $P_{aO_2}$  arterial al comienzo de la evolución del proceso. El aumento de la permeabilidad capilar alveolar da lugar a un aumento del contenido de agua de los pulmones, lo cual disminuye la distensibilidad pulmonar y dificulta el intercambio de oxígeno. La aparición progresiva de infiltrados pulmonares difusos y la hipoxemia en sangre arterial ( $Pao_2/FiO_2 < 200$ ) indican el desarrollo de un síndrome apneico agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Este síndrome aparece en cerca del 50% de los pacientes con septicemia grave o choque séptico. La fatiga de los músculos respiratorios puede agravar la hipoxemia y la hipercapnia. Una elevación de la presión capilar pulmonar de enclavamiento ( $>18$  mmHg) sugiere una sobrecarga de volumen o insuficiencia cardiaca y no ARDS. Las neumonías por virus o por *Pneumocystis carinii* pueden ser indistinguibles, desde el punto de vista clínico, del síndrome apneico agudo.

La hipotensión inducida por septicemia (véase "Choque séptico" antes en este capítulo) suele ser ocasionada por mala distribución generalizada del rie-

go sanguíneo y del volumen de sangre, y por hipovolemia causada, en parte, por la extravasación capilar difusa del líquido intravascular. Otros factores que pueden reducir el volumen intravascular efectivo son la deshidratación secundaria a una enfermedad previa o a pérdidas insensibles de líquidos, vómito o diarrea, y poliuria. Durante las primeras fases del choque séptico la resistencia vascular generalizada suele estar elevada y el gasto cardíaco puede estar disminuido. Por el contrario, tras la reposición de líquidos el gasto cardíaco suele aumentar y la resistencia vascular generalizada casi siempre disminuye. De hecho, este gasto cardíaco normal o elevado y la disminución de la resistencia vascular generalizada distinguen al choque séptico de los tipos cardiógeno, obstrutivo extracardíaco e hipovolémico; otros procesos que pueden producir esta combinación son la anafilaxis, beriberi, cirrosis y sobredosis de nitroprusíato o de narcóticos.

El deterioro de la función miocárdica, que se manifiesta por aumento de los volúmenes telediastólico y sistólico ventriculares con descenso de la fracción de expulsión, aparece durante las primeras 24 h en la mayoría de los pacientes con septicemia grave. El gasto cardíaco se mantiene a pesar de la baja fracción de expulsión gracias a que la dilatación ventricular permite que el volumen sistólico sea normal. En pacientes que sobreviven, la función miocárdica vuelve a la normalidad al cabo de unos días. Aunque el trastorno de la función miocárdica puede contribuir a la hipotensión, la hipotensión resistente al tratamiento suele deberse a la disminución de la resistencia vascular generalizada, y la muerte se produce por el choque resistente al tratamiento o por la insuficiencia multiorgánica, y no por el propio trastorno funcional miocárdico.

**Complicaciones renales.** Son frecuentes la oliguria, hiperazemia, proteinuria y cilindros urinarios inespecíficos. Muchos pacientes presentan una poliuria inadecuada; la hiperglucemía puede acentuar esta tendencia. La insuficiencia renal se debe en gran parte a la necrosis tubular aguda provocada por la hipotensión o la lesión capilar, aunque algunos pacientes sufren también glomerulonefritis, necrosis cortical renal o nefritis intersticial. La lesión renal inducida por fármacos puede complicar el tratamiento, sobre todo cuando se administran aminoglucósidos a pacientes hipotensos.

**Coagulopatía.** Aunque en 10 a 30% de los enfermos existe trombocitopenia, no se conocen bien los mecanismos subyacentes. En pacientes con DIC suelen encontrarse cifras muy bajas de plaquetas (menos de 50 000/pl), lo que habitualmente refleja una lesión endotelial difusa o trombosis microvascular.

**Complicaciones neurológicas.** Cuando la enfermedad séptica se prolonga a lo largo de semanas o meses, la polineuropatía "de la enfermedad crítica" puede impedir la retirada del respirador y producir una debilidad motora distal. Los estudios electrofisiológicos son diagnósticos. Hay que descartar el síndrome de Guillain-Barré, trastornos metabólicos y actividad de toxinas.

#### HALLAZOS DE LABORATORIO

En las primeras fases de la respuesta séptica suelen encontrarse las siguientes alteraciones: leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia y proteinuria. A veces hay leucopenia. Los neutrófilos pueden contener granulos tóxicos, cuerpos de Döhle o vacuolas citoplasmáticas. Cuando la respuesta séptica se hace más intensa, la trombocitopenia se acentúa (a menudo con prolongación del tiempo de trombina, disminución del fibrinógeno y aparición de D-dímeros, que deben hacer sospechar una DIC), la hiperazemia y la hiperbilirrubinemia se hacen también más intensas y se elevan las concentraciones de aminotransferasas. Una hemólisis activa debe hacer sospechar una bacteriemia por clostridios, paludismo, una reacción medicamentosa o una DIC. En este último caso pueden verse alteraciones microangiopáticas en el frotis sanguíneo.

Al comienzo de la septicemia, la hiperventilación provoca alcalosis respiratoria. Más adelante, junto al cansancio de la musculatura respiratoria y acumulación de lactato normalmente sobreviene una acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica). La gasometría en sangre arterial revela hipoxemia, corregible inicialmente con la administración de oxígeno pero más tarde resistente al tratamiento aunque se administre oxígeno al 100%, lo que indica la formación de un cortocircuito de derecha a izquierda. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar neumonía subyacente, sobrecarga de volumen o infiltrados difusos de ARDS. El electrocardiograma puede mostrar únicamente una taquicardia sinusal o ciertas alteraciones inespecíficas del segmento ST o de la onda T.

La mayoría de los pacientes diabéticos con septicemia presenta hiperglucemia. La infección grave puede precipitar cetoacidosis diabética, que empeora la hipotensión (cap. 338). Rara vez hay hipoglucemias. La concentración de

álbumina sérica, en límites normales al principio, desciende a medida que avanza la septicemia. La hipocalcemia es rara.

#### DIAGNÓSTICO

No existen pruebas específicas para la respuesta a la septicemia. Los hallazgos de significado diagnóstico en un paciente en el que se sospecha o se ha demostrado una infección consisten en fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia y leucocitosis o leucopenia (cuadro 265-1); otros datos que también sugieren el diagnóstico son la alteración aguda del estado mental, trombocitopenia o hipotensión. No obstante, la respuesta séptica puede ser bastante variable. En un estudio, el 36% de los pacientes con septicemia grave tenía temperatura normal, 40% presentaba frecuencia respiratoria normal, 10% tenía frecuencia del pulso normal y 33% presentaba un recuento leucocítico normal. Además, las respuestas generalizadas de los pacientes con otras enfermedades pero sin infección pueden ser similares a las respuestas típicas de la septicemia. Las etiologías no infecciosas del SIRS (cuadro 265-1) son pancreatitis, quemaduras, traumatismos, insuficiencia suprarrenal, embolia pulmonar, aneurisma aórtico disecante o roto, infarto de miocardio, hemorragia oculta, taponamiento cardíaco, síndrome posderivación cardiopulmonar, anafilaxis y sobredosis de fármacos o drogas.

El diagnóstico etiológico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo en la sangre o en un foco infeccioso local. Para los cultivos deben extraerse al menos dos muestras de sangre (10 ml cada una), procedentes de punciones venosas realizadas en lugares distintos. La bacteriemia por gramnegativos generalmente es de baja intensidad (menos de 10 microorganismos/ml de sangre), por lo que para establecer el diagnóstico pueden ser necesarios varios hemocultivos o una incubación prolongada de los mismos; en la mayor parte de los casos, *S. aureus* crece con facilidad y es detectable en los hemocultivos en las primeras 48 h. Sin embargo, en muchos casos los hemocultivos son negativos, lo que puede ser consecuencia de un tratamiento previo con antibióticos, de la existencia de microorganismos exigentes o de crecimiento lento, o de la ausencia de invasión microbiana del torrente sanguíneo. En estos casos, para confirmar la etiología microbiana serán necesarios la tinción de Gram y el cultivo del material obtenido del foco primario de infección o de las lesiones cutáneas infectadas. Es necesario examinar cuidadosa y repetidamente la piel y las mucosas en busca de lesiones que puedan facilitar alguna información diagnóstica. En el caso de una bacteriemia fulminante (p. ej., sepsis neumocócica en individuos esplenectomizados, meningococemia fulminante o infección con *V. vulnificus*, *B. pseudomallei* o *Y. pestis*), los microorganismos a veces son visibles en los frotis de la capa leucocítica de sangre periférica.

## 0 SEPTICEMIA GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO

El tratamiento debe ser enérgico si se sospecha septicemia. Esta tarea es llevada a cabo de manera ideal en una unidad de cuidados intensivos por personal con experiencia en el cuidado de pacientes gravemente enfermos. Para que el tratamiento tenga éxito es preciso tomar medidas urgentes dirigidas a combatir la infección del foco local, proporcionar soporte hemodinámico y respiratorio, y erradicar el microorganismo causal. Casi todos los centros de urgencias en la actualidad procuran iniciar estas medidas al cabo de 1 h que se presenta el paciente con sepsis grave o choque. Por tanto, es indispensable la valoración y el diagnóstico rápidos.

**ANTIMICROBIANOS.** La quimioterapia antimicrobiana debe iniciarse tan pronto como se hayan cultivado muestras de sangre y de otros lugares de interés. Un extenso análisis retrospectivo de pacientes que presentaron choque séptico demostró que el intervalo entre el inicio de la hipotensión y la administración de quimioterapia antibacteriana apropiada fue el principal factor determinante del desenlace; un retardo de un mínimo de 1 h se acompañó de tasas de sobrevida más bajas.

Es importante instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico que sea eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas (cuadro 265-3) mientras se esperan los resultados de los cultivos. Deben administrarse las dosis máximas recomendadas de los fármacos antimicrobianos por vía intravenosa, realizando, cuando sea preciso, los ajustes correspondientes en caso de insuficiencia renal. Habrá de tomarse en cuenta la información disponible sobre las pautas de susceptibilidad antimicrobiana entre las cepas bacterianas obtenidas en la comunidad, el hospital y en el paciente. Cuando se dispone de los resultados del cultivo, el esquema a menudo puede simplificarse, por ejemplo, un solo agente antimicrobiano suele ser adecuado para tratar un microorganismo patógeno conocido. Los metaanálisis han llegado a la conclusión de que, con una excepción, la antibioticoterapia combinada no es superior a la monoterapia para tratar la bacteriemia por gramnegativos; la excepción es la monoterapia con aminoglucósido en la bacteriemia por *P. aeruginosa*, que es menos eficaz que la combinación de un aminoglucósido con un agente lactámico beta activo contra *Pseudomonas*. Casi todos los pacientes necesitan tratamiento antimicrobiano durante al menos una semana,- la

**CUADRO 265-3 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO INICIAL EN LA SEPSIS GRAVE SIN UN ORIGEN EVIDENTE EN ADULTOS CON FUNCIONAMIENTO RENAL NORMAL**

Trastorno clínico	Regímenes antimicrobianos (tratamiento intravenoso)
<b>Adulto immunocompetente</b>	<b>Los múltiples esquemas aceptables incluyen:</b> 1) ceftriaxona (2 g cada 24 h) o ticarcilina/clavulanato (3.1 g cada 4-6 h) o piperacilina/tazobactam (3.375 g cada 4-6 h); 2) imipenem-cilastatina (0.5 g cada 6 h) o meropenem (1 g cada 8 h) o cefepima (2 g cada 12 h). A cualquier esquema puede añadirse gentamicina o tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Si el paciente es alérgico a agentes lactámicos beta se utiliza ciprofloxacina (400 mg cada 12 h) o levofloxacina (500-750 mg cada 12 h) m á s clindamicina (600 mg cada 8 h). Si en la institución o en la comunidad hay una elevada prevalencia de cepas de MRSA, se añade vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) a cada uno de los esquemas mencionados.
<b>Neutropenia<sup>a</sup> (&lt;500 neutrófilos/ul)</b>	<b>Los esquemas incluyen:</b> 1) imipenem-cilastatina (0.5 g cada 6 h) o meropenem (1 g cada 8 h) o cefepima (2 g cada 8 h); 2) ticarcilina-clavulanato (3.1 g cada 4 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 4 h) m á s tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Se añade vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) si el paciente tiene un catéter vascular insertado, si se sospechan estafilococos, si el paciente ha recibido profilaxis con quinolona, si ha recibido quimioterapia intensiva que produzca lesión de las mucosas, si la institución tiene una frecuencia elevada de infecciones por MRSA, o si hay una prevalencia elevada de cepas de MRSA en la comunidad.
<b>Esplenectomía</b>	Se utiliza cefotaxima (2 g cada 6-8 h) o ceftriaxona (2 g cada 12 h). Si es alta la prevalencia local de neumococos resistentes a la cefalosporina, se añade vancomicina. Si el paciente es alérgico a los fármacos lactámicos beta, deberá utilizarse vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) m á s ciprofloxacina (400 mg cada 12 h) o levofloxacina (750 mg cada 12 h) o aztreonam (2 g cada 8 h), Nafcilina u oxacilina (2 g cada 8 h) m á s gentamicina (5-7 mg/kg cada 24 h).
<b>Usuario de drogas intravenosas</b>	Si la prevalencia local de MRSA es elevada o si el paciente es alérgico a agentes lactámicos beta, se utilizará vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) con gentamicina.
<b>SIDA</b>	Se utiliza cefepima (2 g cada 8 h), ticarcilina-clavulanato (3.1 g cada 4 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 4 h) m á s tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Cuando el paciente es alérgico a los lactámicos beta, se utilizará ciprofloxacina (400 mg cada 12 h) o levofloxacina (750 mg cada 12 h) m á s vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) m á s tobramicina.

<sup>a</sup> Adaptado en parte, de WT Hughes et al: Clin Infect Dis 25:551,1997.

**Nota:** MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*)

duración del tratamiento depende de factores como el lugar de la infección, idoneidad del drenaje quirúrgico, enfermedad subyacente del paciente y sensibilidad a los antimicrobianos de las bacterias aisladas.

**ELIMINACIÓN DEL FOCO DE INFECCIÓN PRIMARIO.** Es esencial eliminar o drenar el foco de infección primario. O deben buscarse minuciosamente los lugares donde es probable que anide una infección oculta. Hay que retirar los catéteres intravenosos permanentes, introducir la punta en una placa de agar-sangre para realizar un cultivo cuantitativo y colocar a continuación un nuevo catéter en un lugar distinto. Deben retirarse las sondas de Foley y catéteres de drenaje. Hay que tener en cuenta la posibilidad de una sinusitis paranasal (causada con frecuencia por bacterias gramnegativas) en cualquier paciente que haya sido sometido a una intubación nasal. En sujetos con anomalías extensas en las radiografías de tórax, la tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) del tórax puede identificar ataque no sospechado del parénquima, mediastino o pleura. En pacientes neutropénicos deben buscarse regiones de piel que presenten hiperalgésia y eritema, especialmente en la región perianal. En pacientes con úlceras de decúbito sacras o isquiáticas debe excluirse la posibilidad de acumulaciones de pus en la pelvis o en otros tejidos blandos utilizando la tomografía computadoraizada o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). En pacientes con septicemia grave procedente de las vías urinarias se recurrirá a la ecografía o a tomografía computadoraizada para descartar una obstrucción ureteral y abscesos perirrenales o renales.

**APOYO HEMODINÁMICO, RESPIRATORIO Y METABÓLICO.** Las medidas principales son restablecer el aporte adecuado de oxígeno y sustituir a los tejidos lo más pronto posible y mejorar la utilización de oxígeno por los tejidos y el metabolismo celular. Por consiguiente, es indispensable el riego sanguíneo adecuado de los órganos. El tratamiento inicial de la hipotensión habrá de incluir la administración de líquidos intravenosos, que se iniciaran típicamente con 1 a 2 L de solución salina normal administrados durante 1 a 2 h. Para evitar el edema pulmonar, la presión capilar pulmonar de enciamiento debe mantenerse entre 12 y 16 mmHg, o bien la presión venosa central permanecer entre 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O. La diuresis debe mantenerse superior a 0.5 ml/kg/h, para lo cual se administran líquidos de forma continua; en caso necesario puede ser útil añadir un diurético del tipo de la furosemida. En alrededor de la tercera parte de los pacientes la hipotensión y la hipoperfusión orgánica responden a la reposición

de líquidos; un objetivo razonable consiste en mantener una presión arterial media superior a 65 mmHg (presión sistólica >90 mmHg) y un índice cardíaco igual o superior a 4 L/min/m<sup>2</sup>. Si no es posible mantener estos parámetros mediante el aporte de volumen, está indicado el tratamiento inotrópico y vasopresor. El estado circulatorio también se valora mediante parámetros clínicos (estado mental, diuresis, perfusión cutánea) y, siempre que sea posible, mediante determinaciones del aporte y del consumo de oxígeno.

Un estudio sobre el "tratamiento inicial orientado a objetivos" (*early goal-directed therapy*, EGDT) demostró que la reanimación inmediata basada en el mantenimiento de la SvO<sub>2</sub> a más de 70% se acompañó de una sobrevida significativamente mejor en los pacientes que eran ingresados a un departamento de urgencias con sepsis grave. El algoritmo de tratamiento incluía administración rápida de líquidos y apoyo vasopresor; transfusión de eritrocitos (para mantener el hematocrito por arriba de 30%); y administración de dobutamina cuando los líquidos, los eritrocitos y los vasopresores no producían una SvO<sub>2</sub> de más de 70%. El grado en que los diferentes componentes del algoritmo de EGDT contribuyen al efecto global no se ha analizado en ensayos comparativos. En particular, no se ha confirmado formalmente el empleo de SvO<sub>2</sub> para el control del tratamiento ni la necesidad de la vigilancia continua de SvO<sub>2</sub> mediante un catéter en la arteria pulmonar. Se está realizando un estudio multicéntrico (patrocinado por los *National Institutes of Health*) sobre la eficacia del enfoque del tratamiento inicial orientado a metas.

En los pacientes con choque séptico, las concentraciones plasmáticas de vasopresina aumentan transitoriamente pero luego disminuyen en forma drástica. Los estudios han demostrado que la infusión de vasopresina puede revertir el choque séptico en algunos pacientes, reduciendo o eliminando la necesidad de vasopresores a base de catecolaminas. No se ha realizado un ensayo aleatorizado con potencia adecuada sobre la infusión de vasopresina. La vasopresina es un potente vasoconstrictor que es de mayor utilidad en pacientes que tienen choque vasodilatador y resistencia relativa a las hormonas vasopresoras.

La insuficiencia suprarrenal es muy probable cuando la concentración plasmática de cortisol es <15 mg/100 mi en un paciente con septicemia grave. Los criterios generalmente aceptados para insuficiencia suprarrenal parcial todavía no han sido inventados,- problemas de mayor envergadura son la incapacidad de alcanzar las concentraciones de cortisol, en los individuos referidos con estrés extremo, de los valores superiores de la línea basal en respuesta a la cosintropina (a<sup>1-24</sup>-ACTH [*adrenocorticotropie hormone*, ACTH]) (cap. 336) y la elevada frecuencia de hipoalbuminemia, que disminuye del todo, pero no las concentraciones libres (acívas) de cortisol plasmático. La insuficiencia suprarrenal debería ser considerada de manera muy importante en hipotensión de tratamiento difícil, bacteriemia meningocócica fulminante, tuberculosis generalizada, SIDA, o antecedentes de uso de glucocorticoides, megestrol, etomidato o cetoconazol. La hidrocortisona (50 mg IV cada 6 h) puede administrarse como medida terapéutica de prueba. Si se presenta mejoría clínica luego de 24 a 48 h, muchos expertos continuarán el tratamiento con hidrocortisona, la disminuyen poco a poco y la interrumpen después de cinco a siete días. Recomendaciones mejoradas que consideran la terapéutica con hidrocortisona pueden obtenerse de la denominada prueba CORTICUS europea.

En caso de hipoxemia, hipercapnia, insuficiencia de los músculos respiratorios o deterioro neurológico progresivos está indicada la asistencia respiratoria. Una taquipnea sostenida (frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto [rpm]) suele ser un anuncio de un colapso respiratorio inminente; a menudo se inicia la ventilación mecánica para garantizar una oxigenación adecuada, desviar la sangre de los músculos de la respiración, evitar la aspiración del contenido orofaringeo y reducir la poscarga cardiaca. Los resultados de estudios recientes están a favor del empleo de volúmenes corriente bajos (6 ml/kg) de peso corporal ideal, o de un mínimo de 4 ml/kg si la presión estable sobrepasa 30 cmH<sub>2</sub>O. Los pacientes sometidos a ventilación mecánica requieren sedación cuidadosa, con interrupciones diarias; la elevación de la cabecera de la cama ayuda a evitar la neumonia intrahospitalaria. La profilaxis contra la úlcera por estrés mediante antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> a la histamina disminuye el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes con respirador.

Sigue siendo debatible el empleo de las transfusiones de eritrocitos. En el estudio de EGDT se administraron paquetes de eritrocitos para elevar el hematocrito a 30% si la SvO<sub>2</sub> del paciente era menor de 70%. Es dudosa la magnitud en la cual esta intervención contribuyó a la mejoría notificada en los pacientes que recibieron el esquema de tratamiento temprano orientado a objetivos.

En ocasiones se administra bicarbonato en la acidosis metabólica grave (pH arterial <7.2), pero hay pocos datos de que mejoren las características hemodinámicas o la respuesta a las hormonas vasopresoras. La coagulación intravascular diseminada, si se complica con hemorragia importante, se tratará mediante transfusión de plasma congelado en fresco y plaquetas. Es indispensable el tratamiento satisfactorio de la infección subyacente para resolver tanto la acidosis como la coagulación intravascular diseminada. Los pacientes que están hipercatabólicos y que tienen insuficiencia renal aguda se benefician considerablemente con la hemodiálisis o la hemofiltración.

En los pacientes con sepsis grave prolongada (es decir, la que dura más de dos o tres días), los complementos nutricionales reducen las repercusiones del hipercatabolismo proteínico; los datos disponibles, que no son contundentes, favorecen la vía de administración enteral. La heparinización profiláctica para prevenir la trombosis venosa profunda está indicada en pacientes que no tienen hemorragia activa o coagulopatía. Se favorece la recuperación mediante la prevención de la degradación de la piel, las infecciones intrahospitalarias y las úlceras por estrés.

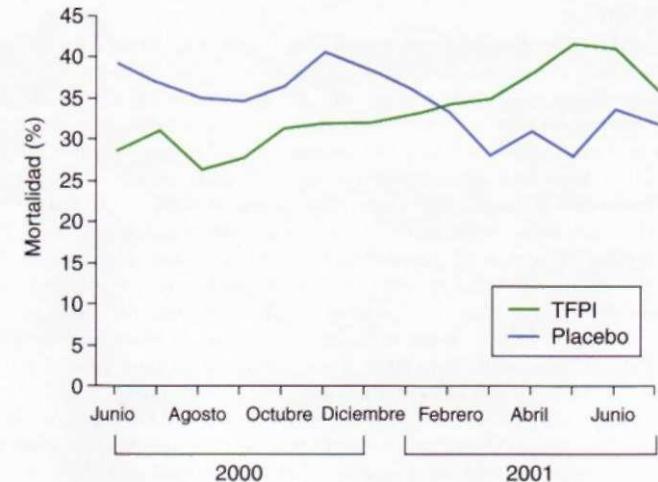
Los investigadores en Bélgica comunicaron en 2001 que el mantener los valores de glucemia en el intervalo normal (80 a 110 mg/100 ml) mejoraba notablemente las tasas de sobrevida en los pacientes que se acababan de someter a operaciones mayores y que habían recibido alimentación con glucosa intravenosa en las 24 h previas. El mismo grupo después estudió el control intensivo de la glucemia en pacientes médicos en estado crítico y encontró un beneficio para la sobrevida únicamente en los enfermos que se mantuvieron en la unidad de cuidados intensivos durante tres días o más. La hipoglucemia fue mucho más frecuente en el grupo que recibió insulina en forma intensiva. Hasta que se comunique más experiencia con el control intensivo de la glucosa, parece razonable mantener los valores de glucemia en <150 mg/100 ml durante los primeros tres días de sepsis grave y luego establecer como objetivo el intervalo normoglucémico si el paciente se mantiene en la unidad de cuidados intensivos por un periodo más prolongado. Está indicada la vigilancia frecuente de la glucemia para evitar la hipoglucemia durante el tratamiento intensivo con insulina.

**OTRAS MEDIDAS.** Pese al tratamiento intensivo, muchos individuos con sepsis grave o choque séptico fallecen. Se han puesto a prueba múltiples intervenciones para determinar su capacidad de mejorar la sobrevida en enfermos con sepsis grave. Entre ellas están proteínas neutralizantes de endotoxina, inhibidores de la ciclooxigenasa o de la sintasa de óxido nítrico, anticoagulantes, inmunoglobulinas policoniales, glucocorticoides y antagonistas de TNF- $\alpha$ , IL-1, PAF y bradicinina. Lamentablemente, ninguno de estos agentes ha mejorado las tasas de sobrevida en pacientes con sepsis grave/choque séptico en más de un ensayo clínico grande, aleatorizado, comparativo con placebo. Esta falta de reproducibilidad ha tenido muchos factores contribuyentes, entre los que se incluyen: 1) heterogeneidad en las poblaciones de pacientes estudiados y los microorganismos desencadenantes y 2) la naturaleza del tratamiento "estándar" también utilizado. Un ejemplo drástico de este problema se observó en un ensayo sobre un inhibidor de la vía del factor de los tejidos (fig. 265-1). Si bien el fármaco al parecer mejoró las tasas de sobrevida después que se había estudiado a 722 pacientes ( $P = 0.006$ ), no lo hizo en los siguientes 1 032 pacientes, y el resultado global fue negativo. Esta incongruencia, aun en una población de pacientes cuidadosamente seleccionados, representa un argumento firme respecto a que una intervención en la sepsis debería mostrar un beneficio importante para la sobrevida en más de un ensayo clínico comparativo con placebo antes que se acepte como parte del ejercicio clínico habitual.

La proteína C activada recombinante (activated protein C, aPC) fue el primer fármaco que aprobó la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave o choque séptico. En un ensayo comparativo aleatorizado en el cual se administró el fármaco o un placebo en las primeras 24 h de la primera disfunción de órgano relacionado con la sepsis, la mortalidad a 28 días fue significativamente más baja en quienes recibieron aPC que entre los pacientes que recibieron placebo (24.7 frente a 30.8%;  $P < 0.005$ ). Además, quienes recibieron aPC tuvieron más posibilidades que los que recibieron placebo de presentar hemorragia grave (3.5 frente a 2%). La sobrevida mejoró únicamente en los pacientes que habían tenido una calificación APACHE II de >25 durante las 24 h previas al inicio de una infusión de aPC. Los cambios a la mitad del estudio en el protocolo y en los fármacos se acompañaron de mejoría en la eficacia manifiesta de aPC. La FDA aprobó la aPC para utilizarse en adultos (mayores de 18 años de edad) que satisfacían el criterio de APACHE II y que tenían un bajo riesgo de efectos secundarios relacionados con hemorragia.

La aPC se administra como una infusión intravenosa constante de 24 pg/kg por hora durante 96 h. Los parámetros de la coagulación de cada paciente deben vigilarse con cuidado. No se administrará aPC a pacientes que tienen recuentos plaquetarios de <30 000/u.l o a los pacientes con disfunción de un órgano o sistema y que se hayan sometido a intervención quirúrgica durante los 30 días previos. El tratamiento con aPC no debe iniciarse en más de 24 h después del inicio de la sepsis grave, ni utilizarse en los subgrupos de enfermos (p. ej., aquellos con pancreatitis o SIDA) que se excluyeron del ensayo clínico.

Si bien es sólida la justificación teórica para tratar a los pacientes sépticos con anticoagulantes y los estudios han encontrado que la aPC puede tener propiedades an-



**FIGURA 265-1. Mortalidad en pacientes que recibieron inhibidor de la vía del factor hístico (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) o placebo, que se muestra como el promedio durante el curso del ensayo clínico. El fármaco pareció muy eficaz en el análisis intermedio en diciembre de 2000, pero esta tendencia se revirtió más tarde en el ensayo. Ha sido muy difícil demostrar que los agentes terapéuticos en la sepsis tienen una eficacia constante y reproducible, aun en grupos de pacientes bien definidos. (Reimpresa con autorización de Abraham et al)**

tiinflamatorias y antiapoptóticas *in vitro*, dos ensayos aleatorizados, comparativos con placebo, adicionales fueron suspendidos cuando los análisis intermedios demostraron una falta de eficacia. Un ensayo se realizó en niños, y el otro en adultos con calificaciones de APACHE II de <25. No se ha vuelto a poner a prueba la aPC en la población de pacientes en las cuales fue aprobada por la FDA: adultos con calificaciones elevadas del *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II).

Algunos expertos han recomendado la combinación de múltiples maniobras terapéuticas para integrar un enfoque algorítmico unificado en el tratamiento que se convierte en la norma asistencial para la sepsis grave. La combinación propuesta para la reanimación (6 h) incorpora la mayor parte de los elementos antes mencionados para la reanimación aguda (EGDT). La combinación de *tratamiento* (24 h) incluye tres medidas de beneficio dudoso o limitado: el control estricto de la glucemia, la administración de hidrocortisona en dosis bajas y el tratamiento con aPC. La combinación de los tratamientos oculta la eficacia y la toxicidad de las intervenciones individuales y deja poco espacio para individualizar el tratamiento. También se ha criticado el empleo de combinaciones en un programa de comercialización patrocinado por la industria para la aPC (la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis).

En un análisis retrospectivo cuidadoso se encontró que la eficacia aparente de toda terapéutica de la sepsis estudiada hasta la fecha ha sido máxima entre los pacientes con mayor riesgo de morir antes del tratamiento; a la inversa, el empleo de muchos de estos fármacos se ha relacionado con un aumento en las tasas de mortalidad en los enfermos que están menos graves. Los autores propusieron que la neutralización de uno de los múltiples mediadores diferentes ayuda a los pacientes que están muy graves, en tanto que romper el equilibrio de mediadores es nocivo para aquellos en quienes todavía están operando los mecanismos de defensa adaptativos. Este análisis sugiere que si la reanimación incipiente intensiva mejora las tasas de sobrevida entre los individuos más graves, debería resultar más difícil demostrar beneficio adicional con otros tratamientos, es decir, si la reanimación incipiente mejora el estado de los pacientes, desplazándolos a una categoría de "enfermedad menos grave", la adición de otro agente tiene menos posibilidades de resultar beneficiosas.

## PRONÓSTICO

Alrededor de 20 a 35% de los pacientes con septicemia grave y entre 40 y 60% de los que tienen un choque séptico fallecen en 30 días. Otros lo hacen en los seis meses siguientes. Las muertes tardías suelen ser causadas por infecciones mal controladas, complicaciones de los cuidados intensivos, insuficiencia multiorgánica o a la enfermedad subyacente.

Sistemas de estratificación pronostica como APACHE II indican que la ponderación de factores como la edad, cuadro subyacente y diversas variables fisiológicas del paciente proporciona estimaciones del riesgo de muerte por septicemia grave. De las covariables individuales, la gravedad de la enfermedad subyacente es la que más influye sobre el riesgo de muerte. El choque séptico es también un factor importante pronóstico de la mortalidad a corto y a largo plazos. Las tasas de mortalidad por casos son similares en la septicemia grave con cultivos positivos o negativos.

## PREVENCIÓN

Por medio de la prevención se tiene la mayor oportunidad de disminuir la morbilidad y mortalidad. En países desarrollados, muchos de los episodios de septicemia grave y choque séptico han sido complicaciones de infecciones de origen nosocomial. Los casos en cuestión pudieron haberse evitado al disminuir el número de procedimientos cruentos practicados; al limitar el uso (y duración) de catéteres a permanencia en vasos y sondas vesicales, al disminuir la incidencia y la duración de neutropenia profunda ( $<500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ ) y por el tratamiento más intensivo de infecciones nosocomiales localizadas. Es importante evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos y glucocorticoides, y emprender medidas óptimas de erradicación de infecciones (cap. 125). Algunos estudios indican vínculos entre los polimorfismos alélicos en genes de citocinas y el peligro de que surja septicemia grave; si se pudieran aplicar ampliamente tales relaciones cabría utilizar en forma prospectiva a los polimorfismos en cuestión para identificar a pacientes de alto riesgo y aplicar en ellos medidas preventivas, terapéuticas o de ambos tipos. Los estudios indican que 50 a 70% de individuos que terminan por mostrar septicemia grave o choque séptico, ambos de origen nosocomial, han mostrado una fase menos grave de la respuesta séptica (p. ej., SIRS, septicemia) durante un día, como mínimo, en el hospital. Se necesitan más investigaciones para la obtención de agentes complementarios que pudieran yugular la respuesta séptica antes de que se manifieste la disfunción de órganos o la hipotensión.

## LECTURAS ADICIONALES

ABRAHAM E et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 290:238, 2003

- ARAFAH BM: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3725, 2006
- BERKLEY JA et al: Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med* 352:39, 2005
- EICHACKER P et al: Risk and the efficacy of anti-inflammatory agents: Retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1197, 2002
- HARBATH S et al: Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* 44:87, 2007
- HOTCHKISS RS, NICHOLSON DW: Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 6:813, 2006
- KUMAR A et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589, 2006
- MUNFORD RS: Severe sepsis and septic shock: The role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 1:467, 2006
- OTERO RM et al: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: Concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 130:1579, 2006
- RUSSELL JA: Management of sepsis. *N Engl J Med* 355:1699, 2006
- SANDS KE et al: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278:234, 1997
- TURGEON AF et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 146:193, 2007

# 266 Choque cardiogénico y edema pulmonar

Judith S. Hochman, David H. Ingbar

El choque cardiogénico y el edema pulmonar son entidades que pueden causar la muerte y deben tratarse como urgencias médicas. La causa más frecuente de uno y otro es la disfunción grave del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) que origina congestión pulmonar, deficiencia de riego a nivel general o una combinación de ambas (fig. 266-1). Los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar y el choque se exponen en los capítulos 33 y 264, respectivamente.

## CHOQUE CARDIÓGENO

El choque cardiogénico (*cardiogenic shock*, CS) se caracteriza por la deficiencia del riego sanguíneo a nivel general, por disminución profunda del índice cardíaco [ $<2.2$  (L/min)/m<sup>2</sup>] e hipotensión sistólica sostenida ( $<90$  mmHg), a pesar de una alta presión de llenado [presión de enclavamiento de los capilares pulmonares (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP)  $>18$  mmHg]. Su aparición conlleva cifras de mortalidad en enfermos hospitalizados mayores de 50%. Las principales causas del choque cardiogénico se incluyen en el cuadro 266-1. La insuficiencia circulatoria que nace de la disfunción cardíaca puede ser causada por insuficiencia primaria del miocardio, que suele ser consecuencia de infarto agudo de miocardio (*myocardial infarction*, MI) (cap. 239), y con menor frecuencia por miocardiopatía o miocarditis (cap. 231) o taponamiento cardíaco (cap. 232).

**Incidencia.** El choque cardiogénico es la causa principal de muerte de pacientes hospitalizados por infarto del miocardio. El tratamiento temprano de reperfusión contra el infarto agudo disminuye la incidencia de CS. La tasa de choque cardiogénico como complicación de MI agudo disminuyó desde 20% en el decenio de 1960, pero se ha conservado uniforme en un nivel cercano a 8% durante más de 20 años. Característicamente, el choque conlleva infarto del miocardio con elevación de ST (*ST elevation MI*, STEMI) y es menos frecuente con el infarto sin dicha elevación (cap. 239).

La insuficiencia del ventrículo izquierdo origina, en promedio, 80% de los casos de CS como complicación de MI agudos. El resto de los casos son causados por insuficiencia de la mitral (*mitral regurgitation*, MR) intensa y aguda, rotura del tabique interventricular (*ventricular septal rupture*, VSR), insuficiencia de ventrículo derecho (*right ventricular*, RV) predominante y rotura parietal libre o taponamiento.

| CAUSAS DE CHOQUE CARDIÓGENO (CS)<sup>a</sup> Y  
| EDEMA PULMONAR CARDIÓGENO

Causas de choque cardiogénico o edema pulmonar

Infarto o isquemia aguda de miocardio

Insuficiencia del LV

VSR

Rotura de músculo papilar/cuerdas tendinosas-MR grave

Rotura de la pared libre del ventrículo, con taponamiento subagudo

Otros cuadros que complican grandes infartos

Hemorragia

Infección

Exceso de cardiotónicos negativos o vasodilatadores

Haber tenido una valvulopatía cardiaca

Hiperglucemia/cetoacásidos

Estado ulterior a paro cardiaco

Estado ulterior a cardiotorax

Taquiarritmia sostenida refractaria

Miocarditis fulminante aguda

Míocardiopatía en etapa terminal

Insuflación con globo apical del ventrículo izquierdo

Míocardiopatía de Takotsubo

Míocardiopatía hipertrófica y notable obstrucción del infundibulo de salida

Disección aórtica con insuficiencia aórtica o taponamiento

Embolia pulmonar

Valvulopatía cardiaca grave

Estenosis aórtica o mitral crítica

Insuficiencia aórtica o mitral aguda y grave

Estados toxicometabólicos

Sobredosis de bloqueadores beta o antagonistas de los canales del calcio

Otras causas de choque cardiogénico<sup>b</sup>

Insuficiencia del RV causada por:

Infarto agudo del miocardio

Cuadro pulmonar/coronario agudo

Bradíarritmias sostenidas y refractarias

Taponamiento pericárdico

Causas tóxicas/metabólicas

Acidosis o hipoxemia intensa

<sup>a</sup> Se enumeran las causas de choque cardiogénico. La mayor parte de ellas pueden causar edema pulmonar en vez de choque o edema pulmonar con choque cardiogénico.

<sup>b</sup> Estos factores originan CS pero no edema pulmonar.

**Nota:** LV, ventrículo izquierdo; VSR, rotura del tabique interventricular; MR, insuficiencia de la mitral; RV, ventrículo derecho.

por isquemia) hace que disminuya el gasto cardiaco y la presión arterial (*blood pressure*, BP), lo que a su vez origina deficiencia de riego del miocardio y agravamiento de la isquemia y la depresión del gasto cardiaco (fig. 266-1). La disfunción sistólica disminuye el volumen sistólico y, junto con la disfunción diástólica, motivan que aumente la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar, y surja congestión pulmonar. La disminución del riego coronario empeora la isquemia y aparece disfunción progresiva del miocardio y deterioro cada vez más rápido y grave que, sin corrección, suele culminar en la muerte. El síndrome de reacción inflamatoria sistémica puede acompañar a infartos de gran magnitud y choque. Las citocinas inflamatorias, la síntesis de óxido nítrico inducible y el exceso de óxido nítrico y peroxinitritos pueden contribuir a la génesis de CS, al igual que lo hacen a otras formas de choque (cap. 264). La acidosis láctica por un riego sanguíneo deficiente de los tejidos y por la hipoxemia debida al edema pulmonar puede obedecer a una insuficiencia de bomba y luego contribuir al ciclo vicioso al agravar la isquemia miocárdica y la hipotensión. La acidosis profunda (pH <7.25) aminora la eficacia de las catecolaminas endógenas y de las exógenas. Las taquiarritmias ventriculares o auriculares refractarias y sostenidas originan o exacerbán el choque cardiogénico.

Los especímenes de necropsia a menudo reflejan la evolución vacilante y la necrosis fragmentaria del ventrículo izquierdo, que muestra etapas variables de infarto. La recidiva del infarto es evidente a medida que se infartan nuevas zonas de necrosis contiguas o distantes a un infarto levemente más antiguo. Los infartos que se difunden a todo el espesor del miocardio y que producen desgarro del tabique interventricular, el músculo papilar o la pared libre ventricular, pueden ocasionar choque (cap. 239).

**Características del paciente.** En los pacientes con infarto miocárdico agudo, factores como edad más avanzada, sexo femenino, infarto miocárdico previo, diabetes y ubicación del infarto miocárdico en la pared anterior se acompañan de un mayor riesgo de choque cardiogénico. El choque asociado a un primer infarto miocárdico inferior será motivo para la búsqueda de una

causa mecánica. La recidiva del infarto poco después del infarto miocárdico aumenta el riesgo de choque cardiogénico. Dos tercios de los pacientes con choque cardiogénico presentan estenosis limitantes del flujo en las tres arterias coronarias principales, y 20% tienen estenosis de la arteria coronaria principal izquierda. El choque cardiogénico raras veces se presenta en enfermos que no tienen una estenosis importante, como se observa en la insuflación con globo apical del ventrículo izquierdo y la míocardiopatía de Takotsubo, a menudo en respuesta a un súbito estrés emocional intenso.

**Aspectos cronológicos.** El choque se detecta en el momento de la hospitalización sólo en 25% de pacientes con CS como complicación de MI; otro 25% lo presenta en las primeras 6 h de haber comenzado el infarto. En otro 25% aparecerá en algún momento del primer día. El comienzo ulterior de CS puede depender de un nuevo infarto, expansión extraordinaria de la zona infartada o una complicación mecánica.

**Diagnóstico.** El tratamiento de sostén, dada la inestabilidad hemodinámica de estos enfermos, debe ser emprendido al unísono con la evaluación diagnóstica (fig. 266-2). Es importante que el interrogatorio y la exploración física estén "enfocados" a la situación; que se envíen al laboratorio muestras de sangre y se haga un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.

La ecocardiografía es un elemento diagnóstico útilísimo en personas en quienes se sospecha choque cardiogénico.

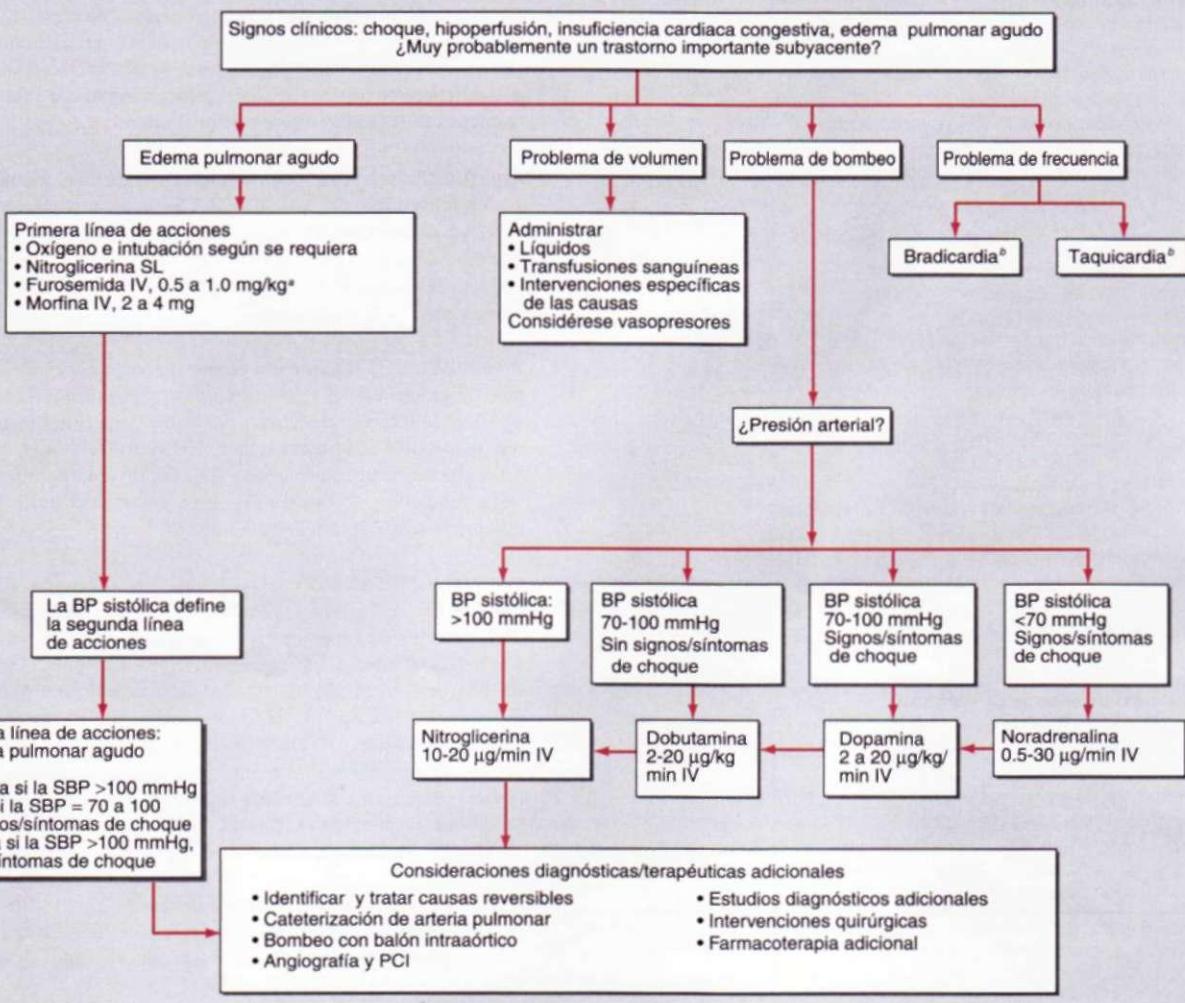
**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Casi todos los enfermos tienen dolor retroesternal y disnea incesante, y su aspecto es pálido, de aprensión, con cianosis y diaforesis. Puede haber alteración de la función mental y grados variables de somnolencia, confusión y agitación. En forma típica, el pulso es débil y rápido, a menudo del orden de 90 a 110 latidos por minuto (lpm), o puede haber bradicardia profunda por bloqueo cardíaco de alto grado. Hay disminución de la presión arterial sistólica (menos de 90 mmHg) con estrechamiento de la presión diferencial (<30 mmHg), pero a veces la presión arterial puede conservarse a causa de la altísima resistencia vascular sistémica. Pueden surgir taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes y distensión de la vena yugular. La zona precordial no muestra alteraciones y el pulso apical es débil. El primer ruido suele ser suave y a veces se capta un tercer ruido (galope). MR y VSR agudas y graves por lo común conllevan los característicos soplos sistólicos (cap. 239). En casi todos los individuos con insuficiencia del LV que origina CS se captan estertores. Es frecuente la oliguria (diuresis <30 ml/h).

**RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO.** En forma típica hay incremento del número de leucocitos con desviación a la izquierda. Si no existe insuficiencia renal previa, la función renal es al principio normal, pero poco a poco aumentan los niveles de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. Puede haber incremento importante de los niveles de transaminasas hepáticas, por la circulación deficiente en el hígado. Un riego hístico deficiente puede causar acidosis de brecha aniónica y elevación del ácido láctico. Antes del apoyo ventilatorio con oxígeno complementario puede identificarse hipoxemia y acidosis metabólica, según los datos de gases en sangre arterial, cuadro que puede ser compensado por alcalosis respiratoria. Hay aumento extraordinario de los niveles de marcadores cardiacos como la creatinfosfocinasa y su fracción MB, y también aumentan las troponinas I y T.

**ELECTROCARDIOGRAMA.** En el choque cardiogénico causado por infarto agudo de miocardio con insuficiencia del LV, por lo regular se detectan ondas Q, elevación de ST mayor de 2 mm en múltiples derivaciones, o bloqueo de rama izquierda del haz de His. Más de 50% de los infartos que conllevan choque están en la pared anterior. La isquemia global por estenosis grave de la coronaria izquierda, por lo común concurre con depresiones intensas del segmento ST (p. ej., mayores de 3 mm) en múltiples derivaciones.

**RADIOGRAFÍA.** Por lo común, en las radiografías de tórax se advierte congestión vascular pulmonar y a menudo edema pulmonar, pero tales signos pueden no aparecer hasta en 33% de los enfermos. La silueta del corazón (tamaño) suele ser normal si el choque es consecuencia de un primer infarto, pero hay cardiomegalia cuando en fechas pasadas hubo un infarto del miocardio.

**ECOCARDIOGRAMA.** En personas en quienes se sospecha CS es importante practicar inmediatamente un ecocardiograma bidimensional con sistema Doppler de color (cap. 222) para identificar su origen. El "mapeo" Doppler demuestra un cortocircuito de izquierda a derecha en individuos con VSR y la intensidad de MR cuando surge esta última. Puede identificarse la disección en la zona proximal de la aorta con insuficiencia o taponamiento de ese gran vaso, o haber signos de embolia pulmonar (cap. 256).

**ALGORITMO PARA TRATAMIENTO DE CHOQUE, EDEMA PULMONAR AGUDO E HIPOTENSIÓN**

**FIGURA 266-2.** Se presenta tratamiento de urgencia de los pacientes con choque cardiogénico, edema pulmonar agudo, o ambos a la vez.\* Furosemida: <0.5 mg/kg para el edema pulmonar agudo recién iniciado sin hipervolemia; 1 mg/kg para la sobrecarga de volumen aguda a crónica y la insuficiencia renal.\* Para el tratamiento de la bradicardia y la taquicardia, véanse capítulos 225 y 226. ACE,

enzima convertidora de angiotensina; BP, presión arterial; MI, infarto miocárdico. ([Modificada con autorización de: J Fields et al (eds): *Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers*. Copyright 2006, American Heart Association, Inc.]])

**CATETERISMO DE ARTERIA PULMONAR.** Subsiste la controversia en cuanto al uso de catéteres de Swan-Ganz (los que tienen un globo que flota en la arteria pulmonar), en individuos con choque cardiogénico definido o sospechado (caps. 223 y 261). No obstante, ante el pronóstico ominoso, por lo común se recomienda su empleo para medir las presiones de llenado y el gasto cardíaco, y así confirmar el diagnóstico y optimizar el uso de soluciones intravenosas (IV), cardiotónicos y vasopresores (cuadro 266-2). Es importante extraer muestras de sangre de aurícula y ventrículo derechos y de arteria pulmonar para medir la saturación de oxígeno, y así descartar un cortocircuito de izquierda a derecha. Las saturaciones de oxígeno en sangre venosa mixta son pequeñas y hay una gran diferencia arterial-venosa de 0<sub>2</sub>, lo cual traduce una mayor extracción de dicho gas y bajo índice cardíaco, y aumenta la presión capilar pulmonar. Sin embargo, es probable que el uso de aminas simpaticomiméticas devuelva estas mediciones y la presión arterial sistémica a la normalidad. La resistencia vascular sistémica puede resultar normal o aumentar en el CS. El igualamiento de las presiones de llenado de los hemicardios derecho e izquierdo (aurícula derecha y PCWP) sugiere que la causa del choque cardiogénico es el taponamiento cardíaco (cap. 232).

**CATETERISMO DEL HEMICARDIO IZQUIERDO Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA.** La medición de la presión en ventrículo izquierdo, la definición de las características anatómicas de las coronarias y la ventriculografía izquierda aportan datos útiles, y conviene realizarlas en casi todos los sujetos en quienes el choque cardiogénico complica el infarto del miocardio. Ante el peligro "técnico" al practicar los métodos indicados en la población de sujetos en estado crítico habrá que

realizar cateterismo cardíaco siempre siguiendo un plan y si hay medios que permitan una intervención coronaria inmediata (véase más adelante en el presente capítulo), o cuando después de usar otras pruebas, no se ha corroborado un diagnóstico definitivo.

## 0 INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO

**MEDIDAS GENERALES.** (Fig. 266-2.) Además del tratamiento habitual del infarto miocárdico agudo (cap. 239), el tratamiento inicial se orienta a mantener el riego sanguíneo periférico y coronario adecuado mediante el aumento de la presión arterial periférica con vasopresores y ajustando la volemia a un nivel que garantice una presión diastólica del ventrículo izquierdo que sea óptima. Hay variabilidad entre los pacientes, pero los valores que generalmente llevan un riego sanguíneo adecuado son una presión arterial sistólica de aproximadamente 90 mmHg o una presión arterial media de >60 mmHg y una presión en cuña de los capilares pulmonares de casi 20 mmHg. Es necesario corregir la hipovolemia y la acidosis; la mayoría de los pacientes requieren apoyo ventilatorio con intubación endotracheal o presión respiratoria positiva de doble nivel (*bi-level positive airway pressure*, Bi-PAP) para corregir estas anomalías y reducir el trabajo respiratorio (véase más adelante en este capítulo "Edema pulmonar"). Será mejor interrumpir el uso de cardiotónicos negativos y ajustar las dosis de fármacos que se excretan por los riñones. La hiperglucemia se corregirá con el goteo continuo de insulina. La aparición de bradiarritmias obliga a veces a estimulación transvenosa con marcapasos. La taquicardia ventricular recurrente o la fibrilación auricular rápida obliga a veces a emprender tratamiento inmediato (cap. 226).

CUADRO 266-2 PERFILES HEMODINÁMICOS<sup>a</sup>

	RA, mmHg	RVS, mmHg	RVD, mmHg	PAS, mmHg	PAD, mmHg	PCW, mmHg	CI (L/min)/m <sup>2</sup>	SVR (dinas • s)/cm <sup>5</sup>
Cifras normales	<6	<25	0-12	<25	0-12	<6-12	≥2.5	(800-1 600)
MI sin edema pulmonar <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	~13 (5-18)	Casi 2.7 (2.2-4.3)	—
Edema pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑
Choque cardiogénico								
Insuficiencia del LV	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↓↔↑ <sup>d</sup>	↓	↔↑
Insuficiencia del RV <sup>c</sup>	↑	↓↔↑ <sup>d</sup>	↑	↓↔↑ <sup>d</sup>	↔↓↑ <sup>d</sup>	↓↔↑ <sup>d</sup>	↓	↑
Taponamiento cardíaco	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficiencia aguda de la válvula mitral	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Rotura del tabique interventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑ PBF ↓ SBF	↔↑
Choque hipovolémico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Choque séptico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

<sup>a</sup> Se advierte notable variación de un paciente a otro. La presión puede normalizarse si es pequeño el gasto cardíaco.

<sup>b</sup> Forrester et al., clasificaron a los pacientes con MI no reperfundidos en cuatro subgrupos hemodinámicos. (Con autorización de Forrester JS et al: N Engl J Med 295:1356, 1976.) Se muestran PCWP índice cardíaco (CI) en un subgrupo de pacientes clínicamente estables. Las cifras entre paréntesis representan límites.

<sup>c</sup> "Insuficiencia aislada" o predominante en ventrículo derecho.

<sup>d</sup> PCW y PA pueden aumentar en la insuficiencia del RV después de "carga" volumétrica, a causa de dilatación del RV y cortocircuito de derecha a izquierda a través del tabique interventricular, con lo que surge disminución del llenado del LV. Cuando existe

insuficiencia de ambos ventrículos, los perfiles son semejantes a los observados en insuficiencia del ventrículo izquierdo.

**Nota:** RA, aurícula derecha; RVS/D, sistólico/diástolico de ventrículo derecho (*right ventricular systolic/diastolic*); PAS/D, sistólica/diastólica de arteria pulmonar (*pulmonary artery systolic/diastolic*); PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento (*pulmonary capillary wedge*); CI, índice cardíaco (*cardiac index*); SVR, resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*); MI, infarto del miocardio; P/SBF, corriente sanguínea pulmonar/sistémica (*pulmonary/systemic blood flow*).

**Fuente:** cuadro preparado con el apoyo de Krishnan Ramanathan, MD.

**VASOPRESORES.** En personas en choque cardiogénico pueden utilizarse fármacos intravenosos que mejoren la presión arterial y el gasto cardíaco. Todos tienen desventajas importantes y ninguno cambia el pronóstico en individuos con choque establecido. La noradrenalina es un vasoconstrictor potente y un estimulante inotrópico que aumenta el consumo miocárdico de oxígeno; se reservará para los pacientes con choque cardiogénico e hipotensión resistente a tratamiento, en particular los que no tienen elevada la resistencia vascular periférica. Su administración se comenzará con dosis de 2 a 4 pg/min y se aumentará poco a poco según se necesite. Si resulta imposible conservar la tensión sistólica en >90 mmHg con una dosis de 15 pg/min, es poco probable que se obtengan beneficios con nuevos incrementos de sus dosis.

La dopamina es útil en muchos pacientes: con dosis pequeñas (<2 pg/kg/min) dilata el lecho vascular de los riñones; con dosis moderadas (2 a 10 pg/kg/min) ejerce efectos cronotrópico y cardiotónico, a causa de la estimulación de receptores beta. Con dosis mayores surge un efecto vasoconstrictor por estimulación de receptores alfa. Su administración se comienza con una velocidad de goteo de 2 a 5 pg/kg/min y dicha dosis aumenta cada 2 a 5 min hasta un máximo de 20 a 50 pg/kg/min. La dobutamina es una amina simpaticomimética sintética que tiene acción cardiotónica y mínima actividad cronotrópica si se usa en dosis bajas (2.5 pg/kg/min), pero si se utilizan dosis más altas ejerce actividad cronotrópica moderada. La dosis usual llega a 10 pg/kg/min, pero su actividad vasodilatadora impide utilizarla cuando se busca un efecto vasoconstrictor.

**CONTRAPULSACIÓN AÓRTICA.** En el choque cardiogénico, la asistencia mecánica con un sistema de bombeo con globo intraártico (*intraaortic balloon pumping, IABP*) capaz de aumentar la tensión diastólica y el gasto cardíaco es útil para estabilizar pronto a los pacientes. Se introduce en la aorta por vía percutánea (arteria femoral) un globo en forma de salchicha, en el extremo del catéter, es inflado automáticamente durante el comienzo de la diástole y con ello intensifica la corriente coronaria. El globo se colapsa al principio de la sístole y disminuye la poscarga contra la cual expulsa su contenido el ventrículo izquierdo. IABP mejora el estado hemodinámico, por lo menos temporalmente, en la mayor parte de los pacientes. A diferencia de los vasopresores y los cardiotónicos, disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio y con ello mejora la isquemia. IABP es útil como medida de estabilización en personas con CS antes del cateterismo cardíaco y la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention, PCI*) o durante los mismos, o antes de cirugía urgente, está contraindicada si surge insuficiencia aórtica o se sospecha disección de la aorta. En pacientes jóvenes que sean "candidatos satisfactorios" con choque refractario, cabe pensar en el uso de dispositivos de auxilio ventricular como una medida intermedia y temporal hasta el trasplante de corazón (cap. 228).

**REPERFUSIÓN-REVASCULARIZACIÓN.** Reanudar pronto el flujo de sangre en la arteria que riega la zona de infarto resulta esencial en el tratamiento del choque cardiogénico y, de hecho, es el elemento fundamental de la terapéutica. En Estados Unidos, el estudio SHOCK con asignación aleatoria demostró que fue posible salvar 132 vidas por 1 000 pacientes tratados con revascularización temprana a base de PCI o cirugía de derivación coronaria con injerto [*coronary artery bypass grafting, CABG*], en comparación con las medidas médicas iniciales que incluían IABP con fibrinolíticos, seguido de revascularización tardía (fig. 266-3). El beneficio se observa en todos los estratos de riesgo y persiste hasta por 11 años después del infarto de miocardio. La revascularización en etapa temprana con intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de la arteria coronaria es una recomendación clase I en los pacientes de <75 años de edad con

elevación del segmento ST o infarto miocárdico con bloqueo de rama izquierda que presentan choque cardiogénico en las primeras 36 h después de un infarto miocárdico y que pueden revascularizarse en las primeras 18 h después de presentar choque cardiogénico. Cuando no es posible la revascularización mecánica se recomienda el procedimiento de bombeo mediante globo intraártico y el tratamiento fibrinolítico. A los pacientes de edad más avanzada que son aptos para una asistencia intensiva también se les ofrecerá una revascularización en las primeras etapas.

**Pronóstico.** Dentro de este trastorno de alto riesgo se advierten muy diversas cifras de fallecimiento "previsible" con base en la edad, la intensidad de las anomalías hemodinámicas, la gravedad de las manifestaciones clínicas de deficiencia de riego y la práctica de la revascularización temprana. Factores independientes de riesgo son ancianidad, depresión del índice cardíaco, de la fracción de expulsión y de la presión arterial, arteriopatía coronaria más extensa e insuficiencia renal.

#### CHOQUE SECUNDARIO A INFARTO DE VENTRÍCULO DERECHO

La hipotensión transitoria es frecuente en personas con infarto de RV e infarto en la cara inferior (cap. 239), pero el choque cardiogénico persistente causado por insuficiencia de dicho ventrículo representa sólo 3% de los casos de choque como complicación de infarto. Los signos sobresalientes del choque nacido en el infarto de RV son ausencia de congestión pulmonar, tensión alta en la aurícula derecha (que puede observarse sólo después de la carga volumétrica), dilatación y disfunción de ventrículo derecho y función de LV con disminución leve o moderada, así como predominio de oclusión univascular en la zona proximal de la arteria coronaria derecha. El tratamiento com-



**FIGURA 266-3.** Revascularización temprana (*early revascularization, ERV*) (intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de arteria coronaria) contra el choque cardiogénico que complica el infarto agudo de miocardio; dicho método mejoró sustancialmente la supervivencia a un año, en comparación con la estabilización mecánica inicial (*initial mechanical stabilization, IMS*) que incluyó bombeo con globo intraártico y agentes fibrinolíticos, seguidos de revascularización tardía selectiva, según datos del ensayo SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock?). (De JS Hochman et al: JAMA 295:2511-2515, 2006; reimpronta con autorización de JAMA.)

prende la administración de soluciones intravenosas para llevar a nivel óptimo la presión de aurícula derecha (**10** a 15 mmHg); evitar el exceso de líquidos que originan desplazamiento del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo; aminas simpaticomiméticas; IABP y el restablecimiento temprano de la corriente por la arteria que riega la zona del infarto.

#### **INSUFICIENCIA DE LA VÁLVULA MITRAL**

(Véase también cap. 239.) La insuficiencia de la mitral aguda y grave complica a veces el infarto del miocardio y origina choque cardíogeno, edema pulmonar o ambas entidades patológicas. Esta complicación suele aparecer el primer día, y el segundo periodo de peligro máximo se advierte unos días después. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía Doppler. Se recomienda la estabilización rápida con IABP, con administración de dobutamina según se necesite para incrementar el gasto cardiaco. Disminuir la carga contra la cual se contrae en su acción impelente el ventrículo izquierdo (poscarga) descende el volumen de flujo de sangre que regurgita al interior de la aurícula izquierda. La cirugía de válvula mitral es el tratamiento definitivo y hay que practicarla desde el comienzo de la evolución en candidatos idóneos.

#### **ROTURA DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR**

(Véase también cap. 239.) Por medio de la ecocardiografía Doppler se demuestra el cortocircuito de sangre del ventrículo izquierdo al derecho y también con ella se observa el orificio en el tabique interventricular. El momento oportuno para intervenir, y el tratamiento, son semejantes a los de la MR con apoyo de IABP y corrección quirúrgica en candidatos idóneos.

#### **ROTURA DE LA PARED LIBRE**

La rotura del miocardio es una complicación impresionante del infarto miocárdico con elevación del segmento ST que surge con mayor frecuencia en la primera semana de haber comenzado los síntomas; su frecuencia aumenta con la edad del enfermo. Factores como el primer infarto, el antecedente de hipertensión, la ausencia de angina de pecho previa y un infarto con una onda Q relativamente grande, conllevan una mayor incidencia de rotura del miocardio. El cuadro inicial típicamente incluye pérdida repentina del pulso, de la presión arterial y de la conciencia, en tanto que en el ECG persiste el ritmo sinusal (disociación electromecánica aparente o actividad eléctrica asfígmica). El miocardio no cesa de contraerse, pero se pierde el impulso anterógrado de la sangre, porque ella se fuga hacia el pericardio. Surge taponamiento cardiaco (cap. 232) y el masaje con tórax cerrado no resulta eficaz. El trastorno casi siempre es fatal, aunque se han publicado casos extraordinarios en los que después de pericardiocentesis urgente, se logró hacer reparación quirúrgica. El desgarro de la pared libre también produce taponamiento subagudo cuando el pericardio sella temporalmente los sitios de desgarro. Es necesaria la reparación quirúrgica definitiva.

#### **MIOCARDITIS FULMINANTE AGUDA**

(Véase también cap. 231.) El cuadro de miocarditis puede remediar el de MI agudo con desviación de ST o bloqueo de rama del haz de His en el electrocardiograma, con un incremento importante del nivel de marcadores cardíacos. En 15% de los casos, en promedio, la miocarditis aguda origina choque cardíogeno. En forma típica, los pacientes son más jóvenes que los que muestran CS causado por MI agudo, y por lo regular no tienen el típico dolor retroesternal isquémico. La ecocardiografía por lo común señala disfunción global del ventrículo izquierdo. El tratamiento inicial es igual al que se hace en el CS que complica a MI agudo (fig. 266-2), pero, por supuesto, no incluye revascularización coronaria.

### **EDEMA PULMONAR**

Las causas y los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar se exponen en el capítulo 33.

**Diagnóstico.** El edema pulmonar agudo por lo común tiene como manifestaciones iniciales el comienzo rápido o el agravamiento de la disnea con el sujeto en reposo, taquipnea, taquicardia o hipoxemia grave. Las sibilancias y roncos debidas a compresión de aire por el manguito peribronquial resultan audibles. Por lo regular surge hipertensión, causada por la liberación endógena de catecolaminas.

Suele ser difícil diferenciar entre las causas cardíogenas y las no cardíogenas del edema pulmonar agudo. Por medio de *ecocardiografía* con sistema Doppler de color será posible identificar disfunción ventricular sistólica y diastólica y lesiones valvulares, y es una técnica útil para diferenciar entre estas dos causas. La aparición de edema pulmonar acompañado de elevación electrocardiográfica de ST y ondas Q "en evolución" suele confirmar el diagnóstico de MI

agudo, y serán elementos para emprender inmediatamente el cumplimiento de protocolos contra MI y procedimientos de reperfusión arterial coronaria (cap. 239). Si se advierten mayores niveles del péptido natriurético cerebral será un dato que favorece que la insuficiencia cardiaca origina la disnea aguda con edema pulmonar (cap. 227).

El uso de un *cáter de Swan-Ganz* permite medir la PCWP y es un medio útil para diferenciar entre las causas cardíogenas (con presión alta) y no cardíogenas (con presión normal), del edema pulmonar. El cateterismo de arteria pulmonar es conveniente si no se conoce el origen del edema pulmonar, si es refractario al tratamiento, o conlleva hipotensión. Los datos derivados del empleo de un cáter a menudo alteran el plan de tratamiento, pero no se ha demostrado alguna repercusión en la mortalidad.

### **3 EDEMA PULMONAR**

El tratamiento del edema pulmonar depende de su causa específica. Es un trastorno agudo que puede ser letal, razón por la cual habría que emprender inmediatamente medidas que apoyen la circulación, el intercambio de gases y la mecánica pulmonar. Además, habrá que corregir trastornos que suelen complicar el edema mencionado, como infección, acidemia, anemia e insuficiencia renal.

**APOYO DE LA OXIGENACIÓN Y LA VENTILACIÓN.** LOS pacientes con edema pulmonar cardíogeno agudo suelen tener una causa identificable de la insuficiencia aguda de LV como arritmias, isquemia o descompensación del miocardio (cap. 227) que es posible combatir pronto, y con ello mejorar el intercambio de gases. A diferencia de lo comentado, el edema no cardíogeno muestra resolución mucho más lenta y casi todos los enfermos necesitan ventilación mecánica.

**Oxigenoterapia.** El apoyo de la oxigenación resulta esencial para que lleguen cantidades suficientes de oxígeno a tejidos periféricos, incluido el corazón.

**Ventilación con presión positiva.** El edema pulmonar aumenta el esfuerzo respiratorio y los requerimientos de oxígeno que implica y plantea una carga fisiológica importante para el corazón. En pacientes con oxigenación o ventilación inadecuada pese al oxígeno complementario, se instaurará la ventilación asistida mediante mascarilla facial o nasal o con intubación endotraqueal. Se puede someter a reposo los músculos de la respiración, mejorar la oxigenación y la función cardiaca y aminorar la necesidad de intubación, con la presión positiva continua o en dos niveles, de las vías respiratorias (cap. 263). En casos refractarios, la ventilación mecánica puede "hacerse cargo" del trabajo de la respiración, en forma más completa que la ventilación incruenta. La ventilación mecánica con presión teleespiratoria positiva genera múltiples efectos beneficiosos en el edema pulmonar: 1) disminuye la precarga y la poscarga y con ello mejora la función cardiaca; 2) redistribuye el agua de los pulmones desde el espacio intraalveolar al extraalveolar, donde no interfiere tanto con el intercambio gaseoso, y 3) incrementa el volumen pulmonar para evitar la atelectasia.

**DISMINUCIÓN DE LA PRECARGA.** En casi todas las formas de edema pulmonar, la cantidad de agua pulmonar extravascular depende de factores como PCWP y el estado volumétrico intravascular.

**Diuréticos.** Los diuréticos con acción en el asa de Henle, como furosemida, bumetanida y torsemida son eficaces en casi todas las formas de edema pulmonar, incluso en presencia de hipoalbuminemia, hiponatriemia o hipocloremia. La furosemida es un dilatador venoso que a breve plazo puede disminuir la precarga, antes de que comience la diuresis, y es el diurético más indicado. La dosis inicial de furosemida debe ser <0.5 mg/kg, pero se necesita una dosis mayor (1 mg/kg) en sujetos en insuficiencia renal, si hubo consumo de diuréticos por largo tiempo o si hay hipervolemia, o después de que sea ineficaz una dosis menor.

**Nitratos.** La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida actúan predominantemente como dilatadores venosos y también pueden producir dilatación coronaria. Su comienzo de acción es rápido y son eficaces cuando se administran por diversas vías. La nitroglicerina sublingual (0.4 mg x 3 cada 5 min) es el tratamiento de primera línea contra el edema pulmonar cardíogeno agudo. Si persiste dicho edema y en caso de no haber hipotensión, después de usar la vía sublingual cabe utilizar la vía intravenosa y comenzar el goteo a razón de 5 a 10 pg/min. El nitroprusiato intravenoso (en dosis de 0.1 a 5 pg/kg/min) es un vasodilatador venoso y arterial potente. Es de utilidad en pacientes con edema pulmonar e hipertensión, pero no se recomienda en estados que cursan con disminución del riego sanguíneo de la arteria coronaria. Requiere una vigilancia y un ajuste de dosificación cuidadosos, lo que incluye el empleo de un catéter arterial para la determinación constante de la presión arterial en la unidad de cuidados intensivos.

**Morfina.** La morfina, que se administra por vía intravenosa rápida a razón de 2 a 4 mg, es un venodilatador transitorio que disminuye la precarga y al mismo tiempo corrige la disnea y la ansiedad. Tales efectos pueden aplacar el estrés, disminuir los niveles de catecolaminas, la taquicardia y la poscarga ventricular en individuos con edema pulmonar e hipertensión sistémica.

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).** LOS inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) disminuyen la poscarga y la precarga y son recomendables en sujetos hipertensos. Puede usarse una dosis pequeña de un agente de acción breve como medida inicial, para seguir con dosis orales crecientes. En el MI agudo con insuficiencia cardiaca, los inhibidores de la ACE reducen la mortalidad a corto y a largo plazos.

**Otros agentes que disminuyen la precarga.** El péptido natriurétICO cerebral, obtenido por biotecnología y aplicado por vía intravenosa (nesiritida) es un vasodilatador potente con propiedades diuréticas que resulta eficaz para combatir el edema pulmonar. Se reservará para los pacientes resistentes a tratamiento y no es recomendable en caso de isquemia o infarto miocárdico.

**Métodos físicos.** La reducción del retorno venoso disminuye la precarga. A los pacientes no hipotensos se les mantendrá en la posición sedente con las piernas suspendidas a un lado de la cama.

**Inótropos e inodilatadores.** Las aminas simpaticomiméticas dopamina o dobutamina (véase antes en este capítulo) son potentes cardiotónicos. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 del grupo de la dipyridina (inodilatadores), como la milrinona (en dosificación de 50 pg/kg seguidos de 0.25 a 0.75 pg/kg/min), estimulan la contractilidad miocárdica y a la vez favorecen la vasodilatación periférica y pulmonar. Estos agentes están indicados en pacientes con edema pulmonar cardiogénico y disfunción grave del ventrículo izquierdo.

**Glucósidos digitálicos.** Los glucósidos mencionados rara vez se utilizan hoy en día, aunque fueron el pilar del tratamiento, por su acción cardiotónica (cap. 227). Sin embargo, pueden resultar útiles para controlar la frecuencia ventricular en sujetos con fibrilación auricular rápida o "flúter" y disfunción del ventrículo izquierdo, ya que no poseen los efectos cardiotónicos negativos de otros fármacos que inhiben la conducción del nodo auriculoventricular.

**Contrapulsación intraaórtica.** El IABP es útil a veces para aliviar el edema pulmonar cardiogénico. Su uso conviene como medida estabilizadora cuando la insuficiencia de la mitral intensa y aguda o la rotura del tabique interventricular ocasionan edema pulmonar refractario, en particular en la fase de preparación para la reparación quirúrgica. Los aparatos de IABP o de auxilio de LV (cap. 228) son útiles como medidas paliativas temporales hasta llegar al trasplante de corazón en sujetos con edema pulmonar refractario que es consecuencia de miocarditis o miocardiopatía.

**Tratamiento de taquiarritmias: resincronización auricular-ventricular.** (Véase también cap. 226.) La taquicardia sinusal o la fibrilación auricular suele ser consecuencia de aumento de la presión en la aurícula izquierda y de estimulación simpática. La propia taquicardia también limita el tiempo de llenado del LV y aumenta más la presión en la aurícula izquierda. El alivio de la congestión pulmonar lentificará el ritmo sinusal o la respuesta ventricular en la fibrilación auricular, pero una taquiarritmia primaria obligará a usar cardioversión. En sujetos con disminución de la función del LV y sin contracción auricular o con ausencia de contracción auriculoventricular sincronizada, habrá que pensar en la colocación de un marcapasos auriculoventricular secuencial (cap. 225).

**Estimulación de la depuración de líquido alveolar.** Estudios mecanistas recientes sobre el transporte de iones en el epitelio alveolar han definido diversas formas para la regulación por incremento de la depuración de solutos y líquido del espacio alveolar. En pacientes con lesión pulmonar aguda (edema pulmonar no cardiogénico), el tratamiento con agonistas adrenérgicos beta por vía intravenosa disminuye el agua pulmonar extravascular.

**CONSIDERACIONES ESPECIALES. Peligro de choque cardiogénico yatrogénico.** En el tratamiento del edema pulmonar, los vasodilatadores disminuyen

la presión arterial y, en particular si se usan en combinación, su empleo puede culminar en hipotensión, riego deficiente de arterias coronarias y choque (fig. 266-1). En términos generales, los pacientes con una respuesta *hipertensora* al edema pulmonar toleran y se benefician de estos medicamentos. En sujetos normotensos habrá que usar en forma seriada dosis pequeñas de agentes únicos, según sean necesarios.

**Síndrome coronario agudo.** (Véase también cap. 239.) El infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST complicado con edema pulmonar conlleva tasas de mortalidad intrahospitalaria del orden de 20 a 40%. Después de estabilización del estado del sujeto, que se hará inmediatamente, habrá que restablecer a brevísimo plazo la corriente por arteria coronaria. Si es factible se prefiere PCI primaria; otra posibilidad es la administración de un fibrinolítico. También están indicadas la angiografía coronaria temprana y la revascularización por PCI o CABG en personas con síndrome coronario agudo sin elevación de ST. Se necesita IABP para estabilizar a los pacientes y prepararlos para angiografía coronaria en caso de que surja hipotensión, o contra el edema pulmonar refractario en enfermos con insuficiencia del LV que sean candidatos para revascularización.

**Tipos raros de edema.** Causas específicas de edema pulmonar suelen requerir tratamiento específico. Es posible que sobrevenga edema pulmonar por reexpansión tras la eliminación de aire o líquido que ha estado en el espacio pleural por algún tiempo. Estos pacientes presentan hipotensión u oliguria como resultado de los desplazamientos rápidos de líquido hacia el pulmón. En contraste con el edema cardiogénico están contraindicados los diuréticos y la reducción de la precarga, y a menudo se requiere la restitución del volumen intravascular a la vez que se apoya la oxigenación y el intercambio de gases.

El edema pulmonar por grandes alturas a menudo se previene mediante el empleo de dexametasona, agentes bloqueadores de los canales del calcio o agonistas adrenérgicos p, de acción prolongada administrados por inhalación. El tratamiento incluye descenso de la altitud, reposo en cama, oxígeno y, si es factible, óxido nítrico inhalado, la nifedipina también resulta eficaz.

En el edema pulmonar debido a obstrucción de la parte alta de las vías respiratorias es fundamental el reconocimiento de la causa obstructiva, ya que el tratamiento consistirá entonces en aliviar o derivar la obstrucción.

## LECTURAS ADICIONALES

- ANTMAN EM: Treatment of ST elevation myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008
- \_\_\_\_ et al: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 44:671, 2004
- BABAEV A et al for the NRMI Investigators: National guidelines and trends in management of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. J Am Med Assoc 294:448, 2005
- HOCHMAN JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003
- \_\_\_\_ et al: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. JAMA 295:2511, 2006
- MATTHAY MA, INGBAR DH (eds): *Pulmonary Edema. Lung Biology in Health and Disease*, vol 116. New York, Marcel Dekker, 1998
- OKUDA M: A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. 25:557, 2006
- WARE LB, MATTHAY MA: Clinical practice: Acute pulmonary edema. N Engl J Med 353(26):2788, 2005

# 267 Colapso cardiovascular, paro cardíaco y muerte súbita

Robert J. Myerburg, Agustín Castellanos

## GENERALIDADES Y DEFINICIONES

La mayor parte de las muertes súbitas (repentinas) por causas naturales, provienen de trastornos cardíacos. La magnitud de la *muerte cardíaca súbita* (*sudden cardiac death*, SCD), desde el punto de vista de salud pública lo destaca la estimación de que, en promedio, la mitad de todas las muertes de origen cardíaco son repentinas e inesperadas, y de ellas como mínimo 66%

constituyeron situaciones originales, es decir, de primera vez o en subgrupos de población que tenían alguna cardiopatía identificada pero considerada como de riesgo relativamente pequeño. Las pérdidas totales (fallecimientos por esa causa), según cálculos, varían de menos de 200 000 a más de 450 000 fallecimientos cada año en Estados Unidos. La SCD es una consecuencia directa del paro cardíaco, que a menudo se resuelve si se actúa con rapidez. Dado que en la actualidad se dispone de técnicas y sistemas de urgencia para salvar a los pacientes que presentan paros cardíacos extrahospitalarios, que en otras épocas seguían una evolución inexorablemente a la muerte, la comprensión del problema de la SCD tiene una gran importancia práctica.

Es importante definir en detalle lo que constituye la SCD. En el contexto cronológico se define "súbito" (para muchas de las finalidades clínicas y epidemiológicas) como el transcurso de 1 h o menos entre el cambio en el estado clínico que presagia el comienzo de un hecho clínico terminal, y el propio

**CUADRO 267-1 DIFERENCIAS ENTRE COLAPSO CARDIOVASCULAR, PARO CARDIACO Y MUERTE**

Término	Definición	Elementos de confirmación o de excepción
Colapso cardiovascular	Pérdida repentina del flujo sanguíneo eficaz, que depende del corazón, de la presencia de factores vasculares periféricos o ambas entidades, que puede mostrar reversión espontánea (como el caso del síncope neurocardiogénico o el síncope vasovagal) o sólo con intervenciones (como el caso del paro cardiaco)	Término ;nespecífico que incluye el paro cardiaco y sus consecuencias y también problemas que en forma característica muestran reversión espontánea
Paro cardiaco	Interrupción repentina de la función de bomba del corazón que puede revertirse con alguna intervención inmediata, pero que culminará en la muerte en caso de que no se emprenda	Rara vez hay reversión espontánea; la posibilidad de obtener buenos resultados con las intervenciones depende del mecanismo por el que se produjo el paro, entorno clínico y reanudación rápida de la circulación
Muerte	Interrupción irreversible de todas las funciones biológicas	Ninguno

paro cardiaco. Una excepción la constituye la muerte sin testigos, ya que los anatopatólogos amplían la definición temporal hasta 24 h después de que la víctima haya sido vista con vida y estable por última vez.

Las intervenciones fuera del hospital pueden conseguir que la víctima se mantenga biológicamente viva durante días o semanas después de un paro cardiaco que haya ocasionado una lesión irreversible del sistema nervioso central. Se puede evitar la confusión terminológica ajustándose estrictamente a las definiciones de muerte, paro cardiaco y colapso cardiovascular tal y como se reflejan en el cuadro 267-1. La muerte es, desde los puntos de vista biológico, legal y literal, un suceso absoluto e irreversible. La muerte puede retrasarse en el superviviente de un paro cardiaco, pero la "supervivencia tras la muerte súbita" es un término contradictorio. Una definición generalmente aceptada de SCD es la de *muerte natural producida por causas cardíacas*, que está precedida de una pérdida de conciencia brusca que se produce en el plazo de 1 h tras el comienzo de los síntomas agudos, en un individuo que podía padecer una cardiopatía *preexistente* conocida, pero en el que el *tiempo* y la *forma* de la muerte son *inesperados*. Cuando la muerte biológica de la víctima de un paro cardiaco se retraza por intervenciones terapéuticas, el principal suceso fisiopatológico continúa siendo el paro cardiaco inesperado y súbito que en última instancia causa la muerte, pese a que ésta se demore por métodos artificiales. El lenguaje utilizado debe reflejar el hecho de que el acontecimiento principal fue un paro cardiaco, y que la muerte se produjo por las consecuencias posteriores. Sobre tal base, con fines estadísticos, se contabilizan como muertes repentinas las que acaecen durante la hospitalización o en término de 30 días de que una persona fue reanimada por algún paro cardiaco.

#### DEFINICIÓN CLÍNICA DE LAS DIVERSAS FORMAS DE COLAPSO CARDIOVASCULAR

*Colapso cardiovascular* es un término genérico que indica que existe una pérdida de flujo sanguíneo por una disfunción aguda del corazón, de la vascularización periférica, o de ambas. El colapso cardiovascular puede estar producido por un síncope vasodepresor (síncope vasovagal, hipotensión postural con síncope, síncope neurocardiogénico; cap. 21), bradicardia intensa y transitoria o paro cardiaco. Este último se distingue de las formas transitorias de colapso cardiovascular porque precisa alguna intervención terapéutica para conseguir la reanimación. En cambio, los síncopes vasodepresores y muchos fenómenos sincópales derivados de forma primaria de una bradiarritmia son transitorios y no ponen en peligro la vida y el paciente recupera espontáneamente la conciencia.

El mecanismo eléctrico más frecuente de un verdadero paro cardiaco es la fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation, VF*), que causa 50 a 80% de los paros cardíacos. Las bradiarritmias persistentes intensas, la asistolia y la actividad eléctrica sin pulsos (*pulseless electrical activity, PEA*; actividad eléctrica organizada sin respuesta mecánica, denominada en el pasado disociación

electromecánica) causan otro 20 a 30%. La taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia, VT*) sostenida sin pulso es una causa menos frecuente. Los estados agudos de bajo gasto cardíaco, que tienen un comienzo brusco, se pueden presentar también de forma clínica como un paro cardiaco. Las causas son la embolia pulmonar aguda y masiva, pérdida interna de sangre por un aneurisma aórtico roto, anafilaxis grave y rotura cardíaca tras un infarto de miocardio (*myocardial infarction, MI*).

#### ETOLOGÍA, FACTORES INICIADORES Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Estudios clínicos y epidemiológicos extensos han identificado subgrupos de la población con gran riesgo de sufrir SCD. Además, hay gran cantidad de datos anatopatólogos que proporcionan información acerca de las *alteraciones estructurales* subyacentes de las víctimas de SCD, y los estudios clínicos y fisiológicos han comenzado a identificar un grupo *de factores funcionales transitorios* capaces de convertir una alteración estructural de larga evolución y en estado estable en un estado inestable (cuadro 267-2).

Los trastornos cardíacos constituyen la causa más frecuente de muerte súbita *natural*. Tras el máximo inicial de incidencia de muerte súbita que se produce entre el nacimiento y los seis meses de vida (síndrome de muerte súbita del lactante), la incidencia de muerte súbita desciende de una forma brusca y se mantiene baja en la niñez y la adolescencia. En adolescentes y adultos jóvenes, la incidencia de SCD es aproximadamente de uno por 100 000 habitantes por año. Luego, comienza a elevarse a partir de los 30 años de edad, hasta alcanzar un segundo máximo entre los 45 y 75 años, en los que la incidencia se aproxima

**CUADRO 267-2 PARO CARDIACO Y MUERTE SÚBITA DE ORIGEN CARDIACO**

#### Causas estructurales

##### I. Cardiopatía coronaria

###### A. Anomalías de arteria coronaria

1. Lesiones ateroscleróticas crónicas
2. Lesiones agudas (activas) (grietas en placas, agregación plaquetaria, trombosis aguda)
3. Anomalías anatómicas de arterias coronarias

###### B. Infarto del miocardio

1. Cicatrizado
2. Agudo

##### II. Hipertrofia del miocardio

###### A. Secundaria

- ###### B. Miocardiopatía hipertrófica
1. Obstructiva
  2. No obstructiva

##### III. Miocardiopatía dilatada—miopatía primaria

##### IV. Trastornos inflamatorios e infiltrativos

###### A. Miocarditis

- ###### B. Enfermedades inflamatorias no infecciosas
- ###### C. Enfermedades infiltrativas
- ###### D. Displasia de ventrículo derecho

##### V. Valvulopatías

##### VI. Anomalías electrofisiológicas de causa estructural

- A. Vías anómalas en el síndrome de Wolff-Parkinson-White
- B. Trastornos del sistema de conducción

##### VII. Trastornos hereditarios de la estructura molecular, que se acompañan de anomalías electrofisiológicas (como los síndromes congénitos de QT largo; síndrome de Brugada)

#### Factores funcionales contribuyentes

##### I. Alteraciones de la corriente sanguínea coronaria

- A. Isquemia transitoria
- B. Reperfusión después de isquemia

##### II. Estados de bajo gasto cardíaco

###### A. Insuficiencia cardíaca

1. Crónica
2. Descompensación aguda

###### B. Choque

##### III. Anomalías metabólicas sistémicas

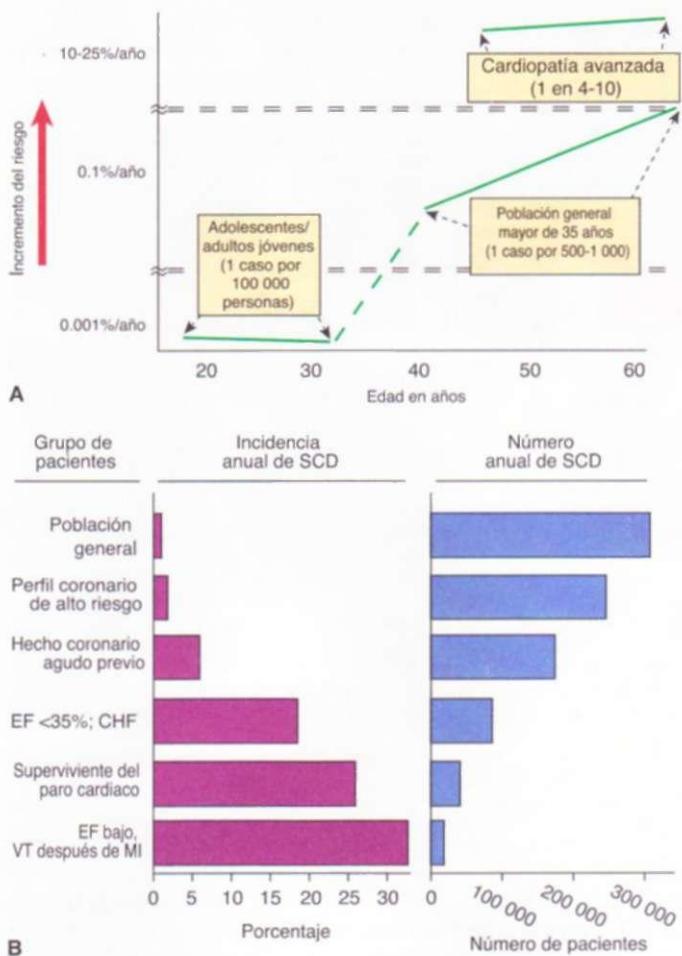
- A. Desequilibrio de electrolítos (como la hipopotasemia)
- B. Hipoxemia, acidosis

##### IV. Perturbaciones neurofisiológicas

- A. Fluctuaciones del sistema nervioso autónomo: central, nerviosas, humorales
- B. Función de receptores

##### V. Respuestas tóxicas

- A. Efectos de fármacos proarrítmicos
- B. Toxinas cardíacas (cocaína, intoxicación digitalica)
- C. Interacciones medicamentosas



**FIGURA 267-1.** El conjunto superior A muestra el riesgo de SCD correspondiente a edades. En el caso de la población general de 35 años y mayor, el riesgo de SCD es de 0.1 a 0.2% por año (un caso por 500 a 1 000 personas). En la población general de adolescentes y adultos menores de 30 años, el riesgo global de SCD es de un caso por 100 000 sujetos o 0.001 % al año. El peligro de SCD aumenta impresionantemente después de los 35 años. El índice mayor de incremento se localiza entre los 40 y 65 años (el eje de las ordenadas es discontinuo). En individuos mayores de 30 años que tienen cardiopatías estructurales avanzadas y signos marcadores de un grave peligro de mostrar paro cardíaco, la cifra de "hechos agudos" (episodios) pudiera rebasar los 25% al año, y con ello disminuye el riesgo propio de cada grupo de edad. El conjunto inferior B muestra la incidencia de SCD en subgrupos de población y la relación del número total de "hechos agudos" por año, con la cifra de incidencia. En este gráfico se presentan aproximaciones de las cifras de la incidencia por subgrupos y el "conjunto global" poblacional con él vinculado y a partir del cual se obtuvieron. En promedio, la mitad de todas las muertes de origen cardíaco son repentinas e inesperadas. El triángulo de incidencia a la izquierda ("porcentaje/año") indica el porcentaje aproximado de muertes repentinas y no repentinas en cada uno de los subgrupos poblacionales indicados, que varían desde el porcentaje más bajo en poblaciones de adultos no seleccionados (0.1 a 2% por año) hasta el más alto en individuos con VT o VF durante la convalecencia después de un infarto del miocardio (en promedio, 50% por año). El triángulo de la derecha señala el número total de episodios por año en cada uno de los grupos, que refleja la incidencia dentro del tamaño de los subgrupos poblacionales. Las categorías de riesgo máximo identifican al número menor de episodios anuales totales y la del riesgo más bajo, el máximo número de episodios por año. EF, fracción de expulsión; VT, taquicardia ventricular; VF, fibrilación ventricular; MI, infarto del miocardio; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (congestive heart failure). [Con autorización de RJ Myerburg et al, Circulation 85(Suppl I):2, 1992 y la American Heart Association.]

de uno a dos por 1 000 por año en una población de adultos de todo tipo. El incremento de la edad durante este intervalo es un importante factor de riesgo para padecer muerte cardíaca súbita (fig. 267-1A). De uno a 13 años de edad, sólo una de cada cinco muertes súbitas naturales se debe a causas cardíacas. Entre los 14 y 21 años de edad, la proporción aumenta hasta un 30%, y entre los individuos de mediana edad y los ancianos alcanza el 88 por ciento.

Los varones y mujeres jóvenes o de mediana edad presentan una predisposición muy distinta a las SCD, y las diferencias en función del sexo se reducen con la edad. La diferencia en el riesgo de que surja SCD guarda correspon-

dencia con las diferencias en riesgos propios de la edad en lo que toca a otras manifestaciones de coronariopatía (*coronary heart disease*, CHD) entre varones y mujeres. Conforme aminorá la diferencia respecto a manifestaciones de CHD con cada género entre los 70 y 89 años de vida, también es menor el riesgo excesivo de SCD en varones. A pesar de la menor incidencia en mujeres menores años, influyen enormemente factores de riesgo coronario como el tabaquismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, y SCD sigue siendo un grave problema clínico y epidemiológico. En Estados Unidos, la incidencia de SCD en la población estadounidense de raza negra al parecer es mayor que la de la población blanca, pero no se han dilucidado las causas de tal situación.

Los *fatores genéticos* contribuyen al riesgo de SCD. En cierta forma "aportan su cuota" a la predisposición familiar a presentar CHD, y a su expresión en la forma de síndromes coronarios agudos. Sin embargo, además existen datos que sugieren la predisposición familiar a SCD como forma específica de expresión de CHD. Los antecedentes parentales indiscutibles de SCD en la forma de un trastorno coronario agudo inicial, agravan la probabilidad de que muestre una expresión semejante en la descendencia. En unos cuantos síndromes como los de miocardiopatía hipertrófica, de intervalo QT largo congénito, displasia de ventrículo derecho y el bloqueo de la rama derecha del haz de His y las elevaciones no isquémicas del segmento ST (síndrome de Brugada), se advierte un riesgo hereditario específico de SCD (cap. 226).

En el cuadro 267-2 se incluyen las causas estructurales y factores funcionales que contribuyen al síndrome de SCD. A nivel mundial, pero en particular en el hemisferio occidental, la cardiopatía ateroesclerótica coronaria constituye la anomalía estructural más común vinculada con SCD en personas en etapa media de la vida y adultos mayores (ancianos). Incluso 80% de todos los casos de SCD en Estados Unidos dependen de las consecuencias de ateroesclerosis coronaria. Las miocardiopatías (dilatada e hipertrófica, en sentido global; cap. 231) comprenden otro 10 a 15% de los casos de SCD, y las causas restantes de diverso tipo originan sólo 5 a 10% de todos los casos de SCD. Los síndromes de arritmia hereditarios (consúltense párrafos anteriores y el cuadro 267-2) son las causas más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. En el caso de algunos de los síndromes mencionados como la miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), el peligro de SCD comienza a aumentar después de la pubertad.

La isquemia transitoria en un corazón previamente hipertrófico o con cicatrices, las alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas, las fluctuaciones en la actividad del sistema nervioso autónomo y los cambios transitorios electrofisiológicos causados por fármacos u otros compuestos químicos (p. ej., proarritmia) se han considerado como mecanismos que participan en la transición entre la estabilidad y la inestabilidad electrofisiológica. Además, la reperfusión del miocardio isquémico puede ocasionar inestabilidad electrofisiológica transitoria y arritmias.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

La información que se obtiene en las necropsias de las víctimas de SCD son concordantes con las observaciones clínicas sobre la prevalencia de la cardiopatía isquémica como principal factor etiológico estructural. Más del 80% de las víctimas de SCD presentan datos anatopatológicos de enfermedad de las arterias coronarias. La descripción anatopatológica suele caracterizarse por una combinación de aterosclerosis extensa y prolongada de las arterias coronarias epicárdicas y lesiones coronarias agudas activas del tipo de placas Asuradas o rotas, agregados plaquetarios, hemorragia y trombosis. Incluso 70 a 75% de los varones que fallecen en forma repentina, padecieron infartos del miocardio que cicatrizaron, en tanto que sólo 20 a 30% tienen dicho problema pero de modo agudo y en lecha reciente, a pesar de la prevalencia de placas y trombos inestables. El dato último sugiere que el mecanismo de comienzo fue la isquemia transitoria. Con los infartos previos a menudo coexiste la hipertrofia regional o global del ventrículo izquierdo (*left ventricular, LV*).

#### PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DEL PARO CARDIACO Y MUERTE SÚBITA DE ORIGEN CARDIACO

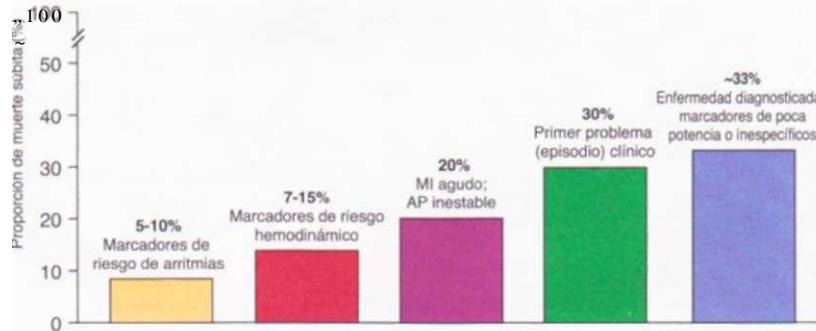
La muerte cardíaca súbita explica, en promedio, la mitad de todos los índices de mortalidad cardiovascular. Como se indica en la figura 267-1B, los subgrupos de altísimo riesgo incluyen poblaciones más particularizadas ("porcentaje por año") para predecir la aparición de paro cardíaco o SCD; sin embargo, es relativamente pequeña la aportación que hacen dichos subgrupos al problema global de SCD, indicado por el número absoluto de problemas evitables ("episodios por año"). Las condiciones para que haya un mayor impacto poblacional incluyen la prevención eficaz de enfermedades subyacentes, uso de nuevos métodos epidemiológicos, o ambos factores, que permitirán definir mejor a subgrupos expuestos a un riesgo específico dentro de las grandes poblaciones generales.

Las estrategias para predecir y prevenir SCD se clasifican en primarias y secundarias, además de las respuestas orientadas a eliminar paros cardíacos.

**La prevención primaria** denota los intentos de identificar a pacientes individuales expuestos a riesgo específico de SCD, y emprender estrategias preventivas. La **prevención secundaria** incluye las medidas emprendidas para evitar el paro cardíaco recurrente o la muerte en sujetos que han sobrevivido a un paro previo. Las estrategias de prevención primaria que se usan hoy en día dependen de la magnitud del riesgo en los subgrupos poblacionales. La incidencia anual de SCD en la población de adultos no seleccionada se limita a uno o dos casos por 1 000 personas al año (fig. 267-1), y más de 30% de todos los casos de SCD causados por arteriopatía coronaria surgen como la primera manifestación clínica de la enfermedad (fig. 267-2/1), razón por la cual las únicas estrategias prácticas serían establecer perfiles del riesgo de presentar CHD y la erradicación del factor de riesgo (fig. 267-28). Los factores de riesgo a largo plazo de mayor potencia o peso incluyen edad (envejecimiento), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipertrofia de LV y anomalías electrocardiográficas inespecíficas. A las clasificaciones de riesgo en fecha reciente se agregaron elementos como marcadores de la inflamación (p. ej., concentraciones de proteína C reactiva) que podrían anticipar la desestabilización de placas. La presencia de múltiples factores de riesgo hace que aumente progresivamente la incidencia, pero no en grado suficiente ni específico para justificar el empleo de tratamientos orientados a combatir arritmias potencialmente letales (fig. 267-1 A). Sin embargo, investigaciones recientes permiten albergar la esperanza de que en lo futuro se cuente con marcadores genéticos de riesgos específicos. Los estudios en cuestión sugieren que el antecedente familiar de SCD vinculado con síndromes coronarios agudos es un elemento que predice la mayor posibilidad de paro cardíaco como manifestación inicial de arteriopatía coronaria en parientes de primer grado.

Después de identificar en un paciente la arteriopatía coronaria se puede recurrir a otras estrategias para definir el perfil de riesgo (fig. 267-28), pero la mayor parte de los casos de muerte súbita se observan en grandes grupos no seleccionados y no en subgrupos específicos de alto riesgo, que se tornan evidentes en poblaciones con enfermedad establecida (habrá que comparar los episodios por año, con el porcentaje por año en la fig. 267-16). En casi todas las situaciones de un nivel de riesgo mayor, particularmente los atribuidos a un grave problema cardiovascular reciente (p. ej., MI, insuficiencia cardiaca de comienzo reciente, supervivencia después de un paro cardíaco extrahospitalario), el máximo riesgo de SCD surge en los seis a 18 meses iniciales y después permanece estable con base en el riesgo de la enfermedad primaria. A pesar de ello, muchas de las muertes tempranas no son repentinas, lo cual disminuye el posible beneficio de estrategias orientadas específicamente a SCD. Por esa razón, a pesar de que la administración de bloqueadores beta después de infarto del miocardio brinda beneficio identificable en la forma temprana de SCD y en el riesgo de muerte no repentina, no se ha observado un beneficio total (en la mortalidad) respecto a la terapia con implantación de desfibriladores cardioversores (*implantable cardioverter defibrillators*, ICD) poco después de ocurrido el infarto.

En personas en las fases aguda, de convalecencia, o crónica del infarto del miocardio (cap. 239), se identifican subgrupos con riesgo absoluto elevado de SCD. En la fase aguda, el riesgo potencial de paro cardíaco desde el comienzo y a través de las primeras 48 h, puede llevar 15%, y ello destaca la importancia de que los pacientes reaccionen inmediatamente al comenzar los síntomas. Sin embargo, los que sobreviven a fibrilación ventricular aguda no están expuestos a un riesgo ininterrumpido de que repita el paro cardíaco relacionado con ese episodio. En la fase de convalecencia de MI (tres días a seis semanas en promedio), un episodio de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular sostenida anticipa un riesgo de mortalidad incluso de 50% a los 12 meses. Como míni-



Objetivo	Ejemplos	Metas	Sensibilidad
Factores de riesgo de ASHD	Índice Framingham de riesgo	Predecir la evolución de la enfermedad	Muy pequeña
Cribado anatómico	Tomografía con haz de electrones	Identificar CAD	Muy pequeña
Marcadores clínicos	EF; angiografía EPS EPS en combinación con EF	Definir la magnitud de la enfermedad Identificar marcadores de arritmias Definir grupos de alto riesgo	Variable; magnitud de la enfermedad; poca especificidad Especificidad pequeña/intermedia en el cribado Especificidad alta en cuanto a grupos particulares
Elementos de predicción de riesgo transitorio	Onda T alternantes; dispersiones de QT Controles fisiopatológicos (como HRV) Marcadores de inflamación	Marcadores electrocardiográficos de riesgo Cuantificar la regulación del sistema autónomo Predecir la presencia de placas inestables	Se desconoce el valor predictivo primario Incierto; algunos índices son útiles (?) Se desconoce; potencialmente grande
Elementos de predicción de riesgos individuales	Perfiles familiares/genéticos	Predecir el riesgo de SCD específico antes de que se exprese la enfermedad	Potencial alto para definición futura de perfiles

**FIGURA 267-2. Subgrupos poblacionales, elementos de predicción de riesgo y distribución de las muertes súbitas de origen cardíaco (SCD), según las circunstancias clínicas.** A. El subgrupo poblacional con marcadores de alto riesgo de arritmias, junto con una fracción pequeña de expulsión, es un grupo expuesto a un elevado riesgo de mostrar SCD pero comprende menos de 10% del total de la carga o ataque de SCD atribuible a cardiopatía coronaria. A diferencia de ello, prácticamente 66% de todas las víctimas de SCD muestran SCD como la manifestación inicial y única de enfermedad subyacente, o tienen enfermedad diagnosticada pero considerada como de riesgo relativamente pequeño, porque no muestran marcadores de elevado riesgo, si. Es difícil elaborar un perfil de riesgos para predecir y evitar SCD. Las cifras absolutas máximas de episodios se observan en la población general que quizás ha tenido factores de riesgo de arteriopatía coronaria o expresiones de enfermedad que no anticipan riesgo alto. Esto origina poca sensibilidad para predecir y evitar SCD. En lo futuro nuevas estrategias que incluyan el modelamiento epidemiológico de factores de riesgo transitorios y métodos de anticipar el riesgo de cada paciente individual permiten albergar esperanzas de mejorar la sensibilidad en este sentido. AP, angina de pecho; ASHD, cardiopatía arteriosclerótica (*arteriosclerotic heart disease*); CAD, arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*); EPS, estudio electrofisiológico (*electrophysiologic study*); HRV, variabilidad del latido cardíaco (*heart rate variability*). (Con autorización de Myerburg y del editor.)

mo, la mitad de los fallecimientos son repentinos. La cifra de incidencia puede disminuir con las técnicas de intervención intensivas.

Una vez que la persona se incorpora a la fase crónica de MI, el riesgo a largo plazo respecto a la mortalidad total y por SCD, se puede predecir gracias a varios factores (fig. 267-28). El más importante en lo que toca a SCD y muerte no repentina es la magnitud del daño del miocardio sufrido como consecuencia del infarto agudo de miocardio; lo anterior se mide por la magnitud de la disminución de la fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF), capacidad funcional, aparición de insuficiencia cardiaca o los tres factores. Estudios diversos han demostrado que las arritmias ventriculares identificadas en el monitoreo de tipo ambulatorio contribuyen notablemente a dicho riesgo, en particular en individuos con EF <40%. Además, la inducibilidad de taquicardia o fibrilación ventricular durante estudios electrofisiológicos en sujetos que tienen arritmias ventriculares [extrasístoles ventriculares (*premature ventricular contractions*, PVC) y taquicardia ventricular no sostenida] y una fracción de expulsión menor de 35 a 40% constituyen elementos de predicción potentes del peligro de SCD. En la actualidad se considera que los miembros de dichos subgrupos son elegibles para la implantación de desfibriladores cardioversores (ICD) (véase más adelante en este capítulo). La cifra de riesgo disminuye netamente si la fracción de expulsión es mayor de 40% después de MI y la ausencia de arritmias coexistentes y como fenómeno contrario sigue aumentando en caso de fracción de expulsión <30%, incluso sin los marcadores de arritmias concomitantes.

La segunda categoría de enfermedades vinculadas con el riesgo de SCD son las miocardiopatías (dilatada e hipertrófica, cap. 231) después de arteriopatía

coronaria (cuadro 267-2). Se han identificado algunos factores de riesgo que dependen en gran medida de la magnitud de la enfermedad, de arritmias ventriculares comprobadas y síntomas de arritmias (como síncope no explicado). Las causas menos frecuentes de SCD incluyen valvulopatía cardíaca (en particular de la válvula aórtica) y trastornos inflamatorios e infiltrativos del miocardio; entre estos últimos están la miocarditis vírica, la sarcoidosis y la amiloidosis.

En adolescentes y adultos jóvenes se ha prestado atención a cuadros hereditarios raros como la miocardiopatía hipertrófica, los síndromes de intervalo QT largo, la displasia ventricular derecha y el síndrome de Brugada como causas importantes de SCD, gracias a los progresos en la genética y la posibilidad de identificar algunas de las personas que están en peligro de morir repentinamente antes de que ocurra el hecho letal. Se ha prestado atención especial al subgrupo de deportistas jóvenes y competitivos. La incidencia de SCD entre deportistas al parecer es mayor que la que priva en la población general de adolescentes y adultos jóvenes, con una frecuencia quizás de un caso en 75 000. La miocardiopatía hipertrófica (cap. 231) es la causa más frecuente en Estados Unidos, en comparación con lo que se observa en Italia, país en que los programas más amplios de tamizaje inicial permiten "salvar" a posibles víctimas de la población de deportistas.

Las estrategias de *prevención secundaria* deben aplicarse a quienes han sobrevivido un paro cardíaco que no dependió de MI agudo o un riesgo transitorio de SCD (consumo de drogas o fármacos, desequilibrios corregibles de electrolitos). El ataque de múltiples coronarias o la miocardiopatía dilatada con EF de ventrículo izquierdo menor de 40%, o la presencia de arritmias fatales y con síndromes de QT largo o displasia ventricular derecha permiten anticipar un riesgo de recidiva de SCD o de paro cardíaco (uno o dos años) incluso de 30% si no se realizan intervenciones específicas (véase más adelante en este capítulo).

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PARO CARDIACO**

### **PRÓDROMOS, COMIENZO, PARO, MUERTE**

La SCD se puede presagiar con días, semanas o meses de antelación por un aumento de la angina, disnea, palpitaciones, fatigabilidad fácil y otras molestias inespecíficas. Sin embargo, estas *molestias prodrómicas* suelen anunciar un acontecimiento cardíaco importante cualquiera; no son específicas de la muerte súbita cardíaca.

El *comienzo del suceso terminal*, que conduce al paro cardíaco, se define como un cambio agudo en el estado cardiovascular que precede al paro hasta en 1 h. Cuando la aparición es instantánea o brusca, la probabilidad de que el paro sea de origen cardíaco es mayor de 95%. Los registros electrocardiográficos continuos, obtenidos de una forma fortuita antes de un paro cardíaco, demuestran la existencia de cambios en la actividad eléctrica del corazón en los minutos u horas que preceden al suceso. Existe una tendencia a la taquicardia y a que aparezcan extrasístoles ventriculares de grado avanzado. La mayor parte de los paros cardíacos que se producen por el mecanismo de la fibrilación ventricular comienzan con una salva de taquicardia ventricular sostenida o no sostenida que degenera posteriormente en una fibrilación ventricular.

La probabilidad de reanimar a la víctima de un paro cardíaco está relacionada con el tiempo que transcurre entre instauración y comienzo de los esfuerzos de reanimación, ambiente en que se produce el suceso, mecanismo (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, actividad eléctrica sin pulsos, asistolia) y estado clínico del paciente antes del paro cardíaco. El retorno de la circulación y los índices de supervivencia como resultado de desfibrilación disminuyen en forma lineal desde el primer minuto hasta los 10 min. A los 5 min los índices mencionados no son mayores de 25 a 30% en entornos extrahospitalarios. Los ambientes en los que es posible instituir rápidamente la reanimación cardiopulmonar (*cardiopulmonary resuscitation*, CPR) con desfibrilación rápida de VF, son los más propicios para lograr un desenlace favorable. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos y en los ambientes intrahospitalarios, el desenlace depende considerablemente de la situación clínica previa del paciente. El pronóstico inmediato es favorable en los paros cardíacos que acontecen en la unidad de cuidados intensivos como consecuencia de un fenómeno cardíaco agudo o de una alteración metabólica transitoria, pero el pronóstico de los enfermos con cardiopatía crónica muy avanzada u otras enfermedades no cardíacas graves (p. ej., insuficiencia renal, neumonía, septicemia, diabetes, cáncer) no es mucho mejor en el hospital que en el medio extrahospitalario.

El porcentaje de éxitos de la reanimación inicial y la supervivencia hasta el alta hospitalaria de un paro cardíaco extrahospitalario dependen en gran medida del mecanismo etiológico. Cuando el mecanismo es una taquicardia ventricular se obtienen los mejores resultados; la fibrilación ventricular tiene el siguiente mejor pronóstico, y la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso (PEA) se asocian con resultados estadísticamente desalentadores. La edad avanzada influye también en las posibilidades de que la reanimación tenga éxito.

*La progresión hacia la muerte biológica* depende del mecanismo del paro cardíaco y del retraso previo a las intervenciones. La fibrilación ventricular o la asistolia tiene un pronóstico sombrío si no se inicia la reanimación cardiopulmonar en los primeros 4 a 6 min, y existen muy pocos supervivientes entre los pacientes en quienes no se intentó la recuperación durante los primeros 8 min después de la instauración. Las estadísticas mejoran de una forma espectacular si antes de las intervenciones definitivas (apoyo vital avanzado, desfibrilación) interviene algún observador no médico (apoyo vital básico, véase más adelante en este capítulo), y más aún con la desfibrilación temprana. En lo que toca a esto último, comienzan a obtenerse datos alentadores de las evaluaciones de los desfibriladores externos automáticos (*automatic external defibrillators*, AED) distribuidos en comunidades (como vehículos policiales, grandes edificios o estadios). Debe alentarse un aumento en la disponibilidad de los dispositivos.

La muerte en el hospital de un enfermo reanimado tras un paro cardíaco está relacionada con la gravedad de las lesiones del sistema nervioso central. La encefalopatía anóxica y las infecciones secundarias a una prolongada dependencia del respirador causan 60% de las muertes. Otro 30% se produce como consecuencia de un estado de bajo gasto cardíaco que no responde a las intervenciones terapéuticas. La repetición de las arritmias es una de las causas menos frecuentes de muerte y causan sólo 10% de los fallecimientos intrahospitalarios.

Entre los pacientes con un infarto agudo de miocardio (cap. 239) hay que separar los paros cardíacos primarios de los secundarios. El *paro cardíaco primario* es el que se produce en ausencia de inestabilidad hemodinámica, y el *secundario*, el que sobreviene en los pacientes en quienes el cuadro clínico previo al paro cardíaco está dominado por las alteraciones hemodinámicas. El porcentaje de reanimación inmediata satisfactoria en un paro cardíaco primario durante un infarto de miocardio se suele aproximar al 100%. En cambio, de los pacientes que sufren un paro cardíaco secundario fallecen hasta un 70% inmediatamente o durante la hospitalización.

### **PARO CARDIACO**

El individuo que sufre un colapso súbito debe ser tratado en cuatro fases: 1) respuesta inicial y apoyo vital básico; 2) acceso del público a la desfibrilación (si está disponible); 3) apoyo vital avanzado; 4) cuidados posreanimación, y 5) tratamiento a largo plazo. La respuesta inicial y el apoyo vital básico pueden estar a cargo de médicos, enfermeros, personal paramédico o individuos no médicos con formación adecuada. A medida que el paciente se desplaza a través de las fases de apoyo vital avanzado, cuidados posreanimación y tratamiento a largo plazo se necesitan aptitudes progresivamente mayores.

**RESPUESTA INICIAL Y APOYO VITAL BÁSICO.** La respuesta inicial confirmará si el colapso súbito es verdaderamente un paro cardíaco. La observación del estado de conciencia, movimientos respiratorios, color de la piel y presencia o ausencia de pulsos en las arterias femorales y carótidas permitirá determinar de una manera inmediata si se ha producido un paro cardíaco que ponga en peligro la vida. En lo que se refiere a los auxiliadores no médicos, no se recomienda la medición del pulso. Tan pronto se sospecha, confirma, o incluso se considera la inminencia de un paro cardíaco, la prioridad inmediata es llamar a un sistema de rescate de urgencia. Con la creación de AED que puede ser usado fácilmente por auxiliadores sin capacitación formal en casos de urgencia, se ha contado con una opción más en cuanto a respuestas (véase más adelante en este capítulo).

Los movimientos respiratorios agónicos tras un paro cardíaco pueden persistir durante un breve periodo, pero es importante observar si existe un estridor intenso con pulso persistente, lo cual es un indicio de que se ha aspirado comida o un cuerpo extraño. Si se sospecha que ha ocurrido esto, una rápida maniobra de Heimlich (véase más adelante en este capítulo) puede expulsar el cuerpo que está obstruyendo la vía respiratoria. Un golpe precordial o "puñetazo" asestado con firmeza con el puño cerrado, en la unión de los tercios medio e inferior del esternón, en ocasiones puede corregir una taquicardia ventricular o una fibrilación ventricular, aunque existe el riesgo de convertir una taquicardia ventricular en una fibrilación ventricular. Por tanto, se ha recomendado utilizar los golpes precordiales como medida de reanimación avanzada cuando se disponga de equipos de monitoreo y un desfibrilador. La aplicación conservadora de esta técnica sigue suscitando controversia.

Durante la respuesta inicial, la tercera acción que se debe emprender es el mantenimiento de la vía respiratoria. Se inclina la cabeza hacia atrás y se levanta la mandíbula de modo que se pueda explorar la bucofaringe y permeabilizar la vía respiratoria. Se deben retirar las dentaduras postizas u otros cuerpos extraños, y si existen razones que hagan sospechar que hay un cuerpo extraño obstruyendo la bucofaringe se debe llevar a cabo una maniobra de Heimlich. Si se sospecha que el paro cardíaco ha sido desencadenado por un paro respiratorio, debe asestarse un segundo golpe precordial tras establecer la permeabilidad de la vía respiratoria.

El apoyo vital básico, más conocido popularmente como reanimación cardiopulmonar (CPR), está concebido para mantener la perfusión de los órganos hasta que se pueda llevar a cabo una intervención definitiva. Los elementos de la CPR son el esta-

blecimiento y mantenimiento de la ventilación pulmonar y la compresión torácica. Se puede utilizar la respiración boca a boca si no se dispone inmediatamente de un equipo específico (p. ej., cánulas bucofaríngeas de plástico, un obturador esofágico o una bolsa Ambú con máscara). Las técnicas de ventilación corrientes durante CPR obligan a inflar dos veces los pulmones en sucesión por cada 30 compresiones torácicas.

La compresión del tórax se basa en la presunción de que el masaje cardíaco permite que el corazón mantenga una función de bomba mediante el llenado y vaciamiento secuencial de sus cavidades, conservando las válvulas competentes la dirección anterógrada del flujo. Se coloca la palma de una mano sobre la parte inferior del esternón, con la parte inferior de la otra mano sobre el dorso de la mano inferior. Se deprime el esternón, manteniendo los brazos estirados, con una frecuencia de aproximadamente 100/min. Se aplica una cantidad suficiente de fuerza como para deprimir el esternón 4 a 5 cm, con una relajación brusca.

**DEFIBRILADORES EXTERNOS AUTOMÁTICOS (AED).** Se cuenta con AED que utiliza de manera fácil y frecuente el personal extramedico (distintos de los paramédicos) como bomberos, policía, conductores de ambulancia, guardias de seguridad entrenados y legos con preparación mínima o sin ella. Los progresos en este terreno han introducido otro nivel de respuesta al paradigma de paro cardíaco. Estudios diversos han demostrado que el empleo de AED por auxiliadores legos y no corrientes en sistemas de respuesta estratégica, puede mejorar los índices de supervivencia después de un paro cardíaco. La estrategia en cuestión se basa en abreviar el lapso que media hasta el primer intento de desfibrilación en tanto se espera la llegada de métodos avanzados de apoyo vital.

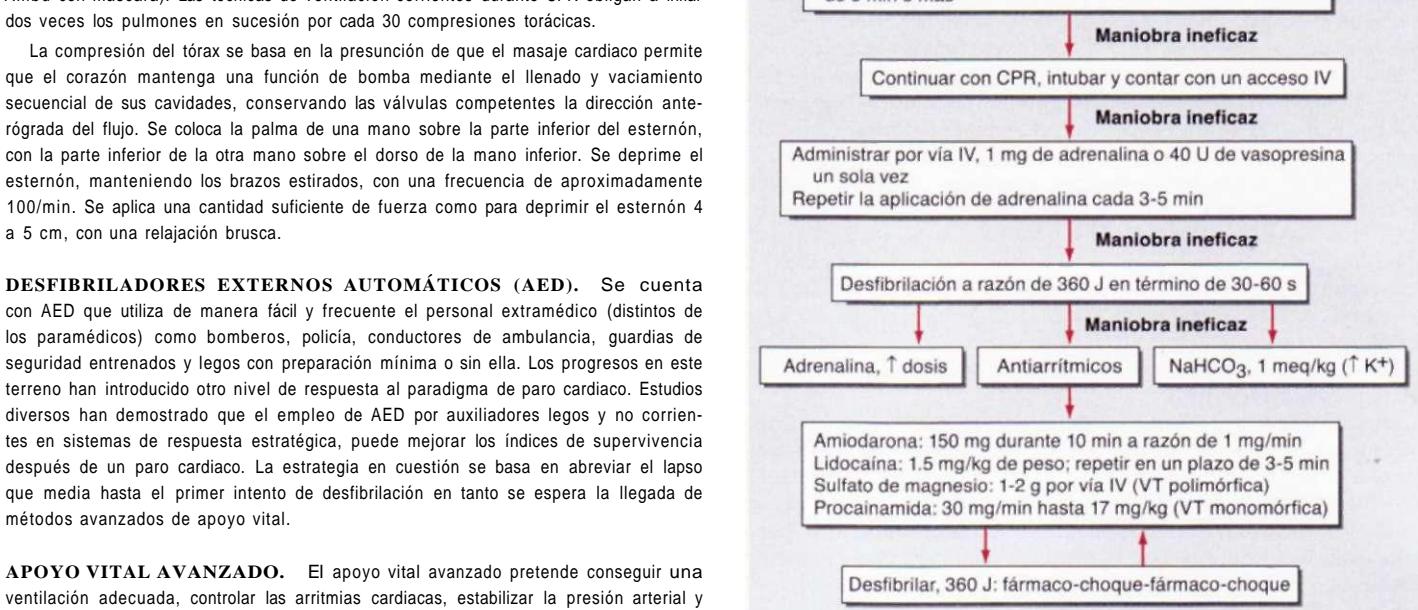
**APOYO VITAL AVANZADO.** El apoyo vital avanzado pretende conseguir una ventilación adecuada, controlar las arritmias cardíacas, estabilizar la presión arterial y el gasto cardíaco, y restablecer la perfusión de los órganos. Las actividades realizadas para alcanzar las metas en cuestión incluyen: 1) desfibrilación/cardioversión, estimulación con marcapasos o las tres técnicas; 2) intubación con sonda endotraqueal, y 3) colocación de un catéter intravenoso. La rapidez con la que se practica la desfibrilación/cardioversión es un elemento importante para llevar a feliz término las maniobras de reanimación, en lo que se refiere a restaurar la circulación espontánea y proteger al sistema nervioso central. La desfibrilación inmediata debe hacerse antes de la intubación y la colocación del catéter intravenoso; se realizará CPR en el momento en que se carga el desfibrilador. Tan pronto se corrobora el diagnóstico de fibrilación o taquicardia ventricular se aplica un choque que tenga como mínimo 300 julios (J). El auxiliador probará choques adicionales hasta un máximo de 360 J, si con el primero no anula satisfactoriamente VT o VF, pero se recomienda en la actualidad realizar CPR durante 60 a 90 s antes de aplicar los choques repetidos, si con el primero no se restaura el ritmo organizado o antes del choque inicial, si han transcurrido 5 min entre el comienzo del paro cardíaco y la posibilidad de aplicar choques. Se aplica 1 mg de adrenalina por vía intravenosa después de la desfibrilación fallida y se repiten los intentos en este sentido. Se puede aplicar una nueva dosis de adrenalina después de intervalos de 3 a 5 min (fig. 267-34). En vez de la adrenalina se ha sugerido utilizar vasopresina (una sola dosis de 40 U por vía intravenosa).

Si la persona no está totalmente consciente en el momento de la reversión eléctrica o si fracasan dos o tres intentos, habrá que emprender inmediatamente la intubación, la ventilación y se medirán los gases en sangre arterial. La ventilación con O<sub>2</sub> (aire ambiental si no se cuenta inmediatamente con el oxígeno) a muy corto plazo corregirá la hipoxemia y la acidosis. La persona que muestra persistencia de la acidosis después de intentos logrados de desfibrilación e intubación debe recibir 1 meq de solución de NaHCO<sub>3</sub>/kg de peso inicialmente y repetir la mitad de la dosis cada 10 a 15 min. Sin embargo, no debe utilizarse tal solución sistemáticamente.

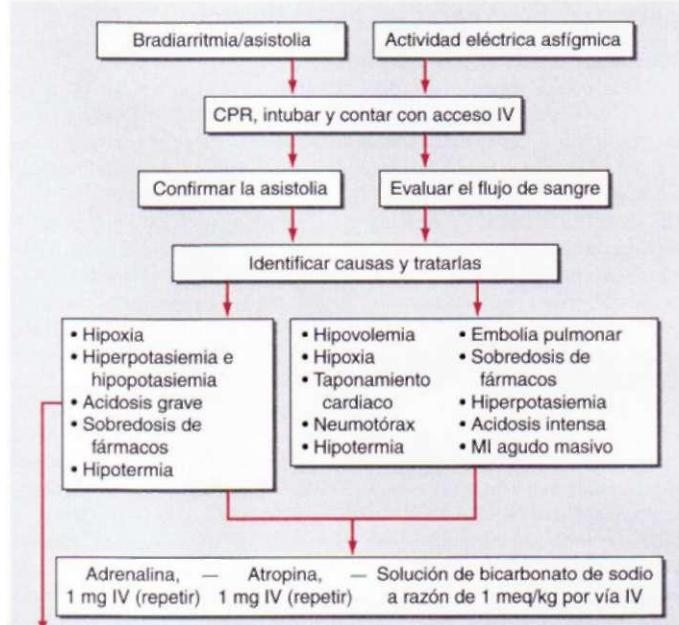
Si no se obtuvieron buenos resultados con los intentos iniciales de desfibrilación o persiste o reaparece la inestabilidad eléctrica, habrá que emprender la administración de antiarrítmicos. La amiodarona intravenosa ha surgido como el tratamiento inicial más indicado (150 mg en un lapso de 10 min seguidos de 1 mg/min incluso durante 6 h y después de ese lapso 0.5 mg/min) (fig. 267-34). En el caso de paro cardíaco por VF en la fase inicial de un síndrome coronario agudo se puede aplicar en forma intravenosa rápida 1 mg de lidocaina/kg de peso como terapia alternativa, dosis que puede repetirse en un plazo de 2 min. También se puede probar tal terapia en individuos en quienes es ineficaz la amiodarona. En la actualidad pocas veces se utiliza en la situación mencionada la procainamida intravenosa (goteo inicial de 100 mg/5 min hasta una dosis total de 500 a 800 mg seguida de goteo continuo de 2 a 5 mg/min), pero podría probarse su empleo en caso de arritmias persistentes, hemodinámicamente estables. Ya no se usa el gluconato de calcio intravenoso porque no se le considera inocuo ni necesario para administración sistemática. Éste se usa solamente en pacientes en quienes se sabe que el factor desencadenante de la fibrilación ventricular resistente es la hipertotasemia aguda, si hay una hipocalciemia conocida, o si el enfermo ha recibido dosis tóxicas de antagonistas del calcio.

El paro cardíaco secundario a una bradiarritmia o a una asistolia se trata de manera distinta (fig. 267-35). Se debe intubar rápidamente al paciente, continuar la CPR, y hacer el intento de controlar la hipoxemia y la acidosis. Se administran adrenalina, atropina, o ambas, por vía intravenosa o intracardiaca. En la actualidad se dispone de

- Desfibrilación inmediata en término de 5 min del comienzo
- CPR breve antes de desfibrilación en caso de un retraso de 5 min o más



A



Estimulación—Externa o con un electrodo de marcapasos

B

**FIGURA 267-3. A.** El algoritmo de la fibrilación auricular o la taquicardia ventricular asfílmica comienza con los intentos de desfibrilación. De ser ineficaces se recurrirá a la adrenalina y después a los antiarrítmicos. Consultese el texto en busca de detalles. **6. Los algoritmos de bradiarritmia/asistolia (izquierda) o actividad eléctrica asfílmica (derecha) son dominados en primer lugar por los intentos de apoyo ininterrumpido vital y la búsqueda de causas reversibles. Las medidas terapéuticas ulteriores son inespecíficas y se acompañan de una baja tasa de buenos resultados. Consultese el texto en busca de detalles. CPR, reanimación cardiopulmonar; MI, infarto del miocardio.**

sistemas de marcapasos externos para intentar establecer un ritmo regular, pero en esta forma de paro cardíaco el pronóstico suele ser muy sombrío, incluso cuando se tiene éxito con el marcapasos eléctrico. La actividad eléctrica sin pulsos (PEA) se trata de manera análoga a las bradiarritmias, pero su pronóstico es también desfavorable. La única excepción es el paro cardíaco por bradiarritmia y asistolia secundaria a una obstrucción de la vía respiratoria. Esta forma de paro cardíaco puede responder rápidamente a la extracción de cuerpos extraños mediante la maniobra de Heimlich; o, en los

pacientes hospitalizados, mediante la intubación y aspiración de las secreciones que obstruyen la vía respiratoria.

**CUIDADOS TRAS LA REANIMACIÓN.** Esta fase del tratamiento está determinada por el ámbito clínico del paro cardiaco. La fibrilación ventricular primaria en el infarto agudo de miocardio (cap. 239) suele responder muy bien a las técnicas de apoyo vital, y se controla con facilidad tras el acontecimiento inicial. En el ambiente hospitalario no se suele requerir un apoyo respiratorio, o éste sólo es necesario durante un breve periodo, y la hemodinámica se estabiliza rápidamente tras la desfibrilación o cardioversión. En la fibrilación ventricular secundaria al infarto agudo de miocardio (aquellos acontecimientos en los que las alteraciones hemodinámicas predisponen a una arritmia potencialmente letal), es menos frecuente que los esfuerzos de reanimación tengan éxito, y en aquellos pacientes que son reanimados satisfactoriamente, la tasa de recaídas es elevada. El cuadro clínico y el pronóstico se ven dominados por la inestabilidad hemodinámica y por la capacidad de controlar la disfunción hemodinámica. Las bradiarritmias, asistolia y actividad eléctrica sin pulsos son fenómenos secundarios frecuentes entre los pacientes hemodinámicamente inestables. La fase intrahospitalaria de cuidados de una persona que ha vivido después de un paro cardiaco fuera del hospital depende de las circunstancias clínicas específicas. El elemento más difícil es la presencia de encefalopatía anóxica que constituye un elemento de gran peso que anticipa el fallecimiento intrahospitalario. Una adición reciente al tratamiento de este problema es la hipotermia inducida para disminuir las exigencias metabólicas y el edema cerebral.

El pronóstico tras un paro cardiaco intrahospitalario asociado a una enfermedad extracardíaca es desfavorable, y en los pocos pacientes que pueden ser reanimados con éxito, el curso posterior a la reanimación se ve dominado por la naturaleza de la enfermedad subyacente. Los pacientes con cáncer en etapa terminal, insuficiencia renal, enfermedades agudas del sistema nervioso central e infecciones incontroladas tienen, como grupo, una tasa de supervivencia tras un paro cardiaco intrahospitalario inferior a 10%. Algunas excepciones notables son los pacientes con obstrucciones transitorias de las vías respiratorias, alteraciones de los electrólitos, efectos arritmógenos de los fármacos y trastornos metabólicos graves; la mayoría de estos enfermos tiene excelentes posibilidades de supervivencia si son reanimados rápidamente y se mantienen con vida mientras se corrigen las alteraciones transitorias.

**TRATAMIENTO A LARGO PLAZO TRAS SOBREVIVIR A UN PARO CARDIACO EXTRAHOSPITALARIO.** Los pacientes que no han sufrido una lesión irreversible del sistema nervioso central y que consiguen quedar hemodinámicamente estables deben someterse a minuciosas pruebas diagnósticas y terapéuticas para proporcionar pautas de tratamiento a largo plazo. Esta estrategia intensiva depende del hecho de que la supervivencia después de un paro cardiaco extrahospitalario fue seguida de un índice de mortalidad de 25 a 30% en los primeros dos años de haberse presentado el problema, y que existen datos que sugieren que con la implantación de un desfibrilador cardíaco interno (ICD) se pueden disminuir notablemente los riesgos.

En personas en quienes se identificó al infarto transmural agudo del miocardio como mecanismo específico que desencadenó el paro cardiaco extrahospitalario, el tratamiento depende en parte de la naturaleza transitoria del riesgo de arritmia letal en la fase aguda de MI, y en parte de la magnitud del daño permanente del miocardio que resulta. Algunos estudios clínicos han corroborado mejorías en la cifra de mortalidad en quienes han sobrevivido el paro cardiaco, que han tenido fracciones de expulsión menores de 40% y que recibieron implantación de desfibriladores cardioversores (ICD).

En personas con paro cardíaco que en opinión de los expertos proviene de un mecanismo isquémico transitorio, en particular con fracciones de expulsión altas, suele aceptarse como apropiado el tratamiento antiisquémico por métodos farmacológicos o intervencionistas. Sin embargo, a pesar de que no se cuenta con datos de estudios clínicos que brinden apoyo en este sentido, algunos expertos adoptan una actitud más intensiva en cuanto al uso de ICD en este grupo de personas que han sobrevivido al paro cardíaco, dado lo impredecible de que la isquemia recurrente constituya un mecanismo desencadenante.

Los principios que orientan al tratamiento en personas con arteriopatía coronaria y que sobreviven a un paro cardíaco por lo común son válidos para otras cardiopatías,

con excepción de los casos en que se presta menor atención a la magnitud de la enfermedad en algunos trastornos. En términos generales, se considera que son elegibles para el uso de ICD quienes han sobrevivido al paro cardíaco dentro de otras categorías de enfermedades, como las miocardiopatías hipertróficas o dilatadas y algunos cuadros hereditarios raros (como la displasia de ventrículo derecho, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y fibrilación ventricular).

## PREVENCIÓN DE SCD EN SUJETOS DE ALTO RIESGO QUE NO HAN PRESENTADO PARO CARDIACO

Los individuos que han presentado infarto del miocardio han sido sometidos a investigaciones clínicas para valorar el beneficio de ICD. Se ha sabido que en personas que han mostrado infarto del miocardio con fracciones de expulsión menores de 40%, arritmias ventriculares coexistentes y taquiarritmias ventriculares inducibles en el laboratorio de electrofisiología, por medio de ICD se logró una disminución significativa en el riesgo relativo de SCD y la mortalidad total. Se han obtenido beneficios en límites de 20 a 30% de disminución de la mortalidad total en un lapso de dos a tres años, y el ICD ha surgido como el tratamiento preferido en esos pacientes. Los datos de un estudio sugieren que cuando EF es menor de 30%, no se necesitan métodos electrofisiológicos para identificar el beneficio de ICD, y en otra investigación se ha demostrado el beneficio en individuos con insuficiencia cardiaca de la clase funcional 2 o 3 y fracciones de expulsión de 35% o menores, sea cual sea su causa (isquémica o no isquémica) o arritmias ambientales o inducidas (véanse caps. 226 y 227).

Las decisiones de emprender medidas de prevención primaria en trastornos distintos de las arteriopatías coronarias y la miocardiopatía dilatada por lo común se basan en datos de observación y juicio basados en las observaciones clínicas. No se cuenta con datos de investigaciones clínicas comparativas que señalen indicadores de tipo científico estadístico para el uso de ICD correspondientes a estos subgrupos poblacionales menores. En términos generales, como en el caso de las raras enfermedades mencionadas, pueden utilizarse como indicadores para practicar ICD las manifestaciones de peligro de arritmias como síncope, taquiarritmias ventriculares probadas, paro cardíaco controlado o tal vez el antecedente familiar de SCD prematuro, así como otros marcadores clínicos o electrocardiográficos.

## LECTURAS ADICIONALES

- GOLDBERGER Z, LAMPERT R: Implantable cardioverter-defibrillators: Expanding indications and technologies. *JAMA* 295:809, 2006
- HUIKURI H et al: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 345:1473, 2001
- INTERNATIONAL LIAISON COMMITTEE ON RESUSCITATION: 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 112(Suppl III):III-1-III-136, 2005
- KOKOLIS S et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 48:426, 2006
- MARENGO JP et al: Improving survival from sudden cardiac arrest: The role of the automated external defibrillator. *(AMA)* 285:1193, 2001
- MARÓN BJ, PELLICCIA A: The heart of trained athletes: Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 114:1633, 2006
- MYRBURG RJ, CASTELLANOS A: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008
- ROBERTS R: Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 47:9, 2006
- WIK L et al: Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 289:1389, 2003

# SECCIÓN 3<sup>k</sup>

## I ATENCIÓN DE ENFERMOS NEUROLÓGICOS EN ESTADO CRÍTICO

268

### Coma

Allan H. Ropper

El coma es uno de los problemas más comunes e impactantes en medicina general. Contribuye a una porción sustancial de ingresos a las salas de urgencias y ocurre en todos los servicios hospitalarios. Dado que el coma requiere atención inmediata, el médico debe usar un enfoque organizado.

Hay un deterioro continuo en el estado de alerta; su condición más grave es el *coma*, un estado de sueño profundo del cual el paciente no se puede despertar. El término *estupor* hace referencia a los grados menores de arreacción en que el paciente sólo puede despertarse con estímulos intensos y que se acompañan de comportamientos motores que buscan evitar los estímulos incómodos y molestos. La *somnolencia*, que conoce bien todo el mundo, parece un sueño superficial y se caracteriza por el fácil despertar y la persistencia de la alerta durante breves períodos. La somnolencia y el estupor se acompañan normalmente de un cierto grado de confusión (cap. 26). Es preferible describir exactamente el nivel de activación y los tipos de respuesta evocados por los distintos estímulos tal y como se observan a la cabecera del enfermo, en lugar de recurrir a términos ambiguos como letargo, semicompa u obnubilación.

Otros trastornos neurológicos dejan al paciente aparentemente arreactivo y simulan un coma. Por su especial importancia, en tal caso habrá que considerar por separado algunos subsíndromes de coma. Entre ellos, el *estado vegetativo* denota una situación en la que el individuo está despierto pero no reacciona. Estos pacientes han salido de un coma de días o semanas para pasar a un estado arreativo en que los párpados están abiertos, lo que les hace parecer despiertos. Persisten reflejos como el bostezo, la tos y la deglución, y también movimientos de la cabeza y las extremidades, pero hay muy pocas reacciones coherentes (si acaso) al entorno externo e interno: se trata, en esencia, de un "coma con vigilia". No se pierden las funciones respiratoria y autonómica. El término "vegetativo" es poco afortunado, pues tiende a ser mal interpretado por los legos. La posibilidad de atribuir incorrectamente conducta significativa a estos pacientes ha creado muchísimos problemas. Siempre hay signos acompañantes que indican amplios daños en ambos hemisferios cerebrales; por ejemplo, posturas de descerebración o decorticación en las extremidades y ausencia de respuesta a estímulos visuales (véase más adelante en este capítulo). En el *estado mínimamente consciente*, muy relacionado, el paciente puede producir de manera intermitente respuestas vocales o motoras rudimentarias. Las causas más frecuentes del estado vegetativo son el paro cardíaco y las lesiones craneoencefálicas (caps. 267 y 269). Una vez instaurado el estado vegetativo durante varios meses, el pronóstico de recuperar las facultades mentales es casi nulo, por lo que se ha acuñado el término *estado vegetativo persistente*. Si se investigan con detenimiento se ha observado que muchas de las recuperaciones espectaculares que se notifican no van más allá de lo que estipula el pronóstico habitual, aunque algunos casos esporádicos han despertado a un estado de demencia y, en casos raros en niños, a un estado mucho mejor.

Muy aparte de los trastornos antes mencionados, determinados síndromes que afectan al estado de alerta suelen malinterpretarse como estupor o coma. El *mutismo acinético* alude a un estado de alerta parcial o completo en el que el paciente puede formarse impresiones y pensar pero permanece prácticamente inmóvil y mudo. El trastorno es consecuencia de una lesión en las regiones de los núcleos talámicos mediales y los lóbulos frontales (sobre todo en su profundidad o en las superficies orbitofrontales), o deberse a una hidrocefalia. El término *abulia* es en esencia una forma más leve de mutismo acinético, que se utiliza para describir la lentitud mental y física y una merma en la capacidad para iniciar las actividades. En general también es resultado de lesión a la red del lóbulo frontal (cap. 27). La *catatonía* es un síndrome curioso de hipomovilidad y mutismo que se origina como parte de una psicosis mayor, por lo general esquizofrenia o depresión mayor. Los pacientes catáticos tienen pocos movimientos voluntarios o reactivos, aunque parpadean, deglutan y pueden no tener un aspecto de aflicción. No obstante, hay signos de que el paciente está reactivo, aunque se requiere cierto ingenio de parte del examinador para identificarlos. Por ejemplo, hay resistencia activa a la elevación de

los párpados, parpadeo en respuesta a las amenazas visuales y desplazamiento de los ojos al rotar la cabeza, signos que no son compatibles con una lesión encefálica. En la catatonía es característico, si bien con variaciones, que las extremidades conserven la postura en que las sitúa el examinador, por rara que sea ("flexibilidad cérea" o catalepsia). Al recuperar la conciencia, estos pacientes conservan algún recuerdo de los hechos ocurridos durante el estupor catatónico. El aspecto es algo similar al mutismo acinético, pero no hay datos clínicos de lesión cerebral, como signos de Babinski e hipertonicidad de las extremidades. Más adelante se describe el problema singular de la muerte cerebral.

El *estado de enclaustramiento* describe otro tipo de pseudocoma en el cual un paciente despierto no tiene medios para producir lenguaje o movimiento voluntario, pero conserva los movimientos voluntarios de los ojos en dirección vertical y la elevación de los párpados, lo que le permite emitir señales con una mente clara. Las pupilas normalmente son reactivas. Estos individuos han escrito tratados enteros utilizando el código Morse. La causa habitual es un infarto o hemorragia en la porción ventral de la protuberancia anular, que transecciona todas las vías corticoespinales y corticobulbares descendentes. Se produce un estado de alerta similar pero desreferenciado como resultado de una parálisis total de la musculatura en los casos graves de síndrome de Guillain-Barré (cap. 380), neuropatía por enfermedades graves (cap. 269) y bloqueo neuromuscular farmacológico.

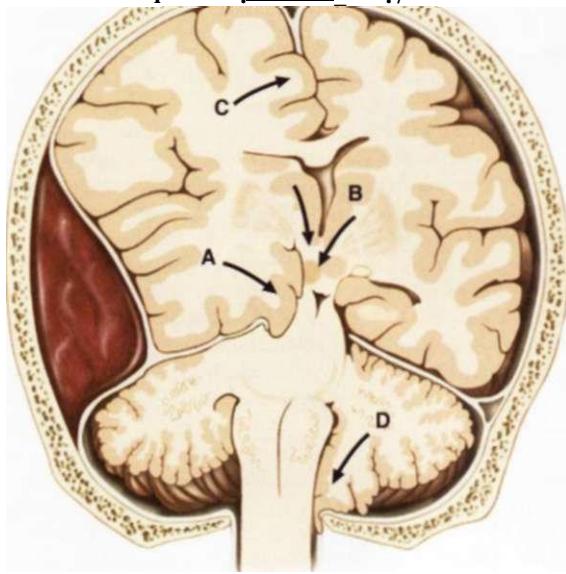
#### ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL COMA

Casi todos los casos de disminución del estado de alerta pueden atribuirse a anormalidades generalizadas de los hemisferios cerebrales o a una actividad reducida de un sistema de alerta talamocortical especial denominado el *sistema de activación reticular*. Es necesario el funcionamiento apropiado de este sistema, de sus proyecciones ascendentes a la corteza y de la corteza misma para mantener el estado de alerta y la coherencia del pensamiento. En consecuencia, las principales causas del coma serían: 1) las lesiones que dañan el sistema de activación reticular (*reticular activating system, RAS*) o sus proyecciones; 2) la destrucción de zonas grandes de ambos hemisferios cerebrales, y 3) la supresión de la función reticolocerebral por la acción de fármacos o drogas, toxinas o alteraciones metabólicas, como la hipoglucemia, la anoxia, la uremia y la hiperazemia o la insuficiencia hepática.

La cercanía del sistema de activación reticular a las estructuras que controlan la función pupilar y los movimientos de los ojos permite la localización clínica de la causa del coma en muchos casos. El crecimiento de las pupilas con pérdida del reflejo luminoso y pérdida de los movimientos verticales y de aducción de los ojos sugiere la posible ubicación de la lesión en la parte superior del tallo encefálico. A la inversa, la conservación de la reactividad pupilar y los movimientos oculares absuelve la parte superior del tallo encefálico e indica que la causa está constituida por lesiones estructurales difusas o la supresión metabólica de los hemisferios cerebrales.

**Coma por masas y hernias encefálicas.** La cavidad craneal está dividida en compartimientos separados por invaginaciones de la duramadre: los dos hemisferios encefálicos están separados por la hoz del cerebro, y las fosas anterior y posterior por la tienda del cerebelo. El término *hernia* señala el desplazamiento de tejido encefálico hacia un compartimiento que normalmente no ocupa. Muchos de los signos relacionados con el estado de coma, y de hecho el coma en sí, puede atribuirse a desplazamientos de tejidos, y determinadas consideraciones clínicas son características de herniaciones específicas (fig. 268-1). Son básicamente signos "localizadores falsos" puesto que se derivan de la compresión de estructuras cerebrales a cierta distancia de la masa.

Las herniaciones más comunes se producen desde los compartimientos supratentoriales a los infratentoriales a través del agujero tentorial, y de ahí que se denominen *transtentoriales*. Una *hernia transtentorial* alude a la impacción de la circunvolución temporal media anterior (el uncus) hacia el agujero tentorial, en precisas ubicación anterior y adyacente al mesencéfalo (fig. 268-1, A). El tejido desplazado comprime el tercer par al atravesar el espacio subaracnoidal, produciendo una midriasis ipsilateral (supuestamente porque las fibras encargadas de la función pupilar parasimpática están situadas en la periferia del nervio). El coma que aparece quizás provenga de la compresión lateral del mesencéfalo contra el borde opuesto de la tienda cerebelosa por parte de la



**FIGURA 268-1.** Tipos de hernia cerebral. (A) tentorial; (B) central; (C) transfacial; (D) foraminal.

circunvolución parahipocámpica desplazada (fig. 268-2). En algunos casos, el desplazamiento lateral comprime el pedúnculo cerebral contrario, produciendo un reflejo de Babinski y una hemiparesia contralateral a la original (signo de Kernohan-Woltman). Los desplazamientos hísticos (incluidas las hernias), además de presionar la porción superior del tallo encefálico, pueden comprimir los grandes vasos, particularmente las arterias cerebrales anterior y posterior a su paso por encima de las ramas tentoriales, produciendo así infartos cerebrales. Las distorsiones también pueden atrapar partes del sistema ventricular y originar hidrocefalia regional.

La *hernia transtentorial central* denota un movimiento simétrico descendente de las estructuras mediales del tálamo a través del agujero tentorial con compresión de la parte alta del mesencéfalo (fig. 268-1, B). Los signos premonitorios son las pupilas mióticas y la somnolencia. Tanto las herniaciones temporales como las centrales clásicamente se han considerado causa de una compresión progresiva del tallo encefálico desde arriba en una forma ordenada: primero el mesencéfalo, luego la protuberancia anular y por último el bulbo raquídeo. El resultado es una serie de signos neurológicos que corresponde a cada nivel aceptado. Otras formas de herniaciones son *hernia transfacial* (desplazamiento de la circunvolución del cíngulo bajo la hoz y a través de la línea media, fig. 268-1, C) y *hernia foraminal* (hacia abajo, desplazando las amígdalas cerebelosas en dirección del foramen occipital, fig. 268-1, D), lo que produce compresión del bulbo raquídeo y paro respiratorio.

No siempre se encuentra una relación directa entre las diversas configuraciones de las herniaciones transtentoriales y el coma. La somnolencia y el estupor típicamente ocurren con desplazamientos horizontales moderados a nivel del diencéfalo (tálamo) mucho antes que resulten evidentes herniaciones transtentoriales y de otro tipo. El desplazamiento lateral puede cuantificarse en las imágenes axiales de los estudios de tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) y resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging, MRI*) (fig. 268-2). En casos de *masas de aparición aguda*, el desplazamiento horizontal de la calcificación pineal de 3 a 5 mm en general se acompaña de somnolencia de 6 a 8 mm de estupor y de más de 9 mm de coma. La introducción del lóbulo temporal medial en el orificio tentorial resulta evidente en los estudios de resonancia magnética y de tomografía computadorizada por una obliteración de las cisternas que rodean la parte superior del tallo encefálico.

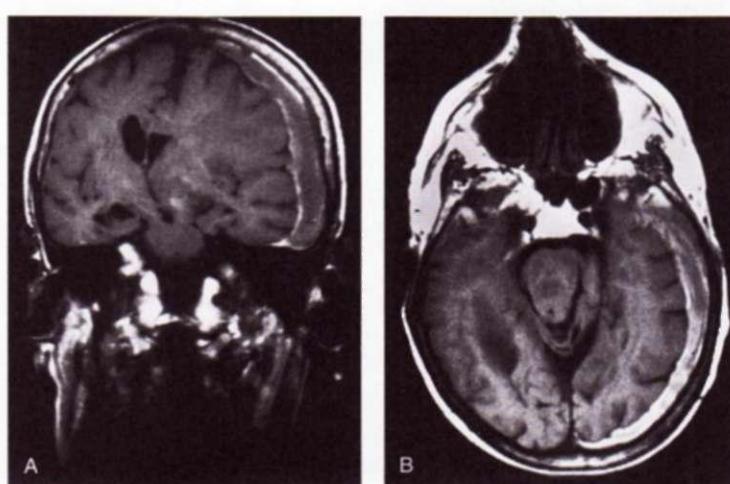
**Coma por trastornos metabólicos.** Muchas anormalidades metabólicas de tipo general originan coma al interrumpir el aporte de sustratos energéticos (hipoxia, isquemia, hipoglucemias) o alterar la excitabilidad neuronal (intoxicación por drogas y alcohol, anestesia y epilepsia). Las mismas anormalidades metabólicas que originan el coma pueden, en sus formas más leves, inducir una disfunción cortical generalizada y un estado confusional

agudo. Así, en las encefalopatías metabólicas, la conciencia obnubilada y el coma forman un continuo.

Las neuronas del encéfalo dependen totalmente del flujo sanguíneo cerebral (*cerebral blood flow, CBF*) y del consiguiente aporte de oxígeno y glucosa. El CBF se acerca a los 75 ml por 100 g/min en la materia gris y a los 30 ml por 100 g/min en la materia blanca (media = 55 ml por 100 g/min); el consumo de oxígeno es de 3.5 ml por 100 g/min y la utilización de glucosa, de 5 mg por 100 g/min. Las reservas cerebrales de glucosa pueden aportar energía durante unos 2 min tras la interrupción del flujo sanguíneo, mientras que las reservas de oxígeno sólo duran de 8 a 10 s una vez que se interrumpe dicho flujo. La hipoxia y la isquemia simultáneas agotan con mayor rapidez la reserva de glucosa. En tales circunstancias, el ritmo electroencefalográfico (EEG) muestra un retraso difuso que es característico de las encefalopatías metabólicas, cesando finalmente toda actividad eléctrica detectable al empeorar el aporte de sustratos. En casi todos los casos de encefalopatía metabólica, la actividad metabólica global del encéfalo disminuye en proporción al grado de decremento de la conciencia.

Trastornos como la hipoglucemias, la hiponatriemia, la hiperosmolaridad, la hipercapnia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal o hepática se acompañan de alteraciones diversas en las neuronas y los astrocitos. A diferencia de la hipoxia-isquemia, que provoca destrucción neuronal, los trastornos metabólicos generalmente causan sólo cambios neuropatológicos leves. No se comprenden bien los efectos reversibles de estos trastornos en el encéfalo, aunque podrían deberse al deterioro del aporte energético, a cambios en los flujos iónicos a través de las membranas neuronales y a anomalías de la neurotransmisión. Por ejemplo, la elevada concentración de amoniaco en el encéfalo, propia del coma hepático, interfiere con el metabolismo energético encefálico y con la bomba de  $\text{Na}^+, \text{K}^-$ -trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase, AT Pasa*), aumenta el número y el tamaño de los astrocitos, altera la función de las neuronas y eleva las concentraciones de productos del metabolismo del amoniaco potencialmente tóxicos; también puede originar anormalidades en los neurotransmisores, como la presencia de neurotransmisores supuestamente "falsos" que serían activos en los receptores. Aparte de la hiporammonemia, no está claro si algún otro de estos mecanismos sería de importancia capital. Tampoco se conoce el mecanismo de aparición de la encefalopatía propia de la insuficiencia renal. A diferencia del amoniaco, la propia urea no origina efectos tóxicos en el sistema nervioso central (SNC). Se ha planteado una etiología multifactorial, incluidos una con mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica a sustancias tóxicas como los ácidos orgánicos y un mayor contenido de calcio en el encéfalo o de fosfato en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El coma y las convulsiones acompañan con frecuencia a las grandes alteraciones del sodio y del equilibrio hídrico en el encéfalo. Estos cambios de osmolaridad surgen en trastornos médicos sistémicos como la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico y la hiponatriemia de cualquier causa (p. ej., intoxicación hídrica, secreción excesiva de hormona antidiurética).



**FIGURA 268-2.** Proyecciones coronal (A) y axial (B) de la resonancia magnética de una persona estuporosa con parálisis del tercer par craneal a consecuencia de un gran hematoma subdural en el lado izquierdo (que se identifica por un borde blanco grisáceo). La porción superior del mesencéfalo y la inferior del tálamo muestran compresión y desplazamiento en sentido horizontal, alejándose de la masa, y se advierte una hernia transtentorial de estructuras del lóbulo temporal medial, que incluye en sentido anterior el gancho del hipocampo. El ventrículo lateral opuesto al hematoma se ha agrandado como consecuencia de la compresión del tercer ventrículo.

tica o péptidos natriuréticos auriculares). Los niveles de sodio menores de 125 mmol/L inducen confusión y los menores de 115 mmol/L se acompañan de coma y convulsiones. En el coma hiperosmolar, la osmolaridad sérica rebasa normalmente los 350 mosm/L. La hipercapnia deprime el nivel de conciencia en proporción a la elevación en la tensión de CO<sub>2</sub> en la sangre. En todas estas encefalopatías metabólicas, el grado de daño neurológico depende en gran medida de la rapidez con la cual ocurren los cambios séricos. No se conocen del todo los aspectos fisiopatológicos de otras encefalopatías metabólicas, como las causadas por la hipercalcemia, el hipotiroidismo, el déficit de vitamina B<sub>1</sub>, y la hipotermia, pero seguramente serán también reflejo de trastornos en la bioquímica y la función de las membranas del sistema nervioso central.

**Coma epiléptico.** Las descargas eléctricas generalizadas y continuas de la corteza (*epilepsia*) se acompañan de coma incluso en ausencia de actividad motora epiléptica (*convulsiones*). El coma autolimitado que aparece después de las crisis comatosas, denominado *estado posictal*, quizás provenga del agotamiento de las reservas de energía o de los efectos de moléculas localmente tóxicas surgidas como productos accesorios en dichas crisis. El estado posictal origina un perfil de retardo continuo y generalizado de la actividad de fondo del EEG semejante al de otras encefalopatías metabólicas.

**Coma de origen farmacológico.** Esta clase de encefalopatía es en gran medida reversible y no deja daños residuales, siempre que no haya habido hipoxia. Muchos fármacos y toxinas pueden deprimir la función del sistema nervioso. Algunos producen coma al afectar a los núcleos del tallo encefálico, incluido el RAS, y a la corteza cerebral. La combinación de signos corticales y del tallo encefálico que surge en las intoxicaciones por sobredosis de fármacos puede originar un diagnóstico incorrecto de enfermedad estructural del tallo encefálico. La sobredosis de medicamentos que tienen acciones atropínicas produce signos físicos como pupilas dilatadas, taquicardias y sequedad de la piel.

**Coma por lesión difusa de los hemisferios cerebrales.** Esta categoría especial, que comprende una serie de trastornos no relacionados, se debe a lesión diseminada de las estructuras cerebrales, simulando con ello un trastorno metabólico de la corteza. El efecto de la hipoxia-isquemia prolongada es tal vez el mejor conocido y en el cual no es posible distinguir los efectos agudos de la hipoperfusión del cerebro de los efectos adicionales de la lesión neuronal generalizada. La lesión bihemisférica similar se produce por trastornos que obstruyen los vasos sanguíneos pequeños en todo el cerebro; ejemplos incluyen paludismo cerebral, púrpura trombocitopénica trombótica e hiperviscosidad. La presencia de convulsiones y la lesión bihemisférica a veces representan una indicación de esta clase de trastorno.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Coma

Antes de emprender la evaluación neurológica habrá que resolver los problemas agudos de vías respiratorias y del aparato cardiovascular. En casi todos los casos puede diferirse la evaluación médica completa, excepto las constantes vitales, el fondo de ojo y la exploración de la rigidez de nuca, hasta que la evaluación del sistema nervioso haya definido la gravedad y la naturaleza del coma. La estrategia para la atención del paciente traumatizado se expone en el capítulo 373.

**HISTORIA CLÍNICA.** En muchos casos se puede identificar inmediatamente el origen del coma (traumatismo, paro cardíaco o ingestión conocida de fármacos o drogas). En el resto de los casos son especialmente útiles algunos puntos: 1) las circunstancias y la rapidez con que surgieron los signos y síntomas del sistema nervioso; 2) las manifestaciones previas (confusión, debilidad, cefalea, fiebre, convulsiones, mareos, diplopía o vómito); 3) el uso de medicamentos, drogas ilícitas o alcohol, y 4) las enfermedades crónicas de hígado, riñones, pulmones, corazón, etc. Parte importante de la evaluación inicial es el interrogatorio directo o telefónico de la familia y los observadores en la escena misma de los hechos. Los técnicos y paramédicos que prestaron atención en la ambulancia suelen aportar información muy útil.

**EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL.** Deben medirse rápidamente la temperatura, el pulso, la frecuencia y el modelo respiratorios y la presión arterial. La fiebre sugiere la presencia de una infección sistémica, una meningitis bacteriana o una encefalitis; sólo rara vez es atribuible a una lesión encefálica que haya alterado los centros termorreguladores ("fiebre central").

Después de las convulsiones intensas puede haber un incremento leve de la temperatura. Las temperaturas corporales altas, de 42 a 44°C, junto con piel seca deben hacer sospechar insolación (golpe de calor) o intoxicación por anticolinérgicos. La hipotermia se observa en las intoxicaciones por bebidas alcohólicas, barbitúricos, sedantes o fenotiazinas; en la hipoglucemía, en la insuficiencia circulatoria periférica y en el hipotiroidismo. La propia hipotermia sólo origina coma si la temperatura es menor de 31°C. La taquipnea puede reflejar una acidosis o una neumonía. En los párrafos siguientes se exponen los perfiles respiratorios aberrantes que reflejan trastornos del tallo encefálico. La hipertensión notable indica encefalopatía hipertensiva o es resultado de una elevación rápida en la presión intracraneal (*intracranial pressure, ICP*), la respuesta de Gushing) muy a menudo después de hemorragia cerebral o lesión craneal. La hipotensión es característica del coma por intoxicación alcohólica o por barbitúricos, hemorragia interna, infarto de miocardio, sepsis, hipotiroidismo profundo o crisis addisoniana.

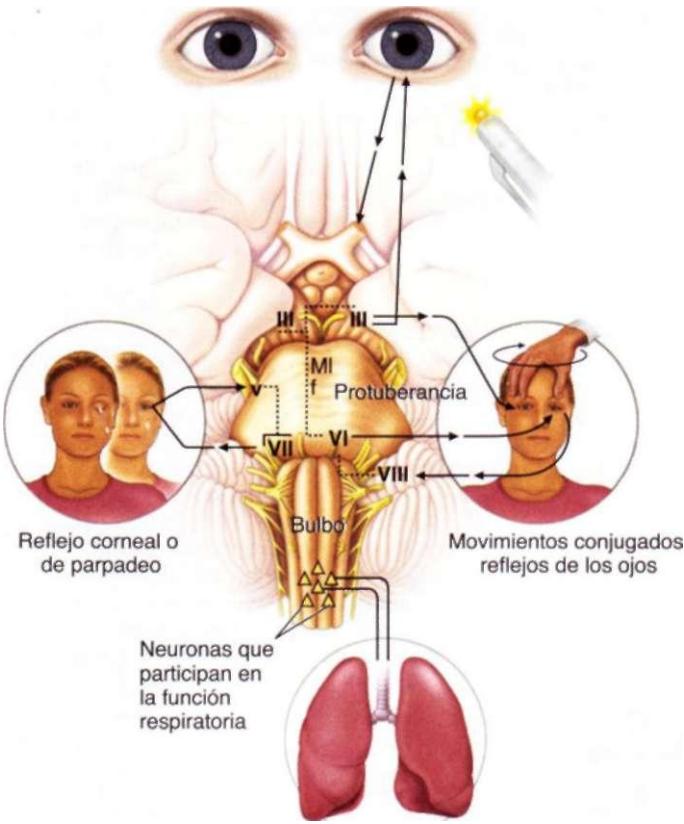
En el examen del fondo de ojo se pueden identificar la hemorragia subaracnoidea (hemorragias subhialoideas), la encefalopatía hipertensiva (exudados, hemorragias, cambios en el cruce de vasos, papiledema) y la hipertensión intracraneal (papiledema). Las petequias cutáneas sugieren la existencia de una púrpura trombocitopénica trombótica, una meningoococemia o una diátesis hemorrágica productora de hemorragia intracerebral.

**EXAMEN NEUROLÓGICO.** En primer lugar, se observará al paciente sin que intervenga el examinador. El moverse en la cama, alcanzarse la cara, cruzar las piernas, bostezar, deglutar, toser o gemir denotan un estado cercano al estado de alerta normal. La falta de movimientos inquietos a un lado o una pierna girada hacia afuera sugiere una hemiplegia. Los movimientos de contracción intermitente de un pie, el dedo o músculo facial puede ser el único signo de convulsiones. El mioclonio multifocal casi siempre indica un trastorno metabólico, sobre todo uremia, anoxia o intoxicación con drogas (litio y haloperidol tienden a producir este signo), o los trastornos raros de una prionosis (cap. 378) o "encefalopatía de Hashimoto". En un paciente soñoliento y confuso la asterixis bilateral es un signo seguro de encefalopatía metabólica o intoxicación medicamentosa.

Los términos *rigidez de decorticación* y *rigidez de descerebración* describen movimientos estereotipados de brazos y piernas que surgen de manera espontánea o después de una estimulación sensitiva. La flexión de los codos y las muñecas, y la supinación del brazo (decorticación) sugieren una lesión rostral bilateral del mesencéfalo, en tanto que la extensión de los codos y las muñecas con pronación (descerebración) indica una lesión de los fascículos motores del mesencéfalo o de la porción caudal del diencéfalo. La combinación menos frecuente de extensión de brazos con flexión o flacidez de piernas es propia de las lesiones de la protuberancia. Los conceptos anteriores se han adaptado a partir de datos obtenidos en estudios de animales y es muy difícil aplicarlos con la misma precisión al coma humano. De hecho, los trastornos cerebrales agudos y generalizados de cualquier tipo, independientemente de su localización, suelen originar extensión de las extremidades, y muy a menudo esta postura extensora termina siendo predominantemente flexora conforme pasa el tiempo. Estas posturas también pueden ser unilaterales y a menudo coexisten con movimientos intencionales de las extremidades, lo que suele reflejar una lesión incompleta del sistema motor.

**NIVEL DE VIGILIA.** Se usa una serie de estímulos cada vez más intensos para determinar el umbral de activación y la respuesta motora óptima en cada lado del cuerpo. Los resultados de las pruebas pueden variar de un minuto a otro y los más útiles son los que provienen de exámenes seriados. Tocar las fosas nasales con un aplicador de algodón constituye un estímulo moderado para la activación (todas las personas, salvo las que tienen estupor profundo y están en coma, desplazarán la cabeza alejándose del estímulo y se activarán en alguna medida). El uso de la mano para alejar el estímulo incómodo representa un grado todavía mayor de reactividad. Las posturas estereotipadas denotan una disfunción grave del sistema corticoespinal. El movimiento de abducción-avitación de una extremidad suele tener finalidad y denota que está intacto el sistema corticoespinal. La presión en los nudillos o las prominencias óseas y los pinchazos con alfiler son maneras no inhumanas de aplicar estímulos nocivos; el pellizcamiento de la piel origina equimosis de feo aspecto y por lo común no es necesario, aunque puede ser útil para originar movimientos de abducción y retiro de las extremidades.

### Reflejo pupilar fotomotor (a la luz)



**FIGURA 268-3. Exploración de los reflejos que nacen del tallo encefálico en el sujeto en coma.** La función del mesencéfalo y del tercer par craneal se comprueba por medio de la reacción fotomotora de la pupila, la función protuberancial mediante los movimientos oculares espontáneos y reflejos y las respuestas corneales, y la función bulbar por medio de las respuestas respiratoria y faríngea. Los movimientos oculares reflejos horizontales conjugados dependen del fascículo longitudinal medial (*medial longitudinal fasciculus*, MLF), que conecta los núcleos del sexto par y del tercer par contralateral. La rotación cefálica (reflejo oculocefálico) o la estimulación calórica de los laberintos (reflejo oculovestibular) desencadenan movimientos oculares hacia el lado contrario (consultese el texto).

**REFLEJOS DEL TALLO ENCEFÁLICO.** La evaluación de la función del tronco o tallo encefálico es esencial para localizar lesiones importantes en el coma (fig. 268-3). Los reflejos del tallo encefálico que se pueden explorar cómodamente son las respuestas pupilares a la luz, los movimientos oculares espontáneos y provocados, las respuestas corneales y el modelo respiratorio. Por regla general, cuando están preservadas estas actividades del tallo encefálico, particularmente las reacciones pupilares y los movimientos oculares, habrá que atribuir el coma a una afección de ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo, lo opuesto no siempre es verdad, ya que una masa en los hemisferios puede ser la causa fundamental del coma y no obstante producir signos en el tallo encefálico al desencadenar hernia transtentorial.

**Signos pupilares.** Las reacciones pupilares se examinan con una luz brillante y difusa (no con un oftalmoscopio); si no hay respuesta, se debe confirmar observando a través de una lupa. Unas pupilas normorreactivas y redondas de tamaño medio (2.5 a 5 mm) descartarán la presencia de lesiones mesencefálicas, sean primarias o secundarias a compresión. La reacción fotomotora suele ser difícil de observar en las pupilas que tienen menos de 2 mm de diámetro, y la iluminación intensa de la estancia enmudece la reactividad pupilar. Una pupila agrandada (más de 6 mm) y no reactiva, o una pupila poco reactiva, denota que existe compresión o estiramiento del tercer par por efecto de una masa situada por encima. Primero puede haber agrandamiento de la pupila contralateral a la masa, pero es poco frecuente. La pupila levemente excéntrica y oval es un signo de transición que acompaña a la compresión precoz del mesencéfalo o el tercer par. El signo pupilar más extremo, las pupilas dilatadas y arreactivas bilateralmente, denota una lesión mesencefálica grave, en general por la acción compresiva de una masa. Entre las causas de miosis que podrían inducir a error están la ingestión de fármacos con

actividad anticolinérgica, el uso de gotas midriáticas y el traumatismo ocular directo.

En el coma, la miosis unilateral se ha atribuido a una disfunción de las fibras eferentes simpáticas que nacen en la parte posterior del hipotálamo y descienden por el techo del tallo encefálico hasta la médula cervical. Constituye un signo ocasional en las grandes hemorragias cerebrales que afectan al tálamo. Las pupilas reactivas y pequeñas en ambos lados (1 a 2.5 mm), pero no puntiformes, se observan en las encefalopatías metabólicas o las lesiones profundas de ambos hemisferios, como la hidrocefalia o la hemorragia talámica. Las pupilas muy pequeñas pero reactivas (menos de 1 mm) caracterizan a las sobredosis de narcóticos o barbitúricos, aunque también pueden observarse en la hemorragia protuberancial extensa. Un signo que permite diferenciar ambas situaciones es la reacción a la naloxona y la presencia de movimientos oculares reflejos (véase más adelante en este capítulo).

**Movimientos oculares.** Los ojos se examinan primero levantando los párpados del paciente y observando la posición de reposo y los movimientos espontáneos de los globos oculares. El tono palpebral, que se comprueba al levantar los párpados y advertir su resistencia a la apertura y la rapidez con que se cierran, disminuye progresivamente conforme se profundiza el coma. Es normal en la somnolencia la divergencia horizontal de los ojos en estado de reposo. Al profundizarse el coma, los ejes oculares pueden volver a hacerse paralelos.

Los movimientos oculares espontáneos en el coma suelen asumir la forma de desplazamientos horizontales conjugados; la presencia de este solo dato descarta que el origen del trastorno sea el mesencéfalo o la protuberancia, y tiene la misma importancia que los movimientos reflejos normales de los ojos (véase más adelante en este capítulo). La desviación horizontal y conjugada de los ojos hacia un solo lado denota una lesión de la protuberancia en el lado contrario o una lesión en el lóbulo frontal del mismo lado. Este fenómeno puede resumirse en la forma siguiente: *los ojos miran hacia la lesión hemisférica y se alejan de la lesión del tallo encefálico*. Las crisis comatosas también impulsan a los ojos hacia un lado. En raras ocasiones los ojos se alejan paradójicamente del lado de una lesión hemisférica profunda. Los ojos se vuelven hacia abajo y hacia adentro a consecuencia de lesiones en el tálamo y la porción superior del mesencéfalo, lo que es típico de las hemorragias talámicas. El "bamboleo ocular" (*ocular bobbing*) es un movimiento brusco de los ojos hacia abajo y lento hacia arriba acompañado de pérdida de los movimientos horizontales, que constituye un signo diagnóstico del daño bilateral en la protuberancia, por lo común por trombosis del tronco basilar. Los "descensos oculares" (*ocular dipping*) consisten en un movimiento arrítmico y lento de descenso seguido de un movimiento de ascenso más rápido en sujetos con mirada horizontal normal; denotan un daño anóxico cortical difuso. Se han identificado otros movimientos complejos de los ojos, pero no tienen la misma importancia que los que hemos mencionado.

Los reflejos oculocefálicos dependen de la integridad de los núcleos oculomotores (tercer par) y de los fascículos que los conectan entre sí, que van del mesencéfalo a la protuberancia y el bulbo. Estos reflejos se desencadenan moviendo la cabeza de un lado a otro o en sentido vertical y observando los movimientos oculares evocados en dirección opuesta al desplazamiento cefálico (fig. 268-3). Estos movimientos, llamados de manera inadecuada "ojos de muñeca" (lo que se referiría más precisamente a la elevación refleja de los párpados al flexionar el cuello), quedan suprimidos en el individuo consciente. La capacidad para desencadenarlos indica por tanto una influencia cortical reducida sobre el tallo encefálico. Asimismo, la conservación de los movimientos reflejos evocados de los ojos significa la integridad del tallo encefálico e implica que el origen de la pérdida del conocimiento yace en los hemisferios cerebrales. Lo opuesto, una falta de movimientos oculares reflejos, por lo general significa lesión en el tallo encefálico pero es producida raras veces por sobredosis profundas de determinados fármacos. El diámetro pupilar y la reacción fotomotora normales distinguen a casi todos los comas desencadenados por fármacos de las lesiones estructurales del tallo encefálico.

La estimulación térmica o "calórica" del aparato vestibular (respuesta oculovestibular) constituye un acicate más intenso para que surja el reflejo oculoencefálico, pero aporta fundamentalmente los mismos datos. Para el estudio se irriga el conducto auditivo externo con agua fría, a fin de inducir corrientes de convección en los laberintos. Después de un periodo breve de latencia, el resultado es la desviación tónica de ambos ojos hacia el lado en que se aplicó el agua fría y nistagmo en la dirección contraria. Se ha utilizado el acrónimo "COWS" para recordar la dirección del nistagmo: "agua

fría, lado contrario; agua tibia, mismo lado" (*cold water opposite, warm water same*). La pérdida de movimientos oculares conjugados denota daño del tallo encefálico. La ausencia de nistagmo a pesar de la desviación conjugada de los globos oculares denota que hay daño o supresión de los hemisferios cerebrales.

Al tocar la córnea con un bastoncillo de algodón, normalmente se observa una respuesta que consiste en que ambos párpados se cierran brevemente. Los reflejos corneales dependen de la integridad de las vías protuberanciales entre el quinto par (afferente) y el séptimo par (eferente) craneales; a pesar de que rara vez son útiles por sí solos, junto con los movimientos reflejos de los ojos son pruebas clínicamente importantes que orientan sobre la función protuberancial. Los fármacos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) disminuyen o eliminan las respuestas corneales poco después de que se paralicen los movimientos oculares reflejos, pero antes de que las pupilas dejen de reaccionar a la luz. Es posible que desaparezca durante un tiempo la respuesta corneal (y faríngea) en el mismo lado de una hemiplejía aguda.

**Respiración.** Los modelos respiratorios tienen menos valor localizador que los otros signos del tallo encefálico. La respiración superficial, lenta pero regular, sugiere una depresión metabólica o medicamentosa. La respiración de Cheyne-Stokes en su forma cíclica clásica, que termina con un lapsus apneico breve, denota daño de ambos hemisferios o supresión metabólica, y por lo común surge en casos de coma superficial. La respiración profunda y rápida (Kussmaul) denota normalmente la presencia de acidosis metabólica, aunque también puede aparecer en las lesiones pontomesencefálicas. Las boqueadas agónicas traducen un daño bilateral en la porción inferior del tallo encefálico, y son bien conocidas como modelo respiratorio terminal en los casos de lesión encefálica grave. Otras variaciones cíclicas de la respiración tienen menor importancia.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO E IMAGENOLOGICOS

Los estudios más útiles para el diagnóstico de los estados confusionales y el coma son: el análisis químico-toxicológico de sangre y orina; la CT o MRI craneal, el EEG y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). El análisis de los gases en sangre arterial es útil en las personas con neumopatía y trastornos acidobásicos. Las aberraciones metabólicas que surgen con mayor frecuencia en la práctica habitual son las que se detectan midiendo los electrólitos, la glucosa, el calcio, la osmolaridad y la función renal (nitrógeno ureico en sangre) y hepática (NH<sub>3</sub>). Es necesario realizar un análisis toxicológico en todo enfermo en coma en quien no pueda establecerse inmediatamente el diagnóstico. Sin embargo, la presencia de fármacos, drogas o toxinas exógenas, en particular el alcohol, no descarta la posibilidad de que también contribuyan al estado clínico otros factores, en particular un traumatismo craneoencefálico. Los niveles de etanol en sangre de 43 mmol/L (0.2 g/100 ml) en personas no habituadas a las bebidas alcohólicas por lo común perturban la actividad psíquica, y los mayores de 65 mmol/L (0.3 g/100 ml) ocasionan estupor. La aparición de tolerancia permite que el individuo con alcoholismo crónico no pierda la conciencia incluso con niveles mayores de 87 mmol/L (0.4 g/100 ml).

La disponibilidad de la CT y la MRI ha centrado la atención en las causas del coma que son detectables por medio de la radiología (como las hemorragias, los tumores o la hidrocefalia). Es imprudente depender principalmente de esta estrategia, aunque a veces sea rápida, porque casi todos los casos de coma (y los estados confusionales) provienen de trastornos metabólicos o tóxicos. La idea de que una CT normal descarta la presencia de lesiones anatómicas como causa del coma también es errónea. Entre los trastornos que podrían no detectarse están el infarto de ambos hemisferios cerebrales, las lesiones pequeñas del tallo encefálico, la encefalitis, la meningitis, el cizallamiento mecánico de axones a consecuencia de un traumatismo craneoencefálico no penetrante, las trombosis del seno longitudinal y los hematomas subdurales isodensos respecto al encéfalo vecino. Sin embargo, si se desconoce el origen del coma, debe realizarse una tomografía computadoraizada.

El electroencefalograma (EEG) es útil en los estados confusionales metabólicos o farmacoinducidos, pero rara vez confirma el diagnóstico, excepto cuando el coma proviene de crisis comatosas no identificadas clínicamente, de una encefalitis por virus herpético o de una enfermedad por priones (de Creutzfeldt-Jakob). El grado de lentificación de fondo del trazado electroencefalográfico refleja la intensidad de cualquier encefalopatía difusa. La lentificación predominante de alto voltaje (ondas delta o trifásicas) en las regiones frontales es típica del coma de origen metabólico, como el de la insuficiencia hepática, y la actividad rápida generalizada (beta) denota la presencia de sedantes (p. ej., diazepinas y barbitúricos). Existe un modelo especial, el del "coma alfa", definido por una actividad generalizada variable de 8 a 12 Hz, que se asemeja

superficilialmente al ritmo alfa normal de la vigilia, pero sin reacción a los estímulos ambientales. Es producto de una lesión protuberancial o cortical difusa y tiene mal pronóstico. Lo más importante es que los trazados de EEG pueden revelar descargas epilépticas clínicamente inadvertidas en el sujeto en coma. Una actividad alfa normal en el EEG también alerta al clínico sobre la posibilidad de un síndrome de desaferenziación o de una histeria o una catatonía.

La punción lumbar se lleva a cabo con menos frecuencia hoy en día para el diagnóstico del coma debido a que los estudios por neuroimágenes efectivamente descartan hemorragia subaracnoidea intracerebral y difusa. Sin embargo, es indispensable estudiar el LCR en el diagnóstico de la meningitis y la encefalitis. Por ello, se practicará una punción lumbar a la mayor brevedad posible cuando exista posibilidad de meningitis.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

(Cuadro 268-1.) Las causas del coma se pueden dividir en tres categorías generales: las que no tienen signos neurológicos focales (como las encefalopatías metabólicas); los síndromes de meningitis, que se caracterizan por fiebre o rigidez del cuello y exceso de células en el líquido cefalorraquídeo (p. ej., meningitis bacteriana, hemorragia subaracnoidea), y los síndromes que tienen signos focales notables (accidente vascular cerebral, hemorragia cerebral). En muchos casos, el estado confusional y el coma son parte de un problema médico obvio, como la ingestión de fármacos o drogas, la hipoxia, un accidente vascular cerebral, un traumatismo o una insuficiencia de hígado o riñón. Entre los trastornos que originan comas repentinos están la ingestión de fármacos o drogas, la hemorragia cerebral, los traumatismos, el paro cardíaco, la epilepsia y la embolia del tronco basilar. El coma de aparición subaguda por lo común proviene

CUADRO 268-1 ENTIDADES QUE DEBEN CONSIDERARSE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

1. **Enfermedades que no originan signos neurológicos focales ni de lateralización, por lo común con funciones normales del tallo encefálico; son normales los datos de la CT y el contenido celular del LCR**
  - a. **Intoxicaciones:** por alcohol, sedantes, opiáceos y otros fármacos
  - b. **Perturbaciones metabólicas:** anoxia, hiponatriemia, hipernatriemia, hipercalcemia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolár no cetósica, hipoglucemias, uremia, coma de origen hepático, hipercarbemia, crisis addisoniana, estados de hipotiroidismo e hipertiroidismo, deficiencia nutricional profunda
  - c. **Infecciones generalizadas graves:** neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
  - d. **Choque de cualquier origen**
  - e. **Estados posconvulsivos, estado epiléptico, epilepsia subclínica**
  - f. **Encefalopatía hipertensiva, eclampsia**
  - g. **Hipertermia o hipotermia profunda**
  - h. **Concisión**
    - i. **Hidrocefalia aguda**
2. **Enfermedades que originan irritación meníngea con fiebre o sin ella, o con exceso de leucocitos o eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, por lo común sin signos focales ni de lateralización del cerebro o el tallo encefálico; en la CT o MRI no se identifica masa patógena alguna**
  - a. **Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, malformación arteriovenosa, traumatismo**
  - b. **Meningitis bacteriana aguda**
  - c. **Encefalitis vírica**
  - d. **Diversas: embolia grasa, embolia por colesterol, meningitis carcinomatosa y linfomatosa, y otras entidades**
3. **Enfermedades que originan signos cerebrales de lateralización o de tallo encefálico con cambios en el líquido cefalorraquídeo o sin ellos; los datos de la CT y la MRI son anormales**
  - a. **Hemorragia o infarto de los hemisferios (ganglios básales, tálamo) (un gran territorio de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tallo encefálico**
  - b. **Infarto del tallo encefálico por trombosis o embolia del tronco basilar**
  - c. **Absceso encefálico, empiema subdural**
  - d. **Hemorragia epidural y subdural, contusión cerebral**
  - e. **Tumor encefálico con edema vecino**
    - f. **Hemorragia o infarto en el cerebelo y la protuberancia**
    - g. **Lesión traumática y amplia del encéfalo**
    - h. **Coma metabólico (véase en párrafos anteriores) con lesión focal preexistente**
      - i. **Entidades diversas: trombosis de venas corticales, encefalitis por herpes simple, múltiples émbolos cerebrales por endocarditis bacteriana, leucoencefalitis hemorrágica aguda, encefalomielitis diseminada aguda (después de una infección), púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisaria, linfoma intravascular, etc.**

**Nota:** CT, tomografía computadoraizada; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imágenes por resonancia magnética.

de algún problema médico o neurológico previo, incluido el edema encefálico secundario a la presencia de una masa, como un tumor o un infarto cerebral.

Las enfermedades vasculares cerebrales son las que mayores dificultades imponen al diagnóstico del coma (cap. 364). Las categorías más comunes son: 1) hemorragia de ganglios básales y tálamo (de comienzo agudo pero no instantáneo, vómito, cefalea, hemiplejia y signos oculares característicos); 2) hemorragia protuberancia! (comienzo rápido, miosis, pérdida de movimientos reflejos de los ojos y de respuestas corneales, movimientos oculares de descenso rápido y ascenso lento [*bobbing*], posturas anómalas, hiperventilación y sudación excesiva); 3) hemorragia del cerebelo (cefalea occipital, vómito, paresias de movimientos oculares e incapacidad para estar de pie); 4) trombosis del tronco basilar (pródromo neurológico o crisis premonitorias de lipotimias, diplopía, disartria, vómito, anomalías de los movimientos oculares y de la respuesta corneal, y paresia asimétrica de extremidades), y 5) hemorragia subaracnoidea (coma inmediato después de una cefalea y vómito). El accidente vascular cerebral más frecuente, el infarto en el territorio de la arteria cerebral media, no origina coma, pero el edema que rodea los grandes infartos puede ampliarse en los primeros días y actuar como una masa. El síndrome de hidrocefalia aguda acompaña a muchas enfermedades intracraneales, en particular a la hemorragia subaracnoidea. Se caracteriza por cefalea y a veces por vómito que evolucionan en muy breve plazo y llegan al coma, con postura extensora de las extremidades, signo de Babinski bilateral, pupilas mióticas no reactivas y trastornos de los movimientos oculocefálicos en dirección vertical.

Si los datos de la anamnesis y la exploración no esclarecen la causa del coma, podría necesitarse información procedente de CT o MRI. Es posible identificar la mayor parte de las causas médicas del coma sin necesidad de realizar ningún estudio de neuroimagen.

#### MUERTE CEREBRAL

Éste es un estado de cesación de la función cerebral mientras se mantiene la función somática por medios artificiales y el corazón sigue bombeando. Es el único tipo de lesión cerebral que se reconoce como equivalente a la muerte. Se han planteado múltiples criterios similares para el diagnóstico de muerte cerebral, y es esencial apegarse a las normas respaldadas por la comunidad médica local. Los criterios ideales son simples, se pueden valorar a la cabecera del enfermo y no permiten la posibilidad de error diagnóstico. Contienen tres elementos esenciales de datos clínicos: 1) destrucción cortical generalizada demostrada por un coma profundo (persona que no reacciona a ninguna forma de estimulación); 2) lesión global del tallo encefálico manifestada por ausencia de reacción fotomotora pupilar y pérdida de los reflejos oculovestibular y corneal, y 3) destrucción del bulbo, que se traduce en una apnea completa. La frecuencia del pulso no varía, pero no reacciona a la atropina. Suele haber diabetes insípida, pero ésta puede surgir horas o días después de que aparezcan los demás signos clínicos de muerte encefálica. Las pupilas por lo común están midriáticas, pero su diámetro es de tamaño mediano; no deben mostrar constricción. No se necesita la ausencia de reflejos tendinosos profundos, porque sigue funcionando la médula espinal. Puede haber o no signo de Babinski.

Para demostrar que la apnea se debe a una lesión medular irreversible es necesario que la  $\text{Pco}_2$  esté elevada que estimule la respiración durante una prueba de respiración espontánea. Las pruebas de apnea pueden realizarse sin riesgo mediante el empleo de oxigenación de difusión antes de retirar el respirador. La maniobra se realiza con la aplicación previa de oxígeno puro al 100%, que se prolonga durante la prueba administrando dicho gas a través de una cánula traqueal. La tensión de  $\text{CO}_2$  aumenta aproximadamente 0.3 a 0.4 kPa/min (2 a 3 mmHg/min) durante la apnea. Al finalizar el período de observación, que dura normalmente algunos minutos, la  $\text{Pco}_2$  arterial debe ser como mínimo >6.6 a 8.0 kPa (50 a 60 mmHg) para que la prueba sea válida. La apnea se confirma cuando no se observa esfuerzo respiratorio en un paciente con una  $\text{Pco}_2$  suficientemente elevada.

Es importante descartar la posibilidad de una depresión profunda del sistema nervioso farmacoinducida o de tipo hipotérmico, y conviene observar durante 6 a 24 h al enfermo, lapso durante el cual debe persistir dicho estado. Es recomendable diferir la práctica de las pruebas clínicas durante 24 h, como mínimo, si un paro cardíaco ha originado muerte cerebral o si se desconoce el cuadro que ocasionó el problema. Cabe utilizar el trazo EEG isoelectrónico como prueba confirmatoria de que hay daño cerebral total. También se pueden utilizar la gammagrafía encefálica con radioisótopos, la angiografía cerebral y las mediciones del Doppler transcraneal para demostrar la ausencia de flujo sanguíneo cerebral, pero no se han hecho correlaciones extensas con los cambios histopatológicos.

A pesar de que en la sociedad occidental se ha aceptado ampliamente que se puede desconectar del respirador al paciente con muerte cerebral, los problemas surgen con frecuencia por la poca comunicación y la preparación inade-

cuada que da el médico a los parientes. La práctica médica razonable permite eliminar los medios de apoyo o retirar de la unidad de cuidados intensivos a los pacientes que no tienen muerte encefálica, pero cuyo estado es desesperanzado y posiblemente vivan sólo un lapso breve.

#### Q COMA

El objetivo inmediato es evitar un mayor daño del sistema nervioso. Es importante corregir en brevísimos plazos la hipotensión, la hipoglucemia, la hipercalcemia, la hipoxia, la hipercapnia y la hipertermia. Una cánula bucofaríngea bastará para conservar abierta la faringe en los sujetos somnolientos que respiran en forma normal. Está indicada la intubación traqueal si hay apnea, obstrucción de la zona alta de las vías respiratorias, hipovenitilación o emesis, o si hay posibilidad de que el individuo haga una broncoaspiración por el coma. Se requiere ventilación mecánica si hay hipovenitilación o necesidad de inducir una hipocapnia para disminuir la ICP, como se describirá. Se establece un acceso intravenoso y se administran naloxona y solución glucosada si es posible que se trate de una sobredosis de narcóticos o de una hipoglucemia, incluso remotamente, se administra tiamina junto con la solución glucosada para no desencadenar una enfermedad de Wernicke en los sujetos mal nutridos. En caso de que se sospeche una trombosis del tronco basilar con isquemia del tallo encefálico, a menudo se utiliza heparina intravenosa o un trombolítico después de que, mediante pruebas de neuroimagen, se haya descartado la presencia de hemorragia cerebral. La fisostigmina puede despertar a los individuos con sobredosis de fármacos del tipo de los anticolinérgicos, pero sólo la utilizarán los médicos expertos y bajo atenta vigilancia instrumental. Muchos facultativos piensan que debe utilizarse únicamente para combatir las arritmias cardíacas surgidas con las dosis excesivas de anticolinérgicos. El empleo de antagonistas de las benzodiazepinas puede ser un método útil después de las dosis excesivas de fármacos hipnóticos y presenta beneficios transitorios en la encefalopatía hepática. Es importante vigilar con gran cuidado la administración intravenosa de soluciones hipotónicas en cualquier trastorno encefálico agudo y grave, por la posibilidad de exacerbar el edema cerebral. Nunca se olvidará la posibilidad de que haya lesiones de columna cervical, en particular antes de cualquier intento de intubación o de evaluar las respuestas oculocefálicas. La presencia de fiebre y meningismo requiere estudiar urgentemente el líquido cefalorraquídeo para diagnosticar si hay meningitis. Si por alguna situación se difiere la práctica de la punción lumbar en un caso en que se sospeche meningitis, habrá que administrar a la mayor brevedad posible algún antibiótico, como una cefalosporina de tercera generación, de preferencia después de obtener sangre para cultivo y contar con los resultados. En el capítulo 269 se expone el tratamiento de la hipertensión intracraneal.

#### PRONÓSTICO

Siempre se espera evitar la desesperanzadora y emocionalmente dolorosa evolución del paciente que queda gravemente discapacitado o en estado vegetativo. Ya se ha mencionado el pronóstico uniformemente pesimista que conlleva el estado vegetativo persistente. Los niños y los adultos jóvenes pueden presentar signos precoces de mal pronóstico, como reflejos anormales del tallo encefálico, y aun así recuperarse, por lo que es aconsejable la cautela antes de emitir un pronóstico en este grupo de enfermos. Los comas metabólicos tienen un pronóstico mucho mejor que los de origen traumático. Todos los esquemas de pronóstico deben considerarse meras aproximaciones en los adultos, y los juicios médicos deben atemperarse con factores como la edad, la enfermedad sistémica de base y el estado médico general. La Escala del Coma de Glasgow se creó para tratar de reunir toda la información pronostica procedente de un gran número de pacientes con lesiones craneoencefálicas; empíricamente, tiene valor pronóstico en los casos de traumatismo encefálico (cuadro 373-2). En el coma anóxico y metabólico, se ha observado que signos clínicos como las respuestas pupilares y motoras al cabo de un día, tres días y una semana poseen valor pronóstico (fig. 269-4). La ausencia de las ondas corticales de los potenciales evocados somatosensoriales también ha demostrado ser un potente indicador de mal pronóstico en el coma de cualquier causa.

#### LECTURAS ADICIONALES

- LAUREYS S et al: Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol 3:537, 2004
- PARVIZI J AR: Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain 126:1524, 2003
- POSNER FB et al: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York and London, Oxford Univ Press, 2007
- ROPPER AH: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- WIJDICKS EFM: Current concepts: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215, 2001

J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

Las enfermedades neurológicas que ponen en peligro la vida pueden estar producidas por un trastorno primario que afecte a cualquier región del neuroeje, o como consecuencia de un trastorno sistémico, como una insuficiencia hepática, insuficiencia multiorgánica o un paro cardiaco (cuadro 269-1). Los cuidados intensivos neurológicos persiguen la conservación del tejido nervioso y prevención del daño cerebral secundario producido por isquemia, edema y presión intracraneal (*intracranial pressure, ICP*) elevada.

## FISIOPATOLOGÍA

**Edema cerebral.** La hinchazón o edema del tejido cerebral se produce con muchos tipos de daño cerebral. Los dos principales tipos de edema son el vasógeno y el citotóxico. El *edema vasógeno* hace referencia al paso de líquido y de sales hacia el cerebro a través de una barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier, BBB*) insuficiente. En los vasos cerebrales normales, las uniones endoteliales herméticas que se establecen con los astrocitos crean una barrera impermeable, la BBB, a través de la cual el acceso al espacio intersticial cerebral depende de mecanismos específicos de transporte (cap. 360). La BBB puede verse afectada en la isquemia, traumatismos, infecciones y alteraciones metabólicas. El edema vasógeno habitualmente se desarrolla de manera rápida tras la lesión. El *edema citotóxico* hace referencia a la hinchazón de las células y se produce en diversas situaciones, como la isquemia cerebral y los traumatismos craneales. Una característica de la isquemia es la aparición precoz de hinchazón de los astrocitos. El edema cerebral que tiene importancia clínica suele representar una combinación de los componentes vasógeno y celular. El edema puede ocasionar aumento de la presión intracraneal, así como desplazamiento de los tejidos y del cerebro a partir de procesos focales (cap. 268). Estos desplazamientos pueden dañar los tejidos por las fuerzas mecánicas de tracción y de compresión, y también por la isquemia secundaria a alteración de la perfusión que origina el aumento de la presión intracraneal.

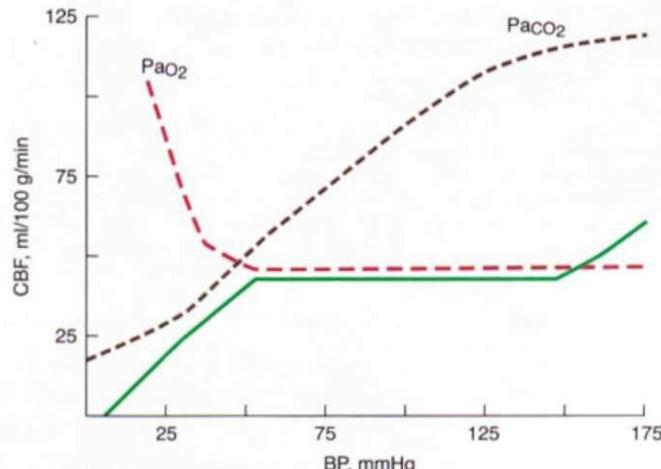
**Cascada isquémica y daño Celular.** Si el aporte de sustratos y en particular oxígeno y glucosa no es adecuado para conservar la función celular, se activa una serie de reacciones bioquímicas interrelacionadas conocida como *cascade isquémica* (fig. 364-2). La liberación de los aminoácidos excitadores, en particular el glutamato, hace que penetren en la célula iones de calcio y sodio y perturben su homeostasis. La mayor concentración de calcio intracelular puede activar a proteasas y lipasas que a su vez originarán peroxidación de lípidos y daño a la membrana celular mediado por radicales libres. El paso siguiente es el edema citotóxico y al final la célula morirá por necrosis y surgirá infarto hístico. La vía mencionada, que culmina en la muerte de la célula, es un elemento común del accidente vascular cerebral isquémico, la isquemia cerebral global y el daño encefálico traumático. La *penumbra* denota el tejido encefálico isquémico en que no se ha producido aún el infarto irreversible, y la región puede ser "salvada" si hay reversión de la isquemia. Los factores que pueden exacerbar una lesión isquémica del encéfalo incluyen hipotensión e hipoxia sistémicos que disminuyen todavía más el aporte de sustratos al tejido encefálico vulnerable, así como fiebre, convulsiones e hiperglucemias, que pueden intensificar el metabolismo celular y anular los fenómenos compensatorios. En el aspecto clínico se conoce a tales problemas como *lesiones encefálicas secundarias* porque pueden exacerbar la lesión cerebral primaria. Objetivos fundamentales del tratamiento son la prevención, identificación y corrección de las lesiones encefálicas secundarias.

Otra vía por la que sucede la lesión celular es la *apoptosis*; entraña la muerte celular programada que puede ocurrir en el marco del accidente vascular cerebral isquémico, isquemia cerebral global, lesión encefálica traumática y posiblemente hemorragia intracerebral. La muerte por apoptosis se diferencia histológicamente de la muerte por necrosis, que es característica de la isquemia y es mediada por un conjunto diferente de vías bioquímicas. En la actualidad no se tienen conocimientos suficientes de las intervenciones para evitar y combatir la muerte por apoptosis, en comparación con los conocimientos que se tienen en relación con la isquemia. La excitotoxicidad y los mecanismos de la muerte celular se exponen en mayor detalle en el capítulo 360.

## TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EN CUADROS CRÍTICOS

Sitio en el neuroeje	Síndrome
<b>Sistema nervioso central</b>	
Encéfalo: hemisferios cerebrales	<b>Encefalopatía global</b> <b>Septicemia</b> <b>Insuficiencia de órganos: hígado, riñones</b> <b>Cuadro vinculado con fármacos</b> <b>Sedantes/hipnóticos/analgésicos</b> <b>Bloqueadores H<sub>2</sub>, antihipertensores</b> <b>Sobredosis de fármacos</b> <b>Perturbaciones de electrolitos:</b> <b>hiponatremia; hipoglucemia</b> <b>Hipotensión/deficiencia de riego</b> <b>Hipoxia</b> <b>Meningitis</b> <b>Hemorragia subaracnoidea</b> <b>Enfermedad de Wernicke</b> <b>Convulsiones: estado posictal o no convulsivo</b> <b>Encefalopatía hipertensiva</b> <b>Hipotiroidismo: mixedema</b> <b>Déficit focales</b> <b>Ictus</b> <b>Tumor</b> <b>Absceso, empiema subdural</b> <b>Hematoma subdural/epidural</b> <b>Efecto expansivo y compresión</b> <b>Ictus, hemorragia dentro del parénquima</b> <b>Hipoxia</b> <b>Efecto expansivo y compresión</b> <b>Hernia discal</b> <b>Hematoma epidural</b> <b>Isquemia: hipotensión/embolia</b> <b>Empiema subdural</b> <b>Traumatismo, síndrome medular central</b>
Tallo encefálico	
Médula espinal	
<b>Sistema nervioso periférico</b>	
Nervios periféricos	<b>Polineuropatía de enfermedades críticas</b> <b>Possible complicación del uso de bloqueadores neuromusculares</b> <b>Perturbaciones metabólicas, uremia: hiperglucemias</b> <b>Efectos de fármacos: quimioterapéuticos y antirretrovíricos</b> <b>Síndrome de Guillain-Barré</b> <b>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica</b> <b>Efecto persistente del bloqueo neuromuscular</b> <b>Efectos de fármacos: aminoglucósidos</b> <b>Miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton</b> <b>Miopatía de enfermedad grave</b> <b>Miopatía séptica</b> <b>Miopatía caquética: con atrofia por desuso o sin ella</b> <b>Perturbaciones de electrolitos: hipopotasemia/hiperpotasemia; hipofosfatemia</b> <b>Miopatía tetrapléjica aguda</b>
Cuadros desmielinizantes	
Unión neuromuscular	
Músculos	

**Perfusión y autorregulación cerebrales.** El tejido cerebral requiere una perfusión constante para asegurarse un aporte adecuado de sustratos. La respuesta hemodinámica del cerebro tiene la capacidad de mantener la perfusión en un amplio intervalo de presiones arteriales. La presión de perfusión cerebral (*cerebral perfusion pressure, CPP*), definida como la presión arterial media (*mean arterial pressure, MAP*) menos la presión intracraneal (ICP), proporciona el impulso necesario para mantener la circulación en los lechos capilares del cerebro. La *autorregulación* hace referencia a la respuesta fisiológica por la que el flujo sanguíneo cerebral (*cerebral blood flow, CBF*) permanece relativamente constante en un amplio intervalo de presiones arteriales, y como consecuencia de cambios en la resistencia vascular cerebral (fig. 269-1). Si la presión arterial sistémica desciende, la perfusión cerebral se mantiene gracias a la vasodilatación de las arteriolas cerebrales; del mismo modo, con presiones sistémicas altas se produce vasoconstricción arteriolar para impedir la hiperperfusión. En los límites extremos de la MAP o de la CPP (tanto bajos como altos), el flujo depende directamente de la presión de perfusión. Estos cambios autorre-



**FIGURA 269-1. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (línea continua).** El riego cerebral es constante dentro de límites amplios de la presión arterial sistémica. El riego aumenta en casos de hipoxia o hipercapnia. BP, presión arterial (blood pressure); CBF, flujo sanguíneo cerebral. (Con autorización de Anesthesiology 43:447, 1975. Copyright 1975, Lippincott Company.)

guiadores se producen en la microcirculación y están mediados por vasos que escapan a la resolución de una angiografía cerebral. El CBF también se ve muy influido por el pH y por la  $\text{Pco}_2$ .  $\Delta^1 \text{CBF}$  aumenta con la hipercapnia y la acidosis y disminuye con la hipocapnia y la alcalosis. **Ese** es el fundamento del uso de la hiperventilación para disminuir la presión intracranal, consiguiéndose este efecto mediante una reducción del volumen sanguíneo intracranal. La autorregulación cerebral es fundamental para mantener la homeostasis del cerebro y puede verse alterada de forma focal e impredecible en procesos como los traumatismos craneoencefálicos y en la isquemia cerebral grave.

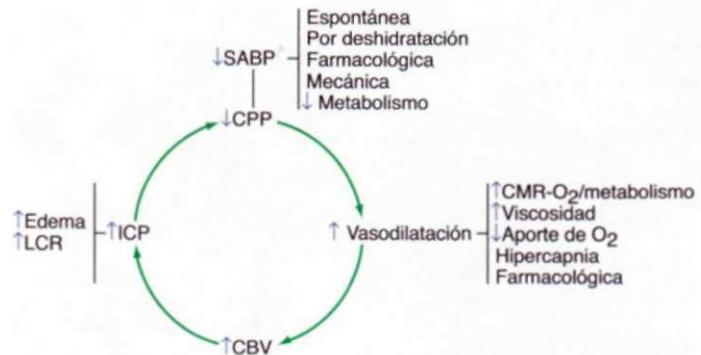
**Líquido cefalorraquídeo y presión intracranal.** El contenido craneal está formado principalmente por el cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. El LCR se produce principalmente en los plexos coroideos de cada ventrículo lateral, sale del cerebro a través de los agujeros de Luschka y de Magendi, y discurre sobre la corteza cerebral para ser absorbido por el sistema venoso a lo largo del seno longitudinal superior. Los ventrículos y el espacio que rodea el cerebro y la médula espinal contienen aproximadamente 150 ml de LCR, y el volumen sanguíneo cerebral comprende un volumen similar. El cráneo ofrece una excelente protección al cerebro pero determina que se tolere muy mal un aumento de volumen. Los incrementos significativos del volumen pueden llegar a provocar aumento de la presión intracranal. La obstrucción del flujo del LCR, el edema del tejido cerebral o el aumento de volumen que supone la presencia de un tumor o de un hematoma pueden aumentar la presión intracranal. El aumento de la presión intracranal disminuye la perfusión cerebral y puede provocar isquemia de los tejidos. La isquemia, a su vez, puede originar vasodilatación a través de los mecanismos de autorregulación para restablecer la perfusión cerebral. Sin embargo, la vasodilatación también incrementa el volumen sanguíneo cerebral, que a su vez aumenta la presión intracranal, disminuye el CPP y aumenta aún más la isquemia (fig. 269-2). Este círculo vicioso se produce frecuentemente en los traumatismos craneoencefálicos, en las hemorragias intracerebrales masivas y en los grandes infartos hemisféricos, acompañándose de un considerable desplazamiento de los tejidos.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE:

##### Disfunción grave del sistema nervioso central (SNC)

Los pacientes en situación crítica que sufren disfunción grave del sistema nervioso central requieren una rápida valoración e intervención para limitar el daño cerebral primario y secundario. La valoración neurológica inicial debería realizarse al mismo tiempo que se estabilizan los parámetros respiratorios, cardíacos y hemodinámicos básicos. Existen obstáculos importantes para la valoración neurológica en la unidad de cuidados intensivos, como la intubación endotraqueal y el empleo de agentes sedantes o relajantes para facilitar procedimientos.

Como es frecuente que los pacientes en situación crítica tengan alterado el nivel de conciencia, el primer objetivo es determinar si la causa de la disfunción es un proceso difuso, generalmente metabólico, o si depende



**FIGURA 269-2. Isquemia y vasodilatación.** La disminución de la presión de riego cerebral (CPP) intensifica la isquemia, la vasodilatación y la presión intracranal (ICP) y disminuye todavía más la CPP, círculo que origina intensificación del daño neurológico. CBV, volumen sanguíneo cerebral (*cerebral blood volume*); CMR, metabolismo cerebral (*cerebral metabolic rate*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SABP, presión arterial sistólica (*systolic arterial bloodpressure*). (Con autorización de MJ Rosner et al: J Neurosurg 83:949, 1995.)

de procesos focales, por lo regular estructurales. Ejemplos de trastornos difusos son las encefalopatías metabólicas por insuficiencia de algún órgano, por sobredosis de drogas o fármacos, o por hipoxia-isquemia. Los procesos focales comprenden los ictus isquémicos y hemorrágicos y traumatismos craneoencefálicos, sobre todo los que se acompañan de hematomas intracraneales. Como estas dos categorías de trastornos tienen causas, tratamientos y pronósticos muy distintos, el primer objetivo es distinguirlos de manera rápida y precisa. El tratamiento del paciente confuso o en coma se expone en el capítulo 268; las causas se enumeran en el cuadro 268-1.

En pacientes que sufren encefalopatía metabólica en la exploración neurológica pueden encontrarse pequeños déficit focales. Sin embargo, el hallazgo de signos focales destacados como asimetría pupilar, hemiparesia, parálisis de la mirada o paraplejia deben alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión estructural. A todos los pacientes con disminución del nivel de conciencia asociado a datos de focalización debería realizárseles de forma urgente una prueba de neuroimagen, al igual que a todo paciente en coma de causa desconocida. La tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) es probablemente la prueba inicial más adecuada porque puede realizarse con rapidez en pacientes en situación crítica y permite ver la presencia de hemorragias, hidrocefalia o desplazamiento del tejido cerebral. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) pueden proporcionar información más específica en algunas situaciones, como en el ictus agudo (imágenes ponderadas por difusión [*diffusion-weighted imaging, DWI*]) y en trombosis de los senos venosos cerebrales (venografía por resonancia magnética [*magnetic resonance venography, MRV*]). Cualquier dato de la anamnesis o de la exploración que sugiera un traumatismo debe alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión de la columna cervical e indica la necesidad de realizar radiografías simples, MRI o tomografía computadorizada.

Otras pruebas diagnósticas deben utilizarse en circunstancias específicas, generalmente cuando las pruebas de neuroimagen no demuestran la presencia de ninguna lesión estructural y la etiología de la alteración del nivel de conciencia queda sin aclarar. El electroencefalograma (EEG) puede ser importante en la valoración de los pacientes en estado crítico con una disfunción cerebral grave. El EEG de las encefalopatías pone de manifiesto una lentificación típica generalizada. Una de las indicaciones más importantes del EEG es la de ayudar a descartar la presencia de convulsiones inadvertidas, sobre todo de un estado epiléptico no convulsivo. Las convulsiones continuas o muy frecuentes pueden producir daño neuronal, siendo en este grupo de pacientes muy importantes el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones. La punción lumbar (*lumbar puncture, LP*) puede ser necesaria para excluir procesos infecciosos, y la presencia de un aumento de la presión de apertura puede ser una pista importante de la existencia de trombosis de los senos venosos. En pacientes en coma o con encefalopatía grave es preferible realizar una prueba de neuroimagen antes de la LP. Si se sospecha meningitis bacteriana puede realizarse una LP y comenzar un tratamiento empírico con antibióticos antes de completar el estudio. El estudio habitual de laboratorio del paciente crítico debería incluir los electrolitos séricos (sobre todo en sodio y calcio) y glucosa, pruebas de función renal y hepática, una biometría hemática completa y

## J ENFOQUE POR PASOS EN EL TRATAMIENTO | DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL<sup>1</sup>

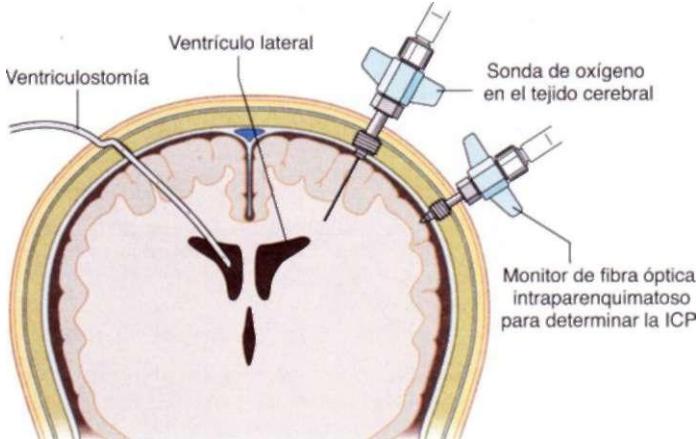
Se inserta un dispositivo para vigilancia de la ICP-ventriculostomía frente a dispositivo en el parénquima

Objetivos generales: mantener la ICP en <20 mmHg y la CPP en >60 mmHg  
Para una ICP de >20-25 mmHg durante más de 5 min:

1. Se drena el LCR a través de una ventriculostomía (si está colocada)
2. Se eleva la cabecera del enfermo; posición de la cabeza en la línea media
3. Osmoterapia: manitol, 25-100 g cada 24 h según se requiera (se mantiene la osmolalidad sérica en <320 mosmol) o solución salina hipertónica (30 ml, de un bolo intravenoso de NaCl al 23.4%)
4. Glucocorticoides: dexametasona, 4 mg cada 6 h para el edema vasogénico por tumor, absceso (se evitan glucocorticoides en el traumatismo craneal, apoplejía isquémica y hemorrágica)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); se añaden relajantes neuromusculares si es necesario (el paciente requerirá intubación endotraqueal y ventilación mecánica a este momento, si no antes)
6. Hiperventilación: para una PaCO<sub>2</sub> de 30-35 mmHg
7. Tratamiento con vasopresores: fenilefrina, dopamina o norepinefrina para mantener una MAP adecuada que garantice una CPP >60 mmHg (se mantiene la euvolemia para minimizar los efectos generales perjudiciales de los vasopresores)
8. Se considera tratamiento de segunda línea para la ICP elevada rebelde
  - a. Tratamiento con barbitúrico en dosis elevadas ("coma con pentobarbital")
  - b. Hiperventilación intensiva hasta alcanzar una PaCO<sub>2</sub> de <30 mmHg
  - c. Hipotermia
  - d. Hemicraniectomía

<sup>1</sup> Durante todo el algoritmo de tratamiento de la ICP se considerará repetir: CT craneal para identificar lesiones expansivas susceptibles de evacuación quirúrgica.

**Nota:** CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAR, presión arterial media; PaCO<sub>2</sub>, presión parcial arterial de dióxido de carbono.



**FIGURA 269-3. Presión intracraniana y vigilancia del oxígeno en los tejidos cerebrales.** Una ventriculostomía permite el drenaje del líquido cefalorraquídeo para tratar la hipertensión intracraniana (ICP). Los dispositivos de fibra óptica para vigilar la ICP y el oxígeno en los tejidos cerebrales por lo general se fijan utilizando un perno de tornillo en el cráneo. Se pueden colocar sondas de flujo sanguíneo cerebral y microdialisis (no mostrada) de una manera similar a la sonda de oxígeno en el tejido cerebral.

un estudio de coagulación. En pacientes con encefalopatía de causa desconocida deben realizarse análisis de sangre y de orina para detectar tóxicos. El EEG, la LP y otras pruebas específicas de laboratorio son más útiles cuando se desconoce el mecanismo de la alteración del nivel de conciencia; no se realizan de forma habitual en casos claros de ictus o de traumatismo craneoencefálico.

En determinados pacientes el control de la presión intracraniana (ICP) resulta de gran utilidad. En general, los pacientes elegibles para vigilancia de la ICP son aquéllos que sufren procesos neurológicos primarios, como ictus o traumatismos craneoencefálicos, que no están en una situación terminal y que corren un riesgo importante de sufrir daño cerebral secundario al aumento de la ICP y a la disminución de la CPP. Entre estos pacientes se encuentran los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos graves que producen coma [puntuación en la Escala del Coma de Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS) de 8 o menor (cuadro 373-2)]; los que tienen un gran desplazamiento cerebral producido por ictus isquémicos o hemorrágicos supratentoriales; y aquéllos con (o en riesgo de) hidrocefalia secundaria a una hemorragia subaracnoidal (*subarachnoid hemorrhage*, SAH), hemorragia intraventricular o ictus de fosa posterior. Otro trastorno en el que el control de la ICP puede aportar información importante es la insuficiencia hepática fulminante, en la que el aumento de la ICP puede tratarse con barbitúricos o, en último caso, con trasplante hepático. En general, se prefiere la ventriculostomía a los dispositivos de vigilancia de la ICP que se colocan en el parénquima cerebral, porque la ventriculostomía permite drenar LCR como forma de tratamiento de la hipertensión intracraniana. Sin embargo, los dispositivos de vigilancia de la ICP intraparenquimatosos son más adecuados para pacientes que tienen edema cerebral difuso y ventrículos pequeños (lo que puede dificultar la ventriculostomía) o cualquier grado de coagulopatía (en cuyo caso la ventriculostomía conlleva mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas) (fig. 269-3).

**Tratamiento de la hipertensión intracraniana.** La hipertensión intracraniana puede producirse en diversos trastornos como traumatismos craneales, hemorragias intracerebrales, hemorragia subaracnoidal con hidrocefalia y la insuficiencia hepática fulminante. Como el volumen del LCR y de la sangre puede redistribuirse inicialmente, cuando se produce la hipertensión intracraniana la distensibilidad intracranial ya está muy afectada. En esta etapa, todo aumento pequeño en el volumen del LCR, la sangre intravascular, el edema o una lesión expansiva originan un incremento importante en la presión intracraniana y una disminución en el riego sanguíneo cerebral. Éste es un mecanismo fundamental del daño cerebral isquémico secundario y constituye una urgencia que requiere tratamiento inmediato. En general, la ICP debe mantenerse por debajo de los 20 mmHg y la CPP en cifras 60 mmHg o menores.

Las intervenciones para disminuir la presión intracraniana están basadas idealmente en el mecanismo fundamental que produjo la elevación en tal presión (cuadro 269-2). Por ejemplo, en una hidrocefalia debida a hemorragia subaracnoidal, la causa principal del aumento de la presión

intracraniana es la alteración del drenaje del LCR. En este caso, el drenaje ventricular del LCR puede ser suficiente y es la medida más adecuada. En los traumatismos craneales y en los ictus el edema citotóxico puede tener una función preponderante, siendo aconsejable el uso precoz de diuréticos osmóticos como el manitol. Como se ha descrito anteriormente, el aumento de la ICP puede producir isquemia hística y, si la autorregulación cerebral está intacta, la vasodilatación resultante puede acabar empeorando la isquemia. Paradójicamente, la administración de fármacos vasopresores para aumentar la presión arterial media realmente puede disminuir la ICP y mejorar la perfusión, permitiendo actuar a la vasoconstricción autorreguladora a medida que remite la isquemia, y disminuyendo en última instancia el volumen de sangre intracranial.

Los signos precoces de aumento de la ICP son la somnolencia y la disminución del nivel de conciencia. Los estudios de neuroimagen pueden demostrar la presencia de edema y de efecto de masa. Debe evitarse la administración de líquidos intravenosos hipotónicos y se recomienda la elevación de la cabecera de la cama. Los pacientes deben ser vigilados atentamente porque corren riesgo de aspiración y puede afectarse la vía respiratoria a medida que disminuye el nivel de conciencia. El coma y el cambio de tamaño de una pupila son signos tardíos y exigen una intervención inmediata. El tratamiento de la hipertensión intracraniana se consigue con más rapidez mediante la intubación e hiperventilación, que provoca vasoconstricción y disminuye el volumen sanguíneo cerebral. Para evitar se desencadene o agrave la isquemia cerebral, es mejor utilizar la hiperventilación por períodos breves hasta que se pueda instaurar un tratamiento más definitivo. Además, los efectos de una hiperventilación mantenida sobre la ICP son transitorios, generalmente de varias horas, debido a la capacidad de amortiguamiento del intersticio cerebral; existe también el riesgo de aumento de rebote de la ICP si se suspende bruscamente la hiperventilación. A medida que disminuye el nivel de conciencia hasta el coma, se reduce la capacidad de valorar el estado neurológico del paciente mediante la exploración, y la medición de la ICP asume mayor importancia. Si el drenaje de la ventriculostomía está colocado de modo correcto, es posible extraer LCR directamente para disminuir la ICP. Por último, en ocasiones se utilizan los barbitúricos en dosis altas o la hipotermia para tratar la hipertensión intracraniana rebelde, aunque estos tratamientos tienen efectos secundarios significativos y no se ha demostrado que mejoren el pronóstico.

**Lesiones encefálicas secundarias.** Las personas con lesiones encefálicas primarias, provenientes de traumatismo o accidente vascular cerebral están expuestas al grave peligro de sufrir lesión isquémica secundaria de dicho órgano. Las lesiones de ese tipo pueden constituir un factor determinante y decisivo del pronóstico insatisfactorio, y por esa razón las estrategias para

llover al mínimo ese tipo de lesiones secundarias constituyen parte integral del cuidado intensivo de todos los sujetos en estado crítico. El incremento de la ICP puede ocasionar isquemia secundaria, pero muchas de las lesiones encefálicas secundarias son mediadas por otros trastornos clínicos que exacerbán la cascada isquémica desencadenada por la lesión primaria. Los episodios de lesiones secundarias en encéfalo por lo común no se acompañan de empeoramiento neurológico manifiesto; más bien ocasionan daño acumulativo que se manifiesta por índices mayores de mortalidad o peores resultados funcionales, a largo plazo. Por tal motivo, las estrategias clínicas comprenden la medición minuciosa y frecuente de los signos vitales y la intervención temprana para evitar la isquemia secundaria. Es de máxima trascendencia evitar la hipotensión y la hipoxia, porque incluso lapsos de hipotensión importante (presión sistólica menor de 90 mmHg) que duren incluso 10 min, influyen adversamente en los resultados después de lesión traumática del encéfalo. Incluso en sujetos con accidente vascular cerebral o traumatismo craneoencefálico que no necesitan vigilancia de ICP, se requiere atención muy minuciosa al riego cerebral adecuado. La hipoxia sola (saturación de oxígeno medida en plano percutáneo menor de 90%) o en combinación con hipotensión, también puede ocasionar daño encefálico secundario. En forma semejante, la fiebre y la hiperglucemia empeoran la isquemia experimental y se acompañan de empeoramiento del pronóstico clínico después de ictus y traumatismo craneoencefálico. Está justificada la corrección intensiva de la fiebre, teniendo como objetivo la normotermia, y por lo común se obtiene con antipiréticos y mantas frescas. Se está investigando la utilidad de dispositivos más nuevos para el control de la temperatura superficial o intravascular en el tratamiento de la fiebre rebelde. Conviene utilizar insulina en goteo intravenoso para corregir la hiperglucemia, maniobra que permite una mejor regulación de los niveles de glucosa sanguínea, en lugar de la insulina subcutánea. Un objetivo razonable sería conservar la glucemia en <7.8 mmol/L (<140 mg/100 mi), aunque algunos expertos piensan que conviene un control todavía más riguroso. El tratamiento de la lesión encefálica secundaria puede mejorar todavía más con el uso de nuevos métodos de vigilancia sistemática del encéfalo que permiten la valoración ininterrumpida de la tensión de oxígeno en tejido encefálico, CBF y el metabolismo (por la microdialisis).

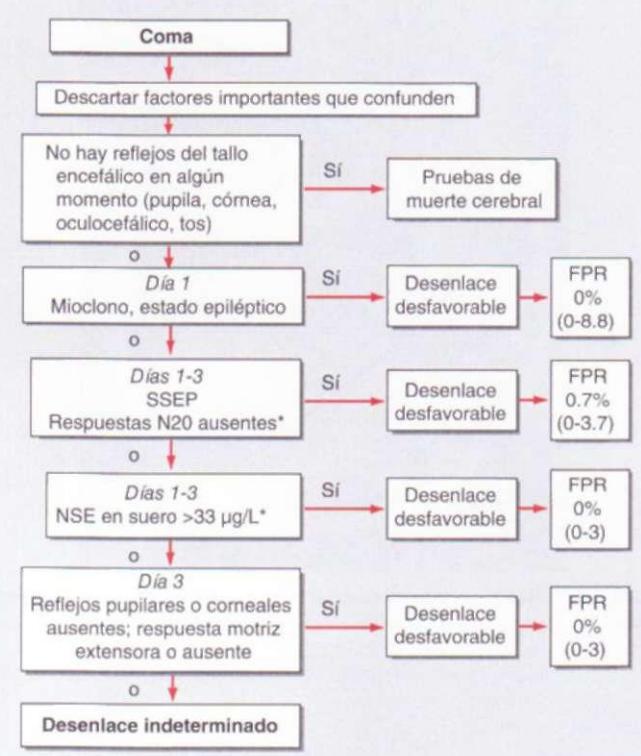
## TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL QUE PRECISAN CUIDADOS INTENSIVOS

### ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

La encefalopatía hipóxica-isquémica se produce por la falta de aporte de oxígeno al cerebro como consecuencia de hipotensión o de insuficiencia respiratoria. Las causas incluyen infarto de miocardio, paro cardíaco, choque, asfixia, parálisis respiratoria e intoxicación por monóxido de carbono o por cianuro. En algunos casos puede predominar la hipoxia. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro se denomina *hipoxia citotóxica*, pues provoca una alteración directa de la cadena respiratoria.

**Manifestaciones clínicas.** Grados leves de hipoxia, como los que surgen a grandes altitudes, pueden producir alteración de la capacidad de juicio, pérdida de atención, incoordinación motora y, a veces, euforia. Sin embargo, en casos de hipoxia-isquemia, como ocurre en un paro circulatorio, la conciencia se pierde al cabo de unos segundos. Si la circulación se restablece en un plazo de 3 a 5 min puede producirse una recuperación completa, pero si la hipoxia-isquemia rebasa ese lapso, lo habitual es que se produzca algún daño cerebral permanente. Excepto en casos extremos, puede ser difícil valorar el grado exacto de hipoxia-isquemia, y algunos pacientes han llegado a recuperarse por completo incluso tras 8 a 10 min de isquemia cerebral global. La distinción entre hipoxia pura e hipoxia-isquemia es importante, porque una Pao<sub>2</sub> tan baja como 20 mmHg (2.7 kPa) puede tolerarse bien si se desarrolla gradualmente y se mantiene una presión arterial normal, pero períodos breves de circulación cerebral muy baja o nula pueden producir alteraciones permanentes.

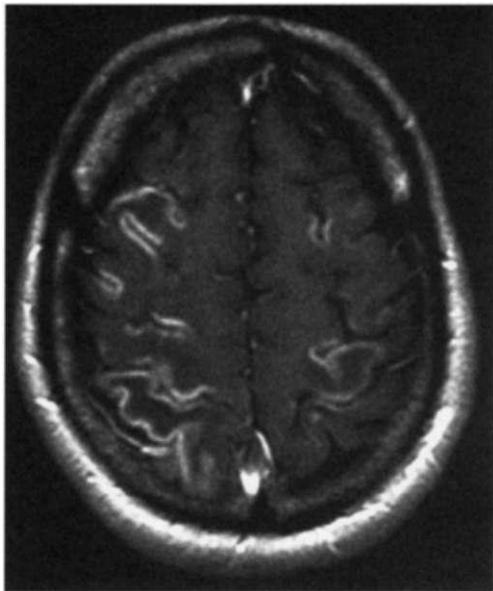
La exploración física en diferentes momentos de la evolución después de una lesión hipóxica-isquémica (sobre todo un paro cardíaco) es útil para valorar el pronóstico del estado neurológico a largo plazo. El pronóstico es mejor en pacientes que conservan intacta la función del tronco del encéfalo, como pone de manifiesto la presencia de reflejos pupilares, oculocefálicos (ojos de muñeca), oculovestibulares (pruebas calóricas) y corneales normales (fig. 269-4). La ausencia de estos reflejos y la presencia de unas pupilas persistentemente dilatadas que no reaccionan a la luz son signos de mal pronóstico. La ausencia de reflejos pupilares a la luz o la ausencia de respuestas motoras al dolor el tercer día después de una lesión hipóxica-isquémica que ha producido un coma,



**FIGURA 269-4. Pronóstico del desenlace en quienes sobreviven al coma tras la reanimación cardiopulmonar. Los números entre paréntesis son intervalos de confianza del 95%. Los factores que confunden podrían incluir el empleo de sedantes o de bloqueadores neuromusculares, tratamiento con hipotermia, falla orgánica o choque. Las pruebas señaladas con un asterisco (\*) pueden no estar disponibles en tiempo oportuno ni estandarizadas. SSEP, potenciales evocados somatosensoriales; NSE, enolasa específica de neurona; FPR, tasa de resultados positivos falsos (false-positive rate) (cap. 3). (Reproducida de Wijndicks et al, con autorización.)**

son signos bastante seguros de un mal pronóstico. Desde el punto de vista electrofisiológico, la ausencia bilateral del componente N20 de los potenciales evocados somatosensoriales (*somatosensory evoked potentials*, SSEP) en los primeros días también conlleva un pronóstico desfavorable. Una concentración sérica muy elevada (>33 pg/L) del marcador bioquímico enolasa específica de neurona (*neuron-specific enolase*, NSE), indica lesión cerebral tras la reanimación de paro cardíaco y predice un desenlace desfavorable. Sin embargo, en la actualidad, las concentraciones de SSEP y de NSE son difíciles de obtener de manera oportuna, y las pruebas de SSEP requieren experiencia sustancial en la interpretación y determinaciones de NSE aún no estandarizadas. No se sabe si la aplicación de hipotermia leve después de paro cardíaco (véase el tratamiento más adelante en este capítulo) modificará la utilidad de dichos elementos de predicción clínica y electrofisiológica. Las consecuencias a largo plazo de una encefalopatía hipóxica-isquémica comprenden el coma o estado vegetativo persistente (cap. 268), demencia, agnosia visual (cap. 27), parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia cerebelosa, mioclonia, convulsiones y un estado amnésico, que puede ser consecuencia de un daño selectivo del hipocampo.

**Datos anatomoabiológicos.** Las principales anomalías histológicas son la presencia de una extensa necrosis cortical laminar multifocal o difusa (fig. 269-5) y la afectación casi invariable del hipocampo. Las neuronas CA1 del hipocampo son vulnerables incluso a breves episodios de hipoxia-isquemia, lo que explica tal vez por qué pueden producirse déficits selectivos y persistentes de memoria después de un breve paro cardíaco. Pueden aparecer pequeñas áreas dispersas de infarto o de pérdida neuronal en los núcleos básales, en el hipotálamo o en el tronco del encéfalo. En algunos casos, la presencia de una extensa cicatrización talámica bilateral puede afectar a las vías talámicas y extratalámicas que intervienen en el mantenimiento del estado de alerta, pudiendo ser la base anatomoabiológica del estado vegetativo persistente. Una forma específica de encefalopatía hipóxica-isquémica, conocida como infartos de territorios limítrofes, se produce en los territorios distales situados entre las principales arterias cerebrales y puede producir déficit cognitivos, como la agnosia visual y pérdida de fuerza que afecta más a los grupos musculares proximales que a los distales.



**FIGURA 269-5. Necrosis laminar cortical en la encefalopatía hipóxica-isquémica.** La imagen de resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, con tiempo de recuperación TI, después de administrar medio de contraste, señala mayor contraste cortical en una distribución en territorios límitrofes, compatible con la necrosis laminar.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se basa en el antecedente de un suceso hipóxico-isquémico, como un paro cardiaco. Suele ser necesario que se produzca una presión arterial sistólica menor de 70 mmHg o una  $\text{Pao}_2$  menor de 40 mmHg, pues ambos niveles absolutos, así como la duración de la exposición a la hipoxia, son determinantes importantes del daño celular. La intoxicación por monóxido de carbono puede confirmarse midiendo los niveles de carboxihemoglobina y la sugiere una coloración rojo cereza de la piel, aunque esto último es un dato clínico inconsistente.

## 0 ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

El tratamiento debe dirigirse a la recuperación de una función cardiorrespiratoria normal. Esto comprende asegurar una vía respiratoria permeable y una adecuada oxigenación y ventilación, y restablecer el riego cerebral, ya sea mediante reanimación cardiorrespiratoria, administración de líquidos y fármacos vasopresores o implantación de marcapasos. La hipotermia puede "frenar" la cascada de daño neuronal y posee notables propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales de daño encefálico. En dos estudios clínicos, la hipotermia leve ( $33^\circ\text{C}$ ) mejoró los resultados funcionales en individuos en estado de coma después de reanimación por paro cardiaco. El tratamiento se emprendió en término de minutos de la reanimación cardiaca y se continuó 12 h en un estudio y 24 h en el otro. Entre las complicaciones posibles de la hipotermia con fin terapéutico están la coagulopatía y el mayor peligro de infección. Con base en estos estudios, el Comité de Vinculación Internacional sobre la Reanimación emitió la siguiente declaración en 2003: "a los pacientes adultos inconscientes con circulación espontánea después de un paro cardíaco extrahospitalario se les enfriará a una temperatura de 32 a  $34^\circ\text{C}$  durante 12 a 24 h cuando el ritmo inicial fue la fibrilación ventricular".

La intoxicación grave por monóxido de carbono puede tratarse con oxígeno hiperbárico. Los antiepilepticos pueden ser necesarios para controlar las convulsiones, pero no suelen administrarse de forma preventiva. Las mioclonías poshipóticas pueden responder a la administración oral de clonazepam en dosis de 1.5 a 10 mg/día o de valproato en dosis de 300 a 1 200 mg/día en varias dosis. El estado epiléptico mioclónico que aparece en las 24 h que siguen a una lesión hipóxica-isquémica grave conlleva un mal pronóstico, incluso aunque se controlen las convulsiones.

## ENCEFALOPATÍA POSANÓXICA RETARDADA

La encefalopatía tardía después de un episodio de anoxia retardada es un fenómeno infrecuente en el que los pacientes parecen recuperarse inicialmente de una lesión hipóxica-isquémica pero luego presentan una recaída caracterizada por la aparición de apatía, confusión y agitación. Los déficit neurológicos progresivos pueden consistir en marcha tambaleante, rigidez y espasticidad difusas, parkinsonismo o mioclonías persistentes y, en algunos casos, coma y muerte pasadas una o dos semanas. Puede producirse desmielinización cerebral difusa.

La intoxicación por monóxido de carbono o por cianuro puede producir también encefalopatía retardada. Cuando el paciente recupera la conciencia por primera vez no se aprecia una afectación clínica importante, pero posteriormente puede desarrollarse un síndrome parkinsoniano caracterizado por la presencia de acinesia y rigidez, pero sin temblor. Los síntomas pueden empeorar durante meses, acompañándose de datos cada vez más claros en la CT y en la MRI de lesión en los núcleos básales.

## ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS

Muchos pacientes con enfermedades graves ingresados en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) presentan alteración del estado mental, que puede describirse como confusión, delirio, desorientación o encefalopatía. Los pacientes de mayor edad son especialmente vulnerables a presentar delirio, un estado de confusión caracterizado por trastornos de la percepción, alucinaciones frecuentes, ideas delirantes y trastornos del sueño. Este cuadro suele atribuirse a los efectos de los medicamentos, a la carencia de sueño, al dolor y a la ansiedad. El término *psicosis de la ICU* se ha utilizado para describir un estado mental con intensa agitación que ocurre en este contexto. La presencia en la ICU de miembros de la familia puede ayudar a tranquilizar y a orientar al pacienteagitado, y en casos más graves pueden ser útiles dosis bajas de neurolepticos (p. ej., haloperidol 0.5 a 1 mg). En última instancia, la psicosis se resuelve al mejorar la enfermedad subyacente y al regresar a un entorno familiar.

En el contexto de una ICU predominan varias causas metabólicas de alteración del estado de conciencia. La encefalopatía hipercárbita puede manifestarse por cefalea, confusión, estupor o coma. El síndrome de hipoventilación ocurre con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de retención crónica de CO, y que están recibiendo oxigenoterapia por un enfisema o por una enfermedad pulmonar crónica (cap. 258). La  $\text{Paco}_2$  elevada que provoca la narcosis por CO, puede tener un efecto anestésico directo y la vasodilatación cerebral por el aumento de la  $\text{Paco}_2$  puede producir incremento de la ICP. La asterixis sugiere encefalopatía hepática y puede deberse a insuficiencia hepática crónica o a insuficiencia hepática aguda fulminante. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden producir encefalopatía, así como la hipernatriemias y la hiponatriemias. La confusión, alteración de los movimientos oculares y ataxia de la marcha son características de la enfermedad de Wernicke aguda (véase más adelante en este capítulo).

## ENCEFALOPATÍA SÉPTICA

**Patogenia.** En pacientes con septicemia, la respuesta generalizada a los agentes infecciosos provoca liberación de mediadores circulantes de la inflamación que pueden contribuir a la encefalopatía. Una enfermedad crítica asociada al síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) puede provocar insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se presenta en el contexto de una septicemia, quemaduras graves, politraumatismos, incluso sin que se llegue a identificar el agente infeccioso. Muchos pacientes con enfermedades críticas, septicemia o con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica presentan encefalopatías sin causa aparente. El trastorno se denomina de forma general *encefalopatía séptica*. Aunque los mediadores específicos que provocan la disfunción neurológica no se conocen todavía, sí está claro que la encefalopatía no se debe simplemente a las alteraciones metabólicas de insuficiencia multiorgánica. Se cree que las citocinas, como el factor de necrosis tumoral a la interleucina-1 (IL-1), IL-2 e IL-6 pueden desempeñar alguna función en este síndrome.

**Diagnóstico.** La encefalopatía séptica se manifiesta como una disfunción cerebral difusa sin signos focales. Es típica la presencia de confusión, desorientación, agitación y fluctuaciones del nivel de alerta. En los casos más graves, sobre todo cuando existe afectación hemodinámica, la disminución del nivel de conciencia puede ser más pronunciada, incluso llevar hasta el coma. Pueden verse hiperreflexia y signos de liberación frontal como el reflejo de prensión palmar y el del hocico (cap. 27). Pueden aparecer también movimientos anormales como las mioclonías, el temblor o la asterixis. La encefalopatía séptica es muy frecuente y sobreviene en la mayoría de los pacientes con septicemia y síndrome de insuficiencia multiorgánica. El diagnóstico suele ser difícil debido a las múltiples causas posibles de disfunción neurológica en estos pacientes críticos, y requiere la exclusión de causas estructurales, metabólicas, tóxicas e infecciosas (p. ej., meningitis o encefalitis). Aunque la mortalidad de los pacientes con encefalopatía séptica grave que lleva al coma se aproxima a 50%, esta cifra refleja la gravedad de la enfermedad subyacente y no es consecuencia directa de la encefalopatía séptica. Los pacientes que mueren por sepsis grave o choque séptico tienen elevación en las concentraciones del biomarcador de lesión cerebral en el suero en S-100S y datos neuropatológicos de apoptosis neuronal y lesión isquémica cerebral. Sin embargo, el tratamiento



**FIGURA 269-6. Mielinólisis protuberancial central.** Imagen de rastreo por resonancia magnética axial, con tiempo de recuperación 12, a través de la protuberancia, que indica la presencia de un área simétrica de intensidad alta anormal de las señales dentro de la base de la protuberancia (flechas).

satisfactorio de las enfermedades críticas subyacentes casi siempre logra la resolución completa de la encefalopatía, y es rara la invalidez cognitiva a largo plazo profunda.

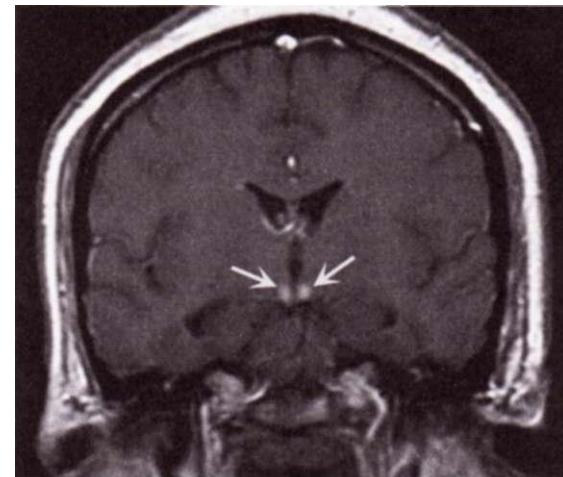
#### MIELINÓLISIS PROTUBERANCIAL CENTRAL

Este trastorno aparece normalmente de forma espectacular como tetraplejía y parálisis seudobulbar. Los factores predisponentes comprenden enfermedades médicas subyacentes o carencias nutricionales graves; gran parte de los casos se asocian con la corrección rápida de una hiponatriemia o de estados hiperosmolares. La anatomía patológica consiste en la presencia de desmielinización sin inflamación en la base de la protuberancia, con una relativa conservación de los axones y de las células nerviosas. La MRI es útil para establecer el diagnóstico (fig. 269-6) y puede identificar también formas parciales que se manifiestan por confusión, disartria y alteraciones de la mirada conjugada sin tetraplejía. En ocasiones se presentan casos de lesiones fuera del tallo encefálico. La guía terapéutica para la corrección de la hiponatriemia grave debe recordar que esta corrección tiene que hacerse de manera gradual, por ejemplo, >10 mmol/L (10 meq/L) en las primeras 24 h y 20 mmol/L (20 meq/L) a las 48 horas.

#### ENFERMEDAD DE WERNICKE

La enfermedad de Wernicke es un trastorno frecuente y evitable debido a un déficit de tiamina (cap. 71). En Estados Unidos, la mayor parte de los casos aparece en alcohólicos, pero también se encuentran en riesgo los pacientes con desnutrición secundaria a hiperemesis, inanición, diálisis renal, cáncer, SIDA, o en raras ocasiones cirugías gástricas. La tríada clínica característica consiste en oftalmoplejía, ataxia y confusión. Sin embargo, sólo una tercera parte de los pacientes con enfermedad de Wernicke aguda presenta esta tríada clínica clásica. La mayoría de los pacientes están profundamente desorientados e indiferentes, aunque en algunas ocasiones tienen un delirio agitado en relación con la abstinencia de alcohol. Si no se trata la enfermedad, el estupor lleva al coma, y éste a la muerte. Las anomalías oculomotoras consisten en un nistagmo horizontal en la mirada lateral, parálisis del recto externo (generalmente bilateral), parálisis de la mirada conjugada y, rara vez, ptosis. La ataxia de la marcha resulta probablemente de una combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y paresia vestibular. Las pupilas no suelen afectarse, aunque pueden volverse mióticas si progresla la enfermedad.

La enfermedad de Wernicke suele asociarse con otras manifestaciones carenciales, como polineuropatía. En raras ocasiones puede producirse ambliopía o ataxia medular espástica. La taquicardia y la hipotensión postural pueden guardar relación con una disfunción del sistema nervioso autónomo o con un beriberi cardiovascular coexistente. Los pacientes que se recuperan muestran ya al cabo de unas horas de administrar la tiamina mejoría de las parálisis oculares, aunque el nistagmo horizontal puede persistir. La ataxia mejora con más lentitud que las anomalías oculomotoras. Aproximadamente la mitad de los pacientes se recuperan de manera incompleta y presentan una marcha lenta, tambaleante y con aumento de la base de sustentación, e incapacidad para caminar en tandem. La apatía, somnolencia y confusión mejoran de manera más gradual. A medida que estos síntomas remiten puede hacerse más evidente un estado amnésico con alteración de la memoria reciente y del aprendizaje (*psicosis de Korsakoff*). La psicosis de Korsakoff suele persistir y el estado mental residual se caracteriza por lagunas en la memoria, confabulación y alteraciones en la secuenciación temporal.



**FIGURA 269-7. Enfermedad de Wernicke.** La imagen coronal por resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, con tiempo de recuperación TI, después de administrar material de contraste, indica un mayor contraste anormal de los cuerpos mamilares (flechas), que es un signo típico de la encefalopatía aguda de Wernicke.

**Anatomía patológica.** Las lesiones periventriculares rodean al tercer ventrículo, el acueducto y el cuarto ventrículo, con hemorragias petequiales en casos agudos ocasionales y atrofia de los cuerpos mamilares en la mayor parte de los casos crónicos. Con frecuencia existen proliferación endotelial, desmielinización y cierta pérdida neuronal. Estas alteraciones pueden detectarse mediante MRI (fig. 269-7). El defecto amnésico guarda relación con la presencia de lesiones en los núcleos dorsales internos del tálamo.

**Patogenia.** La tiamina es un cofactor de varias enzimas, como la transcetolasa, la deshidrogenasa de piruvato y la deshidrogenasa de cetoglutarato alfa. La carencia de tiamina produce disminución difusa de la utilización cerebral de la glucosa y provoca daño mitocondrial. Debido a la alteración de la actividad de la deshidrogenasa de cetoglutarato alfa se produce una acumulación de glutamato, lo que unido al déficit energético puede provocar daño celular excitotóxico.

#### ENFERMEDAD DE WERNICKE

La enfermedad de Wernicke es una urgencia médica y requiere la administración inmediata de tiamina, en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular. Esta dosis debe mantenerse diariamente hasta que el paciente reanude una dieta normal y debe inyectarse antes de administrar cualquier solución glucosada intravenosa. La infusión de glucosa puede precipitar una enfermedad de Wernicke en un paciente previamente no afectado, o producir empeoramiento rápido de una forma precoz de la enfermedad. Por esta razón debería administrarse tiamina a todos los pacientes alcohólicos que precisen glucosa parenteral.

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO QUE PRECISAN CUIDADOS INTENSIVOS

Las enfermedades críticas con trastornos del sistema nervioso periférico (SNP) surgen en dos contextos: 1) enfermedades neurológicas primarias que requieren cuidados intensivos como la intubación y ventilación mecánica, y 2) manifestaciones del SNP secundarias de enfermedades sistémicas críticas, que generalmente se asocian a insuficiencia multiorgánica. El primer grupo incluye las polineuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 380); las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave (cap. 381) y el botulismo (cap. 134); y las enfermedades musculares primarias, como la polimiositis (cap. 383). Esta última puede ser consecuencia tanto de la propia enfermedad sistémica como de los tratamientos.

Los principios generales de valoración respiratoria en pacientes con afectación del SNP, independientemente de su causa, comprenden la valoración de la mecánica respiratoria, como la fuerza inspiratoria máxima (*maximal inspiratory force*, MIF) y la capacidad vital (*vital capacity*, VC); y la valoración de la fuerza de la musculatura bulbar. Independientemente de la causa de la debilidad, debe considerarse la intubación endotraqueal cuando la MIF desciende por debajo de 25 cmH<sub>2</sub>O o la VC es menor de 1 L. También, los pacientes con debilidad grave del paladar pueden requerir intubación endotraqueal para

prevenir la obstrucción **aguda** de la vía respiratoria superior o la aspiración recurrente. Se usa la gasometría de sangre arterial y la saturación percutánea de oxígeno en el seguimiento de los pacientes con una posible afectación respiratoria por disfunción del SNP; sin embargo, la intubación y ventilación mecánica deberían llevarse a cabo mucho tiempo después de que disminuya la saturación de oxígeno o de que se produzca retención de CO<sub>2</sub> por la hipovenilación. La ventilación mecánica incruenta se considerará inicialmente en vez de la intubación endotraqueal pero en general es insuficiente en los pacientes con debilidad bulbar grave o insuficiencia respiratoria con hipercapnia. En el capítulo 263 se describen los principios de la ventilación mecánica.

## NEUROPATÍA

Aunque la disfunción neurológica más evidente de los pacientes en estado crítico puede ser la encefalopatía, la disfunción del SNP es también muy frecuente. Aparece normalmente en pacientes con enfermedades críticas prolongadas que duran varias semanas y que cursan con septicemia; debe sospecharse clínicamente cuando hay dificultades para liberar al paciente de la ventilación mecánica, a pesar de haber mejorado de la enfermedad subyacente y de la septicemia. La *polineuropatía del enfermo crítico* hace referencia a la complicación más frecuente del SNP relacionada con enfermedades graves; aparece en el contexto de enfermedades críticas prolongadas, septicemia e insuficiencia multiorgánica. Las manifestaciones neurológicas comprenden pérdida de fuerza generalizada, disminución de los reflejos y pérdida distal de sensibilidad. Los estudios electrofisiológicos demuestran la presencia de una neuropatía axonal sensitivomotora, difusa y simétrica, mientras que los estudios anatómopatológicos confirman la degeneración axonal. No está claro cuál es el mecanismo exacto que produce la polineuropatía del enfermo crítico, pero se cree que intervienen factores circulantes como las citocinas, que se asocian a la septicemia y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes con septicemia sufre algún grado de neuropatía, aunque muchos menos tienen un síndrome clínico lo suficientemente intenso para producir una debilidad de la musculatura respiratoria que exija ventilación mecánica prolongada o que impida prescindir de ella. Estudios recientes sugieren que el control estricto de la glucemia mediante infusiones de insulina disminuye el riesgo de polineuropatía por enfermedades críticas. El tratamiento es de mantenimiento, con intervención específica dirigida a la enfermedad subyacente. Aunque suelen verse recuperaciones espontáneas, la evolución puede prolongarse durante semanas o meses y precisa de apoyo ventilatorio y cuidados prolongados aunque ya se haya resuelto la enfermedad grave subyacente.

## TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

En los pacientes gravemente enfermos un defecto en la transmisión neuromuscular puede ser la causa de pérdida de fuerza. La miastenia grave puede ser una posibilidad diagnóstica; sin embargo, la pérdida de fuerza persistente secundaria a alteración de la transmisión en la unión neuromuscular casi siempre se debe a la administración de fármacos. Diversos medicamentos alteran la transmisión neuromuscular; entre ellos se encuentran los antibióticos, sobre todo los aminoglucósidos, y los bloqueadores beta. En la ICU una causa frecuente la constituyen los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (*nondepolarizing neuromuscular blocking agents*, nd-NMBA), también conocidos como relajantes musculares. En este grupo se encuentran fármacos como el pancuronio, vecuronio, rocuronio y atracurio. Suelen utilizarse para facilitar la ventilación mecánica u otras técnicas de cuidados intensivos, pero con su uso prolongado el bloqueo neuromuscular persistente puede producir pérdida de fuerza que tal vez se prolongue por horas o días después de suspender el fármaco. Los factores de riesgo para presentar este efecto prolongado de los bloqueadores neuromusculares son el sexo femenino, acidosis metabólica e insuficiencia renal.

El bloqueo neuromuscular prolongado no parece ocasionar un daño permanente al SNP. Una vez que se suspenden los fármacos se recupera por completo la fuerza, aunque esto puede tardar unos días. En general, deberían emplearse las dosis mínimas de bloqueadores neuromusculares que permitan conseguir el efecto deseado y, cuando se utilicen estos fármacos en la ICU, **debería** emplearse un estimulador del nervio periférico para controlar la función de la unión neuromuscular.

## MIOPATÍA

Los pacientes en estado crítico, sobre todo aquéllos que sufren septicemia, experimentan con frecuencia atrofia muscular, incluso en presencia de un aporte nutricional adecuado. Se ha supuesto que esta pérdida de fuerza representa una miopatía catabólica, consecuencia de múltiples factores, como el aumento de la liberación de **Cortisol**, de catecolaminas y de otros factores circulantes inducido por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En

este trastorno, conocido como *miopatía caquética*, los niveles de creatincinasa y el electromiograma (EMG) son normales. La biopsia muscular muestra atrofia de las fibras de tipo II. En el contexto de una septicemia grave puede producirse también necrosis panfascicular de las fibras musculares. Ésta, denominada *miopatía séptica*, se caracteriza clínicamente por pérdida de fuerza que progresiva hasta un grado muy intenso en sólo varios días. Puede asociarse un aumento de la creatincinasa sérica y de la mioglobina en orina. Tanto el EMG como la biopsia muscular pueden ser normales al principio, pero en fases más avanzadas muestran una actividad espontánea anormal y una necrosis panfascicular con una reacción inflamatoria acompañante. Estos dos síndromes miopáticos se consideran bajo el apartado más amplio de *miopatía por enfermedades críticas*.

La *miopatía tetrapléjica aguda* describe un síndrome clínico de intensa pérdida de fuerza que aparece en el contexto de un tratamiento con glucocorticoides y con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. La situación más frecuente en la que se encuentra esta miopatía es en el paciente asmático que necesita dosis altas de glucocorticoides y de bloqueadores neuromusculares para facilitar la ventilación mecánica. Este trastorno muscular no se debe a la acción prolongada de los bloqueadores neuromusculares en la unión neuromuscular, sino más bien se trata de una miopatía real con lesión del músculo. Ha sido descrita alguna vez con el empleo sólo de glucocorticoides. Clínicamente, este síndrome suele reconocerse cuando un paciente no puede abandonar la ventilación mecánica a pesar de haber superado el proceso pulmonar primario. Anatomopatológicamente, pueden existir cambios vacuolares en las fibras musculares de tipos I y II, con signos de regeneración. La miopatía tetrapléjica aguda tiene un buen pronóstico. Si el paciente sobrevive a su enfermedad crítica subyacente, la miopatía mejora de forma invariable y los pacientes suelen volver a su situación normal. Sin embargo, como este síndrome es la consecuencia de una verdadera lesión del músculo, no un bloqueo prolongado de la unión neuromuscular, el proceso puede durar semanas o meses, y durante todo ese tiempo ser necesaria la traqueostomía con apoyo respiratorio prolongado. Algunos pacientes tienen debilidad residual a largo plazo, con atrofia y fatiga que limita la ambulación. En la actualidad se desconoce la forma de prevenir esta complicación miopática, excepto evitando el uso de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, una estrategia no siempre posible. El control del nervio periférico con un estimulador puede ayudar a evitar el uso excesivo de estos fármacos. Sin embargo, este método previene con mayor probabilidad la complicación del bloqueo prolongado de la unión neuromuscular que la miopatía.

## HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La hemorragia subaracnoidea (SAH) impone al cerebro un estado crítico por las lesiones cerebrales tanto primarias como secundarias. Con excepción del traumatismo craneal, la causa más común de hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma sacular. Otras causas incluyen hemorragia por una malformación vascular (malformación arteriovenosa o fistula arterial-venosa dural) y la extensión hacia el espacio subaracnoideo a partir de una hemorragia intracerebral primaria. Algunas hemorragias subaracnoides idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; probablemente su origen es venoso o capilar y en estos casos la angiografía no revela alguna anomalía.

**Aneurismas saculares.** En los estudios angiográficos y las necropsias se ha observado que alrededor de 2% de los adultos posee aneurismas intracraneales, lo cual origina una prevalencia de cuatro millones de personas en Estados Unidos; estos aneurismas se rompen causando una hemorragia subaracnoidea en 25 000 a 30 000 pacientes cada año. En el caso del paciente que llega aún vivo al hospital, el índice de mortalidad en los siguientes 30 días es de casi 45%. De los que sobreviven, más de la mitad queda con deficiencias neurológicas importantes como resultado de la hemorragia inicial, del vasospasmo cerebral con infarto o de la hidrocefalia. Si el paciente sobrevive pero el aneurisma no se oblitera, la cifra de una nueva hemorragia se acerca a 20% en las primeras dos semanas, 30% en el primer mes y a 3% en los 12 meses siguientes. Ante estas cifras alarmantes, el principal objetivo terapéutico es evitar las complicaciones tempranas y previsibles de la hemorragia subaracnoidea.

Los aneurismas que no se han roto y son asintomáticos son menos peligrosos que un aneurisma desgarrado recientemente. El índice anual de riesgo de desgarro para aneurismas menores de 10 mm es de aproximadamente 0.1% y el de los aneurismas de 10 mm, o mayores, es de casi 0.5 a 1%. La morbilidad quirúrgica sobrepasa con mucho estas cifras. Debido al período más prolongado de exposición al riesgo de desgarro, los pacientes más jóvenes con aneurisma de más de 10 mm de diámetro se benefician del tratamiento profiláctico.

Al igual que con el tratamiento de la estenosis carotídea asintomática, esta relación riesgo-beneficio depende en alto grado de la frecuencia de complicaciones del tratamiento.

Los aneurismas gigantes, que son los que miden más de 2.5 cm de diámetro, aparecen en las mismas ubicaciones (véase más adelante en este capítulo) que los de menor tamaño y corresponden a 5% de todos los casos. Las tres ubicaciones más frecuentes son la porción terminal de la arteria carótida interna, la bifurcación de la arteria cerebral media (*middle cerebral artery*, MCA) y la parte superior de la arteria basilar. Su riesgo de desgarro es de aproximadamente 6% en el primer año después de su diagnóstico, pero pueden permanecer del mismo tamaño por tiempo indefinido. SueLEN producir síntomas por la compresión del parénquima cerebral o los pares craneales adyacentes.

Los aneurismas micóticos se sitúan lejos de la primera bifurcación de las principales arterias del polígono de Willis. La causa en la mayor parte de los casos es un émbolo infectado por una endocarditis bacteriana; provocan degeneración séptica de las arterias con la consiguiente dilatación y rotura. No se ha definido si es necesario buscar y corregir estas lesiones antes de que se rompan o dejarlas curar espontáneamente.

**FISIOPATOLOGÍA.** Los aneurismas saculares se forman en la bifurcación de las arterias de gran calibre situadas en la base cerebral; se rompen hacia el espacio subaracnoidal de las cisternas báseales y, con frecuencia, hacia el parénquima cerebral adyacente. Casi 85% de estos aneurismas aparece en la circulación anterior, sobre todo en el polígono de Willis. Alrededor del 20% de los pacientes presenta aneurismas múltiples, muchos de ellos con una ubicación bilateral idéntica. A medida que el aneurisma crece, se le moldea un cuello y una zona con forma de cúpula. La longitud del cuello y el tamaño de la cúpula varían considerablemente y éstos son factores de gran importancia al planear la obliteración quirúrgica o la embolización endovascular del aneurisma. La lámina elástica interna de la arteria desaparece en la base del cuello. La capa media se adelgaza y las fibras musculares lisas son sustituidas por tejido conjuntivo. En la zona del desgarro (por lo general a nivel de la cúpula) la pared se adelgaza y la laceración que causa la hemorragia suele medir 0.5 mm de longitud o menos. El tamaño y el sitio del aneurisma son factores importantes para pronosticar el peligro de que se rompa; los que miden más de 7 mm de diámetro y los que se ubican en la parte superior del tronco basilar y el nacimiento de la arteria comunicante posterior son los que tienen mayor riesgo de romperse.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayor parte de los aneurismas intracraneales íntegros permanece asintomático. Los síntomas suelen deberse a desgarro y hemorragia subaracnoidal consecutiva, aunque algunos se presentan con un efecto de masa sobre los nervios craneales o el parénquima cerebral. En el momento en que se rompe el aneurisma y aparece la SAH se eleva repentinamente la presión intracraneal, lo que explica la pérdida transitoria del conocimiento que se observa en la mitad de los pacientes. Antes de perder el conocimiento, algunos pacientes manifiestan un periodo breve de cefalea intensa, pero la mayoría de ellos se queja inicialmente de cefalea al despertar. En 10% de los casos la hemorragia de origen aneurismático es tal que provoca pérdida del conocimiento durante varios días. En aproximadamente 45% de los casos, la primera manifestación es cefalea intensa al hacer ejercicio. El paciente a menudo llama a la cefalea "la peor cefalea de mi vida"; sin embargo, la característica más importante es su instauración brusca. En ocasiones los desgarros se manifiestan inicialmente por cefalea moderada o bien un cambio en el perfil usual del dolor de cabeza. La cefalea suele ser generalizada y se acompaña de rigidez de cuello y vómito.

Si bien la cefalea repentina sin síntomas constituye la manifestación principal de un aneurisma roto, también se acompaña en ocasiones de deficiencias neurológicas circunscritas. Los aneurismas de la arteria comunicante anterior o de la bifurcación de la arteria cerebral media se rompen hacia el parénquima cerebral o el espacio subdural adyacente dando lugar a un hematoma de tamaño suficiente como para producir un efecto de masa ocupativa. Los trastornos más frecuentes son hemiparesia, afasia y abulia.

En ocasiones los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación del aneurisma que está creciendo gradualmente y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsilateral (pero conservando el contralateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna. La parálisis del VI par indica la presencia de un aneurisma en el seno cavernoso y los defectos del campo visual sugieren un aneurisma carotídeo supraclinoideo expansivo o de la arteria cerebral anterior. El de dolor occipital y cervical posterior indica presencia de un aneurisma de la arteria cerebelosa posteroinferior o anteroinferior. El dolor del globo ocular o por detrás del mismo y en la parte baja de la sien puede ser secundario

CUADRO 269.3 ESCALAS PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR GRADOS

Grado	Escala de Hunt-Hess	Escala de las World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)
	Cefalea leve, estado mental normal, no hay datos en pares craneales o motores	Calificación 15 de la Escala del Coma de Glasgow <sup>a</sup> (GCS), sin deficiencias motrices
	Cefalea grave, estado mental normal, puede haber deficiencia de pares craneales	GCS 13-14, ninguna deficiencia motriz
	Somnolencia, confusión, puede haber deficiencia de pares craneales o motriz leve	GCS 13-14, deficiencias motrices
	Estupor, deficiencia motora moderada a grave, puede haber postura refleja intermitente	GCS 7-12, con o sin deficiencias motrices
	Coma, postura refleja o flacidez	GCS 3-6, con o sin deficiencias motrices

<sup>a</sup> Escala del Coma de Glasgow: véase figura 373-2.

a un aneurisma expansivo de la arteria cerebral media. La cefalea de trueno es una variedad de jaqueca que simula una hemorragia subaracnoidal. Antes de concluir que la persona con dolor intenso y repentino padece de jaqueca de trueno es necesario realizar una investigación para identificar el aneurisma o alguna otra anomalía intracraneal.

Algunos aneurismas sufren desgarros pequeños que originan derrames musculares de sangre hacia el espacio subaracnoidal, las denominadas *extravasaciones de aviso o centinelas*. Los cuadros de cefalea súbita e inexplicable en cualquier ubicación despiertan la sospecha de una SAH, que se debe investigar puesto que en ocasiones degenera en hemorragia mayor.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la SAH suelen clasificarse por grados utilizando los esquemas de clasificación de Hunt-Hess o de las *World Federation of Neurosurgical Societies* (cuadro 269-3). En el caso de los aneurismas rotos, el pronóstico para los desenlaces satisfactorios disminuye conforme aumenta el grado. Por ejemplo, es raro que un paciente con grado 1 de la clasificación de Hunt-Hess fallezca si se trata el aneurisma, pero la mortalidad para los pacientes grado 4 y 5 llega hasta el 80 por ciento.

**DEFICIENCIAS NEUROLÓGICAS TARDÍAS.** Existen cuatro causas principales para las deficiencias neurológicas tardías: un desgarro nuevo, hidrocefalia, vasoespasmo e hiponatriemia.

1. **Desgarro nuevo.** La frecuencia de un desgarro nuevo durante el primer mes después de una hemorragia subaracnoidal es de casi 30%, con un pico más grande a los siete días. Su mortalidad es de 60% y su pronóstico es sombrío. El tratamiento inmediato elimina este riesgo.

2. **Hidrocefalia.** La hidrocefalia aguda puede ocasionar estupor y coma y puede mitigarse con la colocación de un dren ventricular externo. Más a menudo, la hidrocefalia subaguda se forma en el transcurso de varios días o semanas y origina somnolencia o lentitud mental (abulia) progresiva con incontinencia. Para diferenciar a la hidrocefalia del vasospasmo se utilizan la CT, el Doppler transcraneal (*transcranial Doppler*, TCD) o la angiografía convencional por rayos X. La hidrocefalia puede resolverse espontáneamente o por medio de un drenaje ventricular temporal. Algunos pacientes exhiben un cuadro de hidrocefalia crónica después de varias semanas o meses de la hemorragia subaracnoidal, que clínicamente se manifiesta por dificultad en la marcha, incontinencia y lentitud mental. Otros signos sutiles son falta de iniciativa en la conversación o incapacidad para recuperar la independencia.

3. **Vasoespasmo.** La constricción de las arterias en la base del encéfalo después de una hemorragia subaracnoidal origina isquemia e infarto sintomáticos en casi 30% de los pacientes y constituye la causa principal de las complicaciones tardías y la muerte. Los signos de isquemia aparecen entre cuatro y 14 días después de la hemorragia, más a menudo a los siete días. La intensidad y la distribución del espasmo vascular son los factores que definen si se produce o no un infarto.

Se considera que el vasoespasmo tardío es resultado de los efectos directos de la sangre coagulada y sus productos de degradación sobre las arterias en el espacio subaracnoidal. En términos generales, cuanta más sangre rodee a las arterias, mayor será la probabilidad de que se produzcan vasospasmos sintomáticos. El espasmo de las grandes arterias origina síntomas

atribuibles al territorio vascular correspondiente (cap. 364). Cualesquiera de los síntomas focales antes mencionados puede aparecer repentinamente al principio, fluctuar o manifestarse en el curso de varios días. En casi todos los casos, antes de que aparezca el espasmo focal se advierte un deterioro del estado psíquico.

El vasoespasio se identifica fácilmente en la angiografía convencional con rayos X, pero este procedimiento invasor es caro y conlleva riesgos de padecer accidentes vasculares cerebrales y otras complicaciones. La ecografía Doppler transcraneal se basa en el principio de que la velocidad del flujo sanguíneo dentro de una arteria aumenta conforme se reduce el diámetro de la luz. La sonda se dirige a lo largo de la arteria cerebral media, cerebral proximal anterior (*anterior cerebral artery*, ACÁ), carótida terminal, vertebral y basilar diariamente o en días alternos, lo que permite identificar con precisión el vasoespasio e iniciar el tratamiento para evitar la isquemia cerebral (véase más adelante en este capítulo). La angiografía por CT es otro método que permite identificar de manera confiable el vasoespasio.

El edema cerebral pronunciado en los pacientes con un infarto secundario a un vasoespasio eleva la presión intracranial lo suficiente como para reducir la presión de perfusión cerebral. El tratamiento incluye manitol, hiperventilación y hemicraneotomía; la hipotermia moderada también es importante.

4. **Hiponatriemia.** La hiponatriemia puede ser intensa y sobrevenir rápidamente en las primeras dos semanas después de la hemorragia subaracnoidea. Ocurre tanto natriuresis como hipovolemia con la hemorragia subaracnoidea, de manera que los pacientes se vuelven hiponatriémicos e hipovolémicos. Tanto el péptido natriurético auricular, como el péptido natriurético cerebral son importantes para producir este "síndrome de pérdida de sal cerebral". Típicamente se despeja en el lapso de una a dos semanas y, en caso de hemorragia subaracnoidea, no se tratará con restricción de agua, ya que esto aumenta el riesgo de accidente vascular cerebral (véase más adelante en este capítulo).

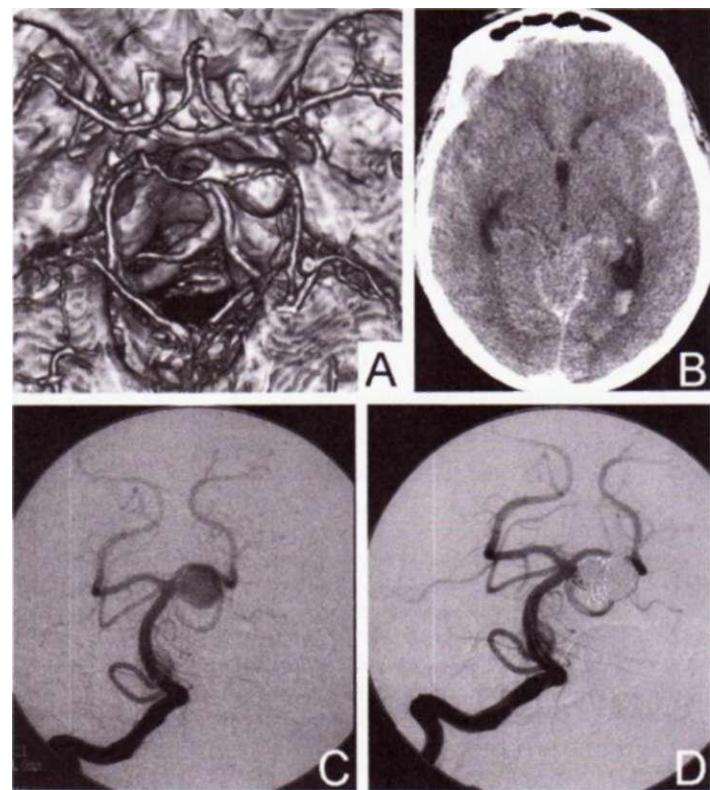
**PRUEBAS DE LABORATORIO EIMAGENOGRAFÍA.** (fig. 269-8.) El dato clave de un aneurisma roto es la presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En más de 95% de los casos se acumula suficiente sangre para observarla en la CT de alta calidad y sin medio de contraste realizada en un plazo de 72 h. Si las imágenes de la CT no permiten diagnosticar una hemorragia subaracnoidea ni exhiben una lesión ocupativa ni una hidrocefalia obstructiva, se debe realizar una punción lumbar para demostrar la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Pasadas 6 a 12 h de la hemorragia subaracnoidea (SAH), la lisísis de los eritrocitos y la consiguiente conversión de la hemoglobina en bilirrubina tiñe al LCR de color amarillo. Esta xantocromía del LCR alcanza su máxima intensidad a las 48 h y persiste durante una a cuatro semanas, según la cantidad de sangre existente en el espacio subaracnoideo.

La extensión y ubicación de la hemorragia subaracnoidea en la CT ayudan a establecer al aneurisma subyacente, identificar la causa de la deficiencia neurológica y a pronosticar la posibilidad de un vasoespasio tardío. Cuando la CT inicial muestra la presencia en las cisternas báseales de hematomas subaracnoides mayores de 5 por 3 mm, o cuando aparecen cúmulos de sangre de más de 1 mm de espesor en los surcos de la corteza cerebral, la frecuencia de vasoespasio cerebral sintomático en los territorios de las arterias cerebrales media y anterior es muy elevada. La CT no permite predecir de manera confiable la aparición de un vasoespasio en las arterias vertebrales, basilar o cerebrales posteriores.

La punción lumbar previa a la CT sólo está indicada cuando esta técnica radiológica no se puede realizar en el momento en que debe descartarse una hemorragia subaracnoidea. Una vez que se sospecha el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma sacular se realiza una angiografía convencional de los cuatro vasos (ambas carótidas y ambas vertebrales) para ubicar el aneurisma, definir sus detalles anatómicos y definir la presencia de otros aneurismas íntegros (fig. 269-8C). En algunos centros, el aneurisma roto se trata utilizando técnicas endovasculares al momento de la angiografía inicial como una manera de facilitar el tratamiento y minimizar el número de procedimientos cruentos. La angiografía con tomografía computadoraizada es un método alternativo para localizar el aneurisma y es suficiente para planear el tratamiento definitivo.

La vigilancia estrecha (diaria o dos veces por día) de electrolitos es importante en virtud de que la hiponatriemia puede presentarse rápidamente durante las primeras dos semanas después de la hemorragia subaracnoidea (véase antes en este capítulo).

El electrocardiograma (ECG) exhibe cambios del segmento ST y la onda T similares a los que se observan en la isquemia cardiaca. El complejo QRS prolongado, el intervalo QT largo y las ondas T acuminadas o con inversión profunda son consecuencia de la hemorragia intracraneal. Se ha demostrado que después



**FIGURA 269-8. Hemorragia subaracnoidea.** **A.** La angiografía por tomografía computadoraizada (CT) indicó la presencia de un aneurisma en la arteria cerebelosa superior izquierda. **B.** La CT sin medio de contraste a nivel del tercer ventrículo indicó la presencia de sangre en plano subaracnoideo en la cisura izquierda de Silvio (*zona brillante*) y dentro del ventrículo lateral izquierdo. **C.** Angiograma corriente anteroposterior de la arteria vertebral derecha y el tronco basilar, en donde se identifica el gran aneurisma. **D.** Angiograma corriente después de embolización del aneurisma con una espiral, en el cual la porción principal o cuerpo del aneurisma está lleno de platino que se introdujo a través de un microcatéter que se hizo pasar desde la arteria femoral hasta el cuello del aneurisma.

de una hemorragia subaracnoidea algunas veces aparecen lesiones estructurales del miocardio generadas por las catecolaminas circulantes, lo cual ocasiona una miocardiopatía reversible suficiente para causar un estado de choque o insuficiencia cardíaca congestiva. La ecocardiografía revela una imagen de anomalías regionales en el movimiento de la pared que siguen la distribución de los nervios simpáticos más que las arterias coronarias principales, y que respeta relativamente el ápice de la pared ventricular. Los nervios simpáticos en sí al parecer son lesionados por la toxicidad directa de la liberación excesiva de catecolaminas. Es común una elevación asintomática en las concentraciones de troponina. Son raras las arritmias ventriculares importantes.

## HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La reparación inmediata del aneurisma previene hemorragias posteriores y, en caso de un vasoespasio sintomático, permite aplicar sin riesgo alguna técnica para mejorar la irrigación (como la inducción de hipertensión e hipervolemia). Los médicos que reparan quirúrgicamente los aneurismas son el neurocirujano, por medio de clips, o bien el cirujano endovascular, aplicando espirales. En la primera técnica se coloca un clip metálico alrededor del cuello del aneurisma, con la ventaja de eliminar de inmediato la posibilidad de un nuevo sangrado. Este método exige practicar una craneotomía con retracción cerebral, que conlleva morbilidad neurológica. Las técnicas endovasculares consisten en colocar espirales de platino dentro del aneurisma a través de un catéter introducido por la arteria femoral. El aneurisma se rellena todo lo posible para facilitar su trombosis y con el tiempo quede excluido de la circulación (fig. 269-8D). El *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) es el único estudio prospectivo aleatorizado en el que se compara la cirugía con el tratamiento endovascular del aneurisma roto. Esta investigación se suspendió antes de tiempo al percatarse de que 24% de los pacientes sometidos a terapia endovascular había muerto o se encontraba incapacitado al año, comparado con 31% del grupo quirúrgico; esta cifra traduce una reducción relativa de 23%. El seguimiento de estos pacientes, ahora completo, revela que el beneficio del tratamiento endovascular es perdurable. Sin embargo, algunos aneurismas tienen una morfología que no es susceptible al tratamiento endovascular. Por consiguiente, el tratamiento quirúrgico sigue

siendo una opción terapéutica importante. Los centros que combinan la experiencia endovascular y neuroquirúrgica posiblemente ofrecen los mejores desenlaces para los pacientes, y hay datos satisfactorios que muestran que los centros que se especializan en el tratamiento del aneurisma tienen mejores tasas de mortalidad.

El tratamiento médico de la SAH consiste en proteger las vías respiratorias (ventilación), normalizar la presión arterial antes y después de corregir el aneurisma, evitar una hemorragia nueva antes del tratamiento, corregir el vasoespasio, tratar la hidrocefalia, combatir la hiponatriemia y evitar las embolias pulmonares.

Después de la rotura de un aneurisma puede aparecer hipertensión intracranal como consecuencia de la sangre acumulada en el espacio subaracnoidal o el parénquima cerebral, por una hidrocefalia aguda o por la pérdida de la autorregulación vascular. Los pacientes estuporosos se someterán a ventriculostomía de urgencia para medir la presión intracranal y tratar la hipertensión intracranal a fin de prevenir la isquemia cerebral. Pueden emplearse también, si son necesarios, los tratamientos médicos dirigidos a combatir la hipertensión intracranal, como la hiperventilación, el manitol o la sedación. La hipertensión intracranal que no responde al tratamiento es un signo de mal pronóstico.

Antes de llevar a cabo el tratamiento definitivo de un aneurisma roto es necesario mantener una presión de perfusión cerebral adecuada, con lo cual se evita la elevación excesiva de la presión arterial. Si el paciente está alerta es razonable disminuir la presión arterial a lo normal utilizando nicardipina, labetolol o esmolol. Si el paciente tiene depresión en el grado de conciencia, se determinará la presión intracranal y la presión de perfusión cerebral elegida como objetivo será de 60 a 70 milímetros de mercurio.

Las hemorragias recurrentes son frecuentes y por ello los pacientes que no son candidatos de la reparación inmediata del aneurisma deben permanecer en reposo absoluto en una habitación tranquila y se le administrarán blandadores de las heces para evitar que pujen al defecar. Cuando la cefalea o la rigidez de nuca son intensas, se prescriben sedantes y analgésicos suaves. Es importante evitar la sedación profunda, ya que puede ocultar cambios en el estado neurológico. También es necesario asegurar una buena hidratación, puesto que la hipovolemia predispone a la isquemia cerebral.

Al principio de la rotura de un aneurisma es raro que aparezcan convulsiones. Los temblores, las sacudidas y las posturas en extensión que acompañan a la pérdida del conocimiento son quizás consecuencia de la elevación brusca de la presión intracranal y del vasoespasio agudo generalizado y no de la convulsión. No obstante, casi siempre se administra fenitoína como medida profiláctica puesto que las convulsiones pueden provocar una nueva hemorragia.

Los glucocorticoides pueden ser útiles para reducir el dolor de cabeza y cuello secundario a la irritación que provoca la sangre en el espacio subaracnoidal. No se ha confirmado si reducen el edema cerebral, si tienen una función neuroprotectora o si reducen la lesión vascular, por lo que no se recomienda su uso sistemático.

En los pacientes en los que se difiere el tratamiento quirúrgico se administran antifibrinolíticos. Estos fármacos reducen la frecuencia de rotura aneurismática, pero aumentan la frecuencia de infarto cerebral tardío y trombosis venosa profunda (*deep vein thrombosis, DVT*).

El vasoespasio sigue siendo la causa principal de complicaciones y muerte después de una hemorragia subaracnoidal aneurismática. El tratamiento con nimodipina, antagonista de los canales de calcio (60 mg por vía oral cada 4 h) mejora los resultados, quizás al evitar la lesión isquémica y no al reducir el peligro de vasoespasio. Este fármaco mencionado provoca hipotensión pronunciada en algunos pacientes, que acentúa la isquemia cerebral en los individuos con vasoespasio. Otro método terapéutico para el vasoespasio cerebral sintomático es elevar la presión de irrigación cerebral, incrementando la presión arterial media por administración de expansores de volumen plasmático y de vasopresores, casi siempre fenilefrina o noradrenalina. En muchos pacientes, la elevación de la presión de perfusión mejora los síntomas, aunque la presión arterial elevada conlleva el riesgo de provocar una nueva hemorragia en el caso de los aneurismas no tratados. El tratamiento con hipertensión provocada e hipervolemia generalmente requiere vigilancia de las presiones arterial y venosa central; es mejor la infusión de vasopresores a través de un catéter venoso central. La expansión del volumen ayuda a prevenir la hipotensión, aumenta el gasto cardíaco y baja la viscosidad sanguínea al reducir el hematocrito. Este método se conoce como tratamiento de la "triple H" (hipertensión, hemodilución e hipervolemia).

Si el vasoespasio sintomático persiste pese al tratamiento médico correcto, se planteará la conveniencia de administrar papaverina intraarterial y de realizar una angioplastia intraarterial percutánea. Al parecer, la vasodilatación que ocurre después de la angioplastia es permanente, lo que permite retirar antes el tratamiento de la triple H. La acción de los vasodilatadores del tipo del verapamilo y nicardipina persiste durante menos de 8 a 24 h, por lo que es necesario administrarlos varias veces hasta que la sangre del espacio subaracnoidal se reabsorba. Si bien la papaverina intraarterial es un vasodilatador eficaz hay datos de que puede ser neurotóxica, de manera que su uso habrá de reservarse para los casos rebeldes.

La hidrocefalia aguda origina estupor o coma; algunas veces desaparece espontáneamente, pero otras es necesario realizar un drenaje ventricular temporal. En caso de hidrocefalia crónica, el tratamiento más indicado es la colocación de una derivación ventricular.

La restricción libre de agua está contraindicada en los pacientes con SAH y riesgo de padecer vasoespasio por el peligro de ocasionar hipovolemia e hipotensión, desencadenando una isquemia cerebral. En muchos pacientes la hiponatriemia persiste a pesar de las soluciones parenterales utilizadas, como solución salina fisiológica. La hiponatriemia a menudo mejora con la administración de suplementos de cloruro de sodio por vía oral al mismo tiempo que la solución salina normal, pero en ocasiones es necesario administrar solución salina hipertónica. Es importante no corregir con demasiada celeridad la concentración de sodio en los pacientes con hiponatriemia pronunciada de varios días de duración, por el peligro de desencadenar una mielinólisis protuberancial central.

En todos los pacientes se aplicarán medias de compresión neumática para prevenir la embolia pulmonar. La heparina no fraccionada administrada por vía subcutánea para la profilaxis de la trombosis venosa profunda puede iniciarse de inmediato después del tratamiento endovascular y a los pocos días después de la craneotomía y el grapado quirúrgico, y es un auxiliar de utilidad para las medias de compresión neumática. El tratamiento de la embolia pulmonar depende de si se ha tratado el aneurisma y de si el paciente se sometió o no a una craneotomía. Está contraindicado el tratamiento anticoagulante general en pacientes con aneurismas rotos o no tratados. Constituye una contraindicación relativa después de una craneotomía durante varios días o tal vez semanas y puede demorar la trombosis de un aneurisma al que se aplique una espiral. Después de la craneotomía se prefiere el empleo de filtros de la vena cava inferior para evitar más émbolos pulmonares, en tanto que es preferible el tratamiento anticoagulante general con heparina después del tratamiento endovascular satisfactorio.

## LECTURAS ADICIONALES

- LATRONICO N et al:** Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 11:381, 2005
- Liou AK et al:** To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: A review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol* 69:103, 2003
- MOLYNEUX A et al:** International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomized trial. *Lancet* 360:1267, 2002
- NOLAN JP et al:** Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 108:118, 2003
- POSNER JB et al:** *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2007
- SAFE STUDY INVESTIGATORS et al:** Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874, 2007
- VAN DEN BERGHE G et al:** Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 64:1348, 2005
- WIJDICKS E FM et al:** Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). *Neurology* 67:203, 2006

# URGENCIAS ONCOLÓGICAS

## 270 Urgencias oncológicas

Rasim Gucalp, Janice Dutcher

Las situaciones de urgencia que presentan los pacientes con cáncer pueden dividirse en tres grupos: compresión u obstrucción producida por una lesión ocupante de espacio, problemas metabólicos u hormonales (síndromes paraneoplásicos, cap. 96) y complicaciones secundarias a los efectos del tratamiento.

### URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES-OBSTRUCTIVAS

#### SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

El síndrome de la vena cava superior (*superior vena cava syndrome*, SVCS) es un cuadro clínico que resulta de la obstrucción de la vena cava superior (*superior vena cava*, SVC) y que se manifiesta por una disminución intensa del retorno venoso procedente de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Los tumores malignos, como el cáncer de pulmón, los linfomas y los tumores metastásicos, son causa de la mayor parte de los casos de SVCS. Conforme se ha expandido el empleo de dispositivos intravasculares (p. ej., los catéteres para acceso permanente a venas centrales, los electrodos de marcapaso/desfibrilador) está aumentando la prevalencia de las causas benignas del síndrome de la vena cava superior. El cáncer de pulmón, en particular el microcítico y el epidermoide, dan cuenta de alrededor de 85% de todos los casos de origen neoplásico maligno. En adultos jóvenes, el linfoma maligno es la causa más frecuente del síndrome de vena cava superior. El linfoma de Hodgkin afecta al mediastino con mayor frecuencia que otros linfomas, pero rara vez origina el SVCS. Cuando aparece el síndrome de vena cava superior en un joven con una tumoración mediastínica, la principal entidad por considerar en el diagnóstico diferencial es el linfoma, en oposición a un tumor mediastínico primario de células germinativas. A las metástasis cancerosas del mediastino, como las procedentes de los carcinomas testiculares y de mama, se les atribuye un porcentaje menor de casos. Otras causas de este síndrome son tumores benignos, aneurisma aórtico, agrandamiento de la tiroides, trombosis y mediastinitis fibrosa secundaria a radiación previa o a histoplasmosis.

Los pacientes con SVCS suelen presentar hinchazón del cuello y la cara (especialmente alrededor de los ojos), disnea y tos. Otros síntomas son: ronquera, hinchazón de la lengua, cefalalgias, congestión nasal, epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor, mareos, síncope y aletargamiento. Estos síntomas pueden agravarse al inclinarse hacia adelante o echarse boca abajo. Los signos físicos característicos son: venas cervicales dilatadas, mayor número de venas colaterales visibles en la pared anterior del tórax, cianosis y edema de la cara, los brazos y el tórax. En los casos más graves aparecen proptosis, edema lingual y laríngeo, y obnubilación mental. El cuadro clínico es más leve si la obstrucción se encuentra por encima de la vena ácigos.

Los signos y síntomas de edema encefálico o laríngeo, pese a ser infrecuentes, llevan mal pronóstico y obligan a una evaluación urgente. Las convulsiones quizás dependan de metástasis encefálicas y no de edema cerebral por oclusión venosa. Los pacientes con cáncer pulmonar microcítico y SVCS tienen mayor incidencia de metástasis en el encéfalo que los que no tienen el síndrome de vena cava superior.

Los síntomas cardiorrespiratorios en reposo, en particular con los cambios de posición, sugieren obstrucción notable de vías respiratorias y vasos, y limitación de la reserva fisiológica. En ocasiones surgen paro cardíaco o insuficiencia respiratoria, particularmente en quienes reciben sedantes o se someten a anestesia general.

El diagnóstico de SVCS se basa en el cuadro clínico. El signo radiográfico más relevante es el ensanchamiento del mediastino superior, con mayor frecuencia en el lado derecho. En 25% de los casos aparece derrame pleural, ante todo en el lado derecho. Sin embargo, una radiografía de tórax normal sigue siendo compatible con el diagnóstico de este proceso si existen otros datos característicos de éste. La tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) ofrece las imágenes anatómicas más fidedignas del mediastino. El diagnóstico de SVCS exige el dato de una opacificación atenuada o nula de las estructuras venosas centrales junto a una abundante circulación venosa colateral. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) no tiene ventajas sobre la CT. Un médico experto puede recurrir a técnicas invasoras, como la broncoscopia, la biopsia percutánea, la mediastinoscopia e incluso

la toracotomía, sin gran riesgo de hemorragia. En los pacientes con diagnóstico previo de neoplasia maligna no suelen necesitarse técnicas diagnósticas minuciosas complementarias, y puede emprenderse el tratamiento apropiado después de efectuar una CT torácica. Cuando no existen antecedentes de neoplasia maligna es absolutamente necesaria una evaluación para descartar las causas benignas de este síndrome, así como también para establecer un diagnóstico específico que permita aplicar el tratamiento apropiado.

#### SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

La única complicación capaz de poner en peligro la vida cuando hay una tumefacción o tumoración en el mediastino superior es la obstrucción de la tráquea. Toda obstrucción de las vías respiratorias superiores exige tratamiento urgente. Los diuréticos, junto a una alimentación con poca sal, la elevación de la cabeza y el oxígeno pueden aliviar los síntomas de forma transitoria. Los glucocorticoides pueden ser útiles para disminuir el volumen de las masas del linfoma; no lo son en los casos de cáncer pulmonar.

La radioterapia es el tratamiento básico en el SVCS debido a un cáncer pulmonar no microcítico y a otros tumores sólidos metastásicos. La quimioterapia resulta eficaz cuando el tumor de base del SVCS es carcinoma pulmonar microcítico, linfoma o tumor de células germinales. Después del tratamiento inicial en 10 a 30% de los pacientes se produce recidiva del SVCS; puede paliarse con el empleo de endoprótesis intravasculares autoexpandibles (fig. 270-1). En ocasiones, en pacientes con síntomas intensos se necesita la colocación temprana de endoprótesis, sin embargo, un incremento rápido del retorno venoso tras la instalación de la endoprótesis puede desencadenar insuficiencia cardiaca y edema pulmonar. Con la cirugía se puede obtener alivio inmediato en sujetos en quienes la causa fue un trastorno benigno.

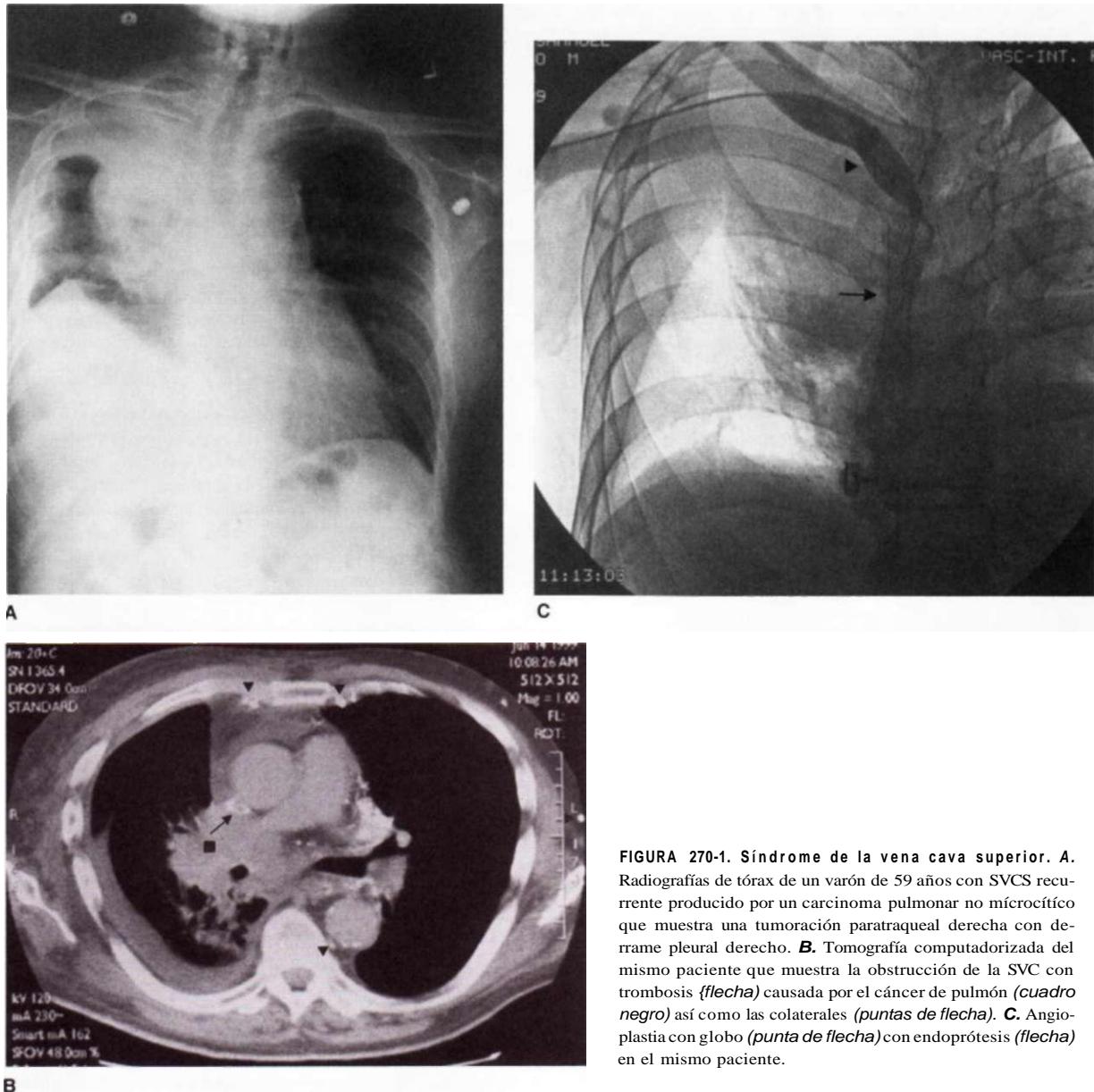
La mayoría de los pacientes mejora, aunque esto puede deberse a la aparición de una circulación colateral suficiente. La mortalidad vinculada al SVCS no depende de la obstrucción de la cava, sino de la causa subyacente.

**SVCS Y CATÉTERES VENOSOS CENTRALES EN LOS ADULTOS.** El empleo prolongado de catéteres venosos centrales se ha convertido en una práctica médica habitual en los pacientes con cáncer. Esto puede dar lugar a una trombosis de los grandes vasos. En tales casos, la retirada del catéter debe combinarse con un tratamiento anticoagulante para evitar las embolias. En estas circunstancias, si se diagnostica de forma precoz un SVCS, se puede combatir satisfactoriamente con un tratamiento fibrinolítico sin necesidad de retirar el catéter. No es recomendable el uso sistemático de warfarina en dosis bajas o heparina de bajo peso molecular para prevenir la trombosis relacionada con los catéteres para acceso permanente a venas centrales.

#### DERRAME/TAPONAMIENTO PERICARDIO

Se encuentran procesos pericárdicos malignos en 5 a 10% de las necropsias de los pacientes con cáncer, ante todo en el cáncer de pulmón y de mama, en las leucemias y en los linfomas. Sin embargo, el taponamiento cardiaco es raro como primera manifestación de una neoplasia extratorácica. En 50% de los pacientes con cáncer y síntomas de afección pericárdica la causa no es maligna, sino que puede estar relacionada con la radiación, la pericarditis inducida por fármacos, el hipotiroidismo, la pericarditis idiopática, las infecciones o las enfermedades autoinmunitarias. Se han descrito dos clases de pericarditis por radiación: una forma inflamatoria aguda con derrame, que aparece en los meses siguientes a la radiación y que se suele resolver espontáneamente, y una pericarditis crónica con derrame, que puede manifestarse hasta 20 años después de la radioterapia y que lleva engrosamiento pericárdico.

La mayoría de los pacientes con metástasis pericárdicas no tiene síntomas, pero cuando aparecen, los más frecuentes son: disnea, tos, dolor precordial, ortopnea y debilidad. Los signos exploratorios más habituales son: derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión de las venas yugulares, hepatomegalia, edema periférico y cianosis. En la afección no maligna del pericardio son menos frecuentes ciertos datos de valor diagnóstico relativamente específico, como el pulso paradójico, unos tonos cardiacos apagados, el pulso alternante (ondas pulsátiles cuya amplitud varía entre un máximo y un mínimo en latidos consecutivos) y un roce pericárdico. En la radiografía de tórax y en el electrocardiograma (ECG) se descubren alteraciones en 90% de los casos, pero aproximadamente 50% de las veces son inespecíficas. La técnica diagnóstica más útil es la ecocardiografía. El líquido pericárdico puede ser seroso, serosanguíneo o hemorrágico, y el estudio citológico del mismo proporciona el diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Los enfermos con cáncer y derra-



**FIGURA 270-1. Síndrome de la vena cava superior.** A. Radiografías de tórax de un varón de 59 años con SVCS recurrente producido por un carcinoma pulmonar no microcítico que muestra una tumoralación paratraqueal derecha con derrame pleural derecho. B. Tomografía computadorizada del mismo paciente que muestra la obstrucción de la SVC con trombosis (*flecha*) causada por el cáncer de pulmón (*cuadro negro*) así como las colaterales (*puntas de flecha*). C. Angioplastia con globo (*punta de flecha*) con endoprótesis (*flecha*) en el mismo paciente.

me pericárdico que contiene células malignas en el estudio fisiológico tienen una tasa de sobrevida muy desfavorable, de aproximadamente siete semanas.

## 0 DERRAME/TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

Son tratamientos eficaces la pericardiocentesis, acompañada o no de la introducción de agentes esclerosantes, la creación de una ventana pericárdica, la extirpación completa del pericardio, la radiación cardiaca o una quimioterapia general. El taponamiento pericárdico agudo con inestabilidad hemodinámica y amenaza para la vida obliga a drenar el líquido de inmediato. Esto puede lograrse rápidamente con la pericardiocentesis. La tasa de recidiva después de un drenaje mediante catéter percutáneo es de aproximadamente 20%. La escleroterapia (instilación pericárdica de bleomicina, mitomicina C o tetraciclina) disminuye las recidivas. Otra posibilidad es la pericardiotomía subxifoidea, que puede realizarse en 45 min con anestesia local. En casos benignos cabe utilizar la fenestración pericárdica por toracoscopia; sin embargo, 60% de los derrames pericárdicos de origen canceroso reaparecen después de la fenestración.

## OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

La obstrucción y la reobstrucción intestinal es un problema frecuente en los pacientes con cáncer en fase avanzada, en particular en los carcinomas colo-rectales y ováricos. Pero también otros cánceres, como los de pulmón o mama, y los melanomas, pueden provocar metástasis intraabdominales causantes de la obstrucción intestinal. De forma característica, la obstrucción se produce en muchos lugares. El melanoma afecta preferentemente el yeyunoileón; la afectación puede ser aislada y la ablación del segmento afectado puede prolongar la supervivencia. La seudoobstrucción intestinal se debe a la infiltración del

mesenterio o de la musculatura intestinal por el tumor, a la afección del plexo celiaco, o a una neuropatía paraneoplásica en los pacientes con cáncer pulmón microcítico. La neuropatía paraneoplásica se vincula con anticuerpos IgG que reaccionan con las neuronas en los plexos mientéricos y de la submucosa del yeyuno y el estómago. El cáncer de ovario puede dar lugar a una auténtica obstrucción de la luz o a una seudoobstrucción secundaria a la invasión de toda la circunferencia de un segmento del intestino, que actúa impidiendo el avance de las contracciones peristálticas.

La obstrucción suele comenzar insidiosamente. El síntoma más frecuente es el dolor, por lo común de carácter cólico. También puede haber dolor producido por la distensión abdominal, las masas tumorales o la hepatomegalia. El vómito puede ser intermitente o continuo. Los pacientes con obstrucción completa suelen tener estreñimiento. En la exploración física a veces se observa distensión con timpanismo, ascitis, peristaltismo visible, ruidos de tono agudo y masas tumorales. En las radiografías simples de abdomen en bipedestación pueden verse múltiples niveles hidroaéreos y dilataciones del intestino delgado o grueso. Se considera como urgencia quirúrgica, una dilatación aguda del ciego mayor de 12 a 14 cm, dadas las grandes posibilidades de que sufra una rotura. La tomografía computadorizada es útil para diferenciar entre las causas benignas y malignas de la obstrucción en personas que se han sometido a cirugía oncológica. La obstrucción cancerosa se sospecha por una tumefacción en el sitio de la obstrucción o de una operación anterior, adenopatía y una zona de transición abrupta y engrosamiento intestinal irregular en el sitio de obstrucción. Es más probable que se trate de una obstrucción benigna cuando la tomografía muestra cambios vasculares mesentéricos, un gran volumen de ascitis o una zona transicional lisa, y engrosamiento uniforme del intestino en el sitio de obstrucción. El pronóstico de la persona con

cáncer que muestra obstrucción intestinal es insatisfactorio; la mediana de supervivencia es de tres a cuatro meses. Se ha observado que 25 a 30% de los cancerosos presentan obstrucción intestinal por causas no neoplásicas. Una de las causas benignas frecuentes son las adherencias que se producen por operaciones previas. Otra causa reversible es el fleo adinámico inducido por vin-cristina u otros fármacos.

## 0 OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

El tratamiento de la obstrucción intestinal en los pacientes con un cáncer avanzado depende de la extensión alcanzada por la neoplasia subyacente y del estado funcional de los principales órganos. Lo primero es evaluar la posibilidad de una intervención quirúrgica, si bien la cirugía no siempre es eficaz y puede dar lugar a complicaciones acompañadas de una mortalidad importante (10 a 20%). La laparoscopia permite diagnosticar y tratar la obstrucción intestinal maligna en algunos casos. Las endoprótesis metálicas autoexpansibles colocadas en la salida gástrica, el duodeno, el yeyuno proximal, el colon o el recto pueden paliar los síntomas obstructivos en dichas localizaciones sin necesidad de cirugía mayor. Cuando se sabe que un paciente tiene una neoplasia maligna intraabdominal en fase avanzada, está indicado aplicar un ciclo prolongado de medidas conservadoras, entre ellas la descompresión nasogástrica. El tratamiento con antieméticos, antiespasmódicos y analgésicos puede permitir que se evite el ingreso hospitalario del paciente. Los síntomas de obstrucción intestinal de los pacientes con cáncer se pueden aliviar con octreótido, un análogo de la somatostatina, por su acción inhibidora sobre las secreciones digestivas.

## OBSTRUCCIÓN URINARIA

Puede aparecer obstrucción urinaria en los pacientes con neoplasias malignas prostáticas y ginecológicas, en particular en el carcinoma de cuello uterino, o en las metástasis de distinta procedencia como los carcinomas de mama, estómago, pulmón, colon y páncreas, y los linfomas. La radioterapia de los tumores de la pelvis puede producir fibrosis seguida de obstrucción ureteral. La obstrucción del cuello de la vejiga suele deberse al cáncer prostático o del cuello uterino y puede ocasionar hidronefrosis bilateral seguida de insuficiencia renal.

El dolor en un flanco abdominal es el síntoma más frecuente. La infección persistente de las vías urinarias, una proteinuria prolongada o una hematuria en un paciente con cáncer deben hacer que el médico sospeche la posibilidad de una obstrucción ureteral. Puede haber anuria completa, la cual alterna con poliuria, o la una y la otra. Si la concentración sérica de creatinina se eleva de un modo lento pero continuo, es preciso evaluar de inmediato al paciente. El método más inocuo y más barato para diagnosticar una hidronefrosis es la exploración ecográfica de los riñones. La función de un riñón obstruido se puede evaluar por gammagrafía. En la CT puede identificarse el punto de obstrucción y también una tumoración o adenopatía retroperitoneal.

## 0 OBSTRUCCIÓN URINARIA

La obstrucción que conlleva dolor en el flanco, septicemia o formación de fistula, constituye indicación para la realización inmediata de una derivación paliativa del flujo de orina. Cabe colocar, bajo anestesia local, endoprótesis internas en los uréteres. La nefrostomía percutánea constituye otra opción para el drenaje. En el caso de obstrucción del cuello vesical por cáncer se puede realizar una cistostomía suprapública para drenar la orina.

## OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Este problema clínico frecuente puede deberse a un carcinoma primario del páncreas, de la ampolla de Vater, de las vías biliares, o del hígado, o a metástasis ganglionares periductales o implantes metastásicos en el parénquima hepático. Los tumores metastásicos que producen obstrucción biliar con mayor frecuencia son los de estómago, colon, mama y pulmón. Los síntomas habituales son ictericia, heces poco pigmentadas, orina oscura, prurito y pérdida de peso por malabsorción. Es raro que la obstrucción biliar maligna produzca dolor e infección secundaria. Se puede descubrir la localización y la naturaleza de la obstrucción biliar mediante la ecografía, la CT o la colangiografía percutánea transhepática o endoscópica retrógrada.

## 0 OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Sólo está indicada una intervención paliativa en los pacientes con prurito invalidante resistente al tratamiento médico, con malabsorción grave o con una infección. La obstrucción se puede aliviar colocando una endoprótesis bajo control radiográfico, realizando

una derivación quirúrgica o aplicando radioterapia con o sin quimioterapia. El método elegido debe basarse en la localización de la obstrucción (proximal o distal), la clase de tumor (radiosensible, quimiosensible, o ni una ni otra cosa) y el estado general del paciente. Si no hay prurito, la obstrucción biliar puede ser una causa de muerte en gran parte asintomática.

## COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

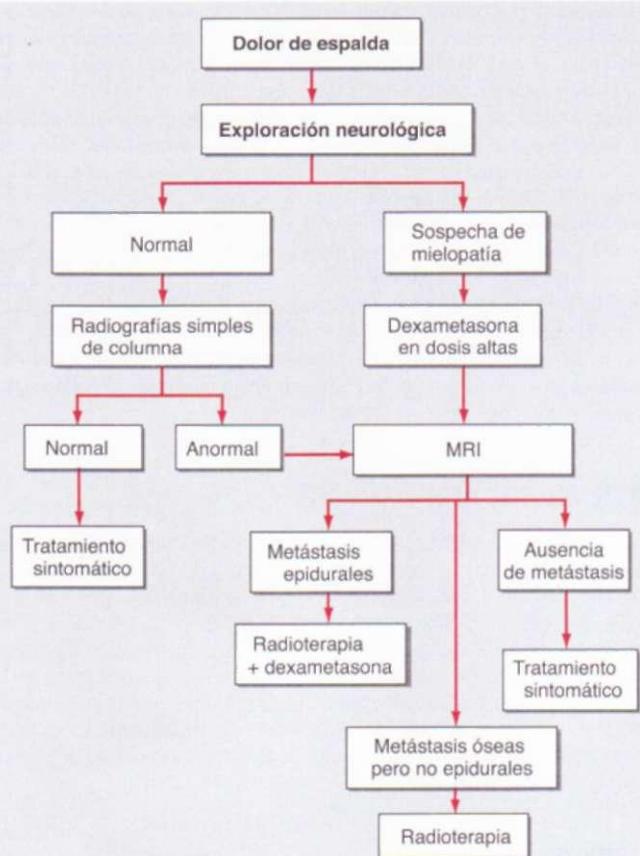
La compresión maligna de médula espinal (*malignant spinal cord compression, MSCC*) se define como una compresión de la médula espinal o de la cauda equina, o de ambas a la vez, por una masa tumoral extradural. El dato radiográfico mínimo de una compresión medular es la hendidura de la teca a nivel de las manifestaciones clínicas. La compresión de la médula espinal se presenta en 5 a 10% de los pacientes con cáncer. El tumor epidural es la primera manifestación de cáncer en casi 10% de los casos. El cáncer subyacente suele identificarse durante la valoración inicial; el cáncer pulmonar es la causa más común de compresión maligna de médula espinal.

Las metástasis tumorales afectan a la columna vertebral con mayor frecuencia que a otras partes del esqueleto. Las principales neoplasias causativas son el cáncer de pulmón, mama y próstata. El mieloma múltiple también tiene una alta incidencia de afección de la columna. Linfomas, melanoma, cáncer de células renales y cánceres genitourinarios también causan compresión medular. La localización más frecuente es la región dorsal (70%), seguida de las vértebras lumbosacras (20%) y cervicales (10%). En los pacientes con cánceres de mama y de próstata es frecuente que haya focos metastásicos en muchos puntos de la columna. La lesión de la médula espinal aparece cuando las metástasis situadas en un cuerpo vertebral o un pedículo crecen y comprimen la duramadre subyacente. Otra causa de compresión medular es la propagación directa de una lesión paravertebral a través del agujero intervertebral. Estos casos suelen deberse a linfomas, mielomas o neoplasias pediátricas. Son raras las metástasis del parénquima medular originadas por diseminación hematogena.

Los tumores extradurales en expansión originan lesión por varios mecanismos. La obstrucción del plexo venoso epidural ocasiona edema. La producción local de citocinas inflamatorias intensifica el flujo de sangre y la formación de edema. La compresión aminorá el flujo, con la consecuente isquemia. La producción de factor de crecimiento endotelial vascular se relaciona con hipoxia de la médula espinal y se ha implicado como una posible causa de daño después de una lesión de la médula espinal.

El primer síntoma que suelen presentar los pacientes con compresión de la médula espinal es un dolor espontáneo y provocado que se limita a la espalda, ocasionado por afección de las vértebras por el tumor. El dolor suele preceder en días o meses a la aparición de otros signos neurológicos. Se acentúa con los movimientos y la tos o el estornudo. Se puede distinguir el dolor de una discapacidad porque empeora cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. El dolor radicular es menos frecuente que el dolor limitado a la espalda y suele aparecer más tarde. El dolor radicular de las regiones cervical o lumbosacra puede ser unilateral o bilateral. El dolor radicular debido a la compresión de las raíces dorsales suele ser bilateral y los pacientes lo describen como una sensación de opresión o constreñimiento en banda o cinturón que rodea el tórax o el abdomen. En condiciones normales, el dolor radicular cervical se irradia hacia el brazo; en la región lumbar, lo hace hacia las piernas. Uno de los signos iniciales de la compresión medular puede ser el de *Lhermitte*, que es una sensación "eléctrica" o de hormigueo que recorre el dorso, los brazos o piernas, al flexionar o extender el cuello. La pérdida del control rectal o vesical puede ser el síntoma inicial, aunque suele aparecer en etapa tardía de la evolución clínica.

En la exploración física, el dolor desencadenado por la elevación de una pierna estirada, la flexión del cuello o la percusión de las vértebras puede ayudar a establecer el nivel de la compresión medular. Los pacientes presentan pérdida de la sensibilidad y parestesias en los miembros o el tronco. La pérdida de la sensibilidad al pinchazo es tan frecuente como la pérdida de la sensibilidad vibratoria o de posición. El límite superior de la zona de anestesia suele estar una o dos vértebras por debajo del lugar de la compresión. Los signos motores consisten en debilidad, espasticidad y dificultad para estirar los músculos. Un reflejo plantar en extensión indica una compresión importante. Los reflejos tendinosos profundos pueden estar exaltados. La pérdida de la fuerza y de la sensibilidad suelen preceder a los trastornos esfinterianos. Los pacientes con trastornos funcionales de la inervación autónoma a veces tienen disminución del tono del esfínter anal y de la sensibilidad perineal, así como distensión vesical. Si hay abolición de los reflejos bulbocavernoso o de cierre anal se confirma la afección medular (del cono o de la cola de caballo). En los casos dudosos puede resultar útil evaluar el volumen urinario residual posmictacional. Un volumen residual mayor de 150 ml sugiere un trastorno funcional de la vejiga. Los trastornos del sistema nervioso autónomo constituyen un



**FIGURA 270-2. Representación algorítmica del tratamiento de pacientes con cáncer y dolor de espalda.**

factor pronóstico desfavorable. En los pacientes cuyos síntomas neurológicos empeoran progresivamente hay que realizar exploraciones neurológicas frecuentes y aplicar pronto medidas terapéuticas. Otras enfermedades que pueden remediar la compresión de la médula son el colapso de vértebras osteoporóticas, discopatías, abscesos piógenos o tuberculosis vertebral, mielopatía por radiación, leptomeningitis neoplásica, tumores benignos, hematoma epidural y lipomatosis espinal.

El *síndrome de cauda equina* se caracteriza por lumbalgia, disminución de la sensación en la región de las nalgas; parte posterior y superior de los muslos; zona perineal en la distribución de la silla de montar; disfunción rectal y vesical; impotencia sexual; arreflexia bulbocavernosa, rotuliana y aquiliana; y grado variable de debilidad en las extremidades inferiores. Esto refleja compresión de las raíces nerviosas a medida que forman la cauda equina después que salen de la médula espinal.

Los pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan dolor de espalda deben evaluarse a la brevedad posible en busca de compresión medular (fig. 270-2). El tratamiento suele tener más éxito si se inicia cuando los pacientes pueden caminar y conservan todavía el control esfinteriano. Deben realizarse una exploración neurológica y radiografías de la columna. Cuando la exploración sugiere una compresión medular hay que empezar a administrar inmediatamente dexametasona (24 mg por vía intravenosa cada 6 h).

La erosión de los pedículos (signo de "vértebra tuerta") es el primer dato radiológico de tumor vertebral. Otras lesiones radiográficas son el aumento de la distancia entre los pedículos, las destrucciones de las vértebras, las lesiones líticas o escleróticas, los cuerpos vertebrales festoneados y el colapso de los cuerpos vertebrales. El aplastamiento vertebral no es un fiel indicador de la existencia de un tumor; cerca de 20% de los casos de compresión vertebral, en particular en los ancianos y las mujeres posmenopáusicas, no se deben a un cáncer. Además, las radiografías simples de columna de aspecto normal no excluyen un cáncer. No se conoce bien la utilidad de la gammagrafía ósea en el diagnóstico de una compresión medular. Es un método sensible, pero menos específico que las radiografías de columna.

Es útil contar con una imagen de la longitud total de la médula, obtenida por resonancia magnética. En 25% de los sujetos con compresión medular se identifican múltiples metástasis epidurales y su presencia influye en los planes terapéuticos. En las imágenes potenciadas en TI se obtiene un buen contraste entre la médula, el líquido cefalorraquídeo y las lesiones extradurales. Gracias a su sensibilidad para demostrar la sustitución de la médula ósea por el tumor,

la MRI permite comprobar qué partes de una vértebra están afectadas por el tumor. Estas imágenes también permiten ver las masas extradurales intrarráquídeas que comprimen la médula. Las imágenes potenciadas en T2 son más útiles para demostrar las lesiones intramedulares. La MRI con contraste de gadolinio puede ayudar a caracterizar y delimitar los tumores intramedulares. En estudios comparativos se ha comprobado que la MRI es tan buena o mejor que la mielografía combinada con una CT posmielografía para diagnosticar las metástasis epidurales acompañadas de compresión medular. La mielografía debe reservarse para cuando no se obtienen buenas MRI o no puede realizarse una MRI inmediatamente. La CT combinada con la mielografía aumenta la detección de pequeñas zonas de destrucción espinal.

En los pacientes con compresión de la médula espinal y un tumor primario desconocido, unas técnicas complementarias sencillas, como la radiografía de tórax, la mamografía, la titulación del antígeno prostático específico y una CT abdominal, suelen descubrir la neoplasia causal.

## 1 COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

El tratamiento de los pacientes con compresión de la médula espinal tiene como finalidad aliviar el dolor y recuperar la función neurológica (fig. 270-2).

El tratamiento inicial más apropiado suele ser la radioterapia más glucocorticoides. Hasta un 75% de los pacientes tratados con ambos recursos cuando todavía pueden caminar conservará la ambulación, mientras que sólo un 10% de quienes ya están parapléjicos volverá a caminar. Las indicaciones para operar son: una causa desconocida, el fracaso de la radioterapia, un tumor radiorresistente (p. ej., melanoma o carcinoma renal), una fractura/luxación patológica, y los síntomas neurológicos que evolucionan rápidamente. La laminectomía se lleva a cabo para el diagnóstico histológico y para resecar los depósitos epidurales situados en la parte posterior cuando no están afectados los cuerpos vertebrales. Dado que la mayor parte de los casos de compresión epidural de la médula espinal se deben a enfermedades extradurales anteriores o anterolaterales, la resección de la parte anterior del cuerpo vertebral junto con el tumor, seguida de estabilización de la columna, ha permitido lograr resultados satisfactorios. Un estudio aleatorizado demostró que los pacientes que se sometían a una operación seguida de radioterapia (en un término de 14 días) retenían la capacidad para ambular por un período significativamente más prolongado que los tratados con radioterapia sola. Los enfermos tratados mediante intervención quirúrgica también conservaron la continencia y la función neurológica por un período significativamente más prolongado que los sujetos del grupo que recibió radioterapia. La duración de la supervivencia no tuvo significancia diferente en los dos grupos, si bien hubo una tendencia hacia una sobrevida más prolongada en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico. Se criticó en cierto grado el estudio por los resultados más desfavorables que los esperados en los individuos que no se sometieron a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, se habrá de valorar esta última modalidad de tratamiento. La radioterapia estándar es útil después de la intervención quirúrgica. La quimioterapia puede ser eficaz en pacientes con tumores quimiosensibles que han sido irradiados antes en la misma región y que no son aptos para la cirugía. Los varones con cáncer de próstata que terminan por mostrar compresión medular han estado recibiendo hormonoterapia; sin embargo, en quienes no se ha usado se combina la privación androgénica con cirugía y radioterapia.

Las personas con tumores metastásicos en las vértebras se benefician a veces de la vertebroplastia percutánea, y de la inyección de cemento acrílico en la vértebra que se ha hundido, para estabilizar la fractura. La paliación del dolor es frecuente y se han observado efectos antitumorales locales. La fuga del cemento puede originar síntomas en cerca de 10% de los pacientes.

La histología del tumor es un factor importante tanto para la recuperación como para la supervivencia. Un comienzo rápido y un avance acelerado son signos de mal pronóstico.

## HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Alrededor de 25% de los pacientes con cáncer mueren por metástasis intracraneales. Los tumores malignos que más veces metastatizan en el cerebro son los cánceres de pulmón y mama, y el melanoma. Las metástasis cerebrales se dan ante todo cuando el proceso tumoral está diseminado y es frecuente que causen síntomas importantes, incapacidad y la muerte precoz. La presentación inicial de las metástasis cerebrales de un cáncer primario previamente desconocido es común. El cáncer pulmonar con mucha frecuencia es el tumor maligno primario. La tomografía computadoraizada del tórax y la resonancia magnética nuclear del cerebro como estudios diagnósticos iniciales permiten identificar un sitio de biopsia en la mayoría de los pacientes.

Los signos y los síntomas de las metástasis cerebrales son similares a los de otras lesiones expansivas intracraneales: cefalalgia, náusea, vómito, cambios conductuales, convulsiones y trastornos neurológicos locales progresivos. En ocasiones, el comienzo es brusco, semejante a un ictus, con aparición

repentina de cefalalгas, n谩usea, v贸mito y signos de d腐ito neurolgico. Este cuadro cl铆nico suele deberse a las hemorragias en el interior de las metастasis. El melanoma, los tumores de c锚ulas germinales y el c锚er de ri锚on son los que tienen una incidencia particularmente alta de hemorragia intracranal. La masa tumoral y el edema circundante pueden obstruir la circulaci锚n del l铆quido cefalorraquideo y producir hidrocefalia. Los pacientes con hipertensi锚n intracranal pueden tener edema de papila, con trastornos visuales y rigidez de nuca. Conforme la tumoraci锚n se agranda, el tejido cerebral se desplaza a trav茅s de las aberturas craneales fijas, produciendo diversos s锚ndromes de herniaci锚n.

La CT y la MRI son igualmente valiosas para diagnosticar las metاستasis cerebrales. Como t茅cnica de detecci锚n selectiva debe emplearse la CT con contraste. La CT puede mostrar las metاستasis cerebrales bajo la forma de m锚ltiples lesiones que captan medio de contraste, de tama锚o variable, rodeadas por zonas de baja densidad que corresponden a edema. Si hay una sola lesi锚n o si no hay metاستasis visibles en la CT realizada con contraste, debe realizarse una MRI cerebral. La MRI realizada con gadolinio es m锚s sensible que la CT para descubrir lesiones peque锚as, en particular del tronco encef谩lico o del cerebelo.

Se ha comunicado la hipertensi锚n intracranal consecutiva al tratamiento con tretinoina.

## 0 HIPERTENSI锚N INTRACRANEAL

Si existen signos y s锚ntomas de herniaci锚n cerebral (en particular cefalalгa, somnolencia y edema de papila), se debe intubar al paciente, mantenerlo en hiperventilaci锚n con una P<sub>O<sub>2</sub></sub> de 25 a 30 mmHg y administrarle un gooteo de manitol (1 a 1.5 g/kg) cada 6 h. La dexametasona es el mejor tratamiento inicial en todos los pacientes con s锚ntomas de metاستasis cerebrales (vease antes en el presente capitulo). Cuando existen muchas lesiones, el paciente debe someterse a radiaci锚n cerebral total. A los pacientes con una sola metاستasis cuyo proceso tumoral extracranal est谩 controlado se les puede extirpar quirurgicamente la masa tumoral intracerebral y a continuaci锚n aplicar radioterapia holocraneal, en particular si tienen menos de 60 a锚os. Los tumores radioresistentes, si es posible, deben ser extirpados. La radiocirugia estereot谩ctica es un tratamiento eficaz para las lesiones inaccesibles o recurrentes. Con un bistro de rayos gamma o con un acelerador lineal, m锚ltiples haces peque锚os y bien colimados de radiaci锚n ionizante destruyen las lesiones vistas con la MRI. Algunos pacientes con hipertensi锚n intracranal vinculada a hidrocefalia pueden mejorar con la colocaci锚n de una derivaci锚n. Si el deterioro neurolgico no se corrige con medidas m锚dicas, quiz谩 se deba efectuar ventriculotomia, para desviar el l铆quido cefalorraquideo (LCR), o craneotomia, para extraer tumores o hematomas.

## MENINGITIS NEOPLASICA

La afecci锚n de las leptomeninges por el tumor es una complicaci锚n tanto de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), como de las metاستasis en el mismo. Se estima una frecuencia de 3 a 8% de los pacientes con c锚er. Las causas m锚s comunes son melanoma, c锚er de mama y pulmonar, linfoma (incluido el relacionado con SIDA) y leucemia aguda. Las metاستasis sincr锚nicas al par锚quima cerebral se ponen de manifiesto en 11 a 31% de los pacientes con meningitis neopl谩stica.

Es frecuente que los pacientes acudan con signos y s锚ntomas neurolgicos multifocales, como cefalalгa, alteraciones de la marcha, trastornos mentales, n谩usea, v贸mito, convulsiones, dolor de espalda o radicular, y debilidad de las extremidades. Los signos cut谩neos comprenden par脿lisis de los pares craneales, debilidad de las extremidades, parestesia y disminuci锚n de los reflejos osteotendinosos.

El diagnstico se realiza demostrando la presencia de c锚ulas malignas en el l铆quido cefalorraquideo (LCR); sin embargo, hasta 40% de los pacientes puede tener negativos falsos en la citologa del LCR. Casi siempre existe una mayor concentraci锚n de proteinas en el LCR (con excepci锚n de la leucemia de c锚ulas T del adulto vinculada a virus linfotropico de c锚ulas T humanas tipo 1 [*human T-cell lymphotropic virus 1, HTLV-1*]). En los pacientes con signos y s锚ntomas neurolgicos congruentes con una meningitis neopl谩stica con citologa del LCR negativa, pero aumento de la concentraci锚n de proteinas en el LCR, se debe repetir la citologa hasta tres veces antes de excluir el diagnstico. Entre los signos de la MRI que se艖lan meningitis neopl谩stica est谩n la intensificaci锚n de la imagen de las leptomeninges, del plano subependimario, de la duramadre o de los pares craneales, lesiones cerebrales superficiales e hidrocefalia comunicante. Un componente necesario de la evaluaci锚n de la meningitis neopl谩stica no leucemica es el estudio de la m锚edula espinal por resonancia magnética, porque cerca de 20% de los enfermos tienen anomalidades medulares, como serian nodulos intradurales con mayor contraste, que constituyen un signo diagnstico de la afecci锚n de la leptomeninges. Las lesiones de la cola de caballo son frecuentes, pero en cualquier punto pueden

surgir lesiones en el conducto raquideo. Los estudios de flujo de LCR con radionuclides son anormales hasta en 70% de sujetos con trastornos como meningitis neopl谩stica; obstrucci锚n del infundibulo ventricular; flujo anormal en el conducto raquideo o disminuci锚n de la corriente en las convexidades de los hemisferios cerebrales, y pueden afectar la distribuci锚n de quimioterap閍ticos intrarraquideos, con lo cual disminuye la eficacia de los mismos o aumentan sus reacciones t锚xicas. La radioterapia puede corregir las anomalidades del flujo de LCR antes de utilizar la quimioterapia intrarraquidea. La meningitis neopl谩stica tambi锚n desencadena hipertensi锚n intracranal e hidrocefalia. La inserci锚n de una derivaci锚n ventriculoperitoneal efectivamente permite atenuar los s锚ntomas en estos pacientes.

La aparici锚n de meningitis neopl谩stica se produce habitualmente con un c锚er descontrolado fuera del SNC y de esta forma el pronostico es malo (mediana de supervivencia de 10 a 12 semanas). No obstante, el tratamiento de la meningitis neopl谩stica puede tener éxito para aliviar los s锚ntomas y determinar su extensi锚n por el sistema nervioso central.

## 0 MENINGITIS NEOPLASICA

Se administra quimioterapia intratecal, por lo general metotrexato, citarabina o tiotepa, a trav茅s de punci锚n lumbar o de un depósito o reservorio intraventricular (de Omaya), tres veces por semana hasta que el l铆quido cefalorraquideo quede sin c锚ulas malignas. Despu茅s se administran las inyecciones dos veces por semana durante un mes y, m谩s tarde, una vez a la semana durante un mes. Un preparado de liberaci锚n retardada de citarabina (Depocytex) posee una vida media m谩s prolongada y es m谩s eficaz que los preparados habituales. De los tumores s铆ldos, el que mejor responde al tratamiento es el c锚er de mama. Los pacientes con meningitis neopl谩stica por una leucemia aguda o un linfoma pueden curarse de su enfermedad del SNC si es posible eliminar la enfermedad general.

## CONVULSIONES

Las convulsiones de los pacientes con c-anchor pueden deberse al propio tumor, a trastornos metabolicos, a lesiones por radiaci锚n, a infartos cerebrales, a encefalopatias relacionadas con la quimioterapia o a infecciones del sistema nervioso central. La aparici锚n de metاستasis en el sistema nervioso central es la causa m锚s frecuente de convulsiones en los pacientes con c-anchor. Sin embargo, las convulsiones se observan con mayor frecuencia en el caso de los tumores encef醠icos primarios que en el de lesiones metast醠icas en el enc脢falo. En 6 a 29% de los pacientes las convulsiones son el primer s锚ntoma de una metاستasis cerebral. Alrededor de 10% de los pacientes con metاستasis intracraeales acaban teniendo convulsiones. La existencia de lesiones frontales guarda relaci锚n con la aparici锚n temprana de convulsiones, y si hay s锚ntomas de lesi锚n hemisf茅rica, el riesgo de convulsiones aumenta. Tanto las convulsiones tempranas como las tardivas son poco frecuentes en los pacientes con lesiones primarias de la fosa posterior. Tambi锚n son frecuentes las convulsiones en los pacientes con las metاستasis intracraeales del melanoma. Los f锚rmacos citotoxicos, como el etoposido, el busulf谩n y el clorambucilo muy rara vez producen convulsiones.

## 0 CONVULSIONES

Los pacientes cuyas convulsiones se deben a metاستasis del sistema nervioso central comprobadas deben tratarse con fenilhidantoina, un f锚rmaco anticonvulsivo. No es recomendable la administraci锚n profil醫ica de anticonvulsivos, salvo que exista alto riesgo de convulsiones tardivas (melanoma primario, metاستasis hemorr醠gicas o pr谩ctica de radiocirugia). En los pacientes de ese tipo habrá que cuantificar con gran frecuencia los niveles s閞icos de fenilhidantoina y ajustar sus dosis con arreglo a los niveles detectados. La fenilhidantoina induce el metabolismo de la dexametasona en el h锚go y acorta su semivida, en tanto que la dexametasona puede disminuir los niveles de la fenilhidantoina. La mayor parte de los medicamentos antiepilepticos inducen a la actividad de CYP450, lo cual altera el metabolismo de los agentes antineopl谩sticos, como irinotecan, taxanos y etoposido, lo mismo que los agentes dirigidos a mol閂culas espec韋icas como imatinib, gefitinib y tipifarnib.

## LEUCOCITOESTASIS PULMONAR E INTRACEREBRAL

La hiperleucocitosis y el s锚ndrome de leucoestasis con el vinculado constituyen complicaciones que pueden ser fatales de la leucemia aguda (en particular la mieloide) y aparecen cuando el n锚mero de blastos perif閐ricos excede 100 000 c锚ulas/ml. La frecuencia de hiperleucocitosis es de 5 a 13% en la leucemia mielogena aguda (*acute myelogenous leukemia, AML*) y de 10 a 30% en la leucemia linfoides aguda; sin embargo, la leucoestasis es rara en la leucemia linfoides. Cuando el n锚mero de blastos es muy grande aumenta la viscosidad de la

sangre, se reduce el flujo sanguíneo por la acumulación de células tumorales, y las células leucémicas mieloides primitivas pueden atravesar el endotelio y causar hemorragia. El encéfalo y los pulmones son los órganos más afectados. Los individuos con leucoestasis encefálica pueden mostrar estupor, cefalalgia, mareos, acúfenos, perturbaciones visuales, ataxia, confusión, coma y muerte repentina. La aplicación de 600 cGy de radiación integral al encéfalo protege a veces de tal complicación, y después puede emprenderse pronto la terapéutica antileucémica. El cuadro inicial de la leucoestasis pulmonar puede incluir dificultad para la respiración (disnea) e hipoxemia, y evolucionar hasta la insuficiencia respiratoria. Los signos en la radiografía de tórax pueden resultar normales, pero por lo común denotan la presencia de infiltrados intersticiales o alveolares. Los resultados de los gases en sangre arterial habrán de interpretarse con precaución. El consumo rápido de oxígeno plasmático por el número tan aumentado de leucocitos puede ocasionar una tensión de oxígeno arterial falsamente baja. La oximetría de pulso es el método más exacto para valorar la oxigenación en los pacientes con hiperleucocitosis. La leucoférésis puede resultar útil para disminuir el número de blastos circulantes. El tratamiento de la leucemia puede originar hemorragia pulmonar por lisis de los blastos en el pulmón, lo que se denomina *neumopatía por lisis de células leucémicas*. La merma del volumen intravascular y las transfusiones innecesarias pueden aumentar la viscosidad hemática y empeorar el síndrome de leucoestasis. Este estado no es una característica de la leucocitosis que acompaña a la leucemia linfocítica o mieloide crónica.

Cuando la leucemia promielocítica aguda se trata con agentes diferenciadores como tretinoína y trióxido de arsénico, puede ocurrir leucoestasis cerebral o pulmonar a medida que las células tumorales se diferencian en neutrófilos maduros. Esta complicación en gran parte se evita mediante el empleo de quimioterapia citotóxica junto con los agentes diferenciadores.

#### HEMOPTISIS

La hemoptisis puede deberse a procesos que no son malignos, pero el cáncer de pulmón explica una alta proporción de casos. Hasta 20% de los pacientes con cáncer de pulmón tiene hemoptisis en algún momento de su evolución. Las metástasis endobronquiales de tumores carcinoides, de mama, colon, cáncer de riñón y melanoma pueden provocar también hemoptisis. Es difícil evaluar a veces la magnitud de la hemorragia. Se define como hemoptisis masiva la expulsión de más de 600 ml en 24 h. Sin embargo, toda hemoptisis habrá de considerarse masiva si pone en riesgo la vida del paciente. Cuando ocurre dificultad respiratoria se tratará de manera urgente la hemoptisis. Las prioridades iniciales estriban en mantener la vía respiratoria permeable, optimizar la oxigenación y estabilizar el estado hemodinámico. A menudo los pacientes pueden señalar si está ocurriendo la hemorragia. Se les colocará por el lado de la hemorragia hacia abajo y se les administrará oxígeno complementario. Si persiste la hemorragia de gran volumen o resulta afectada la vía respiratoria, se intuba al paciente y se somete a una broncoscopia de urgencia. Si se descubre el punto de la hemorragia se debe someter al paciente a un tratamiento quirúrgico definitivo o tratar la lesión con láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (*neodymium:yttrium-aluminum-garnet*, Nd:YAG). Se prefiere la solución quirúrgica. En 75 a 90% de los pacientes la embolización de la arteria bronquial puede controlar la hemorragia aguda permitiendo abordar

el tratamiento quirúrgico definitivo con mayor seguridad. La embolización no seguida de cirugía definitiva tiene una tasa de recidiva hemorrágica en 20 a 50% de los pacientes. La hemoptisis recurrente suele mejorar con un segundo procedimiento de embolización. A veces ocurre un síndrome posterior a la embolización, que se caracteriza por dolor pleurítico, fiebre, disfagia y leucocitosis; dura cinco a siete días y muestra resolución con el tratamiento sintomático. Entre las complicaciones raras están la necrosis de la pared de bronquios o esófago, el infarto del miocardio y el de la médula espinal.

La hemorragia pulmonar, con o sin hemoptisis, en las neoplasias hematológicas a menudo se vincula con infecciones por hongos, en particular por especies de *Aspergillus*. Después de la resolución de la granulocitopenia, los infiltrados pulmonares de la aspergilosis pueden cavitarse y provocar hemoptisis masiva. Deben corregirse en lo posible la trombocitopenia y los defectos de la coagulación. Se recomienda la evaluación quirúrgica en sujetos con lesiones cavitarias por aspergilosis.

#### OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La obstrucción de las vías respiratorias consiste en un bloqueo de las mismas a nivel de los bronquios principales o por encima de éstos. Puede deberse al crecimiento intraluminal o a una compresión extrínseca de la vía aérea. La causa más común de obstrucción cancerosa de vías respiratorias altas es la invasión por un tumor primario vecino, muy a menudo cáncer pulmonar, al que le siguen en frecuencia los cánceres de esófago, tiroides y mediastino. Los tumores primarios extratorácicos como el de células renales, el de colon o el de mama, causan obstrucción de las vías mencionadas, por medio de metástasis endobronquiales, de ganglios mediastínicos o por ambos mecanismos. El cuadro inicial puede incluir disnea, hemoptisis, estridores, sibilancias, tos rebelde, neumonía posobstructiva o ronquera. En las radiografías de tórax por lo común se detectan lesiones obstructivas. La tomografía computadoraizada por lo regular aporta datos más detallados en cuanto a la extensión y magnitud del tumor. Se logra alivio temporal con oxígeno humidificado y frío, glucocorticoides y ventilación con una mezcla de helio y oxígeno (Heliox). Si la obstrucción está situada en sentido proximal a la laringe, se puede salvar la vida del paciente con una traqueostomía. En muchos casos de obstrucciones más distales, en particular lesiones intrínsecas que obstruyen de manera incompleta las vías respiratorias, se puede obtener alivio inmediato con broncoscopia y tratamiento con láser, terapéutica fotodinámica o colocación de endoprótesis (fig. 270-3). Sin embargo, estas vías también pueden tener mejor tránsito de aire con la radioterapia (aplicación de haz externo, o braquiterapia) aplicada junto con glucocorticoides. La compresión extrínseca sintomática puede ser paliada por la endoprótesis. Los sujetos con tumores primarios de vías respiratorias como el carcinoma escamoso, el tumor carcinoide, el carcinoma adenocarcinómico o el cáncer pulmonar no microcítico deben someterse a intervención quirúrgica.

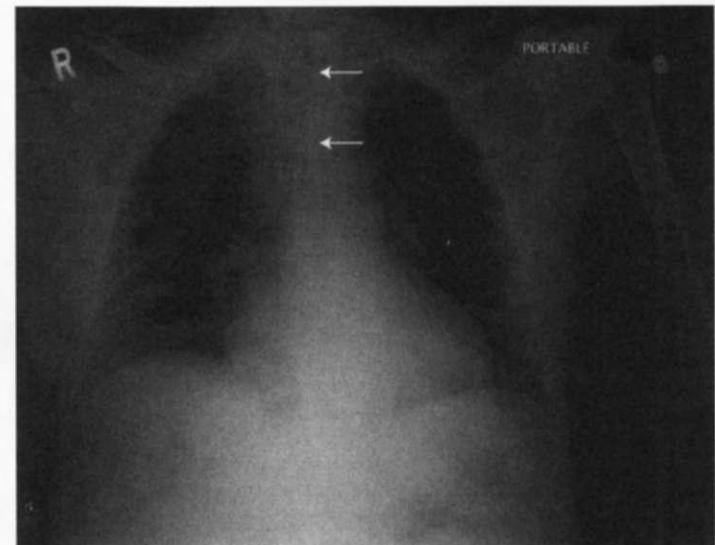
#### URGENCIAS METABÓLICAS

##### HIPERCALCIEMIA

La hipercalciemía es el síndrome paraneoplásico más común. Su patogenia y el tratamiento se exponen en forma completa en los capítulos 96 y 347.



**FIGURA 270-3. Obstrucción respiratoria.** A. CT de un hombre de 62 años de edad con obstrucción traqueal causada por carcinoma renal que muestra una masa paratraqueal A con invasión/obstrucción traqueal (flecha). B. Radiografía torácica del mismo paciente después de colocarle una endoprótesis (flechas).



## SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPPIADA DE HORMONA ANTIURÉTICA

La hiponatriemia es una anomalía frecuente de electrolitos en cancerosos y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH) es la causa más común de la disminución del sodio entre tales enfermos. El SIADH se expone en forma completa en los capítulos 96 y 334.

## ACIDOSIS LÁCTICA

Es una complicación metabólica poco frecuente y potencialmente letal del cáncer. La acidosis láctica vinculada a sepsis y a insuficiencia circulatoria es un fenómeno preterminal frecuente en muchas neoplasias malignas. Puede haber acidosis láctica sin hipoxemia en los pacientes con leucemias, linfomas o tumores sólidos. En muchos casos existe invasión extensa del hígado por el tumor. Las alteraciones de la función hepática pueden ser causa de la acumulación del lactato. Los individuos infectados de VIH están en mayor riesgo de presentar un linfoma agresivo; en estos casos surge a veces acidosis láctica, por la pronta proliferación del tumor o por las reacciones tóxicas de los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleoside. Los síntomas de acidosis láctica incluyen taquipnea, taquicardia, cambios del estado psíquico y hepatomegalia. La concentración sérica de ácido láctico puede alcanzar la cifra de 10 a 20 meq/L (90 a 180 mg/100 ml). El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente. El peligro de la acidosis láctica está en la acidosis, no en el lactato. Se debe añadir bicarbonato sódico si la acidosis es muy intensa o si la producción de hidrogeniones es muy rápida y no está controlada. El pronóstico es malo.

## HIPOGLUCEMIA

En ocasiones se observa hipoglucemia persistente en tumores que no son insulinomas pancreáticos. Se trata, en general, de tumores voluminosos, muchas veces de origen mesenquimatoso, o bien de hepatomas o tumores corticosuprarrenales. Los tumores mesenquimatosos suelen encontrarse en el retroperitoneo o en el tórax. En estos pacientes aparecen obnubilación, confusión mental y alteraciones conductuales durante el periodo de absorción precediendo, a veces, al diagnóstico del tumor. Los tumores mencionados a menudo secretan el factor de crecimiento tipo insulina II (*insulin-like growth factor II*, IGF-II), sintetizado de manera incompleta, hormona capaz de activar los receptores de insulina y originar hipoglucemia. Los tumores que secretan IGF-II grande procesado incompletamente se caracterizan por un incremento en el cociente IGF-II a IGF-I, supresión de las concentraciones de insulina y de péptido C y concentraciones inadecuadamente bajas de hormona del crecimiento e hidroxibutirato beta. Pocas veces la hipoglucemia es causada por la secreción de insulina por parte de un carcinoma diferente del de células insulares del páncreas. La aparición de una disfunción hepática por las metástasis hepáticas y el aumento del consumo de glucosa por el tumor pueden contribuir a la hipoglucemia. Si el tumor no puede extirparse, el tratamiento de la hipoglucemia en general es sintomático, con administración de glucosa, glucocorticoides o glucagon.

La hipoglucemia puede ser un artificio; la leucocitosis extrema de la leucemia, las enfermedades mieloproliferativas, las reacciones leucemoides y el tratamiento con factor estimulador de colonias pueden aumentar el consumo de glucosa en el tubo de análisis después de la extracción, lo que provoca una seudohipoglucemia.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En los pacientes con cáncer, la insuficiencia suprarrenal puede pasar inadvertida porque los síntomas, como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática, son inespecíficos y pueden atribuirse erróneamente al empeoramiento del cáncer o a su tratamiento. En los pacientes con cáncer puede aparecer insuficiencia suprarrenal primaria debida a la invasión de ambas glándulas por metástasis (del cáncer de pulmón, mama, colon, riñón o linfoma), a la extirpación de ambas glándulas, o a la necrosis hemorrágica de éstas, vinculada a sepsis o a tratamiento anticoagulante. Se observa menor síntesis de esteroides suprarrenales en los pacientes con cáncer tratados con mitotano, cetoconazol, aminoglutetimida o con el producto en fase de investigación denominado suramina, así como en los pacientes que reducen rápidamente las dosis de glucocorticoides. Rara vez, la invasión metastásica provoca insuficiencia suprarrenal como primera manifestación de una neoplasia oculta. En las necropsias de hasta 5% de los pacientes con cáncer se encuentran metástasis en la hipofisis o el hipotálamo, pero es raro que haya también insuficiencia suprarrenal secundaria. El acetato de megesterol, que se utiliza para combatir el cáncer y la caquexia vinculada con infección por VIH, puede suprimir los niveles plasmáticos de **Cortisol** y hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH). Los pacientes que lo reciben pueden presentar insuficien-

cia suprarrenal, e incluso los que tienen disfunción suprarrenal asintomática pueden tener una reserva deficiente de dicha glándula en caso de mostrar enfermedad muy grave. La radioterapia craneal de los tumores cerebrales en la infancia afecta al eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, y da por resultado insuficiencia suprarrenal secundaria.

La insuficiencia suprarrenal aguda es potencialmente fatal. Ante la sospecha de una crisis suprarrenal se debe emprender el tratamiento después de tomar una muestra de sangre para medir las concentraciones séricas de **Cortisol** y ACTH (cap. 336).

## URGENCIAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

### SÍNDROME DE LA LISIS TUMORAL

Se trata de una entidad clínica bien conocida que se caracteriza por diversas combinaciones de hiperuricemia, hipertotasemia, hiperfosfatemia, acidosis láctica y hipocalcemia, cuya causa reside en la destrucción de la tumoración formada por el gran número de células neoplásicas que están proliferando rápidamente. También es posible que se produzca acidosis. A menudo ocurre insuficiencia renal aguda.

El síndrome de lisis tumoral (*tumor lysis syndrome*, TLS) se relaciona a menudo con el tratamiento del linfoma de Burkitt, de la leucemia linfocítica aguda y de otros linfomas de alto grado de malignidad, pero también puede verse en las leucemias crónicas y, en contados casos, en los tumores sólidos. Este síndrome se ha visto en pacientes con leucemia linfocítica crónica tras el tratamiento con nucleósidos. El síndrome de lisis tumoral se ha observado con la administración de glucocorticoides, agentes hormonales como letrozol y tamoxifen, lo mismo que con anticuerpos monoclonales como el rituximab y gemtuzumab. El síndrome de la lisis tumoral suele aparecer durante la administración de la quimioterapia o poco tiempo después (uno a cinco días). Rara vez la necrosis espontánea de una neoplasia maligna produce este síndrome.

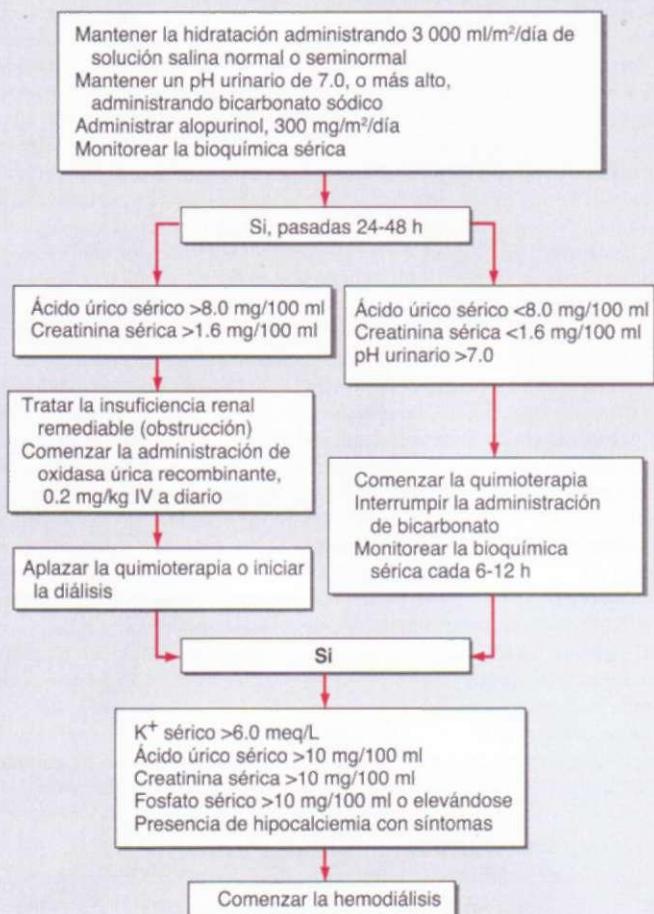
Durante la quimioterapia puede producirse hiperuricemia, ya que un tratamiento eficaz apresura la destrucción de las células malignas y da lugar a una elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico consecutivamente al recambio de los ácidos nucleicos. Debido a la acidez local del medio, el ácido úrico puede precipitar en los túbulos, la médula y los tubos colectores del riñón, provocando insuficiencia renal. La acidosis láctica y la deshidratación pueden favorecer la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales. La presencia de cristales de ácido úrico en la orina es una prueba sólida de la nefropatía por ácido úrico. El cociente entre el ácido úrico urinario y la creatinina urinaria es mayor de uno en los pacientes con nefropatía hiperuricémica aguda y menos de uno en los pacientes con insuficiencia renal debida a otras causas.

La hiperfosfatemia, que puede deberse a la liberación de las reservas de fosfatos intracelulares durante la lisis de las células tumorales, produce recíprocamente un descenso del calcio sérico, que da lugar a irritabilidad neuromuscular intensa y a tetania. El depósito de fosfato calcico en el riñón y la hiperfosfatemia pueden producir insuficiencia renal. El potasio es el principal catión intracelular y la destrucción masiva de las células malignas puede producir hipertotasemia. En los pacientes con insuficiencia renal, la hipertotasemia pronto puede poner en riesgo la vida, ya que es capaz de causar arritmias ventriculares y muerte súbita.

La posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral en los pacientes con linfoma de Burkitt depende de la carga tumoral y del estado de la función renal. La hiperuricemia y la actividad alta de deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH] > 1 500 U/L), dos factores que muestran paralelismo con la carga tumoral total, también guardan relación con el riesgo de aparición del síndrome de la lisis tumoral posterior al tratamiento. En los pacientes que corren ese riesgo, los estudios previos a la terapéutica deben incluir recuentos sanguíneos completos, datos de la bioquímica sanguínea y un análisis de orina. Unas cifras altas de leucocitos y plaquetas pueden elevar artificialmente los valores del potasio ("seudohipertotasemia") debido a la lisis de estas células después de extraer la sangre. En estos casos debe vigilarse el potasio plasmático en lugar del potasio sérico. En la seudohipertotasemia no existen alteraciones electrocardiográficas. En los pacientes con una función renal anormal en situación basal debe realizarse una exploración de los riñones y de la región retroperitoneal por ecografía, CT, o ambas técnicas, para descartar uropatía obstructiva. La diuresis debe vigilarse estrechamente.

### SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Los elementos más importantes en el tratamiento del síndrome son la identificación del riesgo y las medidas preventivas (fig. 270-4). Las medidas preventivas más frecuentes son la administración de allopurinol, la alcalinización de la orina y la hidratación inten-



**FIGURA 270-4. Representación algorítmica del tratamiento de los pacientes con riesgo alto de síndrome de la lisis tumoral.**

siva. El allopurinol intravenoso puede aplicarse a personas que no toleran el producto por vía oral. En algunos casos resulta imposible disminuir los valores de ácido úrico en grado suficiente con la estrategia preventiva corriente. En tales situaciones puede ser eficaz la rasburicasa (oxidasa de urato obtenida por bioingeniería). La oxidasa de urato no está presente en los primates, y en el ser humano cataliza la conversión del ácido úrico poco soluble hasta la forma de alantoina muy soluble. La rasburicasa actúa con rapidez, disminuyendo en cuestión de horas los valores de ácido úrico; sin embargo, puede originar reacciones de hipersensibilidad, como broncoespasmo, hipoxemia e hipotensión. Este fármaco está contraindicado en individuos con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato que no degradan el peróxido de hidrógeno, un producto terminal de la reacción de oxidasa de urato. A pesar de la profilaxis intensiva puede aparecer el síndrome de lisis tumoral, e insuficiencia renal oligúrica o anúrica. El médico tendrá gran cuidado de evitar que empeore la hipocalciemia sintomática por inducción de la alcalosis durante la venoclisis de soluciones de bicarbonato. La administración de este ácido también puede hacer que se precipite fosfato de calcio en la orina, que es menos soluble en el pH alcalino. Suele ser necesaria la diálisis y hay que pensar en emplearla desde el comienzo del trastorno. Se prefiere la hemodiálisis. La hemofiltración es una técnica escalonada y continua que elimina los productos secundarios y los líquidos celulares. El pronóstico es excelente y la función renal se recupera cuando el nivel de ácido úrico disminuye a 10 mg/100 ml o menos.

#### REACCIONES A LA INFUSIÓN DE ANTICUERPOS HUMANOS

La infusión inicial de anticuerpos humanos o humanizados (p. ej., rituximab, gemtuzumab, trastuzumab) provoca fiebre, escalofríos, náusea, astenia y cefalgia hasta en 50% de los pacientes tratados. En 1% de los pacientes ocurren broncoespasmo e hipotensión. La patogenia se atribuye a la activación de los procesos efectores inmunitarios (células y complemento). En presencia de unos niveles altos de células tumorales, pueden producirse también trombocitopenia, un descenso rápido de los niveles de células tumorales circulantes y un síndrome leve de lisis tumoral. Además, a veces se observan incrementos del nivel de enzimas hepáticas, del D-dímero, LDH y prolongación del tiempo de protrombina. El síndrome en cuestión depende de la liberación de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6. A menudo se evitan o suprimen los síntomas con difenhidramina y paracetamol.

Si aparecen se debe parar la infusión, reanudándola a 50% del ritmo inicial de infusión una vez que han cedido los síntomas.

#### SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO

Se ha descrito la aparición de un síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) y, con menos frecuencia, de púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) después de la administración de fármacos antineoplásicos. La mitomicina es, con mucho, el agente que con mayor frecuencia provoca este peculiar síndrome. También se ha descrito este síndrome en asociación con otros agentes quimioterapéuticos, en particular el cisplatino, la bleomicina y la gencitabina. Este proceso se ve con mayor frecuencia en los pacientes con carcinoma gástrico, colorrectal y de mama. En una serie, 35% de los pacientes no tenían manifestaciones del cáncer en el momento de aparecer este síndrome. También se ha publicado la aparición de HUS/TTP secundario como una complicación poco frecuente, pero en ocasiones letal, del trasplante de médula ósea.

El HUS suele comenzar cuatro a ocho semanas después de la última dosis de quimioterapia, pero no es raro que se descubra varios meses después. El HUS se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Otros síntomas y signos frecuentes al comienzo son: disnea, debilidad, fatiga, oliguria y púrpura. Es frecuente la aparición de hipertensión arterial y de edema de pulmón. Después de una transfusión de sangre pueden observarse hipertensión intensa, edema pulmonar y un empeoramiento rápido de la hemólisis y de la función renal. Las manifestaciones cardíacas son: arritmias auriculares, roce pericárdico y derrame pericárdico. En los pacientes tratados con bleomicina se ha descrito el fenómeno de Raynaud como parte de este síndrome.

Entre los datos de laboratorio destacan anemia intensa a moderada vinculada a la fragmentación de los eritrocitos y a múltiples esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Otros signos de hemólisis son: reticulocitosis, descenso de la haptoglobina en el plasma y valores altos de deshidrogenasa de lactato (LDH). La concentración de bilirrubina sérica suele resultar normal o ligeramente alta. La prueba de Coombs es negativa. El recuento leucocítico suele resultar normal y casi siempre hay trombocitopenia (<100 000/pL). La mayoría parte de los pacientes tiene un perfil de la coagulación normal, aunque en algunos se encuentran ligeros aumentos del tiempo de trombina y de los productos de degradación de la fibrina. La concentración de creatinina sérica está elevada al comienzo y sigue un perfil de empeoramiento subagudo en las semanas que siguen a la hiperozoemia inicial. En el análisis de orina hay hematuria, proteinuria y cilindros granulosos o hialinos; puede haber inmunocomplejos circulantes.

La lesión anatomopatológica básica parece consistir en el depósito de fibra en las paredes de los capilares y arteriolas, depósitos que son similares a los observados en el HUS debido a otras causas. Estas alteraciones de la microcirculación afectan principalmente a los riñones y es raro que aparezcan en otros órganos. Se desconoce la patogenia del HUS vinculado a la quimioterapia. Otras formas de HUS/TTP guardan relación con una disminución en el procesamiento del factor de von Willebrand por una proteasa denominada ADAMTS13.

La tasa de mortalidad es alta y la mayoría de los pacientes fallece en pocos meses. La plasmáferesis y el intercambio de plasma pueden normalizar las alteraciones hematológicas, pero la insuficiencia renal en la mayoría de los enfermos no mejora. El tratamiento más satisfactorio es la inmunoperfusión a través de una columna de proteína A estafilocócica. Alrededor de 50% de los pacientes tratados con inmunoperfusión responden con la desaparición de la trombocitopenia, la mejoría de la anemia y la estabilización de la función renal. Este tratamiento se tolera bien, aunque no está claro su mecanismo de acción.

#### NEUTROPEÑIA E INFECCIONES

Estas siguen siendo las complicaciones habituales más graves del tratamiento del cáncer. Se estudian en detalle en el capítulo 82.

#### INFILTRADOS PULMONARES

Los pacientes con cáncer en las radiografías de tórax pueden presentar disnea vinculada a infiltrados pulmonares difusos. Tales infiltrados suelen deberse al empeoramiento de la neoplasia subyacente, a los efectos tóxicos derivados del tratamiento, a las infecciones y a las enfermedades sin relación. La causa puede ser multifactorial, pero lo más frecuente es que sean secundarios al tratamiento. Se ha descrito infiltración pulmonar neoplásica en las leucemias, en los linfomas, en el cáncer de mama y en otros tumores sólidos. Los linfáticos pulmonares pueden afectarse difusamente por la neoplasia (carcinomatosis linfangítica pulmonar), dando lugar a un aumento de la trama intersticial en la radiografía de tórax. El paciente suele estar algo disneico al principio, pero en

un plazo de semanas surge rápidamente insuficiencia respiratoria. En algunos casos, la disnea precede a las alteraciones de la radiografía de tórax y conlleva tos sin expectoración. Este cuadro es característico de los tumores sólidos. En los pacientes con leucemia es frecuente una infiltración neoplásica microscópica difusa de distribución peribronquial y peribronquiolar, aunque puede ser asintomática. Sin embargo, algunos pacientes muestran infiltrados intersticiales difusos, un síndrome de bloqueo alveolocapilar y un cuadro de dificultad respiratoria. En estos casos, los síntomas pueden aliviarse con glucocorticoides, pero debe iniciarse inmediatamente la quimioterapia específica.

Algunos citotóxicos, como la bleomicina, el metotrexato, el busulfán y las nitrosoureas pueden causar lesiones pulmonares. Las manifestaciones más frecuentes son: neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. Algunos fármacos citotóxicos, como el metotrexato y la procarbazina, pueden producir una reacción de hipersensibilidad aguda. El arabinósido de citosina puede asociarse a un edema pulmonar no cardíogeno. Cuando se administran muchos fármacos citotóxicos, así como radioterapia, y hay lesiones pulmonares previas, los efectos tóxicos sobre el pulmón pueden ser más intensos. La administración de oxígeno puede acentuar los efectos nocivos de los fármacos y las lesiones por radiación. Los pacientes deben tratarse siempre con la fracción de oxígeno inspirado (*fraction of inspired oxygen, FIO<sub>2</sub>*) mínima suficiente para mantener la saturación de la hemoglobina.

Los síntomas pueden comenzar insidiosamente, con disnea, tos sin expectoración y taquicardia. Pueden detectarse estertores crepitantes en ambas bases, crepitantes al final de la inspiración, fiebre y cianosis. En la radiografía de tórax por lo general se observa un modelo intersticial y, a veces, intraalveolar, más intenso en las bases pulmonares y en ocasiones simétrico. Puede aparecer un pequeño derrame. Siempre hay hipoxemia con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Los glucocorticoides pueden ser útiles en los pacientes cuyos efectos tóxicos pulmonares se relacionan con la radioterapia o con la quimioterapia. El tratamiento, por lo demás, es de apoyo.

Los agentes dirigidos a moléculas diana específicas, imatinib, erlotinib y gefitinib son potentes inhibidores de las tirosincinasas. Estos medicamentos producen neumopatía intersticial. En el caso de gefitinib, la fibrosis persistente, el estado de desempeño deficiente y la radioterapia torácica previa constituyen factores de riesgo independientes; dicha complicación tiene una elevada tasa de mortalidad. En Japón, la frecuencia de neumopatía intersticial relacionada con el gefitinib fue de casi 4.5 por ciento.

La neumonitis por radioterapia o la fibrosis, o ambas a la vez, representan un efecto colateral relativamente frecuente de la radioterapia torácica. Puede ser aguda o crónica. La toxicidad pulmonar provocada por la radioterapia depende del volumen pulmonar radiado, la dosis por fracción y la dosis de radiación. Cuanto mayor sea el campo del pulmón sujeto a radioterapia, tanto mayor es el riesgo de neumonitis por radiación. Esta última suele presentarse desde dos hasta seis meses después de concluida la radioterapia. El cuadro clínico, cuya gravedad varía, comprende: disnea, tos con escasa expectoración, fiebre ligera y un infiltrado inicialmente borroso en la radiografía de tórax. Este infiltrado y la lesión hística por lo general se circunscriben al campo irradiado. En algunos casos, los pacientes presentan seguidamente un infiltrado alveolar irregular con broncogramas aéreos que pueden evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria aguda y que, a veces, es fatal. Para establecer el diagnóstico puede requerirse una biopsia pulmonar. Los infiltrados asintomáticos descubiertos casualmente después de la radioterapia no necesitan tratamiento. Sin embargo, debe administrarse prednisona a los pacientes con fiebre u otros síntomas. Las dosis se van reduciendo paulatinamente una vez que desaparece la neumonitis por radiación, ya que la interrupción súbita de los glucocorticoides puede causar una exacerbación del proceso. La fibrosis por radiación tardía puede aparecer años después de la radioterapia y viene marcada por la aparición de disnea de esfuerzo. Suele ser leve, pero puede empeorar hasta causar insuficiencia respiratoria crónica. El tratamiento es de apoyo.

La neumonitis clásica por radiación que origina la fibrosis pulmonar se debe a la producción local inducida por radiación de citocinas, como el factor transformador de crecimiento beta derivado de las plaquetas, el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante beta en el campo irradiado. En 10% de los pacientes se produce una neumonitis por radiación esporádica de mecanismo inmunitario; una alveolitis bilateral mediada por células T produce infiltrados fuera del campo de radiación. Esta forma de neumonitis por radiación suele resolverse sin secuelas.

La neumonía es un problema frecuente en los pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer. La neumonía bacteriana suele producir un infiltrado local en la radiografía de tórax. El tratamiento debe acomodarse al microorganismo causal. Cuando en un paciente con fiebre aparece un infiltrado intersticial difuso, el diagnóstico diferencial debe ser tan amplio, que incluya neumonía debida a infecciones por *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, adenovirus, virus del herpes simple, herpes zoster, virus sincitial respiratorio,

o la debida a patógenos intracelulares como *Mycoplasma* y *Legionella*; los efectos secundarios de los agentes citotóxicos o de la radioterapia; avance del tumor; neumonitis inespecífica, e infecciones por hongos. La detección de microorganismos patógenos oportunistas en las infecciones pulmonares todavía representa un desafío. Las herramientas diagnósticas incluyen radiografías torácicas, tomografía computadoraizada, broncoscopia con lavado broncoalveolar, citología con cepillo, biopsia transbronquial, aspiración con aguja fina y biopsia pulmonar abierta. Además del cultivo, la valoración de líquido de lavado broncoalveolar para detectar *P. carinii* mediante la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction, PCR*) y antígeno de *Aspergillus* mejora los resultados diagnósticos. Los pacientes con cáncer que tienen neutropenia y fiebre e infiltrados locales en la radiografía torácica habrán de tratarse al principio con antibióticos de amplio espectro como ceftazidima o imipenem. Un infiltrado focal nuevo o persistente que no responde a los antibióticos de amplio espectro se contrapondría al inicio del tratamiento antimicrobiano empírico. Cuando se presentan infiltrados bilaterales difusos en pacientes con neutropenia febril, se iniciarán los antibióticos de amplio espectro más trimetoprim-sulfametoxazol, con o sin eritromicina. Además, en algunas circunstancias se requiere un agente antivírico, por ejemplo en pacientes sometidos a alotrasplante de citoclasto hemopoietico. La administración empírica de trimetoprim-sulfametoxazol en los pacientes sin neutropenia, y esos mismos antibióticos más ceftazidima en los pacientes con neutropenia, cubren casi todos los procesos tratables (salvo el avance del tumor) y consiguen en total una supervivencia tan buena como la lograda con la estrategia basada en un lavado broncoalveolar o una biopsia pulmonar a cielo abierto. Si el paciente no mejora en cuatro días, la mejor opción es una biopsia de pulmón a cielo abierto. Cuando el paciente no es un buen candidato para la cirugía se puede realizar una broncoscopia y un lavado broncoalveolar.

En los pacientes afebriles con infiltrados pulmonares debe realizarse un diagnóstico diferencial con la insuficiencia cardiaca y las embolias pulmonares múltiples.

## ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

La *enterocolitis neutropénica* (tifritis) consiste en la inflamación y necrosis del ciego y del colon adyacente, un proceso que puede complicar el tratamiento de la leucemia aguda. Esta complicación también surge en sujetos con otras formas de cáncer tratados con taxanos, y en los que reciben dosis altas de quimioterápicos (fig. 270-5). El paciente presenta dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, a menudo con dolor de rebote, y una pared abdominal tensa y distendida, en un contexto de fiebre y neutropenia. Son frecuentes las diarreas líquidas (que frecuentemente contienen restos de mucosa) y la bacteriemia, y puede aparecer hemorragia. Las radiografías simples tienen poco valor diagnóstico en general; la CT puede mostrar un llamativo engrosamiento de la pared intestinal, ante todo del ciego, con edema de la pared. Los individuos cuya pared intestinal tiene más de 10 mm de espesor en el ecograma muestran mayor mortalidad. Sin embargo, el engrosamiento de la pared intestinal es significativamente más prominente en pacientes con colitis por *Clostridium difficile*. La neumatosis intestinal es un dato más específico, que se presenta únicamente en pacientes con enterocolitis neutropénica e isquemia. La afección combinada del intestino delgado y el intestino grueso sugiere un diagnóstico de enterocolitis neutropénica. El establecimiento rápido de un tratamiento con antibióticos de amplio espectro y la aspiración nasogástrica pueden vencer esta enfermedad. Debe considerarse la posibilidad de intervenir quirúrgicamente si no hay mejoría 24 h después de emprender antibioticoterapia. Si los signos abdominales circunscritos se extienden, el pronóstico es malo.

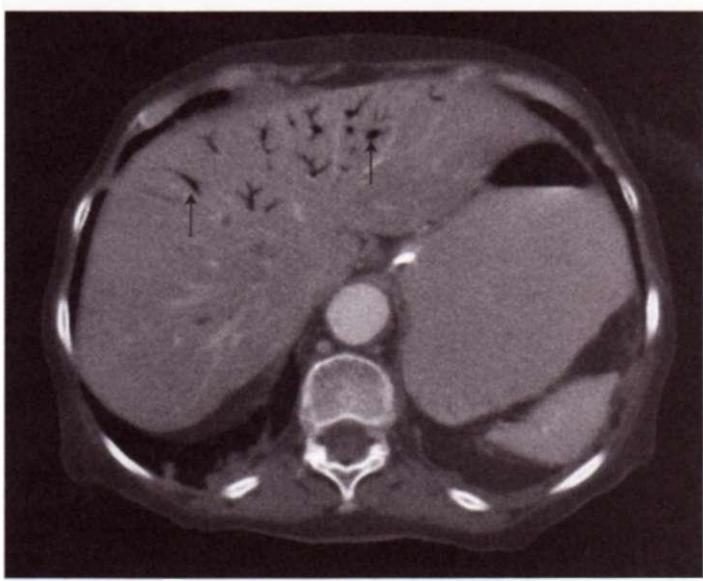
La frecuencia de la colitis por *C. difficile* está aumentando. Nuevas cepas de *C. difficile* producen unos 20 campos más de toxina A y B en comparación con las cepas previamente estudiadas. El riesgo de *C. difficile* también aumenta con la quimioterapia. Cuando no se puede descartar colitis seudomembranosa se añade un antibiótico eficaz contra *C. difficile*.

## CISTITIS HEMORRÁGICA

Este proceso puede aparecer en los pacientes tratados con ciclofosfamida o ifosfamida. Ambos fármacos, al metabolizarse, se convierten en acroleína, una sustancia química muy irritante que se elimina por la orina. Una exposición prolongada o unas concentraciones altas pueden causar irritación y hemorragias de la vejiga. Los síntomas consisten en hematuria macroscópica, polaquiuria, escozor, urgencia, incontinencia y nicturia. El mejor tratamiento es la prevención. Si se mantiene un flujo urinario alto, la exposición puede ser mínima. Además, 2-mercaptopetanosulfonato (mesna) desintoxica los metabolitos y puede inyectarse junto con los fármacos responsables. Por lo general, el mesna se administra tres veces el mismo día que la ifosfamida, en dosis



A



B

**FIGURA 270-5.** Estudios de tomografía computadoraizada abdominal en una mujer de 72 años con enterocolitis neutropénica consecutiva a quimioterapia. A. Puede verse aire en la vena mesentérica inferior (flecha) y en la pared intestinal con neumatosis intestinal. B. CT de la parte superior del abdomen que demuestra aire en la vena porta (flechas).

que equivalen cada una a 20% de la dosis total de ifosfamida. Si aparece cistitis hemorrágica puede ser suficiente mantener un flujo urinario alto, como medida de apoyo. Si el tratamiento conservador es ineficaz, la hemorragia se detiene casi siempre irrigando la vejiga con una solución de formalina de 0.37 a 0.74% durante 10 min. También es eficaz la N-acetilcisteína para irrigar la vejiga. Las prostaglandinas (carboprost) pueden inhibir la evolución. En casos extremos puede requerirse ligar las arterias hipogástricas, desviar la orina, o la cistectomía.

La cistitis hemorrágica también se observa en individuos que han recibido médula ósea en trasplante (*bone marrow transplantation, BMT*). En esos casos, la cistitis hemorrágica de comienzo temprano proviene de fármacos incluidos en el régimen terapéutico (como la ciclofosfamida), y la de comienzo tardío suele deberse al virus BKV de poliomielitis o al adenovirus de tipo 11. La carga de BKV en la orina por sí sola o en combinación con enfermedad aguda de injerto contra huésped se correlaciona con la aparición de cistitis hemorrágica. Los virus causales por lo común se detectan con métodos diagnósticos basados en la reacción en cadena de la polimerasa. Las medidas contra la cistitis hemorrágica vírica suelen ser de apoyo, e incluyen la mayor disminución posible de las dosis de inmunosupresores. No se utilizan antivíricos, a pesar de que se está probando el cidofovir.

#### REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A SUSTANCIAS ANTINEOPLÁSICAS

Muchos antineoplásicos producen reacción de hipersensibilidad (*hypersensitivity reaction, HSR*). Estas reacciones son imprevisibles y pueden ser potencialmente mortales. Casi todas ellas se presentan durante la administración parenteral de medicamentos, pero al cabo de algunas horas. Los agentes que con más frecuencia se relacionan con reacciones de hipersensibilidad son: taxanos; compuestos que contienen platino; asparaginasa; etopósido, y agentes biológicos como rituximab, bevacizumab, trastuzumab, gemtuzumab, cetuximab, así como alemtuzumab. Las reacciones de hipersensibilidad aguda a determinados medicamentos, como los taxanos, se presentan durante la administración de la primera o la segunda dosis. Las reacciones de hipersensibilidad por compuestos que contienen platino ocurren tras la administración prolongada. Las pruebas cutáneas permiten identificar a los pacientes con alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad después de la administración de carboplatino. El tratamiento preliminar con antagonistas de los receptores a la histamina H1 y H2 y glucocorticoides disminuye la frecuencia de la reacción de hipersensibilidad a los taxanos, en particular al paclitaxel. Pese al tratamiento medicamentoso preliminar, de todas formas se presentan las reacciones de hipersensibilidad. En estos casos puede intentarse la repetición del tratamiento con cuidado, pero se requiere el empleo de agentes alternativos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ALBANEJ J, BASELGA J: Systemic therapy emergencies. Semin Oncol 27:347, 2000
- COIFFIER B, RIOUFFOL C: Management of tumor lysis syndrome in adults. Expert Rev Anticancer Ther 7:233, 2007
- DAVIS MP et al: Modern management of cancer-related intestinal obstruction. Curr Oncol Rep 2:343, 2000
- GLEISSNER B et al: Neoplastic meningitis. Lancet Neurol 5:443, 2006
- GORNICK HL et al: Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. J Clin Oncol 23:5211, 2005
- GORSCHLUTER M et al: Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Hematol 75:1, 2005
- LOBLAW DA et al: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's neuro-oncology disease site group. J Clin Oncol 23:2028, 2005
- RICE TW et al: The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine 85:37, 2006
- RIPAMONTI C et al: Respiratory problems in advanced cancer. Support Care Cancer 10:204, 2002
- ZANOTTI KM et al: Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions; Drug Saf 24:767, 2001



## 271 Biología celular y molecular de los riñones

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

El riñón es uno de los órganos más diferenciados en el cuerpo. En su intersticio o en segmentos nefronales, vasos sanguíneos y capilares filtrantes, al concluir el desarrollo embrionario se pueden identificar unos 30 tipos celulares diferentes; esta diversidad de células modula procesos fisiológicos muy complejos. Las funciones endocrinas, la regulación de la presión arterial y la hemodinámica intraglomerular, el transporte de solutos y agua, el equilibrio acidobásico y la eliminación de metabolitos energéticos o de medicamentos, se realizan por mecanismos intrincados de respuesta renal. Todas las funciones anteriores dependen de la complejísima y maravillosa arquitectura nefronal que evolucionó conforme los organismos complejos abandonaron las aguas para vivir en la tierra.

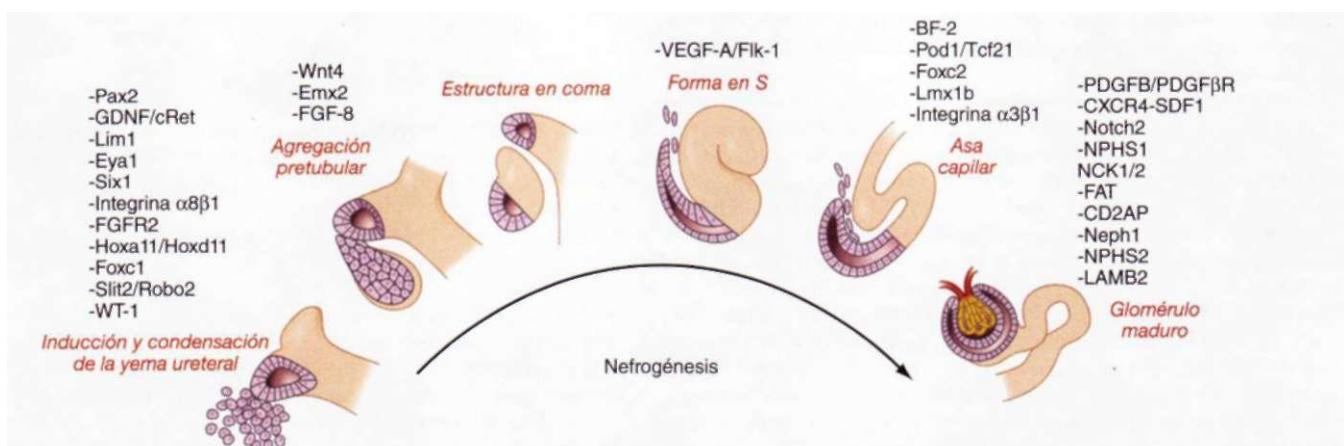
### DESARROLLO EMBRIONARIO

El riñón se desarrolla a partir del mesodermo intermedio, que está bajo el control seriado o "cronometrado" de un número cada vez mayor de genes que se describen en la figura 271-1. La transcripción de tales genes es guiada por estímulos morfogénicos gracias a los cuales las yemas ureterales penetran en el blastema metanéfrico, sitio en el que inducen a las células mesenquimatosas primarias para formar las nefronas de fase temprana. La inducción mencionada incluye muy diversas vías de señales complejas mediadas por c-Met y los factores de crecimiento de fibroblastos; transformador del crecimiento beta; neurotrópico derivado de células gliales; de crecimiento de hepatocitos y de crecimiento epitelial, y por la familia de proteínas Wnt. Las yemas ureterales provienen de los conductos néfricos posteriores y maduran y se transforman en conductos colectores que al final dan la imagen infundibuliforme a la pelvis renal y al uréter. El mesenquima inducido experimenta transiciones de mesenquima-epitelio hasta formar corpúsculos en coma en el extremo proximal de cada yema ureteral, que permiten la formación de las nefronas en formas de S, que se dividen y convergen con las células endoteliales penetrantes provenientes de los angioblastos en formación. Bajo la influencia del factor A del crecimiento del endotelio vascular las células penetrantes en cuestión forman capilares con las células mesangiales vecinas, que terminan por diferenciarse en un filtro

glomerular, para el agua y los solutos del plasma. Las yemas ureterales se ramifican y cada ramificación produce un conjunto nuevo de nefronas. El número de ramificaciones es el que al final rige el número total de nefronas en cada riñón. Los adultos que al nacer tuvieron peso normal tienen unos 900 000 glomérulos en cada riñón, y los adultos con bajo peso natal, 225 000, en promedio. En esta última situación, la incapacidad de completar las dos últimas rondas de ramificación hace que los riñones sean más pequeños y se agrave el peligro de hipertensión y enfermedades cardiovasculares en etapa ulterior de la vida.

Los glomérulos evolucionaron en la forma de complejos filtros capilares con endotelio perforado. Dentro de cada capilar existe una membrana basal cubierta por podocitos epiteliales; estos últimos están unidos por prolongaciones especiales podálicas y comparten una membrana de "poro hendido" con su vecino. La membrana en cuestión se forma por la interacción de las proteínas nefrina, anexina 4, CD2AP, FAT, ZO-1, P-cadherina, podocina y neph 1 a 3. Los capilares glomerulares asientan en una matriz mesangial recubierta por epitelios tubulares parietal y proximal que forman la cápsula de Bowman. Las células mesangiales provienen de una línea embrionaria congruente con las de las células arteriolares o yuxtaglomerulares y contienen fibras de actinomiosina contráctiles. Dichas células entran en contacto con las asas capilares glomerulares y la matriz las conserva en una estructura "condensada". Entre una y otra nefronas está el intersticio renal; dicha región forma el espacio funcional que rodea los glomérulos y sus túbulos descendentes, en la cual están células residentes y de "citodestinación" (pasajeras) como los fibroblastos, células dendríticas, linfocitos ocasionales y macrófagos llenos de lípidos. Los capilares corticales y medulares que descargan solutos y agua después de la recuperación tubular del filtrado glomerular también son parte de la trama intersticial y sirven como una red de tejido conectivo que apoya la arquitectura emblemática de los túbulos contorneados. La relación precisa de tales estructuras es el elemento que rige las características fisiológicas peculiares del riñón.

Cada nefrona se segmenta durante el desarrollo embrionario en varias zonas, como el túbulos proximal, las porciones ascendente y descendente del asa de Henle, la porción distal del túbulos y el conducto colector. Los segmentos tubulares clásicos mencionados tienen subsegmentos identificados por poseer epitelios muy especializados que se ocupan de funciones regionales. Todas las nefronas poseen los mismos componentes estructurales, pero se conocen dos tipos cuya estructura depende de su sitio dentro del riñón; la mayor parte están en la corteza y los glomérulos en las porciones media y exterior de tal capa; pocas están en plano yuxtamedular y los glomérulos en los límites de la corteza y la porción externa de la médula. Las nefronas corticales tienen asas de Henle cortas, en tanto que en las yuxtamedulares son largas. También



**FIGURA 271-1. Genes que controlan la nefrogénesis en riñones.** Se han identificado un número cada vez mayor de genes en diversas fases del desarrollo glomerulotubular en riñones de mamíferos. Los genes incluidos en esta figura han sido estudiados en ratones genéticamente modificados y su sitio corresponde a las fases clásicas del desarrollo de los riñones postulado por Saxen en 1987. GDNF, factor neutrófilo derivado de líneas de células gigantes (*giant cell line-derived neutrophilic factor*); FGFR2, receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (*fibroblast growth factor receptor 2*); WT-1, gen del tumor de Wilms

1 (*Wilms tumor gene 1*); FGF-8, factor del crecimiento fibroblástico 8 (*fibroblast growth factor 8*); VEGF-A/Flik-1, factor de crecimiento endotelial vascular A/cinasa de hígado fetal 1 (*vascular endothelial growth factor-Metal liver kinase-1*); PDGFB, factor de crecimiento derivado de plaquetas B (*platelet-derived growth factor B*); PDGFB, receptor PDGFB; SDF-1, factor derivado de estroma 1 (*stromal-derived factor 1*); NPHS1, nefrina (*nephrin*); NCK1/2, proteína de adaptador-NCK; CD2AP, proteína vinculada con CD2 (*CD2-associated protein*); NPHS2, podocina; LAMB2, laminina beta 2.

se advierten diferencias trascendentales en el riego sanguíneo. Los capilares peritubulares que rodean las nefronas corticales son "compartidos" con nefronas vecinas. A diferencia de ello, las nefronas yuxtaglomerulares utilizan capilares separados llamados *vasos rectos*. Las nefronas corticales se encargan de la mayor parte de la filtración glomerular, porque son las más numerosas y porque las arteriolas aferentes tienen mayor tamaño que las arteriolas eferentes respectivas. Las nefronas yuxtaglomerulares con asas más largas de Henle crean un gradiente hiperosmolar gracias al cual se genera orina concentrada. No se conoce en detalle la forma en que las "órdenes" recibidas durante el desarrollo especifican la diferenciación de estos epitelios peculiares, en diversos segmentos tubulares.

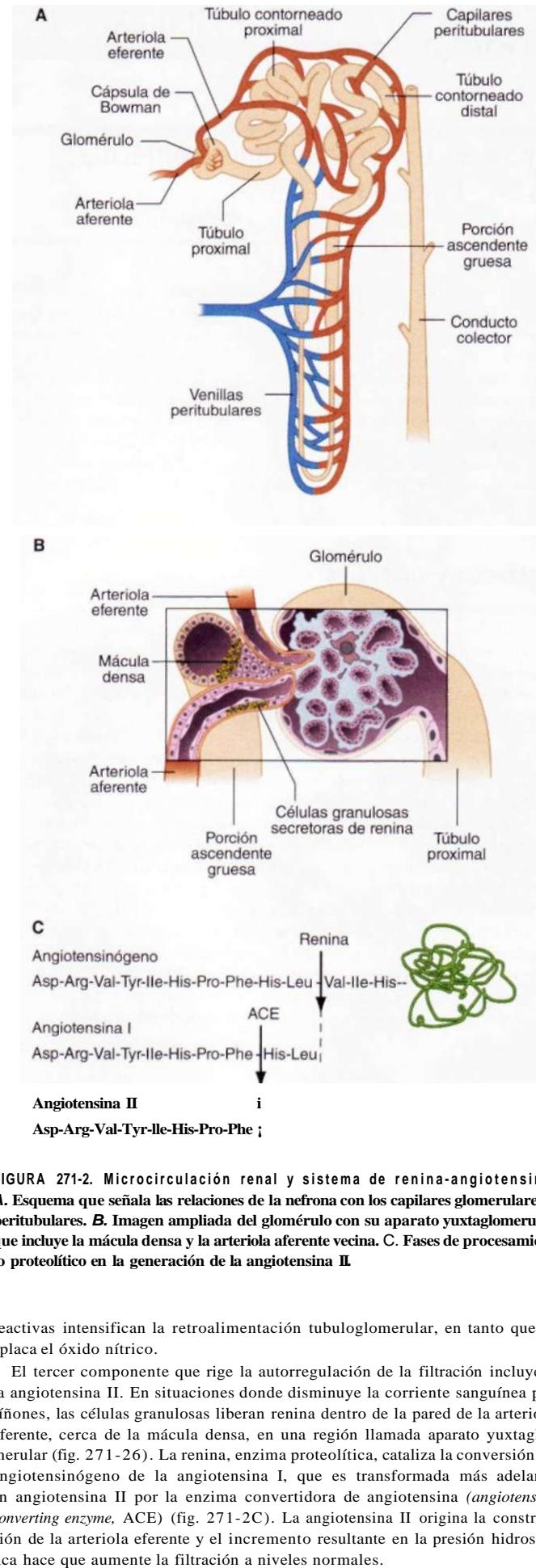
## FACTORES DETERMINANTES Y REGULACIÓN DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

La corriente sanguínea por riñones comprende en promedio 20% del gasto cardíaco, es decir, 1 000 ml/min. La sangre llega a cada nefrona a través de la arteriola aferente que conduce al capilar glomerular, sitio donde son filtrados grandes volúmenes de líquido y de solutos en la forma de líquido tubular. Los extremos distales de los capilares glomerulares coalescen para formar una arteriola eferente que conduce al primer segmento de la segunda red capilar (capilares peritubulares) que rodean los túbulos corticales (fig. 271-2A). Por todo lo comentado, la nefrona cortical posee dos lechos capilares dispuestos en serie y separados por la arteriola eferente que regula la presión hidrostática en ambos lechos. Los capilares peritubulares vacían su contenido en finas ramas venosas que coalescen hasta formar venas de mayor calibre que al final formarán la vena renal.

El gradiente de presión hidrostática a uno y otro lados de la pared del capilar glomerular constituye la fuerza impulsora primaria para la filtración en el glomérulo. La presión oncótica en el interior del capilar, regida por la concentración de proteínas plasmáticas no filtradas, supera parcialmente el gradiente de tensión hidrostática y se opone a la filtración. Conforme aumenta la presión oncótica a lo largo del capilar glomerular, la fuerza que impulsa la filtración llega a cero antes de alcanzar la arteriola eferente. En promedio, 20% de la corriente plasmática renal es filtrada en el espacio de Bowman y la razón entre la filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) y el flujo plasmático renal es el elemento que rige la fracción de filtración. Algunos factores, en su mayor parte hemodinámicos, contribuyen a la regulación de la filtración en situaciones fisiológicas.

La filtración glomerular es influída por la tensión dentro de la arteria renal, pero la relación en cuestión no es lineal dentro de los límites de las tensiones arteriales fisiológicas. La autorregulación de la filtración glomerular es el resultado de tres factores principales que modulan su tono arteriolar aferente o eferente: incluyen un reflejo vasorreactivo autónomo (miógeno) en la arteriola aferente, la retroalimentación tubuloglomerular y la vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por angiotensina II. El reflejo miógeno constituye la primera línea de defensa contra fluctuaciones en la corriente sanguínea renal. Los cambios repentinos de la tensión de riego renal desencadenan constrictión o dilatación refleja de la arteriola aferente en reacción al incremento o decremento de la tensión, respectivamente. El fenómeno mencionado protege al capilar glomerular de incrementos repentinos en la tensión sistólica.

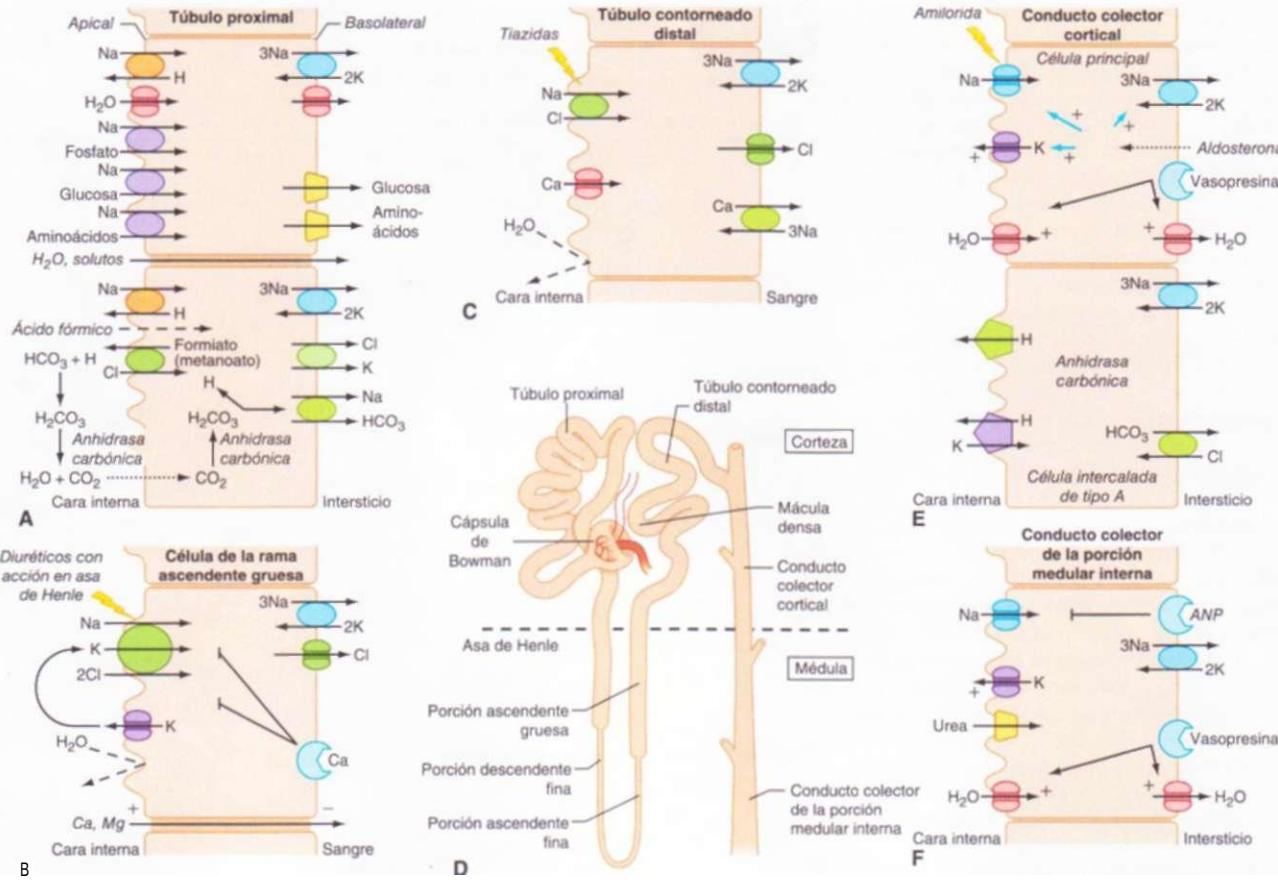
La retroalimentación tubuloglomerular cambia la velocidad de la filtración y el flujo tubular por constrictión o dilatación refleja de la arteriola aferente. La retroalimentación mencionada es mediada por células especializadas en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, llamada *mácula densa*, que actúan como sensores de la concentración de solutos y el flujo de líquido tubular. Cuando el flujo tubular es grande, que es un reflejo de la filtración inapropiadamente grande, se advierte una mayor llegada de solutos a la mácula densa (fig. 271-2B), lo que desencadena constrictión de la arteriola aferente y hace que se normalice la filtración glomerular. Un componente de la señal soluble a partir de la mácula densa es el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) liberado por las células durante el incremento de la resorción de cloruro de sodio. El ATP es metabolizado en el espacio extracelular por la ecto-5'-nucleotidasa hasta generar adenosina, constrictor potente de la arteriola aferente. También hay liberación directa de adenosina por parte de la mácula densa. En situaciones en que disminuye la filtración, la menor llegada de soluto a la mácula densa atenúa la respuesta tubuloglomerular y permite la dilatación de la arteriola aferente y que se normalice la filtración glomerular. Los diuréticos con acción en asa de Henle bloquean la retroalimentación tubuloglomerular al interferir en la resorción de cloruro de sodio por parte de las células de la mácula densa. La angiotensina II y especies de óxido nítrico



**FIGURA 271-2. Microcirculación renal y sistema de renina-angiotensina.** **A.** Esquema que señala las relaciones de la nefrona con los capilares glomerulares y peritubulares. **B.** Imagen ampliada del glomérulo con su aparato yuxtaglomerular que incluye la mácula densa y la arteriola aferente vecina. **C.** Fases de procesamiento proteolítico en la generación de la angiotensina II.

reactivas intensifican la retroalimentación tubuloglomerular, en tanto que la aplaca el óxido nítrico.

El tercer componente que rige la autorregulación de la filtración incluye a la angiotensina II. En situaciones donde disminuye la corriente sanguínea por riñones, las células granulosas liberan renina dentro de la pared de la arteriola aferente, cerca de la mácula densa, en una región llamada aparato yuxtaglomerular (fig. 271-2C). La renina, enzima proteolítica, cataliza la conversión de angiotensinógeno de la angiotensina I, que es transformada más adelante en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) (fig. 271-2C). La angiotensina II origina la constrictión de la arteriola eferente y el incremento resultante en la presión hidrostática hace que aumente la filtración a niveles normales.



**FIGURA 271-3.** Actividades de transporte de los principales segmentos de la nefrona. Se incluyen células representativas de los cinco grandes segmentos tubulares, de modo que el lado interior (membrana apical) está hacia el lado izquierdo y el lado intersticial (membrana basolateral) está hacia el lado derecho. **A.** Células tubulares proximales. **B.** Célula típica en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. **C.** Célula de túbulo contorneado distal. **D.** Aspecto general de toda la nefrona. **E.** Célula típica en el conducto colector cortical. **F.** Célula típica en el conducto colector de la porción interna de la médula. Los principales transportadores de membrana, conductos y bombas se señalan con flechas que indican

la dirección del desplazamiento de solutos o agua. En el caso de algunos fenómenos, los números antes del soluto señalan la estequiometría del transporte. Se han marcado los puntos destinatarios donde actúan los principales diuréticos. Las acciones de las hormonas se ilustran con flechas y signos positivos (+) respecto a efectos estimuladores y líneas con extremos perpendiculares, en el caso de fenómenos inhibidores. Las líneas depurativas señalan la difusión libre a través de membranas celulares. La línea de guiones indica impermeabilidad de las membranas celulares al agua, en la porción ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal. ANP, péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*).

## MECANISMOS DE TRANSPORTE POR TÚBULOS RENALES

Los túbulos renales están compuestos de epitelios muy diferenciados cuya morfología y funciones varían impresionantemente a lo largo de la nefrona (fig. 271-3). Las células que revisten los segmentos tubulares forman monocapas conectadas entre sí por una región especializada de las membranas laterales vecinas, llamada la *unión hermética* u ocluyente formadora de una barrera oclusiva que separa el interior del túbulo, de los espacios intersticiales que lo rodean. Dichas uniones especializadas también dividen la membrana celular en dominios delimitados: la membrana apical que está frente al interior del túbulo y la membrana basolateral que queda frente al intersticio. Tal separación física de las membranas permite a las células "asignar" de manera asimétrica proteínas y lípidos de membrana a diferentes regiones de la membrana. Gracias a tal característica se ha dicho que las células del epitelio renal están *polarizadas*. La asignación asimétrica de proteínas de membrana y en particular aquellas que median los procesos de transporte, constituye la maquinaria estructural para el desplazamiento direccional de líquido y solutos por parte de la nefrona.

## TRANSPORTE DE SOLUTOS POR EPITELIOS

Se conocen dos tipos de transporte epitelial. El desplazamiento de líquido y solutos en forma seriada a través de las membranas apical y basolateral de la célula (o viceversa), mediado por transportadores, conductos o bombas recibe el nombre de *transporte celular*. A diferencia de ello, el desplazamiento de líquidos y solutos por la vía angosta entre células vecinas recibe el nombre de *transporte paracelular*. Este último se produce a través de las uniones ocluyentes, lo cual denota que no son totalmente "herméticas". De este modo, algunas capas de células epiteliales permiten el transporte paracelular

robusto (*epitelio permeable*), en tanto que otras tienen uniones herméticas más eficaces (*epitelios ocluyentes*). Además, dado que la capacidad que tienen los iones de fluir por las vías paracelulares es el elemento que rige la resistencia eléctrica a través de la monocapa epitelial, también se conocen a los epitelios permeable e impermeable como epitelios de baja y alta resistencia, respectivamente. El túbulo proximal contiene epitelios permeables, en tanto que los segmentos distales de la nefrona como el conducto colector contienen los de tipo ocluyente o impermeable. Los epitelios permeables están perfectamente diseñados para la resorción de gran cantidad de líquido, en tanto que los ocluyentes permiten el control y la regulación más refinados del transporte.

## TRANSPORTE POR LA MEMBRANA

Las membranas celulares están compuestas de lípidos hidrófobos que repelen el agua y los solutos acuosos. El desplazamiento de solutos y agua a través de las membranas mencionadas es posible gracias a las clases definidas de proteínas integrales de membrana que incluyen conductos (canales, bombas y transportadores). Los componentes mencionados son los que median los tipos específicos de actividades de transporte, como serían el *activo* (bombas), el *pasivo* (conductos o canales), la *difusión facilitada* (transportadores) y el *transporte secundario activo* (cotransportadores). Los tipos celulares de la nefrona de mamíferos poseen combinaciones precisas de proteínas que desempeñan funciones de transporte específicas. El transporte activo necesita de la energía metabólica generada por la hidrólisis de ATP. Las clases de proteínas que median el transporte activo ("bombas") son las trifosfatas de adenosina (ATPasas) encargadas de la transposición de iones, que incluyen la ATPasa de sodio y potasio de amplísima distribución, las ATPasas de hidrogeniones y las ATPasas

**1744** de calcio. El transporte activo crea concentraciones de iones asimétricas a uno y otro lados de la membrana y así se desplazan ellos contra un gradiente químico. La energía potencial almacenada en un gradiente de concentración de un ion como el sodio se utiliza para impulsar al transporte por otros mecanismos (transporte secundario activo). Las bombas a menudo son *electrógenos*, es decir, crean una distribución asimétrica de cargas electrostáticas a uno y otro lados de la membrana, y de esta forma generan un voltaje o potencial de membrana. El desplazamiento de solutos a través de proteínas de la membrana por difusión simple recibe el nombre de transporte pasivo. Tal actividad es mediada por conductos (cañales) creados por proteínas de membrana selectivamente permeables y permite a los solutos y al agua pasar a través de la membrana, y para ello reciben el impulso de *gradientes de concentración favorables* o *potencial electroquímico*. En los riñones los ejemplos comprenden los conductos de agua (acuaporinas), los conductos de potasio, los de sodio epiteliales y los de cloro. La difusión facilitada es un tipo especializado de transporte pasivo mediado por transportadores simples llamado *portadores* o *uniportadores*. Por ejemplo, la familia de transportadores de hexosas (GLUT 1 a 13) media la captación de glucosa por parte de las células. Los transportadores mencionados son impulsados por el gradiente de concentración para la glucosa, que es máximo en los líquidos extracelulares y mínimo en el citoplasma, por su metabolismo rápido. Muchos transportadores funcionan al transponer dos o más iones/solutos concertadamente en la misma dirección (*simportadores* o *cotransportadores*) o en direcciones contrarias (*antiportadores* o *intercambiadores*) a través de la membrana celular. El desplazamiento de dos o más iones/solutos quizás no produzca un cambio neto en el equilibrio de cargas electrostáticas a través de la membrana (*electroneutros*) o alguna actividad de transporte pudiera alterar el equilibrio de las cargas (*electrógeno*). Algunos trastornos hereditarios en el transporte de solutos y agua por túbulos renales son consecuencia de mutaciones en los genes que codifican diversos conductos, proteínas transportadoras y sus reguladores (cuadro 271-1).

## PARTE 12

### Enfermedades de los riñones y vías urinarias

#### FUNCIONES DE SEGMENTOS DE LA NEFRONA

Cada segmento anatómico de la nefrona posee características peculiares y funciones especializadas que permiten el transporte selectivo de solutos y agua (fig. 271-3). El líquido tubular, por fenómenos seriados de resorción y excreción a lo largo de la neurona, es condicionado progresivamente hasta generar orina, para ser excretada. Es de máxima importancia conocer los principales mecanismos tubulares que explican el transporte de solutos y agua para entender la regulación hormonal de la función de los riñones y la manipulación farmacológica de la excreción por tales órganos.

#### TÚBULO PROXIMAL

El túbulo proximal es el encargado de la resorción de alrededor de 60% del cloruro de sodio y el agua filtrados, y también de 90% del bicarbonato filtrado y muchos nutrientes críticos como la glucosa y los aminoácidos; utiliza mecanismos de transporte celulares y paracelulares. La membrana apical de las células de dicha zona proximal tiene una mayor área de superficie para ocuparse de las funciones de resorción creadas por el enorme número de microvellosidades llamadas *borte en cepillo*, y las uniones ocluyentes relativamente permeables poseen la enorme capacidad de que ocurra resorción de líquidos.

#### TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE AFECTAN EL TRANSPORTE DE IONES Y SOLUTO POR TÚBULOS RENALES

Enfermedad o síndrome	Gen	OMIM*
<b>Trastornos que afectan el túbulo proximal</b>		
Acidosis tubular renal proximal	Cotransportador de bicarbonato de sodio ( <i>SLC4A4</i> , 4q21)	604278
Síndrome de Fanconi-Bickel	Cotransportador de glucosa 2 ( <i>SLC2A2</i> 3q26.1-q26.3)	227810
Glucosuria renal aislada	Cotransportador de glucosa y sodio ( <i>SLC5A2</i> , 16p1U)	233100
Cistinuria, tipo 1	Transportador de cistina, y aminoácidos dibásicos y neutros ( <i>SLC3A</i> , 2p16.3)	220100
Cistinuria diferente del tipo 1	Transportador de aminoácidos, subunidad ligera ( <i>SLC7A9</i> , 19q13.1)	600918
Intolerancia proteínica lisinúrica	Transportador de aminoácido ( <i>SLC7A7</i> , 4q11.2)	222700
Raquítismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia	Cotransportador de fosfato de sodio ( <i>SLC34A3</i> , 9q34)	241530
Hipouricemias renal	Intercambiador de urato-anión ( <i>SLC22A12</i> , 11 q13)	220150
Enfermedad de Dent	Conducto de cloruro, CIC-5 ( <i>CLCN5</i> , Xp 11.22)	300009
Nefrolitiasis recesiva ligada al X con insuficiencia renal	Conducto de cloruro, CIC-5 ( <i>CLCN5</i> , Xp 11.22)	310468
Raquítismo hipofosfatémico recesivo ligado al X	Conducto de cloruro, CIC-5 ( <i>CLCN5</i> , Xp 11.22)	307800
<b>Trastornos que afectan el asa de Henle</b>		
Síndrome de Bartter, tipo 1	Cotransportador de sodio, potasio-cloruro ( <i>SLC12A1</i> , 15ql5-q21)	241200
Síndrome de Bartter, tipo 2	Conducto de potasio, ROMK ( <i>KCNJ1</i> , 11q24)	601678
Síndrome de Bartter, tipo 3	Conducto de cloruro, CIC-Kb ( <i>CLCNKB</i> , lp36)	602023
Síndrome de Bartter con sordera neurosensorial	Subunidad accesoria del conducto de cloruro, baritina ( <i>BSND</i> , 1p31)	602522
Hipocalciemias autosómica dominante con síndrome similar al de Bartter	Receptor que capta calcio ( <i>CAS/Uq/i.3-q21</i> )	601199
Hipercalemia hipocalciúrica familiar	Receptor que capta calcio ( <i>CAS/2.3ql3.3-q21</i> )	145980
Hipomagnesiemia primaria	Claudina 16 o paracelina 1 ( <i>CLDN16oPCLN1</i> , 3q27)	248250
Pérdida renal aislada de magnesio	ATPasa, de sodio y potasio, subunidad y. ( <i>ATP1G1</i> , 11q23)	154020
Hipomagnesiemia primaria con hipercalemia secundaria	Receptor transitorio vinculado con mela-tatina conducto potencial catiónico 6 ( <i>TRPM6</i> , 9q22)	602014
<b>Trastornos que afectan al túbulo distal y al conducto colector</b>		
Síndrome de Gitelman	Cotransportador de sodio-cloruro ( <i>SLC12A3</i> , 16ql3)	263800
Seudoaldosteronismo (síndrome de Liddle)	Conducto beta de sodio epitelial y subunidades gamma ( <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i> , 16pl 3-pl 2)	177200
Seudohipoaldosteronismo recesivo de tipo 1	Conducto de sodio epitelial y subunidades alfa, beta y gamma ( <i>SCNN1A</i> , 12p13; <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i> , 16p13-p12)	264350
Seudohipoaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de hipertotassemia hipertensión de Gordon)	CinasasWNK-1, WNK-4 ( <i>WNK1</i> , 12p13; <i>WNK4</i> , 17q21-q22)	145260
Diabetes insípida nefrógena ligada al X	Receptor V2 de vasopresina ( <i>AVPR2</i> , Xq28)	304800
Diabetes insípida nefrógena (autosómica)	Conducto de agua, acuaporina 2 ( <i>AQP2</i> , 12ql3)	125800
Acidosis tubular renal distal, dominante autosómica	Intercambiador aniónico 1 ( <i>SLC4A1</i> , 17q21-q22)	179800
Acidosis tubular renal distal, recesiva autosómica	Intercambiador aniónico 1 ( <i>SLC4A1</i> , 17q21-q22)	602722
Acidosis tubular renal distal con sordera nerviosa	ATPasa protónica, subunidad fjl ( <i>ATP68</i> , 2cen-q13)	192132
Acidosis tubular renal distal con audición normal	ATPasa protónica, subunidad 116-kD ( <i>ATP6N1B</i> , 7q33-q34)	602722

\*Base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>).

Los solutos y el agua pasan por las uniones ocluyentes para penetrar en el espacio intercelular lateral, sitio en el que se efectúa la absorción por parte de capilares peritubulares. La resorción de agua por intercambio en el túbulos proximal es impulsada por la elevada presión oncótica y la pequeña presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares. Los ajustes fisiológicos en la filtración glomerular surgidos por el cambio del tono en la arteriola eferente originan modificaciones proporcionales en la resorción, fenómeno conocido como *equilibrio glomerulotubular*. Por ejemplo, la constricción de la arteriola eferente por acción de la angiotensina II intensificará la presión hidrostática capilar glomerular, pero disminuirá la presión en los capilares peritubulares. Al mismo tiempo, el aumento de la filtración glomerular y la fracción de filtración harán que aumente la presión oncótica cerca del extremo del capilar glomerular. Los cambios en cuestión, disminución de la presión hidrostática e incremento de la oncótica, harán que se intensifique la fuerza de impulso para la absorción de líquidos por los capilares peritubulares.

El transporte celular de muchos solutos por parte del túbulos proximal está acoplado al gradiente de concentración de sodio establecido por la actividad de la ATPasa basolateral de sodio y potasio (fig. 271-3A); este mecanismo de transporte activo conserva un gradiente de sodio "en pendiente" al mantener bajas sus concentraciones intracelulares. La resorción de solutos está acoplada al gradiente de sodio por acción de cotransportadores que dependen de dicho ion como Na<sup>+</sup>-glucosa y Na<sup>+</sup>-fosfato. Además de la vía paracelular, también se produce la resorción de agua por la vía celular, la cual es factible gracias a conductos de agua constitutivamente activos (acuaporina 1), que están en las membranas apical y basolateral. Además, es posible que el desplazamiento direccional de agua a través de las células tubulares proximales sea impulsado por pequeños *gradientes osmóticos* locales cercanos a las membranas plasmáticas, generados por la resorción de sodio por células.

Las células de la porción proximal del túbulos recuperan el bicarbonato por un mecanismo que depende de las anhidrasas carbónicas. El bicarbonato filtrado en primer lugar es "ajustado" o titulado por protones que llegan al interior, por intercambio de sodio e hidrógeno. El ácido carbónico resultante es metabolizado por la anhidrasa carbónica del borde en cepillo, hasta la forma de agua y bióxido de carbono. Como paso siguiente, el dióxido disuelto se difunde en el interior de la célula, en el cual es hidratado por acción de la enzima anhidrasa carbónica citoplasmática para formar de nuevo ácido carbónico. Por último, el ácido carbónico intracelular se disocia en protones libres y aniones de bicarbonato y el bicarbonato sale de la célula por el cotransportador basolateral de sodio y bicarbonato (Na<sup>+</sup>/HC0<sub>3</sub><sup>-</sup>). El proceso mencionado es saturable, con lo cual se produce la excreción de bicarbonato por riñones cuando los niveles plasmáticos rebasan los límites fisiológicos (24 a 26 meq/L). Para la alcalinización de la orina son útiles los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, un tipo de diurético débil, que bloquea la resorción de bicarbonato en el túbulos proximal.

El cloruro casi no se absorbe en el primer segmento del túbulos proximal y el incremento en la concentración del mismo se opone y equilibra la eliminación del anión bicarbonato desde el líquido tubular. En segmentos tubulares proximales, más adelante se inicia la resorción de cloruro por células por el intercambio apical del formiato (ácido fórmico) celular, correspondiente a concentraciones luminales mayores de cloruro. Una vez en el interior del túbulos, los aniones de ácido fórmico son titulados con base en el hidrogenión (suministrado por el intercambio de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>), hasta formar ácido fórmico neutro, que pasa por difusión pasiva a través de la membrana apical para volver al interior de la célula y que se disocia en un protón y es reciclado. La salida del cloruro en la porción basolateral es mediada por el cotransportador de potasio/cloruro.

La resorción de glucosa es casi completa en el extremo del túbulos proximal. El transporte celular de dicho carbohidrato es mediado por el cotransporte de sodio/glucosa apical acoplado por la difusión basolateral facilitada, por parte del transportador de glucosa. El proceso anterior es también saturable y ocasiona glucosuria si los niveles plasmáticos rebasan 180 a 200 mg/100 ml como surge en la diabetes mellitus no tratada.

El túbulos proximal posee transportadores específicos que secretan diversos ácidos orgánicos (aniones de carboxilato) y bases (predominantemente cationes amínicos primarios). Los aniones orgánicos transportados por tales sistemas incluyen ácido úrico (urato), aniones cetoácidos y algunos fármacos unidos a proteína no filtrados en el glomérulo (penicilinas, cefalosporinas y salicilatos).

El probenecid inhibe la secreción de aniones orgánicos por riñones y es útil clínicamente para incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos como la penicilina y el oseltamivir. Los cationes orgánicos secretados por el túbulos proximal comprenden diversos neurotransmisores amínicos biógenos (dopamina, acetilcolina, adrenalina, noradrenalina e histamina)

y creatinina. Algunos medicamentos como la cimetidina y el trimetoprim compiten con los compuestos endógenos por el transporte a través de vías de cationes orgánicos. Los fármacos en cuestión hacen que aumenten los niveles de creatinina sérica, pero dicho cambio no refleja modificaciones en la filtración glomerular.

El túbulos proximal, gracias a clases diferentes de sistemas de transporte dependientes o no de sodio, reabsorbe eficientemente aminoácidos. Los transportadores en cuestión muestran especificidad hacia grupos diferentes de aminoácidos. Por ejemplo, cistina, lisina, arginina y ornitina son transportadas por un sistema que incluye dos proteínas codificadas por los genes *SLC3A1* y *SLC7A9*. Las mutaciones en cualquiera de los dos genes disminuyen la resorción de dichos aminoácidos y originan la enfermedad llamada cistinuria. El túbulos proximal capta las hormonas péptidas como la insulina y la hormona de crecimiento, la p<sub>2</sub>-microglobulina y otras proteínas pequeñas gracias a un proceso de endocitosis absorbiva y son degradadas en las vesículas endocíticas acidificadas o los lisosomas. La acidificación de dichas vesículas depende de una "bomba de protones" (ATPasa de H<sup>+</sup> en vacuola) y un conducto de cloruro.

La menor acidificación de las vesículas endocíticas por acción de mutaciones en el gen del conducto de cloruro (*CLCN5*) origina la expulsión de proteínas de bajo peso molecular (proteinuria) en la enfermedad de Dent. La amoniogénesis renal a partir de glutamina en el túbulos proximal actúa como un amortiguador importante de líquido tubular para asegurar la excreción del ion H<sup>+</sup> secretado, en la forma de NH<sub>3</sub><sup>+</sup> por el conducto colector. Los niveles celulares de potasio modulan en forma inversa la amoniogénesis, y en el marco del mayor nivel de potasio sérico por el hipoaldosteronismo, la disminución de la amoniogénesis facilita la aparición de acidosis tubular renal de tipo IV.

### ASA DE HENLE

Está compuesta de tres segmentos importantes: rama fina descendente, rama fina ascendente y rama gruesa ascendente. Las tres divisiones se basan en la morfología celular y su situación anatómica, pero guardan correlación precisa con la especialización de sus funciones. Se sabe que 15 a 25% del cloruro de sodio filtrado es resorbido en el asa de Henle, principalmente en la rama ascendente gruesa. El asa mencionada asume importancia crítica en la capacidad de concentración de orina al contribuir a la generación de un intersticio medular hipertónico en un proceso llamado *multiplicación por contracorriente*. El asa es el sitio de acción de casi todos los diuréticos más potentes (diuréticos con acción en el asa) y contribuye a la resorción de iones de calcio y magnesio.

La porción fina descendente es muy permeable al agua, por la expresión densa de los conductos de agua de acuaporina 1 constitutivamente activos. A diferencia de ello, es casi insignificante la permeabilidad del agua en la porción ascendente. En la porción ascendente gruesa se observa un nivel alto de transporte activo salino de tipo secundario, que es función del cotransportador de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cr en la membrana apical, en serie con los conductos de cloruro basolaterales y la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (fig. 271-3B). El cotransportador de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cr es el sitio primario donde actúan los diuréticos con acción en asa de Henle. El potasio en el líquido tubular es el sustrato limitante de dicho cotransportador (la concentración de potasio tubular es similar a la del plasma y es, en promedio, 4 meq/L), pero es conservada por el reciclado de dicho ion a través de un conducto de potasio apical.

El síndrome de Bartter, un trastorno hereditario localizado en la porción ascendente gruesa, origina una nefropatía con pérdida de sodio, que se acompaña de hipopotasemia y alcalosis metabólica; es causado por mutaciones con pérdida de función en uno de los cuatro genes precisos que codifican los componentes del cotransportador de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cr (*NKCC2*), el conducto de potasio apical (*KCNJ1*), o el conducto de cloruro basolateral (*CLCNKB*, *BSND*).

El reciclado de potasio contribuye también con una carga electrostática positiva en el interior del túbulos en comparación con el intersticio, que estimula la resorción de cationes divalentes (magnesio y calcio), a través de la vía paracelular. Un receptor acoplado a proteína G que percibe calcio (CaSR) en las membranas basolaterales regula la resorción de cloruro de sodio en la porción ascendente gruesa gracias a mecanismos de señalización dobles que utilizan monofosfato de adenosina (AMP) cíclico o eicosanoides. Dicho receptor permite una relación directa o en pendiente entre los niveles de calcio plasmático y la excreción de dicho ion por riñones. Las mutaciones con pérdida de función en CaSR originan hipocalciuria hipercalcémica familiar, por una menor respuesta de la porción ascendente gruesa al calcio exocelular. Las mutaciones en *CLDN16* que codifica la paracelina 1, proteína transmembranaria que está dentro del complejo de unión ocluyente, origina

hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosi, lo cual sugiere que es regulada la conductancia iónica en la vía paracelular en la porción gruesa. Las mutaciones en *TRPM6* que codifican un conducto de ion permeable a magnesio también causan hipomagnesemia familiar con hipocalciemia. Un complejo molecular de proteínas *TRPM6* y *TRPM7* es de importancia decisiva para la resorción de magnesio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle.

El asa de Henle contribuye a la capacidad de concentración de orina al establecer un *intersticio medular hipertónico* que estimula la resorción de agua por un segmento más distal de la nefrona, el conducto colector medular interno. La *multiplicación por contracorriente* genera un intersticio medular hipertónico por medio de dos sistemas de contracorriente: el asa de Henle (porciones ascendente y descendente contraria) y los vasos rectos (capilares peritubulares medulares que rodean el asa). El flujo en contracorriente de los dos sistemas conserva el entorno hipertónico en la porción interna de la médula, pero el fenómeno desencadenante primario es la resorción de cloruro de sodio por parte de la porción ascendente gruesa. La resorción del cloruro de sodio sin agua diluye el líquido tubular y aporta nuevos osmoleos al líquido intersticial que rodea a la porción ascendente gruesa. La porción descendente fina es muy permeable al agua, razón por la cual surge equilibrio osmótico entre el líquido tubular de la porción descendente y el espacio intersticial, y ello origina el atrapamiento progresivo de soluto en la porción interna de la médula. La osmolalidad máxima en la porción intersticial medular también necesita del reciclado parcial de urea a partir del conducto colector.

#### TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

El túbulo mencionado reabsorbe, en promedio, 5% del cloruro de sodio filtrado; dicho segmento está compuesto de epitelio ocluyente con muy poca permeabilidad al agua. La vía de transporte principal de Na/Cl utiliza un co-transportador de sodio y cloruro sensible a tiazida, electroneutro en membrana apical en tandem con los conductos basolaterales de ATPasa de sodio y potasio, y el conducto de cloruro (fig. 271-3C). Los conductos apicales con selectividad por calcio (*TRPV5*) y el intercambio basolateral de sodio y calcio median la resorción de calcio en el túbulo contorneado distal. La resorción de calcio guarda relación inversa con la resorción de sodio y es estimulada por la hormona paratiroidea. El bloqueo del cotransporte apical de sodio y cloruro disminuirá el nivel de sodio intracelular y facilitará el mayor intercambio basolateral de sodio/calcio, así como la penetración apical pasiva de calcio. Las mutaciones de pérdida de función del gen *SLC12A3* que codifica al cotransportador apical de sodio y cloruro origina el síndrome de Gitelman, trastorno natriopénico que se acompaña de alcalosis hipopotasiémica e hipocalciuria. Las mutaciones en los genes que codifican las cinasas de WNK, que son WNK-1 y WNK-4, originan el seudohipoaldosteronismo de tipo II o síndrome de Gordon caracterizado por hipertensión familiar con hipopotasiemia. Las cinasas de WNK influyen en la actividad de algunos transportadores de iones en túbulos. Las mutaciones en dicho síndrome originan hiperactividad del cotransportador apical de sodio y cloruro en el túbulo contorneado distal y sirven como estímulo primario para una mayor resorción de cloruro de sodio, expansión del volumen extracelular e hipertensión. La hipopotasiemia puede ser causada por una menor actividad de los conductos apicales de potasio en el túbulo colector, la vía primaria para la secreción de potasio.

#### CONDUCTO COLECTOR

El conducto colector es el que regula la composición final de la orina. Las dos porciones principales, los conductos colectores cortical y el medular interno contribuyen a la resorción de casi 4 a 5% del sodio filtrado y son importantes para la regulación hormonal del equilibrio hidrosalino. El conducto colector cortical contiene *epitelio de alta resistencia*, con dos tipos celulares. Las células principales son las destinadas preferentemente a la resorción de sodio y el sitio de acción de diurético con ahorro de potasio, como la aldosterona y la espironolactona. Las otras células son las intercaladas de tipos A y B. Las A median la secreción de ácido y la resorción de bicarbonato; las células intercaladas de tipo B median la secreción de bicarbonato y la resorción de ácido.

Prácticamente todo el transporte es mediado por la vía celular en lo que respecta a los dos tipos de células principales e intercaladas. En el caso de las células principales se produce la penetración pasiva apical de sodio a través del conducto epitelial de dicho ion, sensible a amilorida, con salida basolateral, con intervención de ATPasa de sodio y potasio (fig. 271-3F).

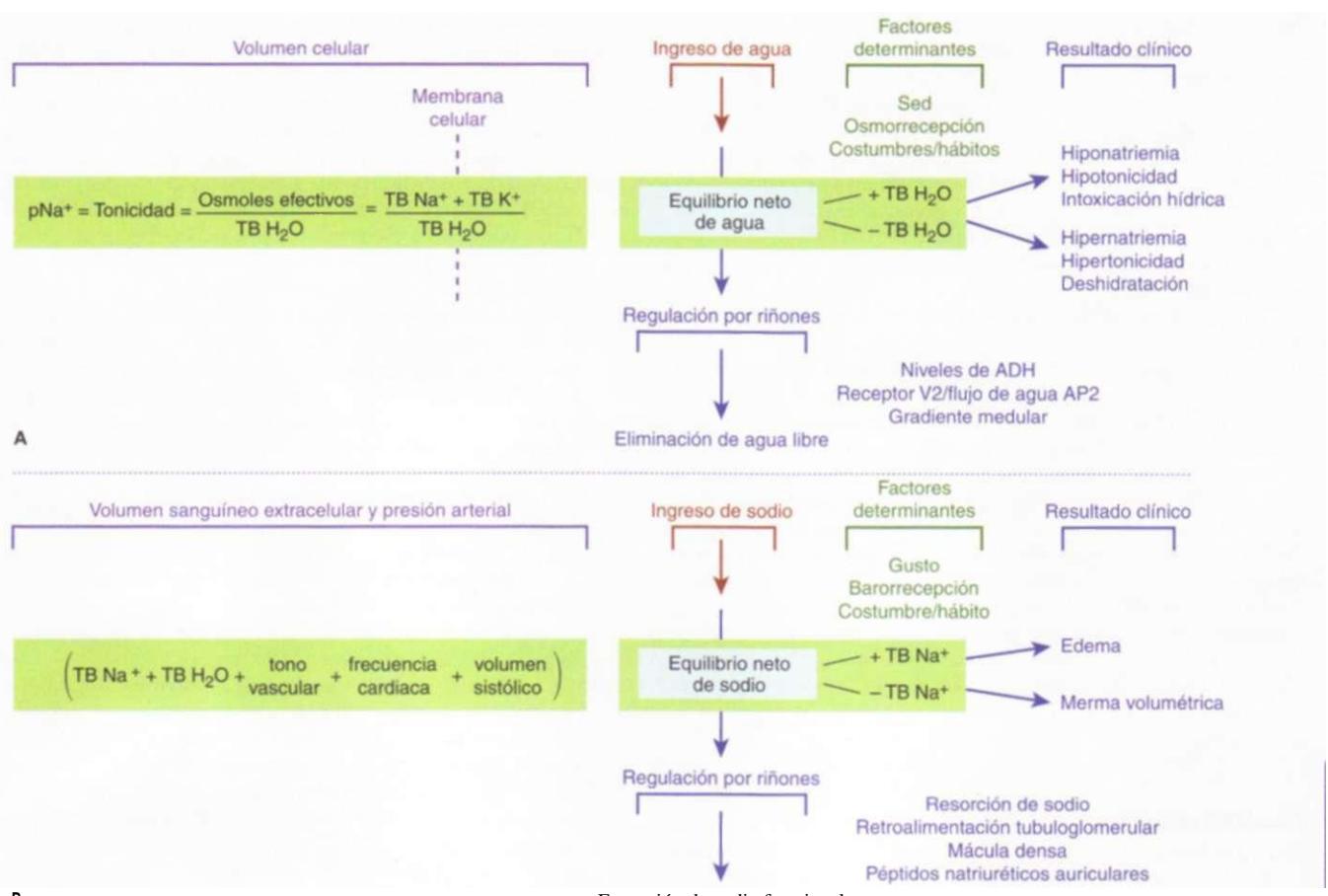
Dicho proceso de resorción de sodio es regulado estrictamente por la aldosterona. Esta hormona penetra en la célula por la membrana basolateral, se liga a un receptor de mineralocorticoides citoplasmico y cambia de sitio y va al núcleo, en donde modula la transcripción génica, todo lo cual origina una mayor resorción de sodio. Las mutaciones activadoras en dicho conducto epitelial de sodio incrementan la recuperación de dicho ion y producen hipopotasiemia, hipertensión y alcalosis metabólica (síndrome de Liddle). La amilorida y el triamtereno, diuréticos que ahorran potasio, bloquean el conducto epitelial de sodio y hacen que disminuya la resorción de dicho ion.

Las células principales secretan potasio por medio de un conducto para tal ion en la membrana apical. Dos fuerzas rigen la secreción de dicho ion. En primer lugar, la elevada concentración intracelular de potasio generada por la ATPasa de sodio y potasio origina un gradiente de concentración favorable para que sea secretado el potasio en el líquido tubular. En segundo lugar, al resorberse el sodio sin algún anión acompañante, el interior del túbulo adquiere carga negativa en relación con el interior de la célula y así aparece un gradiente eléctrico favorable para la secreción de cationes. Una vez bloqueada la resorción de sodio, disminuye el componente eléctrico de la fuerza impulsora para la secreción de potasio. Este último fenómeno también es estimulado por la rapidez del flujo del líquido tubular (que ocurriría durante la expansión volumétrica o por acción de diuréticos que actúan "corriente arriba" del conducto colector cortical), y la presencia de aniones relativamente no resorbibles (que incluyen bicarbonato y penicilinas) y que contribuyen al potencial negativo de la luz del túbulo. Las células principales también participan en la resorción de agua al aumentar la permeabilidad de ella en respuesta a la vasopresina; dicho efecto se explica de manera más completa en el apartado que trata del conducto colector en la porción medular interna.

Las células intercaladas no participan en la resorción de sodio, pero median la secreción acidobásica. Ellas se ocupan de dos tipos de transporte: el activo de hidrogeniones mediado por ATPasa de H<sup>+</sup> ("bomba de protones") y el intercambiador de Cr/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Las células intercaladas son las que disponen los dos mecanismos de transporte en membranas contrarias para permitir la secreción de ácidos o de bases. Las intercaladas de tipo A poseen una bomba de protones apical que media la secreción de ácido y un intercambiador de aniones basolateral para mediar la resorción de bicarbonato (fig. 271-3E). A diferencia de lo mencionado, las células intercaladas de tipo B poseen el intercambiador aniónico en la membrana apical para que medie la secreción de bicarbonato, mientras la bomba que reside en la membrana basolateral, permite la resorción de ácido. En caso de acidemia el riñón preferentemente utiliza células de tipo A intercaladas para secretar el exceso de hidrogeniones y generar más HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Lo contrario es válido en estados de exceso de bicarbonato con potasiemia, donde las células intercaladas de tipo B predominan. La adaptación mencionada es mediada por una proteína extracelular llamada *hensina*.

Las células de la porción interna del conducto colector en la médula comparten muchas semejanzas con las células principales del conducto colector cortical. Tienen conductos apicales de sodio y potasio que median la resorción de sodio y la secreción de potasio, respectivamente (fig. 271-3F). Las células del conducto colector de la médula interna también tienen conductos de agua regulados por vasopresina (acuaporina 2 en la membrana apical y acuaporinas 3 y 4 en la basolateral). La vasopresina, hormona antidiurética, se une al receptor V2 en la membrana basolateral y desencadena una cascada de señales intracelulares a través de la activación de la adenilcilclasa, mediada por proteína G, de lo cual resulta un incremento en los niveles de AMP cíclico. Dicha cascada de señales estimulará al final la inserción de los conductos de agua en la membrana apical de las células del conducto colector en la porción medular interna, para incrementar la permeabilidad al agua; dicha permeabilidad mayor permite la resorción de agua y la producción de orina concentrada. En caso de no intervenir la vasopresina, las células del conducto colector de la porción interna de la médula son impermeables al agua y la orina permanece diluida. De este modo, la nefrona separa el cloruro de sodio del agua, de tal forma que aspectos de volumen o tonicidad serán los que rijan si se retiene o excreta dicho líquido.

La resorción de sodio por parte de las células del conducto colector de la médula interna también es inhibida por péptidos natriuréticos llamados *péptido natriurético auricular* o *natriurético renal* (urodilatina); el mismo gen codifica los dos péptidos, aunque utiliza diferentes mecanismos postraduccionales de preprohormona común para generar proteínas diferentes. Los péptidos natriuréticos auriculares son secretados por miocitos auriculares en reacción a la expansión volumétrica, en tanto que la urodilatina es secretada por epitelio tubular renal. Los péptidos natriuréticos interactúan con receptores apicales (urodilatina) o basolaterales (péptidos natriuréticos auriculares) en las células



**FIGURA 271-4. Factores determinantes del equilibrio de sodio y agua. A.** La concentración de sodio plasmático es un marcador indirecto de la tonicidad del plasma, que es el comportamiento volumétrico de las células en una solución. La tonicidad depende de diversos osmopesos eficaces en el cuerpo, divididos entre el agua corporal total (*[total body, TB] H<sub>2</sub>O*), que traduce simplemente el sodio corporal total (TB Na<sup>+</sup>) y los aniones fuera de la célula, separados del potasio corporal total (TB K<sup>+</sup>) dentro de la célula, por acción de la membrana celular. El equilibrio hídrico neto depende de las funciones integradas de la sed, la osmorrecepción, la resorción de sodio, la liberación de vasopresina y la intensidad del gradiente medular en el riñón, de modo que la tonicidad se conserva dentro de límites muy estrechos de osmolalidad, que es de 280 mosmol aproximadamente. Si se altera el metabolismo de agua y aumenta la cantidad corporal total de ella surgirán hiponatriemia.

del conducto colector de la médula interna para estimular a la guanililciclase y aumentar los niveles de monofosfato de guanosina cíclico (*cyclic guanosine monophosphate, cGMP*) citoplasmico. Dicho efecto a su vez disminuye la actividad del conducto de sodio apical en tales células y aplaca la resorción neta de sodio, lo que produce natriuresis. El conducto colector de la médula interna es permeable a la urea y ello permite que esta última difunda al intersticio, sitio en que contribuye a la hipertonicidad del intersticio medular. La urea es reciclada por difusión desde el intersticio a las porciones descendente y ascendente del asa de Henle.

#### REGULACIÓN HORMONAL DEL EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

El equilibrio de los solutos y el agua en el organismo depende de las cantidades ingeridas de ambos, que se distribuyen en diversos compartimientos líquidos y que son excretados por piel, intestinos y riñones. La *tonicidad*, que es el estado osmolar que rige el comportamiento volumétrico de las células en una solución, es regulada por el equilibrio hídrico (fig. 271-4A) y el *volumen sanguíneo extracelular* es regulado por el equilibrio de sodio (fig. 271-4B). El riñón es el modulador irremplazable de los dos procesos fisiológicos mencionados.

#### EQUILIBRIO HÍDRICO

La *tonicidad* depende de la concentración variable de *osmopesos eficaces* dentro y fuera de la célula que hacen que el agua se desplace en una u otra dirección

hipotonicidad e intoxicación hídrica; al disminuir el agua corporal total aparecerán hipernatriemia, hipertonicidad y deshidratación. **B.** El volumen de sangre extracelular y la presión arterial son parte de la función integral del sodio corporal total (TB Na<sup>+</sup>), del agua corporal total (TB H<sub>2</sub>O), del tono vascular, la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, que modulan el volumen y la presión (tensión) en el árbol vascular del cuerpo. Dicho volumen de sangre extracelular depende del equilibrio neto de sodio (bajo el control del gusto), barorreceptores, hábitos, resorción de sodio, retroalimentación de mácula densa/tubuloglomerular y péptidos natriuréticos. Cuando se perturba el metabolismo de sodio y aumenta el nivel de dicho ion en todo el cuerpo, surge edema; cuando disminuye el nivel del ion mencionado en el cuerpo hay merma volumétrica. ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*); AP2, acuaporina 2.

nes a través de sus membranas. Los osmopesos eficaces clásicos como el sodio, el potasio y sus aniones son solutos atrapados en uno y otro lados de una membrana celular, sitio donde en forma global se separan y obligan al agua a desplazarse hasta lograr el equilibrio en proporción al soluto retenido; la ATPasa de sodio y potasio conserva gran parte del potasio dentro de las células y gran parte del sodio fuera de ellas. La tonicidad normal (aproximadamente 280 mosmol/L) es cuidada celosamente por mecanismos osmoreguladores que controlan el equilibrio hídrico para proteger a los tejidos de la deshidratación inadvertida (contracción celular) o de la *intoxicación hídrica* (turgencia celular), situaciones nocivas para la función celular (fig. 271-4A).

Los mecanismos que controlan la osmoregulación son diferentes de los que rigen el volumen extracelular, si bien hay algunos puntos funcionales compartidos en ambos. Las concentraciones de potasio celular intervienen decisivamente para alcanzar cualquier nivel de tonicidad. El marcador indirecto corriente para evaluar la tonicidad clínica es la concentración de sodio en suero. Cualquier disminución en el agua corporal total que aumentaría la concentración de sodio desencadenaría una sensación intensa de sed y conservación de agua, al disminuir la excreción de ella por riñones mediante la liberación de vasopresina que proviene de la neurohipófisis. Por lo contrario, la disminución de la concentración de sodio plasmático estimula un incremento en la excreción de agua por riñones al suprimir la secreción de vasopresina. Todas las células que expresan conductos de TRPV4 mecanosensitivos reaccionan a cambios en la tonicidad al modificar su volumen y concentración de calcio, pero solamente las neuronas TRPV4<sup>+</sup> conectadas en el núcleo supraóptico y paraventricular en el hipotálamo son *osmore-*

ceptoras es decir, solas, por su conectividad neural, modulan la liberación de vasopresina por la neurohipófisis. La secreción es estimulada principalmente al cambiar la tonicidad y en forma secundaria por otras señales no osmóticas como la variabilidad del volumen hemático, estrés, dolor y algunos fármacos. La liberación de vasopresina por la neurohipófisis aumenta en forma lineal conforme lo hace la tonicidad plasmática por arriba de lo normal, si bien ello varía con la percepción del volumen extracelular (una forma de interacción de los mecanismos que controlan el volumen sanguíneo y la osmorregulación). El cambio del ingreso o la excreción de agua sirve como medio de ajustar la tonicidad plasmática; de este modo, la osmorregulación es la que rige el equilibrio hídrico.

El riñón interviene decisivamente para conservar el equilibrio hídrico gracias a su regulación de la excreción de agua. La capacidad de concentrar orina hasta un nivel de osmolalidad que rebasa la del plasma permite la conservación de agua, en tanto que la capacidad de generar orina más diluida que el plasma estimula la excreción del agua en exceso. Las membranas celulares están compuestas de lípidos y otras sustancias hidrófobas intrínsecamente impermeables al agua. Para que penetre o salga el agua de una célula, la membrana celular debe expresar las acuaporinas de sus conductos hídricos. En el riñón, la acuaporina 1 es constitutivamente activa en todos los segmentos permeables al agua de los túbulos proximal y distal, en tanto que las acuaporinas 2, 3 y 4 son reguladas por la vasopresina en el conducto colector. Tal hormona interactúa con el receptor V2 en membranas basolaterales de las células de los conductos colectores y anuncia la inserción de nuevos conductos hídricos en las membranas apicales para estimular la permeabilidad al agua. La resorción neta de agua al final es impulsada por el gradiente osmótico entre el líquido tubular diluido y el intersticio medular hipertónico.

#### EQUILIBRIO DE SODIO

La percepción del volumen sanguíneo extracelular, depende en parte de la integración de elementos como el tono arterial, el volumen sistólico del corazón, la frecuencia cardíaca y el contenido de agua y solutos del volumen extracelular. El sodio y sus aniones son los osmoles extracelulares más abundantes y eficaces y en conjunto apoyan el volumen sanguíneo, del cual se genera la presión arterial. En situaciones normales, dicho volumen es regulado por el equilibrio de sodio (fig. 271-4B), y el equilibrio entre el ingreso y la excreción diaria de dicho ion recibe la influencia de los barorreceptores en vasos sanguíneos regionales y sensores de hormonas en vasos, modulados por péptidos natriuréticos auriculares, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las señales de calcio, adenosina, vasopresina y el eje adrenérgico nervioso. Si el ingreso de sodio rebasa la excreción de ese ion (equilibrio positivo), el incremento del volumen sanguíneo desencadenará un aumento proporcional en la excreción de sodio por orina. Por lo contrario, si el ingreso de sodio es menor que la excreción por orina (equilibrio negativo), disminuirá el volumen sanguíneo y estimulará la mayor resorción de sodio por riñones, lo cual hace que disminuya la excreción de dicho ion por orina.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es el mecanismo hormonal mejor conocido que modula la excreción de sodio por riñones. La renina es sintetizada y secretada por células granulosas en la pared de la arteriola aferente. Su secreción es controlada por algunos factores como la estimulación adrenérgica Pj en la arteria aferente, los impulsos que provienen de la mácula densa y las prostaglandinas. Al final la renina y la actividad de

ACE generan angiotensina II que de manera directa o indirecta estimula la resorción de sodio y agua por riñones. La estimulación del intercambio de los iones de sodio e hidrógeno en el túbulos proximal por acción de la angiotensina II intensifica de manera directa la resorción de sodio. La hormona mencionada también estimula la resorción de dicho ion en el tubo colector al estimular la secreción de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal. La constricción de la arteriola glomerular eferente por parte de la angiotensina II aumenta de modo indirecto la fracción de filtración e incrementa la presión oncótica capilar peritubular para estimular la resorción de sodio. Por último, la angiotensina II inhibe la secreción de renina por medio de un bucle de retroalimentación negativa.

La aldosterona es sintetizada y secretada por las células de granulosa de la corteza suprarrenal. Se une a los receptores de mineralocorticoïdes citoplasmáticos en las células principales del túbulos colector que intensifica la actividad del conducto de sodio en la membrana apical, el conducto de potasio en la misma membrana y la ATPasa de sodio y potasio basolateral. Los efectos anteriores son mediados en parte por la transcripción del gen (estimulada por aldosterona) que codifica la cinasa 1 inducida por suero/glucocorticoides (*serum/glucocorticoid-induced kinase 1, SGK1*). La actividad del conducto de sodio epitelial es intensificada por fosforilación (mediada por SGK1) de Nedd4-2, proteína que estimula el reciclado del conducto de sodio a partir de la membrana plasmática. El Nedd4-2 fosforilado ha entorpecido las interacciones con el conducto de sodio epitelial, de modo que aumenta el número de conductos en la membrana plasmática e incrementa la capacidad de resorción de sodio por parte del conducto colector.

La expresión excesiva y crónica de aldosterona causa disminución de la excreción de sodio por orina, durante unos cuantos días, después de la cual la excreción mencionada retorna a los niveles previos; el fenómeno mencionado, llamado *escape de aldosterona*, es explicado por la disminución de la resorción de sodio en el túbulos proximal después de expansión del volumen hemático. El exceso de sodio que no se resorbe por el túbulos proximal rebasa la capacidad de resorción de los segmentos más distales de la nefrona; dicho escape puede ser facilitado por péptidos natriuréticos auriculares que pierden su eficacia en situaciones clínicas como la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico y la cirrosis, lo cual origina grave retención de sodio y sobrecarga volumétrica.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BALLERMANN BJ: Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 67:1668, 2005
- GIEBISCH G et al: New aspects of renal potassium transport. *Pflugers Arch* 446:289, 2003
- KOPAN R et al: Molecular insights into segmentation along the proximal-distal axis of the nephron. *J Am Soc Nephrol* 18:2014, 2007
- MANGE K et al: Language guiding therapy: The case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 127: 848, 1997
- O'NEIL RG, HELLER S: The mechanosensitive nature of TRPV channels. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 451:193, 2005
- RIBES D et al: Transcriptional control of epithelial differentiation during kidney development. *J Am Soc Nephrol* 14:S9, 2003
- SCHRIER RW, ECDER T: Gibbs memorial lecture: Unifying hypothesis of body fluid volume regulation. *Mt Sinai J Med* 68:350, 2001
- WAGNER CA et al: Renal acid-base transport: Old and new players. *Nephron Physiol* 103:1,2006

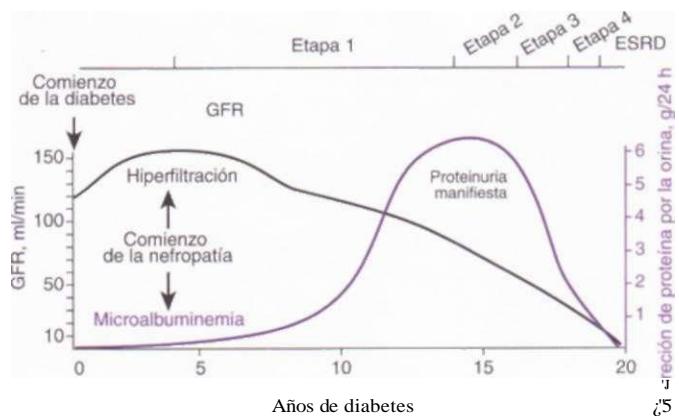
## 272 Adaptación de los riñones al daño intrínseco

Raymond C. Harris, Eric G. Neilson

El volumen de cada riñón y el número de nefronas formadas al final del periodo embrionario dependen de la frecuencia con que la yema ureteral sufre ramificaciones morfogenéticas. Los seres humanos poseen entre 225 000 y 900 000 nefronas en cada riñón y esta cifra depende de la conclusión final o prematura de la ramificación ureteral después de uno o dos ciclos. Se descubre el mecanismo de señales que regula el número de ciclos de ramificación, pero quizás su número final es el elemento del cual depende la adaptación satisfactoria de los riñones a las exigencias fisiológicas de la presión arterial

y la talla corporal, diversas presiones ambientales o la inflamación perjudicial la cual culmina en insuficiencia renal crónica.

Al estudiar la insuficiencia renal crónica, una de las suposiciones más desconcertantes es que las nefronas residuales funcionan de manera excesiva para compensar la pérdida de estas unidades en la enfermedad primaria. Dicha compensación depende de los cambios de adaptación que son consecuencia de la hipertrofia renal y el ajuste de la *retroalimentación tubuloglomerular* y el *equilibrio glomerulotubular*, tal y como lo planteó Neal Bricker en su *hipótesis de la nefrona íntegra* en 1969. Algunas adaptaciones funcionales a la merma de nefronas también tienen consecuencias clínicas imprevistas que se explican en la *hipótesis de la avenencia o compensación* que planteó Bricker en 1972 y finalmente algunas de las adaptaciones aceleran el deterioro de las neuronas residuales tal y como describió Barry Brenner en su *hipótesis de la hiperfiltración* en 1982. Estos tres planteamientos sobre la insuficiencia renal crónica constituyen cimientos conceptuales para entender los aspectos fisiopatológicos que culminan en uremia.



**FIGURA 272-1. Progresión de la lesión renal crónica.** Los diversos tipos de daño de riñones tienen de manera intrínseca velocidades peculiares de progresión o evolución, pero uno de los mejor conocidos es el que acompaña a la nefropatía diabética de tipo I. Hay que observar el aumento temprano de la tasa de filtración glomerular (GFR), seguido del deterioro inexorable que acompaña a la proteinuria cada vez mayor. Todo ello está indicado en la clasificación de la National Kidney Foundation K/DOQI de las etapas de la nefropatía crónica. ESRD, nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease*).

### MECANISMOS COMUNES DE LA NEFROPATÍA PROGRESIVA

Cuando un evento centinela, como la extirpación de un riñón, reduce el número inicial de nefronas, el riñón restante se adapta aumentando su tamaño y acelerando su tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Si en el comienzo ambos órganos fueron normales, la GFR por lo común recuperá 80% de la función normal de ambos órganos. El riñón residual crece por medio de *hipertrofia compensadora* con proliferación celular mínima. Este fenómeno peculiar se logra aumentando el tamaño de cada célula en la nefrona, lo que es posible gracias a la elasticidad o el crecimiento de los espacios intersticiales y la cápsula renal. El mecanismo de la hipertrofia compensadora se conoce poco, pero las señales que la incitan en el riñón residual quizás dependen de la expresión local de angiotensina II; factor de transformación de crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ); p27<sup>IP</sup>, proteína de ciclos celulares que impide la proliferación de las células tubulares expuestas a la angiotensina II; y factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF) que induce al receptor de rapamicina (mTOR) de mamífero para atraer a un transcriptosoma, que estimula la síntesis de proteínas nuevas.

La *hiperfiltración* durante el embarazo o en personas con un solo riñón por un defecto congénito o por un traumatismo o trasplante, no suele tener consecuencias nocivas. Por el contrario, en animales de experimentación a los que se extirpa 80% de la masa renal o en seres humanos con una lesión persistente que destruye un volumen similar del parénquima renal, el problema avanza hacia la fase terminal (fig. 272-1). Indudablemente existe una pérdida muy grave de nefronas primarias, lo que provoca deterioro de la adaptación de las nefronas restantes. Esta respuesta inadecuada se conoce en la clínica como *deterioro renal* y el cuadro patológico respectivo es la *atrofia tubular con fibrosis hística irreversible*. Se han realizado investigaciones intensivas para esclarecer el mecanismo de esta respuesta de adaptación deficiente. Recientemente se planteó una teoría unificada del deterioro renal y, lo que es más importante, este deterioro sigue una vía final común independiente del sitio donde comienza el daño renal, esto es, el glomérulo o dentro de la zona intersticial.

Se han identificado seis mecanismos que, en teoría, unifican dicha vía final común. Si el daño comienza en los glomérulos el deterioro sigue una serie de fases consecutivas: 1) Lesión glomerular persistente que provoca hipertensión local en los ovillos capilares, aumenta la filtración glomerular de cada nefrona y origina fuga de proteínas hacia el líquido tubular. 2) Proteinuria glomerular pronunciada que se acompaña de una mayor producción local de angiotensina II, que a su vez facilita 3) un aluvión de citocinas que induce la acumulación de células mononucleares en el plano intersticial. 4) La aparición inicial de neutrófilos en las zonas intersticiales es sustituida pronto por macrófagos y linfocitos T, lo que constituye una respuesta inmunitaria nefrótigena que origina nefritis intersticial. 5) Algunos epitelios tubulares reaccionan a dicha inflamación despegándose de la membrana basal propia y de las células vecinas homólogas para entrar en las *transiciones epiteliales-mesenquimatosas* con la formación de nuevos fibroblastos de tipo intersticial. 6) Por último, los fibroblastos restantes depositan una matriz de colágena que rompe los capilares vecinos y las nefronas tubulares y al final queda una cicatriz acelular. A continuación se describirán los detalles de estos fenómenos complejos (fig. 272-2).

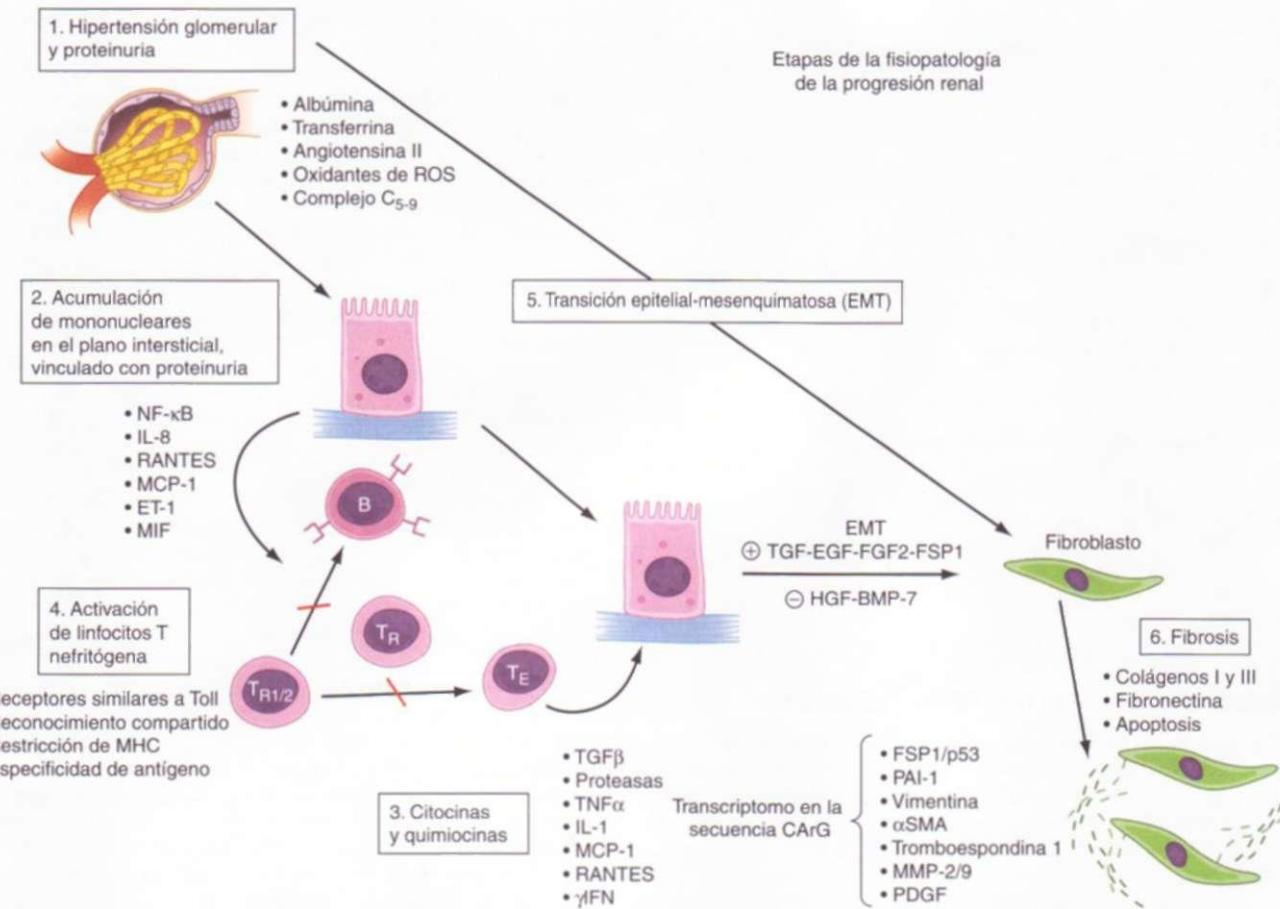
La extirpación de un gran volumen de parénquima renal provoca *hiperfiltración*, que se caracteriza por un aumento de la *filtración glomerular de una sola nefrona*. Las nefronas restantes pierden su capacidad de autorregulación y la hipertensión se transmite al glomérulo. La hiperfiltración y la *hipertensión intraglomerular* estimulan la aparición final de glomerulosclerosis. La angiotensina II actúa como mediador esencial de la *hipertensión capilar intraglomerular* al aumentar de manera selectiva la vasoconstricción de las arteriolas eferentes respetando el tono de las arteriolas aferentes. La angiotensina II reduce o anula la selectividad según el tamaño del glomérulo, induce la ultrafiltración de proteínas y eleva la concentración de calcio intracelular en los podocitos, lo cual altera su función. Varios mecanismos vasoconstrictores, como el bloqueo de la sintasa de ácido nítrico y la activación de receptores de angiotensina II y tromboxano, también inducen el estrés oxidativo (acción nociva de los iones de oxígeno) en el tejido renal vecino. Por último, los efectos de la aldosterona para acentuar la resistencia de los vasos renales y la presión capilar glomerular o para estimular al inhibidor del activador de plasminógeno 1, facilitan la fibrogénesis y complementan la actividad nociva de la angiotensina II.

En ocasiones, la inflamación que comienza en las zonas intersticiales del riñón desajusta la recuperación tubular de proteínas filtradas, lo que provoca proteinuria leve no selectiva. La inflamación que inicialmente daña a los capilares glomerulares suele propagarse a la zona tubulointersticial, lo que se acompaña a su vez de proteinuria más intensa. Varias observaciones clínicas apoyan la posibilidad de un vínculo entre la *proteinuria glomerular* acentuada y la evolución de la nefropatía. La explicación más sencilla de este fenómeno es que la proteinuria gradual desencadena una cascada inflamatoria alrededor del epitelio que reviste a la nefrona, con lo que aparecen nefritis intersticial, fibrosis y atrofia tubular. La albúmina es un polianión abundante en el plasma que se une a diversas citocinas, quimiocinas y lípidos mediadores, por lo que quizás estas moléculas pequeñas que transporta desencadenan la inflamación tubular causada por la proteinuria. Además, la lesión del glomérulo agrega mediadores activados al filtrado proteinúrico o altera el "equilibrio" entre inhibidores y activadores de citocinas, de modo que al alcanzar las citocinas activadas su nivel crítico finalmente hay daño de los epitelios tubulares.

La reacción de los epitelios tubulares que reciben a estas mezclas complejas de citocinas proteinúricas se traduce en un incremento de las quimiocinas que secretan, así como el cambio del factor nuclear KB al núcleo para inducir la liberación de TGF- $\beta$  proinflamatorio, que es el factor plaquetario B de crecimiento (*platelet-derived growth factor B*, PDGF-BB) y el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor 2*, FGF-2). Las células inflamatorias son transportadas hasta el plano intersticial por acción de este medio con abundantes citocinas; la difusión hacia las zonas mencionadas reduce la posibilidad de que sobreviva el riñón. Algunos de los mecanismos inmunológicos de esta difusión son: la intolerancia al parénquima de sí mismo; la aparición de depósitos inmunitarios que comparten epítotos reactivos a uno u otro compartimiento o la lesión glomerular que deja al descubierto un nuevo epítoto intersticial. Los fármacos o drogas, las infecciones y los defectos metabólicos también inducen a veces una reacción autoinmunitaria por medio de los receptores similares a Toll que se unen a fracciones que tienen una estructura molecular característica o peculiar desde el punto de vista inmunitario. Los ligandos de bacterias y virus tienen tal acción, pero es interesante señalar que también la tienen la proteína de Tamm-Horsfall, las repeticiones CpG bacterianas y el RNA liberado de manera inespecífica por las células tubulares lesionadas. A continuación se activan las células dendríticas y macrófagos y las células T circulantes inician la respuesta inmunitaria celular formal, en la que también participan.

Las células T nefrótigenas del intersticio son una mezcla de linfocitos auxiliadores CD4+ y CD8+ citotóxicos. Los datos presuntos de células T activadas por antígeno y detectadas en el estudio de la secuencia de DNA de los receptores de los linfocitos T sugieren una expansión policlonal que reacciona a múltiples epítotos. Algunas lesiones intersticiales en experimentos muestran analogía histológica con una reacción de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío, y las reacciones más intensas a veces inducen la formación de granulomas. La actividad citotóxica de los linfocitos T reactivos a antígenos probablemente explica la destrucción y atrofia de las células tubulares. Los linfocitos T citotóxicos sintetizan proteínas que poseen actividad de esterasa de serina y también proteínas porógenas con potencial para modificar la lesión de la membrana en forma muy similar al complejo activado de ataque de la membrana, propio de la cascada del complemento. Esta actividad enzimática explica desde el punto de vista estructural la lisis de las células destinatarias.

Una de las consecuencias tardías de la exposición de los epitelios tubulares a las citocinas es la activación profibrótica de la *transición epitelial-mesenquimatosa*. El proceso de transición es desencadenado por la actividad citocinica persistente durante la inflamación renal y la rotura de la membrana basal por



**FIGURA 272-2. Mecanismos de progresión renal.** Los mecanismos generales de tal fenómeno en forma seriada incluyen seis fases o etapas que son hiperfiltración, proteinuria, "baño" de citocinas, infiltración por mononucleares, transición epitelial-mesenquimatosa y fibrosis. NF- $\kappa$ B, factor nuclear  $\kappa$ B; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T (*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*); EMT, transición epitelial-mesenquimatosa (*epithelial-mesenchymal transition*).

acción de proteasas locales. En lugar de colapsarse hacia el interior del túbulo y morir, algunos epitelios se transforman en fibroblastos en el proceso del retorno al espacio intersticial (translocación inversa) detrás de los túbulos deteriorados y a través de orificios en la membrana basal rota. Algunos de los moduladores clásicos de la transición epitelial-mesenquimatosa son las proteínas Wnt, cinasas propias de integrinas, factores de crecimiento insulínoide, EGF, FGF-2 y TGF- $\beta$ . Los fibroblastos que depositan colágeno durante la fibrogénesis también se multiplican en los sitios de inflamación persistente. Se calcula que la mitad de los fibroblastos que aparecen en los tejidos renales fibróticos son producto de la proliferación de fibroblastos recién translados o preexistentes. La multiplicación de los fibroblastos es estimulada por la activación de los receptores de superficie de células vecinas o similares para PDGF y TGF- $\beta$ .

Las cicatrices del plano tubulointersticial constan principalmente de fibronectina, colágenos de tipos I y III y tenascina, pero quizás también son importantes otras glucoproteínas como la trombospondina, SPARC, osteopontina y algunos proteoglicanos. Los epitelios tubulares sintetizan colágenos I y III y son modulados por diversos factores de crecimiento, pero desaparecen por la transición y la atrofia tubular y en su lugar quedan fibroblastos como contribución principal para la producción de matriz. Una vez que los fibroblastos adquieren un fenotipo de síntesis, expanden su población y emigran alrededor de las zonas de inflamación; posteriormente depositan fibronectina que sirve de andamio para los colágenos intersticiales. Una vez que los fibroblastos se alejan de sus factores de supervivencia mueren por apoptosis y en su lugar queda una cicatriz acelular.

## REACCIÓN AL NÚMERO REDUCIDO DE NEFRONAS FUNCIONALES

La reacción a la pérdida de numerosas nefronas funcionales aumenta la circulación renal con hiperfiltración glomerular. Esta última es resultado de la mayor vasoconstricción de las arteriolas eferentes posglomerulares que de las arteriolas aferentes preglomerulares, con lo que se eleva la presión capilar in-

traglomerular y aumenta la fracción de filtración. La identificación de dicha hipertensión intraglomerular y la demostración en animales de experimentación que las maniobras para disminuir su efecto terminarían por anular la expresión ulterior de la lesión glomerular y tubulointersticial, son los elementos que permitieron plantear la hipótesis de hiperfiltración. Ello explica por qué las nefronas residuales en el marco de enfermedad persistente en primer lugar estabilizarán o intensificarán la filtración glomerular, sólo para morir más adelante por acción de un deterioro inexorable y la evolución hacia la insuficiencia renal. En dicha transición es de máxima importancia la hipertensión intraglomerular persistente.

No se conocen en detalle los factores hormonales y metabólicos que median la hiperfiltración, pero se ha dicho que participan en ella diversas sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, entre las que destaca la angiotensina II. Esta última logra contraer en forma creciente la arteriola eferente, y los estudios en animales y humanos demuestran que la interrupción del sistema de renina-angiotensina por medio de inhibidores de la conversión de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina II disminuirá parámetros como la presión capilar intraglomerular y la proteinuria, y lentificará la rapidez de destrucción de nefronas. La endotelina, agente vasoconstrictor, según referencias, interviene en la hiperfiltración, y los incrementos y la dilatación de vasos aferentes han sido atribuidos, cuando menos en parte, a prostaglandinas locales y a la liberación del óxido nítrico proveniente del endotelio. Por último, la hiperfiltración podría ser mediada en parte por "el reajuste" del mecanismo autorregulador intrínseco de la filtración glomerular por parte del sistema de retroalimentación tubuloglomerular. Dicha retroalimentación nace de la mácula densa y modula la corriente sanguínea por riñones y la filtración glomerular (cap. 271).

Incluso con la pérdida de nefronas funcionales subsiste de algún modo el equilibrio glomerulotubular en que los túbulos restantes se adaptan a incrementos de la filtración glomerular mononefronal por medio de alteraciones apropiadas en la resorción o la excreción de agua y solutos filtrados, para así conservar la homeostasis. El equilibrio glomerulotubular es consecuencia de la hipertrofia tubular y de ajustes reguladores en la presión oncótica de túbulos

O el transporte de solutos por el túbulos proximal. Datos de algunos estudios han señalado que las modificaciones comentadas en el calibre y la función de los túbulos, por sí mismas, podrían originar adaptación nociva y con un mecanismo de "compensación" o avenencia, predisponer a mayor lesión tubular.

## FUNCIÓN TUBULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

### **SODIO**

Los iones de sodio son "recuperados" o reaprovechados en gran parte de la nefrona gracias a varios mecanismos de transporte (cap. 271). La función de transporte y su contribución al volumen extracelular por lo común se conserva en límites cercanos a lo normal, hasta que las limitaciones impuestas por la evolución de la nefropatía impiden que surjan compensaciones por el sodio que ingresa con los alimentos. Antes de dicho punto en las fases de la evolución, el incremento de la excreción fraccionada de sodio en la orina final, con menores índices de filtración glomerular, constituye un mecanismo de adaptación temprana. La excreción de sodio aumenta predominantemente al disminuir la resorción de dicho mineral en el asa de Henle y la porción distal de la nefrona. Los incrementos en la "obligación" osmótica de nefronas residuales disminuyen la concentración de sodio en el líquido tubular, excreción mayor de aniones inorgánicos y orgánicos que "obligan" a mayor eliminación de sodio. Además, las influencias hormonales y en particular la mayor excreción de péptidos natriuréticos auriculares que intensifican la eliminación distal de sodio así como los niveles de GFR, intervienen de manera importante para conservar la excreción adecuada de  $\text{Na}^+$ . Muchos detalles de los ajustes mencionados se han planteado sólo de manera teórica, pero es un ejemplo de "ajuste por compensación" gracias a los cuales los ajustes iniciales después que se pierden nefronas funcionales culminan en respuestas compensadoras que conservan la homeostasis. Al final, al avanzar la pérdida nefronal, los péptidos natriuréticos auriculares pierden su eficacia y con la retención de sodio hay expansión del volumen intravascular, aparece edema y empeora la hipertensión.

### **DILUCIÓN Y CONCENTRACIÓN DE ORINA**

Los individuos con lesión renal progresiva poco a poco pierden su capacidad de diluir o de concentrar la orina y la osmolalidad de dicho líquido queda en un nivel relativamente fijo, cercano a los 350 mosmol/L (la densidad se approxima a 1.010). No disminuye la capacidad de una nefrona para excretar agua sin solutos, pero el menor número de nefronas funcionales "obliga" a aumentar la excreción fraccionada de solutos por parte de las nefronas restantes, "mayor obligación" que aminora la capacidad de diluir al máximo el líquido tubular. De manera similar, la capacidad de concentración de orina disminuye, porque se necesita más agua para hidratar la carga cada vez mayor de solutos. El daño tubulointersticial también origina insensibilidad a los efectos antidiuréticos de la vasopresina a lo largo del túbulos colector o la pérdida del gradiente medular, que al final aminora el control de variaciones en la osmolalidad de la orina. Los individuos con grados moderados de insuficiencia renal crónica suelen quejarse de *nicturia* como manifestación de esta osmolalidad urinaria fija, y fácilmente pasan a la deplección volumétrica extracelular si no ingieren demasiada agua para "compensar" la pérdida persistente de sodio o la hipotonía.

### **POTASIO**

La excreción es una vía importante que posee el riñón para disminuir el exceso corporal total de dicho ion. En circunstancias normales el órgano en cuestión excreta 90% del potasio proveniente de alimentos, en tanto que 10% es expulsado con las heces, y por el sudor se pierde una cantidad insignificante. El colon posee moderada capacidad para incrementar la excreción del potasio (se puede excretar por las heces de individuos con insuficiencia renal cada vez peor, 30% del potasio ingerido), pero la mayor parte de la carga de dicho ion se seguirá excretando por los riñones, por medio del incremento de los niveles séricos de potasio que aumentan la "carga" filtrada. La aldosterona también regula la resorción de sodio y la secreción de potasio por los túbulos colectores. La aldosterona es liberada desde la corteza suprarrenal no sólo en reacción al sistema de renina-angiotensina, sino también en respuesta directa a los mayores niveles de potasio en suero y durante un lapso limitado, el incremento compensatorio en la capacidad de los conductos colectores para secretar potasio, "compensa" y está a la par con la "progresión" renal. Conforme aumentan los niveles séricos de potasio en la insuficiencia renal se incrementan los niveles circulantes de aldosterona, mucha más de la que se necesita para conservar los niveles normales del volumen sanguíneo.

### **REGULACIÓN ACIDOBÁSICA**

Los riñones de una persona que consume una dieta normal excretan cada día 1 meq de ion  $\text{H}^+$  no carbónico/kg de peso. Para realizar tal función, es nece-

saria la reabsorción en sentido proximal de todos los iones de  $\text{HCO}_3^-$  filtrados, de tal forma que las bombas de hidrógeno en las células intercalares del conducto colector secretan iones de hidrógeno que más tarde serán atrapados por "neutralizantes" en la orina, en particular fosfatos y amoniaco (cap. 271). Las nefronas restantes aumentan su "carga" de solutos, al haber pérdida de la masa renal, pero la capacidad de conservar la excreción corporal total de hidrogeniones suele disminuir con la pérdida gradual de bombas de tales iones o por disminución en la amoniogénesis, que culmina en la aparición de acidosis no-delta. En el comienzo, la hipertrofia de los túbulos proximales incrementa su capacidad de resorber  $\text{HCO}_3^-$  filtrado y aumentar la amoniogénesis, pero con la pérdida progresiva de las nefronas al final queda superada y anulada tal compensación. Además, al avanzar la insuficiencia renal hay una mayor inhibición de la amoniogénesis, por el incremento de los niveles de potasio sérico, con lo cual surge acidosis tubular renal de tipo IV. Una vez que la filtración glomerular disminuye a menos de 25 ml/min se acumulan ácidos orgánicos y surge así una acidosis metabólica delta. La hipertotasemia también inhibe la resorción de  $\text{HCO}_3^-$  por los túbulos y tienen el mismo efecto la expansión volumétrica extracelular y los mayores niveles de hormona paratiroides (*parathyroid hormone*, PTH). Al final, al tener mínima función los riñones (insuficiencia), disminuye profundamente el nivel del  $\text{HCO}_3^-$  en suero, lo cual refleja el agotamiento de todos los sistemas corporales de amortiguamiento o neutralización, incluidos los huesos.

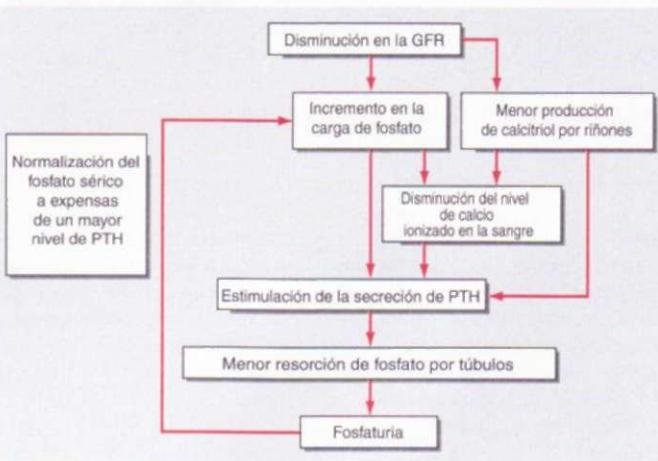
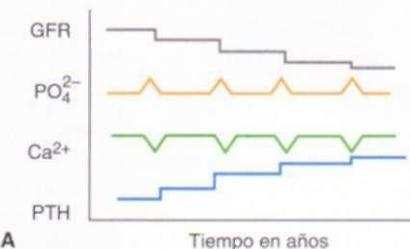
### **CALCIO Y FOSFATO**

Los riñones y los intestinos intervienen importantemente en la regulación de los niveles séricos de calcio y fosfato. Al disminuir la función renal y al surgir la nefritis tubulointersticial, aminora la expresión de hidroxilasa A<sub>4</sub> en el túbulos proximal, con lo cual disminuyen los niveles de calcitriol y la absorción de calcio por el intestino. La pérdida de la masa nefronal con la insuficiencia renal progresiva también aminora poco a poco la excreción de iones de fosfato y de calcio, y los incrementos del fosfato sérico disminuyen aún más los niveles séricos de calcio, con lo cual hay una secreción sostenida de PTH. Los incrementos no regulados en los niveles de PTH hacen que el hueso móvil calcio; que se precipiten iones de calcio y fosfato en los tejidos; y que haya remodelación anormal de hueso, disminuciones en la resorción de bicarbonato por los túbulos e incremento en la excreción de  $\text{PO}_4^{2-}$  por riñones. Los mayores niveles séricos de PTH en el comienzo conservan el nivel casi normal del ion de fosfato (sérico), pero con la destrucción progresiva de nefronas queda superada y anulada la capacidad de excreción de dicho ion por los riñones y aumenta en el suero su nivel, y poco a poco hay desmineralización de huesos por hiperparatiroidismo secundario. Las adaptaciones en cuestión desencadenan otra "avenencia" o ajuste funcional clásico (fig. 272-3).

### **ELEMENTOS MODIFICADORES QUE INFUEN EN LA PROGRESIÓN DE LAS NEFROPATÍAS**

Entre los factores de riesgo identificados de la pérdida progresiva de la función renal están la hipertensión sistémica, la diabetes y la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (cuadro 272-1). El deficiente control de la glucosa agravaría la progresión renal en las nefropatías diabéticas y no diabéticas. La angiotensina II origina hipertensión intraglomerular y estimula la fibrogénesis. La aldosterona también actúa como un mediador fibrógeno (por sí solo) de la pérdida nefronal progresiva, además de participar en la modulación de la homeostasis de sodio y potasio.

El modo de vida también interviene en la progresión de las nefropatías. El tabaquismo predispone o acelera la progresión de la pérdida nefronal. No se sabe si el efecto de los cigarrillos proviene de alteraciones hemodinámicas sistémicas o de daño específico de los vasos finos, de los túbulos o de ambas estructuras en riñon. La oxidación de lípidos que acompaña a la obesidad o la adiposidad central también acelera la enfermedad cardiovascular y la lesión renal progresiva. Estudios epidemiológicos recientes confirman un vínculo entre las dietas con abundantes proteínas y la progresión de la enfermedad de riñones. La pérdida progresiva de nefronas en animales de experimentación y quizás en humanos pudiera lenticificarse si se sigue fielmente una dieta hipoproteínica. El gran estudio multicéntrico llamado *Modification of Diet in Renal Disease*, no aportó pruebas concluyentes de que la restricción de proteínas de alimentos retrasase la progresión hasta llegar a la insuficiencia renal, pero análisis secundarios y diversos metaanálisis sugieren un efecto "nefroprotector", que pueden tener las dietas hipoproteínicas supervisadas, dentro de los límites de 0.6 a 0.75 g/kg al día. Las anormalidades en el metabolismo de calcio y fosfato en las nefropatías crónicas también intervienen en la progresión renal, y la administración de calcitriol o sus análogos puede aplacar la progresión en diversos modelos de nefropatía crónica.



**FIGURA 272-3.** Hipótesis del "ajuste o avenencia" de la homeostasis de iones de calcio y fosfato, con deterioro progresivo de la función renal. **A.** Forma en que la adaptación para conservar la homeostasis de iones calcio y fosfato hace que aumenten cada vez más los niveles de hormona paratiroidea ("presentación clásica" según Slatopolski E, Bricker NS: The role of phosphorous restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. Kidney Int 4:141, 1973). **B.** Datos actuales de los mecanismos básicos del "ajuste" de calcio y fosfato. GFR, tasa de filtración glomerular; PTH, hormona paratiroidea.

La escasez intrínseca en el número de nefronas funcionales predispone a que surja y evolucione una nefropatía. El menor número de tales estructuras puede ocasionar hipertensión permanente, a través de daño directo en riñones o hiperfiltración que origina glomeruloesclerosis o por inducción primaria de hipertensión sistémica que exacerba todavía más el barotrauma glomerular. Las personas más jóvenes con hipertensión que fallecieron de modo repentina como consecuencia de traumatismo, tuvieron 47% menos glomérulos por riñón que testigos de igual edad.

Una consecuencia del bajo peso neonatal es el déficit relativo en el número de nefronas totales; el bajo peso natal se vincula en la vida adulta con mayores casos de hipertensión y de insuficiencia renal, entre otras anomalías. En este sentido, además de la predisposición genética (o en vez de ella) para que surja y evolucione una enfermedad o un trastorno específico como bajo peso neonatal, diferentes fenómenos epigenéticos pueden originar fenotipos clínicos diversos a partir de un solo genotipo, según el grado de exposición de la gestante a diferentes estímulos ambientales durante el embarazo, fenómeno conocido como *plasticidad del desarrollo*. También podría escogerse un fenotipo clínico específico en reacción a una exposición ambiental adversa durante períodos críticos del desarrollo intrauterino, situación conocida también como *programación fetal*. En Estados Unidos se ha observado, como mínimo,

#### CUADRO 272-1 MODIFICADORES POTENCIALES DE LA EVOLUCIÓN DE ENFERMEDADES RENALES

Hipertensión	Hiperlipidemia
Activación del sistema de renina/angiotensina	Homeostasis anormal del calcio/fósforo
Angiotensina II	Tabaquismo
Aldosterona	Escasez intrínseca en el número de nefronas
Diabetes	Premadurez/bajo peso neonatal
Obesidad	Predisposición genética
Exceso de proteínas en la alimentación	Factores genéticos no definidos

## 273 Insuficiencia renal aguda

Kathleen D. Liu, Glenn M. Cheitow

La insuficiencia renal aguda (*acute renal failure*, ARF) se caracteriza por una reducción rápida de la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) en cuestión de horas o días. Según la definición utilizada, entre 5 y 7% de las hospitalizaciones se complican con ARF y esta cifra asciende a 30% de los internamientos en las unidades de cuidados intensivos. Algunos signos clínicos frecuentes de esta enfermedad son retención de productos de desecho nitrogenados, oliguria (diuresis menor de 400 ml/día que contribuye a la sobrecarga

de líquido extracelular) y anormalidades electrolíticas y acidobásicas. La ARF por lo general es asintomática y se diagnostica cuando el seguimiento bioquímico del paciente hospitalizado revela elevación de la concentración sérica de urea y creatinina. Las causas de la ARF suelen dividirse en tres categorías con fines de diagnóstico y tratamiento: 1) enfermedades que generan deficiencia de perfusión del riñón con lo cual disminuye la función de ese órgano sin daño franco del parénquima (*ARF prerenal* o hiperazotemia) (en promedio, 55%); 2) enfermedades que dañan directamente el parénquima renal (*ARF intrínseca*) (aproximadamente 40%), y 3) enfermedades que se acompañan de obstrucción urinaria (*ARF posrenal*) (5% en promedio). La ARF suele ser reversible, si bien el restablecimiento de las concentraciones séricas de creatinina quizás no es lo suficientemente sensible como para detectar daño irreversible que contribuye a una nefropatía crónica. La ARF se acompaña de una gran morbilidad y mortalidad.

un incremento del doble en la incidencia de bajo peso neonatal en afroestadounidenses, en comparación con personas de raza blanca, gran parte del cual (no todo) se podría atribuir a factores de la madre como edad, salud o estado socioeconómico.

Al igual que ocurre con otros trastornos que ocasionan pérdida nefronal, hay agrandamiento de los glomérulos de individuos con bajo peso neonatal, lo cual se vincula con hiperfiltración temprana para conservar los niveles normales de función de riñones. Con el paso del tiempo, la hipertensión intraglomerular resultante podría desencadenar una disminución progresiva en el número de nefronas hiperfuncionales residuales y con ello acelerar la insuficiencia renal. En afroestadounidenses y en otras poblaciones expuestas a un mayor riesgo como los indios Pima y los aborígenes de Australia, desde las primeras etapas de las nefropatías se identifican grandes glomérulos. Se ha señalado en nefropatías de origen diabético y no diabético un vínculo entre el bajo peso neonatal y la aparición de albuminuria y nefropatía.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BRENNER BM: Remission of renal disease: Recounting the challenge, acquiring the goal. J Clin Invest 110:1753, 2002
- HARRIS RC, NEILSON EG: Towards a unified theory of renal progression. Ann Rev Med 57:365, 2006
- ISEKI K: Factors influencing the development of end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 9:5, 2005
- LLACH F: Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. Am J Kidney Dis 25:663, 1995
- LUYCKX VA, BRENNER BM: Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int 68:S68, 2005
- MEYER TW: Tubular injury in glomerular disease. Kidney Int 63:774, 2003
- SLATOPOLSKY E et al: Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. Contrib Nephrol 149:261, 2005
- ZANDI-NETAD K et al: Adult hypertension and kidney disease: The role of fetal programming. Hypertension 47:502, 2006

lidad intrahospitalarias, esta última en el rango de 30 a 60%, según la situación clínica y la presencia o ausencia de insuficiencia de órganos extrarrenales.

## CAUSAS Y FITOPATOLOGÍA

### ARF PRERRENAL (HIPERAZOEMIA PRERRENAL)

La forma más común de ARF es la prerrenal, que se observa cuando existe deficiencia de la perfusión sanguínea renal. Esta variante suele ser reversible cuando se restaura la presión de perfusión. Por definición no hay daño del parénquima. La deficiencia más profunda o duradera de la perfusión puede originar daño isquémico, calificado a menudo de *necrosis tubular aguda* (*acute tubular necrosis*, ATN). Por lo expuesto, la ARF prerrenal y la ATN isquémica son parte de un "abánico" amplio de manifestaciones de deficiencia de perfusión de los riñones. Como se indica en el cuadro 273-1, la ARF prerrenal puede complicar cualquier trastorno que induzca hipovolemia, disminución del gasto cardíaco, vasodilatación generalizada o vasoconstricción intrarrenal selectiva.

La hipovolemia provoca descenso de la presión media general, que se detecta por la menor distensión de los barorreceptores arteriales (como los del seno carotídeo) y cardiacos. Dicha situación a su vez desencadena una serie coordinada de respuestas neurohormonales orientadas a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial; comprenden activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como liberación de vasopresina de arginina. Los lechos vasculares relativamente "no esenciales" (como la circulación musculocutánea visceral) exhiben constrictión con el fin de conservar las presiones de perfusión cardiaca y cerebral. Además se inhibe la pérdida de sodio a través de las glándulas sudoríparas y se estimulan la sed y la apetencia por el sodio. También aparece retención renal de sodio y agua.

En caso de deficiencia leve de la perfusión se conservan la corriente glomerular y la fracción de filtración por medio de algunos mecanismos compensatorios. En reacción a la menor presión de perfusión, los receptores de estiramiento en arteriolas aferentes desencadenan la dilatación de tales vasos por medio de un reflejo miógeno local (autorregulación). La angiotensina II intensifica la biosíntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (como la prostaglandin E<sub>2</sub> y la prostaciclina), que también dilatan las arteriolas aferentes. Además, la angiotensina induce la constrictión preferente de arteriolas eferentes. Como consecuencia, aumenta la fracción de plasma que pasa por los capilares glomerulares y que es filtrado (fracción de filtración), se conserva la presión intraglomerular y también la filtración glomerular. En la deficiencia más grave de la perfusión las respuestas compensatorias mencionadas quedan rebasadas y disminuye la filtración glomerular, lo cual culmina en la insuficiencia aguda prerrenal.

La dilatación autorreguladora de las arterias aferentes permite que se conserve la filtración glomerular a pesar de la hipotensión generalizada; sin embargo, si la disminución tensional es profunda o duradera los mecanismos autorreguladores son ineficaces, con lo que disminuye repentina y profundamente la filtración. Grados menores de hipotensión pueden desencadenar ARF prerrenal en personas con riesgo como los ancianos e individuos con enfermedades que afectan la integridad de arteriolas aferentes [como nefroesclerosis hipertensiva, vasculopatía diabética y otras formas de enfermedad renovascular oclusiva (incluida la ateroesclerótica)]. Además, medicamentos que interfieren en las respuestas adaptativas a la deficiencia de perfusión pueden transformar la deficiencia compensada, en ARF o ATN prerrenal manifiesta. En este sentido los fármacos más nocivos son los inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas en riñón [*antiinflamatorios no esteroideos (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)*] o la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme, ACE*) (inhibidores de ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (*angiotensin II receptor blockers, ARB*). Los antiinflamatorios no esteroideos no disminuyen la filtración glomerular en sujetos sanos, pero pueden desencadenar ARF prerrenal en individuos con deplección volumétrica o en aquellos con alguna nefropatía crónica (en quienes se conserva la filtración, en parte gracias a la hiperfiltración mediada por prostaglandinas, por intervención de las nefronas funcionales restantes). Habrá que utilizar con gran cuidado los inhibidores de la ACE en sujetos con estenosis de ambas arterias renales o estenosis unilateral en un riñón solitario funcional. En estas las situaciones la perfusión y filtración glomerulares dependen de las acciones de la angiotensina II; esta última conserva la filtración en las circunstancias mencionadas al incrementar la presión generalizada y desencadenar la constrictión selectiva de arteriolas eferentes. Los inhibidores de la ACE y los ARB aminoran dichas respuestas y pueden desencadenar insuficiencia renal aguda.

**Síndrome hepatorenal.** El síndrome hepatorenal (*hepatorenal syndrome, HRS*) es una forma peculiar de ARF prerrenal que suele complicar la cirrosis avanzada y la insuficiencia hepática aguda. En el HRS los riñones poseen estructura normal, pero entran en insuficiencia por la vasodilatación visceral y

### I CLASIFICACIÓN Y CAUSAS IMPORTANTES DE INSUFICIENCIA

#### | RENAL AGUDA

### ARF prerrenal

#### I. Hipovolemia

- A. Mayores pérdidas de líquido extracelular; hemorragia
- B. Pérdida de líquidos, por vías gastrointestinales: vómito, diarrea, fístula enterocutánea
- C. Pérdida de líquidos por riñones: diuréticos, diuresis osmótica, hipoadrenalinismo, diabetes insípida nefrógena
- D. Secuestro extravascular: quemaduras, pancreatitis, hipoalbuminemia grave (hipoproteinemia)
- E. Disminución de ingesta: deshidratación o alteraciones del estado psíquico

#### II. Alteración de la hemodinámica renal que ocasiona deficiencia de perfusión sanguínea

- A. Gasto cardíaco: enfermedades del miocardio, válvulas y pericardio (incluido el taponamiento); hipertensión de la pulmonar o embolia pulmonar masiva que culmina en insuficiencia de las dos mitades del corazón; disminución del retorno venoso (como el síndrome de compartimiento abdominal o la ventilación con presión positiva)
- B. Vasodilatación generalizada: sepsis, antihipertensivos, disminución de la poscarga, anafilaxia
- C. Vasoconstricción renal: hipercalcemia, catecolaminas, inhibidores de calcineurina, anfotericina B
- D. Deterioro de las respuestas autorreguladoras renales: inhibidores de ciclooxigenasa (como antiinflamatorios no esteroideos); inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina II
- E. Síndrome hepatorrenal

### ARF intrínseca

#### I. Obstrucción renovascular (los dos riñones o un riñón si sólo hay un órgano)

- A. Obstrucción de arteria renal: placa ateroesclerótica, trombosis, embolia, aneurisma disecante, vasculitis de vasos grandes
- B. Obstrucción de vena renal: trombosis o compresión

#### II. Enfermedades de glomérulos o vasos

- A. Glomerulonefritis o vasculitis
- B. Otras: microangiopatía trombótica, hipertensión maligna, enfermedad de tejido conjuntivo (lupus eritematoso generalizado, esclerodermia), coagulación intravascular diseminada, preeclampsia

#### III. Necrosis tubular aguda

- A. Isquemia: las causas son iguales a las de la ARF prerrenal, pero por lo general el daño es más grave, más prolongado o tiene ambas características

#### B. Infección con síndrome de sepsis o sin él

- C. Toxinas:
  - 1. Exógenas: material de contraste radiográfico, inhibidores de calcineurina, antibióticos (como los aminoglucósidos), quimioterápicos (cisplatino), antimicóticos (como la anfotericina B) y eletilenglicol
  - 2. Endógenos: rabdomiolisis y hemolis

#### IV. Nefritis intersticial

- A. Alérgica: antibióticos (lactámicos beta, sulfonamidas, quinolonas, rifampicina); antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos y otros fármacos
- B. Infecciones: pfeñonefritis (si es bilateral)
- C. Infiltración: linfoma, leucemia, sarcoidosis
- D. Inflamatorias, no vasculares: síndrome de Sjogren y nefritis tubulointersticial con uveitis

#### V. Obstrucción intratubular

- A. Endógena: proteínas del mieloma, ácido úrico (síndrome de lisísis tumoral), oxalosis generalizada
- B. Exógenas: aciclovir, ganciclovir, metotrexato e indinavir

### ARF posrenal (obstrucción)

- I. Ureterales (bilaterales o unilaterales si se tiene un solo riñón): cálculos, coágulos de sangre, papilas esfaceladas, cáncer, compresión externa (como la fibrosis retroperitoneal)
- II. Cuello de vejiga: vejiga neurógena, hipertrofia prostática, cálculos, coágulos de sangre, cáncer
- III. Uretra: estenosis o válvulas congénitas

los cortocircuitos arteriovenosos, con lo cual aparece una vasoconstricción profunda renal. La corrección de la hepatopatía primaria (p. ej., por trasplante de hígado) permite la resolución de la insuficiencia renal aguda. Se conocen dos tipos de HRS, I y II, que difieren en su evolución clínica. En el tipo I, que es la forma más "lesiva de la enfermedad", la ARF progresó incluso después de optimizar las características hemodinámicas generalizadas; conlleva una tasa de mortalidad mayor de 90%. El diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad se describen en el capítulo 302.

## INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA

Las causas intrínsecas de la ARF se dividen desde el punto de vista teórico según el compartimiento renal principalmente afectado: 1) lesión isquémica o nefrotóxica tubular; 2) enfermedades tubulointersticiales; 3) enfermedades de la microcirculación renal y los glomérulos, y 4) enfermedades de vasos renales de mayor calibre (cuadro 273-1). En forma clásica, la isquemia y las nefrotoxinas inducen lesión tubular aguda. Muchos sujetos con ARF isquémica o nefrotóxica no muestran manifestaciones morfológicas de necrosis celular, pero esta enfermedad se conoce como *necrosis tubular aguda* o ATN. En fecha más reciente ante la participación importante de la lesión subletal en las células del epitelio tubular y otras en riñones (como las endoteliales), en la patogenia del síndrome, se ha propuesto el término *lesión renal aguda* (*acute kidney injury*, AKI).

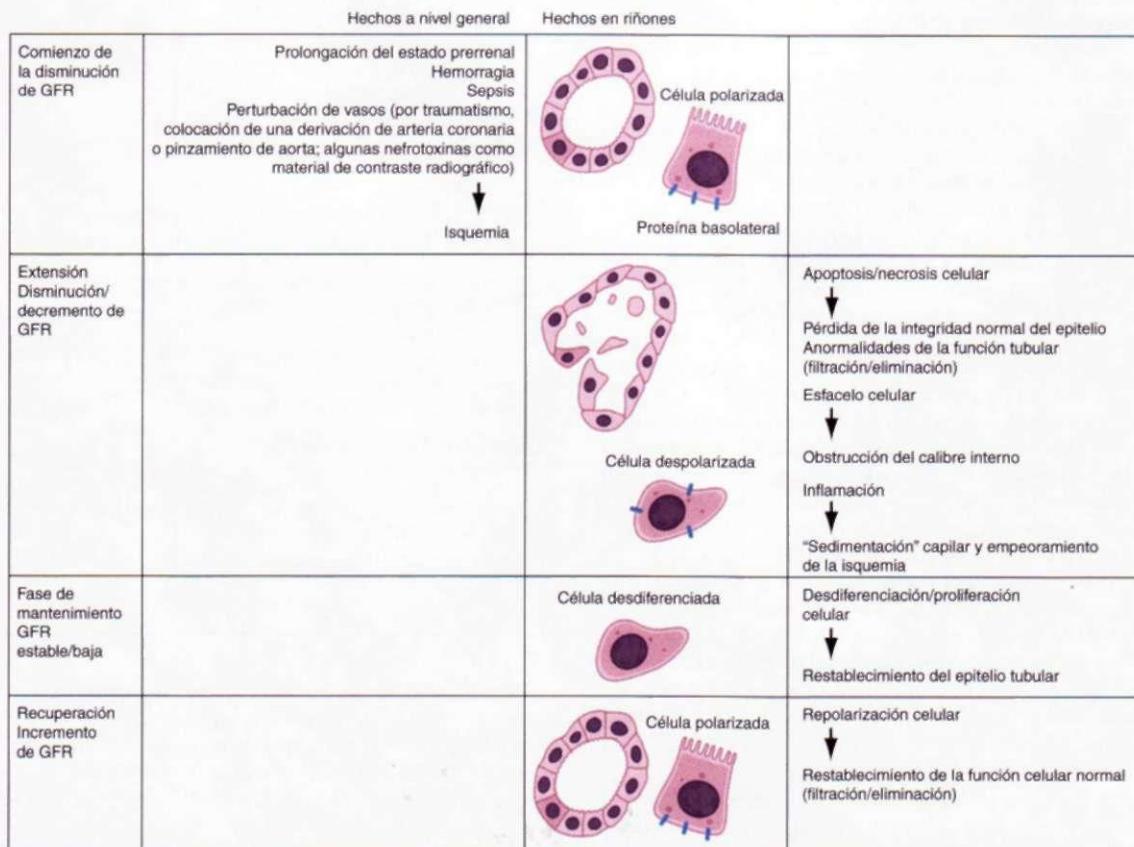
**Causas y fisiopatología de ATN isquémica.** La ARF prerrenal y la ATN isquémica son parte de un espectro de manifestaciones de la deficiencia de perfusión en riñones. En su forma más extrema, la isquemia origina necrosis de la corteza de los dos riñones e insuficiencia irreversible. La ATN difiere de la ARF prerrenal en que las células epiteliales de los túbulos son lesionadas en esta última enfermedad. La ATN aparece más a menudo en individuos sometidos a grandes cirugías cardiovasculares o que experimentan traumatismo grave, hemorragia, sepsis, depleción volumétrica o ambas enfermedades (cuadro 273-1). Los individuos con otros factores de riesgo de que surja ARS (como la exposición a nefrotoxinas o una nefropatía crónica preexistente) están expuestos a un mayor riesgo de mostrar ATN. En forma típica se necesitan una a dos semanas para la recuperación, incluso después que se normalice la perfusión por riñones, porque para ello se necesita la reparación y la regeneración de las células de tales órganos.

De modo típico, la evolución de la ATN isquémica comprende cuatro fases: comienzo, extensión, mantenimiento y recuperación (fig. 273-1). Las fases mencionadas suelen ser antecedidas por un lapso de hiperazemia prerrenal. Durante la fase de comienzo (horas o días), disminuye la filtración glomerular porque: 1) aminorla la presión de ultrafiltración glomerular conforme aminorala irrigación por riñones; 2) el flujo del filtrado dentro de los túbulos queda obstruido por cilindros compuestos de células epiteliales desprendidas y restos necróticos, y 3) hay un "flujo retrógrado" del filtrado glomerular a través del epitelio tubular lesionado. La lesión por isquemia es más notable en el segmento S, del túbulos proximal y la zona medular de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Estos segmentos del túbulos son particularmente sensibles a

la isquemia, por la gran magnitud y rapidez del transporte activo de solutos (que depende del trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate*, ATP]) y el sitio en la porción más externa de la médula, zona en que hay menor presión parcial de oxígeno, incluso en situaciones básculas. La isquemia celular ocasiona deplección de ATP con inhibición del transporte activo de sodio, perturbación del citoesqueleto, pérdida de la polaridad celular, de la adherencia entre células y de la célula a la matriz y la formación de radicales de oxígeno libres. La lesión renal se puede frenar si se restaura la corriente de irrigación en este lapso. Cuando el daño celular es exagerado aparece apoptosis o necrosis.

La fase de extensión aparece después de la de comienzo y se caracteriza por la lesión isquémica ininterrumpida y la inflamación. Se ha planteado que a los dos procesos contribuye el daño endotelial (que origina congestión vascular). En la fase de mantenimiento (de modo típico una a dos semanas), la filtración glomerular se estabiliza en su punto más bajo (5 a 10 ml/min); alcanza su mínimo la diuresis y pueden surgir complicaciones urémicas (véase más adelante en este capítulo). No se ha dilucidado por qué sigue en nivel bajo la filtración durante la fase mencionada, a pesar de corregir la hemodinámica generalizada. Algunos de los mecanismos propuestos son la vasoconstricción intrarrrenal persistente y la isquemia de la médula renal desencadenada por la liberación disruptiva de mediadores vasoactivos provenientes de células endoteliales lesionadas, congestión de vasos de la médula renal y la lesión por reanudación de la corriente (reperfusión) inducida por especies de oxígeno reactivas y mediadores de inflamación liberados por leucocitos o células del parénquima renal. Además, la lesión de células epiteliales puede contribuir a que persista la vasoconstricción intrarrenal por un mecanismo de *retroalimentación tubuloglomerular*. Las células epiteliales especializadas de la región de la mácula densa de los túbulos distales detectan incrementos en la llegada de sodio a zonas distales, que surgen como consecuencia de una menor resorción por los segmentos más proximales de la nefrona. A su vez, las células de la mácula densa estimulan la constricción de arteriolas aferentes vecinas por un mecanismo poco conocido y disminuyen todavía más la perfusión y la filtración glomerulares, con lo que contribuyen a perpetuar el círculo vicioso.

La fase de recuperación se caracteriza por la recuperación y la regeneración de células del epitelio tubular y también la vuelta gradual de la filtración glomerular a las concentraciones que tenía antes de la enfermedad. La fase de recuperación puede ser complicada por otra fase diurética intensa, por retraso en la recuperación en la función de las células epiteliales (resorción de solutos y agua) en relación con la filtración glomerular (véase más adelante en este capítulo).



**FIGURA 273-1. Cuatro fases de la necrosis tubular aguda.** GFR, tasa de filtración glomerular.

**Causas y fisiopatología de ARF nefrotóxica.** La ATN nefrotóxica puede complicar la exposición a productos farmacológicos estructuralmente diversos (cuadro 273-1). En el caso de muchas nefrotoxinas aumenta la incidencia de ARF en el anciano y en individuos que tenían ya alguna nefropatía crónica, en la hipovolemia verdadera o efectiva o la exposición concomitante a otras toxinas.

Los medios de contraste radiográfico, la ciclosporina y el tacrolimus (FK506) lesionan los riñones por medio de la vasoconstricción intrarrenal. En consecuencia, la ATN que surge con el uso de tales fármacos se caracteriza por la disminución aguda de la irrigación por riñones y la filtración glomerular, por un sedimento urinario relativamente benigno y una pequeña excreción fraccionada de sodio (véase más adelante en este capítulo). Los casos graves pueden incluir signos clínicos o patológicos de necrosis de células tubulares. También se piensa que la nefropatía por material de contraste es consecuencia de la generación de especies de oxígeno reactivo que tienen efecto tóxico directo en las células del epitelio tubular renal. En forma clásica la nefropatía por medio de contraste tiene un comienzo agudo (en término de 24 a 48 h), pero es reversible (máximo, tres a cinco días y resolución en término de una semana) y aumento en la concentración sérica de urea y creatinina. Esta nefropatía es más frecuente en individuos con alguna neuropatía crónica previa, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, hipovolemia o mieloma múltiple. El tipo (medio de contraste hiposmolar frente al isosmolar) y la dosis del mismo también contribuyen a la posibilidad de que su administración se acompañe de alguna lesión.

Los antibióticos y antineoplásicos generan ATN por sus efectos tóxicos directos en las células epiteliales tubulares, obstrucción intratubular o ambos cuadros. La ARF complica 10 a 30% de los ciclos de uso de *antibióticos aminoglucósidos*. Estos fármacos se acumulan en las células del epitelio tubular renal, sitio en el cual originan "estrés" oxidativo y daño celular; de este modo, la ARF suele surgir días después de administrar un aminoglucósido. La lesión puede aparecer en los túbulos proximal y distal. Los defectos en el túbulos distal pueden originar una menor capacidad de concentración. La *anfotericina B* causa ARF vinculada con la dosis, por vasoconstricción intrarrenal y efectos tóxicos directos en el epitelio tubular proximal. Las nuevas presentaciones (en liposomas) de la anfotericina B pueden originar efectos nefrotóxicos menores. El aciclovir puede precipitarse en los túbulos renales y originar insuficiencia aguda. El fosfarnet y la pentamidina, antimicrobianos que se administran con poca frecuencia, también se acompañan a menudo de insuficiencia renal aguda. El cisplatino y el carboplatino, a semejanza de los aminoglucósidos, se acumulan en las células del túbulos proximal y en forma característica desencadenan ARF después de siete a 10 días de exposición, en relación con la pérdida de potasio y magnesio. La administración de ifosfamida puede ocasionar cistitis hemorrágica que se manifiesta por hematuria, así como insuficiencia renal aguda y crónica. La acidosis tubular renal de tipo II (síndrome de Fanconi) también acompaña a la ARF vinculada con ifosfamida.

Las nefrotoxinas endógenas incluyen calcio, mioglobina, hemoglobina, uratos, oxalatos y cadenas ligeras de mieloma. La hipercaliemia puede hacer que disminuya la filtración glomerular predominantemente al inducir vasoconstricción intrarrenal y también deplección volumétrica, proveniente de la pérdida obligada de agua. La *rhabdomiolisis* y la *hemolisis* inducen ARF. Algunas causas frecuentes de la primera son lesión traumática por aplastamiento, isquemia aguda de músculos, actividad convulsiva duradera, ejercicio excesivo, síncope o hipertermia maligna y trastornos infecciosos o metabólicos (como hipofosfatemia o hipotiroidismo grave). La ARF por la segunda enfermedad (*hemolisis*) es relativamente rara y se observa después de reacciones transfusionales de sangre. Se ha planteado que la mioglobina y la hemoglobina estimulan el estrés oxidativo intrarrenal, con lo cual surge daño de las células del epitelio tubular e inducen la formación de cilindros en el interior de los túbulos. Además, la hemoglobina y la mioglobina celulares son inhibidoras potentes de la bioactividad del óxido nítrico y pueden desencadenar vasoconstricción e isquemia intrarrenales. La hipovolemia o la acidosis puede estimular una mayor formación de cilindros dentro de los túbulos y tales cilindros, que contienen cadenas ligeras de inmunoglobulinas filtradas y otras proteínas (incluida la de Tamm-Horsfall generada por las células en la rama gruesa ascendente) causan ARF en individuos con *mieloma múltiple* (nefropatía por cilindros de mieloma). Las cadenas ligeras también originan una acción tóxica directa en las células del epitelio tubular. La obstrucción intratubular es una causa importante de ARF en individuos con *hiperuricosuria* o *hiperoxaluria* grave. La nefropatía aguda por ácido úrico complica el tratamiento de algunos trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos (como el linfoma de Burkitt o la leucemia mielogénica aguda), en particular después de administrar quimioterápicos que originen una mayor lisis celular ("síndrome de lisis tumoral").

**Aspectos patológicos de ATN isquémica y nefrotóxica.** Los signos patológicos clásicos de ATN isquémica son la necrosis focal y dispersa del epitelio

tubular con desprendimiento de las células desde la membrana basal y oclusión del interior de los túbulos con cilindros compuestos de células epiteliales intactas o degeneradas, proteína de Tamm-Horsfall y pigmentos. En los vasos rectos se observa a menudo acumulación de leucocitos; sin embargo, los aspectos morfológicos de los glomérulos y de los vasos renales son característicamente normales. La necrosis es más grave en el segmento S3 de los túbulos proximales, pero también puede afectar la rama gruesa ascendente medular del asa de Henle.

En el caso de exposición a las nefrotoxinas, los cambios morfológicos tienden a ser más notables en las zonas contorneada y recta de los túbulos proximales. La necrosis celular es más notable que en el caso de ATN isquémica.

**Otras causas de ARF intrínseca.** Prácticamente cualquier fármaco puede desencadenar nefritis intersticial alérgica, que se caracteriza por infiltración de granulocitos en la zona tubulointersticial (en forma típica, aunque no de modo invariable, eosinófilos), macrófagos, linfocitos o ambos tipos de células y edema intersticial. Los fármacos más lesivos son los antibióticos (como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas y rifampicina) y los antiinflamatorios no esteroideos (cuadro 273-1).

Los individuos con ateroesclerosis avanzada pueden presentar ARF después de manipulación de sus arterias renales o la aorta durante cirugías o angiografía; después de traumatismo, o en raras ocasiones de manera espontánea (ARF ateroembólica). Los cristales de colesterol se acumulan en émbolos en los vasos renales, se alojan en arterias de calibre fino o mediano y desencadenan una reacción de células gigantes y fibrótica en la pared del vaso, con angostamiento y obstrucción de su interior. La ARF ateroembólica suele acompañarse de hipocomplementemia y eosinofilia y suele ser irreversible. Las glomerulonefritis agudas son cuadros mediados por mecanismos inmunitarios, caracterizados por inflamación proliferativa o "semilunar" de glomérulos (glomerulonefritis). Las enfermedades en cuestión se exponen en detalle en el capítulo 277.

## INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSRENAL

(Véase también el cap. 283.) La obstrucción urinaria explica menos de 5% de los casos de ARF de tipo nosocomial. Un riñón posee reservas suficientes para eliminar los productos nitrogenados de desecho que genera el cuerpo, pero la ARF que proviene de obstrucción, obliga a que haya un elemento de bloqueo al flujo de orina, entre el meato uretal externo y el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres o de uno solo en un sujeto que sólo posee un riñón funcional o que tiene desde antes una nefropatía crónica. La causa más común de ARF posrenal es la obstrucción del cuello vesical y es causada por enfermedades de próstata (como hipertrofia, neoplasia o infección); vejiga neurológica o administración de anticolinérgicos. Causas menos frecuentes de obstrucción aguda de la zona baja de vías urinarias son coágulos de sangre, cálculos y uretritis con espasmo. La obstrucción de uréteres puede ser consecuencia de bloqueo intraluminal (causada por cálculos, coágulos de sangre, papillas renales esfaceladas), infiltración de la pared del uréter (p. ej., neoplasia) o compresión externa (como fibrosis retroperitoneal, neoplasias o abscesos y ligadura inadvertida de dicho órgano tubular durante una cirugía). En las fases iniciales de la obstrucción (horas o días) la filtración glomerular incesante hace que aumente la presión intraluminal en zonas que están por arriba del sitio de la obstrucción. Como consecuencia, se observa distensión gradual de la porción proximal del uréter, la pelvis renal y los cálices y una disminución en la filtración glomerular.

## SÍGNOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La primera medida al valorar a una persona con insuficiencia renal es dilucidar si su enfermedad es aguda o crónica. Si al revisar los resultados de los análisis se observa que la elevación de la concentración sérica de urea y creatinina es reciente, significa que el cuadro es agudo. Sin embargo, no siempre se cuenta con las mediciones previas. Algunos signos que sugieren nefropatía crónica (cap. 274) son anemia, signos de osteodistrofia renal (radiográficos o de laboratorio) y riñones pequeños y cicatrizales. Sin embargo, la anemia también puede complicar la ARF (véase más adelante en este capítulo) y el volumen de los riñones puede ser normal o incluso aumentar en algunas nefropatías crónicas (como la nefropatía diabética, la amiloidosis y la enfermedad renal poliquística y la nefropatía que aparece con ataque del VIH). Una vez confirmado el diagnóstico de ARF habrá que identificar la causa del problema. Según el origen habrá que emprender terapias específicas. Si el médico piensa que se trata de alguna nefrotoxina exógena (a menudo un fármaco) habrá que eliminarla o interrumpir su uso. Por último, habrá que emprender medidas de prevención y tratamiento de las complicaciones.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de ARF *prerrenal* incluyen sed y mareo ortostático. Los signos físicos como hipotensión ortostática, taquicardia, menor presión venosa yugular, disminución de la turgencia cutánea y membranas mucosas secas sugieren ARF prerrenal. En la exploración clínica cuidadosa se pueden identificar estígmas de hepatopatía crónica e hipertensión porta, insuficiencia cardiaca avanzada, sepsis u otras causas de un menor volumen efectivo de sangre arterial (cuadro 273-1). El médico debe revisar los registros clínicos para corroborar una disminución progresiva en el volumen de orina expulsado (diuresis) y en el peso corporal y corroborar si en fecha reciente se comenzaron a administrar diuréticos, NSAID, inhibidores de la ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB).

La hipovolemia, el choque séptico y las cirugías mayores constituyen factores importantes de riesgo para que surja ATN isquémica. El riesgo mencionado aumenta más si persiste la ARF a pesar de la normalización de la hemodinámica general. El diagnóstico de ATN nefrotóxica obliga a revisar en forma detallada los datos clínicos y registros en busca de pruebas de exposición reciente a fármacos nefrotóxicos, medios de contraste radiográfico o toxinas endógenas.

Las ATN isquémica y nefrotóxica explican más de 90% de los casos de ARF intrínseca, pero no hay que olvidar otros trastornos del parénquima renal (cuadro 273-2). La fiebre, las artralgias y el cuadro eritematoso pruriginoso después de exposición a un nuevo fármaco sugieren nefritis intersticial alérgica, aunque a menudo no aparecen manifestaciones generalizadas de hipersensibilidad. El dolor en el costado puede ser un síntoma notable después que se ocuye una arteria o una vena renal y también en el caso de otras enfermedades del parénquima que distienden la cápsula renal (como glomerulonefritis o pielonefritis grave). La presencia de nódulos subcutáneos, lividez reticular, placas arteriolares de color naranja vivo en retina e

isquemia digital (dedos morados del pie) pese a la palpación de los pulsos pedios sugiere arterioembolia. La ARF que se acompaña de oliguria, edema e hipertensión con un sedimento urinario activo (síndrome nefrítico) sugiere glomerulonefritis o vasculitis aguda. La hipertensión maligna también ocasiona ARF, a menudo con lesión de otros órganos por hipertensión (como papiledema, disfunción del sistema nervioso e hipertrofia del ventrículo izquierdo) y puede simular una glomerulonefritis en sus demás manifestaciones clínicas.

La ARF *posrenal* puede ocasionar inicialmente dolor suprapúbico y de costado por distensión de la vejiga, el sistema colector y la cápsula renal, respectivamente. El cólico en el costado que irradia a la ingle sugiere obstrucción aguda de útero. Es posible que haya enfermedad de próstata si se obtiene el antecedente de nicturia, polaquiuria y dificultad para la emisión del chorro así como agrandamiento de la próstata, en el tacto rectal. Habrá que sospechar vejiga neurógena en individuos que reciben fármacos anticolinérgicos o con manifestaciones físicas de disfunción autonómica. El diagnóstico definitivo de ARF posrenal depende del empleo prudente de estudios radiográficos y de la mejoría rápida en la función renal después de eliminar la obstrucción.

## EXAMEN GENERAL DE ORINA

(Véase también el cap. e9.) La anuria sugiere obstrucción completa de vías urinarias, pero puede complicar algunos casos graves de ARF prerrenal o renal intrínseca. Las enormes fluctuaciones en la diuresis plantean la posibilidad de obstrucción intermitente, en tanto que los individuos con obstrucción parcial de las vías mencionadas pueden presentar en el comienzo poliuria por deterioro de los mecanismos de concentración de orina.

En la ARF prerrenal el sedimento es acelular y contiene cilindros hialinos transparentes (sedimento "blando" benigno o "inactivo"). Los cilindros hia-

**CUADRO 273-2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, SIGNOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE CAUSAS MAYORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

Causas	Aspectos epidemiológicos	Signos clínicos	Estudios en suero	Estudios en orina	Otros estudios
ARF prerrenal	La causa más frecuente de ARF de origen comunitario; antecedentes de ingesta deficiente de líquidos, de tratamiento con NSAID/inhibidores de ACE/ARB, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	Depleción volumétrica (hipotensión absoluta/postural); hipotensión venosa yugular, membranas mucosas secas (o disminución del volumen circulatorio efectivo) como en el caso de la insuficiencia cardiaca o hepatopatías	Razón BUN/CR alta ( $>20$ ), como dato sugerente pero no diagnóstico	Cilindros hialinos FE <sub>n</sub> < 1% U <sub>n</sub> < 10 mmol/L SG > 1.018	
ARF intrínseca					
Enfermedades de grandes vasos					
Trombosis de arteria renal	Más frecuente en sujetos con fibrilación auricular o trombosis arterial	Dolor en costado o abdomen	Incremento de LDH	Proteinuria leve Hematuria ocasional	Los signos en el angiograma renal o en el angiograma-MR confirman el diagnóstico
Enfermedad ateroembólica	Enfermedad vascular; clásicamente aparece en término de días-semanas de manipulación de la aorta u otros grandes vasos, a menudo con el empleo de anticoagulantes	Placas en retina, púrpura palpable, livido reticular	Eosinofilia Hipocomplementemia	Eosinofiluria	Biopsia de piel o riñones
Trombosis de vena renal	Antecedente de síndrome nefrótico o embolia pulmonar	Dolor en el costado		Proteinuria leve Hematuria ocasional	El venograma renal o el venograma-MR confirman el diagnóstico
Enfermedades de vasos finos y glomérulos					
Glomerulonefritis/vasculitis	Vinculado con infección reciente (posinfecciosa o endocarditis); lupus eritematoso generalizado, hepatopatías (hepatitis B o C)	Soplo cardíaco nuevo (posinfeccioso) Eruptiones/úlceras de la piel, artralgias (lupus) Sinusitis (enfermedad contra GBM)	Anticuerpos contra ANA, ANCA y GBM; estudios serológicos de hepatitis, crioglobulininas, cultivos de sangre, ASO, complemento (positividad de estudios según la causa)	Hematuria con cilindros eritrocíticos/eritrocitos dismórficos Cilindros granulosos Proteinuria (por lo general <1 g/día)	Biopsia de riñón
	Enfermedad contra GBM: de modo típico varones de 20-40 años	Hemorragia pulmonar (anti-GBM, ANCA, lupus)			
	Enfermedad ANCA: dos puntos máximos: 20-30 años y 50-60 años				

(continúa)

CUADRO 273-2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, SIGNOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE CAUSAS MAYORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (CONTINUACIÓN)

Causas	Aspectos				
	epidemiológicos	Signos clínicos	Estudios en suero	Estudios en orina	Otros estudios
Síndrome hemolítico-urémico/trombótico trombocitopénico	Infección reciente de vías GI ( <i>E. coli</i> ) o empleo de inhibidores de la calcineurina (FK506 y ciclosporina)	Fiebre, anormalidades neurológicas	Esquistocitos en extensión de sangre periférica; incremento de LDH, anemia, trombocitopenia	Hematuria Proteinuria leve Cilindros eritrocíticos (raros)	Biopsia de riñon
Hipertensión maligna	Hipertensión intensa/no controlada	Manifestaciones de lesión de otros órganos: cefalea, papiledema, insuficiencia cardíaca con LVH, en la ecocardiografía/ECG  Resolución típica cuando se controla la presión arterial		Hematuria con cilindros eritrocíticos/proteinuria	
Necrosis tubular aguda					
Isquemia	Hemorragia o hipotensión grave recientes			Cilindros granulosos o tubulares de células epiteliales de color "pardo lodoso"  FE <sub>n.s.</sub> >1% UN <sup>+</sup> >20 mmol/L SG<1.015	
Toxinas exógenas	Exposición reciente a antibióticos o quimioterápicos nefrotóxicos a menudo vinculados con sepsis o depleción volumétrica  Exposición reciente a medios de contraste radiográfico, a menudo junto con depleción volumétrica, diabetes o CKD			Cilindros granulosos o tubulares de células epiteliales de color "pardo lodoso"  FE <sup>+</sup> >1% UNa>20 mmol/L SG<1.015	
Toxinas endógenas	Rabdomiolisis	Estado posictal (convulsiones); signos de traumatismo o inmovilización duradera	Incremento de mioglobina y creatincinasa	U/A con positividad respecto a hemo pero no hematuria	
	Hemólisis: transfusión reciente de sangre	Fiebre, otros signos de reacción transfusional	Plasma de color rosa; incremento de LDH	Orina de color rosa, con positividad de hemo sin hematuria	Estudios para identificar reacción transfusional
	Lisis tumoral: quimioterapia reciente		Hiperuricemia, aumento de LDH	Cristales de urato	
	Mieloma múltiple	Personas mayores de 60 años; síntomas generales constantes (fatiga, malestar general)	'Pio' monoclonal circulante, anemia	Proteinuria negativa en la tira colorimétrica, pico monoclonal en la electroforesis	Biopsia de médula ósea o riñones
	Ingestión de etilenglicol	Antecedente de abuso de alcohol, alteraciones del estado psíquico	Acidosis con diferencia metabólica y diferencia osmolal, toxicología positiva	Cristales de oxalato	
Enfermedades de túbulos e intersticio	Exposición reciente a fármacos	Fiebre, erupciones, artralgias	Eosinofilia	Cilindros de eritrocitos, eosinofiluria	Biopsia renal
Nefritis intersticial alérgica		Fiebre, dolor e hipersensibilidad del costado	Cultivos positivos de sangre	Leucocitos, proteinuria, cultivo positivo de orina	
Pielonefritis bilateral aguda					
ARF posrenal	Antecedente de cálculos renales o enfermedad de la próstata	Vejiga palpable, dolor en costado o abdomen		Por lo general normal; hematuria si se debe a cálculos	Estudios imagenológicos en busca de obstrucción: tomografía computadoraizada, ecografía o ambas

**Nota:** ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); ARB, bloqueadores de receptor de angiotensina II; ARF, insuficiencia renal aguda; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); CKD, enfermedad crónica renal (*chronic kidney disease*); CR, creatinina; CT, tomografía computadoraizada; ECG, electrocardiograma; FE<sub>n.s.</sub>, fracción de excreción de sodio,

GBM, membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane*); GI, vías gastrointestinales; LDH, deshidrogenasa láctica (*lactatedehydrogenase*); LVH, hipertrofia de ventrículo izquierdo (*left ventricular hypertrophy*); MR, resonancia magnética; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; SG, densidad (*specificgravity*); U/A, análisis de orina (*urinalysis*); UN<sup>+</sup>, concentración de sodio en orina (*urine sodium concentration*).

linos se forman en la orina concentrada, a partir de constituyentes normales de la misma, en particular la proteína de Tamm-Horsfall, secretada por las células epiteliales en el asa de Henle. La forma posrenal inicialmente también puede incluir un sedimento inactivo, aunque son frecuentes la hematuria y la piuria en sujetos con obstrucción intraluminal o enfermedad prostética. Algunos signos característicos de ATN son los cilindros granulosos pigmentados "a manera de lodo pardo" y cilindros que contienen células del epitelio tubular y sugieren una causa isquémica o nefrotóxica. Estos cilindros por lo general acompañan a la proteinuria tubular leve (<1 g/día), lo cual denota una menor resorción y procesamiento de las proteínas filtradas en los túbulos proximales lesionados. Los cilindros no aparecen en 20 a 30% de individuos con ATN y no son necesarios para hacer el diagnóstico. En términos generales, los cilindros eritrocíticos denotan lesión glomerular, o con menor frecuencia, nefritis tubulointersticial aguda. Los cilindros de leucocitos y los de células granulosas no pigmentadas sugieren nefritis intersticial, en tanto que los cilindros granulosos amplios son característicos de alguna nefropatía crónica y quizás reflejen fibrosis intersticial y dilatación de los túbulos. La eosinofilia (más de 5% de leucocitos en orina) es un signo frecuente (aproximadamente 90%) en la nefritis intersticial alérgica inducida por antibióticos y se detecta con la tinción de Hansel; sin embargo, pueden predominar los linfocitos en la nefritis intersticial alérgica inducida por NSAID y otros fármacos (como ampicilina, rifampicina e interferón alfa). Los cristales ocasionales de ácido úrico (forma pleomórfica) son frecuentes en la orina concentrada de ARF prerrenal, pero sugieren una nefropatía aguda por uratos si aparecen en número abundante. La presencia de cristales de oxalato (con forma de envoltura) e hipurato (acuiformes) plantean la posibilidad de ingestión de etilenglicol y efectos tóxicos del mismo.

La proteinuria mayor de 1 g/día sugiere lesión de la barrera de ultrafiltración glomerular ("proteinuria glomerular") o la excreción de cadenas ligeras de mieloma. Esta última situación quizás no se detecte por los métodos corrientes de tira colorimétrica y se necesitan a veces otros estudios (como la precipitación con ácido sulfosalicílico o la inmunoelectroforesis). El médico debe sospechar hemoglobinuria o mioglobinuria si hay una reacción positiva intensa al hemo en la tira, pero contiene escasos eritrocitos y si en el sobrenadante de la orina centrifugada se detecta hemo libre (resultado positivo). La bilirrubinuria puede ser un dato que oriente hacia la presencia de síndrome hepatorrenal (HRS).

#### ÍNDICES DE INSUFICIENCIA RENAL

El análisis de orina y la bioquímica sanguínea pueden ser útiles para diferenciar la ARF prerrenal de la ARF renal intrínseca, de tipo isquémico o nefrotóxico. La fracción de excreción de sodio ( $\text{FE}_{\text{Na}}$ ) es muy útil en este sentido. La  $\text{FE}_{\text{Na}}$  vincula la eliminación de sodio con la de creatinina. El sodio es resorbido en forma ávida a partir del filtrado glomerular en sujetos con ARF prerrenal, en un intento por restaurar el volumen intravascular. La  $\text{FE}_{\text{Na}}$  tiende a ser elevada en la ATN isquémica, pero es reducida en individuos con ATN inducida por sepsis o pigmentos en algunas formas de la variante nefrotóxica (como la vinculada con medio de contraste radiográfico). Por el contrario, en una u otra situación no se resorbe la creatinina. Como consecuencia, los individuos con ARF prerrenal tienen una  $\text{FE}_{\text{Na}}$  menor de 1% (a menudo menor de 0.1%). En personas con alcalosis metabólica en que por la orina se pueden producir pérdidas obligadas de sodio para conservar la electroneutralidad, la fracción de excreción de cloruro ( $\text{FE}_\text{Cl}$ ) es más sensible que la  $\text{FE}_{\text{Na}}$ , para detectar la hiperozoemia prerrenal. La concentración de sodio en orina es un índice menos sensible para diferenciar entre ARF prerrenal y las formas isquémica y nefrotóxica, puesto que a menudo existe concordancia o superposición de los valores entre uno y otro grupos. En forma similar, los índices de capacidad de concentración urinaria como densidad y osmolalidad tienen escasa utilidad en el diagnóstico diferencial, razón entre la urea de orina/plasmática y de la razón urea/creatinina en sangre.

Al interpretar los índices bioquímicos de la insuficiencia renal surgen varias limitaciones. La  $\text{FE}_{\text{Na}}$  puede ser >1.0% en la ARF prerrenal si la persona recibe diuréticos o padece de nefropatía crónica, algunos síndromes que se acompañan de eliminación de cloruro de sodio, o insuficiencia suprarrenal.

#### DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

La creatinina sérica seriada permite conocer la causa de la ARF. La ARF prerrenal se caracteriza por fluctuación de las concentraciones séricas de creatinina que es directamente proporcional a los cambios de la hemodinámica. La concentración de creatinina se eleva rápidamente (en un plazo de 24 a 48 h) en los pacientes con ARF después de isquemia renal, ateroembolia y exposición a medios radiográficos de contraste. Las concentraciones séricas

máximas de creatinina se observan después de tres a cinco días de la nefropatía por medio de contraste y vuelve a las cifras iniciales luego de cinco a siete días. A diferencia de ello, en forma típica las concentraciones séricas de creatinina alcanzan su máximo después (siete a 10 días) en la ATN y en la enfermedad ateroembólica. La elevación inicial de la creatinina sérica se retrasa de manera característica la segunda semana de tratamiento a base de varios fármacos que son tóxicos para las células del epitelio tubular (como aminoglucósidos, cisplatino) y, según expertos, refleja la necesidad de que estas sustancias se acumulen dentro de las células del epitelio tubular para originar lesión.

La hipertotasemia, la hiperfosfatemia, la hipocalciemia y la elevación de ácido úrico y cinasa de creatinina (isoenzima MM) en el cuadro inicial sugieren rabdomiolisis. La hiperuricemia [ $>890 \text{ amol/L} (>15 \text{ mg/100 mL})$ ] acompañada de hipertotasemia, hiperfosfatemia y elevación de las enzimas intracelulares circulantes como deshidrogenasa de lactato indican la presencia de una nefropatía aguda por uratos y síndrome de lisis tumoral después de administrar antineoplásicos. La diferencia aniónica y osmolar amplia (esta última calculada como la diferencia entre la osmolalidad medida u observada en suero a la que se resta la osmolalidad esperada, calculada a partir de las concentraciones séricas de sodio, glucosa y urea) denota la presencia de algún anión u osmol poco común en la circulación (como la ingestión de etilenglicol o metanol). La anemia profunda en caso de no haber hemorragia plantea la posibilidad de hemólisis, mieloma múltiple o microangiopatía trombótica. La eosinofilia generalizada sugiere nefritis intersticial alérgica, pero también forma parte del cuadro de enfermedad ateroembólica y de la poliarteritis nudosa.

#### SIGNS RADIOGRÁFICOS

Los estudios imagenológicos como la ecografía de vías urinarias son útiles para descartar ARF posrenal. Otras modalidades imagenológicas son tomografía computadora (computed tomography, CT) e imágenes por resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI). La dilatación de la pelvis renal es común en la obstrucción urinaria (sensibilidad de 98%), pero quizás no aparece inmediatamente después de la obstrucción o en individuos con encarcelamiento del uréter (como en el caso de fibrosis retroperitoneal o neoplasias). Las pielografías retrógrada y anterógrada son estudios más definitivos en casos complejos que permiten ubicar con precisión el sitio de la obstrucción. Es útil como técnica de tamizaje inicial en quienes se sospecha nefrolitiasis, una radiografía simple de abdomen o la CT helicoidal sin medio de contraste. La angiografía por resonancia magnética (magnetic resonance angiography, MRA) suele utilizarse para evaluar el libre tránsito por arterias y venas renales en pacientes en quienes se sospecha obstrucción vascular. Otros métodos incluyen la ecografía Doppler (que depende más del operador que de la MRA) y la angiografía basada en CT. Puede ser necesaria la angiografía basada en datos de un catéter para el diagnóstico y el tratamiento definitivos.

#### BIOPSIA DE RIÑON

La biopsia se reserva para sujetos en quienes se han descartado ARF prerrenal y posrenal y no se ha identificado la causa de ARF intrínseca. La biopsia de riñon es particularmente útil si los datos de evaluación clínica y de estudios de laboratorio sugieren enfermedades diferentes de las causadas por lesión isquémica o nefrotóxica que pudieran mejorar con algunas medidas específicas de cada enfermedad. Algunos ejemplos son glomerulonefritis, vasculitis y nefritis intersticial alérgica.

#### COMPLICACIONES

La ARF disminuye la excreción de sodio, potasio y agua por riñones y perturba la homeostasis de cationes divalentes y los mecanismos de acidificación de la orina. Como consecuencia, dicha insuficiencia suele ser complicada por factores como la sobrecarga volumétrica intravascular, la hiponatriemía, la hipertotasemia, la hiperfosfatemia, la hipocalciemía, la hipermagnesemia y la acidosis metabólica. Además, el paciente no puede excretar los productos de desecho nitrogenados y fácilmente presenta el síndrome urémico (cap. 45). La rapidez y la gravedad con que surgen tales complicaciones traducen el grado de deficiencia y ataque renal y el estado catabólico de la persona.

La expansión del volumen extracelular es una consecuencia inevitable de la menor excreción de sodio y agua en sujetos oligúricos o anúricos. Las formas más benignas se caracterizan por incremento ponderal, estertores en ambas bases pulmonares, mayor presión venosa yugular y edema de zonas declive, en tanto que la expansión persistente puede desencadenar edema pulmonar fatal. La administración excesiva de agua libre, por ingestión de ella, administración por sonda nasogástrica o en la forma de solución salina hipotónica o

glucosada isotónica, induce la *hipoosmolalidad* y la *hiponatriemia*, las cuales, si son graves, ocasionarán anomalías del sistema nervioso, incluidas convulsiones.

La *hiperpotasiemia* es una complicación frecuente de ARF. La acidosis metabólica coexistente puede exacerbarla al estimular la salida de potasio desde las células. El exceso de potasio puede ser particularmente grave incluso en el momento del diagnóstico, en sujetos con rabdomiólisis, hemólisis y síndrome de lisis tumoral. La hiperpotasiemia leve ( $<6.0 \text{ mmol/L}$ ) suele ser asintomática; niveles mayores pueden desencadenar anomalías electrocardiográficas, arritmias o ambos problemas.

En forma típica, la ARF se complica con *acidosis metabólica*, a menudo con un incremento de la diferencia aniónica (cap. 48). La acidosis puede ser particularmente grave si aumentan la producción endógena de hidrogeniones por otros mecanismos (como la cetoacidosis diabética o de ayuno; la acidosis láctica que complica la deficiencia generalizada de perfusión hística; hepatopatías o sepsis; y el metabolismo de etilenglicol o metanol).

La *hiperfosfatemia* es una complicación casi invariable de ARF. La muy intensa puede surgir en individuos con una gran catabolia o después de rabdomiólisis, hemólisis o isquemia hística. El depósito metastásico de fosfato de calcio puede ocasionar *hipocalciemia*, en particular con incremento de las concentraciones de calcio y fosfato séricos ( $\text{mg}/100 \text{ ml}$ ). Otros factores que contribuyen a la hipocalciemia incluyen la resistencia hística a las acciones de la hormona paratiroides y menores niveles de 1,25-dihidroxivitamina D. La disminución del calcio suele ser asintomática, pero puede originar parestesias peribuceales, calambres musculares, convulsiones, alteración del estado psíquico, prolongación del intervalo QT u otros cambios inespecíficos de la onda T en el electrocardiograma.

La *anemia* aparece rápidamente en la ARF y por lo general tiene origen multifactorial. Algunos de los factores que contribuyen son reducción de la eritropoyesis, hemólisis, hemorragia, hemodilución y acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. También es frecuente que se prolongue el *tiempo de hemorragia*. Algunos de los factores que a menudo contribuyen a la diátesis hemorrágica son trombocitopenia leve, disfunción plaquetaria, anomalías de los factores de la coagulación o ambos elementos (como sería la disfunción del factor VIII). La *infección* es una complicación frecuente y grave de la ARF. No se sabe si los sujetos con ARF tienen un defecto clínicamente significativo en las respuestas inmunitarias de hospedador o si la elevada incidencia de infección refleja transgresiones repetitivas de las barreras mucocutáneas (como la permanencia de cánulas intravenosas, el uso de respiradores mecánicos y el sondeo vesical). Las *complicaciones cardiopulmonares* de ARF comprenden arritmias, pericarditis y derrame pericárdico y edema pulmonar.

Los lapsos duraderos de ARF grave invariablemente se acompañan de la aparición de *síndrome urémico* (cap. 45).

Durante la fase de recuperación de la ARF surge a veces *diuresis vigorosa* (véase antes en este capítulo) que quizás surja en ocasiones inapropiadas y origine depleción intravascular. La *hipernatriemia* también complica la recuperación si el agua perdida por la orina hipotónica no es sustituida o si las pérdidas son sustituidas inapropiadamente por soluciones salinas relativamente hipertónicas. La *hipopotasiemia*, la *hipomagnesemia*, la *hipofosfatemia* y la *hipocalciemia* son complicaciones metabólicas menos frecuentes durante el lapso mencionado, pero pueden aparecer en reacción a alguna lesión causada por fármacos particulares (la ifosfamida puede ocasionar el síndrome de Fanconi o la acidosis tubular renal de tipo II que acompaña a la hipopotasiemia, la acidosis, la hipofosfatemia y la glucosuria).

## INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

**PREVENCIÓN.** No se cuenta con tratamientos específicos contra ARF isquémica o nefrotóxica y por ello es de importancia capital la prevención. Se pueden evitar muchos casos de ARF isquémica si se presta atención minuciosa a la función cardiovascular y al volumen intravascular en sujetos de alto riesgo como los ancianos y los que tenían ya desde antes nefropatía crónica. Por tales motivos se ha demostrado que la restauración intensiva del volumen intravascular disminuye en forma impresionante la incidencia de ARF isquémica después de grandes cirugías o de traumatismos, quemaduras o cólera. La incidencia de ARF nefrotóxica disminuye al ajustar la administración (dosis y frecuencia) de productos nefrotóxicos según la talla y la filtración glomerular. En estos sentidos hay que destacar que la creatinina sérica es un índice relativamente insensible de la filtración glomerular y quizás arroje resultados superiores a los reales en ella, en niños o ancianos. En lo que se refiere a la posología de fármacos es recomendable estimar la filtración glomerular por medio de la fórmula de Cockcroft-Gault (que incluye factores como edad, sexo y peso), o la ecuación simplificada llamada *Modificación de Dietin Renal Disease* (MDRD) que incluye factores como edad, sexo, peso y raza (cap. 277). Como aspecto destacable, no se pueden usar ambas ecuaciones para estimar la filtración

glomerular si la creatinina no está en estado dinámicamente estable (p. ej., durante la evolución de ARF). El ajuste de la dosis del fármaco con arreglo a sus niveles en la circulación al parecer también limita el daño renal en individuos que reciben antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina o tacrolimus. Se necesita cautela para utilizar diuréticos como NSAID, inhibidores de la ACE, ARB y vasodilatadores en individuos en quienes se sospecha hipovolemia verdadera o efectiva o enfermedad renovascular, porque puede desencadenar ARF prerenal o transformar esta última en ARF isquémica. El alopurinol y la diuresis alcalina forzada son medidas profilácticas útiles en individuos en gran riesgo de mostrar nefropatía aguda por uratos (como quienes reciben antineoplásicos contra cánceres hematológicos) para limitar la generación de ácido úrico e impedir la precipitación de sus cristales en los túbulos renales. La rasburicasa, una enzima uratoxidasa obtenida por técnicas de bioingeniería, cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico hasta la forma de alantoina, un metabolito soluble. La diuresis alcalina forzada también puede evitar o aplacar la ARF en personas que reciben metotrexato en altas dosis o que sufren rabdomiolisis. La */V-acetilcisteína* limita la lesión renal inducida por paracetamol si se administra en un plazo que no excede de 24 h después de la ingestión.

Se han planteado algunas medidas preventivas contra la nefropatía por medio de contraste. La hidratación indudablemente es una de las más eficaces. Otras medidas propuestas incluyen la administración de diuréticos con acción en asa de Henle y manitol, dopamina, fenoldopam, *A'acetilcisteína*, teofilina y bicarbonato sódico. A pesar de datos experimentales favorables, no hay pruebas suficientes en pro del empleo de diuréticos con acción en asa de Henle o manitol para evitar la nefropatía por medios radiográficos de contraste o cualquier otra causa de ARF. En forma similar, a pesar de su empleo amplio, la dopamina ha sido ineficaz como profiláctico. Se ha estudiado en algunas investigaciones en humanos el fenoldopam, un agonista específico de dopamina *a1* para emplear como antihipertensivo parenteral y al parecer no ha disminuido la incidencia de la nefropatía por medio de contraste. Además, este fármaco tiene una serie de efectos adversos graves como hipotensión generalizada y conviene evitarlo para evitar la nefropatía por medios de contraste radiográficos. Por el contrario, los resultados de algunos estudios clínicos aleatorizados (*randomized clinical trials*, RCT) (relativamente pequeños) sugieren cierto beneficio clínico con */V-acetilcisteína*, aunque los resultados de los metaanálisis no han sido concluyentes. A pesar de todo, salvo los riesgos posibles que conlleva el retraso de la práctica de métodos radiográficos, la */V-acetilcisteína* al parecer es un producto inocuo y es razonable utilizarla en sujetos en grave riesgo de mostrar nefropatía por medio de contraste radiográfico, basado en su perfil de un número escaso de reacciones adversas. Se necesitarán RCT de mayor tamaño para demostrar el beneficio definitivo. La teofilina y la aminofilina (antagonistas de adenosina) tienen la ventaja posible de utilizarlos inmediatamente antes de administrar el medio de contraste, aunque su beneficio, en caso de haberlo, en muchos estudios parece ser apenas satisfactorio. Por último, se ha sugerido que la expansión volumétrica con soluciones intravenosas a base de bicarbonato es mejor que la que se hace con cloruro de sodio (solución salina) e indicó un beneficio significativo en RCT de un solo centro. A diferencia de la */V-acetilcisteína*, el empleo de bicarbonato de sodio no obliga a retrasar la técnica imagenológica (el protocolo publicado señaló que se comienza con la administración de soluciones intravenosas 1 h antes de que se empiece el estudio imagenológico). No se ha dilucidado si la combinación de estrategias (como */V-acetilcisteína* y bicarbonato de sodio) brinda beneficios adicionales y qué tipo de pacientes necesitan el tratamiento, por lo cual se necesitan más investigaciones al respecto.

**TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS.** Por definición, la ARF prerenal muestra reversión rápida una vez que se corrige la anormalidad hemodinámica primaria y la variante posrenal muestra resolución cuando se elimina la obstrucción. Hasta la fecha no se cuenta con terapias específicas contra AKI establecidas. El tratamiento de los problemas en cuestión debe orientarse a eliminar la anormalidad hemodinámica o la toxina patógena, evitar daños adicionales e impedir y tratar las complicaciones. El tratamiento específico de otras causas de ARF renal intrínseca depende del cuadro fundamental.

**Insuficiencia renal aguda prerenal.** La composición de soluciones de reposición para tratar ARF prerenal causada por hipovolemia debe adaptarse a la composición de los líquidos perdidos. La hipovolemia profunda por hemorragia debe corregirse con concentrados eritrocíticos, en tanto que la solución salina isotónica suele ser adecuada para reponer las pérdidas por hemorragia o plasmáticas leves o moderadas (como en el caso de quemaduras o pancreatitis). Los líquidos de vías urinarias y gastrointestinales varían enormemente en su composición, pero por lo regular son hipotónicos. Se recomienda en el comienzo el uso de soluciones hipotónicas (como solución salina a 0.45%) como reposición inicial en personas con ARF prerenal causada por mayores pérdidas de líquidos en las dos vías, aunque en casos graves quizás sea más adecuada la solución salina isotónica. Las terapias ulteriores se basarán en mediciones del contenido volumétrico y iónico de líquidos excretados o drenados. El potasio sérico y el estado acidobásico deben medirse con cuidado y de manera seriada y suplementar el potasio y el bicarbonato, según convenga. La insuficiencia cardíaca a veces obliga a medidas intensivas como inotrópicos, fármacos para reducir la precarga y la poscarga, antiarrítmicos y dispositivos mecánicos como las bombas con balón intraaórtico. A veces en casos escogidos se necesita la medición hemodinámica frecuente por medios

invasores, para orientar el tratamiento de las complicaciones en sujetos en quienes es difícil la evaluación clínica de la función cardiovascular y del volumen intravascular.

La fluidoterapia puede ser particularmente difícil en sujetos con cirrosis complicada por ascitis. En esta situación es importante diferenciar entre HRS florida (cap. 302) que conlleva un pronóstico grave y ARF reversible causada por la hipovolemia verdadera o efectiva inducida por el consumo excesivo de diuréticos o por sepsis (como el caso de la peritonitis bacteriana espontánea). La contribución de la hipovolemia a la ARF se puede valorar de modo definitivo sólo por administración de soluciones de líquidos a manera de prueba. Las soluciones se administrarán en forma lenta y se ajustarán a las cifras de presión venosa yugular y de ser necesario, a la presión cuneiforme en una vena central o de capilares pulmonares. Los individuos con un componente prerenal reversible, en forma típica tienen un incremento en la producción de orina y una disminución en la creatinina sérica, con las soluciones de líquido de prueba, resultado que no se observa en pacientes de HRS. Este último grupo de personas puede tener una mayor formación de ascitis y deterioro pulmonar si no son vigiladas con gran detenimiento durante las cargas de soluciones. El líquido ascítico en gran volumen se puede drenar por paracentesis sin que se deteriore la función renal, si se administra en forma simultánea albúmina intravenosa. Por esta razón, la paracentesis de grandes volúmenes provoca aumento de la filtración glomerular, tal vez al reducir la presión intraabdominal y mejorar la corriente por las venas renales. Como otra posibilidad, en el caso de individuos con ascitis refractaria cabría recurrir a la derivación portogeneralizada intrahepática y transyugular. Las antiguas derivaciones peritoneovenosas como las de Leven o Denver ya casi no se realizan. Las derivaciones portogeneralizadas intrahepáticas transyugulares pueden mejorar la función renal al aumentar el volumen en el compartimiento central y suprimir la secreción de aldosterona y noradrenalina.

**Insuficiencia renal aguda intrínseca.** Se han probado en AKI isquémica o nefrotóxica estrategias diferentes para aplacar la lesión o acelerar la recuperación; incluyen: péptido natriurético auricular, dopamina en dosis pequeñas, antagonistas de endotelina, diuréticos con bloqueo de asa de Henle, bloqueadores de conductos de calcio o de adrenorreceptores alfa, análogos de prostaglandinas, antioxidantes, anticuerpos contra las moléculas de adherencia leucocítica y el factor de crecimiento insuliniforme de tipo I. Muchos de éstos son modelos beneficiosos o experimentales de ATN isquémica o nefrotóxica, pero no han generado siempre beneficios o sus resultados son ineficaces en los humanos.

La ARF por otras enfermedades intrínsecas del riñón como glomerulonefritis aguda o vasculitis mejora con inmunosupresores (glucocorticoides, alquilantes, plasmaféresis o los tres métodos de consumo, según la alteración primaria). Los glucocorticoides también aceleran la remisión de la nefritis intersticial alérgica, aunque los resultados obtenidos son limitados y comprenden series pequeñas. El control intensivo de la presión arterial generalizada es de importancia máxima para limitar el daño renal en la nefroesclerosis hipertensiva maligna. La hipertensión y la ARF por esclerodermia pueden ser extraordinariamente sensibles a la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

**Insuficiencia renal aguda posrenal.** El tratamiento de ARF posrenal obliga a seguir una colaboración íntima entre el nefrólogo, el urólogo y el radiólogo. La obstrucción de la uretra o el cuello de la vejiga suele ser tratada inicialmente por la colocación transuretral o suprapública de una sonda vesical, con la cual se obtiene alivio temporal en tanto se identifica la lesión obstructiva y se le erradica definitivamente. En forma similar, la obstrucción ureteral puede ser tratada en el comienzo por cateterismo percutáneo de la pelvis renal o el uréter dilatado. Por lo tanto, se pueden extirpar las lesiones obstructivas por vía percutánea (con cálculos, esfacelo de una papila) o esquivada por colocación de una endoprótesis ureteral (como el caso de carcinoma). Muchas personas tienen diuresis apropiada durante varios días después que se les corrigió la obstrucción. En promedio, 5% de los pacientes terminan por mostrar un síndrome transitorio de pérdida de sodio (natriopenia) que obliga a administrar por vía endovenosa solución salina para conservar la presión arterial.

**MEDIDAS DE APOYO.** (Cuadro 273-3.) Una vez corregida la hipovolemia se hacen ajustes en el ingreso de sodio y agua de modo que reponga las pérdidas. La hipervolemia se puede tratar al restringir el ingreso de sodio y agua y por medio de diuréticos. No existe una base teórica probada para administrar diuréticos en la ARF, a menos para tratar a esta complicación. A pesar de que las dosis subpresoras de dopamina transitoriamente estimulan la excreción de sodio y agua al mejorar la irrigación y la reflitación glomerular y al inhibir la resorción de sodio por túbulos, las dosis subpresoras (bajas o renales) de dopamina no han sido eficaces en investigaciones en humanos, pueden desencadenar arritmias y es mejor no utilizarla como renoprotector en esta situación. La ultrafiltración o la diálisis se utiliza para combatir la hipervolemia grave cuando son ineficaces las medidas conservadoras. La hiponatriemias y la hiposmolalidad se controlan por restricción del ingreso de agua libre. Por lo contrario, la hipernatriemias se trata por administración de agua o solución hipotónica intravenosa o soluciones isotónicas glucosadas. El tratamiento de la hipopotasemia se describe en el capítulo 46.

Por lo regular no se trata la acidosis metabólica, salvo que la concentración de bicarbonato descienda a menos de 15 mmol/L o el pH de sangre arterial lo haga por debajo de 7.2. La acidosis más grave es corregida por la ingestión de soluciones de bicarbonato

## I TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ISQUÉMICA | Y NEFROTÓXICA<sup>a</sup>

Aspectos del tratamiento	Tratamiento
Reversión del daño renal	
ATN isquémica	Restaurar la hemodinámica generalizada y la perfusión renal por medio de fluidoterapia y vasopresores
ATN nefrotóxica	Eliminar nefrotóxicos Emprender medidas específicas contra toxinas, por ejemplo, diuresis alcalina forzada contra la rabdomiolisis; uso de allopurinol/rasburicasa en el síndrome de lisis tumoral
Prevención y tratamiento de complicaciones	
Sobrecarga de volumen intravascular	Restricción de sodio y agua Diuréticos Ultrafiltración
Hiponatriemias	Restricción de la ingesta de agua libre por vía enteral No usar soluciones intravenosas hipotónicas, incluidas las glucosadas Restricción de la ingestión de potasio en alimentos
Hiperpotasemia	Eliminar suplementos de potasio y diuréticos que lo ahorran Diuréticos con acción en asa de Henle estimulan la excreción de potasio Empleo de resinas de intercambio iónico que se ligan a potasio (como el sulfonato de poliestireno sódico o Kayexalato) Insulina, 10 U de insulina simple, glucosa (50 mi de solución glucosada a 50%) para mejorar la movilización intracelular Inhalación de agonistas beta para estimular la movilización intracelular Gluconato o cloruro de calcio (1 g) para estabilizar el miocardio
Acidosis metabólica	Dialisis Bicarbonato de sodio (para conservar la concentración de bicarbonato sérico >15 mmol/L o el pH arterial >7.2) Administración de otras bases como THAM
Hiperfosfatemia	Dialisis Restricción del consumo de fosfato en alimentos Fármacos que se fijan al fosfato (carbonato o acetato de calcio; clorhidrato de sevelamer, hidróxido de aluminio) Carbonato o gluconato de calcio (si hay síntomas)
Hipocalciemias	Interrumpir el consumo de antiácidos que contienen Mg <sup>++</sup> El tratamiento por lo general no es necesario si <890 pmol/L o <15 mg/100 ml
Hipermagnesemia	Allopurinol, diuresis alcalina forzada, rasburicasa
Hiperuricemias	Ingestión de proteínas y alimentos calóricos para impedir un balance negativo neto de nitrógeno
Nutrición	Para evitar complicaciones de la insuficiencia renal aguda
Dialisis	Evitar otras nefrotoxinas: inhibidores de ACE/ARB, aminoglucósidos, NSAID, medios de contraste radiográficos, a menos que sean absolutamente necesarios y no se cuente con otra alternativa
Selección de fármacos	Ajustar las dosis y la frecuencia de administración con base en el grado de deficiencia renal
Dosificación de fármacos	* Observar que estas son recomendaciones generales que deben adaptarse a cada enfermo.

**Abreviaturas:** ATN, necrosis tubular aguda; THAM, tris(hidroximetil)aminometano; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueador de receptor de angiotensina NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

de sodio o su administración intravenosa. La velocidad inicial de reposición es orientada por estimaciones del déficit de bicarbonato y con base en las concentraciones séricas se hacen los ajustes idóneos (cap. 48). Hay que vigilar de manera seriada al paciente en busca de complicaciones de la administración de bicarbonato de sodio como hipervolemia, alcalosis metabólica, hipocalcemia e hipopotasemia. Desde el punto de vista práctico muchos sujetos que necesitan la administración de bicarbonato de sodio suplementario necesitarán diálisis de urgencia en cuestión de días. La hiperfosfatemia suele corregirse limitando la cantidad de fosfato en los alimentos y administrando fijadores ingeribles de fosfato (como carbonato o acetato de calcio, sevelamer e hidróxido de aluminio) para reducir la absorción digestiva de fosfato. La hipocalcemia por lo general no necesita tratamiento a menos que sea grave, como sucede en ocasiones en caso de rabdomiolisis o pancreatitis o después de administrar bicarbonato. La hiperuricemia suele ser leve [ $<890 \text{ pmol/L}$  ( $<15 \text{ mg/100 mL}$ )] y no necesita intervención alguna.

El objetivo de la *nutrioterapia* durante la fase de mantenimiento de la ARF es aportar calorías y proteínas suficientes para llevar al mínimo la catabolia. Las necesidades nutricionales varían con el proceso metabólico primario; por ejemplo, en el sujeto con AKI vinculada con sepsis probablemente hay hipercatabolia. La presencia de oliguria complica la nutrioterapia y si la persona no está sometida a diálisis, habrá que llevar al mínimo la producción de productos nitrogenados de desecho. A menudo, el inicio de la diálisis facilita el apoyo nutricional adecuado. No se obtiene un beneficio neto de la nutrición parenteral en comparación con la enteral; por ello, las personas con apoyo a base de nutrición parenteral están expuestas a un riesgo cada vez mayor de complicaciones, incluidas infecciones.

La anemia obliga a veces a hacer transfusiones de sangre, si es grave. Rara vez se utiliza en la ARF la eritropoyetina humana obtenida por bioingeniería, porque es frecuente que la médula ósea muestre resistencia a ella y se necesite el tratamiento más inmediato de la anemia (si la hay). La hemorragia de origen urémico puede mejorar con la administración de desmopresina o estrógenos. A menudo se emprende la diálisis para controlar la hemorragia que al parecer depende de la uremia. También se emprenderá la profilaxis con antagonistas del receptor de histamina ( $H_2$ ) o los inhibidores de la bomba de protones, en vías gastrointestinales, en particular en casos de enfermedades críticas. Es indispensable la atención meticolosa a las sondas vesicales y los catéteres intravenosos y cualquier otro dispositivo invasor y así se evitarán infecciones.

**Indicaciones y modalidades de la diálisis.** (Véase también cap. 275.) Durante la ARF suele utilizarse la diálisis para apoyar la función renal hasta que se puede reparar el riñón/recuperar. Algunas de sus indicaciones absolutas son los síntomas o signos de síndrome urémico y el tratamiento de la hipervolemia refractoria, la hipertotasemia o la acidosis. Muchos nefrólogos también inicián la diálisis sobre bases empíricas cuando la concentración sérica de urea excede  $100 \text{ mg/100 mL}$ ; sin embargo, esta estrategia no ha sido corroborada en investigaciones comparativas en humanos. Las comparaciones clínicas directas son escasas, pero la hemodiálisis al parecer es más eficaz que la diálisis peritoneal para tratar la ARF. La diálisis peritoneal puede ser útil si no se dispone de la hemodiálisis o es imposible contar con un acceso vascular. Sin embargo, la diálisis peritoneal se acompaña de mayor pérdida de proteínas y está contraindicada en pacientes a quienes en fecha reciente se ha hecho alguna cirugía en abdomen o los que tienen una infección en evolución. El acceso para la diálisis peritoneal obliga a introducir una sonda con manguito en la cavidad homónima.

El acceso vascular para la hemodiálisis obliga a colocar un catéter de doble conducto temporalmente en la vena yugular interna o la femoral. Conviene evitar la vena subclavia por el riesgo de estenosis. Se puede emprender la hemodiálisis en la forma intermitente (que se realiza de modo típico durante 3 a 4 h al día, tres a cuatro veces por semana); la diálisis lenta de baja eficiencia (que se realiza durante 6 a 12 h al día, tres a seis veces por semana) o la terapia renal de reposición continua (*continuous renal replacement therapy*, CRRT). Esta última tiene particular utilidad en sujetos en quienes no se puede controlar la hipervolemia, la uremia o la acidosis con la terapia intermitente o en aquellos que no toleran la hemodiálisis intermitente, por inestabilidad hemodinámica. En personas en que un aspecto de consideración primaria es la inestabilidad hemodinámica, la diálisis lenta de poca eficiencia (*slow low-efficiency hemodialysis*, SLED) es un híbrido relativamente nuevo de esta técnica y es una alternativa excelente en vez de terapia renal de reposición continua.

Para las modalidades arteriovenosas continuas [hemofiltración arteriovenosa continua, hemodiálisis y hemodiafiltración (*continuous arteriovenous hemofiltration*, CAVH), (*continuous arteriovenous hemodialysis*, CAVHD) y (*continuous arteriovenous hemodia-*

*filtration* CAVHDF], respectivamente)] se necesitan accesos arterial y venoso. La propia presión arterial del paciente genera un ultrafiltrado de plasma a través de la membrana biocompatible porosa para diálisis. Al contar con las bombas peristálticas, ya no se utilizan las modalidades arteriovenosas, en parte por las complicaciones que surgen con la canulación de una gran arteria con un catéter de diámetro grande. En la hemodiálisis venovenosa continua (*continuous venovenous hemodialysis*, CVVHD), una bomba para sangre genera presión de ultrafiltración a través de la membrana de diálisis. En la hemofiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemofiltration*, CVVH) se elimina el componente de diálisis (eliminación por difusión) y se extrae ultrafiltrado de plasma a través de la membrana de diálisis y se sustituye por una solución fisiológica de cristaloides (eliminación por convección). En la hemodiafiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemodiafiltration*, CVVHDF) se combinan los dos métodos de eliminación. La mayor parte de las pruebas hasta la fecha sugieren que las terapias dialíticas intermitente y continua son igualmente eficaces para tratar ARF. La selección de la técnica se adapta en la actualidad a las necesidades específicas del paciente, los recursos de la institución y la experiencia del médico. Algunas desventajas posibles de las técnicas continuas son la necesidad de inmovilización prolongada, el uso de antiocoagulantes de acción generalizada y la exposición duradera de la sangre a membranas sintéticas de diálisis (a pesar de ser biocompatibles).

No se conoce la dosis óptima de solución de diálisis contra ARF. Pruebas recientes (de una sola institución con un estudio no aleatorizado) sugieren que la hemodiálisis más intensiva (la que se hace todos los días y no en forma intermitente cada 48 h) puede ser clínicamente superior y prolongar la supervivencia en casos de ARF, una vez que se necesita la diálisis. La conclusión anterior quizás no sea tan intuitiva como parecería originalmente, porque se ha planteado que la propia diálisis prolonga la ARF al inducir hipotensión y otros efectos adversos vinculados con el contacto entre el dializador y la sangre (como la activación del complemento y la inflamación). En forma similar, algunos datos sugieren que el aumento de las dosis de las soluciones de reposición renal continua pudiera ser beneficioso en la ARF, aunque habría que confirmar los resultados en cuestión en un gran estudio multicéntrico.

## RESULTADOS Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

La tasa de mortalidad intrahospitalaria en individuos con ARF varía de 20 a 50% o más, según el problema básico y ha disminuido muy poco en los últimos 15 años. Muchos sujetos que viven un episodio de ARF recuperan función renal suficiente para no depender de diálisis, aunque una fracción de ellos (10 a 20%) termina por necesitar diálisis de sostén.

 Las causas frecuentes de la insuficiencia renal aguda son variables y dependen de la disponibilidad de atención médica en un país particular. En términos generales, el origen más frecuente de ARF de origen comunitario es la hiperozemia prerrenal. Sin embargo, en países con sistemas médicos y sanitarios menos desarrollados, predominan las causas infecciosas de ARF. En países desarrollados, las causas posoperatorias e isquémicas/nefrotóxicas de ARF son las más frecuentes.

## AGRADECIMIENTO

Los editores agradecen a los Dres. Hugh Brady y Barry Brenner, autores de este capítulo en la 16a edición, sus contribuciones a la edición presente.

## LECTURAS ADICIONALES

- BRADY HR et al: Acute renal failure, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004
- LAMEIRE N: The pathophysiology of acute renal failure. Crit Care Clin 21:197, 2005
- \_\_\_\_\_ et al: Acute renal failure. Lancet 365:417, 2005
- PANNU N et al: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 295:2765, 2006
- STAR RA: Treatment of acute renal failure. Kidney Int 54:1817, 1998
- WEISBORD SD, PALEVSKY P: Radiocontrast-induced acute renal failure. J Intens Care Med 20:63, 2005

lar filtration rate, GFR). El cuadro 274-1 incluye una clasificación aceptada en base a las directrices recientes de la National Kidney Foundation [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)], en que se definen los estadios de la CKD, con base en la filtración glomerular estimada.

El término *insuficiencia renal crónica* denota el proceso de disminución irreversible, intensa e incesante en el número de nefronas y típicamente corresponde a los estadios o etapas 3 a 5 de la CKD. Este capítulo expondrá lo referente a los procesos fisiopatológicos y adaptaciones propias de la insuficiencia renal crónica. El término *nefropatía terminal* representa una etapa

## 274 Nefropatía crónica

Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

Las nefropatías crónicas (*chronic kidney disease*, CKD) son enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan de anomalías de la función renal y deterioro progresivo de la tasa filtración glomerular (*glomeru-*

#### CUADRO 274-1 CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA (CKD)

Fase o estadio	Filtración glomerular en ml/min por 1.73 m <sup>2</sup>
>90°	
60-89	
30-59	
15-29	
<15	

° Con factores de riesgo de que surja CKD (ver el texto).

Con daño renal demostrado (p. ej., proteinuria persistente, sedimento urinario anormal; anomalías en la biometría hemática y química en orina, estudios imanográficos anormales).

**Nota:** GFR, tasa de filtración glomerular.

**Fuente:** con autorización de National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 39(suppl 1, 2002.

de la CKD en que la acumulación de toxinas, líquidos y electrolitos que los riñones excretan normalmente origina el *síndrome urémico*. Esta situación culmina con la muerte, salvo que por alguna terapia se eliminan las toxinas por diálisis o trasplante de riñón. Estas intervenciones se exponen en los capítulos 275 y 276. La *nefropatía terminal* será denominada en este capítulo *CKD en etapa 5*.

#### FISIOPATOLOGÍA DE LAS NEFROPATÍAS CRÓNICAS

La fisiopatología de la CKD comprende dos conjuntos amplios de mecanismos lesivos: 1) mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal (como serían complejos inmunitarios y mediadores de inflamación en algunos tipos de glomerulonefritis o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales renales) y 2) un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes, que son consecuencia frecuente de la disminución permanente de la masa renal, independientemente de la causa fundamental (cap. 272). Las respuestas a la disminución del número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. Al final la hipertrofia y la hiperfiltración, adaptaciones a corto plazo, terminan por ser mecanismos de "inadaptación" porque el incremento de la presión y del flujo predisponen a la esclerosis y desaparición de las nefronas restantes. La mayor actividad intrarrrenal del eje renina-angiotensina al parecer contribuye a la hiperfiltración inicial adaptativa y más adelante a la hipertrofia y a la esclerosis "inadaptativas" y estas últimas, en parte, provienen de la estimulación del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-ÍJ). Este proceso explica el que la disminución de la masa renal por una lesión aislada pudiera culminar en un deterioro progresivo de la función renal, con el paso de muchos años.

#### ETAPAS DE LA CKD E IDENTIFICACIÓN DE POBLACIONES EN RIESGO

Es importante identificar los factores que agravan el riesgo de la CKD, incluso en sujetos con filtración glomerular normal. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunitarias, senectud, antepasados africanos, antecedentes familiares de nefropatía, un episodio previo de insuficiencia renal aguda, la presencia de proteinuria, anomalías del sedimento urinario o anomalías estructurales de las vías urinarias.

Para estadificar la CKD es necesario cuantificar la filtración glomerular. En el cuadro 274-2 se incluyen dos ecuaciones que suelen utilizarse para estimarla e incorporan la concentración de creatinina plasmática, edad, sexo y el origen étnico. Muchos laboratorios clínicos notifican GFR estimada o "e-GFR" y utilizan una de las ecuaciones.

La disminución anual media de la filtración glomerular con el paso del tiempo, que parte de una cifra máxima (en promedio 120 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>) y que se observa en el tercer decenio de la vida, es de 1 ml/min por año por 1.73 m<sup>2</sup>, aproximadamente y alcanza una media de 70 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> a los 70 años. La filtración media es menor en mujeres que en varones. Por ejemplo, una mujer después de los 80 años, cuya creatinina sérica es normal, puede tener filtración glomerular de 50 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>. Por ello, incluso una leve elevación de la concentración de creatinina sérica [p. ej., 130 pmol/L (1.5 mg/100 ml)] suele denotar una disminución sustancial en la filtración glomerular en muchas personas.

La cuantificación de la albuminuria también es útil para valorar de manera seriada la lesión de las nefronas y la respuesta al tratamiento en muchas formas de CKD, en particular las glomerulopatías crónicas. La "norma de oro"

#### CUADRO 274-2 ECUACIONES RECOMENDADAS PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN

GLOMERULAR (GFR) POR EMPLEO DE LA CONCENTRACIÓN DE CREATININA SÉRICA (P<sub>c</sub>), EDAD, SEXO, RAZA Y PESO CORPORAL

1. Ecuación incluida en el estudio Modificación de la Dieta en Nefropatías<sup>a</sup>

$$GFR \text{ estimada (ml/min por } 1.73 \text{ m}^2) = \frac{144}{\text{P}_c^{1.154}} \times (\text{edad})^{0.963}$$

Multiplicar por 0.742 en mujeres

Multiplicar por 1.21 en el caso de afroestadounidenses

2. Ecuación de Cockcroft-Gault

Depuración estimada de creatinina (ml/min)

$$(140 - \text{edad} \times \text{peso corporal en kg})$$

$$72 \times P_c \text{ (mg/100ml)}$$

Multiplicar por 0.85 en el caso de mujeres

<sup>a</sup> Se puede contar con la ecuación en calculadoras de mano y en forma tabular.

Con autorización de AS Levey et al: Am J Kidney Dis 39(Suppl 1):S1,2002.

para medir la albuminuria es la cuantificación precisa en orina de 24 h, pero la cuantificación de la relación albúmina/creatinina en la primera muestra de la mañana (sin horario fijo) suele ser más práctica en la realidad y muestra una correlación precisa, pero no perfecta con las cifras obtenidas en la orina de 24 h. La persistencia de más de 17 mg de albúmina por gramo de creatinina en la orina de varones adultos y de 25 mg de albúmina por gramo de creatinina en mujeres adultas, suele denotar daño renal crónico. La *microalbuminuria* denota la excreción de cantidades de albúmina demasiado pequeñas como para que las detecte la tira colorimétrica o las cuantificaciones habituales de proteínas en orina. Es un método satisfactorio de cribado para la detección inicial de nefropatía y pudiera ser, en términos generales, un marcador que detecte la presencia de enfermedad microvascular. Si se advierte una gran cantidad de albúmina excretada, no hay justificación para realizar alguna prueba que mida la microalbuminuria.

Las etapas 1 y 2 de la CKD habitualmente no se acompañan de síntomas que surgen del deterioro de la filtración glomerular. Sin embargo, puede haber manifestaciones de la nefropatía primaria, por sí misma, como edema en sujetos con síndrome nefrótico o signos de hipertensión que son consecuencia de enfermedad del parénquima renal en individuos con nefropatía poliquística, algunas formas de glomerulonefritis y otras enfermedades del parénquima y vasos renales, incluso si se ha conservado satisfactoriamente la filtración. Si la disminución de la filtración evoluciona y llega a los estadios 3 y 4, son más notables las complicaciones de CKD manifestadas clínicamente y por medio de laboratorio. Prácticamente hay afeción de todos los órganos y sistemas, pero las complicaciones más manifiestas incluyen anemia y fatiga fácil, anorexia con malnutrición progresiva; anomalías en el calcio, fósforo y hormonas que regulan minerales como 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) así como hormona paratiroides (parathyroid hormone, PTH) y anomalías en la homeostasis del sodio, potasio, agua y acidobásica. Si la enfermedad evoluciona hasta la etapa 5 de la CKD, se acumulan las toxinas al grado en que la persona suele presentar perturbación extraordinaria de sus actividades de la vida diaria, bienestar, estado nutricional y hemostasia de agua y electrolitos, todo lo que al final ocasiona el *síndrome urémico*. Como hemos expuesto en párrafos anteriores, esta situación culminará en la muerte si no se realiza tratamiento de reposición de la función renal (diálisis o trasplante).

#### CAUSAS Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A partir de datos de encuestas poblacionales se ha calculado que, como mínimo, 6% de la población de adultos estadounidenses tiene nefropatía crónica en las etapas 1 y 2. Un subgrupo no determinado de este conjunto evolucionará a etapas más avanzadas de nefropatía. Se sabe que 4.5% adicionales de la población estadounidense tienen CKD en etapas 3 y 4. La causa más frecuente de la CKD es la nefropatía diabética, muy a menudo consecuencia de la diabetes mellitus de tipo 2. La nefropatía hipertensiva, que puede pasar inadvertida, es una causa frecuente de CKD en el anciano en quien la isquemia renal crónica ha lesionado los vasos finos y gruesos del sistema renovascular. La nefroesclerosis progresiva por enfermedad vascular, es el equivalente en los riñones, de los mismos procesos que culminan en cardiopatía coronaria y enfermedad vascular cerebral. La mayor incidencia de CKD en los ancianos ha sido atribuida en parte a la menor mortalidad por complicaciones cardíacas y cerebrales de enfermedad vascular ateroesclerótica en ellos, de forma que un mayor segmento de la población termina por manifestar el componente renal de la vasculopatía generalizada. A pesar de lo expuesto hay que advertir que, como un fenómeno cada vez más abrumador, la mayoría de los sujetos en etapas iniciales de su nefropatía, en particular la de origen vascular, terminarán por fallecer por las consecuencias cardiovasculares y vasculares

cerebrales de la vasculopatía, antes de que su problema renal evolucione a las etapas más avanzadas de CKD. En la actualidad se acepta que la etapa incipiente de CKD que se manifiesta por albuminuria e incluso por una disminución leve de GFR, constituye un factor importante de riesgo de que surjan enfermedades cardiovasculares.

La notable variabilidad de una persona a otra en el ritmo de evolución hasta llegar a CKD incluye un componente hereditario importante y se han identificado algunos loci genéticos que contribuyen a la evolución de la CKD. En forma similar, se ha observado que las mujeres en la etapa reproductiva tienen una protección relativa contra la progresión de muchas nefropatías y también se han identificado respuestas específicas de género (sexo) a la angiotensina II y a su bloqueo.

### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA UREMIA

Las concentraciones de urea y creatinina en suero se utilizan para evaluar la capacidad excretora renal, pero la acumulación intrínseca de las dos moléculas mencionadas no es el punto de partida de muchos síntomas y signos que caracterizan al síndrome urémico en la insuficiencia renal avanzada. Se ha dicho que en el síndrome urémico participan cientos de toxinas que se acumulan por la insuficiencia renal; incluyen compuestos hidrosolubles, hidrófobos, unidos a proteínas, con cargas eléctricas y también sin ellas. Algunas categorías adicionales de productos nitrogenados de excreción incluyen compuestos de guanida, uratos y hipuratos, productos del metabolismo de ácido nucleico, poliaminas, mioinositol, fenoles, benzoatos e Índoles. Los compuestos con una masa molecular entre 500 y 1 500 Da, las llamadas moléculas medias, también son retenidas y contribuyen a la morbilidad y a la mortalidad. Por esto, habría que considerar a las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina como marcadores indirectos de cuantificación fácil aunque incompleta de estos compuestos y la cuantificación seriada de las concentraciones de urea y creatinina en la persona con disminución de la función renal constituye una simplificación excesiva y equívoca del estado urémico.

El síndrome urémico y las manifestaciones clínicas que surgen en la disfunción renal avanzada, abarcan algo más que la insuficiencia excretora renal. También hay deficiencia de diversas funciones metabólicas y endocrinas que normalmente realizan estos órganos, todo lo que culmina en anemia, malnutrición y metabolismo anormal de carbohidratos, grasas y proteínas. Además, con la insuficiencia renal cambian las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas, como PTH, insulina, glucagon, hormonas sexuales y prolactina como consecuencia de retención en orina, menor degradación o regulación anormal. Por último, la disfunción renal progresiva se acompaña de empeoramiento de la inflamación sistémica. Se detectan mayores concentraciones de proteína C reactiva y de otros reactivos de fase aguda, mientras que con la deficiencia renal progresiva disminuyen las concentraciones de los llamados reactivos negativos de fase aguda como la albúmina y la fetuña. Así, la deficiencia renal es importante en el síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis/calcificación, que contribuye a su vez a la aceleración de las vasculopatías y otras enfermedades coexistentes provenientes de la nefropatía avanzada.

En resumen, los aspectos fisiopatológicos del síndrome urémico se pueden dividir en manifestaciones en tres esferas: 1) las que son consecuencia de la acumulación de toxinas que son excretadas normalmente por los riñones e incluyen productos del metabolismo de proteínas; 2) las que son consecuencia de la desaparición de otras funciones renales como la homeostasis de líquidos, electrólitos y la regulación hormonal, y 3) la inflamación sistémica progresiva y sus consecuencias vasculares y nutricionales.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LAS NEFROPATÍAS CRÓNICAS Y LA UREMIA

La uremia ocasiona perturbaciones en la función de todos los órganos y sistemas del cuerpo. La diálisis a largo plazo reduce la incidencia y la gravedad de muchas de las perturbaciones, al grado que en las circunstancias actuales

### CUADRO 274-3 ANORMALIDADES CLÍNICAS EN LA UREMIA\*

<b>Alteraciones hidroelectrolíticas</b>	<b>Alteraciones neuromusculares</b>	<b>Alteraciones dermatológicas</b>
<b>Expansión volumétrica (I)</b>	<b>Fatiga (I)*</b>	<b>Palidez (I)*</b>
<b>Hiponatriemia (I)</b>	<b>Trastornos del sueño (P)</b>	<b>Hiperpigmentación (I, P o D)</b>
<b>Hiperpotasiemia (I)</b>	<b>Cefalea (P)</b>	<b>Prurito (P)</b>
<b>Hiperfosfatemia (I)</b>	<b>Trastornos en la función psíquica (V)*</b>	<b>Equimosis (I)</b>
<b>Alteraciones endocrinias-metabólicas</b>	<b>Letargo (I)*</b>	<b>Dermopatía fibrótica nefrógrena (D)</b>
<b>Hiperparatiroidismo secundario (I o P)</b>	<b>Asterixis (I)</b>	<b>Escarcha urémica (I)</b>
<b>Hueso "adimámico" (D)</b>	<b>Irritabilidad muscular</b>	<b>Alteraciones del aparato gastrointestinal</b>
<b>Osteomalacia por hipovitaminosis D (I)</b>	<b>Neuropatía periférica (I o P)</b>	<b>Anorexia (I)</b>
<b>Resistencia a carbohidratos (I)</b>	<b>Síndrome de "piernas inquietas" (IoP)</b>	<b>Náusea y vómito (I)</b>
<b>Hiperuricemia (I o P)</b>	<b>Mioclonia (I)</b>	<b>Gastroenteritis (I)</b>
<b>Hipertrigliceridemia (I o P)</b>	<b>Convulsiones (I o P)</b>	<b>Úlcera péptica (I o P)</b>
<b>Mayor concentración de Lp(a) (P)</b>	<b>Coma (I)</b>	<b>Hemorragia gastrointestinal (I, P o D)</b>
<b>Menor concentración de lipoproteínas de alta densidad (P)</b>	<b>Calambres musculares (P o D)</b>	<b>Ascitis idiopática (D)</b>
<b>Malnutrición proteinocalórica (IoP)</b>	<b>Síndrome de desequilibrio por diálisis (D)</b>	<b>Peritonitis (D)</b>
<b>Deficiencia en el crecimiento y el desarrollo (P)</b>	<b>Miopatía (P o D)</b>	<b>Alteraciones hematológicas e inmunológicas</b>
<b>Infertilidad y disfunción sexual (P)</b>	<b>Alteraciones cardiovasculares y pulmonares</b>	<b>Anemia (Ir)</b>
<b>Amenorrea (I/P)</b>	<b>Hipertensión arterial (I o P)</b>	<b>Linfocitopenia (P)</b>
<b>Amiloidosis vinculada con microglobulina p. (P o D)</b>	<b>Insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar (I)</b>	<b>Diátesis hemorrágica (I o D)*</b>
	<b>Pericarditis (I)</b>	<b>Mayores susceptibilidades a infecciones (I o P)</b>
	<b>Miocardiopatía hipertrófica o dilatada (I, P o D)</b>	<b>Leucopenia (D)</b>
	<b>Pulmón urémico (I)</b>	<b>Trombocitopenia (D)</b>
	<b>Aterosclerosis acelerada (P o D)</b>	
	<b>Hipotensión y arritmias (D)</b>	
	<b>Calcificación vascular (P o D)</b>	

\* Prácticamente todas las anormalidades de este cuadro pueden mostrar reversión completa y oportuna después del trasplante renal satisfactorio. La respuesta de las anormalidades a la hemodiálisis o la diálisis peritoneal es más variable. (I) señala una anormalidad que suele mejorar con un programa óptimo de diálisis y medidas afines; (P) denota una anormalidad que tiende a persistir o incluso progresar, a pesar de un programa óptimo; (D) denota una anormalidad que surge sólo después de iniciar la diálisis.

• Mejora con la diálisis y la administración de eritropoyetina.

**Nota:** Lp(a), lipoproteína A.

asistenciales han desaparecido en gran medida las manifestaciones frances y floridas de la uremia. Sin embargo, como se indica en el cuadro 274-3, incluso la mejor diálisis no es totalmente eficaz ya que algunas perturbaciones que son consecuencia de la deficiente función renal no mejoran con este método.

### TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTRÓLITOS Y ACIDOBÁSICOS

**Homeostasia de sodio y agua.** En muchos sujetos con CKD estable aumenta muy poco el contenido corporal total de sodio y agua, aunque quizás ello no se pueda identificar en la exploración clínica. La función renal normal garantiza que la resorción tubular del sodio y agua filtrados está compensada, al grado que la excreción por orina equivale a la ingesta neta de los dos elementos. Muchas formas de nefropatía, como la glomerulonefritis, alteran el equilibrio glomerulotubular al grado que el sodio ingerido con los alimentos rebasa al que es excretado por la orina, de modo que este mineral es retenido y con ello surge expansión del volumen del líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV), misma que puede contribuir a la hipertensión que en forma intrínseca acelera la lesión de las nefronas. En la medida en que el ingreso de agua no rebasa su capacidad de excreción, la expansión del ECFV será isotónica y el individuo mostrará una concentración plasmática normal de sodio y osmolalidad eficaz (cap. 272). En sujetos con CKD no suele observarse hiponatriemia, pero cuando surge, mejora con la restricción hídrica. Si el paciente muestra manifestaciones de expansión del ECFV (edema periférico, a veces hipertensión que no mejora con terapia), habrá que orientarlo para que restrinja el consumo de sal de mesa (cloruro de sodio). Los diuréticos tiazídicos tienen poca utilidad en la CKD de etapas 3 a 5, al grado que quizás se necesite administrar también diuréticos con acción en el asa de Henle, como furosemida, bumetanida o torsemida. La resistencia a los diuréticos con acción en el asa de Henle en la insuficiencia renal obliga a veces a utilizar dosis mayores de las requeridas en sujetos con función renal casi normal. La combinación de diuréticos con acción en el asa de Henle y la metolazona, que inhibe el cotransportador de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, puede ser útil en la excreción de sodio renal. La resistencia constante a los diuréticos, con la aparición de edema e hipertensión rebeldes en la fase avanzada de la CKD puede ser indicación para iniciar la diálisis.

Además de los problemas en la excreción de sodio y agua, algunas personas con CKD también tienen una menor conservación de ambas sustancias por los riñones. Cuando está presente alguna causa extrarrenal de pérdida de líquidos como las que ocurren por el aparato gastrointestinal (GI), fácilmente surge depleción del ECFV, porque el riñón en etapa de disfunción pierde la capacidad de recuperar adecuadamente el sodio filtrado. Además, la depleción del ECFV, por pérdidas gastrointestinales o por la administración excesiva de diuréticos, puede deteriorar aún más la función renal sobre bases "prerrenales" y ocasionará una insuficiencia aguda sobreañadida a la crónica y con ello uremia manifiesta. En esta situación, la repleción volumétrica cauta a base de solución salina normal puede normalizar el ECFV y restaurar la función renal al estado que tenía, sin necesidad de diálisis.

**Homeostasis de potasio.** En la CKD, la disminución de la GFR no se acompaña necesariamente de una disminución correspondiente en la excreción de potasio por la orina, que es mediada predominantemente por los fenómenos secretorios en los segmentos distales de la nefrona, dependientes de la aldosterona. Otro mecanismo de defensa contra la retención de potasio en estos pacientes es la mayor excreción de este mineral por el aparato gastrointestinal. A pesar de las dos respuestas homeostáticas, algunos factores pueden desencadenar hipertotasemia, como una mayor ingestión de potasio de alimentos, mayor catabolia de proteínas, hemólisis, hemorragia, transfusión de eritrocitos almacenados y acidosis metabólica. Además, muchos fármacos inhiben la penetración de potasio en las células y la excreción del mineral por riñones. Los fármacos más importantes en este sentido son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), los bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB), la espironolactona y otros diuréticos que ahoran potasio como amilorida, eplerenona y triamtereno.

Algunas causas de CKD pueden vincularse con la perturbación más temprana y grave de los mecanismos de secreción de potasio en la porción distal de la nefrona, que no tiene proporción con el deterioro de la filtración glomerular, aquí se incluyen situaciones relacionadas con el hipoaldosteronismo hiporeninémico como diabetes y nefropatías que afectan preferentemente la porción distal de la nefrona como la uropatía obstructiva y la nefropatía drepanocítica.

La hipototasemia no es frecuente en la CKD y por lo general traduce una disminución extraordinaria en la ingesta de potasio de los alimentos, en particular la que surge junto con las dosis excesivas de diuréticos o las pérdidas concomitantes por el aparato gastrointestinal. La hipototasemia también puede aparecer como consecuencia de la pérdida primaria renal de potasio, junto con otras anomalías del transporte de solutos como el síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal y otras enfermedades tubulointersticiales hereditarias o adquiridas. Sin embargo, incluso en estos casos, conforme disminuye la filtración, se reduce la tendencia a la hipototasemia y puede surgir hipertotasemia. Por esta razón, hay que revalorar constantemente, conforme disminuye la filtración glomerular, el empleo de suplementos de potasio y diuréticos que ahoran este mineral.

**Acidosis metabólica.** La acidosis metabólica es una perturbación frecuente en casos de CKD avanzada. La mayoría de los enfermos seguirán acidificando la orina, pero generan menos amoniaco y, por consiguiente, no excretan la cantidad normal de protones en combinación con este amortiguador urinario. En caso de surgir hipertotasemia, ello disminuye todavía más la producción de amoniaco. La combinación de hipertotasemia y acidosis metabólica hipercrómica (conocida como acidosis tubular renal de tipo IV o hipoaldosteronismo hiporeninémico) suele observarse en individuos con nefropatía diabética o en aquellos en que predomina enfermedad tubulointersticial o uropatía obstructiva; se trata de una acidosis metabólica sin diferencia amónica. El tratamiento de la hipertotasemia puede intensificar la producción renal de amoniaco, mejorar la generación de bicarbonato y también mejorar la acidosis metabólica.

Al empeorar la función renal, la excreción total neta de ácidos por orina suele limitarse de 30 a 40 mmol y en esta situación los aniones de los ácidos orgánicos retenidos pueden originar acidosis metabólica con diferencia amónica; por esta razón, la acidosis metabólica sin diferencia aniónica que aparece en las primeras etapas de la CKD puede complicarse por la adición de otra con diferencia aniónica, conforme evoluciona la CKD. En muchos enfermos la acidosis metabólica es leve; el pH rara vez es menor de 7.35 y se le corrige frecuentemente con suplementos orales de bicarbonato de sodio. Los estudios en animales y humanos han sugerido que incluso grados leves de acidosis metabólica pueden acompañar a la aparición de catabolia neta de proteínas y se

ha sugerido considerar la suplementación con álcalis si la concentración sérica de bicarbonato desciende a menos de 20 a 23 mmol/L. La carga concomitante de sodio obliga a vigilar el estado volumétrico y la posibilidad de utilizar diuréticos.

## 0 TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTRÓLITOS Y ACIDOBÁSICOS

Los ajustes en la ingesta de cloruro de sodio en alimentos y el empleo de diuréticos con acción en el asa de Henle, a veces en combinación con metolazona, son medidas que en ocasiones se necesitan para conservar la euolemia. A diferencia de ello, la restricción excesiva de sal de mesa o el abuso de diuréticos puede ocasionar depleción del ECFV y desencadenar un deterioro mayor en la filtración glomerular. El paciente con nefropatía natriopénica (pérdida de sodio) puede necesitar alimentos con abundante sodio o sal de mesa como suplemento. La restricción de agua está indicada sólo si surge el problema de hiponatremia. Por lo demás, se puede orientar al individuo con CKD y mecanismo intacto de la sed a que beba líquidos en cantidades suficientes para satisfacer sobradamente su sed. La expansión persistente del ECFV a pesar de la restricción de sal de mesa en alimentos y la administración de diuréticos, puede ser indicación para comenzar la terapia de trasplante renal. La hipertotasemia suele mejorar con la restricción de potasio en los alimentos, evitar los suplementos de este mineral (incluidas las fuentes ocultas como los sustitutos de cloruro de sodio) o medicamentos que retienen potasio (en particular los inhibidores de la ACE o de ARB) o el uso de diuréticos calciuréticos. Las resinas que se unen al potasio como el resonio calcico o el poliestireno sódico estimulan la pérdida de este mineral por el aparato gastrointestinal y a veces disminuyen la incidencia de hipertotasemia en sujetos con CKD. La hipertotasemia rebelde es indicación (poco común) para pensar en la institución de diálisis en un sujeto con CKD. La acidosis tubular renal y la acidosis metabólica con diferencia aniónica, que es consecuencia de ella en casos de CKD progresiva, reaccionará con suplementos de álcalis, de modo típico con bicarbonato sódico. Estudios recientes sugieren que esta reposición debe considerarse si la concentración sérica de bicarbonato disminuye a 20 mmol/L para evitar la catabolia proteínica que se observa incluso con grados pequeños de acidosis metabólica.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FOSFATO

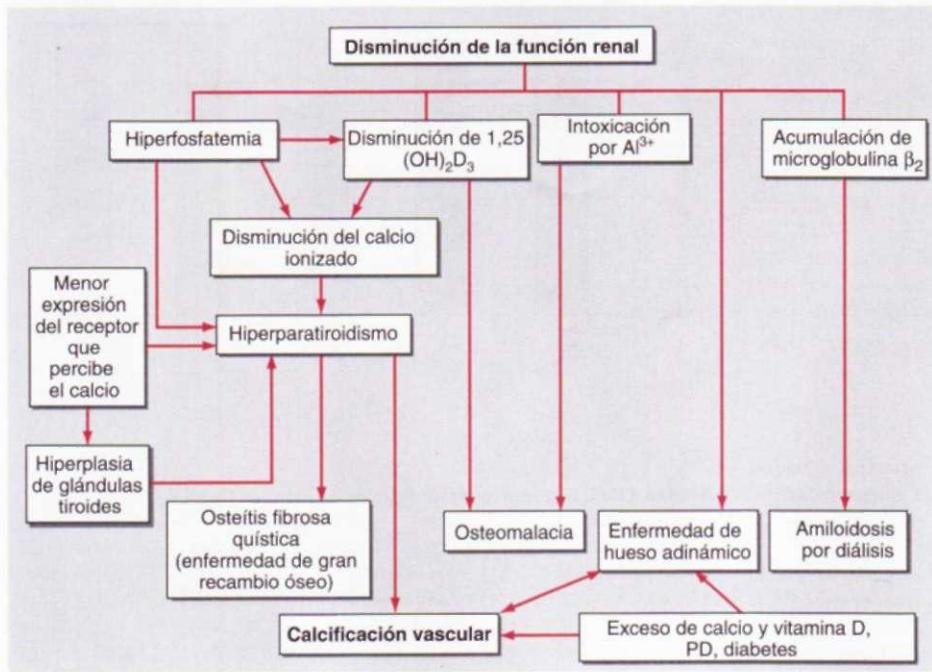
Las complicaciones principales de las anormalidades del metabolismo de calcio y fosfato en las nefropatías crónicas se observan en el esqueleto, el lecho vascular y a veces hay ataque grave de las partes blandas extraóseas. Es probable que tengan una relación mutua los trastornos del recambio óseo y los de la calcificación de vasos y partes blandas (fig. 274-1).

**Manifestaciones Óseas de la CKD.** Los principales trastornos de las osteopatías se clasifican en los que se acompañan de un gran recambio óseo con mayores concentraciones de PTH (incluidos la osteítis fibrosa quística, que es la lesión clásica del hiperparatiroidismo secundario) y el recambio óseo reducido, con concentraciones menores o normales de PTH (osteopatía adinámica y osteomalacia).

Los aspectos fisiopatológicos del hiperparatiroidismo secundario y la osteopatía con recambio alto, que es su consecuencia, provienen de anormalidades del metabolismo de minerales, por lo siguiente: 1) disminución de la filtración glomerular, con lo que hay una menor excreción de fosfato y como consecuencia, retención de este producto; 2) el fosfato retenido estimula la mayor síntesis de PTH y proliferación de la masa de las glándulas paratiroides, y 3) menores concentraciones de calcio ionizado que es consecuencia de la disminución en la producción de calcitriol renal en fase de disfunción y deficiencia, así como retención de fosfato que también estimula la retención de PTH. Las concentraciones reducidas de calcitriol, contribuyen al hiperparatiroidismo al ocasionar hipocalciemia y también por un efecto directo en la transcripción del gen de la hormona paratiroidea.

Además de la mayor producción de PTH por las células paratiroides, el tamaño de las glándulas paratiroides aumenta progresivamente en la CKD. Este crecimiento puede seguir uno de los perfiles siguientes de proliferación: 1) hiperplasia difusa (policlonal); 2) proliferación nodular (monoclonal) dentro de la hiperplasia difusa, o 3) hiperplasia monoclonal difusa ("adenoma" o hiperparatiroidismo autónomo terciario). Los sujetos con hiperplasia monoclonal ("autónoma") están predisuestos a presentar hipercalcemia resistente y a veces necesitan paratiroidectomía quirúrgica.

El hiperparatiroidismo estimula el recambio óseo y origina osteítis fibrosa quística. La imagen histológica del hueso señala la presencia de osteoide anor-



**FIGURA 274-1.** Algoritmo en caso de surgir anomalías de huesos, fosfato y calcio en nefropatías crónicas. PD, diálisis peritoneal (peritoneal dialysis).

mal, fibrosis ósea y de la médula ósea así como formación de quistes óseos, a veces con elementos hemorrágicos, de forma que su color es pardo, razón por la cual se le conoce como *tumor pardo*. Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo grave incluyen dolor y fragilidad ósea; tumores pardos y síndromes raros de compresión causados por estos tumores así como resistencia a la eritropoyetina que depende en parte de la fibrosis de la médula ósea. Además, la PTH es una toxina urémica y sus concentraciones altas se acompañan de debilidad muscular, fibrosis del miocardio y síntomas generales inespecíficos.

La osteopatía con bajo recambio puede agruparse en dos categorías: enfermedad ósea adinámica y osteomalacia. En esta última se acumula matriz ósea no mineralizada, que puede ser causada por deficiencia de vitamina D, depósito excesivo de aluminio e incluso acidosis metabólica. La osteopatía adinámica ha aumentado su prevalencia, en particular en diabéticos y en ancianos. Se caracteriza por disminución en el volumen y en la mineralización ósea y puede ser consecuencia de la supresión excesiva de la producción de PTH; esto último puede ser consecuencia del empleo de preparados de vitamina D o por la exposición excesiva a calcio en forma de sustancias ligadoras de fosfato que contienen calcio o soluciones con abundante calcio para diálisis. Algunas complicaciones de la osteopatía adinámica son la mayor incidencia de fracturas y una mayor calcificación de vasos y miocardio.

**Calcio, fósforo y aparato cardiovascular.** Algunos datos epidemiológicos recientes han indicado un vínculo importante entre la hiperfosfatemia y el incremento en la mortalidad por problemas cardiovasculares en individuos en la etapa 5 de la CKD e incluso en sujetos en etapas más anteriores. La hiperfosfatemia y la hipercalcemia se acompañan de incremento en la calcificación vascular, pero no se sabe si la mortalidad excesiva es mediada por este mecanismo. Los estudios que han utilizado tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y rastreo de CT con haz de electrones indican que las personas con CKD tienen calcificación de arterias coronarias e incluso de válvulas cardíacas, que aparecen de magnitud mayor de las observadas en sujetos sin nefropatía. La magnitud de la calcificación es proporcional a la edad y la hiperfosfatemia y también se acompaña de menores concentraciones de PTH y disminución del recambio óseo. Es posible que en sujetos con nefropatía avanzada, el calcio ingerido no se deposite en los huesos con bajo recambio y por ello sea depositado en zonas extraóseas como el lecho vascular y partes blandas. En este sentido es interesante que exista también un vínculo entre la osteoporosis y la calcificación vascular, en la población general. Por último, existen pruebas recientes que señalan que la hiperfosfatemia induce un cambio en la expresión génica en células vasculares, hasta que muestran un perfil similar al de los osteoblastos.

**Otras complicaciones del metabolismo anormal de minerales.** La calcifilaxia es una enfermedad devastadora que surge casi exclusivamente en

individuos con la fase avanzada de la CKD. Es antecedida de livedo reticular y aparecen zonas de necrosis isquémica, particularmente en piernas, muslos, abdomen y mamas (fig. 274-2). En el estudio histopatológico se advierten signos de oclusión vascular, que acompañan a la calcificación vascular extensa. Al parecer la incidencia de este problema va en aumento. Originalmente se le atribuyó a anomalías graves en el control del calcio y el fósforo en sujetos sometidos a diálisis y por lo regular con hiperparatiroidismo avanzado; sin embargo, en fecha más reciente se ha observado calcifilaxia con frecuencia cada vez mayor sin que exista hiperparatiroidismo grave. Se han sugerido otras causas, incluidas la ingestión mayor de calcio en la forma de un ligador de fosfato. La warfarina suele utilizarse en individuos sometidos a diálisis y uno de los efectos de este anticoagulante es disminuir la regeneración de la proteína GLA de la matriz, que depende de vitamina K; esta proteína es importante para evitar la calcificación vascular. Por tanto, la administración de warfarina se ha considerado como factor de riesgo para que surja calcifilaxia y en caso de que la persona presente el síndrome habrá que interrumpir el uso de este medicamento y sustituirlo por otros antiocoagulantes.

## 0 TRASTORNOS DEL METABOLISMO

### DE CALCIO Y FOSFATO

La medida óptima para el hiperparatiroidismo secundario y la osteitis fibrosa es la prevención. Una vez que la glándula paratiroides alcanza gran tamaño, es difícil controlar la enfermedad. Hay que prestar atención a la concentración plasmática de fósforo en sujetos con CKD y deben recibir orientación sobre el consumo de una dieta con poco fósforo, así como el uso apropiado de sustancias que se unen al fósforo. Estos últimos deben ser consumidos junto con los alimentos, para formar complejos con el fósforo de la dieta y así limitar su absorción por el aparato gastrointestinal. Ejemplos de productos que se unen a fósforo son el acetato y el carbonato de calcio. Un efecto adverso grave de los productos que se unen a fósforo y que incluyen al calcio, es la acumulación de calcio en todo el organismo y la hipercalcemia, particularmente en sujetos con una osteopatía de bajo recambio. El sevelamer, polímero que no contiene calcio, también actúa como captador de fósforo; no predispone a los pacientes con CKD a la hipercalcemia y puede reducir el depósito de calcio en el lecho vascular.

El calcitriol genera un efecto supresor directo en la secreción de PTH y también de manera indirecta al aumentar la concentración de calcio ionizado. Sin embargo, la



**FIGURA 274-2.** Calcifilaxia. Mujer sometida a diálisis peritoneal quien recibió warfarina por largo tiempo como forma de anticoagulación profiláctica, por tener una válvula mecánica en el corazón. Durante el sueño, comprimió el catéter de diálisis entre sus piernas. Después de una pequeña abrasión surgió necrosis cutánea progresiva en el trayecto del catéter sobre la cara interna de su muslo. A pesar de que se le trató con oxígeno hiperbárico, tiosulfato intravenoso y se interrumpió el uso de warfarina, murió por las complicaciones sistémicas del proceso necrótico.

administración de este producto puede ocasionar hipercalcemia, hiperfosfatemia o ambas, al incrementar la absorción de estos minerales en el aparato gastrointestinal. Se cuenta con algunos análogos del calcitriol (como el paricalcitol) que suprime la secreción de PTH y, como consecuencia, disminuye la hipercalcemia coexistente.

La identificación de la función del receptor de captación de calcio extracelular ha permitido la obtención de sustancias calcimiméticas que mejoran la sensibilidad de la célula paratiroidea al efecto supresor del calcio; dicha categoría de fármacos origina una disminución en la concentración de PTH y de calcio plasmático en algunos pacientes, que depende de la dosis.

Las recomendaciones actuales de KDOQI señalan la necesidad de una concentración "prefijada" de PTH entre 150 y 300 pg/ml y admiten que las concentraciones muy reducidas de PTH se acompañan de osteopatía adinámica, que tiene como consecuencias, fracturas y calcificación ectópica.

## ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en sujetos en todas las etapas de CKD. El riesgo cada vez mayor de dichas enfermedades en individuos con CKD en comparación con personas de la población general de edad y sexo iguales, varía de 10 a 200 veces, según el estadio de la CKD (fig. 274-3). Se sabe que de 30 a 45% de los individuos que llegan a la etapa 5 de la CKD, tienen ya complicaciones cardiovasculares avanzadas. Como consecuencia, muchos sujetos con nefropatía crónica fallecen por enfermedad cardiovascular (fig. 274-4) incluso antes de haber llegado a la etapa 5. Por esa razón, la orientación en las primeras etapas de la CKD debe dirigirse a la prevención de complicaciones cardiovasculares.

**Enfermedad vascular isquémica.** La presencia de CKD en cualquier etapa constituye el factor principal de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, incluidas las de tipo coronario oclusivo, vascular cerebral o vascular periférico. La mayor prevalencia de enfermedad vascular en individuos con CKD proviene de los factores de riesgo tradicionales ("clásicos") y no tradicionales (vinculados con la CKD). Los factores tradicionales comprenden hipertensión, hipervolemia, dislipidemia, hiperactividad simpática e hiperhemicsteinemia. Los factores propios de la CKD comprenden anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, apnea hípnica e inflamación generalizada. El estado inflamatorio relacionado con la disminución de la función renal se refleja por una mayor concentración de reactivos de la fase aguda circulantes, como las citocinas inflamatorias y la proteína C reactiva, con una disminución correspondiente en los "reactivos negativos de fase aguda" como la albúmina sérica y la fetuña. El estadio inflamatorio al parecer acelera la enfermedad oclusiva vascular y las concentraciones bajas de fetuña pudieran permitir una calcificación vascular más rápida, en particular en casos de hiperfos-

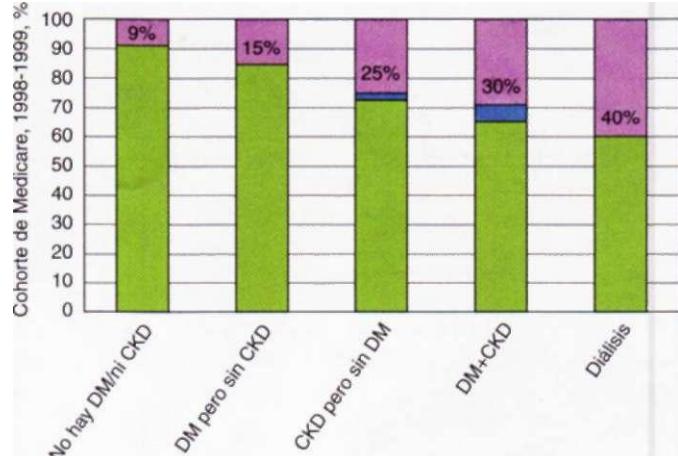


FIGURA 274-4. Sistema de datos renales de Estados Unidos en que se advierte la mayor posibilidad de fallecer antes de comenzar la diálisis o de alcanzar la etapa 5 de la nefropatía crónica (CKD, Q], Muerte; [T], nefropatía terminal (end-stage renal disease, ESRD/D; [¿J. sin incidentes. DM, diabetes mellitus; CKD, nefropatía crónica. (Con autorización de Collins, Adv Studies in Med (3c)2003. Medicare Cohort, 1998-1999)

temia. Otras anormalidades observadas en la CKD pueden agravar la isquemia del miocardio e incluyen hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad microvascular. La reserva coronaria, que se define como el incremento de la irrigación por las coronarias en reacción a un mayor requerimiento, también disminuye. Se reduce la disponibilidad de óxido nítrico por la mayor concentración de dimetil-l-arginina asimétrica y una captación mayor por parte de las especies de oxígeno reactivas. Además, la hemodiálisis, con sus episodios concomitantes de hipotensión e hipovolemia, pueden agravar todavía más la isquemia coronaria.

**Insuficiencia cardiaca.** La función cardíaca anormal que es consecuencia de la isquemia del miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo y miocardiopatía franco, en combinación con la retención de sodio y agua que suele observarse en casos de CKD, suele culminar en insuficiencia cardíaca o incluso en episodios de edema pulmonar. La insuficiencia cardíaca puede ser consecuencia de una disfunción diastólica, sistólica o de ambas. En la etapa avanzada de la CKD aparece una forma de edema pulmonar "de baja presión" que se manifiesta por falta de aire y una distribución del líquido de edema alveolar en las radiografías de tórax, en forma de "ala de murciélagos". El signo anterior también se observa incluso sin que exista sobrecarga del ECFV y se acompaña de presión capilar pulmonar normal o con mínimo incremento; el proceso ha sido atribuido a una mayor permeabilidad en las membranas capilares alveolares, como manifestación del estado urémico y mejora con la diálisis. Otros factores de diálisis relacionados con CKD, incluidos anemia y apnea hípnica, pueden contribuir al riesgo de insuficiencia cardíaca.

**Hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.** La hipertensión es una de las complicaciones más frecuentes de la CKD. Suele aparecer al inicio de la nefropatía y se vincula con resultados adversos, como la aparición de hipertrofia ventricular y una pérdida más rápida de la función renal. Muchos estudios han relacionado la presión arterial y la rapidez de evolución de las nefropatías diabética y no diabética. La hipertrofia del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía dilatada son algunos de los factores más importantes de riesgo de complicaciones y muerte de origen cardiovascular en individuos con CKD y, según expertos, pudieran depender en forma primaria, aunque no exclusiva, de la hipertensión sostenida y la sobrecarga en el ECFV. Además, la anemia y la creación de una fistula arteriovenosa para hemodiálisis generan un estado de alto gasto cardíaco y, como consecuencia, insuficiencia cardíaca.

La ausencia de hipertensión puede denotar la presencia de una forma de nefropatía "perdedora de sal", el efecto de los antihipertensivos o depresión volumétrica o puede denotar deficiente función del ventrículo izquierdo. Por este motivo, en los estudios estadísticos (epidemiológicos) de los individuos sometidos a diálisis, la hipertensión arterial en realidad conlleva un pronóstico peor que la sola hipertensión arterial; este mecanismo explica en parte la "causalidad inversa" que se observa en sujetos en diálisis, en los que la presencia de los factores de riesgo tradicional como hipertensión, hiperlipidemia y

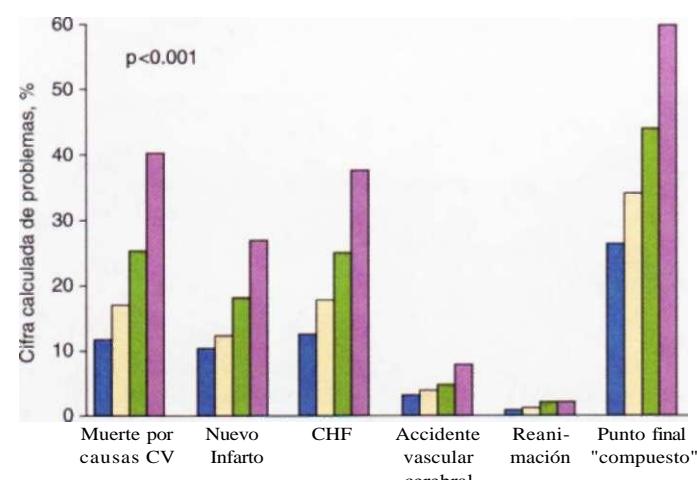


FIGURA 274-3. Análisis de la correlación entre el deterioro de la función renal, calculado con base en la tasa de filtración glomerular (GFR) y la mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares (CV) y muerte por estas enfermedades CV. Los estudios como el señalado sugieren que si la filtración glomerular es menor de lo normal, debe ser considerada como factor de riesgo para que surjan problemas y muerte de origen cardiovascular. CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (congestive heart failure). El volumen de la filtración glomerular se expresa en ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>: [TJ, >75.0; [TJ, 60.0-74.9; [T], 45.0-59.9; [Tj, <5- (Con autorización de NSAnavekar et al: N Engl J Med 351:1285,2004.)

obesidad conllevan un mejor pronóstico. Como aspecto importante, las observaciones anteriores se han obtenido de estudios transversales en sujetos en etapa tardía de CKD y no deben ser interpretados como hechos que impidan el tratamiento adecuado de estos factores de riesgo en pacientes con CKD, en particular en sus primeras fases. A diferencia de lo observado en la población general, es posible que en la CKD de etapa tardía, la hipotensión arterial, el menor índice de masa corporal y la hipolipidemia denoten la presencia de un estado de malnutrición-inflamación con mal pronóstico.

El uso de productos eritropoyéticos exógenos puede aumentar la presión arterial y la necesidad de fármacos antihipertensivos. La sobrecarga crónica del ECFV también contribuye a la hipertensión y la mejoría en la presión arterial suele surgir con la restricción del sodio ingerido, el uso de diuréticos y la eliminación de líquidos por medio de la diálisis. Sin embargo, la hipertensión persiste en algunos pacientes, a pesar de la atención cuidadosa que se preste al estado del ECFV, por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y otras alteraciones en el equilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores.

## 0 ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES

**TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN.** Se han establecido dos objetivos globales en el tratamiento de la hipertensión: lenticular la evolución de la nefropatía y evitar las complicaciones extrarrrenales de la hipertensión, como las enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrales. En todos los individuos con CKD hay que controlar la presión arterial hasta llegar a los valores recomendados. En sujetos con CKD que tienen diabetes o proteinuria que rebasa la pérdida de 1 g/24 h, hay que disminuir la presión arterial a 125/75 mmHg si se puede lograr sin que surjan efectos adversos prohibitivos. La primera medida terapéutica sería la restricción de sodio y el uso de diuréticos. Si no basta el solo tratamiento, la selección de un antihipertensivo será similar a la que se sigue en la población general. Los inhibidores de la ACE y los ARB retrasan el deterioro de la función renal incluso en sujetos dializados, pero su uso pudiera ser complicado por la aparición de hipertotasemia. A menudo, el empleo concomitante de un diurético calciurético como la metolazona, mejora la excreción de potasio además de incrementar el control de la presión arterial. En muchos pacientes hay que utilizar con cautela, o mejor no usar, los diuréticos que ahorran potasio.

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.** Se dispone de innumerables estrategias para combatir los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en sujetos con CKD. Han sido eficaces en la población general, pero hay pocas pruebas de que producen beneficio en individuos en la fase avanzada de la CKD, en particular en los sometidos a diálisis. Sin duda, las mayores concentraciones séricas de homocisteína y la dislipidemia permiten que surja la enfermedad ateroesclerótica y son complicaciones tratables de la CKD. La nefropatía complicada por el síndrome nefrótico se acompaña de una concentración de lípidos fuertemente aterogénos e hipercoagulabilidad que agrava el riesgo de vasculopatías oclusivas. La diabetes mellitus y la hipertensión son las dos causas más frecuentes de CKD avanzada y por ello no es raro que la enfermedad cardiovascular sea la causa más frecuente de fallecimiento en sujetos sometidos a diálisis. La participación de la "inflamación" puede ser cuantitativamente más importante en personas con nefropatía y el tratamiento de los factores tradicionales de riesgo origina sólo resultados modestos. Sin embargo, la modulación de los factores de riesgo tradicionales quizás constituya el único instrumento terapéutico útil para estos pacientes, por lo menos hasta que se conozcan mejor los detalles sobre la naturaleza de la inflamación en la CKD y su tratamiento.

Es necesario recomendar cambios en el modo de vida, que incluyan la práctica regular de ejercicio, aunque muy a menudo no son llevados al cabo. La hiperhomocisteinemia puede mejorar con la administración de vitaminas que incluyen suplementos de folato oral, pero esta terapia no tiene beneficio probado. La hiperlipidemia en individuos con CKD debe tratarse de acuerdo con las directrices nacionales. Si no son suficientes las medidas dietéticas habrá que recurrir a medicamentos hipolipemiantes como los estatinicos. Una vez más, el empleo de estas sustancias no ha resultado útil en personas con CKD avanzada.

**Enfermedad pericárdica.** El dolor pericárdico que se intensifica con la respiración y se acompaña de un frote, es un signo diagnóstico de pericarditis urémica. Algunas anomalías electrocardiográficas clásicas son depresión del intervalo PR y elevación difusa del segmento ST. La pericarditis se acompaña a veces de derrame pericárdico que se identifica en la ecocardiografía y que en contadas ocasiones culmina en taponamiento. Sin embargo, el derrame puede ser asintomático y aparecer pericarditis sin derrame notable.

La pericarditis se observa en la fase avanzada de la uremia y con el inicio oportuno de la diálisis ha disminuido su frecuencia. Se le observa más a menudo en individuos con diálisis deficiente y que no cumplen órdenes terapéuticas, que en quienes comienzan la diálisis.

## 0 ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La pericarditis urémica es indicación absoluta para iniciar urgentemente la diálisis o para intensificarla en pacientes que están sometidos a ella. Ante la propensión a la hemorragia en el líquido pericárdico, hay que realizar la hemodiálisis sin heparina. Habrá que llevar a cabo alguna técnica de drenaje pericárdico en quienes presentan derrames pericárdicos repetitivos. Algunas causas no urémicas de pericarditis y derrame son las de tipo vírico, canceroso, tuberculoso y autoinmunitario,- el problema también se observa después de infarto del miocardio y como complicación del tratamiento con minoxidil.

## ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS

**Anemia.** Incluso en la CKD de etapa 3 (y es un signo casi constante en la etapa 4) se observa anemia normocítica normocrómica. La causa primaria en sujetos con CKD es la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) por los riñones afectados. Algunos factores adicionales son deficiencia de hierro, inflamación aguda y crónica con menor utilización de este mineral ("anemia de enfermedades crónicas"), hiperparatiroidismo grave con fibrosis de médula ósea como consecuencia y vida más corta de los eritrocitos en el entorno urémico. Algunas causas menos frecuentes son la deficiencia de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> y toxicidad por aluminio. Además, la anemia puede empeorar por enfermedades coexistentes como hemoglobinopatías (cuadro 274-4).

La anemia de la CKD tiene consecuencias fisiopatológicas adversas que incluyen aporte y utilización menores de oxígeno en los tejidos, mayor gasto cardíaco, dilatación ventricular e hipertrofia ventricular. Las manifestaciones clínicas incluyen angina, insuficiencia cardiaca, disminución de la agudeza psíquica y de las funciones cognitivas y deterioro de las defensas del hospedador. Además, la anemia interviene en el retardo del crecimiento en niños con CKD. En muchos estudios de personas con CKD se ha observado que la anemia y la resistencia a la acción de la EPO exógena conllevan un mal pronóstico, pero no se sabe el grado en que la disminución del hematocrito por sí misma, en comparación con la inflamación, origina resultados insatisfactorios.

## 0 ANEMIA

La posibilidad de contar con EPO humana y sus productos modificados, obtenidos por bioingeniería como darbopoyetina alta es uno de los progresos más significativos en la atención de las nefropatías, desde la introducción de la diálisis y el trasplante renal. El empleo habitual de estos productos ha hecho innecesarias las transfusiones regulares de sangre en individuos anémicos con CKD y así ha disminuido de manera impresionante la incidencia de infecciones por transfusiones y la sobrecarga de hierro. Las transfusiones frecuentes en individuos sometidos a diálisis también han ocasionado la aparición de aloanticuerpos que sensibilizan al enfermo a los抗ígenos del riñón donado e imponen más problemas al trasplante de este órgano.

Antes de emprender la administración de EPO es importante que haya suficientes reservas de hierro en la médula ósea. El suplemento con este mineral suele ser esencial para asegurar una respuesta adecuada a la eritropoyetina en individuos con CKD, porque la necesidad de hierro por parte de la médula suele rebasar la cantidad del mineral con que se cuenta inmediatamente para eritropoyesis (medida por la situación porcentual de transferrina) y también la cantidad en las reservas de hierro (medida por la ferritina sérica). En el caso del individuo con CKD en quien aún no se inicia diálisis o en el paciente tratado con diálisis peritoneal, hay que intentar los suplementos de hierro por vía oral. Si surge intolerancia gastrointestinal se puede intentar la administración intravenosa, a menudo durante la sesión de diálisis. Además del hierro habrá que asegurar el aporte adecuado de otros sustratos importantes y cofactores para la eritropoyesis que incluyen vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. La anemia

## CUADRO 274-4 CAUSAS DE ANEMIA EN LA CKD

Deficiencia relativa de eritropoyetina
Acortamiento de la vida de los eritrocitos
Diátesis hemorrágica
Ferropenia
Hiperparatiroidismo/fibrosis de médula ósea
"Inflamación crónica"
Deficiencia de ácido fólico o de vitamina B <sub>12</sub>
Hemoglobinopatía
Enfermedades coexistentes: hipotiroidismo/hipertiroidismo, embarazo, enfermedad por infección por VIH, enfermedad autoinmunitaria y fármacos inmunosupresores

resistente a las dosis recomendadas de EPO en el caso de que las reservas de hierro sean adecuadas, quizá sea causada por alguna combinación de los factores siguientes: inflamación aguda o crónica; diálisis inadecuada; hiperparatiroidismo grave, pérdida crónica de sangre o hemólisis; infección crónica o cánceres. Los individuos con alguna hemoglobinopatía como enfermedad drepanocítica o talasemia, por lo general no reaccionan normalmente a la administración de EPO; sin embargo, en muchos de ellos aún se observa un incremento en la concentración de hemoglobina. Las transfusiones de sangre pueden contribuir a la supresión de la eritropoyesis en casos de CKD; dado que con ellas aumenta el riesgo de hepatitis, de sobrecarga de hierro y sensibilización al riñón en trasplante y es mejor no iniciarlas, salvo que la anemia no mejore con EPO y el enfermo tenga síntomas.

No se ha demostrado que la normalización de la concentración de hemoglobina aporte mayores beneficios a los sujetos sometidos a diálisis. La práctica actual se orienta a que el objetivo del tratamiento sea alcanzar la concentración de 110 a 120 g de hemoglobina/litro.

**Hemostasia anormal.** Los individuos en las etapas ulteriores de CKD pueden tener prolongación del tiempo de sangrado, menor actividad del factor plaquetario III, anormalidades de la agregación y la adherencia plaquetarias y menor consumo de protrombina. Algunas manifestaciones clínicas son una mayor tendencia a la aparición de hemorragias y equimosis, pérdida importante de sangre en incisiones quirúrgicas, menorragia y hemorragia espontánea del aparato gastrointestinal. Como dato interesante, los pacientes con CKD tienen también una mayor susceptibilidad a presentar tromboembolia, en particular si tienen alguna nefropatía que incluya proteinuria en rango nefrótico; este último trastorno origina hipoalbuminemia y por el riñón se pierden factores anticoagulantes, lo cual pudiera culminar en un estado trombofílico.

## 0 HEMOSTASIA ANORMAL

El tiempo anormal de hemorragia y las coagulopatías en individuos con insuficiencia renal pueden ser corregidas temporalmente con desmopresina (DDAVP), crioprecipitado, estrógenos conjugados aplicados por vía IV, transfusiones sanguíneas y aplicación de EPO. La diálisis a menudo corregirá la prolongación del tiempo de sangrado.

Dada la coexistencia de trastornos hemorrágicos y la propensión a la trombosis en los pacientes con CKD, quizá no sea pertinente el uso de anticoagulantes que tienen un perfil de riesgo/beneficio favorable en la población general. Un ejemplo sería el uso de warfarina contra la fibrilación auricular: la decisión de usar el anticoagulante debe basarse en las características individuales del sujeto con nefropatía crónica.

A veces no se podrán utilizar anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular y fraccionada o se ajustarán sus dosis en estos pacientes y, en la medida de lo posible, se harán cuantificaciones seriadas de la actividad del factor Xa. Suele ser más prudente utilizar heparina corriente de alto peso molecular en dosis ajustadas al tiempo de tromboplastina parcial, en sujetos hospitalizados, en vez de warfarina como anticoagulante.

## ANORMALIDADES NEUROMUSCULARES

Algunas complicaciones perfectamente identificadas de la CKD son las anormalidades del sistema nervioso central (SNC) y periférico y la neuropatía autonómica, así como otras en la estructura y la función de músculos. La retención de metabolitos nitrogenados y moléculas de tamaño medio, incluida la PTH, contribuyen a la fisiopatología de las anormalidades neuromusculares. Las manifestaciones clínicas sutiles de la enfermedad neuromuscular de origen urémico por lo general se evidencian desde la etapa 3 de la CKD. Las manifestaciones tempranas de las complicaciones en el sistema nervioso central incluyen perturbaciones leves de la memoria y la concentración y alteraciones del sueño. En etapas ulteriores se observa irritabilidad neuromuscular, que incluye hipo, calambres y fasciculaciones o contracciones musculares. En la insuficiencia renal avanzada y no tratada aparecen asterixis, mioclonos, convulsiones y coma.

La neuropatía nerviosa periférica por lo general se manifiesta clínicamente después de llegar a la etapa 4 de la CKD, pero desde antes aparecen signos electrofisiológicos e histológicos de ella. Al inicio, hay mayor ataque a los nervios sensitivos que de los motores; es más frecuente la afección de extremidades pélvicas que las escapulares y la afección es más notable en las zonas distales de las extremidades que en las proximales. El "síndrome de piernas inquietas" se caracteriza por sensaciones imprecisas de molestias a veces debilitantes de las piernas y los pies, que ceden con el movimiento frecuente de las mismas. Si no se inicia la diálisis inmediatamente después de que surjan las anormalidades sensitivas aparecerá afección motora, incluida debilidad muscular. Los signos

de neuropatía periférica sin otra causa (como diabetes mellitus) constituyen una indicación firme para buscar el trasplante renal. Muchas de las complicaciones mostrarán resolución con la diálisis, aunque a veces persisten las alteraciones inespecíficas sutiles. El trasplante renal llevado a buen término puede revertir los cambios neurológicos residuales.

## ANORMALIDADES NUTRICIONALES Y DEL APARATO GASTROINTESTINAL

El *hedor urémico*, un olor a orina en el aliento, proviene de la degradación de la urea en amoniaco en la saliva y a menudo se acompaña de una sensación metálica desagradable (disgeusia). En individuos urémicos pueden surgir complicaciones en cualquier parte del aparato gastrointestinal como gastritis, enfermedad péptica y ulceraciones de la mucosa y culminan a veces en dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia gastrointestinal. El sujeto fácilmente presenta estreñimiento, que puede empeorar con la administración de suplementos de calcio y hierro. La retención de las toxinas urémicas también puede ocasionar anorexia, náusea y vómito.

La restricción de proteínas puede ser útil para reducir la náusea y el vómito; sin embargo, puede hacer que el individuo tenga el riesgo de malnutrición y, en la medida de lo posible, se realizará sólo con consulta con un nutriólogo titulado. La malnutrición proteinocalórica, consecuencia de la ingestión inadecuada de proteínas y elementos calóricos, es frecuente en la CKD avanzada y suele ser indicación para iniciar la terapia de trasplante renal. Además de la ingesta menor, los pacientes son resistentes a las acciones anabólicas de la insulina y otras hormonas y factores de crecimiento. La acidosis metabólica y la activación de citocinas inflamatorias estimulan la catabolía de proteínas. La evaluación en busca de malnutrición proteinocalórica debe comenzar desde la etapa 3 de la CKD. Algunos índices son útiles para este fin e incluyen antecedentes alimentarios que incluyan el diario de alimentación y evaluación global subjetiva; peso corporal del sujeto sin edema; concentración de albúmina sérica y cuantificaciones del nitrógeno proteínico en orina. La absorciometría dual con rayos X se utiliza ampliamente para calcular la masa corporal magra, en comparación con el ECFV. Algunos medios complementarios son los signos clínicos como el espesor del pliegue cutáneo, la medición de la circunferencia de los músculos en la zona media del brazo y métodos adicionales de laboratorio como las concentraciones de prealbúmina y colesterol en suero. Las directrices nutricionales para sujetos con CKD se resumen en la sección de tratamiento de "Nefropatía crónica", más adelante en este capítulo.

## PERTURBACIONES ENDOCRINAS-METABÓLICAS

En la nefropatía crónica se altera el metabolismo de la glucosa y se manifiesta por ser más lenta la disminución de la glucemia después que el sujeto recibe una carga de este carbohidrato. Sin embargo, la glucemia del sujeto en ayunas suele ser normal o muestra incremento leve y la intolerancia mínima a la glucosa no necesita de tratamiento específico. El riñón contribuye a la eliminación de la insulina desde la circulación y por esta razón, las concentraciones plasmáticas de esta hormona muestran incremento leve o moderado en muchos sujetos urémicos en estado de ayuno y en el posprandial. Ante la degradación menor de insulina por el riñón, los individuos que reciben esta hormona pueden necesitar la disminución progresiva de sus dosis conforme empeore la función renal. Es importante disminuir la dosis de muchos hipoglucemiantes en el caso de insuficiencia renal y algunos como la metformina están contraindicados si la filtración glomerular está en un nivel menor de la mitad de lo normal.

En las mujeres con CKD disminuyen las concentraciones de estrógeno y es frecuente observar anormalidades menstruales e incapacidad para llevar el embarazo al término. Cuando la filtración glomerular ha disminuido a 40 ml/min aproximadamente se advierte un elevado índice de aborto espontáneo y solamente 20% de los embarazos, en promedio, llegan al término. La gestación puede acelerar la evolución de la nefropatía. Los varones con CKD tienen menores concentraciones de testosterona en plasma y a veces hay disfunción sexual y oligospermia. La maduración sexual puede retrasarse o disminuir en adolescentes con CKD, incluso en los sometidos a diálisis. Muchas de estas anormalidades mejoran o se corrigen con la diálisis intensiva o con el trasplante renal llevado a buen término.

## ANORMALIDADES DE LA PIEL

Las anormalidades de la piel son prevalentes en la CKD progresiva. El enfermo anémico puede estar pálido y el que tiene deficiencia de la hemostasia presenta múltiples equimosis. El prurito es muy frecuente. En la CKD avanzada, incluso en sujetos con diálisis, hay mayor pigmentación cutánea que,

según expertos, refleja el depósito de metabolitos pigmentados retenidos o *urocromos*. Muchas de las anomalías en la piel mejoran con la diálisis, pero el prurito suele persistir. Los primeros pasos en el tratamiento incluyen descartar dermatosis de otro origen, como la escabiosis y controlar la concentración de fosfato. Al inicio se señaló que la administración de eritropoyetina mejoraba el prurito de la uremia, aunque esta ventaja no siempre aparece. Se ha señalado mejoría con el uso de humectantes locales, glucocorticoides tópicos de acción poco intensa, antihistamínicos por vía oral y radiación ultravioleta.

Recientemente se ha señalado un trastorno de la piel llamado *dernopatía fibrótica nefrógica* que consiste de una induración subcutánea progresiva, particularmente en brazos y piernas. El trastorno es semejante al escleromixedema y se observa en individuos con CKD, muy a menudo en quienes están sometidos a diálisis. Algunos datos recientes sugieren que la exposición al gadolinio, medio de contraste usado en resonancia magnética, puede desencadenar este síndrome.

## EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON CKD

### ESTRATEGIA INICIAL

**Interrogatorio y exploración física.** El paciente por lo general no muestra síntomas ni signos manifiestos de neuropatía, hasta que aparece la insuficiencia renal. De esta manera, el diagnóstico suele causar sorpresa al enfermo y puede ser causa de escepticismo y rechazo. Algunos aspectos del interrogatorio, propios de la nefropatía, son el antecedente de hipertensión (que puede causar CKD o quizás reflejarla), diabetes mellitus, anomalías de los análisis de orina y problemas con embarazos como preeclampsia o abortos de pocas semanas. Hay que buscar, en forma dirigida, antecedentes de consumo de fármacos o drogas ya que el individuo a veces no señala de modo espontáneo el consumo de analgésicos. Otros fármacos son antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, penicilamina, antimicrobianos, antirretroviricos, inhibidores de la bomba de protones y litio. Al valorar el síndrome urémico hay que interrogar sobre el apetito, pérdida de peso, náusea, hipo, edema periférico, calambres musculares, prurito y "síndrome de piernas inquietas" ya que son datos especialmente útiles.

La exploración física debe centrarse en la presión arterial y el daño por hipertensión en órganos "terminales". Por esta razón se realizarán exámenes de fondo de ojo y exploración del área precordial (impulso de ventrículo izquierdo, cuarto ruido cardiaco). El examen de fondo de ojo es importante en el diabético y hay que buscar signos de retinopatía que suelen acompañar a la nefropatía. Otras manifestaciones de CKD en la exploración física comprenden edema y polineuropatía sensitiva. Detectar asterixis o un frote pericárdico no atribuibles a otras causas suele denotar la presencia del síndrome urémico.

**Estudios de laboratorio.** Los estudios de laboratorio deben orientarse a la búsqueda de signos del factor causal o del proceso patológico que agrava el problema y también el grado de daño renal y sus consecuencias. Si así conviene habrá que realizar pruebas en busca de lupus eritematoso generalizado y de vasculitis. En toda persona mayor de 35 años con CKD no explicada se realizará electroforesis de proteínas en suero y orina, especialmente si existe anemia y una mayor concentración sérica de calcio o incluso si es inadecuadamente normal, en casos de insuficiencia renal manifiesta. En presencia de glomerulonefritis habrá que identificar causas infecciosas como hepatitis B y C e infección por VIH. Es importante hacer cuantificaciones seriadas de la función renal para conocer la rapidez con que sucede el deterioro renal y asegurar que la enfermedad es verdaderamente crónica y no subaguda, y con ello, potencialmente reversible. También se medirán las concentraciones de calcio, fósforo y PTH en suero, en busca de osteopatía metabólica. Se hará también cuantificación de la concentración de hemoglobina, hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. El estudio de la orina de 24 h puede ser útil, porque la excreción de proteínas que rebasa los 300 mg es indicación para administrar inhibidores de la ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina.

**Estudios imanográficos.** El estudio más útil de esta categoría es la ecografía, que verifica la existencia de los dos riñones, señala si son simétricos, permite una estimación de su tamaño y descarta tumoraciones y signos de obstrucción. Se necesita que transcurra tiempo para que los riñones se contraigan como consecuencia de enfermedad crónica y por ello la detección de riñones pequeños refuerza el diagnóstico de CKD crónica, con un componente irreversible de cicatrización. Si el tamaño de los riñones es normal, es posible que la nefropatía sea aguda o subaguda. Las excepciones son la nefropatía diabética (que desde el inicio de la enfermedad aumenta el ta-

maño de los riñones incluso antes de que aparezca CKD con pérdida de la filtración glomerular), amiloidosis y nefropatía por VIH en que el tamaño renal puede ser normal aun en casos de CKD. La enfermedad poliquística renal que cuando ha llegado a algún grado de insuficiencia de estos órganos, casi siempre aparecerá con nefromegalía y múltiples quistes (cap. 278). La diferencia mayor de 1 cm en la longitud renal sugiere una anormalidad unilateral del desarrollo, trastornos patológicos o enfermedad renovascular con insuficiencia arterial que afecta un riñón en mayor grado que el otro. Hay que plantear el diagnóstico de enfermedad renovascular por medio de técnicas diferentes que incluyen ecografía Doppler, estudios de medicina nuclear, CT o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*). Si se sospecha de nefropatía por reflujo (infecciones repetitivas de vías urinarias en niños, asimetría del tamaño renal con cicatrices en sus polos) se debe realizar un cistograma miccional. Sin embargo, en muchos casos, cuando aparece la CKD, el paciente ha mostrado resolución en el reflujo e incluso si persisten los fenómenos de reparación, no mejorará la función renal. Los estudios radiográficos con medio de contraste no son particularmente útiles en la investigación de CKD. Es mejor no utilizar medios de contraste intravenosos o endoarteriales en la medida de lo posible, en el sujeto con CKD, en particular en casos de nefropatía diabética, por el riesgo de que surja insuficiencia renal inducida por estas sustancias. Si es inevitable, algunas medidas precautorias son evitar la hipovolemia en el momento en que el sujeto está expuesto al material de contraste; usar la mínima dosis de material de contraste y seleccionar el medio de contraste radiográfico que posea la menor capacidad nefrotóxica.

**Bíopsia renal.** Si ambos riñones son pequeños, no conviene obtener material de biopsia porque: 1) es un procedimiento técnicamente difícil y conlleva la mayor posibilidad de originar hemorragia y otras consecuencias adversas; 2) por lo general hay tantas cicatrices que quizás no se identifique el trastorno principal primario, y 3) ha pasado el "lapso de la oportunidad" para emprender el tratamiento específico contra la enfermedad. Otras contraindicaciones de la biopsia renal incluyen hipertensión no controlada, infección activa de vías urinarias, diátesis hemorrágica y obesidad patológica. La técnica preferida es la biopsia percutánea guiada por ultrasonido, pero puede requerirse una vía de acceso quirúrgica o laparoscópica, en particular en el sujeto con un solo riñón, en que son de máxima importancia la visualización directa y cohibir la hemorragia. En el sujeto con CKD en quien es necesario obtener una biopsia (como la sospecha de un proceso activo concomitante o sobreañadido como la nefritis intersticial o la pérdida acelerada de la filtración glomerular), hay que medir el tiempo de sangrado y si se encuentra prolongado se administrará desmopresina inmediatamente antes del procedimiento. Se puede realizar, antes de la biopsia renal, un ciclo breve de hemodiálisis (sin heparina), para normalizar el tiempo de sangrado.

### CORROBORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y LA CAUSA DE LA CKD

El elemento diagnóstico inicial más importante en la evaluación de un sujeto cuyo trastorno es el incremento de la creatinina sérica, es diferenciar entre CKD de reciente aparición o insuficiencia renal aguda o subaguda, debido a que estos dos últimos trastornos pueden mejorar con terapia específica. Son particularmente útiles en este sentido las cuantificaciones previas de la concentración de creatinina plasmática. Los valores normales en meses o años recientes sugieren que la disfunción renal pudiera ser aguda y por ende, reversible, de lo que podría apreciarse en la realidad. A diferencia de ello, la mayor concentración de creatinina plasmática en el pasado sugiere que la nefropatía tiene una evolución crónica. Incluso si hay datos de carácter crónico existe la posibilidad de un trastorno agudo sobreañadido, como la depleción del ECFV, agregado al problema crónico. Si los datos del interrogatorio sugieren manifestaciones sistémicas múltiples de inicio reciente (como fiebre, poliartritis y erupciones) se debe suponer que la insuficiencia renal es parte del proceso agudo.

Son útiles algunos métodos de laboratorio y estudios imagenológicos. Los signos de osteopatía metabólica, como hipercalcemia, hipopotasemia y mayor concentración de PTH y fosfatasa alcalina ósea, sugieren carácter crónico. La anemia normocrómica normocítica sugiere que desde hace algún tiempo el trastorno ha evolucionado. La disminución del tamaño de ambos riñones (menos de 8.5 cm en todos los adultos, salvo los de menor talla) se orienta hacia la posibilidad de nefropatía crónica.

La obtención de una biopsia puede realizarse en los inicios de la CKD (etapas 1 a 3), pero no siempre está indicado. Por ejemplo, en una persona con antecedente de diabetes mellitus de tipo 1 durante 15 a 20 años, con retinopatía, proteinuria dentro del rango nefrótico y ausencia de hematuria, es muy factible el diagnóstico de nefropatía diabética y no se necesita tejido para

biopsia. Sin embargo, si se detectara algún otro signo que no sea típico de la nefropatía diabética como hematuria o cilindros de leucocitos, pudiera existir otra enfermedad y conviene realizar biopsia. La nefroesclerosis por hipertensión y la nefropatía isquémica progresiva por lo general se diagnostican sobre bases clínicas, por la presencia de hipertensión antigua, manifestaciones de ataque isquémico en otras zonas u órganos (como enfermedad cardiaca o vascular periférica) y la detección de proteinuria leve solamente ( $<3$  g/día) en ausencia de sangre o cilindros eritrocíticos en la orina. Es importante pensar en la nefropatía isquémica progresiva porque un pequeño subgrupo de los pacientes puede mejorar con técnicas de revascularización, si bien éste es un punto controversial.

Cuando no se tiene un diagnóstico clínico, la biopsia renal quizás pueda ser el último recurso para identificar la causa en casos de CKD incipiente. Sin embargo, como destacamos en párrafos anteriores, una vez que ha avanzado la CKD y los riñones tienen cicatrices y son pequeños, tiene escasa utilidad corroborar un diagnóstico específico y conlleva notables riesgos.

### 3 NEFROPATÍA CRÓNICA

En otras partes de este texto se señalan los tratamientos orientados contra causas específicas de CKD. La fecha óptima para iniciarlos por lo general es antes de que haya un deterioro cuantificable de la filtración glomerular y con toda certeza antes que se establezca CKD (cuadro 274-5). Es útil medir en forma seriada y expresar en gráficas la rapidez de disminución de la GFR en todos los pacientes. Cualquier aceleración en el deterioro obligará a identificar trastornos agudos o subagudos sobreañadidos que pudieran ser reversibles como depleción del ECFV, hipertensión no controlada, infección de vías urinarias, uropatía obstructiva reciente, exposición a sustancias nefrotóxicas [como antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*) o medios de contraste radiográficos] y reactivación o exacerbación de la enfermedad original como lupus o vasculitis.

**DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA CKD.** Se observan variaciones en el ritmo de deterioro de la GFR en sujetos con CKD. Sin embargo, hay que pensar en las siguientes acciones en un intento de estabilizar el deterioro de la función renal o lenificarlo.

**Restricción de proteínas.** Se ha recomendado la restricción de proteínas para reducir los síntomas que surgen con la uremia, pero también puede disminuir la rapidez del deterioro renal en etapas incipientes de la nefropatía. El concepto anterior se basa en datos clínicos y experimentales de que la hiperfiltración regulada por proteínas contribuye al deterioro incesante de la función renal, en muchas formas de nefropatía. Datos de diversos estudios han indicado que la restricción de proteínas es eficaz para lentificar la evolución de la CKD, en particular las nefropatías proteinúrica y diabética. Sin embargo, en el estudio llamado Modificación de la Dieta en Nefropatías no se pudo demostrar un beneficio, con la restricción de la ingestión de proteínas de los alimentos, para retardar la evolución hasta las etapas avanzadas de la CKD. A pesar de ello se ha recomendado esta medida en el caso de sujetos con CKD. Algunas directrices en la práctica clínica de KDOQI son el ingreso diario de 0.60 a 0.75 g de proteínas/kg de peso al día (dependiendo del cumplimiento del paciente), enfermedades coexistentes, presencia de proteinuria y estado nutricional. Se recomienda que, como mínimo, la mitad de las proteínas ingeridas tengan alto valor biológico. Conforme el enfermo llega

a la etapa 5 de la CKD, la ingesta espontánea de proteínas tiende a disminuir y los enfermos pueden presentar un estado de malnutrición proteinocalórica. En este caso se recomienda que el ingreso de proteínas sea incluso 0.90 g/kg al día y conceder importancia a las proteínas de alto valor biológico.

La ingestión de productos energéticos en cantidad suficiente es importante para evitar la malnutrición proteinocalórica y se recomienda suministrar 35 kcal/kg de peso. La cuantificación seriada de los parámetros del estado nutricional debe acompañar a la intervención dietética y para ello se utilizan los mencionados en la sección de anomalidades del aparato gastrointestinal.

**Forma de disminuir la hipertensión glomerular y la proteinuria.** Al surgir mayores presiones de filtración intraglomerular e hipertrofia del glomérulo hay una reacción a la pérdida de nefronas, en diferentes nefropatías; la respuesta entraña "inadaptación" porque estimula el deterioro constante de la función renal incluso si se ha tratado el trastorno desencadenante o ha mostrado resolución espontánea. El control de la hipertensión sistémica y glomerular tiene la misma importancia que la restricción de proteínas alimenticias, para reducir la evolución de la CKD. Por este motivo, además de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, la administración de antihipertensivos en individuos con CKD también intenta lentificar la progresión de la lesión de las nefronas, al aminorar la hipertensión intraglomerular. La hipertensión arterial intensifica la proteinuria, porque es transmitida al glomérulo. Por lo contrario, el efecto renoprotector de los antihipertensivos se evalúa por medio de la disminución ulterior de la proteinuria. Por este motivo, cuanto más eficaz sea un tratamiento para disminuir la excreción de proteínas, mayor será la trascendencia que tenga para proteger del deterioro de la filtración glomerular. Dicha observación constituye la base para las directrices terapéuticas que establecen como la presión arterial deseable en sujetos con CKD proteinúrica, 125/75 milímetros de mercurio.

Los inhibidores de la ACE y los ARB inhiben la constricción de las arteriolas eferentes de la microcirculación glomerular, inducida por angiotensina. Dicha inhibición hace que disminuyan la presión de filtración intraglomerular y la proteinuria. Algunos estudios comparativos indican que estos fármacos lentifican eficazmente la progresión de la insuficiencia renal en individuos con insuficiencia renal diabética o no diabética. Esta lentificación en la evolución de la CKD tiene relación con su efecto de disminución de la proteinuria. En caso de no haber una respuesta antiproteinúrica con cualquiera de las dos sustancias por separado, se puede probar la combinación de inhibidores de la ACE y de los ARB. Algunos efectos adversos de las dos sustancias son los y angioedema en el caso de los inhibidores de la ACE y anafilaxia e hipertoniasia con cualquiera de los dos tipos. El incremento progresivo en la concentración plasmática de creatinina puede sugerir la presencia de enfermedad renovascular dentro de arterias de grueso o fino calibre. La aparición de estos efectos adversos obliga a veces a utilizar antihipertensivos de segunda línea en vez de los inhibidores de la ACE o los ARB. Algunos bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem y el verapamil pueden tener mayores efectos antiproteinúricos y renoprotectores que las dihidropiridinas. En esta situación se debe pensar en dos categorías diferentes de respuesta como mínimo: una, en la cual la progresión tiene un vínculo neto con hipertensión sistémica e intraglomerular y la proteinuria (como el caso de la nefropatía diabética y las glomerulopatías) y en la que los medicamentos de primera línea posiblemente sean los inhibidores de la ACE y los ARB; y la otra, en la que en el comienzo no hay proteinuria o es mínima (como el caso de la nefropatía poliquística del adulto y otras enfermedades tubulointersticiales) y con ello es menos importante la contribución de la hipertensión intraglomerular y por esta razón pueden ser útiles otros antihipertensivos para controlar la hipertensión sistémica.

**LENTIFICACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.** (Consultar también el cap. 338.) La nefropatía diabética actualmente es la causa principal de CKD que obliga al trasplante renal en muchas partes del mundo y su prevalencia ha aumentado en forma desproporcionada en países en desarrollo. Además, el pronóstico de los diabéticos sometidos a diálisis no es satisfactorio y su supervivencia es similar a la de los pacientes con muchas formas de cáncer. Sobre esta base es indispensable plantear estrategias que se orienten a evitar o lentificar la progresión de la nefropatía en estos pacientes.

**Control de la glucemia.** Un buen control de la glucemia disminuye el riesgo de nefropatía y su evolución, en los tipos 1 y 2 de diabetes mellitus. Se recomienda conservar las cifras plasmáticas de glucosa preprandial entre 5.0 y 7.2 mmol/L (90 a 130 mg/100 ml) y las de hemoglobina A<sub>1c</sub>, en menos de 7%. Conforme disminuye la filtración glomerular al progresar la nefropatía, habrá que revalorar las necesidades del uso y dosis de hipoglicemiantes. Por ejemplo, la clorpropamida a veces se acompaña de hipoglucemia sostenida en individuos con menor función renal; la metformina, según informes, origina acidosis láctica en las personas con deficiencia renal y hay que interrumpir su uso cuando disminuye la filtración glomerular y las tiazolidinedionas (como rosiglitazona, pioglitazona y otras más) pueden incrementar la absorción de sodio y agua renal y agravar estados con sobrecarga volumétrica. Por último, al disminuir la función renal, también lo hará la degradación que realiza el riñón de la insulina administrada, así que será necesaria una cantidad menor de ella para el control de la glucemia.

CUADRO 274-5 PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA

Etapa	Descripción	Filtración glomerular, ml/min por 1.73 m <sup>2</sup>	Acción <sup>a</sup>
Lesión renal	>90	Diagnóstico y tratamiento, tratamiento de enfermedades coexistentes, lentificación de la evolución, disminución de riesgos de enfermedad cardiovascular	
Lesión renal con filtración glomerular normal o mayor	60-89	Estimación de la progresión	
Lesión renal con filtración glomerular levemente menor	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones	
Filtración glomerular moderadamente menor	15-29	Preparación para terapia de trasplante renal	
Filtración glomerular gravemente menor	<15 (o diálisis)	Trasplante renal (en caso de haber uremia)	

<sup>a</sup> Incluye medidas hechas en las etapas anteriores.

Fuente: con autorización de la National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 39(2 Suppl 1):51,2002.

**Control de la presión arterial y de la proteinuria.** La hipertensión se detecta en la mayoría de los sujetos con diabetes de tipo 2, para el momento del diagnóstico; este dato tiene relación con la presencia de albuminuria y constituye un elemento de predicción importante de problemas cardiovasculares y nefropatía. La microalbuminuria, es decir, la presencia de albúmina no detectable por la tira colorimétrica en orina, antecede a la disminución de la filtración glomerular y es un elemento que presagia complicaciones renales y cardiovasculares. En todos los diabéticos, cuando menos cada año, se recomienda buscar microalbuminuria. Si tienen ya proteinuria corroborada, no se necesitan estudios para identificar microalbuminuria. El tratamiento antihipertenso disminuye la albuminuria y también su evolución, incluso en los diabéticos normotensos. Además del tratamiento de la hipertensión en términos generales, el empleo de inhibidores de la ACE y los ARB en particular, se acompaña de renoprotección adicional. Los efectos benéficos son regulados por la disminución de la presión intraglomerular y por la inhibición de las vías esclerosantes estimuladas por angiotensina, en parte por inhibición de las vías mediadas por el factor transformador del crecimiento beta.

**TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA.** **Ajuste en la dosis de fármacos.** El Cálculo de la dosis inicial de muchos fármacos no es alterado por la CKD porque no se utiliza la eliminación renal, pero sí es necesario hacer ajustes en las dosis de mantenimiento de muchos de ellos. En el caso de sustancias en que más de 70% de la excreción es extrarenal, como sería la que efectúa el hígado, quizás no se necesite ajustar la dosis. Algunos de los medicamentos que es mejor no utilizar son metformina, meperidina e hipoglucemiantes orales, que son eliminados por vía renal. Tampoco habrá que usar NSAID, por el riesgo de que empeore todavía más la función renal. Se puede requerir la disminución de dosis o cambio en el intervalo entre una y otra dosis en el caso de muchos antibióticos, antihipertensivos y antiarrítmicos. Para una lista global y detallada de los ajustes necesarios en muchos de los fármacos más usados consultese "Drug Prescribing in Renal Failure" publicado por el American College of Physicians (véase [www.acponline.org](http://www.acponline.org)).

**Preparación para el trasplante renal.** (Véase también el cap. 276.) A veces se logra por medio de la restricción de proteínas, el alivio temporal de síntomas y signos de uremia inminente como anorexia, náusea, vómito, laxitud y prurito. Sin embargo, esta medida conlleva el riesgo de que aparezca malnutrición proteinocalórica y por ello hay que planear el tratamiento a más largo plazo.

El comienzo de la diálisis como método de mantenimiento y el trasplante renal han prolongado la vida de cientos de miles de pacientes con CKD a nivel mundial. Algunas indicaciones netas para realizar el trasplante renal en individuos con CKD son pericarditis, encefalopatía, calambres musculares de difícil control, anorexia y náusea no atribuible a causas reversibles como úlcera péptica, signos de malnutrición y anomalías hidroelectrolíticas, en particular hipertotasemia de tratamiento difícil.

La National Kidney Foundation en sus normas KDOQI ha planteado recomendaciones para la fecha óptima del trasplante renal y se basa en pruebas recientes que demuestran que si se retrasa esta medida hasta que los pacientes tienen malnutrición o complicaciones urémicas graves, el pronóstico respecto a la diálisis o el trasplante será peor. Ante la variabilidad de los síntomas urémicos y de la función renal de un paciente a otro, no se recomienda asignar una cifra arbitraria de nitrógeno ureico de creatinina para iniciar la diálisis. Aún más, el enfermo puede estar acostumbrado a la uremia crónica y negar algunos síntomas, sólo para advertir que se sentirá mejor con la diálisis y en retrospectiva aceptar que antes de emprenderla su situación y modo de vida eran insatisfactorios.

Algunos estudios publicados sugirieron que el inicio de la diálisis antes de que comenzaran los síntomas y signos graves de uremia se acompañaba de prolongación de la supervivencia, -ello fue el punto de partida del concepto de "comienzo sano", congruente con el criterio de que es mejor que los enfermos se sientan siempre bien y no permitir que se sientan mal con la uremia, antes de regresarlos a un estado de mejor salud, con la diálisis. Estudios recientes no han confirmado el vínculo neto de la diálisis iniciada en fecha temprana con la mejoría en la supervivencia, pero aun así, esta estrategia tiene algunas ventajas. De manera práctica, la preparación avanzada puede ser útil para evitar problemas con la propia diálisis (como el funcionamiento inadecuado de la fistula para la hemodiálisis o del catéter de diálisis peritoneal) y así evitar las complicaciones de recurrir a la colocación de un acceso temporal para hemodiálisis con sus riesgos coexistentes como sepsis, hemorragia y trombosis.

**Enseñanza del enfermo.** La preparación social, psicológica y física para la transición a las medidas de trasplante renal y la selección de la modalidad inicial óptima se logran mejor en forma gradual, si interviene un grupo multidisciplinario. Junto con las medidas conservadoras expuestas en las secciones anteriores, es importante preparar a los pacientes por medio de un programa educativo intensivo, que les explique la posibilidad de realizar el trasplante renal y las otras formas de tratamiento. Cuanto más sepa el enfermo sobre la hemodiálisis (hecha en algún centro idóneo y en su hogar), la diálisis peritoneal y el trasplante renal, serán más fáciles y más adecuadas sus decisiones. Los sujetos sometidos a programas educativos tienen mayor facilidad para realizar la diálisis en su hogar; esta estrategia beneficia a la sociedad, porque la diálisis domiciliaria es menos cara y se acompaña de una mejor calidad de vida. Los programas educativos se comenzarán en una etapa que no rebasa la etapa 4 de la CKD, de manera que la persona posea todavía suficiente función cognitiva para aprender conceptos importantes.

También es de gran trascendencia explorar la red de apoyo de servicios sociales. En las personas que realicen la diálisis en su hogar o que vayan a ser sometidas a trasplante renal, se emprenderá la orientación y enseñanza temprana a los miembros de la familia para la selección y la preparación de un auxiliar en la diálisis domiciliaria o un donante familiar (o no) de riñón, mucho antes de que comience la insuficiencia renal sintomática.

El trasplante renal (cap. 276) brinda la mayor posibilidad de rehabilitación completa, porque la diálisis sustituye sólo una pequeña fracción de la función de filtración renal y no de las demás funciones de estos órganos, incluidas la endocrina y la antiinflamatoria. En términos generales, el trasplante se hace después de un periodo de diálisis, aunque el injerto anticipado (por lo general de un donante vivo) puede realizarse si se tiene la certeza de que es irreversible la insuficiencia renal.

## CONSECUENCIAS PARA LA SALUD A NIVEL MUNDIAL

A diferencia del deterioro natural y la erradicación satisfactoria de muchas infecciones devastadoras se ha advertido un incremento rápido en la frecuencia de hipertensión y vasculopatías en países en desarrollo. En ellos se ha vuelto cada vez más frecuente la diabetes mellitus, quizás en parte por modificaciones en los hábitos de alimentación, menor actividad física e incremento ponderal. Como consecuencia, seguramente habrá un incremento proporcional en el número de casos de vasculopatías y nefropatías. Las organizaciones sanitarias deben hacer planes para mejorar los métodos de tamizaje para la detección temprana, prevención y planes terapéuticos en dichas naciones y considerar opciones para mejorar la posibilidad de brindar a los enfermos terapias de trasplante renal.

## LECTURAS ADICIONALES

- Go A et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296, 2004
- KFTTELER M et al: Calcification and cardiovascular health: New insights into an old phenomenon. *Hypertension* 47:1027, 2006
- LEVEY AS et al: CKD: Common, harmful and treatable—World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis* 49(2), 2007
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 35 (suppl 2): S1, 2000
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (suppl 1), 2000
- SARNAK M et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108:2154, 2003
- STRONG K et al: Preventing chronic disease: How many lives can we save? *Lancet* 366:1578, 2005

# 275 Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

En ocasiones se requiere de la diálisis para tratar las nefropatías agudas o crónicas. Los tratamientos de restitución renal continua (*continuous renal replacement therapies*, CRRT) y la diálisis lenta de poca eficiencia (*slow, low-efficiency dialysis*, SLED) son específicas para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y se exponen en el capítulo 273. Estas modalidades se utilizan de manera continua (CRRT) o en sesiones de 6 a 12 h (SLED), a diferencia de las sesiones de 3 o 4 h propias de la hemodiálisis intermitente. En el capítulo 273 se exponen las ventajas y desventajas de la CRRT y la diálisis lenta de poca eficiencia.

La diálisis peritoneal se utiliza rara vez en países desarrollados para tratar la insuficiencia renal aguda, porque conlleva un mayor riesgo de infecciones y (como se expondrá en mayor detalle más adelante en este capítulo) es menor su capacidad de eliminación por unidad de tiempo. El tema principal de este capítulo será el empleo de la diálisis en nefropatías terminales (*end-stage renal disease*, ESRD).

Al disponer más ampliamente de la diálisis ha sido factible prolongar la vida de miles de pacientes de ESRD. Tan sólo en Estados Unidos existen unos 450 000 enfermos de ESRD y la mayoría de ellos requiere diálisis. La incidencia de ESRD es de 330 casos por millón de personas al año. La frecuencia es desproporcionadamente mayor entre los afroestadounidenses (en promedio, 1 000 por millón de personas al año) en comparación con estadounidenses blancos (259, por millón de personas al año). En Estados Unidos, la causa principal de ESRD es la diabetes mellitus, que explica en la actualidad el 45% de los casos de ESRD recién diagnosticada. Más de 25% de los pacientes (27%) tienen ESRD atribuida a la hipertensión, aunque no se sabe si en estos casos es la causa o la consecuencia de vasculopatía o de otras causas desconocidas de insuficiencia renal. Entre los demás trastornos importantes causales de ESRD están glomerulonefritis, nefropatía poliquística y uropatía obstructiva.

 A nivel mundial, los índices de mortalidad de la ESRD tienen su nivel más bajo en Europa y Japón, pero son muy altos en los países en desarrollo, donde es poco factible el uso de diálisis. En Estados Unidos, la mortalidad de personas sometidas a diálisis es de 18 a 20% por año, con una supervivencia quinquenal de 30 a 35%. Los enfermos mueren más bien por enfermedades cardiovasculares e infecciones (en promedio, 50 y 15% de los fallecimientos, respectivamente). Los elementos más importantes que permiten anticipar la muerte son la senectud, sexo masculino, pertenecer a una raza que no sea la negra, diabetes mellitus, malnutrición y alguna cardiopatía primaria.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA ENFERMOS CON ESRD

Algunos criterios aceptados para iniciar la diálisis de sostén son la presencia de síntomas urémicos, de hipertotasemia que no mejora con medidas conservadoras, la persistencia de la expansión volumétrica extracelular a pesar del uso de diuréticos; la acidosis rebelde a las medidas médicas, la diátesis hemorrágica y una depuración de creatinina o filtración glomerular estimada (*glomerular filtration rate*, GFR) menor de 10 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> (consultar el cap. 274 para las ecuaciones necesarias para el cálculo). Algunas medidas recomendables son el envío oportuno a un nefrólogo para la planificación y la creación de un acceso para diálisis, enseñanza sobre las opciones de tratamiento en ESRD y tratamiento de las complicaciones de la nefropatía crónica avanzada como la hipertensión, anemia, acidosis e hipoperatiroidismo secundario.

En la nefropatía terminal (ESRD), las opciones terapéuticas incluyen hemodiálisis (en un centro idóneo o en el hogar); diálisis peritoneal, la forma peritoneal ambulatoria continua (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) o cíclica continua (*continuous cyclic peritoneal dialysis*, CCPD) o el trasplante renal (cap. 276). A pesar de algunas variaciones geográficas, la hemodiálisis sigue siendo la modalidad terapéutica más frecuente en la ESRD (más de 90% de los pacientes) en Estados Unidos. A diferencia de la hemodiálisis, la diálisis peritoneal es continua, pero es mucho menos eficiente en términos de eliminación de solutos. No existen estudios clínicos a gran escala que comparen los resultados en individuos asignados en forma aleatoria para ser sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero en muchos estudios son similares los resultados con ambas terapias y la decisión de seleccionar alguna suele basarse en preferencias personales y calidad de la vida.

## HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis se basa en los principios de difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. El desplazamiento de los productos de desecho metabólicos se hace siguiendo el gradiente de concentración desde la circulación, hasta el dializado (líquido de diálisis). La velocidad del transporte por difusión aumenta en reacción a algunos factores como la magnitud del gradiente de concentración, el área de superficie de la membrana y el coeficiente de transferencia de masa de la membrana. Este último está en función de la porosidad y el grosor de la membrana, el tamaño de las moléculas de soluto y la situación del flujo en los dos lados de la membrana. Con base en las leyes de difusión, cuanto mayor es la molécula, mayor lentitud tiene su transferencia a través de la membrana. Una molécula pequeña como la de la urea (60 Da) es eliminada en gran cantidad, en tanto que otra mayor como la creatinina (113 Da) lo es con menor eficiencia. Además de la eliminación por difusión, el desplazamiento de los productos de desecho desde la circulación hasta la solución de diálisis puede ser consecuencia de ultrafiltración. La eliminación por convección se observa por el "arrastre de solvente" en donde los solutos son "arrastrados" junto con el agua, a través de la membrana semipermeable de diálisis.

## EL DIALIZADOR

La hemodiálisis posee tres componentes esenciales: el dializador, la composición y suministro de la solución de diálisis (dializado) y el sistema de distribución de sangre (fig. 275-1). El dializador incluye un dispositivo de plástico para la perfusión fácil entre los compartimientos de sangre y del dializado a gran velocidad de flujo. El área de superficie de las membranas actuales de diálisis para adultos es de 1.5 a 2.0 m<sup>2</sup>. El dializador de fibra hueca es el más utilizado en Estados Unidos. Está hecho de tubos capilares a través de los cuales circula la sangre y el líquido de diálisis lo hace en la cara externa del manómetro de fibras.

Algunos progresos recientes han permitido elaborar muchos tipos de material de la membrana. En forma general se conocen cuatro categorías de membranas para diálisis: de celulosa, celulosa sustituida, celulosintética y sintética. En los últimos 30 años poco a poco se ha cambiado de las membranas derivadas de celulosa a las sintéticas porque son más "biocompatibles". La *bioincompatibilidad* suele definirse como la capacidad de la membrana para desencadenar la cascada de complemento. Las membranas de celulosa son bioincompatibles porque tienen grupos hidroxilo libres en su superficie. A diferencia de ello, en las membranas sustituidas (como las de acetato de celulosa) o las celulosintéticas, los grupos hidroxilo están unidos químicamente a grupos terminales acetato o terciarios, por lo que es poca la activación del complemento que causan. Las membranas sintéticas como las de polisulfona, polimetilmetacrilato y poliacrilonitrilo son más biocompatibles porque no poseen estos grupos hidroxilo. Las membranas de polisulfona se utilizan en más de 60% de los tratamientos de diálisis en Estados Unidos.

En las diálisis de sostén en Estados Unidos suelen utilizarse métodos de reprocessamiento y reaprovechamiento de los hemodializadores. Sin embargo, al disminuir los costos de los dializadores desechables, un número cada vez mayor de las diálisis ambulatorias ya no incluyen los dializadores de reprocessamiento. En muchos centros que utilizan el reaprovechamiento solamente se reprocessa y reaprovecha la unidad del dializador, mientras que en países en desarrollo a menudo se reaprovechan los catéteres para sangre. El método de reprocessamiento puede ser manual o automatizado. Consiste en el lavado seriado de los compartimientos de sangre y dializado, con agua, una fase de limpieza química con ultrafiltración inversa desde el dializado al compartimiento de sangre, corroborar el libre tránsito en el dializador y por último desinfección del aparato. Se han utilizado como sustancias de reprocessamiento formaldehído, ácido peracético-peróxido de hidrógeno, glutaraldehído y blanqueadores.

## EL DIALIZADO

La concentración de potasio de la solución de diálisis (dializado) puede variar de 0 a 4 mmol/L según la concentración del mineral en el plasma antes de iniciar la diálisis. La concentración usual de calcio en la solución de diálisis es de 1.25 mmol/L (2.5 meq/L), pero en algunas situaciones se necesitan modificaciones (p. ej., mayores concentraciones de calcio en el dializado que pueden utilizarse en sujetos con hipocalciemia vinculada con hipoperatiroidismo secundario o después de paratiroidectomía). La concentración usual de sodio en el dializado es de 140 mmol/L. Si las concentraciones de este mineral son menores, con mayor frecuencia surgirán complicaciones como hipotensión, calambres musculares, náusea, fatigas y mareos. En sujetos que a menudo presentan hipotensión durante la sesión de diálisis suele utilizarse el "modelado de sodio" para antagonizar los gradientes osmolares propios de

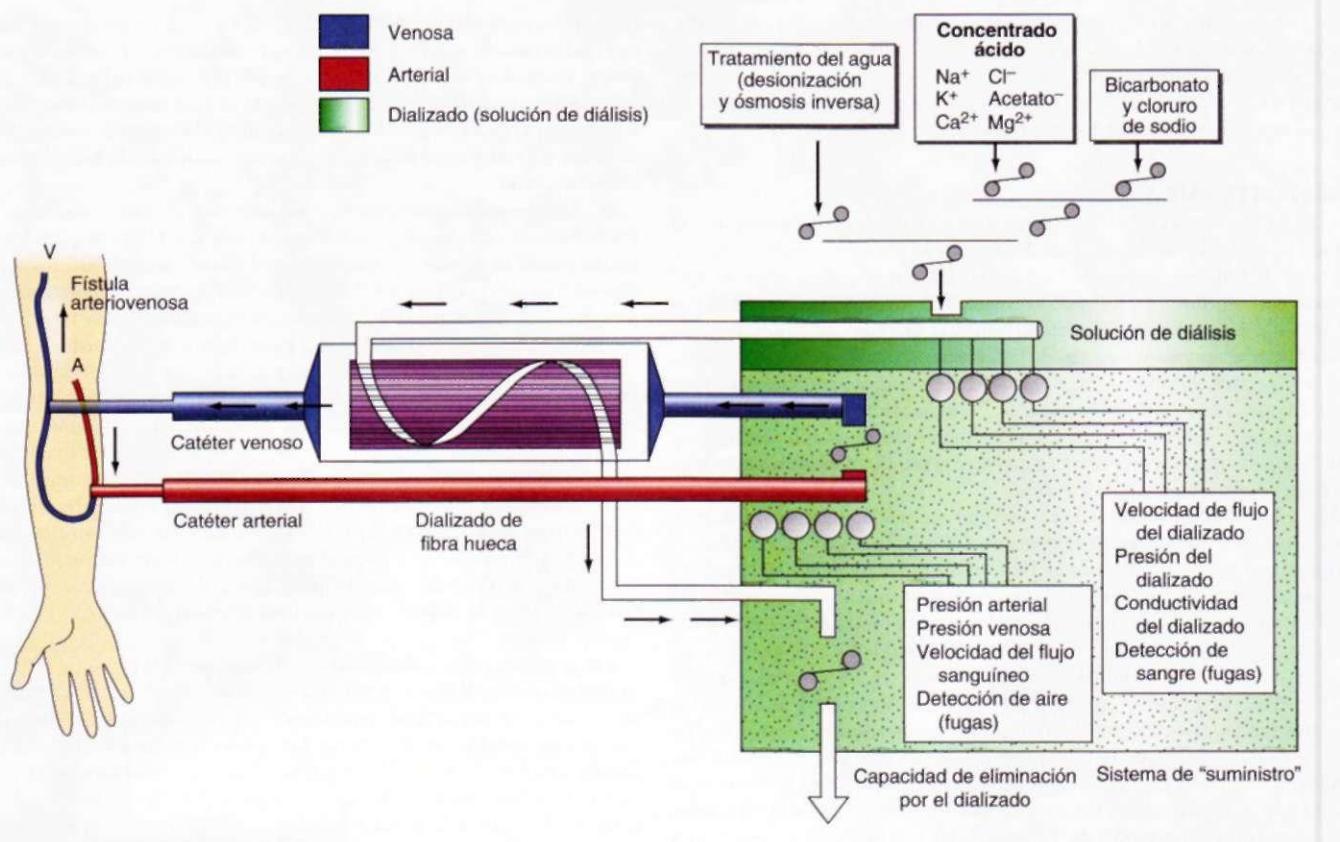


FIGURA 275-1. Esquema de la hemodiálisis.

la urea. En el modelado de sodio se disminuye poco a poco la concentración de éste en el dializado, desde 145 a 155 meq/L, hasta concentraciones isotónicas (140 meq/L) al finalizar el tratamiento de diálisis y de manera típica se disminuyen de modo escalonado o en una forma lineal o exponencial. Los sujetos están expuestos a unos 120 L de agua durante cada sesión de diálisis y por ello el agua utilizada para la solución se somete a filtración, ablandamiento, desionización y por último osmosis inversa. En esta última fase se hace pasar a la fuerza agua a altísima presión a través de una membrana semipermeable para eliminar contaminantes microbiológicos y más de 90% de los iones en disolución.

#### SISTEMA DE SUMINISTRO DE SANGRE

Este sistema está compuesto del circuito extracorpóral en el aparato de diálisis y de los accesos para esta técnica. El aparato consiste en una bomba para sangre, el sistema de distribución de la solución para diálisis y diversos monitores de seguridad. La bomba desplaza sangre desde el sitio de acceso, la hace pasar al dializador y la devuelve al paciente. La velocidad de flujo de sangre varía de 250 a 500 ml/min y en gran medida depende del tipo y la integridad del acceso vascular. La presión hidrostática negativa en el lado del líquido de diálisis se puede manipular de modo que se logre eliminación deseable del mismo o *ultrafiltration*. Las membranas del aparato de diálisis poseen diferentes coeficientes de ultrafiltración (p. ej., mililitros eliminados por minuto por milímetros de mercurio [mmHg]), de esta forma junto con los cambios hidrostáticos puede variar la eliminación de líquido. El sistema de distribución de la solución de diálisis diluye el dializado concentrado, con agua y al mismo tiempo vigila la temperatura, la conductividad y el flujo de la solución.

**Acceso de la diálisis.** Se conoce frecuentemente como *acceso* a la fistula, el injerto o el catéter a través del cual se obtiene sangre para hemodiálisis. La fistula creada por la anastomosis de una arteria y una vena (p. ej., la de Brescia-Cimino, en que la vena cefálica se anastomosa de modo terminolateral a la arteria radial) origina arterialización de la vena; ello facilita su empleo posterior para la colocación de grandes agujas (de forma típica de calibre 15) para tener acceso a la circulación. Aunque las fistulas tienen una duración mayor para el acceso de cualquier diálisis se realiza en pocos pacientes en Estados Unidos. A muchos enfermos se les coloca un injerto arteriovenoso (interposición de material de prótesis, generalmente polietileno, entre una

arteria y una vena) o un catéter de diálisis por un túnel. En años recientes, los nefrólogos, los cirujanos vasculares y quienes se encargan de las normas asistenciales en Estados Unidos se han pronunciado por la creación de fistulas arteriovenosas en más pacientes (la iniciativa de "fistula como prioridad"). Por desgracia, incluso si se les elabora, las fistulas posiblemente no maduren en grado suficiente como para lograr acceso fiable a la circulación o pueden presentar trombosis al inicio de su función. Algunos procedimientos quirúrgicos nuevos (como la creación de una fistula braquiobasílica con transposición de la fistula de vena basilíca a la superficie del brazo) han ampliado las opciones para el acceso vascular.

Existe una tendencia a utilizar injertos y catéteres en personas con venas de pequeño calibre o en aquellas con venas lesionadas por punción repetida o después de una hospitalización larga. La complicación más importante de los injertos arteriovenosos es la trombosis en su interior y con ello la ineficacia del dispositivo, principalmente por hiperplasia de la íntima en la anastomosis entre el injerto y la vena receptora. Al ser ineficaces los injertos (o las fistulas) se recurre a la angioplastia orientada por catéter, para dilatar la zona estenótica; la vigilancia seriada de presiones venosas en la diálisis y el flujo de acceso, aunque no se realizan sistemáticamente, pueden ser útiles en la identificación temprana de la insuficiencia inminente y la ineficacia del acceso vascular. Además de la mayor frecuencia de ineficacia para el acceso, los injertos y en particular los catéteres, se acompañan de más infecciones que las fistulas.

Los catéteres intravenosos de grueso calibre a menudo se utilizan en individuos con nefropatía aguda o crónica. En el caso de personas sometidas a hemodiálisis de sostén, se utilizan frecuentemente los catéteres en túnel (ya sea dos catéteres separados o un solo catéter con dos conductos) cuando son ineficaces las fistulas y los injertos arteriovenosos o es imposible realizarlos por problemas anatómicos. Se elabora un túnel debajo de la piel para el paso del catéter y así se disminuye el paso de bacterias desde la superficie cutánea, con lo cual hay menos infecciones, que con los catéteres temporales que no se introducen por un túnel. Muchos catéteres dentro del túnel se colocan en las venas yugulares internas aunque también se utilizan las venas yugular externa, femoral y subclavia. En términos generales, los nefrólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos vasculares prefieren no usar las venas subclavias para la colocación del catéter, ya que aunque tienen índices de flujo excelentes, frecuentemente presentan estenosis y en caso de surgir, probablemente impiden de manera permanente el acceso (por fistula o injerto) en la misma extremidad. Las cifras de infección son mayores en el caso de los catéteres en la femoral. En individuos con múltiples complicaciones de accesos vasculares

y sin otras opciones para que persistan permanentemente, el último recurso para la hemodiálisis son los catéteres dentro de túneles. A veces se necesitan las vías de accesos translumbar o transhepática en la vena cava inferior si hay estenosis o trombosis de la vena cava superior u otras venas centrales que reciben sangre de las extremidades superiores.

## OBJETIVOS DE LA DIÁLISIS

Con la diálisis se busca eliminar solutos de bajo y de alto peso molecular. El método consiste en bombear sangre heparinizada por el dializador, con una velocidad de flujo de 300 a 500 ml/min, en tanto que en la *contracorriente* del lado opuesto fluye el dializado o solución de diálisis, a razón de 500 a 800 ml/min. La eficiencia del método depende del flujo de la sangre y del dializado por el aparato y también de las características de este último (p. ej., su eficiencia para eliminar solutos). La *dosis* de la diálisis, que suele definirse como una derivación o consecuencia de la eliminación fraccionada de urea durante una sola sesión, es regida por la talla del enfermo, la función residual renal, la ingesta de proteínas con alimentos, el grado de anabolia o catabolia y la presencia de trastornos coexistentes.

Desde los estudios de Sargent y Gotch respecto a la cuantificación de la dosis de diálisis, que relaciona la concentración de urea con la morbilidad, en el llamado *National Cooperative Dialysis Study*, se ha medido la llamada dosis *aplicada* de diálisis y se considera como un medio de seguridad de calidad y de mejoría. La eliminación fraccionada de nitrógeno ureico y sus derivados, según los expertos, constituye el método habitual por el cual se evalúa la "adecuación de la diálisis"; sin embargo, en un gran estudio clínico multicéntrico aleatorizado (estudio HEMO) no se detectó diferencia en la mortalidad proveniente de una gran diferencia en la depuración de urea. Algunas expertos, en estudios observacionales, han sugerido que está justificado recurrir a dosis más altas de diálisis; los objetivos incluyen una relación de disminución de urea (disminución fraccionada del nitrógeno ureico sanguíneo por sesión de hemodiálisis) mayor de 65 a 70% y una eliminación indexada de agua corporal por producto cronológico (KT/V) superior a 1.3 o 1.05, dependiendo si hay "equilibrio" de las concentraciones de urea.

En la mayoría de los enfermos en etapa terminal se necesitan entre 9 y 12 h de diálisis semanales, divididas en tres sesiones iguales. Algunos estudios han sugerido que pudieran ser benéficas las sesiones más largas, aunque ha habido confusión por diversas características del paciente como su talla corporal y estado nutricional. Es importante individualizar la "dosis" de hemodiálisis; hay que incluir factores diferentes de la concentración de urea sanguínea como la adecuación de la ultrafiltración o la eliminación de líquidos. Algunos autores han destacado mejores resultados a plazo medio vinculados con las sesiones más frecuentes de hemodiálisis (p. ej., más de tres veces por semana), aunque también en estos estudios han habido elementos de confusión, que han introducido diversos factores. Está en marcha un estudio clínico aleatorizado para saber si las sesiones más frecuentes de diálisis originan diferencias en diversos marcadores fisiológicos y funcionales.

## COMPLICACIONES DURANTE LA HEMODIÁLISIS

La hipotensión es la complicación aguda más frecuente de la hemodiálisis, en particular en diabéticos. Innumerables factores al parecer incrementan el peligro de que surja y entre ellos están ultrafiltración excesiva con un llenado compensatorio vascular inadecuado; disminución de las respuestas vasoactivas o del sistema autónomo, desplazamientos osmolares, "empleo excesivo" de antihipertensivos y menor reserva cardiaca. En sujetos con fistulas e injertos arteriovenosos puede aparecer insuficiencia cardíaca de gasto alto al desviarse la sangre a través del acceso de diálisis; en raras ocasiones, ello obliga a ligar la fistula o el injerto. El acetato posee efectos vasodilatadores y cardiotónicos y por ello su empleo como amortiguador en la solución de diálisis alguna vez fue causa frecuente de hipotensión. Desde la introducción de una solución a base de bicarbonato ha surgido con menor frecuencia la hipotensión durante las sesiones de diálisis. El tratamiento de la hipotensión durante la diálisis consiste en interrumpir la ultrafiltración, administrar 100 a 250 ml de solución salina isotónica o 10 ml de solución salina hipertónica saturada a 23%, o administrar albúmina hiposódica. La hipotensión durante la diálisis suele evitarse por la evaluación cuidadosa del peso magro y el modelado de la ultrafiltración, de esta forma se elimina más líquido al inicio de la sesión y no al finalizar. Entre algunas maniobras adicionales están la práctica de ultrafiltración seria, seguida de diálisis; el empleo de midodrina, un medicamento presor con selectividad adrenérgica otp enfriar la solución de diálisis durante la sesión y evitar el uso de metales pesados durante la diálisis.

Los calambres musculares durante la diálisis también constituyen una complicación frecuente del método. No se ha identificado el origen de los

mismos, aunque algunas posibilidades son los cambios en el riego muscular por la eliminación volumétrica excesiva, particularmente por debajo del peso magro estimado y el empleo de solución con poco sodio (dializado). Algunas estrategias para evitar los calambres son: no extraer tanto volumen durante la diálisis, el perfilamiento de la ultrafiltración y el empleo de concentraciones de sodio más altas en el líquido de diálisis o modelado de sodio (véase antes en este capítulo).

Se han reportado reacciones anafilactoides al dializador, con mayor frecuencia con el uso de membranas de celulosa bioincompatibles y particularmente en la primera sesión. Con el abandono cada vez mayor de las membranas de cuprofano en Estados Unidos, las reacciones al dializador se han vuelto cada vez menos frecuentes. Las reacciones de ese tipo se dividen en dos variedades, que son A y B. Las de tipo A se atribuyen a una reacción de hipersensibilidad intermedia mediada por IgE al óxido de etileno utilizado en la esterilización de nuevos dializadores; esta reacción surge de manera típica poco después de comenzar el tratamiento (en término de los primeros minutos) y puede culminar en choque anafiláctico si no se interrumpe inmediatamente la sesión. A veces se necesita la administración de corticoesteroides o adrenalina si los síntomas son muy intensos. La reacción de tipo B consiste en un conjunto de síntomas de dolor inespecífico del tórax y la espalda y al parecer es consecuencia de activación del complemento y la liberación de citocinas. Los síntomas aparecen típicamente cuando el ciclo de diálisis tiene algunos minutos de iniciado y remiten al continuar la diálisis.

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa principal de fallecimiento en individuos en etapa terminal de su nefropatía. La mortalidad de ese origen y las cifras de problemas son mayores en individuos dializados que en aquellos que han recibido un trasplante renal, aunque las cifras son elevadas en las dos poblaciones. No se ha identificado la causa primaria de enfermedad cardiovascular, pero pudiera depender de factores de riesgo compartidos (como la diabetes mellitus), la inflamación crónica, cambios masivos en el volumen extracelular (en especial con incrementos ponderales grandes dentro de las sesiones de diálisis), tratamiento inadecuado de la hipertensión, dislipidemia, calcificación vascular distrófica, hiperhomocistinemia y quizás alteraciones de la dinámica cardiovascular durante la diálisis. Pocos estudios se han orientado a la disminución de riesgos cardiovasculares en individuos en la fase terminal de su nefropatía y ninguno ha demostrado beneficio constante. A pesar de todo, muchos expertos recomiendan estrategias cardioprotectoras habituales (como fármacos hipolipemiantes, ácido acetilsalicílico, antagonistas adrenérgicos beta) en sujetos sometidos a diálisis, con base en el perfil de riesgo cardiovascular que ellos tienen, que al parecer aumenta en más de un orden de magnitud en relación con personas que no padecen nefropatías.

## DIÁLISIS PERITONEAL

En esta variedad de diálisis se introducen en la cavidad peritoneal 1.5 a 3 L de una solución glucosada y se deja en ella un lapso prefijado, por lo común 2 a 4 h. Como ocurre con la hemodiálisis, los materiales tóxicos son eliminados gracias a una combinación de mecanismos de convección generados a través de la ultrafiltración y eliminación por difusión contra un gradiente de concentración. La eliminación de solutos y agua durante el intercambio por diálisis peritoneal depende del equilibrio entre el desplazamiento del soluto y el agua y su paso a la cavidad peritoneal en contra de la absorción desde la cavidad. La velocidad de difusión disminuye con el tiempo y al final cesa cuando se llega a un equilibrio entre el plasma y la solución de diálisis. La absorción de solutos y agua desde la cavidad peritoneal se hace a través de la membrana peritoneal y de ahí a la circulación capilar del peritoneo y por los linfáticos peritoneales, a la circulación linfática. La velocidad del transporte de solutos por peritoneo varía de un enfermo a otro y puede ser alterada por la presencia de infección (peritonitis), fármacos y factores físicos como la posición y el ejercicio.

## TIPOS DE DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal se puede realizar por la variante ambulatoria continua (CAPD), la cíclica continua (CCPD) o por una combinación de ambas. En la primera variante se introduce en forma manual la solución de la diálisis en la cavidad peritoneal durante el día y se cambia tres a cuatro veces en ese lapso. La fracción de dializado nocturna a menudo se introduce a la hora de acostarse para que permanezca en la cavidad abdominal durante la noche. El drenaje de líquido introducido se realiza en forma manual con el auxilio de la fuerza de gravedad, para que salga el líquido del abdomen. En la CCPD los cambios se realizan en forma automatizada por lo común durante la noche;

el individuo está conectado a un ciclador automatizado que se encarga de realizar ciclos de cambio durante el sueño de la persona. El número de ciclos necesario para llevar a nivel óptimo la eliminación de solutos peritoneales varía con las características de la membrana peritoneal; al igual que ocurre con la hemodiálisis, los expertos sugieren un registro e identificación cuidadosos de los índices de eliminación de soluto para asegurar la "adecuación" de la diálisis.

Se pueden obtener soluciones de diálisis peritoneal en volúmenes que en forma típica varían de 1.5 a 3.0 L. El ácido láctico (lactato) es el amortiguador preferido en las soluciones de diálisis por esta vía. Los aditivos que con mayor frecuencia se agregan a las soluciones de diálisis peritoneal son heparina, para evitar la obstrucción del interior del catéter con fibrina, y antibióticos durante un episodio de peritonitis aguda. En diabéticos se puede agregar insulina.

#### ACESO A LA CAVIDAD PERITONEAL

El acceso a la cavidad peritoneal se logra por medio de un catéter. Los utilizados para la diálisis de sostén son flexibles, hechos de caucho y silicona, con innumerables orificios laterales en su extremo distal. Estos catéteres por lo general tienen dos "manguitos" de dacrón para estimular la proliferación de fibroblastos, la granulación y la penetración en este dispositivo. El tejido cicatrizal que rodea al manguito fija el catéter y lo sella e impide que penetren bacterias de la superficie cutánea a la cavidad peritoneal; también evita que salga líquido desde esta cavidad, al exterior. Los manguitos se colocan en el plano preperitoneal y están a unos 2 cm desde la superficie de la piel.

La prueba de equilibrio peritoneal es una evaluación formal de las características de la membrana peritoneal, que refleja los índices de transferencia de creatinina y glucosa a través de la membrana. Se clasifica a los pacientes de "transportadores" bajos; dentro del rango bajo del promedio, dentro del rango alto del promedio y en nivel alto. Los individuos con equilibrio rápido, es decir, los transportadores altos tienden a absorber más glucosa y si la solución permanece durante todo el día, pierde eficiencia la ultrafiltración. Los transportadores de ese tipo tienden a perder mayores cantidades de albúmina y otras proteínas por la membrana peritoneal. En términos generales, si el paciente tiene estas características de transporte, necesitará intercambios más frecuentes con una permanencia más breve, casi siempre con el empleo obligatorio de un "ciclador" para lograr objetivos. Los transportadores más lentos (bajos y dentro del rango bajo del promedio) tienden a evolucionar satisfactoriamente con menos recambios. La eficiencia de eliminación de solutos también depende del volumen del dializado introducido. Volúmenes mayores permiten una eliminación mayor de los solutos, particularmente en el caso de CAPD en individuos con características de transporte bajas y en el rango bajo del promedio. Como dato interesante, la eliminación de solutos también aumenta con la actividad física, lo que quizás depende de una dinámica de flujo más eficiente dentro de la cavidad abdominal.

Como ocurre con la hemodiálisis, se desconoce la "dosis" óptima de diálisis peritoneal. Algunos estudios por observación han sugerido que la mayor velocidad o el índice mayor de eliminación de urea y creatinina (esto último por lo común se mide en litros/semana) se acompaña de índices menores de mortalidad y menos complicaciones de uremia. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado (ADEMEX) no se demostró una disminución significativa en las cifras de mortalidad ni en las complicaciones cuando hubo un incremento relativamente grande en la eliminación de urea. En términos generales, los individuos sometidos a diálisis peritoneal evolucionan de modo satisfactorio si todavía tienen suficiente función renal residual. Las cifras de ineficacia técnica aumentan con los años de práctica de la diálisis y han guardado relación con la pérdida de la función residual, en grado mayor que con la pérdida de la capacidad de la membrana peritoneal. En fecha reciente se introdujo como otra sustancia osmótica, un hidrato de carbono no absorbible (icodeextrina). Con él se han demostrado en algunos estudios, ultrafiltración más eficiente que con las soluciones que contienen dextrosa. De manera típica, la icodeextrina se utiliza como "último recurso" para sujetos en CCPD o para la permanencia más duradera de la solución dentro del abdomen en individuos sometidos a CAPD. En algunos pacientes en quienes con la CCPD no se logra suficiente eliminación de solutos, cabe adoptar un método híbrido, en donde se agregan al régimen CCPD uno o más recambios diarios. La técnica anterior puede mejorar la eliminación de solutos y prolongar la capacidad del enfermo para seguir con la diálisis peritoneal, pero las exigencias que impone este método pueden ser abrumadoras para algunas personas.

#### COMPLICACIONES DURANTE LA DIÁLISIS PERITONEAL

Las principales complicaciones de la diálisis peritoneal son peritonitis, infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento

ponderal y otras complicaciones metabólicas y uremia residual (en particular en sujetos que ya no tienen función renal residual).

En forma típica surge la peritonitis si ha habido alguna transgresión en la técnica estéril durante una o más de las sesiones de recambio. El cuadro se define como un mayor número de leucocitos en el líquido peritoneal (100 células/mm<sup>3</sup>, de las cuales, en promedio, la mitad son polimorfonucleares). Por lo regular las manifestaciones iniciales incluyen dolor y enturbiamiento de la solución de diálisis, a menudo con fiebre y otros síntomas generales. Los microorganismos causales más comunes son cocos grampositivos como *Staphylococcus*, lo cual indica que provienen de la piel. Las infecciones por bacilos gramnegativos son menos frecuentes; han surgido micosis e infecciones por micobacterias ocasionalmente, en particular después de terapia antibacteriana. Muchos casos de peritonitis se tratan con antibióticos orales o intraperitoneales, según la identidad del microorganismo; muchos individuos con este problema no necesitan hospitalización. En el caso en que la peritonitis sea originada por bacilos gramnegativos hidrófilos (como especies de *Pseudomonas*) o levaduras, por lo común no basta la antibioterapia y se necesita extraer el catéter para erradicar por completo la infección. Las infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter (llamadas a menudo *del túnel*) tienen una intensidad variable. Entre algunos casos se tratan con antibióticos locales o aplicación de nitrato de plata, en tanto que en otros la gravedad obliga a antibioticoterapia parenteral y eliminación del catéter.

La diálisis peritoneal se acompaña de diversas complicaciones metabólicas. Como destacamos, la albúmina y otras proteínas se pierden a través de la membrana peritoneal, en forma simultánea con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoproteinemia inducida por la diálisis obliga a un ingreso mayor de proteínas con los alimentos, para así conservar el balance nitrogenado. Algunas de las complicaciones frecuentes de la diálisis peritoneal suelen ser la hiperglucemía y el incremento ponderal. Cada día se absorben algunos cientos de calorías en la solución glucosada, según la concentración de la solución utilizada. Por esta razón, los individuos sometidos a diálisis peritoneal y en particular los que tienen diabetes mellitus de tipo 2, fácilmente presentan otras complicaciones propias de la resistencia a la insulina, incluida la hipertrigliceridemia. Según el enfoque positivo, la naturaleza continua de la diálisis peritoneal suele permitir un consumo más variado de alimentos, gracias a la eliminación continua de potasio y fósforo, que son los dos componentes importantes de la alimentación cuya acumulación podría ser riesgosa en la nefropatía terminal.

#### PERSPECTIVA MUNDIAL

La incidencia de ESRD ha aumentado a nivel mundial y la esperanza de vida es más larga y hay una mejor asistencia de enfermedades infecciosas y cardiovasculares. El tratamiento de la fase terminal de la nefropatía varía notablemente con cada país y dentro del mismo, con cada región y en él influyen factores económicos importantes y de otra índole. En términos generales, en los países más pobres se realiza con mayor frecuencia diálisis peritoneal, porque cuesta menos y por el mayor costo de establecer unidades de hemodiálisis intrahospitalarias.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a los Dres. Ajay Singh y Barry Brenner, autores de "Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal" en la edición anterior y las contribuciones que han hecho a este capítulo.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BURKART JM et al: Peritoneal dialysis, in Brenner and Rector's *The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004
- EKNOWAN G et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 346:2010, 2002
- FORNI LG, HILTON PJ: Current concepts: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 336:1303, 1997
- HIMMELFARB J, KLIGER AS: End-stage renal disease measures of quality. Ann Rev Med 58:387, 2007
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: Kidney Disease Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy, 2001. Available online at <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm>
- PANIAGUA R et al: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 13:1307, 2002

## 276 Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal

Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford,  
Mohamed H. Sayegh

El trasplante de riñón humano es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica avanzada. En todo el mundo se han hecho decenas de miles de estas operaciones. Cuando se utilizaban azatioprina y prednisona como inmunosupresores en el decenio de 1960, los resultados con donantes familiares sometidos a las pruebas de compatibilidad adecuadas eran superiores a los obtenidos con órganos de donantes cadáveres, a saber, una tasa de supervivencia del injerto a un año de 75 a 90%, frente a 50 a 60% en el caso de órganos procedentes de cadáveres. Durante los decenios de 1970 y 1980 se observó un aumento progresivo en el número de trasplantes de cadáver que funcionaban al cabo de un año. Cuando se introdujo la ciclosporina, a comienzos del decenio de 1980, la supervivencia al cabo de un año en los injertos de un cadáver donante era de 70%; a mediados de los años de 1990, alcanzó 82%. Después del primer año, las curvas de supervivencia del injerto sufren una caída exponencial y a partir de entonces su semivida ( $i_y$ )<sup>1</sup> calcula en años; ésta se ha incrementado dos años desde el decenio de 1980.

Las tasas de mortalidad después del trasplante son más elevadas durante el primer año y directamente proporcionales a la edad: 2% entre los 18 y 34 años, 3% entre los 35 y 49 y 6.8% entre los 50 y 60 años o más. Estas tasas se comparan favorablemente con las de la población sometida a diálisis crónica, incluso después de ajustar el riesgo para edad, diabetes y situación cardiovascular. A veces, varios meses después de una buena función renal aparece rechazo agudo irreversible, sobre todo si el enfermo deja de tomar los medicamentos inmunosupresores. Sin embargo, gran parte de los injertos sucumbe, a una velocidad variable, a un fenómeno obliterativo vascular intersticial crónico conocido como *nefropatía de rechazo crónico*, cuya patogenia no se conoce bien. En conjunto, el trasplante devuelve a la mayoría de los enfermos una mejor calidad y esperanza de vida, si se compara con la diálisis. Se sabe que en Estados Unidos cuando menos 100 000 personas tienen riñones transplantados y funcionales y cuando se suman los que se han realizado en centros de otros países, esta cifra se duplica.

### ACTIVIDAD RECIENTE Y RESULTADOS

En Estados Unidos hacia 1994, más de 7 000 personas habían recibido riñones de un donante fallecido y 3 000 lo recibieron de un donante vivo. El cuadro 276-1 señala un incremento en el número de trasplantes de donantes muertos o vivos en el decenio que terminó en 2003. La posibilidad de contar con un órgano de un donante muerto aumentó 11%, pero la de un donante vivo fue más del doble. Cada año ha aumentado la lista de individuos con nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) en espera de un órgano y siempre es mucho mayor que el número de donantes asequibles. En el presente decenio la lista de espera ha aumentado a más del doble y el porcentaje de los que están en ella y que han recibido riñones de donantes muertos disminuyó de 28 a 14%. El incremento en el índice de donantes vivos se explica como una respuesta a las demandas; ha seguido en aumento hasta rebasar el número de riñones obtenidos de donantes muertos. En 1994 se incorporaron 16 534 nuevos solicitantes a la lista de espera y la cifra alcanzó los 24 493 en 2003, pero sin duda la demanda seguirá rebasando la oferta. Las listas de espera crecen y en muchos sitios el lapso promedio de espera para contar con un riñón de cadáver es mayor de cuatro años.

Los resultados globales del trasplante se muestran en el cuadro 276-2, a juzgar por la supervivencia de los injertos y los pacientes. Al final de 12 meses, la supervivencia del injerto es mayor entre quienes han recibido un riñón de un donante vivo probablemente puesto que los órganos en cuestión no sufrieron gran lesión isquémica. Los fármacos más potentes que se utilizan para la inmunosupresión prácticamente han igualado el riesgo de rechazar el trasplante los primeros 12 meses. Sin embargo, en las estadísticas quinquenales y decenales se ha observado una reducción considerable y neta en la supervivencia de quienes recibieron riñones de un donante muerto.

### SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Son pocas las contraindicaciones absolutas para el trasplante renal. El procedimiento en sí mismo es relativamente incruento, puesto que el órgano se coloca en la fosa inguinal sin ingresar en la cavidad peritoneal. Los receptores sin complicaciones perioperatorias suelen darse de alta del hospital en condiciones excelentes dentro de los primeros cinco días después de la cirugía.

Prácticamente todos los pacientes con nefropatía terminal (ESRD) que reciben un trasplante tienen una esperanza de vida más prolongada que los sujetos con riesgo equivalente que permanecen bajo diálisis. Incluso en los diabéticos y ancianos, cuya mortalidad es más elevada que la de otros pacientes de trasplante, la supervivencia una vez que reciben el trasplante es mayor al recibir el injerto que la de los que permanecen bajo diálisis. Este beneficio global del trasplante como modalidad terapéutica plantea asuntos éticos de importancia a quienes establecen los criterios, puesto que el número de riñones de cadáver disponibles dista mucho de ser suficiente para satisfacer las necesidades actuales de los candidatos. La norma asistencial actual señala que el candidato debe tener una esperanza de vida mayor de cinco años para ingresar a la lista de espera. Incluso en caso de donador vivo, el candidato debe tener una esperanza de vida >5 años. Esta norma se ha establecido puesto que los beneficios del trasplante renal frente a los de la diálisis se aprecian únicamente después de un período perioperatorio durante el cual la mortalidad resulta más elevada en los pacientes de trasplante que en aquellos de diálisis con un perfil de riesgo semejante.

CUADRO 276-1 INCREMENTO EN EL NÚMERO DE TRASPLANTES DE RIÓN DE 1994 A 2003 EN ESTADOS UNIDOS

	1994			2003		
	Número de trasplantes	Candidatos en la lista de espera	Pacientes que recibieron injertos, %	Número de trasplantes	Candidatos en la lista de espera	Pacientes que recibieron injertos, %
Órgano de donante muerto	7 533	27 196	28	8 389	57 211	14
Órgano de donante vivo	3 007			6 464		
Total	10 540			14 853		

Fuente: con autorización de *Summary Tables, 2004 y 2005 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients*.

CUADRO 276-2 SUPERVIVENCIA MEDIA DEL INJERTO DE RIÓN Y DEL PACIENTE QUE LO RECIBE DE 1992 A 2002<sup>2</sup> EN ESTADOS UNIDOS

	Un año de vigilancia		Cinco años de seguimiento		10 años de seguimiento	
	Injertos, %	Pacientes, %	Injertos, %	Pacientes, %	Injertos, %	Pacientes, %
Órgano de donante muerto	89	95	67	81	41	61
Órgano de donante vivo	95	98	80	90	56	76

<sup>2</sup> En la evaluación se incluyó a todos los pacientes que recibieron un trasplante y se muestran también los datos de supervivencia no ajustados, según períodos de seguimiento durante uno, cinco y 10 años para señalar los índices de pérdidas con el paso del tiempo dentro de los dos tipos de donantes de órganos.

Fuente: con autorización de *Summary Tables, 2004 y 2005 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients*.

Antes de su aprobación para el trasplante los candidatos se someten a una evaluación exhaustiva comparando los riesgos y beneficios. Específicamente, es importante descartar la posibilidad de arteriopatía coronaria corregible, infección latente o insidiosa (VIH, hepatitis B o C, tuberculosis) y neoplasias. En la mayor parte de los centros de trasplante se considera que el SIDA franco y la hepatitis activa son contraindicaciones absolutas para el trasplante por el gran riesgo de infecciones oportunistas. Sin embargo, en algunos centros se realizan trasplantes en individuos con hepatitis e incluso con infección por el VIH bajo protocolos estrictos a fin de identificar si la relación entre riesgo y beneficio se inclina a favor del trasplante frente a la diálisis.

Una de las contadas contraindicaciones "inmunitarias" absolutas del trasplante es la presencia de algún anticuerpo potencialmente nocivo para el riñón del donante en el momento en que se planea este procedimiento. Algunos de los anticuerpos nocivos que provocan pérdida precoz del riñón transplantado son los naturales contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO y los que se dirigen contra los antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) de las clases I (A, B, C) o II (DR). Estos anticuerpos se excluyen de manera sistemática antes del trasplante examinando la compatibilidad ABO del candidato, tipificando el sistema HLA en el donante y el receptor y por medio de pruebas de compatibilidad del suero del candidato con linfocitos del donante.

## SELECCIÓN DEL DONANTE

Los donantes pueden ser cadáveres o voluntarios vivos. Estos últimos suelen ser miembros de la familia cuyos antígenos HLA son compatibles, cuando menos parcialmente. La exploración física de los donantes voluntarios vivos debe ser normal y su grupo sanguíneo ABO debe ser igual, ya que si se cruzan los grupos sanguíneos se estropea la supervivencia del injerto. No obstante, es posible trasplantar un riñón de un donante tipo O a un receptor tipo A, B o AB. Es necesario realizar una arteriografía renal selectiva a los donantes para descartar la posibilidad de arterias renales múltiples o anormales, dado que la técnica quirúrgica es difícil y la isquemia del riñón transplantado se prolonga cuando hay anomalías. Los cirujanos especializados en trasplantes están empleando en la actualidad el método laparoscópico para aislar y extirpar el riñón del donante vivo. Esta cirugía tiene la ventaja de dejar cicatrices menos visibles y, puesto que causa un menor traumatismo de los tejidos, los donantes pasan menos tiempo en el hospital y padecen menos dolor y malestar que los que se someten a la nefrectomía tradicional. Los cadáveres donantes deben estar libres de neoplasias malignas, hepatitis y VIH por la posible transmisión al receptor. El riesgo de fracaso del injerto aumenta cuando el donante es anciano o padece insuficiencia renal y cuando el riñón ha permanecido con isquemia o almacenado durante un periodo prolongado.

En Estados Unidos se cuenta con un sistema nacional coordinado de normas, apoyo a la adjudicación y análisis de los resultados para el trasplante renal que se denomina *Organ Procurement Transplant Network*. En la actualidad es posible extirpar los riñones de un cadáver y mantenerlos durante 48 h en perfusión pulsátil fría o simplemente irrigados y enfriados. Esto permite disponer del tiempo necesario para llevar a cabo la tipificación, pruebas de compatibilidad, transporte y selección.

## TIPIFICACIÓN HÍSTICA E INMUNOGENÉTICA CLÍNICA

Un criterio importante para seleccionar a los donantes de aloinjertos renales es la realización de pruebas de compatibilidad de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad HLA (cap. 309). Cada especie de mamífero posee una región cromosómica única que codifica los antígenos principales o mayores para el trasplante y esta región del sexto cromosoma humano se denomina *HLA*. Los antígenos HLA se han definido clásicamente por medio de técnicas serológicas, pero cada vez se utilizan más los métodos que definen las secuencias específicas de nucleótidos en el DNA genómico. Quizá existen otros antígenos "menores" que desempeñan funciones cruciales, especialmente los grupos sanguíneos ABH(O) y antígenos endoteliales, que no son compartidos por los linfocitos. El sistema Rh no se expresa en el tejido transplantado. La evidencia para designar al HLA como la región genética que codifica los antígenos mayores de trasplante procede de la cifra de éxito en trasplantes de riñón y de médula ósea a partir de familiar donante vivo, con un resultado superior en las parejas de hermanos con HLA idéntico. No obstante, 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico sufren rechazo, a menudo en las primeras semanas después del trasplante. Estos fracasos representan estados de sensibilización previa a los antígenos no-HLA. Los antígenos no-HLA son relativamente débiles durante el primer encuentro, por lo que es posible suprimirlos con el tratamiento inmunosupresor ordinario. Sin embargo, una vez que ha ocurrido la sensibilización, las respuestas secundarias son mucho más resistentes al tratamiento.

## DONANTES VIVOS

Cuando los donantes son parientes en primer grado del candidato, las tasas de supervivencia del injerto a un año son 5 a 7% mayores que las de los injertos de cadáver. Las tasas de supervivencia a cinco años siguen favoreciendo a los injertos de un familiar donante con compatibilidad parcial (desigualdad HLA de 3/6) sobre los de cadáver elegidos al azar (cuadro 276-3). Además, los donantes vivos ofrecen la ventaja de la disponibilidad inmediata. Tanto para los donantes vivos como para los cadáveres, los resultados a cinco años son adversos si la desigualdad de HLA es completa (6/6) entre donante y receptor.

La supervivencia de los aloinjertos renales de donantes vivos no emparentados es similar o mayor que la de los injertos de cadáver con compatibilidad absoluta de HLA y es igual a la de los órganos donados por familiares vivos. Quizá lo anterior es consecuencia tanto de la isquemia breve como del cuidado extraordinario que se tiene para comprobar que el estado y la función renal del donante no emparentado sean óptimos antes de proceder a la donación. En Estados Unidos y otros países es ilegal el comercio de órganos para trasplante.

La posibilidad de que el donante voluntario de un riñón padezca insuficiencia renal prematura después de varios años de una mayor circulación e hiperfiltración de las nefronas del riñón residual es preocupante. Se han publicado algunos casos de hipertensión, proteinuria e incluso lesiones de esclerosis segmentaria focal en donantes sometidos a un seguimiento prolongado. Sin embargo, los problemas en los donantes vigilados durante 20 años o más son raros, quizás porque tener un solo riñón origina trastornos únicamente cuando se superpone otra enfermedad como hipertensión. También es importante analizar el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en el familiar que es el posible donante de un diabético con insuficiencia renal. En tales casos se miden los anticuerpos contra la insulina y los islotes y se realizan pruebas de sobrecarga de glucosa para descartar un estado prediabético.

## PRESENSIBILIZACIÓN

El resultado positivo en la prueba de compatibilidad entre el suero del receptor y los linfocitos T del donante representando al anti-HLA de la clase I suele pronosticar una vasculitis aguda conocida como *rechazo hiperagudo*. Los pacientes con anticuerpos anti-HLA pueden recibir su trasplante sin peligro siempre y cuando se hayan realizado pruebas de compatibilidad entre los linfocitos del donante y el suero del receptor. Las fuentes conocidas de esta sensibilización son transfusión sanguínea, trasplante previo y embarazo. Los pacientes bajo diálisis muestran a menudo fluctuaciones de la concentración de anticuerpos y los patrones de especificidad. En el momento de asignar un riñón de cadáver se realizan pruebas de compatibilidad por lo menos con un suero actual. También se llevan a cabo pruebas sobre la especificidad de los anticuerpo previamente analizados y otros estudios de compatibilidad. Las técnicas de las pruebas de compatibilidad no se han estandarizado; no obstante, gran parte de los laboratorios aplican al menos dos de ellas. El objetivo mínimo de la prueba de compatibilidad es evitar la reacción hiperaguda de rechazo mediada por los anticuerpos del receptor dirigidos contra los antígenos HLA de clase I del donante. Las pruebas más sensibles, como la citometría de flujo, ayudan a evitar el rechazo precoz y acelerado del injerto, que suele ser intratable, en los pacientes que reciben un segundo o tercer trasplante. Los linfocitos T del donante, que sólo expresan antígenos de clase I, se utilizan como objetivo para la detección de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de clase I (HLA-A y B). Los anticuerpos contra la clase II (HLA-DR) formados contra el donante suponen también un riesgo más elevado de perder del órgano tras-

## CUADRO 276-4 EFECTO DE LA DESIGUALDAD HLA-A, HLA-B Y HLA-DR SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

Grado de desigualdad con el donante	Supervivencia a un año, %	Supervivencia a cinco años, %
Donante cadáver (todos)	89.2	61.3
Desigualdad HLA 0/6	91.3	68.2
Desigualdad HLA 3/6	90.1	60.8
Desigualdad HLA 6/6	85.2	55.3
Donante emparentado vivo (todos)	94.7	76.0
Desigualdad HLA 0/6	96.7	87.0
Desigualdad HLA 3/6	94.3	73.2
Desigualdad HLA 6/6	92.7	57.7
Donante no emparentado vivo	95.3	77.4

**Nota:** los trasplantes de donante emparentado desiguales 0 son, prácticamente en todos los casos, de hermanos HLA idénticos, en tanto que los trasplantes desiguales 3/6 pueden ser desiguales en un haplotipo (antígenos I-A, I-B y I-DR) de un progenitor, un hijo o un hermano; los riñones de donante emparentado vivo HLA desigual 6/6 proceden de hermanos o parientes que están fuera de la familia nuclear.

plantado, especialmente en los receptores que han sufrido la pérdida precoz de un trasplante previo. En estos estudios se utilizan linfocitos B que expresan antígenos de las clases tanto I como II. Se han descrito antígenos que no son HLA y que se expresan de manera limitada en el endotelio y en ocasiones en los monocitos, pero todavía no se conoce su importancia en la clínica. Varios antígenos menores de histocompatibilidad no desencadenan la producción de anticuerpos y la sensibilidad a éstos es perceptible sólo mediante pruebas con células T citotóxicas, que son demasiado complicadas como para realizarlas en forma sistemática. Las medidas de mayor utilidad para reducir el riesgo de un rechazo hiperagudo son la desensibilización antes del trasplante limitando la concentración de anticuerpos contra los tejidos del donante por medio de plasmáferesis sanguínea y la administración de grandes dosis de inmunoglobulina, o con ambas.

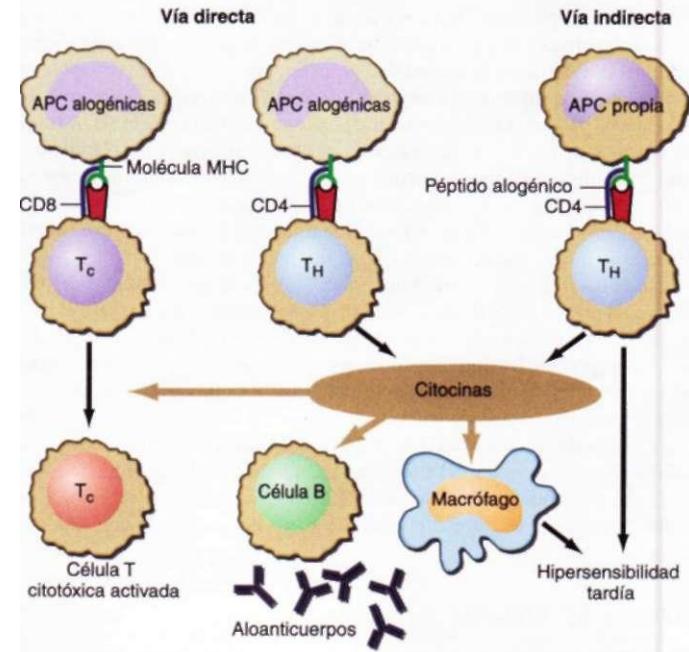
## INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO

En el rechazo del trasplante renal probablemente intervienen mecanismos tanto celulares como humorales. Los anticuerpos también desencadenan una forma de citotoxicidad que depende de ellos pero es mediada por células de la persona que recibe el injerto, mismas que poseen receptores para la fracción Fe de las inmunoglobulinas.

El rechazo celular es mediado por linfocitos que reaccionan a los antígenos HLA expresados en el interior del órgano transplantado. El linfocito CD4+ reacciona a la incompatibilidad de la clase II (HLA-DR) proliferando y descargando citocinas proinflamatorias que acentúan a su vez la reacción proliferativa de las células tanto CD4+ como CD8+. Los precursores del linfocito CD8+ citotóxico reaccionan primordialmente ante los antígenos de la clase I (HLA-A y HLA-B) y maduran hasta convertirse en células citotóxicas efectoras. Los efectores citotóxicos (linfocitos T citotóxicos o asesinos) lesionan los órganos al establecer contacto directo con las células del donante ocasionando lisis. La función natural de los antígenos HLA es presentar fragmentos peptídicos procesados de antígeno a los linfocitos T; estos fragmentos se encuentran en un "surco" de la molécula de HLA distal a la superficie celular. Las células T pueden ser estimuladas directamente por el antígeno HLA no propio expresado en células parenquimatosas del donante y los leucocitos residuales ubicados en el intersticio renal. Además, las moléculas HLA del donante son transformadas por diversas células presentadoras de antígenos del donante o el receptor, que presentan a estas moléculas a las células T de la misma manera como lo hacen con la mayor parte de los demás antígenos. El primer modo de estimulación se denomina *presentación directa* y el segundo se conoce como *presentación indirecta* (fig. 276-1). Se ha demostrado que en las crisis de rechazo del trasplante renal también participan antígenos que no son HLA. Algunos pacientes que reciben un riñón de un hermano HLA idéntico llegan a experimentar crisis de rechazo que requiere de inmunosupresión de mantenimiento, en tanto que los trasplantes entre gemelos idénticos no. Existen antígenos no HLA comprobados, como el sistema antigénico endotelial específico con polimorfismo limitado y un antígeno tubular que puede originar reacciones de rechazo humorales o celulares, respectivamente.

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

En general, el tratamiento inmunosupresor actual elimina todas las respuestas inmunitarias, incluso las dirigidas contra bacterias, hongos e incluso tumores malignos. En los años de 1950, cuando empezaron los trasplantes renales se utilizaba la irradiación subletal de cuerpo completo. En la actualidad, la inmunodepresión farmacológica es bastante refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y tumores malignos. En general, los fármacos útiles en la clínica actúan con mayor selectividad contra las respuestas primarias que contra las respuestas de memoria inmunitaria. En los siguientes párrafos se mencionan los fármacos empleados para suprimir las respuestas inmunitarias, en tanto que los que se utilizan en la clínica figuran en el cuadro 276-4.



**FIGURA 276-1. Vías de reconocimiento de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).** El rechazo del trasplante lo iniciaron los linfocitos T CD4 colaboradores (*helper T*,  $T_h$ ) que poseen receptores de antígenos los cuales se unen a complejos específicos de péptidos y moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex, MHC*) situados sobre células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells, APC*). En el trasplante, a diferencia de lo que ocurre en otras respuestas inmunitarias, dos conjuntos de clones de células T participan en el rechazo. En la vía directa, el MHC de clase II de las células presentadoras de antígeno es reconocido por las células  $T_h$  CD4 que se unen a la molécula MHC intacta, y las células alogénicas MHC de clase I son reconocidas por las células T CD8. Estas últimas por lo general proliferan y se convierten en células T citotóxicas (T<sub>c</sub>). En la vía indirecta, las moléculas MHC incompatibles son procesadas a péptidos y presentadas por la célula presentadora de antígenos propia del receptor. La vía indirecta, no la directa, es el proceso fisiológico normal de reconocimiento de antígenos extraños por los linfocitos T. Una vez activas las células  $T_h$ , proliferan, y a través de la secreción de citocinas y por contacto directo, ejercen poderosos efectos de colaboración sobre los macrófagos, las células T y las células B. (Tomada de Sayegh y Turka, Copyright 1998, Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)

**CUADRO 276-4 MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES DE MANTENIMIENTO**

Fármaco	Farmacología	Mecanismos	Efectos secundarios
Glucocorticoides	Mayor biodisponibilidad con hipoalbuminemia y hepatopatía; generalmente se emplean prednisona/prednisolona	Se unen a receptores del citosol y proteínas de choque térmico. Bloquean la transcripción de IL-1, 2, 3, 6, TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$	Hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, osteoporosis
Ciclosporina (CsA)	Polipeptido liposoluble, absorción variable, la microemulsión es más predecible	Complejo trimolecular con ciclofilina y calcineurina $\rightarrow$ bloqueo en la producción de citocinas (p. ej., IL-2); sin embargo, estimula la producción del TGF- $\beta$	Nefrotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hirsutismo/hiperplasia gingival
Tacrolimús (FK506)	Macrólido, buena absorción	Complejo trimolecular con FKBP-12 y calcineurina $\rightarrow$ bloqueo en la producción de citocinas (p. ej., IL-2); puede estimular la producción del TGF- $\beta$	Similar a la CsA, pero son raros el hirsutismo y la hiperplasia gingival, y la diabetes es más probable
Azatioprina	Análogo de mercaptopurina	Los metabolitos hepáticos inhiben la síntesis de purina	Supresión medular (leucocitos > hemáticas > plaquetas)
Mofetilo de micofenolato (MMF)	Se metaboliza hasta formar ácido micofenólico	Inhibe la síntesis de purina a través de la vía de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina	Diarrea/calambres; es rara la supresión hepática y medular a causa de la dosis
Sirolimús	Macrólido, escasa biodisponibilidad por vía oral	Forma complejo con FKBP-12 y después bloquea la cinasa p70 S6 en la vía del receptor de IL-2 para la proliferación	Hiperlipidemia, trombocitopenia

**Nota:** IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); IFN, interferón; TGF, factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*); FKBP-12, proteína 12 fijadora de FK506 (*FK506 binding protein 12*).

## FÁRMACOS

La *azatioprina* es un análogo de la mercaptopurina que durante dos decenios constituyó el alma del tratamiento inmunosupresor en seres humanos, pero en la actualidad su lugar es ocupado por sustancias más eficaces. Este medicamento inhibe la síntesis del DNA, RNA o ambos. Puesto que la división y proliferación celulares forman parte de la respuesta inmunitaria al estímulo antigenico, la supresión que induce este fármaco quizás es mediada por la inhibición de la mitosis de las células linfoides inmunocompetentes al interferir con la síntesis de DNA. También es posible lograr la inmunodepresión bloqueando la síntesis de RNA (posiblemente RNA mensajero) e inhibiendo la transformación de los antígenos antes del estímulo linfocítico. Por lo general se añaden de 1.5 a 2.0 mg/kg/día de azatioprina al esquema de ciclosporina para reducir la posología de esta última. La azatioprina se metaboliza rápidamente en el hígado, por lo que no es necesario reducir la dosis en concordancia con las variaciones de la función renal, ni siquiera cuando la insuficiencia renal provoca retención de los metabolitos de la azatioprina. La dosis se reduce en caso de leucopenia y ocasionalmente por trombocitopenia. Las cantidades excesivas de azatioprina también pueden ocasionar ictericia, anemia y alopecia. Si resulta indispensable administrar al mismo tiempo allopurinol, la dosis de azatioprina se reduce. Dado que la inhibición de la oxidasa de xantina retrasa la degradación, lo mejor es evitar esta combinación.

En varios centros se utiliza en la actualidad *mofetilo de micofenolato* (MMF) en lugar de la azatioprina. Su mecanismo de acción es similar y tiene algunos efectos adversos en el aparato digestivo, pero la supresión medular es mínima. Es más potente para prevenir o corregir el rechazo. Los pacientes con hiperuricemia pueden recibir allopurinol sin necesidad de ajustar la dosis de micofenolato. La dosis habitual es de 2 a 3 g/día divididos en varias dosis.

Los *glucocorticoides* son coadyuvantes útiles en el tratamiento inmunosupresor. De todos los fármacos empleados, la prednisona tiene los efectos más fáciles de valorar y en dosis altas suele corregir eficazmente el rechazo. Por lo general se administran entre 200 y 300 mg de prednisona inmediatamente antes del trasplante y la dosis se reduce en el plazo de una semana hasta 30 mg. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, en especial la cicatrización deficiente y la predisposición a las infecciones, obligan a reducir la dosis lo más rápidamente posible en el periodo posoperatorio inmediato. Numerosos centros especializados cuentan con protocolos para interrumpir rápidamente los corticoesteroides, o incluso para evitarlos, por sus efectos adversos a largo plazo sobre huesos, piel y metabolismo de la glucosa. En el tratamiento del rechazo agudo se administra por vía intravenosa (IV) entre 0.5 y 1.0 g de metilprednisolona inmediatamente después de diagnosticar los signos iniciales de rechazo y se continúa con la misma dosis una vez al día durante tres días. Si el medicamento es eficaz, los resultados suelen manifestarse en un plazo de 96 h. Estas dosis "pulsátils" no son eficaces en el rechazo crónico. La mayoría de los pacientes cuya función renal permanece estable seis meses o un año después del trasplante no necesitan grandes dosis de prednisona; la dosis de mantenimiento habitual es de 10 a 15 mg/día. Muchos pacientes toleran un ciclo de esteroides en días alternos mejor que las dosis diarias sin aumentar el riesgo de rechazo. Un efecto importante de los esteroides es el que ejercen en el sistema monocito-macrófago al impedir la liberación de IL-6 e interleucina 1 (IL-1).

La *ciclosporina* es un péptido fúngico con actividad inmunosupresora potente. Bloquea la transcripción del mRNA que codifica a IL-2 y otras citocinas proinflamatorias inhibiendo la proliferación de células T. Aunque actúa sola, es más eficaz combinada con glucocorticoides y MMF. Los resultados clínicos en decenas de miles de trasplantes renales han sido impresionantes. De sus efectos tóxicos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, diabetes), sólo la nefrotoxicidad supone un grave problema de tratamiento y se aborda más adelante en este capítulo.

El *tacrolimús* (antiguamente llamado FK506) es un macrólico obtenido a partir de hongos que posee el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina y un perfil de efectos adversos similar; sin embargo no ocasiona hirsutismo ni hiperplasia gingival. La diabetes mellitus de nueva aparición es más frecuente con el tacrolimús. Este fármaco fue utilizado inicialmente en el trasplante de hígado y puede reemplazar a la ciclosporina o bien servir como tratamiento alternativo en pacientes cuyo rechazo no responde adecuadamente a la ciclosporina.

El *sirolimús* (llamado antiguamente rapamicina) es otro macrólico fúngico con mecanismo de acción diferente; esto es, inhibe las vías del factor de crecimiento en las células T impidiendo la respuesta a la IL-2 y otras citocinas. Se puede combinar con ciclosporina, tacrolimús o MMF para evitar a los inhibidores de la calcineurina. Su combinación exclusiva con tacrolimús es prometedora como esquema sin corticoesteroides, especialmente en

pacientes que se beneficiarían con el trasplante de islotes pancreáticos en quienes los esteroides tienen un efecto adverso sobre la supervivencia de los islotes.

## ANTICUERPOS CONTRA LINFOCITOS

Cuando el suero de animales que se han hecho inmunes a los linfocitos del hospedador se inyecta en el receptor, se suprime la inmunidad celular contra el injerto. La acción sobre la inmunidad celular es mayor que sobre la humoral. La que más se utiliza es una fracción globulínica del suero, la globulina antilinfocito (*antilymphocyte globulin*, ALG). Para su aplicación en seres humanos se han inyectado linfocitos periféricos humanos, timocitos o linfocitos procedentes de bazo o de fistulas del conducto torácico en caballos, conejos o cabras para producir suero antilinfocito, a partir del cual se separa la fracción globulínica. La sustancia más utilizada es el concentrado globulínico antitimocito de conejo (timoglobulina). Los anticuerpos monoclonales contra subgrupos precisos de linfocitos constituyen una forma más exacta y estandarizada de tratamiento. OKT3 se dirige contra las moléculas CD3 que forman parte del complejo antígeno-receptor de linfocitos T y por ello lo expresan las células T maduras.

Otro intento de tratamiento más selectivo es el que se dirige contra la cadena alfa de 55 kDa del receptor de IL-2, que sólo se expresa en las células T recién activadas. Para la profilaxis del rechazo agudo en el periodo inmediato después del trasplante se han aprobado dos de estos anticuerpos contra el receptor de IL-2, en los que se elaboró una químera de proteína entre el fragmento Fab murino y el fragmento Fe humano (basiliximab) o se "humanizó" mediante la incorporación (empalme) de los sitios combinantes murinos en una molécula que es 90% IgG humana (daclizumab). Estas sustancias reducen el índice de rechazo agudo y tienen pocos efectos adversos.

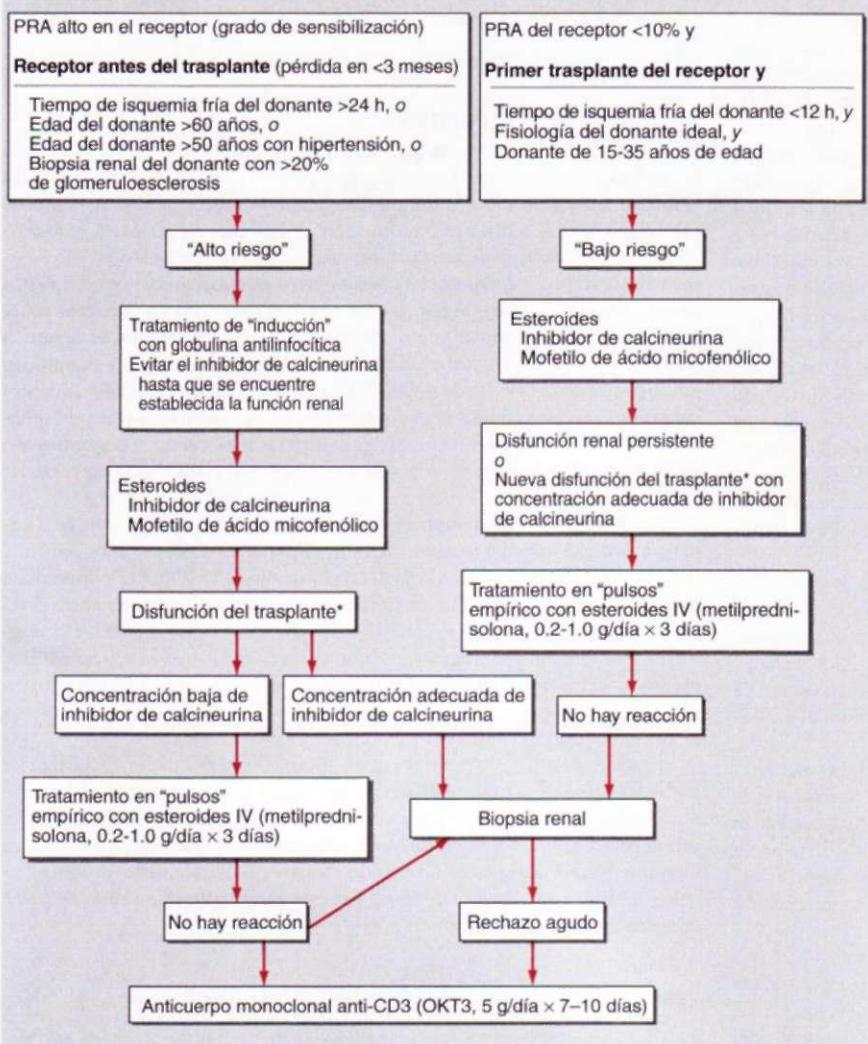
Existen dos estrategias recientes que utilizan la administración de sustancias biológicas obtenidas por medio de bioingeniería: el alemtuzumab, anticuerpo que reduce el número de células T como medio de inducción para disminuir la inmunosupresión de mantenimiento y una proteína de fusión (LEA29Y) para bloquear las señales coestimulantes de células T B7; este último producto ha sido promisorio en estudios de fase 2 y se está analizando en estudios de fase 3 en casos de trasplantes de riñón.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DEL RECEPTOR

En las 48 h previas a la cirugía se realiza una hemodiálisis adecuada cuidando que la concentración sérica de potasio no se eleve demasiado para evitar las arritmias cardíacas intraoperatorias. La diuresis que suele aparecer después de la cirugía se vigila con cuidado; en algunos casos puede ser masiva, lo que refleja la incapacidad de los túbulos isquémicos de regular la excreción de sodio y de agua; puede haber pérdida masiva de potasio si la diuresis es excesiva. La mayoría de los pacientes con uremia crónica tienen algún exceso de líquido extracelular; en el periodo posoperatorio inmediato se aconseja mantener un volumen expandido de líquidos. Una necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*, ATN) puede producir oliguria inmediata, o ésta aparece tras un corto lapso inicial de funcionamiento del injerto. Es más probable que la ATN ocurra cuando los donantes cadáveres permanecieron hipotensos, o si el intervalo entre el cese de flujo de sangre y la extirpación del órgano (tiempo de isquemia caliente) excedió de unos minutos. La recuperación suele producirse en el plazo de tres semanas, aunque se han informado períodos de hasta seis semanas. Es frecuente que se superponga un rechazo sobre la ATN y el diagnóstico diferencial puede ser difícil sin una biopsia del injerto. El tratamiento con ciclosporina prolonga la ATN y algunos pacientes no orinan sino hasta que la dosis se reduce drásticamente. Muchos centros evitan empezar con ciclosporina durante los primeros días y utilizan globulina antilinfocito (ALG) o un anticuerpo monoclonal combinado con mofetilo de micofenolato y prednisona hasta que se establece la función renal. En la figura 276-2 se ilustra el algoritmo que utilizan varios centros especializados para el tratamiento inmediatamente después del trasplante en los receptores con riesgo elevado o reducido de padecer disfunción renal precoz.

## EL EPISODIO DEL RECHAZO

El diagnóstico temprano del rechazo permite la instauración inmediata del tratamiento para preservar la función renal e impedir la lesión irreversible. El cuadro clínico del rechazo rara vez se caracteriza por fiebre, edema y dolor sobre el injerto; algunas veces sólo se acompaña de creatinina sérica elevada con o sin disminución de la diuresis. Es preciso concentrarse en excluir otras causas de deterioro funcional.



**FIGURA 276-2. Algoritmo típico de los cuidados tempranos del receptor después del trasplante renal.** En presencia de cualesquiera de los factores de "alto riesgo" del receptor o el donante, se necesitará tratamiento más agresivo. Los pacientes de bajo riesgo reciben un régimen inmunosupresor ordinario. Los que tienen mayor riesgo de sufrir rechazo o disfunción isquémica o nefrotóxica temprana del trasplante se inducen a menudo con una globulina antilinfocítica para ofrecer inmunodepresión temprana más potente o para evitar la nefrotoxicidad por calcineurina. \*En caso de disfunción temprana del trasplante se deben descartar causas prerenales, obstrutivas y vasculares por medio de un examen ecográfico. En los análisis de anticuerpo reactivo (*panel reactive antibody, PRA*) se mide la cantidad de anticuerpo presente en un candidato frente a una serie de células que representan la distribución de los抗原s en la reserva del donante.

La ecografía Doppler o la angiografía por resonancia magnética son útiles para identificar cambios en los vasos y la irrigación renal, incluso sin cambios en la diuresis. La trombosis renal es rara; puede ser reversible si obedece a factores de la técnica y se interviene con rapidez. La ecografía diagnóstica es la técnica preferida para descartar obstrucción urinaria o para confirmar presencia de acumulaciones perirrenales de orina, sangre o líqua. Cuando la función renal ha sido satisfactoria inicialmente, la elevación de la creatinina sérica y el descenso de la depuración de creatinina constituyen el indicador más sensible y fiable de posible rechazo y, a veces, representan el único signo.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) provocan deterioro de la función renal de manera similar al episodio de rechazo. De hecho, el rechazo tiende a ser más insidioso con estos inhibidores y tal vez la única forma de llegar a un diagnóstico es la biopsia renal. Los inhibidores de la calcineurina tienen un efecto constrictivo en la arteriola aferente en el riñón y además pueden producir lesión vascular e intersticial permanente tras una dosis elevada y sostenida. Probablemente la adición de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme, ACE*) o de antiinflamatorios no esteroideos eleva la concentración sérica de creatinina. Suelen ser inocuos una vez transcurridos los primeros meses, pero conviene evitar los antiinflamatorios no esteroideos en todos los trasplantados renales. No existe una lesión universal para diagnosticar los efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina, aunque algunos expertos han observado fibrosis intersticial, vacuolas tubulares isométricas y engrosamiento de las paredes

arteriolares. En principio, si la biopsia no revela actividad de rechazo celular moderada y activa, lo más probable es que la creatinina sérica responda a una reducción de la dosis. La concentración sanguínea del medicamento es útil sólo cuando resulta muy reducida o elevada, pero no existe una correlación precisa con la función renal. Si en la biopsia hay actividad de rechazo, está indicado el tratamiento adecuado. El primer episodio de rechazo suele tratarse con metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 500 a 1 000 mg/día durante tres días. Si no se obtiene respuesta se inicia el tratamiento con anticuerpos, generalmente con OKT3 o globulina antitimocitos.

A veces es necesario obtener una muestra de tejido para confirmar la presencia de rechazo; si se detectan datos de lesión mediada por anticuerpos con daño del endotelio y depósito del componente C4d del complemento por medio del marcado con fluorescencia, casi siempre es posible identificar al anticuerpo en la sangre del individuo receptor. El pronóstico es insatisfactorio y conviene el empleo intensivo de plasmaférésis, concentrados inmunoglobulinos en goteo endovenoso o el uso de anticuerpo monoclonal contra CD20 (rituximab), que actúa contra los linfocitos B.

### PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO

Las manifestaciones clínicas habituales de infección desaparecen con el tratamiento inmunosupresor en el periodo postrasplante. El principal efecto adverso de la azatioprina es la supresión medular, menos probable con el mofetilo de micofenolato, mientras que la ciclosporina carece de efectos medulares. Todos los fármacos predisponen a infecciones oportunistas poco frecuentes. En el cuadro 276-5 se mencionan los tiempos típicos postrasplante en que ocurren la mayor parte de las infecciones oportunistas. Los signos y síntomas de infección pueden ser enmascarados y distorsionados y es frecuente la fiebre sin causa obvia. Sólo transcurridos días o semanas se descubre un origen vírico o fungico. Las infecciones bacterianas tienen su máxima frecuencia durante el primer mes después del trasplante. La importancia de los hemocultivos es enorme, dado que es frecuente la infección sistémica sin un foco obvio, aunque las infecciones de la herida con o sin fistulas urinarias son las más comunes. Las lesiones pulmonares de rápida aparición tienen un pronóstico especialmente sombrío puesto que pueden causar la muerte en cinco días. Cuando se manifiestan se deben suspender los inmunosupresores excepto la dosis de mantenimiento de prednisona.

A menudo es necesario utilizar técnicas agresivas de diagnóstico como biopsia pulmonar transbronquial y abierta. Si se detecta *Pneumocystis carinii* (cap. 200) el tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX). En las infecciones fúngicas sistémicas se ha empleado con éxito la anfotericina B. Contra *P. carinii* es muy eficaz la profilaxis con trimetoprim-sulfametoaxazol diaria en dosis bajas o en días alternos. La infección bucofaríngea por *Candida* (cap. 196) responde a la nistatina local. Las micosis que invaden los tejidos requieren fármacos por vía general como el fluconazol. Pequeñas dosis (un total de 300 mg) de anfotericina aplicadas a lo largo de dos semanas son eficaces en las micosis resistentes al fluconazol. Los macrólidos, en especial cetoconazol y

**CUADRO 276-5 INFECCIONES OPORTUNISTAS MÁS FRECUENTES EN EL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE RENAL**

Peritransplante (<1 mes)	Tardías (>6 meses)
Infecciones de las heridas	<i>Aspergillus</i>
Herpesvirus	<i>Nocardia</i>
Cándidosis oral	Virus BK (poliomielitis)
Infección de vías urinarias	Herpes zoster
Tempranas (1-6 meses)	Hepatitis B
<i>Pneumocystis carinii</i>	Hepatitis C
Citomegalovirus	
<i>Legionella</i>	
<i>Listeria</i>	
Hepatitis B	
Hepatitis C	

eritromicina, así como algunos antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo) compiten con los inhibidores de la calcineurina por el catabolismo de P450 provocando elevación de estos fármacos inmunosupresores. Los antiepilepticos, como fenitoína y carbamazepina, aumentan el catabolismo y reducen las concentraciones. También puede haber infecciones por *Aspergillus* (cap. 197), *Nocardia* (cap. 155) y en especial citomegalovirus (CMV) (cap. 175).

En los receptores de trasplante la infección por el DNA del virus de CMV es frecuente y peligrosa. No suele ocurrir sino hasta el final del primer mes después de la cirugía. Algunas veces la infección por CMV se acompaña de episodios de rechazo y ocasionalmente se contunde con ellos. Los pacientes que mayor riesgo tienen de padecer infección por CMV son aquellos que carecen de anticuerpos anti-CMV y que recibieron un injerto de un donante con tales anticuerpos (mortalidad de 15%). El valganciclovir es una forma oral biodisponible y eficaz en cuanto a costo de ganciclovir que ha demostrado eficacia tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección por CMV. El diagnóstico temprano en un sujeto febril, con sospecha (sobre bases clínicas) de infección por virus citomegalovirus (CMV) se confirma midiendo la carga vírica en la sangre. También es un signo diagnóstico el incremento de los anticuerpos IgM contra CMV. Los datos del cultivo de CMV en la sangre son menos sensibles. El CMV invade con frecuencia el aparato digestivo y los pulmones. La retinopatía por este virus surge en ausencia de tratamiento y en etapas tardías. Siempre está indicado administrar tratamiento contra la infección activa por CMV con valganciclovir. En muchos individuos inmunes a CMV el virus se activa con los esquemas inmunosupresores más agresivos.

Otra categoría de virus de DNA que permanece inactivo en los riñones y se activa por la inmunosupresión es la del grupo de polioma (BK, JC, SV40). Una vez que BK se reactiva, la probabilidad de fibrosis progresiva y rechazo del injerto en término de un año por acción del virus activado es de 50%. El empleo de tacrolimus es el de mayor riesgo.

Para el diagnóstico se necesita la biopsia renal. Con la leflunomida y el cidofovir se han obtenido resultados promisorios, pero es de mayor importancia disminuir las dosis de inmunosupresores.

Las complicaciones de la corticoterapia son conocidas y comprenden hemorragia del aparato digestivo, cicatrización lenta de las heridas, osteoporosis, diabetes mellitus, formación de cataratas y pancreatitis hemorrágica. Una parte importante del tratamiento de la ictericia inexplicable en individuos que han recibido injertos es interrumpir o reducir la dosis de inmunosupresores si se sospecha de hepatitis o efectos adversos de los fármacos. La terapia en tales circunstancias a menudo no culmina en rechazo del injerto, cuando menos durante varias semanas. El aciclovir es eficaz para tratar las infecciones por virus de herpes simple.

### **LESIONES CRÓNICAS DEL RIÓN TRASPLANTADO**

Aunque la supervivencia del trasplante a un año es excelente, gran parte de los receptores experimentan después un deterioro progresivo de la función renal. La disfunción crónica del trasplante renal es causada por enfermedad recurrente, hipertensión, nefrotoxicidad de la ciclosporina o tacrolimus, rechazo inmunitario crónico, glomeruloesclerosis focal secundaria o una combinación de estos factores fisiopatológicos. A menudo se observan cambios vasculares crónicos con proliferación de la íntima e hipertrofia de la capa media. Se cree que la regulación de la hipertensión general e intrarrenal con inhibidores de la ACE tiene una influencia favorable sobre la rapidez con que avanza la disfunción crónica del trasplante renal. La biopsia renal suele hacer posible distinguir entre rechazo celular subagudo y enfermedad recurrente o esclerosis focal secundaria.

### **CÁNCER**

La frecuencia de tumores en los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor es de 5 a 6%, o aproximadamente 100 veces mayor que la observada en la población general del mismo grupo de edad. Las lesiones más comunes son cáncer de piel y labios y carcinoma *in situ* del cuello uterino, así como linfomas como los de tipo no Hodgkin. El riesgo es directamente proporcional a la carga inmunosupresora total administrada y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Es necesario vigilar los cánceres de piel y de cuello uterino.

### **OTRAS COMPLICACIONES**

La *hipercalcemia* tras el trasplante indica imposibilidad de las glándulas paratiroides hiperplásicas para retornar a su tamaño original. La necrosis aséptica de la cabeza del fémur se debe probablemente a hiperparatiroidismo preexistente y se agrava con los glucocorticoides. Al mejorar la regulación metabólica del calcio y fósforo durante la diálisis crónica, la frecuencia de complicaciones relacionadas con la paratiroides ha disminuido considerablemente. El hiperparatiroidismo persistente requiere en ocasiones de una paratiroidectomía subtotal.

La *hipertensión* es secundaria a: 1) enfermedad de los riñones propios, 2) la actividad de rechazo del trasplante, 3) estenosis de la arteria renal, si se ha efectuado una anastomosis térmico-terminal con una rama de arteria iliaca y 4) los efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina. Esta última mejora reduciendo la dosis. Si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son de utilidad, es más frecuente utilizar inicialmente antagonistas del calcio. El objetivo es reducir la hipertensión hasta alcanzar entre 120 y 130/70 a 80 milímetros de mercurio.

En la mayoría de los pacientes de trasplante la producción de eritropoyetina es abundante y la hemoglobina se normaliza sin necesidad de administrar eritropoyetina exógena, si bien frecuentemente exhiben *anemia* durante el periodo subsecuente al trasplante. A menudo la anemia es atribuible a los inmunosupresores medulares como azatioprina, mofetilo de micofenolato o sirolimus. La hemorragia digestiva es un efecto adverso frecuente de los esteroides administrados en dosis elevadas y por tiempo prolongado. Muchos de los pacientes que han recibido un trasplante exhiben una depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min y en ellos es posible administrar el mismo tratamiento de la anemia que en otros pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso eritropoyetina complementaria.

La *hepatitis crónica*, particularmente cuando es causada por virus de hepatitis B, puede ser progresiva y fatal en el plazo aproximado de un decenio. Según varios estudios, los pacientes que permanecen con antígeno de superficie de hepatitis B positivo tienen más riesgo, si bien la presencia de hepatitis C también es preocupante cuando se decide administrar un ciclo de inmunodepresión deliberada a un receptor de trasplante.

Tanto los pacientes sometidos a diálisis crónica como los sometidos a trasplante renal tienen un mayor índice de muerte por infarto de miocardio y por apoplejía que la población general, lo que resulta particularmente cierto en los diabéticos. A ello contribuyen el empleo de glucocorticoides y sirolimus así como la hipertensión. En los receptores de trasplantes renales la prevalencia de cardiopatía isquémica y de enfermedades vasculares periféricas es elevada. El porcentaje de muertes por estas causas se ha ido elevando lentamente a medida que ha aumentado el número de diabéticos trasplantados y la edad conforme a los receptores. Más de 50% de los casos de muerte entre los receptores de trasplantes renales son atribuibles a enfermedad cardiovascular. En estos pacientes es muy importante, además de regular la presión arterial y los lípidos séricos, vigilar las indicaciones de otras cirugías.

### **LECTURAS ADICIONALES**

- CHANDRAKER A et al: Transplantation immunobiology, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 2759-2784
- DENTON MD et al: Immunosuppressive strategies in renal transplantation. Lancet 353:1083, 1999
- HIRSCH HH: Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. Am J Transplant 2:25, 2002
- MAHONEY RJ et al: B-cell crossmatching and kidney allograft outcome in 9031 United States transplant recipients. Hum Immunol 63:324, 2002
- PESCOVITZ MD, GOVANI M: Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 38:S16, 2001
- SAYEGH MH, CARPENTER CB: Transplantation 50 years later—progress, challenges and promises. N Engl J Med 351:2761, 2004
- SAYEGH MH, TURKA LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. N Engl J Med 338:1813, 1998
- VELİDEDEOGLU E et al: Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted approaches to live-donor nephrectomy. Transplantation 74:169, 2002
- VICENTI F: Immunosuppression minimization: Current and future trends in transplant immunosuppression. J Am Soc Nephrol 14:1940, 2003

# 277

## Glomerulopatías

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

Los dos riñones del ser humano poseen en promedio 1.8 millones de capilares glomerulares en forma de ovillo. Cada ovillo está dentro del espacio de Bowman. La cápsula que circunscribe este espacio está revestida de células de epitelio parietal que muestran transición hasta la forma de epitelio tubular que integra la nefrona proximal. El ovillo capilar glomerular proviene de una arteria aferente que forma un lecho capilar ramificado dentro de una matriz mesangial (fig. 277-1). La red capilar desemboca en una arteriola eferente que pasa sangre filtrada al interior de capilares peritubulares corticales o a los vasos rectos de la médula renal a los que abastece y cambia a una arquitectura tubular plegada. Por esto, el ovillo capilar glomerular, que recibe sangre y es drenado por arteriolas, representa un sistema porta arteriolar. Las células endoteliales fenestradas están sobre la membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane, GBM*) y revisten a los capilares glomerulares. Las prolongaciones delicadas que se extienden desde los podocitos epiteliales, revisan la superficie externa de estos capilares y los podocitos se conectan entre sí por medio de membranas de poros en hendidura que forman una barrera selectiva para la filtración.

Los capilares glomerulares filtran entre 120 y 180 L de agua plasmática al día, que contiene solutos que se reabsorben o descargan por medio de los túbulos. Una barrera fisicoquímica regida por el diámetro del poro y por cargas electrostáticas negativas excluye de la filtración a muchas proteínas grandes y a todas las células. Los mecanismos de filtración y reabsorción son muy complejos en el caso de muchos solutos (cap. 271). Por ejemplo, en el caso de la albúmina sérica, el glomérulo opone una barrera imperfecta. La albúmina posee carga negativa, con lo cual tendería a repeler a la GBM de carga negativa, pero sólo tiene un radio físico de 3.6 nm, en tanto que los poros en la membrana basal glomerular y en las membranas con poros en hendidura tienen

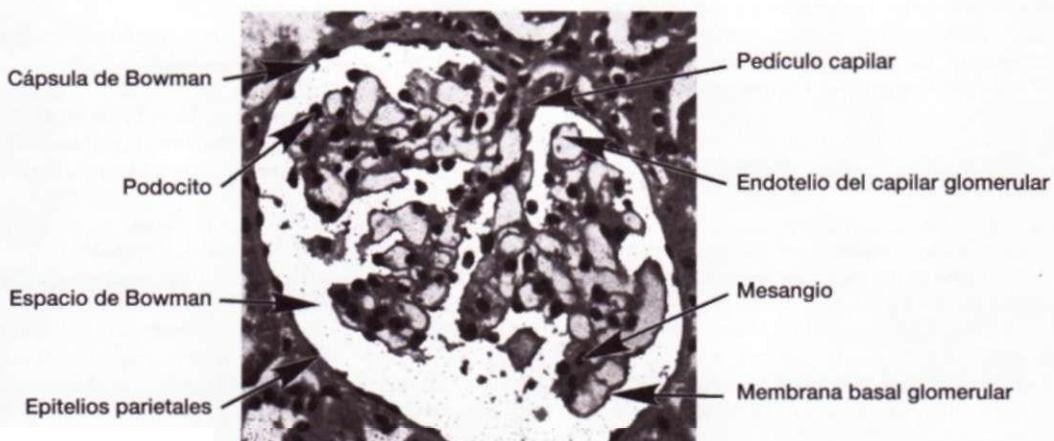
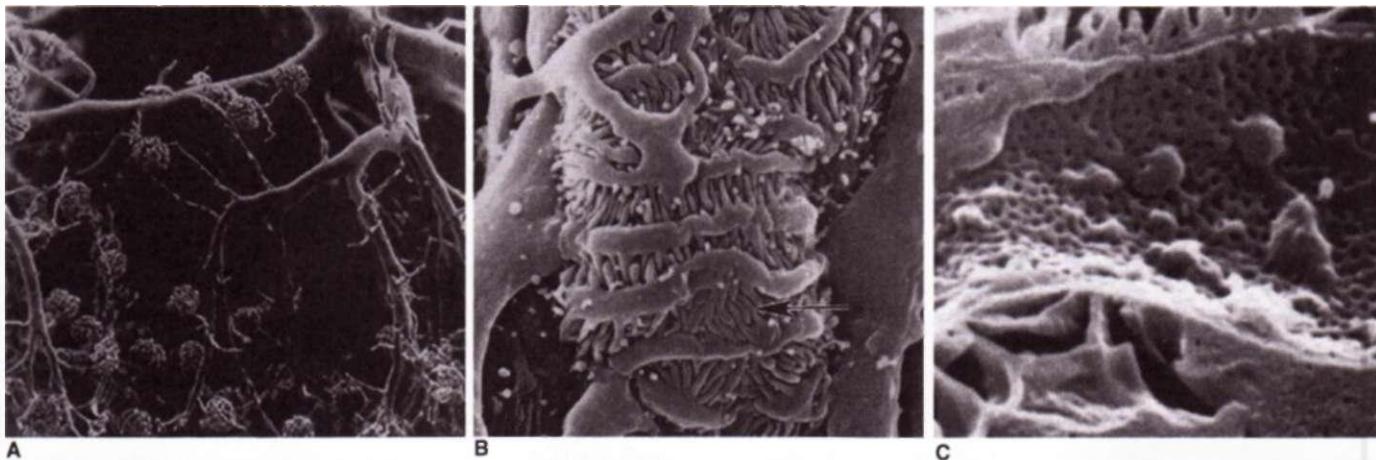
un radio de 4 nm. En consecuencia, inevitablemente cantidades importantes de albúmina (los cálculos señalan 4 000 a 9 000 mg/día) cruzan la barrera de filtración para ser recuperadas por los receptores de megalina y cubilina en el túbulito proximal. Como dato sobresaliente, los humanos con nefronas normales no excretan más de 8 a 10 mg de albúmina en la orina diaria. Esta cantidad de albúmina y otras proteínas pueden llegar a niveles importantes (gramos) después de daño glomerular.

La diversidad de enfermedades que afectan el glomérulo es cada vez mayor, porque es posible lesionar los capilares que lo componen, en diversas formas y así generar lesiones distintas y cambios peculiares que se detectan en el análisis de orina. Es posible imponer orden a este tema amplísimo si se agrupan todas las enfermedades mencionadas en un corto número de síndromes clínicos.

### PATOGENIA DE LAS GLOMERULOPATÍAS

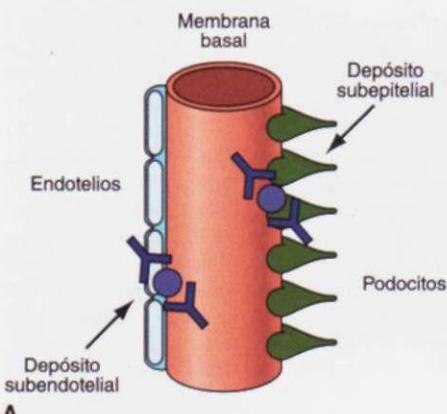
Se conocen muchas formas de glomerulopatías cuya patogenia depende en forma variable de la presencia de mutaciones genéticas, infecciones, exposición a toxinas, autoinmunidad, ateroesclerosis, hipertensión, embolias, trombosis o diabetes mellitus. Sin embargo, incluso después de estudios cuidadosos, a menudo se desconoce la causa y por ello la lesión recibe el nombre de *idiopática*. Se mencionan características específicas o peculiares de la patogenia al describir cada una de las glomerulopatías en las secciones correspondientes de este capítulo.

Algunas glomerulopatías son consecuencia de mutaciones genéticas que originan enfermedades en familias. 1) El síndrome nefrótico congénito proveniente de mutaciones en *NPHS1* (nefrina) y *NPHS2* (podocina) afecta desde el nacimiento la membrana con poros en hendidura, y las mutaciones en el conducto de cationes *TRPC6* en la vida adulta ocasionan *glomerulosclerosis segmentaria focal* (*focal segmental glomerulosclerosis, FSGS*). 2) La lipodistrofia parcial por mutaciones en los genes que codifican lamina A/C o receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (*peroxisome prolifera-*

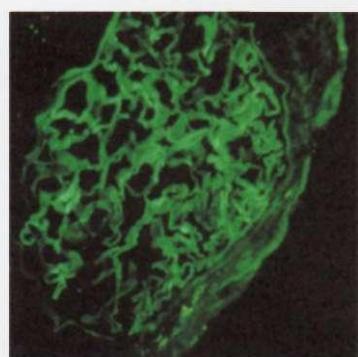


**FIGURA 277-1. Arquitectura glomerular.** A. Los capilares glomerulares forman una red de arterias, arteriolas renales que desembocan en una arteriola aferente, el lecho capilar glomerular (ovillo) y una arteriola eferente (modificada de Hypertension 5:8-16, 1983). B. Microfotografía electrónica de barrido de podocitos que recubren la cara exterior de los capilares glomerulares (las flechas señalan los pies

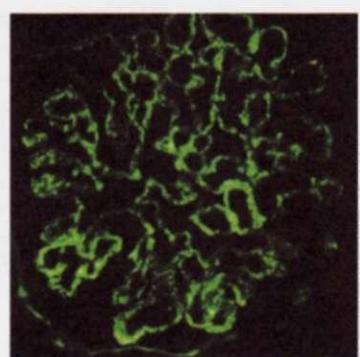
de los podocitos). C. Microfotografía electrónica de barrido de endotelios fenestrados que recubren los capilares glomerulares. D. Aspecto de las regiones normales del glomérulo bajo el microscopio de luz (A-Cpor cortesía del Dr. Vincent Gattone, Indiana University).



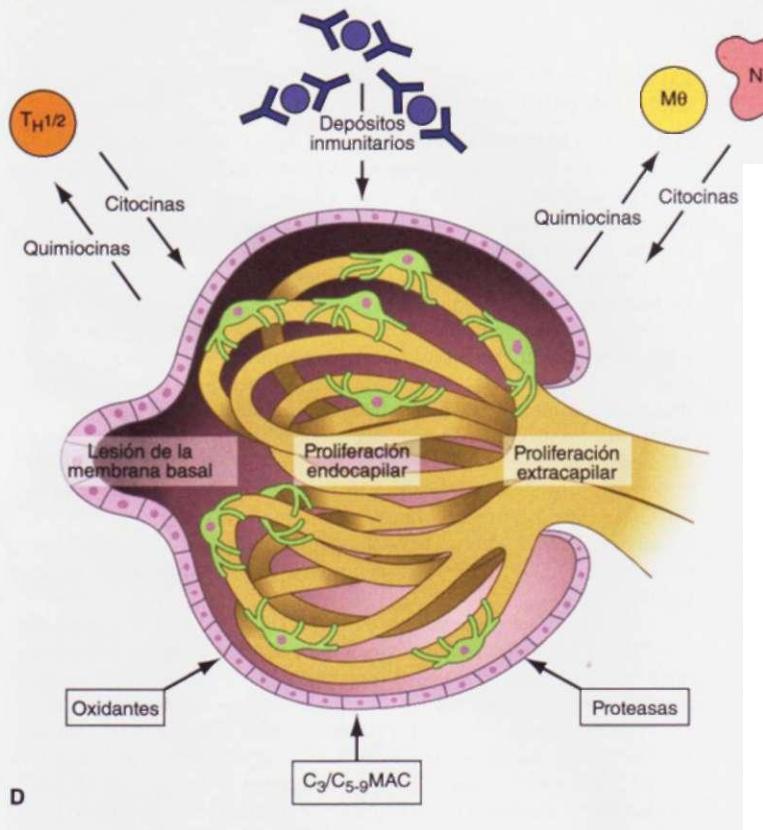
**A**



Tinción lineal de IgG



Tinción "protuberante" de IgG



**FIGURA 277-2. Lesiones del glomérulo por diversos mecanismos.**

**A.** Los depósitos inmunitarios preformados se precipitan desde la circulación y se acumulan en la membrana basal glomerular (GBM) en el espacio subendotelial o se forman *in situ* en él. **B.** Tinción inmunofluorescente de glomérulos con anti-IgG marcada, en donde se advierte la captación lineal en un individuo con enfermedad contra GBM, o los depósitos inmunitarios de un individuo con glomerulonefritis membranosa. **C.** Los mecanismos de la lesión glomerular tienen una patogenia compleja. En forma clásica, los depósitos inmunitarios y los de complemento "atraen" al glomérulo, macrófagos y neutrófilos. También atraen a los linfocitos T que participan en las características de la lesión. **D.** Los mediadores de amplificación como los oxidantes provenientes del punto local o las proteasas amplifican dicha inflamación y según el sitio del antígeno "contra el que se actúa" y los polimorfismos genéticos del hospedador, se lesiona la membrana basal con proliferación endocapilar o extracapilar.

tor-activated receptor gamma, PPAR), causan un síndrome metabólico que ha sido vinculado con la *glomerulonefritis membranoproliferativa* (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN), que a veces se acompaña de depósitos densos y del factor nefritógeno C3. 3). El síndrome de Alport, por mutaciones en los genes que codifican las cadenas Ct3, Cl4 o a5 del colágeno de tipo IV, de lo cual surgen *membranas báslas dehiscentes* con *glomerulosclerosis*. 4) Las enfermedades por depósito lisosómico, como la deficiencia de galactosidasa alfa A que origina enfermedad de Fabry y la deficiencia de hidrolasa del ácido N-acilneuramínico que origina nefrosialidosis y que al final culmina en *glomerulosclerosis segmentaria focal*.

La hipertensión y la ateroesclerosis causan estrés tensional, isquemia o la aparición de oxidantes lípidos que originan la llamada *glomerulosclerosis crónica*. La *hipertensión maligna* complica a muy breve plazo la *glomerulosclerosis*, con necrosis fibrinoide de arteriolas y glomérulos, microangiopatía trombótica e insuficiencia renal aguda. La *nefropatía diabética* es una lesión esclerótica adquirida que se caracteriza por engrasamiento de la membrana basal glomerular como consecuencia de los efectos prolongados de la hiperglucemia, los productos terminales avanzados de la glucosilación y especies de oxígeno reactivas.

La inflamación de los capilares glomerulares recibe el nombre de *glomerulonefritis*. Se desconocen gran parte de los antígenos glomerulares o mesangiales que participan en la *glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios* (fig. 277-2). Las células mesangiales o del epitelio glomerular pueden dispersarlos o expresar epítopos que simulan otras proteínas inmunógenas provenientes de otros sitios del cuerpo. Las bacterias, los hongos y los virus infectan de manera directa al riñón y así aparecen sus propios antígenos. Las enfermedades autoinmunitarias como la *glomerulonefritis membranosa* idio-

pática (*membranous glomerulonephritis*, MGN) o MPGN se circunscriben a los riñones, en tanto que los trastornos inflamatorios generalizados como la *nefritis lúpica* o la *granulomatosis de Wegener*, afectan los riñones y originan daño glomerular secundario. La *enfermedad contra la membrana basal glomerular* que produce el síndrome de Goodpasture, lesiona primordialmente a los pulmones y los riñones por la limitada distribución del dominio C3 NC1 del colágeno de tipo IV, que es el antígeno al que se dirige la acción de los anticuerpos.

La respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, pero la activación temprana de los linfocitos T interviene de manera importante en el mecanismo de la glomerulonefritis. Los antígenos presentados por las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II (*major histocompatibility complex*, MHC) a los macrófagos y las células dendríticas, junto con las moléculas de reconocimiento asociativo, intervienen en el repertorio de células T CD4/8. La activación local de los receptores similares a Toll en células glomerulares, el depósito de complejos inmunitarios o la lesión que ejerce el complemento en estructuras glomerulares induce la infiltración de mononucleares, lo cual más adelante desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa, centrada en el riñón, por la liberación total de quimiocinas. Las quimiocinas atraen neutrófilos, macrófagos y células T al óvalo glomerular, en donde reaccionan con antígenos y epitopos sobre las células somáticas o sus estructuras o cerca de las mismas y así se producen más citocinas y proteasas que dañan el mesangio, los capilares, la membrana basal glomerular o ambas estructuras de consumo.

Por sí mismos, los mononucleares lesionan el riñón, pero en forma clásica los fenómenos autoinmunitarios que dañan los glomérulos desencadenan una respuesta inmunitaria de tipo humorral. De modo típico, la *glomerulonefritis*

*posestreptocócica*, la *nefritis lúpica* y la *nefritis membranosa* idiopática, tienen como punto de partida depósitos inmunitarios en la membrana basal glomerular, en tanto que en la enfermedad anti-GBM se producen anticuerpos contra esta membrana. Los complejos inmunitarios circulantes preformados se precipitan y depositan en la cara subendotelial de la GBM, mientras que otros depósitos inmunitarios se forman *in situ* en el lado subepitelial; estos últimos se acumulan cuando los autoanticuerpos circulantes detectan a su antígeno atrapado en el borde subepitelial de la GBM. Pueden surgir depósitos inmunitarios en el mesangio glomerular al acumularse complejos circulantes preformados o por las interacciones antígeno-anticuerpo *in situ*. Estos depósitos estimulan la liberación de proteasas locales y activan la secuencia del complemento, de modo que generan complejos de ataque a base de las fracciones C<sub>5-9</sub>. Además, los oxidantes locales dañan las estructuras glomerulares, producen proteinuria y borramiento de los podocitos. La superposición de causas o de mecanismos fisiopatológicos pueden originar lesiones glomerulares similares y ello sugiere que las respuestas moleculares ulteriores, suelen converger hacia vías comunes de lesión.

## PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR

La glomerulonefritis persistente, que deteriora la función renal, siempre se acompaña de nefritis intersticial, fibrosis renal y atrofia tubular (fig. e9-25). Sin embargo, un aspecto no manifiesto es que la insuficiencia renal en la glomerulonefritis muestra una correlación histológica neta con la aparición de nefritis intersticial y no con el tipo de lesión glomerular desencadenante.

La pérdida de la función renal por daño intersticial se explica hipotéticamente por varios mecanismos. La explicación más sencilla es que como resultado de la inflamación y la fibrosis intersticial la obstrucción tubular bloquea el flujo de orina; de este modo, la obstrucción de los túbulos por restos o por compresión extrínseca hace que las nefronas se queden sin glomérulos. Un segundo mecanismo sugiere que los cambios intersticiales que incluyen edema o fibrosis en este espacio (intersticial) alteran la arquitectura tubular y vascular y disminuyen el transporte tubular normal de solutos y agua desde el interior del túbulo hasta el espacio vascular. Esta insuficiencia incrementa el contenido de solutos y agua en el líquido tubular, de manera que aparecen isostenuria y poliuria. También son ineficaces los mecanismos adaptativos propios de la retroalimentación tubuloglomerular, con lo cual disminuye la producción de renina del aparato yuxtaglomerular del glomérulo, afectado por la inflamación intersticial. Como consecuencia, disminuye la influencia vasoconstrictora local de la angiotensina II en las arteriolas glomerulares y la filtración es menor, a causa del decreto generalizado en el tono arteriolar. El tercer mecanismo incluye cambios en la resistencia vascular, por el daño de los capilares peritubulares. El volumen transversal de estos capilares disminuye en zonas de inflamación intersticial, edema o fibrosis. Estas alteraciones estructurales en la resistencia vascular afectan la función renal de dos maneras. En primer lugar, las células tubulares muestran gran actividad metabólica y como consecuencia, la disminución del riego sanguíneo puede ocasionar daño isquémico. En segundo lugar, el bloqueo del flujo arteriolar glomerular de salida aumenta la hipertensión intraglomerular en los glomérulos menos afectados; esta hipertensión selectiva agrava y amplía la *esclerosis mesangial* y la *esclerosis de los glomérulos* menos afectados. Sea cual sea el mecanismo preciso, la *nefritis tubulointersticial aguda* en sus inicios sugiere que la función renal puede recuperarse, en tanto que la aparición de *fibrosis intersticial crónica* anticipa la pérdida permanente.

El daño persistente a capilares glomerulares se propaga a la zona tubulointersticial, que se acompaña de proteinuria. Se ha planteado una hipótesis no comprobada de que las arteriolas eferentes que provienen de los glomérulos inflamados transportan mediadores inflamatorios, en flujo anterógrado y ello origina nefritis intersticial descendente y como consecuencia aparece fibrosis. El filtrado glomerular proveniente de capilares glomerulares lesionados junto a la cápsula de Bowman también puede ser dirigido equivocadamente al intersticio periglomerular. Sin embargo, muchos nefrólogos piensan que el filtrado glomerular proteinúrico que forma el líquido tubular, es la vía primaria de lesión tubulointersticial descendente, aunque ninguna de las hipótesis se excluyen mutuamente.

La explicación más sencilla del efecto de la proteinuria en la génesis de la nefritis intersticial es el paso cada vez más intenso de proteínas a la orina, que transportan citocinas y lipoproteínas activadas que generan especies de oxígeno reactivas y con ello desencadenan una secuencia inflamatoria descendente en las células epiteliales que recubren la nefrona tubular y alrededor de las mismas. Estos efectos inducen la infiltración de linfocitos T y macrófagos en los espacios intersticiales y con ello aparecen fibrosis y atrofia tubular. En el capítulo 272 se describen los detalles de este proceso.

Los túbulos desaparecen después del daño directo a su membrana basal y con ello hay descondensación y transiciones epitelomesenquimatosas y así se forman más fibroblastos intersticiales en el sitio de la lesión. En esta transición intervienen en forma particularmente activa los factores transformadores de crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ) de fibroblastos 2 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF). En la nefritis persistente se multiplican los fibroblastos y depositan tenascina y una red de fibronectina para la polimerización de nuevos colágenos intersticiales I/III. Estos fenómenos forman tejido cicatrizal por un proceso llamado fibrogénesis. En estudios experimentales, el inicio de la fibrogénesis puede ser antagonizado por la proteína 7 morfogenética de hueso y el factor hematopoyético de crecimiento y así no se pierde la arquitectura tubular. Cuando los fibroblastos superan en número a los factores de supervivencia, entran en apoptosis y la cicatriz permanente en los riñones se torna acelular, lo que culmina en insuficiencia renal irreversible.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Glomerulopatía

**HEMATURIA, PROTEINURIA Y PIURÍA.** Las personas con una glomerulopatía, por lo general muestran hematuria moderada y grados variables de proteinuria. En forma típica, la hematuria es asintomática. Surge la sospecha de que ha aparecido, por la presencia incluso de tres a cinco eritrocitos en el sedimento centrifugado de la primera orina de la mañana. El diagnóstico de lesión glomerular quizás no se hace inmediatamente porque los pacientes no se percata de que tienen *hematuria microscópica* y solamente en contadas ocasiones, con la excepción de la nefropatía por IgA y la enfermedad drepanocítica, se advierte a simple vista (*macroscópica*). Cuando el clínico busca la hematuria microscópica quizás acompañada de proteinuria mínima (<500 mg/24 h) es importante descartar lesiones anatómicas como un cáncer de vías urinarias, particularmente en ancianos varones. La hematuria microscópica también surge desde el inicio de la hipertrofia prostática benigna, la nefritis intersticial, la necrosis papilar, cálculos renales, nefropatías quísticas y lesiones vasculares renales. Sin embargo, cuando se identifican en el sedimento cilindros eritrocíticos (fig. e9-31) o eritrocitos dismórficos, es posible que haya surgido glomerulonefritis.

La *proteinuria sostenida* en que se expulsan más de 1 a 2 g/24 h también se origina a menudo de alguna glomerulopatía. Las personas frecuentemente no se percata que tienen proteinuria, salvo que presenten edema o que la orina esté espumosa al expulsarla. Es importante diferenciar la *proteinuria sostenida*, de cantidades menores de la llamada *proteinuria benigna* de la población normal (cuadro 277-1); esta última clase de proteinuria no es sostenida y por lo general se expulsa menos de 1 g/24 h y recibe el nombre ocasionalmente de *proteinuria funcional* o *transitoria*. Este tipo de proteinuria se puede explicar por fiebre, ejercicio, obesidad, apnea hípica, estrés e insuficiencia cardiaca congestiva. La proteinuria que aparece sólo con la bipedestación recibe el nombre de *ortostática*. A veces la proteinuria aislada que persiste después de varias visitas clínicas resulta ser manifestación de nefropatía diabética *lesión "cero"*, *glomerulonefritis mesangiolipofilitativa* y FSGS. La proteinuria en la mayoría de los adultos con una glomerulopatía *no es selectiva* y contiene albúmina y una mezcla de otras proteínas, en tanto que en niños con la *lesión cero*, por *enfermedad por cambios mínimos*, la proteinuria es *selectiva* y en gran parte la proteína principal es la albúmina.

Algunas personas con glomerulopatía inflamatoria como la glomerulonefritis estreptocócica aguda o MPGN pueden tener *piuria*, por la presencia de un número importante de leucocitos en la orina; es importante diferenciar este signo, de la orina infectada por bacterias.

**CUADRO 277-1** ANÁLISIS DE ORINA EN BUSCA DE ALBUMINURIA/PROTEINURIA

	Albúmina <sup>a</sup> en orina de 24 h (mg/24 h)	Proporción albúmina <sup>a</sup> /creatinina (mg/G)	Proteinuria identificada en tira colorimétrica	Proteína <sup>b</sup> en orina de 24 h (mg/24 h)
Normal	8-10	<30	—	<150
Microalbuminuria	30-300	30-300	—/Huellas/1+	—
Proteinuria	>300	>300	Huellas—3+	>150

<sup>a</sup> Albúmina detectada por radioinmunoanálisis.

<sup>b</sup> La albúmina comprende de 30 a 70% de la proteína excretada en la orina.

**SÍNDROMES CLÍNICOS.** Sobre bases clínicas (cuadro 277-2) es posible identificar algunas formas de daño glomerular, en ciertos síndromes particulares. Estos últimos, no obstante, no siempre son excluyentes entre sí. Se conoce como *síndrome nefrótico agudo* al que genera proteinuria de 1 a 2 g/24 h, hematuria con cilindros eritrocíticos, piuria, hipertensión, retención de líquidos e incremento en la concentración de creatinina sérica, todo lo cual se acompaña de disminución de la filtración glomerular. Si evoluciona lentamente la inflamación de los glomérulos aumentará en el curso de muchas semanas la concentración de la creatinina sérica, pero si lo hace en forma rápida, en particular en unos días, la nefritis aguda ha sido llamada *glomerulonefritis de progresión rápida* (*rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN); el término histopatológico *glomerulonefritis semilunar* denota la aparición clínica de RPGN en una persona con la lesión glomerular característica. En caso de que la persona con RPGN muestre inicialmente hemorragia pulmonar por síndrome de Goodpasture, anticuerpos *anticitoplasma de neutrófilos* (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), inflamación de vasos finos (vasculitis), lupus eritematoso o crioglobulinemia, el conjunto es diagnosticado con el término de *síndrome pulmonar-renal*. El *síndrome nefrótico* comprende el comienzo de proteinuria importante (más de 3.0 g/24 h), hipertensión, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, edema/anasarca y hematuria microscópica; si aparece proteinuria en grado importante sin manifestaciones clínicas, la patología recibe el nombre de *proteinuria en límites nefróticos*. La tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) en estos pacientes al inicio puede ser normal o en pocas ocasiones mayor de lo normal, pero la hiperfiltración persistente y la desaparición ininterrumpida de nefronas es una enfermedad que evoluciona típicamente en el curso de meses o años. Las personas con *síndrome de membrana basal* tienen anormalidades genéticas en esta estructura o surge una respuesta autoinmunitaria contra el colágeno IV de la membrana y se acompaña de hematuria microscópica, proteinuria leve o intensa e hipertensión, con incrementos variables en la concentración de creatinina sérica. El *síndrome glomerular-vascular* describe a pacientes con lesión vascular que origina hematuria y proteinuria moderada. Los sujetos afectados pueden tener vasculitis, microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípidos o con mayor frecuencia, una sintomatología generalizada como ateroesclerosis, émbolos de colesterol, hipertensión, anemia drepanocítica o un trastorno autoinmunitario. El *síndrome vinculado con enfermedades infecciosas* es muy importante desde la perspectiva internacional. Excepto la endocarditis bacteriana subaguda en el mundo occidental, el paludismo y la esquistosomosis son las causas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial y le siguen en frecuencia VIH y hepatitis B y C crónicas. Las enfermedades infecciosas mencionadas generan diversas reacciones inflamatorias en los capilares glomerulares, que van desde el síndrome nefrótico hasta el daño nefrótico agudo y los análisis de orina señalan la combinación de hematuria y proteinuria.

Se conocen seis categorías generales de síndromes que suelen identificarse directamente en el paciente con ayuda de la anamnesis y exploración física, química sanguínea, ecografía de riñones y análisis de orina. Estos estudios iniciales sugieren otros métodos diagnósticos, por lo general prue-

CUADRO 277-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS GLOMERULONEFITIS CLÍNICAS

Síndromes glomerulares	Proteinuria	Hematuria	Daño vascular
<b>Síndromes nefríticos agudos</b>			
Glomerulonefritis posestreptocócica <sup>a</sup>	++/++	++/+++	-
Endocarditis bacteriana subaguda <sup>a</sup>	++/++	++	-
Nefritis lúpica <sup>a</sup>	++/++	++/+++	-
Glomerulonefritis contra la membrana basal glomerular <sup>a</sup>	++	++/+++	-
Nefropatía por IgA	++/++	++/+++ <sup>c</sup>	-
Inflamación de vasos pequeños por ANCA <sup>a</sup>			
Granulomatosis de Wegener	++/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	++/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	++/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
Glomerulonefritis membranoproliferativa <sup>a</sup>	++	++/+++	-
Glomerulonefritis mesangiolipomatosa <sup>a</sup>	+	++/++	-
<b>Síndromes pulmonares-renales</b>			
Síndrome de Goodpasture <sup>a</sup>	++	++/+++	-
Inflamación de vasos pequeños por ANCA <sup>a</sup>			
Granulomatosis de Wegener	++/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	++/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
<b>Síndromes nefróticos</b>			
Glomerulonefritis con cambios mínimos	++++	-	-
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	+++/++++	+	-
Glomerulonefritis membranosa	++++	+	-
Nefropatía diabética	++/++++	-/+	-
Amiloidosis de tipos AL y AA	++/++++	+	/++
Glomerulonefritis por depósitos de cadenas ligeras	+++	+	-
Enfermedad fibrilar-inmunotactoide	++/++++	+	+
Enfermedad de Fabry	+	+	-
<b>Síndromes de la membrana basal</b>			
Glomerulonefritis contra GBM <sup>a</sup>	++	++/+++	-
Síndrome de Alport	++	++	-
Glomerulonefritis por membrana basal delgada	+	++	-
Síndrome onicorrotuliano	++/++	++	-
<b>Síndromes vasculares glomerulares</b>			
Nefropatía ateroesclerótica	+	+	+++
Nefropatía hipertensiva <sup>b</sup>	++/++	++/++	++
Émbolos de colesterol	++/++	++	+++
Drepanocitosis	++/++	++ <sup>c</sup>	+++
Microangiopatías trombóticas	++	++	+++
Síndrome antifosfolípido	++	++	+++
Inflamación de vasos pequeños por ANCA <sup>a</sup>			
Granulomatosis de Wegener	++/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	++/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia <sup>a</sup>	++/++	++/+++	++++
Amiloidosis de tipos AL y AA	++/++++	+	/++
<b>Síndromes por enfermedades infecciosas</b>			
Glomerulonefritis posestreptocócica <sup>a</sup>	++/++	++/+++	-
Endocarditis bacteriana subaguda <sup>a</sup>	++/++	++	-
VIH	+++	+/ <sup>c</sup>	-
Hepatitis B y C	+++	+/ <sup>c</sup>	-
Sífilis	+++	+	-
Lepra	+++	+	-
Paludismo	+++	+/ <sup>c</sup>	-
Esquistosomosis	+++	+/ <sup>c</sup>	-

<sup>a</sup> En ocasiones la sintomatología inicial es la de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN); a veces es llamada glomerulonefritis con cuerpos semilunares.

<sup>b</sup> A veces el cuadro inicial es el de una crisis hipertensiva maligna que origina necrosis fibrinoide agresiva en arteriolas y arterias finas con anemia hemolítica microangiopática.

<sup>c</sup> En ocasiones el cuadro inicial es el de una hematuria franca.

**Abreviaturas:** ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; AL; amiloide L; AA, amiloide A; GBM, membrana basal glomerular.

bas serológicas en busca de proteínas (antígenos de VIH y de hepatitis B y C); anticuerpos (contra GBM, fosfolípidos, ASO, DNAsa, hialuronidasa, ANCA, DNA, crioglobulinas, VIH y anticuerpos contra hepatitis B y C) o consumo de los componentes del complemento (C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>). Los datos del interrogatorio directo y de la exploración física también son útiles para identificar si la glomerulonefritis se circunscribe al riñón (*primaria*) o forma parte de un cuadro generalizado (*secundaria*). El médico, ante los resultados anormales del examen general de orina o la creatinina sérica elevada con edema e insuficiencia cardiaca congestiva o sin ellas, debe dilucidar si la glomerulonefritis es *aguda* o *crónica*. La evaluación se realiza mejor a través del interrogatorio detallado (el último análisis conocido de orina o de creatinina sérica durante el embarazo o la exploración física para la adquisición de un seguro, signos de infección, consumo de medicamentos o estupefacientes); el tamaño de los riñones en la ecografía y los síntomas en la primera consulta. La glomerulopatía crónica se acompaña desde el principio de volumen renal reducido. Las personas que desarrollan rápidamente insuficiencia renal sufren fatiga y debilidad; se sienten muy mal; a menudo tienen síntomas urémicos que se acompañan de náusea, vómito, retención de líquidos y somnolencia. Sin embargo, la glomerulonefritis primaria que se acompaña inicialmente de insuficiencia renal y que ha avanzado lento puede ser prácticamente asintomática, al igual que los individuos con glomerulonefritis aguda que no han perdido gran parte de la función renal. Una vez recogida esta información inicial se sugiere a los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con parámetros normales de la coagulación y voluntad para recibir tratamiento que se sometan a una biopsia renal. Este fragmento de tejido se extrae sin mayor peligro con un dispositivo orientado por ecografía.

#### CUADRO HISTOPATOLÓGICO

En el caso de glomerulonefritis, la biopsia renal permite identificar rápidamente el tipo de daño glomerular y a menudo sugiere el tratamiento indicado. El fragmento de tejido se prepara para el estudio microscópico corriente por medio de colorantes como *hematoxilina y eosina* (H&E) para evaluar la celularidad y la arquitectura; *ácido perydóico de Schiff* (*periodic acid-Schiff*, PAS) para teñir las fracciones de carbohidratos en las membranas del ovillo glomerular y los túbulos; *metenamina argéntica de Jones* para destacar la estructura de la membrana basal; *rojo Congo* para identificar depósitos de amiloide y el colorante *tricrómico de Masson* para detectar el depósito de colágeno y valorar el grado de glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. Los fragmentos también se preparan para someterlos a inmunofluorescencia directa por medio de anticuerpos conjugados contra IgG, IgM e IgA para detectar depósitos inmunitarios como "empedrados" o anticuerpos de tipo IgG o IgA "lineales" adosados a la membrana basal glomerular; anticuerpos contra proteínas del complemento atrapadas (C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>) o anticuerpos específicos contra algún antígeno relevante. Por medio de microscopía electrónica de alta resolución es posible identificar el sitio principal de los depósitos inmunitarios y el estado de la membrana basal.

Es importante valorar por separado cada región de una biopsia renal. Bajo el microscopio de luz se revisan varios glomérulos en forma individual (mínimo 10, aunque lo ideal son 20) en busca de lesiones circunscritas y definibles; cuando el daño abarca menos de 50% se considera *focal* y si comprende más de esa cifra se considera *difuso*. El daño en cada ovillo glomerular puede ser *segmentario* si abarca parte del ovillo o *global*, si comprende a casi todo el glomérulo. Los glomérulos pueden tener características *proliferativas*, lo que se traduce en hipercelularidad. Cuando proliferan las células en el ovillo capilar, reciben el nombre de *endocapilares* y si la proliferación abarca el espacio de Bowman se denominan *extracapilares*. Se forman *sinequias* cuando los podocitos epiteliales se adhieren a la cápsula de Bowman en un entorno de lesión glomerular; aparecen estructuras *semilunares* que en algunos casos son extensiones de las sinequias cuando los cúmulos de fibras celulares/fibrina llenan parcial o totalmente el espacio de Bowman, y glomérulos *escleróticos* con acumulaciones amorfas acelulares de material proteináceo en todo el ovillo con pérdida de los capilares funcionales y el mesangio normal. La *glomerulosclerosis propia del envejecimiento* es frecuente en los adultos, por lo que es posible calcular el porcentaje "de fondo" de esclerosis dividiendo la edad del individuo entre dos y restando 10. Por medio de microscopía inmunofluorescente y electrónica es posible identificar la presencia y el sitio de los depósitos inmunitarios *subepiteliales*, *subendoteliales* o *mesangiales* y la *reduplicación o dehiscencia* de la membrana basal. En otras regiones de la biopsia, los vasos que rodean a los glomérulos y los túbulos exhiben *angiopatía, vasculitis, fibrillas o trombos*. También es posible estudiar a los túbulos para identificar su proximidad; la separación entre ellos puede ser resultado

de edema, pérdida tubular o depósito de colágeno como consecuencia de una fibrosis intersticial. Esta última constituye un signo ominoso de insuficiencia renal irreversible e inexorable.

#### SÍNDROMES NEFRÍTICOS AGUDOS

El cuadro clásico inicial de los *síndromes nefríticos agudos* comprende hipertensión, hematuria, cilindros eritrocíticos, piuría y proteinuria leve o moderada. El daño inflamatorio extenso de los glomérulos reduce la filtración glomerular y al final genera síntomas urémicos con retención de sodio y agua, todo lo cual culmina en edema e hipertensión.

#### GLOMERULONEFRITIS POSESTREPTOCÓCICA

Esta enfermedad es el prototipo de la *glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda*. La frecuencia de esta secuela de la estreptococosis ha disminuido en los países industrializados, donde suele ser esporádica. Todavía se identifican epidemias, aunque cada vez con menor frecuencia. Por lo general la glomerulonefritis posestreptocócica aguda afecta a niños de dos a 14 años, pero 10% de los casos corresponden a personas mayores de 40 años. Ataca con mayor frecuencia a varones y su frecuencia entre los familiares o personas que conviven con el paciente alcanza 40%. Antes de la glomerulopatía el paciente padece infecciones de piel y faringe con estreptococos tipo M particulares (cepas nefritógenas); en el impetigo se identifican los tipos M 47, 49, 55, 2, 60 y 57 y en la faringitis los tipos M 1, 2, 4, 3, 25, 49 y 12. La glomerulonefritis del impetigo estreptocócico se manifiesta entre dos y seis semanas luego de la infección de la piel y entre una y tres semanas después de la faringitis.

En el caso de glomerulonefritis posestreptocócica la biopsia muestra hipercelularidad de células mesangiales y endoteliales, infiltrados de polimorfonucleares en los glomérulos, depósitos inmunitarios granulosos en el plano subendotelial de IgG, IgM, fracciones C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>, de complemento y depósitos subepiteliales (con aspecto de "gibas" o protuberancias) (fig. e9-4). La glomerulonefritis posestreptocócica es una enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios en los que intervienen supuestos antígenos estreptocócicos, complejos inmunitarios circulantes y activación del complemento, junto con una lesión mediada por células. En el curso de los años se ha planteado la participación de numerosos antígenos "supuestados"; de esos candidatos, tres provenientes de estreptococos nefritógenos son el cimógeno, precursor de la exotoxina B; la deshidrogenasa de gliceralehído fosfato, conocida también como antígeno presorbente (PA-Ag) y la estreptocinasa. Todos ellos exhiben afinidad bioquímica por la membrana basal, que quizás es el "destino" en que actúen los anticuerpos.

El cuadro clásico inicial comprende nefritis aguda con hematuria, piuría, cilindros eritrocíticos, edema, hipertensión e insuficiencia renal oliguríca, que incluso puede llegar a RPGN. Hasta 50% de los enfermos padecen síntomas generales como cefalea, malestar general, anorexia y dolor en el costado (por edema de la cápsula renal). Se sabe que 5% de los niños y 20% de adultos cursan con proteinuria dentro de límites nefróticos. Durante la primera semana después de que aparecen los síntomas, en 90% de los pacientes habrá disminuido C<sub>3</sub> y también se observa una menor concentración de la fracción C<sub>3</sub> con C<sub>4</sub> normal. Asimismo, se han descrito casos con factor reumatoide positivo (30 a 40%), presencia de crioglobulinas y complejos inmunitarios circulantes (60 a 70%) y ANCA contra mieloperoxidasa (10%). En ocasiones los cultivos en busca de infección estreptocócica son positivos (10 a 70%) pero el diagnóstico se confirma por una mayor concentración de ASO (30%), anti-DNA (70%) y anticuerpos contra hialuronidasa (40%). En consecuencia, para el diagnóstico de glomerulonefritis posestreptocócica rara vez se necesita la biopsia de riñón. Según algunas series, las notificaciones de enfermedad subclínica son cuatro veces más frecuentes que la de nefritis clínica y estos últimos casos se caracterizan por hematuria microscópica asintomática con hipocomplementemia. El tratamiento comprende medidas generales como regulación de la hipertensión y el edema y diálisis según sea necesaria. Todos los pacientes y personas que conviven con ellos deben recibir antibioticoterapia contra la infección estreptocócica. No son útiles los productos inmunosupresores incluso en presencia de estructuras semilunares. La glomerulonefritis posestreptocócica recurrente es rara a pesar de las infecciones estreptocócicas repetitivas. Pocos niños mueren en etapas tempranas, a diferencia de los ancianos. En general el pronóstico es satisfactorio y la insuficiencia renal permanente es muy rara (1 a 3%), incluso más en los niños. En los niños la hematuria y la proteinuria desaparecen entre tres y cuatro semanas después de iniciada la nefritis.

#### ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

La *glomerulonefritis derivada de la endocarditis* típicamente es una complicación de la endocarditis bacteriana subaguda, particularmente en personas que

durante largo tiempo no han recibido tratamiento, sus hemocultivos son negativos o tienen endocarditis de la mitad derecha del corazón. La glomerulonefritis es poco común en la endocarditis bacteriana aguda, porque se necesitan de 10 a 14 días para que aparezca la lesión regulada por complejos inmunitarios, fecha para la cual la persona ha recibido tratamiento y muy a menudo se le ha practicado cirugía de urgencia. En términos generales, los riñones en la endocarditis bacteriana subaguda tienen hemorragias subcapsulares con una imagen "de picadura de pulgas" y en la biopsia renal se observa proliferación de necrosis focal con abundantes depósitos inmunitarios en mesangio, plano subendotelial y subepitelial, de IgG, IgM y fracción C<sub>3</sub>. Al inicio, el individuo muestra una sintomatología de RPGN, con estructuras semilunares. También se identifican a veces infartos embólicos o abscesos sépticos. La patogenia depende del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el riñón, con activación del complemento. La sintomatología inicial es de hematuria macroscópica o microscópica, piuría, proteinuria mínima o con menor frecuencia, RPGN con pérdida rápida de la función renal. A menudo se observa anemia normocítica, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, hipocomplementemia, valores altos del factor reumatoide, crioglobulina de tipo III y complejos inmunitarios circulantes. En el momento del diagnóstico puede haber mayor concentración sérica de creatinina, pero con los tratamientos actuales muy pocas veces el trastorno evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal crónica. El tratamiento primario incluye erradicar la infección con antimicrobianos durante cuatro a seis semanas y si este objetivo se logra de manera expedita, el pronóstico de la función renal es satisfactorio.

En personas con derivaciones ventriculoauriculares y ventriculoperitoneales que tienen infecciones pulmonares, abdominales, del aparato reproductor femenino (pérvicas) o cutáneas y en quienes tienen prótesis vasculares infecadas puede aparecer glomerulonefritis en la forma de infección bacteriana persistente en la sangre. La sintomatología inicial es variable e incluye proteinuria, hematuria microscópica e insuficiencia renal aguda. Los hemocultivos por lo general son positivos, hay menor concentración de complemento sérico y puede haber incremento de la concentración de proteína C reactiva, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y crioglobulinas. Las lesiones comprenden tres tipos de glomerulonefritis: membranoproliferativa (MPGN), proliferativa difusa (*diffuse proliferative glomerulonephritis*, DPGN) o la mesangioproliferativa y todas ellas a veces culminan en RPGN. El tratamiento se centra en la erradicación de la infección y se trata a casi todos los pacientes como si padecieran endocarditis.

## NEFRITIS LÚPICA

Esta enfermedad es una complicación grave y frecuente del lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y presenta su mayor gravedad en mujeres adolescentes afroestadounidenses. Entre 30 y 35% de las pacientes muestra datos clínicos de nefropatía para la fecha del diagnóstico y 60% de los adultos y 80% de los niños exhiben anomalías renales en algún punto del curso de la enfermedad. La nefritis lúpica es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes que activan la cascada de complemento provocando una lesión mediada por el complemento, infiltración leucocítica, activación de factores procoagulantes y liberación de diversas citocinas. En la lesión renal también interviene la formación *in situ* de complejos inmunitarios una vez que se adhieren los antígenos nucleares al glomérulo. En algunos pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos desencadena una microangiopatía trombótica.

Las manifestaciones clínicas, la evolución de la enfermedad y el tratamiento de la nefritis lúpica son directamente proporcionales al cuadro histopatológico renal. El signo clínico más frecuente de nefropatía es la proteinuria, pero también pueden aparecer hematuria, hipertensión, grados diversos de insuficiencia renal y sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos. En la biopsia se identifican graves alteraciones del riñón, incluso sin anomalías importantes en los análisis de orina, pero muchos nefrólogos no extraen una muestra para biopsia hasta que los análisis muestran las anomalías correspondientes. Las manifestaciones extrarrenales del lupus son importantes para corroborar el diagnóstico de lupus generalizado puesto que, si bien las anomalías serológicas son frecuentes en la nefritis lúpica, no tienen suficiente peso diagnóstico. Los anticuerpos contra DNA de doble hélice (*double stranded-DNA*, ds-DNA) que fijan complemento indican la presencia de nefropatía. En los pacientes con nefritis lúpica aguda es frecuente observar hipocomplementemia (70 a 90%) y muchas veces el descenso del complemento anuncia una exacerbación. Sin embargo, la biopsia de riñón es el único método fiable para identificar las variantes morfológicas de la nefritis lúpica.

En el taller que la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizó en 1974 se definieron algunas características peculiares de la lesión glomerular por lupus; estas normas fueron modificadas en 1982. En 2004, la *International*

**CUADRO 277-3 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA**

<b>Clase I</b>	Mesangial mínima	Arquitectura histológica normal con depósitos mesangiales
<b>Clase II</b>	Proliferación mesangial	Hiper celularidad mesangial con expansión de la matriz mesangial
<b>Clase III</b>	Nefritis focal	Proliferación endocapilar ± extracapilar focales, con depósitos inmunitarios subendoteliales focales y expansión mesangial mínima
<b>Clase IV</b>	Nefritis difusa	Proliferación endocapilar! extracapilar difusa, con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos y alteraciones mesangiales
<b>Clase V</b>	Nefritis membranosa	Engrasamiento de la membrana basal con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos en el caso de lesiones de clase III o IV y a veces llamada nefritis membranosa y proliferativa mixta
<b>Clase VI</b>	Nefritis esclerótica	Esclerosis global prácticamente en todos los capilares glomerulares

**Nota:** revisión de *International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group*, 2004.

*Society of Nephrology* y la *Renal Pathology Society*, actualizaron la clasificación. La última versión de las lesiones observadas en la biopsia (cuadro 277-3) es la que mejor define las correlaciones clinicopatológicas; aporta información útil para el pronóstico y sienta las bases para las recomendaciones terapéuticas actuales. La nefritis de clase I describe la arquitectura histológica normal del glomérulo por cualquier técnica o con microscopio de luz, con depósitos mí-nimos en el mesangio bajo el microscopio electrónico de inmunofluorescencia. La clase II señala la presencia de complejos inmunitarios en el mesangio con *proliferación mesangial*. De manera típica, las lesiones de clases I y II se acompañan de manifestaciones mínimas y de función renal normal; el síndrome nefrótico es raro. Las personas con lesiones circunscritas al mesangio renal tienen un pronóstico excelente y no suelen necesitar tratamiento de su nefritis lúpica.

El tema de la nefritis lúpica se describe bajo el título de síndromes nefríticos agudos por las lesiones proliferativas agresivas y pronunciadas que acompañan a la nefropatía de clases III a V. La clase III describe a las *lesiones focales con proliferación o cicatrices* que a menudo abarcan sólo un segmento del glomérulo (fig. e9-10). Las lesiones de clase III tienen la evolución más variable. En 25 a 33% de los pacientes aparecen hipertensión, sedimento urinario activo y proteinuria ante una proteinuria dentro de límites nefróticos. En 25% de los enfermos se eleva la creatinina sérica. Los sujetos con proliferación mínima que abarca un pequeño porcentaje de los glomérulos reaccionan satisfactoriamente a la corticoterapia y menos de 5% terminan con insuficiencia renal en un lapso de cinco años. Los individuos con proliferación más pronunciada que abarca un porcentaje mayor de glomérulos tienen un pronóstico más sombrío y menores índices de remisión. El tratamiento de estos pacientes es el mismo que el de los individuos con lesiones de clase IV, dado que algunos nefrólogos piensan que las lesiones de clase III son simplemente la manifestación inicial de la enfermedad de clase IV. Esta última clase comprende las *lesiones proliferativas difusas y globales* que se extienden hasta la mayor parte de los glomérulos. Los individuos con este tipo de lesiones por lo general exhiben una gran concentración de anticuerpos contra DNA, hipocomplementemia, cilindros eritrocíticos, proteinuria, hipertensión e hipofunción renal; 50% de los pacientes tienen proteinuria dentro de rangos nefróticos. En el paciente con estructuras semilunares en la biopsia la función renal se puede deteriorar rápidamente. Sin tratamiento, esta lesión agresiva conlleva el peor pronóstico para los riñones. Sin embargo, si con el tratamiento se logra la remisión (definida como la normalización de la función renal y una proteinuria <330 mg/100 ml), los resultados renales serán excelentes. El tratamiento debe combinar dosis elevadas de corticoesteroides con ciclofosfamida o micofenolato mofetilo. Los datos actuales sugieren que la inducción de una remisión por medio de esteroides y ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo durante dos a seis meses, seguida de una fase de mantenimiento con dosis menores de corticoesteroides y micofenolato, equilibra o compensa mejor la posibilidad de obtener una remisión satisfactoria, con los efectos adversos del tratamiento. No existe consenso en cuanto al empleo de dosis altas de metilprednisolona intravenosa frente a prednisona oral, ni de ciclofosfamida intravenosa mensual frente a ciclofosfamida oral diariamente ni de otros inmunosupresores como ciclosporina o azatioprina. Por lo general los nefrólogos evitan administrar durante un tiempo prolongado la ciclofosfamida en los pacientes en edad reproductiva si no han almacenado antes en bancos capacitados sus óvulos o espermatozoides.

La lesión de clase V describe los depósitos inmunitarios subepiteliales que asumen una *distribución membranosa*; una subcategoría de las lesiones de clase V es la que se caracteriza por la presencia de lesiones proliferativas y algunas veces ha sido llamada *nefropatía membranosa y proliferativa mixta*; esta categoría de lesión se trata igual que la glomerulonefritis de clase IV. En 60% de los casos el cuadro inicial consta de un síndrome nefrótico o grados menores de proteinuria. Los sujetos con nefritis lúpica de clase V, a semejanza de los pacientes con *nefropatía membranosa idiopática*, tienen predisposición a padecer trombosis de la vena renal u otras complicaciones trombóticas. Unos cuantos pacientes de la clase V manifiestan inicialmente hipertensión y disfunción renal. En esta categoría de enfermos se han generado datos antagonicos en cuanto a su evolución clínica, pronóstico y tratamiento, lo cual traduce la heterogeneidad del grupo mencionado. Los sujetos con síndrome nefrótico grave, creatinina sérica muy elevada y una evolución progresiva probablemente obtienen más beneficios de la corticoterapia combinada con otros inmunosupresores. La proteinuria también se atenúa con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

En los pacientes con cualesquiera de las lesiones mencionadas éstas se pueden transformar, por lo que deben ser revalorados, incluso repitiendo la biopsia de riñon. Los pacientes con lupus y lesiones de clase VI tienen una frecuencia mayor de 90% de *glomérulos escleróticos* y nefropatía terminal con fibrosis intersticial. En conjunto, alrededor de 20% de los individuos con nefritis lúpica alcanzarán la etapa final de la enfermedad que obligue a diálisis o trasplante. El lupus generalizado tiende a permanecer latente una vez que existe insuficiencia renal, quizás por el efecto inmunosupresor de la uremia. El trasplante renal en la insuficiencia renal por lupus por lo general se lleva a cabo después de unos seis meses de enfermedad inactiva, con lo cual se obtiene un índice de supervivencia del aloinjerto similar al de los pacientes que reciben un trasplante por otras causas.

#### GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

Las personas que generan autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana basal glomerular a menudo padecen una glomerulonefritis por anticuerpos *antimembrana basal glomerular (anti-GBM)*. Cuando el cuadro inicial comprende hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, este síndrome neumorenal recibe el nombre de *Goodpasture*. Los epítotos en los que actúa esta enfermedad autoinmunitaria se ubican en la estructura cuaternaria del dominio  $\alpha 3$  NC1 del colágeno IV. Los linfocitos T con restricción de MHC desencadenan la respuesta de autoanticuerpos puesto que los humanos no toleran los epítotos creados por dicha estructura cuaternaria. En circunstancias normales estos epítotos son secuestrados en el hexámero del colágeno IV y quedan expuestos por las infecciones, el tabaquismo, los oxidantes o los solventes. El síndrome de Goodpasture afecta a dos grupos de edad: varones jóvenes mayores de 15 años de edad, y varones y mujeres de 60 a 70 años. En los jóvenes por lo general se manifiesta en forma explosiva con hemoptisis, descenso repentino de la hemoglobina, fiebre, disnea y hematuria. La hemoptisis es más frecuente en los fumadores y los que tienen como manifestación inicial hemorragia pulmonar evolucionan mejor que las personas de mayor edad con una lesión renal asintomática de larga duración; cuando una de las manifestaciones iniciales es oliguria el pronóstico es particularmente sombrío. Ante la sospecha de síndrome de Goodpasture es necesario realizar de inmediato una biopsia de riñon para confirmar el diagnóstico y evaluar el pronóstico. En forma típica, en la biopsia se identifica *necrosis focal o segmentaria* que más tarde, con la destrucción agresiva de los capilares por proliferación celular, culmina en una formación semilunar en el espacio de Bowman (fig. e9-12). Al evolucionar estas lesiones, en forma concomitante aparece nefritis intersticial con fibrosis y atrofia tubular. La presencia de anticuerpos contra GBM y complemento se identifica en la biopsia por medio de una tinción específica para identificar IgG (en raras ocasiones IgA) de inmunofluorescencia lineal. Al buscar anticuerpos contra GBM en suero es particularmente importante que se utilice solamente al dominio C3 NC1 del colágeno IV como objetivo o sitio de acción; ello se debe a que en los síndromes paraneoplásicos aparecen anticuerpos no nefríticos contra el dominio al NC1 y es imposible diferenciar esta característica en métodos que utilizan fragmentos de toda la membrana basal como el sitio buscado de unión. Se sabe que entre 10 a 15% de los sueros de individuos con síndrome de Goodpasture contienen también ANCA contra mieloperoxidasa; este subgrupo de enfermos muestra una variante con vasculitis y como dato sorprendente, su pronóstico con el tratamiento es muy satisfactorio. El pronóstico es peor si en la primera consulta se identifican más de 50% de estructuras semilunares en la biopsia renal, si existe fibrosis avanzada; si la creatinina sérica es mayor de 5 a 6 mg/100 ml, si ha surgido oliguria o se requiere diálisis inmediatamente. Muchos de estos últimos pacientes, a pesar de que se intenta a menudo la práctica de plasmaféresis y cortico-

terapia, no mejoran con ella. Las personas con insuficiencia renal avanzada cuyo inicio incluye hemoptisis, deben ser tratadas de la hemorragia pulmonar porque mejora con la plasmaféresis y pueden salvarse. Los individuos tratados que tienen una forma menos grave de la enfermedad mejoran con ocho a 10 tratamientos de plasmaféresis acompañados de prednisona por vía oral y ciclofosfamida en las primeras dos semanas. El trasplante renal es posible, pero ante el peligro de recidiva, la experiencia sugiere que el enfermo debe esperar seis meses y hasta que no se detecten en su suero los anticuerpos.

#### NEFROPATÍA POR IgA

Berger fue el primero en describir la glomerulonefritis que llamo *nefropatía por IgA*. Se caracteriza, en su forma clásica, por hematuria episódica vinculada con el depósito de IgA en el mesangio. La nefropatía por inmunoglobulina A es una de las formas más comunes de glomerulonefritis a nivel mundial. Afecta predominantemente a varones; su máxima frecuencia se sitúa entre los 20 y los 39 años de edad y rara vez muestra tendencia familiar. Se advierten diferencias geográficas en la prevalencia y en las costas asiáticas y del Pacífico su frecuencia es de 30% y en el sur de Europa, 20%, en comparación con una frecuencia menor en el norte de Europa y Estados Unidos. Inicialmente se planteó la hipótesis que las variaciones en su detección reflejaban en parte diferencias regionales en la identificación de la hematuria microscópica asintomática o en la frecuencia de biopsias de riñon. Sin embargo, al adquirir mayor uniformidad la atención clínica en la nefrología y que las notificaciones regionales provinieran en gran medida de ciudades mayores, esta variación en la frecuencia muy posiblemente ha reflejado diferencias verdaderas entre grupos raciales y étnicos. Los datos clínicos y de laboratorio han sugerido grandes semejanzas entre la púrpura de Henoch-Schönlein y la nefropatía por IgA. Esta última se diferencia sobre bases clínicas de la nefropatía por IgA por síntomas generalizados más notables, iniciar a una edad más joven (menos de 20 años), por una infección previa y por molestias abdominales. También se identifican depósitos de IgA en el mesangio glomerular en diversas enfermedades generalizadas, incluida hepatopatía crónica, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma gastrointestinal, bronquiectasia obstructiva crónica, neumonía intersticial idiopática, dermatitis herpetiforme, micosis fungoide, lepra, espondilitis anquilosante, policondritis recidivante y síndrome de Sjogren. El depósito de IgA en estas enfermedades por lo general no se acompaña de inflamación glomerular clínicamente importante ni de disfunción renal y por ello no ha recibido el nombre de nefropatía por inmunoglobulina A.

La nefropatía es una glomerulonefritis regulada por complejos inmunitarios, definida por la presencia de depósitos mesangiales difusos de IgA que suelen acompañarse de hipercelularidad mesangial. Pueden estar distribuidas junto con IgA cadenas ligeras de inmunoglobulina o IgM, IgG y fracción C. En forma típica, la IgA depositada en el mesangio es polimérica y de la subclase IgA 1, pero no se ha dilucidado su importancia patogénica. Se han descrito anomalías en la producción de IgA por parte de los plasmacitos, en particular IgA secretoria; en la O-glucosilación de IgA; en la eliminación de IgA predominantemente por el hígado; en la eliminación de IgA mesangial y los receptores para esta inmunoglobulina y en hechos regulados por el factor de crecimiento y por citocinas. A pesar de la presencia de mayores concentraciones séricas de IgA en 20 a 50% de los pacientes, del depósito de IgA en la biopsia de piel en 15 a 55% de los enfermos o de los mayores niveles de IgA secretoria y de los complejos de IgA-fibronectina, se necesita una biopsia renal para corroborar el diagnóstico. Las características inmunofluorescentes de IgA en la biopsia de riñon es el elemento que define la nefropatía por IgA dentro del contexto clínico apropiado, pero en la microscopía de luz pueden identificarse diversas lesiones histológicas (fig. e9-6) incluido DPGN; *esclerosis segmentaria* y en raras ocasiones *necrosis segmentaria con formación de estructuras semilunares celulares* que aparecen de manera típica en la forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Las dos sintomatologías iniciales más comunes de la nefropatía por IgA son los episodios recurrentes de hematuria macroscópica durante una infección de vías respiratorias superiores en niños o inmediatamente después de ella (púrpura de Henoch-Schönlein) o la hematuria microscópica asintomática que a menudo afecta a los adultos. Entre uno y otro episodios, los análisis de orina son normales. Si persiste la hematuria se detectan grados cada vez más intensos de proteinuria; sin embargo, es poco común el síndrome nefrótico. La presencia o la ausencia de proteinuria en el momento del diagnóstico es el elemento que determinará si los pacientes con hematuria asintomática deben ser sometidos a biopsia y ello traduce un sesgo equívoco en las costumbres de la práctica clínica. La proteinuria puede aparecer en etapa tardía de la enfermedad. En raras ocasiones la sintomatología inicial es de insuficiencia renal aguda y una evolución rápida. La nefropatía por IgA es una enfermedad be-

nigna en la mayoría de los pacientes y sólo evoluciona a la insuficiencia renal en 25 a 30% en un lapso de 20 a 25 años; de hecho, 5 a 30% de los enfermos terminan por mostrar remisión completa. Los factores de riesgo en cuanto a la pérdida de la función renal incluyen la presencia de hipertensión o proteinuria, la ausencia de episodios de hematuria macroscópica, ser del sexo masculino, mayor edad (senectud) desde el comienzo y cambios más intensos en la biopsia renal.

No existe consenso en cuanto al tratamiento óptimo. Los grandes estudios que incluyen a sujetos con múltiples glomerulopatías o los pequeños estudios de individuos con nefropatía por IgA se orientan hacia el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) en personas con proteinuria o deterioro de la función renal. También se han sugerido en estudios pequeños, la práctica de amigdalectomía, la corticoterapia y aceite de pescado para beneficiar a ciertos enfermos que tienen nefropatía por IgA. Los pacientes, si la sintomatología inicial es de RPGN, típicamente reciben corticoesteroides, citotóxicos y son sometidos a plasmaférésis.

#### INFLAMACIÓN DE VASOS PEQUEÑOS POR ANCA (ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS)

Un grupo de pacientes con inflamación (vasculitis) de vasos pequeños (arteriolas, capilares, vénulas y rara vez arterias de pequeño calibre) y glomerulonefritis tienen anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); estos anticuerpos pertenecen a dos tipos: antiproteína 3 (PR3) o antimieloperoxidasa (MPO) (cap. 319). Los ANCA son producidos con el auxilio de los linfocitos T y activan leucocitos y monocitos, los cuales conjuntamente dañan las paredes de los vasos pequeños. La lesión del endotelio también atrae a más leucocitos y extiende la inflamación. La granulomatosis de Wegener, la poliangitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss pertenecen a esta categoría porque muestran los ANCA y tienen una *glomerulonefritis pauciinmunitaria* con escasos complejos inmunitarios en vasos pequeños y capilares glomerulares. Los sujetos con cualesquiera de las tres enfermedades tienen una combinación de cualesquiera de los anticuerpos séricos, pero surgen con mayor frecuencia los anticuerpos contra PR3 en la enfermedad de Wegener y los que actúan contra MPO en la poliangitis microscópica o el síndrome de Churg-Strauss. Cada una de las enfermedades posee características clínicas propias, pero muchos de los signos no anticipan recaída o progresión y, en forma de grupo, por lo general son tratadas de la misma manera. Solamente la aparición de afección de las vías respiratorias superiores, daño pulmonar persistente y anticuerpos contra PR3 sugieren que la evolución de la enfermedad será más difícil. La terapia de inducción por lo general incluye alguna combinación de plasmaférésis, metilprednisolona y ciclofosfamida. No se ha corroborado el beneficio de la plasmaférésis en estas situaciones. Es importante disminuir progresivamente las dosis de corticoesteroides poco después de que cede la inflamación aguda y la terapia de sostén incluye ciclofosfamida o una azatioprina incluso durante un año, para llevar al mínimo el riesgo de recidiva.

**Granulomatosis de Wegener.** Las personas con esta enfermedad, cuyas manifestaciones clásicas iniciales son fiebre, rinitis purulenta, úlceras nasales, dolor sinusal, poliartralgias/artritis, tos, hemoptisis, falta de aire, hematuria microscópica y proteinuria de 0.5 a 1 g/24 h, tienen en ocasiones púrpura cutánea y mononeuritis múltiple. La sintomatología inicial sin afección renal recibe el nombre de *granulomatosis de Wegener limitada*, aunque algunos de los enfermos ulteriormente muestran signos de daño renal. En las radiografías de tórax a menudo se identifican nódulos e infiltrados persistentes, a veces con cavidades. En la biopsia del tejido afectado se identifica inflamación de vasos pequeños (vasculitis) y granulomas no caseosos vecinos. En el estudio histopatológico de riñón durante la enfermedad activa se advierte *glomerulonefritis necrosante segmentaria* sin depósitos inmunitarios (fig. e9-11). Se desconoce la causa de la granulomatosis de Wegener. En estudios con casos comparativos se advirtió un mayor riesgo con la exposición a polvo de sílice. La enfermedad también es más frecuente en personas con deficiencia de ctI antitripsina, que es inhibidora de antiproteína 3.

**Poliangitis microscópica.** Desde el punto de vista clínico, la sintomatología de estos pacientes se asemeja un poco a los que tienen glomerulonefritis de Wegener, excepto que rara vez presentan neumopatía o sinusitis destructiva significativa. La diferenciación se logra por medio de biopsia, en la cual la vasculitis en la poliangitis microscópica no se acompaña de granulomas. Algunos pacientes también tienen lesión circunscrita a capilares y vénulas.

**Síndrome de Churg-Strauss.** Si la inflamación de vasos pequeños (vasculitis) se acompaña de eosinofilia periférica, púrpura cutánea, mononeuritis, asma y rinitis alérgica, se piensa en el síndrome de Churg-Strauss. El estado alérgico a veces se acompaña de hipergammaglobulinemia, mayores concentraciones de IgE en suero o la presencia del factor reumatoide. La inflamación pulmonar que incluye tos pasajera e infiltrados pulmonares suele anteceder a las manifestaciones generalizadas de la enfermedad, durante años; rara vez faltan las manifestaciones pulmonares. El 33% de los pacientes puede tener derrames pleurales exudativos acompañados de eosinófilos. En la biopsia renal se identifica inflamación de vasos pequeños (vasculitis), *glomerulonefritis necrosante segmentaria focal*, aunque por lo general no hay eosinófilos ni granulomas. El origen del síndrome es autoinmunitario, pero se desconocen sus factores desencadenantes. Como dato interesante, algunos asmáticos tratados con antagonistas del receptor de leucotrienos terminan por mostrar este tipo de vasculitis.

#### GLOMERULONEFritis MEMBRANOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad a veces es llamada *glomerulonefritis mesangiocapilar* o *lobular*. Es una glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios, que se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular con cambios mesangioproliferativos; 70% de los enfermos muestran hipocomplementemia. La MPGN es rara en afroestadounidenses y el ataque idiopático suele iniciar en la niñez o comienzos de la vida adulta. La entidad se subdivide, según su cuadro patológico, en tipos I, II y III. La *MPGN de tipo I* suele acompañar a la hepatitis C persistente, enfermedades autoinmunitarias como el lupus o la crioglobulinemia o enfermedades neoplásicas (cuadro 277-4). Las *MPGN de tipo II y III* por lo general son idiopáticas, excepto en presencia del factor nefrítico C<sub>3</sub>, en la lipodistrofia parcial que produce la enfermedad de tipo II, en la deficiencia del receptor de complemento en la de tipo III o en ambas entidades.

La MPGN de tipo I, que es la más proliferativa de las tres, muestra proliferación mesangial con segmentación lobulillar en la biopsia renal e interposición de mesangio entre la membrana basal capilar y células endoteliales, con lo que surge un doble contorno que ha sido llamado "huellas o rieles de vagóneta" (figs. e9-7 y e9-9). En forma típica se advierten depósitos subendoteliales con concentraciones séricas bajas de la fracción C<sub>3</sub>, aunque la mitad de los enfermos tiene concentraciones normales de esta fracción y ocasionalmente depósitos intramesangiales. La MPGN de tipo II se caracteriza por disminución en las concentraciones séricas de C<sub>3</sub> y engrosamiento denso de la membrana basal que contiene cintas de depósitos densos y de C<sub>3</sub>, por lo cual se la ha llamado a veces *enfermedad de depósitos densos* (fig. e9-8). En forma clásica, el ovillo glomerular muestra una imagen lobulillar; rara vez aparecen los depósitos intramesangiales y por lo general no se detectan depósitos subendoteliales. La proliferación en la MPGN de tipo III es menos frecuente que en los otros dos tipos y suele ser focal; rara vez hay interposición mesangial y los depósitos subepiteliales aparecen a lo largo de segmentos ensanchados de la membrana glomerular basal, que tiene un aspecto laminado e irregular.

La MPGN de tipo I es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el glomérulo o de su formación *in situ*. Los tipos II y III de la enfermedad pueden provenir de "factores nefríticos", que son autoanticuerpos que estabilizan la convertasa de C<sub>3</sub> y permiten que se active el C<sub>3</sub> sérico. La sintomatología inicial en la MPGN incluye proteinuria, hematuria y piuria (30%); síntomas generales como fatiga y malestar, que

#### CUADRO 277-4 GLOMERULONEFritis MEMBRANOPROLIFERATIVA

##### Tipo 1 (la más común)

- Idiopática
- Endocarditis bacteriana subaguda
- Lupus eritematoso generalizado
- Hepatitis C ± crioglobulinemia
- Crioglobulinemia mixta
- Hepatitis B

##### Cánceres de pulmón, mama y ovario (germinal)

##### Tipo II (de depósitos densos)

- Idiopática
- Por factor nefrítico C<sub>3</sub>
- Lipodistrofia parcial

##### Tipo III

- Idiopática
- Por deficiencia del receptor de complemento

son más frecuentes en niños con la enfermedad de tipo I o un cuadro nefrótico agudo con RPGN y deterioro rápido de la función renal hasta en 25% de los pacientes. Es frecuente que haya disminución de las concentraciones séricas de C<sub>3</sub>. Cerca de 50% de los enfermos con MPGN terminan por mostrar enfermedad terminal unos 10 años después del diagnóstico y luego de 20 años, 90% presentan insuficiencia renal. Los elementos que anticipan un mal pronóstico son el síndrome nefrótico, la hipertensión y la insuficiencia renal. En presencia de proteinuria es prudente administrar inhibidores del sistema de renina-angiotensina. No se ha confirmado la necesidad de tratamiento a base de dipiridamol, coumadina o ciclofosfamida y por ello no se recomiendan. Hay algunos datos que refuerzan la eficacia del tratamiento de *MPGN primaria* con corticoesteroides, particularmente en niños. En la *MPGN secundaria* se obtiene beneficio neto con el tratamiento de la infección, la enfermedad autoinmunitaria o las neoplasias coexistentes. Todas las nefropatías primarias pueden reaparecer si la persona recibe un alioinjerto renal, pero se sabe que los sujetos con MPGN están expuestos a un mayor riesgo de este problema grave.

#### GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad se caracteriza por la expansión del mesangio y a veces se acompaña de hipercelularidad del mismo; por paredes finas y de contorno único de capilares y por depósitos inmunitarios en el mesangio. La sintomatología inicial incluye grados variables de proteinuria y, comúnmente, hematuria. La enfermedad mesangioproliferativa puede detectarse en la nefropatía por IgA, el paludismo por *P. falciparum*, la glomerulonefritis posinfecciosa en fase de resolución y la nefritis lúpica de clase II y todas estas entidades tienen una imagen histológica similar. Después de descartar estas entidades secundarias se confirma el diagnóstico de *glomerulonefritis mesangioproliferativa primaria* en menos de 15% de las biopsias renales. En lo que se refiere a la lesión renal regulada por mecanismos inmunitarios, con depósitos de IgM, C1q y C<sub>i</sub>, la evolución clínica es variable. Los individuos que tienen sólo hematuria pueden tener una evolución muy benigna y los que muestran proteinuria intensa a veces terminan en insuficiencia renal. No hay acuerdo en cuanto al tratamiento, pero algunos señalamientos clínicos sugieren beneficio con el empleo de inhibidores del sistema de renina-angiotensina, corticoterapia e incluso citotóxicos.

#### SÍNDROME NEFRÓTICO

La sintomatología inicial clásica del síndrome nefrótico comprende proteinuria intensa, hematuria mínima, hipalbuminemia, hipercolesterolemia, edema e hipertensión. El sujeto con este síndrome, si no es diagnosticado ni tratado, progresivamente presentará daño que origine disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal.

El tratamiento de las causas del síndrome nefrótico se señala en los apartados de cada enfermedad, en los párrafos siguientes. En términos generales, es importante administrar hipolipemiantes a todos los pacientes que tienen hipercolesterolemia que es consecuencia del síndrome nefrótico, porque están expuestos a mayor peligro de enfermedad cardiovascular. El edema que es consecuencia de la retención de sodio y agua se controla con el empleo prudente de diuréticos y con medidas para evitar la depleción del volumen intravascular. Las complicaciones venosas que surgen a consecuencia del estado de hipercoagulabilidad vinculado con el síndrome nefrótico se tratan con anticoagulantes. La pérdida de algunas proteínas de unión en suero, como la globulina captadora de hormonas tiroideas, altera las pruebas funcionales. Por último, se ha planteado la hipótesis de que la propia proteinuria es nefrotóxica y su tratamiento con inhibidores del sistema de renina-angiotensina permite disminuir la excreción por la orina.

#### ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos (*minimal change disease*, MCD), conocida a veces como *lesión cero*, origina entre 70 y 90% del síndrome nefrótico en niños pero sólo de 10 a 15% en los adultos. La sintomatología inicial suele ser de una nefropatía primaria, pero puede acompañarse de otros trastornos como la enfermedad de Hodgkin, alergias o el empleo de antiinflamatorios no esteroideos; la nefritis intersticial grave suele acompañar a casos vinculados con el uso de productos no corticoesteroideos. La MCD en la biopsia renal no muestra lesión glomerular obvia en la microscopía de luz y tampoco la presencia de depósitos en la microscopía fluorescente y a veces cantidades mínimas de IgM en el mesangio (fig. e9-1). Sin embargo, por medio de la microscopía electrónica se demuestra siempre un borramiento de los pies en que se apoyan los podocitos epiteliales, con debilitamiento de las membranas con poro hendido. No se ha dilucidado la fisiopatología de esta lesión. Muchos expertos

aceptan que hay una citocina circulante quizás vinculada con la respuesta de linfocitos T, que altera la carga capilar y la integridad de los podocitos. Las pruebas de la lesión de tipo inmunitario por citocina son circunstanciales y la sugieren la presencia de alergias previas, alteraciones en la inmunidad de tipo celular durante infecciones víricas y la elevada frecuencia de remisiones con los corticoesteroides.

El cuadro inicial de MCD incluye el inicio repentino de edema y síndrome nefrótico, acompañados de un sedimento urinario acelular. Algunos signos menos frecuentes son hipertensión (30% en niños, 50% en adultos), hematuria microscópica (20% en niños y 33% en adultos), atopia o síntomas alérgicos (40% en niños, 30% en adultos) y deterioro de la función renal (menos de 5% en niños y 30% en adultos). La insuficiencia renal aguda en los adultos suele provenir del edema intrarrrenal (nefrosarca) que mejora con la albúmina intravenosa y los diuréticos. Este padecimiento debe diferenciarse de la insuficiencia renal aguda que es consecuencia de hipovolemia. En los niños, la orina anormal contiene predominantemente albúmina, con cantidades mínimas de proteínas de mayor peso molecular y por ello a veces se le denomina *proteinuria selectiva*. Se ha sabido que incluso 30% de los niños muestran remisión espontánea, pero en la actualidad todos los menores son tratados con corticoesteroides y en esta situación solamente a los que no mejoran se les realiza biopsia renal. Los pacientes que reaccionan en forma primaria son aquellos que han tenido remisión completa (<0.2 mg/24 h, de proteinuria) después de un ciclo único de prednisolona; los que dependen de corticoesteroides recaen al disminuir la dosis del fármaco. Los pacientes que recaen frecuentemente, es decir, que han tenido dos o más recidivas en los seis meses siguientes a la disminución de las dosis y los pacientes esteroido-resistentes no mejoran con la corticoterapia. Se ha observado que 90 a 95% de los niños muestran remisión completa después de ocho semanas de corticoterapia y que 80 a 85% de los adultos alcanzarán la remisión total, pero sólo después de un ciclo más largo que incluye 20 a 24 semanas. Los pacientes que presentan resistencia a los corticoesteroides pueden mostrar FSGS en las biopsias de repetición. Algunos expertos han planteado la hipótesis de que si la primera biopsia renal no tiene un segmento de glomérulos más profundos, es posible que no se haga el diagnóstico temprano preciso de glomeruloesclerosis segmentaria focal.

Las recidivas se observan en 70 a 75% de los niños después de la primera remisión y el hecho de ocurrir en forma temprana anticipa múltiples recidivas ulteriores. La frecuencia de esta complicación disminuye después de la pubertad, aunque hay un mayor riesgo de que ocurra posterior de la disminución rápida de las dosis de corticoesteroides, en todos los grupos. Las recidivas son menos frecuentes en adultos, pero se vuelven más refractarias a la terapia ulterior. La prednisona es el fármaco de primera elección y se destinan los inmunosupresores de otro tipo como la ciclofosfamida, el clorambucilo y el micofenolato de mofetilo para pacientes con recaídas frecuentes, cortico-dependientes o corticorresistentes. La ciclosporina induce remisiones, pero también al interrumpirla son frecuentes las recidivas. El pronóstico a largo plazo en adultos es menos satisfactorio en casos de insuficiencia renal aguda o de resistencia a corticoesteroides.

#### GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL (FSGS)

Esta enfermedad se caracteriza por cicatrices glomerulares segmentarias que abarcan algunos los glomérulos y los signos clínicos en estos casos se manifiestan predominantemente en forma de proteinuria. Después de eliminar las causas secundarias de FSGS (cuadro 227-5) los demás pacientes, según los expertos, tienen FSGS. La incidencia de esta enfermedad va en aumento y en la actualidad comprende hasta 33% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y 50% de este síndrome en afroestadounidenses, a los que afecta con mayor frecuencia. Es probable que la patogenia de FSGS sea multifactorial y entre sus mecanismos posibles están un factor de permeabilidad circulante regulado por linfocitos T; proliferación celular y síntesis de matriz reguladas por TGF- $\beta$  y anomalías de podocitos, que dependen de mutaciones genéticas.

Los cambios patológicos de la FSGS son más notables en los glomérulos situados en la unión corticomédula (fig. e9-2), de tal manera que si la muestra para biopsia se obtiene de tejido superficial, es posible no identificar las lesiones y ocasionar un diagnóstico erróneo de MCD. Además de las cicatrices focales y segmentarias, se han descrito otras variantes que incluyen lesiones celulares, como el caso de la *hipercelularidad endocapilar* y proteinuria intensa; *glomerulopatía con colapso* (fig. e9-3), con colapso glomerular segmentario o global y un deterioro rápido de la función renal o la llamada *lesión de la "punta" glomerular* que al parecer conlleva un mejor pronóstico.

La sintomatología inicial de la FSGS incluye proteinuria, hematuria, hipertensión o insuficiencia renal. Factores como la proteinuria en los límites ne-

**CUADRO 277-5 GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL**

**Glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria**  
**Glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria**  
 Virus: VIH/hepatitis B/parvovirus  
 Nefropatía hipertensiva  
 Nefropatía por reflujo  
 Émbolos de colesterol  
 Fármacos: heroína/analgésicos  
 Oligomegafeona  
 Disgenesia renal  
 Síndrome de Alport  
 Drepanocitosis  
 Límfoma  
 Nefritis por radiación  
**Podocitopatías familiares**  
 Mutación de NPHS1/nefrina  
 Mutación de NPHS2/podocina  
 Mutación de TRPC6/conductos de cationes  
 Mutación de ACTN4/actinina  
**Deficiencia de galactosidasa alfa A/ enfermedad de Fabry**  
**Deficiencia de la hidrolasa del ácido /V-acetilneuramínico/nefrosialidosis**

fróticos, pertenecer a la raza afroestadounidense y la insuficiencia renal llevan un mal pronóstico y 50% de los enfermos terminan en insuficiencia renal en seis a ocho años. La FSGS rara vez muestra remisión espontánea, pero la remisión de la proteinuria inducida por el tratamiento mejora en forma importante el pronóstico. El tratamiento de individuos con *FSGS primaria* incluye inhibidores del sistema de renina-angiotensina. Con base en datos de estudios retrospectivos, los sujetos con proteinuria en límites nefróticos pueden ser tratados con corticoesteroides, pero su mejoría es mucho menor que la de pacientes de MCD. La proteinuria muestra remite sólo en 20 a 45% de los enfermos que son sometidos a un ciclo de corticoterapia durante seis a nueve meses. Algunos datos sugieren que el empleo de ciclosporina en individuos que mejoran con corticoesteroides es útil para asegurar las remisiones, mientras que otros citotóxicos no confieren mucho beneficio adicional en comparación con la corticoterapia. La FSGS primaria reaparece en 25 a 40% de las personas que han recibido aloinjertos en la enfermedad terminal y en 50% de los casos el injerto deja de ser funcional y se pierde. De modo típico, el tratamiento de *FSGS secundaria* comprende tratar la causa básica y controlar la proteinuria. No son útiles los corticoesteroides ni otros inmunosupresores en la FSGS secundaria.

**GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (MGN)**

La glomerulonefritis membranosa o *nefropatía membranosa*, como a veces se le denomina, comprende en promedio 30% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y su incidencia máxima se alcanza entre los 30 y 50 años siendo la proporción de varones/mujeres de 2:1. Es un trastorno raro en la niñez y con mucho, la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los ancianos. En 25 a 30% de los casos, la MGN es consecuencia de un cáncer (tumores sólidos de mama, pulmón o colon); infecciones (hepatitis B, paludismo o esquistosomosis) y cuadros reumatológicos como lupus o en raras ocasiones artritis reumatoide (cuadro 277-6).

En la biopsia renal hecha con microscopía habitual (fig. e9-5) se identifica el engrosamiento uniforme de la membrana basal en todas las asas capilares periféricas; este signo debe diferenciarse del que existe en la diabetes y la amiloidosis. Por inmunofluorescencia se demuestran depósitos granulosos difusos de IgG y C, y por microscopía electrónica típicamente se identifican depósitos subepiteliales electrodensos. Se han descrito diferentes fases (I a V) de las lesiones membranosas progresivas, pero algunos análisis publicados indican que el grado de atrofia tubular o fibrosis intersticial es un elemento que anticipa con mayor fidelidad la progresión y no la etapa de la glomerulopatía. La presencia de depósitos subendoteliales o de inclusiones tubulorreticulares orienta hacia el diagnóstico de nefritis lúpica membranosa, que puede anteceder a las manifestaciones extrarrenales del lupus. Las investigaciones en la nefritis de Heyman, modelo animal de MGN, sugieren que las lesiones glomerulares son consecuencia de la formación *in situ* de complejos inmunitarios con la proteína vinculada al receptor de megalina como el supuesto antígeno. Este último no se identifica en los podocitos de humanos, pero se han descrito anticuerpos en humanos contra la endopeptidasa neutra expresada por los podocitos, por antígenos de hepatitis B/C, por los antígenos de *Helicobacter pylori*, de neoplasias y por la tiroglobulina.

Se sabe que 80% de personas con MGN tienen como manifestación inicial un síndrome nefrótico y proteinuria no selectiva. La hematuria microscópica

**CUADRO 277-6 GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA**

**Glomerulonefritis membranosa primaria/idiopática**  
**Glomerulonefritis membranosa secundaria**  
 Infecciones: hepatitis B y C, sífilis, paludismo, esquistosomosis, lepra, filariosis  
 Cáncer: mama, colon, pulmón, estómago, riñón, esófago o neuroblastoma  
 Fármacos: sales de oro, mercuriales, penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos, probenecid  
 Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, miastenia grave, síndrome de Sjogren, tiroiditis de Hashimoto  
 Otras enfermedades generalizadas: síndrome de Fanconi, anemia drepanocítica, diabetes, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Weber-Christian, hiperplasia angiofolicular de ganglios linfáticos

se detecta incluso en la mitad de los pacientes. Se observan remisiones espontáneas en 20 a 33% de los enfermos y a menudo surgen en fase tardía de la evolución, después de años de manifestarse el síndrome nefrótico. Cerca de 33% de los pacientes siguen mostrando el síndrome nefrótico recidivante, pero conservan su función renal normal y otro 33% de enfermos terminan por mostrar insuficiencia renal o fallecen por las complicaciones del síndrome nefrótico. Entre los factores que se vinculan con un peor pronóstico están pertenecer al sexo masculino, la senectud, la hipertensión y la persistencia de proteinuria. Las complicaciones trombóticas son un signo de todos los síndromes nefróticos, pero la MGN conlleva los índices más altos de trombosis de la vena renal, embolia pulmonar y trombosis de vena profunda. El uso de anticoagulantes con fines profilácticos es punto de controversia, pero algunos lo han recomendado para personas con proteinuria profunda o duradera, en caso de no haber factores de riesgo de hemorragias.

Además del tratamiento del edema, la dislipidemia y la hipertensión, se recomienda inhibir el sistema de renina-angiotensina. También es recomendable la administración de inmunosupresores en personas con MGN primaria y proteinuria persistente ( $>3.0 \text{ g/24 h}$ ). Los inmunosupresores más indicados para la terapia siguen siendo punto de controversia, pero las recomendaciones actuales, basadas en datos de pequeños estudios clínicos, indican que conviene el uso de corticoesteroides y ciclofosfamida, clorambucilo o ciclosporina. Es todavía muy escasa la experiencia con micofenolato de mofetilo y el anticuerpo contra CD20.

**NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Esta enfermedad es la causa aislada más frecuente de insuficiencia renal crónica en Estados Unidos, es la explicación de que 45% de los pacientes sean sometidos a trasplante renal y constituye un problema que se ha incrementado rápidamente a nivel mundial. El aumento impresionante en el número de personas con nefropatía diabética refleja el aumento epidémico de anomalidades como obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus de tipo 2. En promedio, 40% de los sujetos con diabetes de tipo 1 o 2 terminan por manifestar nefropatía, pero ante la mayor prevalencia de la diabetes de tipo 2 (90%), en comparación con la de tipo 1 (10%), la mayoría de los individuos con la nefropatía diabética tienen enfermedad de tipo 2. Las lesiones renales son más frecuentes en poblaciones afroestadounidenses, estadounidenses nativos, polinesios y maoríes. Algunos de los factores de riesgo para la aparición de nefropatía diabética son hiperglucemía, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y el antecedente familiar de nefropatía diabética, así como polymorfismos genéticos que afectan la actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona.

En el plazo de uno a dos años de haber iniciado, la diabetes clínica provoca cambios morfológicos en los riñones. El engrosamiento de la membrana basal glomerular (GBM) es un indicador sensible de la presencia de diabetes, pero casi no tiene correlación con la existencia o ausencia de nefropatía clínicamente significativa. La composición de la GBM se altera notablemente, mostrando desaparición de las fracciones del sulfato de heparano que forman la barrera de filtración con carga negativa; este cambio hace que aumente la filtración de proteínas séricas y pasen a la orina, de manera predominante albúmina con carga negativa. La expansión del mesangio por la acumulación de la matriz extracelular tiene correspondencia con las manifestaciones clínicas de la nefropatía diabética. Esta expansión puede vincularse con la aparición y evolución de la *esclerosis mesangial*. También algunos pacientes presentan nódulos eosinófilos que se tiñen con PAS\*, patología llamada "*glomeruloesclerosis nodular o nódulos de Kimmelstiel-Wilson*". En la microscopía de inmunofluorescencia

se advierte el depósito inespecífico de IgG (a veces con configuración lineal) o tinción del complemento sin depósitos inmunitarios visibles en la microscopía electrónica. A menudo se advierten cambios vasculares notables en la forma de arterioesclerosis hialina e hipertensiva; ello se acompaña de grados variables de glomeruloesclerosis crónica y cambios tubulointersticiales. En gran medida son idénticas las imágenes histopatológicas a las biopsias renales de sujetos con diabetes de tipos 1 y 2.

Estas modificaciones anormales son consecuencia de diversos factores propuestos. Múltiples pruebas refuerzan la importancia de los incrementos en la presión capilar glomerular (hipertensión intraglomerular) en las alteraciones de la estructura y la función renales. Todo lo anterior puede ser explicado por los efectos directos de la hiperglucemia en el citoesqueleto de actina de las células de músculo de fibra lisa en el mesangio y los vasos renales, así como los cambios propios de la diabetes en los factores circulantes, como el factor natriurético auricular, la angiotensina II y el factor de crecimiento tipo insulina (*insulin-like growth factor*, IGF). La hipertensión glomerular sostenida intensifica la producción de matriz, agrava las alteraciones de la GBM con transgresión de la barrera de filtración (y proteinuria como consecuencia) y glomeruloesclerosis. Se han identificado factores que alteran la producción de matriz e incluyen la acumulación de los productos terminales de la glucosilación avanzada, factores circulantes como son la hormona de crecimiento, IGF-I, angiotensina II, factor de crecimiento de tejidos conectivos, TGF-fJ y dislipidemia.

La evolución natural de la nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 o 2 es semejante. Sin embargo, se puede identificar fácilmente desde el comienzo a la diabetes de tipo 1, situación que no ocurre con la de tipo 2 y por ello la persona en quien se ha hecho el diagnóstico reciente de diabetes de tipo 2 posiblemente ha tenido nefropatía años antes de que sea identificada y la sintomatología inicial corresponde a la *nefropatía diabética avanzada*. Al inicio de la diabetes aparecen hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. El grado de este último elemento tiene relación con el riesgo posterior de que surja nefropatía clínicamente importante. En aproximadamente 40% de los pacientes con diabetes que presentan nefropatía diabética, las primeras manifestaciones incluyen un incremento de la albúmina detectado por radioinmunoensayo sensible (cuadro 277-1). La albuminuria en los límites de 30 a 300 mg/24 h ha recibido el nombre de *microalbuminuria*; aparece entre cinco y 10 años después de iniciar uno u otro tipo de diabetes. En la actualidad se recomienda buscar microalbuminuria en todo sujeto con enfermedad de tipo 1, cinco años después que se hizo el diagnóstico de diabetes y a partir de esa fecha, cada año. Debido a que la fecha de inicio de la diabetes de tipo 2 a menudo no se detecta, se debe examinar a los pacientes de tipo 2 en el momento del diagnóstico y a partir de esa fecha, cada año.

Los enfermos que muestran incrementos pequeños de su albuminuria, aumentan su excreción por orina, al grado de que se torna positiva la tira colorimétrica que indica proteinuria (más de 300 mg de albuminuria), entre cinco a 10 años después del comienzo de este signo. La microalbuminuria constituye un factor potente de riesgo de que surjan problemas cardiovasculares agudos y muerte en individuos con diabetes de tipo 2. Muchos sujetos que la padecen y que tienen microalbuminuria fallecen por problemas cardiovasculares antes de que evolucionen hasta mostrar proteinuria e insuficiencia renal. La proteinuria en la nefropatía diabética franca puede ser variable y lo es de 500 mg a 25 g/24 h y suele acompañarse de síndrome nefrótico. Más de 90% de los individuos con diabetes de tipo 1 y nefropatía tienen retinopatía diabética, de tal forma que el hecho de no detectar la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1 con proteinuria debe obligar al médico a considerar un diagnóstico diferente; solamente 60% de los individuos con diabetes tipo 2 y nefropatía tienen retinopatía diabética. Se advierte una correlación muy significativa entre la presencia de retinopatía y la de los nodulos de Kimmelstiel-Wilson (fig. e9-18). También, de manera característica, las personas con nefropatía diabética avanzada tienen riñones normales o un poco agrandados, a diferencia de otras glomerulopatías en que disminuye por lo regular el tamaño. Con el empleo de los datos epidemiológicos y clínicos y en caso de no haber información clínica o serológica que sugiera otra enfermedad, la nefropatía diabética se diagnostica usualmente sin necesidad de biopsia renal. Después que la proteinuria alcanza 500 mg/24 h, inexorablemente se deteriora la función renal y 50% de los enfermos presentan insuficiencia renal en un plazo de cinco a 10 años. De este modo, desde las primeras etapas de la albuminuria se necesitan de 10 a 20 años para llegar a la nefropatía terminal. La hipertensión es un elemento que permite anticipar qué pacientes terminarán con nefropatía diabética ya que acelera el deterioro de la función renal. No obstante, una vez que aparece la insuficiencia, la supervivencia a pesar de la diálisis se acorta todavía más en los diabéticos en comparación con individuos no diabéticos sometidos a ese método. Algunos diabéticos evolucionan clínicamente mejor si se comienza la diálisis antes de que lleguen a la etapa de insuficiencia renal

avanzada. La supervivencia es mayor en personas con diabetes de tipo 1 que reciben un riñón de un familiar compatible.

Algunas pruebas corroboran significativamente los beneficios del control de la glucemia y de la presión arterial así como la inhibición del sistema de renina-angiotensina para retrasar la evolución de la nefropatía diabética. En diabéticos de tipo 1 el control intensivo de la hiperglucemia impide claramente la aparición o la progresión de la nefropatía diabética. Los datos de pacientes con diabetes tipo 2, aunque de menor peso, también refuerzan la necesidad del control intensivo de dicho parámetro. La disminución de la presión arterial a 130/80 mmHg o menos reduce los problemas adversos renal y cardiovascular en esta población de alto riesgo. La mayoría de enfermos con nefropatía diabética necesitan tres o más hipertensivos para alcanzar su objetivo. Se ha demostrado repetidamente que los fármacos que inhiben el sistema de renina-angiotensina, independientemente de sus efectos en la presión arterial, retrasan la progresión de la nefropatía diabética en las etapas temprana (microalbuminuria) y tardía (proteinuria con menor filtración glomerular), independientemente del efecto que pudieran tener en la presión arterial.

La angiotensina II intensifica la resistencia de las arteriolas eferentes y por consiguiente la presión capilar glomerular; por esta razón, un mecanismo fundamental para la eficacia de los inhibidores de la ACE o de los bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) es la disminución de la hipertensión glomerular. Las personas que han tenido durante cinco años diabetes de tipo 1, que presentan albuminuria o deterioro de la función renal, deben ser tratados con inhibidores de la ACE. Los que tienen diabetes de tipo 2 y microalbuminuria o proteinuria también deben recibir estos inhibidores o los bloqueadores de receptor de angiotensina.

## ENFERMEDADES POR DEPÓSITO GLOMERULAR

Las discrasias de plasmacitos en que se producen excesivamente inmunoglobulinas de cadena ligera, a veces culminan en la formación de depósitos en glomérulos y túbulos y pueden causar proteinuria intensa e insuficiencia renal; esta afirmación también es válida en cuanto a la acumulación de fragmentos de proteína A de amiloide sérico que se observa en algunas enfermedades inflamatorias. El grupo amplio de trastornos proteinúricos ha recibido el nombre de *enfermedad por depósito glomerular*.

**Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.** De manera típica, las características bioquímicas de las cadenas ligeras nefrotóxicas que son producidas por las neoplasias de cadenas ligeras confieren un perfil específico de lesión renal a cada paciente, sea el de nefropatía por cilindros (fig. e9-15), que ocasiona insuficiencia renal pero no proteinuria profunda, amiloidosis o la *enfermedad por depósitos de cadenas ligeras* (fig. e9-14), que origina síndrome nefrótico con insuficiencia renal. Estos últimos pacientes producen cadenas ligeras kappa que no poseen las características bioquímicas necesarias para formar fibrillas de amiloide. En vez de ello, se autoaglutinan y forman depósitos granulosos en los capilares glomerulares y el mesangio, la membrana basal de túbulos y la cápsula de Bowman. Si predominan en los glomérulos, aparecerá el síndrome nefrótico y en promedio, 70% de enfermos evolucionarán hasta que necesiten diálisis. Los depósitos de cadenas ligeras no son fibrilares ni captan el colorante rojo Congo, pero se les detecta fácilmente por medio de anticuerpos contra cadenas ligeras, por el uso de inmunofluorescencia o en la forma de depósitos granulosos, en la microscopía electrónica. Es probable que entre los factores que contribuyen a este depósito estén la combinación de reestructuración de cadenas ligeras, propiedades de autoaglutinación con pH neutro y anomalías metabólicas. El tratamiento de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras es el tratamiento de la enfermedad primaria. Muchos sujetos con esta enfermedad evolucionan hasta presentar insuficiencia renal y por ello el pronóstico global es sombrío.

**Amiloidosis renal.** Casi todos los casos de *amiloidosis renal* son consecuencia de depósitos fibrilares primarios de cadenas ligeras de inmunoglobulinas [amiloide L (*amyloid L*, AL)] o secundarios a depósitos fibrilares de fragmentos proteínicos de amiloide A sérico (AA) (cap. 324). A pesar de que surgen por causas diferentes, su cuadro clínico y fisiopatológico es semejante y por ello las expondremos juntas. Los infiltrados de amiloide en el hígado, corazón, nervios periféricos, túnel carpiano, porción superior de la faringe y riñones, originan miocardiopatía restrictiva, hepatomegalia, macroglosia y proteinuria intensa que a veces se acompaña de trombosis de la vena renal. En la amiloidosis por AL generalizada también llamada *primaria*, el exceso de

cadenas ligeras producidas por discrasias de plasmacitos clónales son transformadas en fragmentos por acción de macrófagos, para que se autoaglutinen en el pH ácido. Un número desproporcionado de estas cadenas ligeras (75%) pertenecen a la clase *lambda*. En promedio, 10% de estos pacientes tienen mieloma franco con lesiones osteolíticas e infiltración de la médula ósea con >30% de plasmacitos; el síndrome nefrótico es frecuente y aproximadamente 20% de los pacientes evolucionan hasta requerir diálisis. La amiloidosis AA, a veces recibe el nombre de *secundaria* y también afecta los riñones como síndrome nefrótico. Proviene del depósito de láminas con plegamiento beta de la proteína de amiloide A sérica como un reactivo de fase aguda cuya función fisiológica se desconoce. Se ha observado que 40% de las personas con amiloide A tienen artritis reumatoide y otro 10%, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica; el resto proviene de otras causas menos frecuentes. La poliserositis familiar recurrente (*familial Mediterranean fever*, FMF), menos frecuente en países industrializados y más común en regiones mediterráneas, afecta en particular a judíos sefardíes e iraquíes. Es causada por una mutación del gen que codifica la pirina, en tanto que el síndrome de Muckle-Wells, cuadro similar, es producto de una mutación en la criopirina; las dos proteínas son importantes en la apoptosis de leucocitos al inicio de la inflamación. Las mutaciones del receptor en el síndrome periódico vinculado con TNFR1 también generan inflamación crónica y amiloidosis secundaria. Los fragmentos de la proteína A de amiloide sérico aumentan y se autoaglutinan al unirse a receptores de productos terminales de la glucación avanzada en el entorno extracelular; es frecuente el síndrome nefrótico y en promedio, entre 40 y 60% de los pacientes evolucionan hasta necesitar diálisis. Las fibrillas de amiloides AA y AL son detectables con rojo Congo o en mayor detalle en la microscopia electrónica (fig. e9-13). La biopsia hepática o renal confirma el diagnóstico en 90% de los casos si la probabilidad previa a la prueba es grande; el material aspirado de cojincillos de grasa abdominal muestra positividad en 70% de los casos, pero al parecer no alcanza esta cifra si se busca el amiloide AA. Los depósitos de amiloide están distribuidos en vasos sanguíneos y en las regiones mesangiales de los riñones. El tratamiento de la amiloidosis primaria no es particularmente eficaz; el melfalán y el trasplante de hematoblastos autólogos pueden retrazar la evolución de la enfermedad en aproximadamente 30% de los pacientes. La amiloidosis secundaria también es irreversible, salvo que se controle la enfermedad primaria. Es posible que en lo futuro se cuente con nuevos fármacos en fase de estudio que alteren la formación de las fibrillas.

**Glomerulopatía fibrilar-inmunitactoide.** No hay consenso en cuanto a que la *glomerulonefritis fibrilar* o la *glomerulonefritis inmunitactoide* sean entidades diferentes o la misma enfermedad. El cuadro clínico inicial de ambas es prácticamente idéntico, pero muestran algunas diferencias netas en la microscopia electrónica. Los depósitos fibrilares/microtubulares de inmunoglobulinas oligoclónicas u oligotípicas y el complemento aparecen en el mesangio y en la pared de los capilares glomerulares. En la glomerulonefritis fibrilar las fibrillas son menores y con distribución más irregular que en la variante inmunitactoide. Las fibrillas en ambos trastornos no captan el rojo Congo. La causa de esta glomerulopatía "no amiloidea" es idiopática; algunos señalamientos de glomerulonefritis inmunitactoide describen una relación ocasional con la leucemia linfocítica crónica o el linfoma de células B. Los dos trastornos aparecen en adultos en el cuarto decenio de la vida y se manifiestan por proteinuria moderada o intensa, hematuria y diversas lesiones histológicas, como DPGN, MPGN, MGN o glomerulonefritis mesangioproliferativa. Prácticamente 50% de los enfermos terminan en insuficiencia renal en el curso de unos años. No hay consenso en cuanto al tratamiento de esta enfermedad más bien rara.

#### ENFERMEDAD DE FABRY

Esta enfermedad es un error innato ligado a X del metabolismo de la globotriaosilceramida, que es consecuencia de una actividad deficiente de la galactosidasa alfa A lisosómica, con lo cual surge el depósito intracelular excesivo de globotriaosilceramida. Los órganos afectados comprenden el endotelio vascular, el corazón, el encéfalo y los riñones. En su forma clásica, la enfermedad aparece en la niñez en varones y afecta múltiples órganos. A veces, los hemimigotos con mutaciones hipomórficas son afectados entre los 40 y los 69 años de edad, con ataque de un solo órgano. En raras ocasiones, la sintomatología incluye ataque leve de un solo órgano, como en el caso de mutaciones de galactosidasa alfa A dominante-negativo o heterocigotas con inactivación desfavorable del X. La biopsia renal muestra agrandamiento de las células epiteliales viscerales del glomérulo, llenas de pequeñas vacuolas claras que contienen

globotriaosilceramida; también se identifican vacuolas en los epitelios parietal y tubular (fig. e9-16). Las vacuolas de materiales electrodensos en disposición paralela (cuerpos de cebra) se identifican fácilmente en la microscopia electrónica. Al final, en los glomérulos aparece FSGS. De modo típico, la nefropatía por enfermedad de Fabry surge en el tercer decenio de la vida en forma de proteinuria leve o moderada, a veces con hematuria microscópica o síndrome nefrótico. En el análisis de orina, bajo la luz polarizada se pueden detectar cuerpos grasos ovales y globúlos glucolípidos birrefringentes (cruz de Malta). Se necesita la biopsia renal para el diagnóstico definitivo. Entre el cuarto o el quinto decenio de la vida el cuadro evoluciona y llega a insuficiencia renal. La administración de galactosidasa alfa A obtenida por bioingeniería ha eliminado los depósitos endoteliales microvasculares de globotriaosilceramida de riñones, corazón y piel.

#### SÍNDROMES PULMONAR-RENAL

La sintomatología inicial de algunas enfermedades es de hemoptisis grave y glomerulonefritis que se acompaña de insuficiencia renal de grado diverso. Las causas usuales incluyen síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, vasculitis de Churg-Strauss y en raras ocasiones púrpura de Henoch-Schönlein o crioglobulinemia. La sintomatología inicial de cada una de las enfermedades puede no incluir hemoptisis y se expone en detalle en "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo. La hemorragia pulmonar en esta situación es fatal y culmina en intubación de vías respiratorias. La insuficiencia renal aguda obliga a usar diálisis en la unidad de cuidados intensivos. Al inicio el diagnóstico es difícil, porque se necesita tiempo para analizar la biopsia y practicar métodos serológicos. La plasmáferesis y el uso de metilprednisolona son medidas empíricas y temporales, mientras no se cuenta con los resultados de los estudios.

#### SÍNDROMES DE MEMBRANA BASAL

Todos los epitelios renales, incluidos los podocitos, están sobre membranas báslas adosadas a la superficie planar por la imbricación del colágeno IV con lamininas, nidógeno y proteoglucanos sulfatados. Las anomalías estructurales en la GBM que se acompañan de hematuria son el signo característico de algunas enfermedades familiares en que priva la expresión de los genes de colágeno IV. La familia ampliada del colágeno IV contiene seis cadenas, expresadas en tejidos diferentes y en etapas distintas del desarrollo embrionario. En el inicio embrionario del ser humano, todas las membranas báslas epiteliales están compuestas de protómeros trihelicoidales interconectados, en el colágeno cx1.al.oc2(IV). Algunos tejidos especializados muestran cambios propios del desarrollo en que sustituyen los protómeros mencionados por la red de colágeno cx3.ct4.ct5(IV); este cambio aparece en los riñones (membrana basal de glomérulos y túmulos), pulmones, testículos, caracol y ojos, en tanto que la red a5.cx5.cx6(IV) aparece en la piel, músculo de fibra lisa, esófago y en la cápsula de Bowman en los riñones. Esta sustitución ocurre más bien porque la red o trama oc3.a4.cx5(IV) es más resistente a las proteasas y asegura la longevidad estructural de tejidos insustituibles. Cuando las membranas báslas son el sitio en que se manifiestan las glomerulopatías, producen proteinuria y hematuria moderada e insuficiencia renal progresiva.

#### ENFERMEDAD CONTRA GBM

La enfermedad autoinmunitaria en la que hay ataque de los anticuerpos contra el dominio cx3 NC1 del colágeno IV, produce una *enfermedad contra GMB* que suele vincularse con RPGN y además (o en vez de ella) un síndrome pulmonar-renal llamado de *Goodpasture*. En el apartado de "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo, expusimos los datos de esta enfermedad.

#### SÍNDROME DE ALPORT

En forma clásica, las personas con este síndrome muestran hematuria, adelgazamiento y dehiscencia de la membrana basal glomerular (proteinuria leve <1 a 2 g/24 h) y glomeruloesclerosis crónica que culmina en insuficiencia renal acompañada de sordera neurosensorial. En algunos enfermos aparece lenticroma de la cápsula anterior del cristalino y en raras ocasiones retardo psíquico o leiomiotomatis. En promedio, 85% de las personas con este síndrome tienen una herencia ligada a X de las mutaciones de la cadena de colágeno a5(IV) en el cromosoma Xq22-24. Las portadoras tienen penetrancia variable, con base en el tipo de mutación o el grado de mosaicismo creado por la inactivación del X. Se sabe que 15% de los enfermos tienen un cuadro recesivo autosómico de las cadenas

oc3(IV) o a4(IV) del cromosoma 2q35-37. En raras ocasiones algunos grupos familiares tienen un mecanismo de herencia dominante autosómico, producto de mutaciones dominantes-negativas en las cadenas a3(IV) o cx4(IV).

Los árboles familiares (pedigríes) con este síndrome muestran enorme variación en el índice y frecuencia del daño tisular que culmina en la insuficiencia de un órgano. Los sujetos con mutaciones sin sentido o con sentido equivocado, cambios en las estructuras de lectura o grandes delecciones terminan por mostrar, en términos generales, insuficiencia renal e hipoacusia neurosensorial al cumplir 30 años (forma juvenil), en tanto que aquellos con variantes de ajuste, omisión de exones o mutaciones de sentido equivocado de las glicinas de la hélice alfa, por lo general muestran deterioro después de esa fecha (forma del adulto), con hipoacusia leve o tardía. La hipoacusia o el lenticino profundos tempranos conlleven un mal pronóstico.

Los pacientes con síndrome de Alport, al inicio de la enfermedad presentan de manera típica en la biopsia renal membranas báslas delgadas (fig. e9-17), que se engruesan con el paso del tiempo hasta formar estructuras multilaminares que rodean zonas lúciditas que suelen incluir granulos de densidad variable, es decir, la llamada membrana basal dehisciente. En todos los riñones de sujetos con síndrome de Alport se identifican zonas de adelgazamiento mezcladas con dehiscencia de GBM. Desaparecen los túbulos, surgen cicatrices en los glomérulos y al final el riñón queda invadido de fibrosis intersticial y deja de funcionar. El tratamiento primario es el control de la hipertensión arterial y el empleo de inhibidores de la ACE para retrasar la evolución de la nefropatía. Los individuos que reciben un aloinjerto renal por lo general generan anticuerpos contra GBM dirigidos contra los epítotos de colágena que no existen en el riñón nativo, pero es poco común el síndrome de Goodpasture manifiesto y la supervivencia del injerto es satisfactoria.

#### **ENFERMEDAD POR ADELGAZAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL**

Se han identificado variantes del síndrome de Alport, que afectan a subpoblaciones de pacientes con un cuadro llamado *enfermedad por adelgazamiento de membrana basal*; este signo característico se identifica en 5 a 10% de la población considerada como normal. Estos pacientes subclínicos tienen presión arterial normal y escasa proteinuria y rara vez su estado evoluciona y llega a la insuficiencia renal. Si la manifestación inicial es la hematuria, a menudo se les califica con el diagnóstico de *hematuria familiar benigna*. Muchos de los enfermos tienen mutaciones en los mismos genes de colágeno a3(IV) o a4(IV) vinculados con el síndrome de Alport que se hereda por mecanismos dominantes o recessivos autosómicos. Sin duda, es muy variable la delimitación entre este síndrome no progresivo y la hematuria familiar benigna, porque hay una enorme diversidad de penetrancias clínicas.

#### **SÍNDROME ONICORROTULIANO**

Las personas con este síndrome (uña-rótula) presentan osteofitos iliacos en la pelvis y displasia de la porción dorsal de las extremidades, que abarcan rótulas, codos y uñas y se vincula en forma variable con hipoacusia neurosensorial, glaucoma y anomalías de la membrana basal glomerular y los podocitos, todo lo cual ocasiona hematuria, proteinuria y FSGS. El síndrome se hereda por mecanismos dominantes autosómicos, con haploinsuficiencia del horneodominio LIM del factor de transcripción LMX1B; los árboles genealógicos muestran enorme variabilidad en la penetrancia de todos los componentes de la enfermedad. El LMX1B regula la expresión de genes que codifican las cadenas oc3 y cx4 del colágeno IV, del colágeno intersticial de tipo III, de la podocina y de CD2AP, con lo cual intervienen en la formación de dehiscencias en las membranas que conectan a los podocitos. Las mutaciones en la región del dominio LIM de LMX1B se vinculan con una glomerulopatía, e incluso en 30% de los enfermos surge insuficiencia renal. La proteinuria y la hematuria aisladas se identifican en cualquier momento de la vida, aunque por lo regular surgen en el tercer decenio y son mucho más comunes, inexplicablemente, en mujeres. En la biopsia renal se identifica un daño lúcido en la lámina densa de la GBM, incremento en las fibrillas de colágeno III en los capilares glomerulares y en el mesangio, y lesión de la membrana con poros dehiscientes, con lo cual surge proteinuria intensa muy similar a la que aparece en el síndrome nefrótico congénito. Los individuos con insuficiencia renal evolucionan de modo satisfactorio con el trasplante renal.

#### **SÍNDROMES GLOMERULOVASCULARES**

Diversas enfermedades ocasionan el clásico daño vascular de los capilares glomerulares. Muchas de ellas también dañan vasos sanguíneos en cualquier otro sitio del cuerpo. El grupo de enfermedades que expondremos ocasionan

vasculitis, lesión del endotelio renal, trombosis, isquemia y oclusiones provenientes de lípidos (o los últimos cuadros en conjunto).

#### **NEFROPATÍA ATEROESCLERÓTICA**

El envejecimiento en los países desarrollados suele acompañarse de la oclusión de vasos coronarios y otros de la circulación general. Las causas incluyen obesidad, resistencia a la insulina, tabaquismo, hipertensión, dietas con abundantes lípidos que se depositan en arterias y arteriolas, que generan inflamación y fibrosis local de vasos pequeños. Si la arteria renal se afecta y daña la microcirculación glomerular, ocasiona *nefroesclerosis crónica*. Las personas con filtración glomerular menor de 60 ml/min tienen un número mayor de problemas cardiovasculares agudos y hospitalizaciones que los que tienen mayores índices de filtración. Algunas enfermedades agresivas de los lípidos aceleran el proceso, pero la mayor parte de las veces la progresión ateroesclerótica hasta llegar a la nefroesclerosis crónica, se acompaña de hipertensión de difícil control. En promedio, 10% de los glomérulos muestran normalmente esclerosis a los 40 años, cifra que aumenta a 20% a los 60 años y a 30%, a los 80 años. Los perfiles de lípidos séricos en los humanos son alterados enormemente por polimorfismos de la *apolipoproteína E*; el alelo E4 se acompaña de incrementos en la concentración de colesterol sérico y tiene una relación más íntima con perfiles aterógenos en individuos con insuficiencia renal. Las mutaciones en los alelos E2, en particular en enfermos japoneses, producen una anomalidad renal específica llamada *glomerulopatía por lipoproteínas*, que depende de trombos de lipoproteínas glomerulares y de dilatación capilar.

#### **NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA**

La hipertensión no controlada origina daño renal permanente en aproximadamente 6% de las personas hipertensas. Se sabe que incluso 27% de los individuos con nefropatía terminal tienen hipertensión como causa primaria. No se ha detectado una correlación neta entre la gravedad o la duración de la hipertensión y el riesgo de daño de órgano terminal, pero la *nefroesclerosis hipertensiva* muestra una frecuencia cinco veces mayor en afroestadounidenses que en personas de raza blanca. Entre los factores de riesgo coexistentes para que el problema evolucione hasta la nefropatía terminal están edad, sexo, raza, tabaquismo, hipercolesterolemia, duración de la hipertensión, peso natal bajo y daño renal preexistente. En las biopsias de riñón en sujetos con hipertensión, microhematuria y proteinuria moderada se advierte arterioloesclerosis, nefroesclerosis crónica y necrosis intersticial, en ausencia de depósitos inmunitarios (fig. e9-19). En la actualidad, con base en datos de anamnesis y exploración física cuidadosas, análisis de orina y algunos métodos serológicos, se puede deducir el diagnóstico de nefroesclerosis crónica sin realizar biopsia. Combatir la hipertensión es la mejor forma de evitar la insuficiencia renal progresiva; casi todas las directrices recomiendan disminuir la presión arterial a cifras menores de 130/80 mmHg si existe ya diabetes o nefropatía. En el caso de enfermedad renal, en muchos de los pacientes se inicia el tratamiento con dos fármacos, en forma clásica un diurético tiazídico y un inhibidor de la ACE, aunque en muchos casos se necesitan tres medicamentos. Hay pruebas de peso obtenidas de afroestadounidenses con nefroesclerosis hipertensiva que el tratamiento con un inhibidor de la ACE puede hacer más lento el deterioro de la función renal, independientemente de la presión arterial. Los sujetos con niveles menores de hipertensión por lo general reciben inicialmente un diurético tiazídico o un inhibidor de la ACE solo. La aceleración maligna de la hipertensión complica la evolución de la nefroesclerosis crónica, particularmente en el marco de la esclerodermia (fig. e9-22) o del consumo de cocaína. El estrés hemodinámico de la hipertensión maligna ocasiona necrosis fibrinoide de vasos pequeños, microangiopatía trombótica, datos de análisis de orina dentro del rango nefrítico e insuficiencia renal aguda. Cuando existe insuficiencia renal, dolor retroesternal o papiledema, la enfermedad es tratada como si fuera una urgencia hipertensiva. La disminución moderada de la presión arterial suele generar una reducción inmediata de la filtración renal glomerular que mejora conforme disminuye el daño vascular y se restaura la autorregulación del tono de los vasos sanguíneos.

#### **ÉMBOLOS DE COLESTEROL**

Las personas que envejecen y que tienen complicaciones clínicas de ateroesclerosis muestran paso de cristales de colesterol a la circulación, en forma espontánea o más a menudo, después de una intervención endovascular con manipulación de la aorta o por el uso de anticoagulantes. Los émbolos espontáneos pueden desprenderse en forma inmediata o hacerlo en la modalidad subaguda, prácticamente sin generar manifestaciones. Los émbolos irregula-

res atrapados en la microcirculación ocasionan daño isquémico que induce una reacción inflamatoria. Según el sitio en que están las placas ateroescleróticas de las que se liberan estos fragmentos de colesterol, es posible que surjan ataques isquémicos transitorios cerebrales; livedo reticular en extremidades inferiores; placas de Hollenhorst en la retina con disminución del campo visual; necrosis de dedos de los pies y lesión aguda de capilares glomerulares que culmina en la *glomeruloesclerosis focal* que a veces ocasiona hematuria, proteinuria mínima y pérdida de la función renal, todo lo cual evoluciona en forma típica en el curso de unos años. Algunos pacientes tienen fiebre, eosinofilia o eosinofiluria. La biopsia de piel del área afectada puede orientar en el diagnóstico. La fijación hística disuelve el colesterol y por ello el médico típicamente identifica sólo hendiduras biconvexas residuales en los vasos (fig. e9-20). No existe tratamiento para revertir las oclusiones embólicas y no son útiles los corticoesteroides. Como medida preventiva se recomienda controlar la presión arterial y los lípidos y dejar de fumar.

### ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

Las personas con hemoglobina SA por lo general son asintomáticas, pero poco a poco presentan hipostenuria por el infarto subclínico de la médula renal y así quedan predispuestas a la deplección volumétrica. Los sujetos con la drepanocitosis SS homocigota terminan por mostrar enfermedad vasooclusiva crónica en muchos órganos. Los polímeros de la hemoglobina SS desoxigenada deforman a los eritrocitos; éstos se adosan a los endotelios y obstruyen vasos pequeños y así surgen con el tiempo crisis drepanocíticas frecuentes, variables y dolorosas. Las oclusiones de vasos renales originan hipertensión glomerular, FSGS, nefritis intersticial e infarto renal, que causan hipostenuria y hematuria microscópica e incluso macroscópica; algunos individuos también inicialmente presentan MPGN. Entre el segundo o el tercer decenio de la vida, la vasooclusión persistente de los riñones ocasiona diversos grados de insuficiencia renal y la culminación en diálisis de algunos pacientes. El tratamiento se orienta a disminuir la frecuencia de las crisis dolorosas y administrar inhibidores de la ACE, con la esperanza de retrasar el deterioro progresivo de la función renal. Se han hecho trasplantes en enfermos con drepanocitosis y la supervivencia del riñón injertado es similar a la observada en afroestadounidenses que reciben órganos en trasplante, por otras causas.

### MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

La *púrpura trombocitopénica trombótica* (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) y el *síndrome hemolítico-urémico* (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) forman parte de una gama de microangiopatías trombóticas. Las dos enfermedades comparten los signos generales de la púrpura trombocitopénica idiopática, como anemia hemolítica, fiebre, insuficiencia renal y alteraciones del sistema nervioso. Cuando los pacientes presentan manifestaciones más constantes de lesión renal, tiende a calificarse su problema como HUS y si el ataque neurológico es más notable se considera que existe TTP. En adultos se advierte a menudo una mezcla de las dos entidades y es la razón por la cual han sido llamadas TTP/HUS. Al estudiar el tejido renal se advierten signos de *endoteliosis capilar glomerular* que se acompaña de trombos de plaquetas, daño de la pared capilar y formación de fibrina en el interior de los glomérulos y en zonas adjuntas (fig. e9-21). Los signos histológicos son semejantes a los que se identifican en la preeclampsia/HELLP (síndrome de hemolisis, incremento de enzimas hepáticas y trombocitopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]), hipertensión maligna y síndrome antifosfolípido. También se observa TTP/HUS en el embarazo, con el empleo de anticonceptivos orales o quinina; en individuos en quienes se ha trasplantado un riñón y que reciben OKT3 para contrarrestar el rechazo; en personas que reciben ciclosporina y tacrolimus, que son inhibidores de calcineurina o entre quienes reciben los antiplaquetarios ticlopidina y clopidogrel o después de una infección por virus de inmunodeficiencia humana.

No hay consenso respecto al grado en que comparten una vía fisiopatológica común final, pero se han identificado en forma general dos grupos de pacientes: HUS en niños, que origina diarrea enterohemorrágica y TTP-HUS en los adultos. La forma que afecta a los niños es causada por la toxina liberada por *Escherichia coli* 0157:H7 y a veces por *Shigella dysenteriae*. La toxina Shiga (verotoxina) lesiona directamente el endotelio, los enterocitos y las células renales y causa su apoptosis, aglutinación plaquetaria y hemolisis intravascular al unirse a los receptores glucolípidos (Gb3). Estos últimos abundan más en el endotelio de niños, en comparación con lo observado en adultos. En los casos de tipo familiar de la forma de TTP/HUS del adulto se advierte una deficiencia genética de la metaloproteasa (ADAMTS13) que separa o desdobra los grandes multímeros del factor de von Willebrand. La ausencia de esta metaloproteasa

hace que los grandes multímeros aglutinen las plaquetas y surja hemólisis intravascular. En algunos casos esporádicos de TTP/HUS del adulto se detecta un anticuerpo contra la metaloproteasa, pero no en todos; muchos enfermos también tienen anticuerpos contra el receptor de tromboespondina en algunas células endoteliales, en particular en vasos pequeños o mayores concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen-activator inhibitor 1*, PAI-1). El tratamiento del HUS de niños o de TTP/HUS del adulto es la plasmaférésis diaria que puede salvar la vida. Este método se utiliza hasta que aumenta el número de plaquetas, pero en individuos que muestran recidiva a veces se necesita continuar su práctica mucho después de que mejoró la cantidad de plaquetas y en algunos pacientes resistentes puede ser útil la plasmaférésis dos veces al día. Muchos sujetos mejoran con dos semanas de plasmaférésis diaria. El TTP/HUS suele tener un origen autoinmunitario, pero en personas que recidivan, a veces se puede realizar esplenectomía, usar corticoesteroides, inmunosupresores o el anticuerpo contra CD20. Es mejor no administrar antibióticos a los niños con HUS causada por diarrea infecciosa porque estos fármacos, según expertos, aceleran la liberación de la toxina y porque la diarrea desaparece por sí sola.

### SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Este síndrome aparece en sujetos que expresan anticuerpos contra los fosfolípidos aniónicos y en particular la glucoproteína FJ<sub>1</sub>. En 50% de los enfermos no se detecta una causa neta; algunas mujeres son embarazadas; otros pacientes han recibido hemodiálisis o un aloinjerto de riñón y el resto tiene una glomerulonefritis primaria (reacción cero o nefropatía membranosa) o un trastorno reumatólogico como lupus eritematoso generalizado. Los pacientes con lupus a menudo expresan de manera concomitante un anticoagulante lúpico y en ellos aumenta el tiempo de tromboplastina tisular parcial activada. La sintomatología inicial de la forma catastrófica del síndrome antifosfolípido al parecer incluye la trombosis mixta de arterias y venas con grados diversos de trombocitopenia, anemia hemolítica, trombosis venosa profunda, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar y aborto espontáneo; son más comunes grados menores de la enfermedad. Aproximadamente en 25% de los pacientes, en particular los que tienen anticuerpos de IgG, hay lesión renal. Algunos enfermos tienen insuficiencia renal aguda, en tanto que en otros el daño es subclínico con el paso del tiempo. Si la sintomatología inicial incluye dolor agudo en el flanco y trombosis de la vena renal, dentro de la proteinuria habrá que buscar siempre anticuerpos antifosfolípidos. Desde el punto de vista clínico este síndrome puede aparecer y desaparecer y muchos sujetos tienen recidivas; la sintomatología inicial en menos de 10% de los casos es de ataque catastrófico de múltiples órganos e insuficiencia renal aguda. En pacientes dializados que tienen el síndrome, a menudo hay oclusión de sus injertos o derivaciones arteriovenosas. De manera típica, los análisis de orina en muchos enfermos indican una mezcla de proteinuria moderada (1 a 2 g/24 h) y hematuria. Se ocluyen los capilares glomerulares y las arterias renales gruesas y pequeñas, todo lo que se acompaña de mesangiolisis isquémica e hiperplasia de vasos y al final culmina en glomeruloesclerosis crónica y fibrosis intersticial. Los signos del síndrome antifosfolípido, en la biopsia por lo general se identifican como una complicación adicional de una nefropatía primaria, en particular la nefritis lúpica. El elemento fundamental del tratamiento contra el síndrome es la warfarina. También hay manifestaciones de vasculitis en muchos enfermos por los anticuerpos antifosfolípidos que fijan complemento y mejoran con la adición de corticoesteroides. La insuficiencia renal aguda a veces mejora con la eliminación de los anticuerpos antifosfolípidos por medio de plasmaférésis y la dosificación de la inmunosupresión si así conviene clínicamente.

### SÍNDROMES POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Diversas enfermedades infecciosas lesionan los capilares glomerulares como parte de una reacción generalizada que origina una respuesta inmunitaria o por infección directa del tejido renal. Las manifestaciones de la respuesta inmunitaria se circunscriben a los glomérulos en forma de depósitos inmunitarios que dañan el riñón y producen proteinuria y hematuria moderadas. Algunas de las enfermedades infecciosas son las causas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial.

### GLOMERULONEFRITIS POESTREPTOCÓCICA

Este tipo de glomerulonefritis es una de las complicaciones clásicas de la infección por estreptococos. La información sobre esta enfermedad también es parte de la sección de los "Síndromes nefríticos agudos" en este capítulo.

## **ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA**

La lesión renal por una bacteriemia persistente, en ausencia de un cuerpo extraño persistente, sea cual sea su causa, es tratada sobre bases presuncionales como si la persona tuviera endocarditis. Los datos sobre esta enfermedad se incluyen en los "Síndromes nefríticos agudos", en párrafos anteriores de este capítulo.

## **VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

La nefropatía que surge por infección con VIH aparece después de unos 2.5 años de la identificación del virus en el paciente y muchas personas tienen concentración reducida de linfocitos CD4. Muchas de las lesiones en la biopsia renal presentan FSGS seguidas de MPGN. Otras lesiones renales menos comunes son DPGN, nefropatía por IgA, MCD y glomerulonefritis membranosa o mesangioproliferativa. El trastorno afecta incluso hasta 10% de los individuos infectados por VIH y es más común en varones afroestadounidenses que en los de raza blanca y en quienes se inyectan drogas intravenosas u homosexuales. De manera característica, la FSGS muestra el colapso del ovillo capilar glomerular, situación llamada *glomerulopatía por colapso* y se observa turbidez de células del epitelio visceral, dilatación microquística de los túbulos renales e inclusiones tubulorreticulares. Las células del epitelio renal expresan los virus de VIH en réplica, pero las respuestas inmunitarias del hospedador también intervienen en la patogenia. Según algunos señalamientos, la MPGN y DPGN aparecen con mayor frecuencia en sujetos de raza blanca infectados por VIH y en individuos que también están infectados por hepatitis B o C. Existen señalamientos de TTP con ataque de virus de inmunodeficiencia humana.

En forma típica, la sintomatología inicial de los individuos infectados por VIH y que tienen FSGS, incluye proteinuria dentro de límites nefróticos e hipoalbuminemia, pero a diferencia de los individuos que tienen el síndrome nefrótico por otras causas, por lo regular no tienen hipertensión, edema ni hiperlipidemia. En la ecografía renal también se advierte que estos órganos están aumentados de tamaño y son ecógenos y la función de los mismos en algunos sujetos se deteriora aceleradamente. El tratamiento con inhibidores del sistema de renina-angiotensina disminuye la proteinuria. No existen datos de investigaciones clínicas de gran magnitud y perfectamente diseñadas, pero muchos expertos piensan que los antirretrovíricos eficaces benefician al paciente y a los riñones. La supervivencia, alguna vez breve, cuando se manifiesta la insuficiencia renal, ha mejorado y en muchos centros se practican trasplantes de aloinjertos renales a individuos con VIH escogidos.

## **HEPATITIS B Y C**

La infección crónica de hepatitis B se acompaña a veces de poliarteritis nudosa, más frecuentemente en adultos que en niños. A pesar de ello, de modo típico, la sintomatología inicial en los pacientes infectados incluye sólo hematuria microscópica, proteinuria que está o no dentro de los límites nefróticos e hipertensión. Como otra posibilidad, el estado de portador de hepatitis B puede originar MGN, que es más frecuente en niños que en adultos o MPGN que es más común en adultos que en niños. La histología renal es prácticamente idéntica a la de la MGN idiopática o a la de la MPGN de tipo I. No se cuenta con directrices adecuadas sobre el tratamiento, pero en algunos estudios pequeños se han utilizado, con buenos resultados, interferón alfa y lamivudina. Los niños tienen un pronóstico satisfactorio y 66% de ellos presentan en término de tres años, remisión espontánea. A diferencia de esto, 30% de los adultos muestran disfunción renal y 10% insuficiencia renal cinco años después del diagnóstico.

Hasta 30% de las personas con la hepatitis C crónica muestran algunas manifestaciones renales. La sintomatología inicial comprende crioglobulinemia y síndrome nefrótico, hematuria microscópica, anomalías en las pruebas de función hepática, menores concentraciones de C3, anticuerpos contra virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) y RNA vírico en la sangre. Las lesiones renales más observadas en orden decreciente de frecuencia son *glomerulonefritis crioglobulinémica*, MGN y MPGN de tipo I. El tratamiento se orienta a disminuir la infección.

## **OTROS VIRUS**

En ocasiones otras infecciones víricas se acompañan de lesiones glomerulares, aunque no se ha definido su causa y efecto. Estas infecciones y las lesiones glomerulares respectivas incluyen: los virus citomegálicos producen MPGN;

influenza y enfermedad contra GBM; glomerulonefritis proliferativa endocapilar vinculada con sarampión, en que se detecta virus del sarampión en las asas capilares y el mesangio; parvovirus que causan glomerulonefritis proliferativa o mesangioproliferativa leve; parotiditis y glomerulonefritis mesangioproliferativa; virus de Epstein-Barr que produce MPGN, nefritis proliferativa difusa o nefropatía por IgA; dengue hemorrágico que origina glomerulonefritis proliferativa endocapilar y el virus Coxsackie que produce *glomerulonefritis focal* o glomerulonefritis proliferativa difusa.

## **SÍFILIS**

La sífilis secundaria, con eritema y síntomas generales, aparece semanas o meses después de que lo hizo por primera vez el chancre y a veces la sintomatología inicial es de un síndrome nefrótico por MGN causado por depósitos inmunitarios subepiteliales que contienen antígenos de treponema. El diagnóstico es confirmado por pruebas no treponémicas o treponémicas para identificar *Treponema pallidum*. Las lesiones renales mejoran con la administración de penicilina u otro fármaco si la persona es alérgica a ella. Parte importante del tratamiento es la práctica de más estudios para identificar otras enfermedades de transmisión sexual.

## **LEPRA**

A pesar de programas intensivos de erradicación se sabe que cada año a nivel mundial surgen unos 400 000 casos nuevos de lepra. El diagnóstico se corrabora mejor en personas con múltiples lesiones de la piel, que se acompaña de deficiencias sensitivas en zonas afectadas, usando frotis de material cutáneo en que se identifican infección paucibacilar o multibacilar (criterios de la OMS). La lepra es causada por infección por *Mycobacterium leprae* y se clasifica según los criterios de Ridley-Jopling en varios tipos: tuberculoide, tuberculoide dimorfa o bipolar, dimorfa o bipolar intermedia o lepromatosa dimorfa y lepromatosa. En algunas series, todos los casos de los tipos lepromatoso dimorfo y lepromatoso, incluyen algunas formas de glomerulonefritis. La más común es la glomerulonefritis focal seguida de glomerulonefritis mesangioproliferativa o amiloidosis renal; son menos frecuentes las lesiones renales de DPGN o MPGN. La administración de dapsona, rifampicina y clofazimina puede erradicar la infección en casi todos los enfermos.

## **PALUDISMO**

Cada año a nivel mundial se identifican de 300 a 500 millones de casos de paludismo y a menudo hay afección renal. La glomerulonefritis proviene de complejos inmunitarios que contienen antígenos palúdicos implantados en el glomérulo. En el paludismo por *P. falciparum*, la proteinuria leve proviene de depósitos subendoteliales o mesangiales y glomerulonefritis mesangioproliferativa que suele mostrar resolución con el tratamiento. En el paludismo causado por *P. malariae* hay mayor afección de los niños y es más grave la afección del riñón. La proteinuria y la hematuria microscópica transitorias pueden mostrar resolución con el tratamiento de la infección. A pesar de ello, se conoce el síndrome nefrótico resistente que evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal en un lapso de tres a cinco años, ya que menos de 50% de los pacientes mejoran con la corticoterapia. Los sujetos afectados con el síndrome nefrótico muestran engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, con depósitos subendoteliales de IgG, IgM y C<sub>3</sub>, que aparecen junto con una lesión membranoproliferativa escasa. En forma típica, los raros casos de glomerulonefritis mesangioproliferativa con la infección por *P. vivax* y *P. ovale* siguen una evolución benigna.

## **ESQUISTOSOMOSIS**

Esta parasitosis afecta a más de 300 millones de personas a nivel mundial y ataca predominantemente las vías urinarias y el aparato gastrointestinal. La afección glomerular varía con la cepa específica del esquistosoma; *Schistosoma mansoni* más a menudo causa enfermedad clínica renal y las lesiones glomerulares se clasifican en cuatro tipos: la clase I, de tipo mesangioproliferativo; la clase II, la proliferativa extracapilar, la clase III, la membranoproliferativa; la clase IV, la segmentaria focal y las lesiones de clase V presentan amiloidosis. Las clases I y II por lo general muestran remisión cuando se trata la infección, pero las lesiones de clases III y IV se acompañan de depósitos inmunitarios de IgA y evolucionan a pesar del tratamiento antiparasitario, inmunosupresor o de ambos tipos.

## OTROS PARÁSITOS

En ocasiones las infecciones por toxoplasma afectan los riñones. En estos casos la sintomatología inicial incluye el síndrome nefrótico y la imagen histológica es de MPGN. Se sabe que 50% de las personas con leishmaniosis tendrán proteinuria mínima o moderada y hematuria microscópica, aunque raras veces presentan disfunción renal. En la biopsia se han identificado DPGN aguda, MGN y glomerulonefritis mesangioproliferativa. Los nematodos, filarías y las triquinas a veces originan daño glomerular, cuya sintomatología inicial incluye proteinuria, hematuria y lesiones histológicas diversas que típicamente muestran resolución una vez que se erradica la infección.

## LECTURAS ADICIONALES

- CHADBAN SJ, ATKINS RC: Glomerulonephritis. Lancet 365:1797, 2005  
CUNARD R, KELLY CJ: Immune-mediated renal disease. J Allergy Clin Immunol 111:S637, 2003  
HUDSON BG et al: Alport and Goodpasture syndromes and the type IV collagen family N Engl J Med 348:2543, 2003  
HURTADO A, JOHNSON RJ: Hygiene hypothesis and the prevalence of glomerulonephritis. Kidney Int 68:S62, 2005  
TRYGGVASON K et al: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 354:1387, 2006

## 278 Nefropatía poliquística y otros trastornos tubulares hereditarios

David J. Salant, Parul S. Patel

### INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las enfermedades poliquísticas renales constituyen algunos de los trastornos hereditarios letales más comunes. Muestran una prevalencia igual en todos los grupos étnicos y raciales. La expansión progresiva de innumerables quistes con líquido origina el agrandamiento masivo de los riñones (nefromegalía) (fig. 278-1) y a menudo culmina en su insuficiencia. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) afecta predominantemente a adultos, en tanto que la forma autosómica recesiva (*autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD) predomina en niños. Como se señala en el cuadro 278-1, también se identifican quistes en otras nefropatías hereditarias, de las cuales algunas tienen defectos en una vía común de señales, que comparten ADPKD y ARPKD. El cuadro 278-2 resume los defectos génicos y las anomalías funcionales en enfermedades tubulares hereditarias que se manifiestan predominantemente por alteraciones en el equilibrio de líquidos, electrólitos, ácido-básico y de minerales.

### NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

**Causas y patogenia.** La ADPKD es un trastorno sistémico que es consecuencia de mutaciones del gen *PKD-1* o *PKD-2*. El primer gen codifica la poliquistina 1, proteína que es una gran molécula similar a receptor, en tanto que el producto *PKD-2*, la poliquistina 2, posee características de una proteína de conducto iónico. Las dos son proteínas transmembrana presentes en todos los segmentos de la nefrona y están localizadas en la superficie interna o luminal de las células tubulares en cilios primarios, en la superficie basal formando complejos de adherencia focal y también en la superficie lateral de las uniones adherentes. Según expertos, las proteínas actúan de manera independiente o en forma de complejo, para regular la transcripción, apoptosis, diferenciación y las interacciones entre células y matriz de los genes de

células epiteliales de feto y adulto. La alteración de los procesos mencionados culmina en desdiferenciación epitelial, proliferación y apoptosis no reguladas, alteraciones de la polaridad celular, desorganización de la matriz extracelular vecina, secreción excesiva de líquido y expresión anormal de algunos genes, incluidos los que codifican los factores de crecimiento. El incremento de la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) mediado por vasopresina en los epitelios quísticos interviene de manera importante en la génesis de quistes, al estimular la proliferación celular y la secreción de líquidos al interior del quiste, por medio de los conductos de cloruro y acuaporina apicales. La formación de quistes comienza *in utero* en cualquier punto de las nefronas, aunque se piensa que, en promedio, menos de 5% del total de ellas están afectadas. Los quistes acumulan líquido y, en consecuencia, se agrandan, se separan totalmente de la nefrona, comprimen el parénquima vecino y poco a poco deterioran la función de los riñones.

**9pM CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La ADPKD aparece en 1:400 a 1:1 000 npi personas, a nivel mundial, y explica aproximadamente 4% de las nefropatías **Pty<sup>Wif</sup>** en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) en Estados Unidos. Más de 90% de los casos se heredan en la forma de un rasgo dominante autosómico y el resto muy probablemente representa mutaciones espontáneas. Las mutaciones del gen *PKD-1* en el cromosoma 16 (ADPKD-1) se observan en 85% de los casos, en tanto que el resto lo comprenden mutaciones en el gen *PKD-2* en el cromosoma 4 (ADPKD-2). Unas cuantas familias al parecer muestran un defecto en un sitio distinto de los loci mencionados. El análisis de mutación directa de quistes aislados sugiere que se pierde la heterocigosis y en tal situación, la mutación somática en el alelo normal "natural" de un corto número de células del epitelio tubular hace que se pierda la regulación de la proliferación clonal de las células, lo que al final forma el revestimiento quístico.

**Signos clínicos.** La heterogeneidad fenotípica es un signo característico de ADPKD, como lo prueba el hecho de que miembros de una familia comparten la misma mutación, pero que tengan una evolución clínica diferente. Los sujetos afectados suelen no mostrar síntomas hasta el cuarto o quinto decenio de la vida. Los síntomas y los signos iniciales comprenden molestias abdominales, hematuria, infección de vías urinarias, hipertensión identificada accidentalmente, tumoraciones en abdomen, mayor concentración de creatinina sérica o

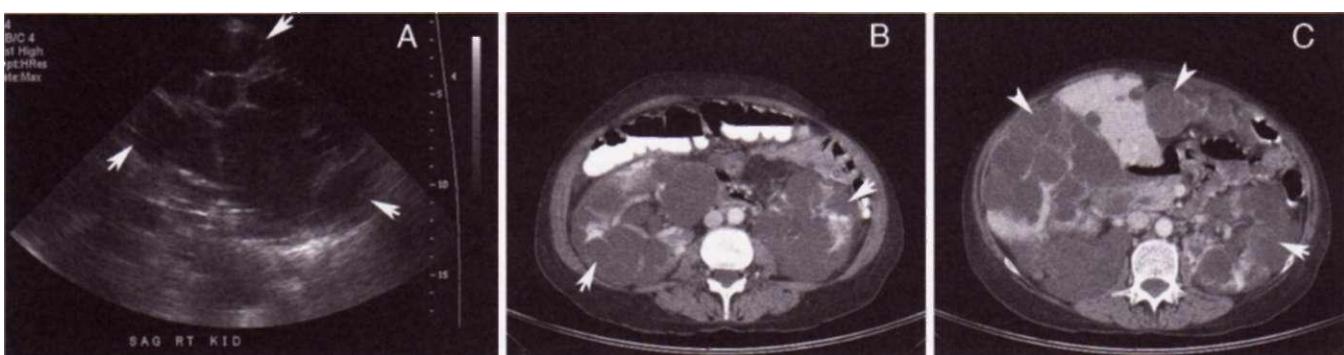


FIGURA 278-1. Ecografía renal y CT abdominal con medio de contraste en una mujer de 56 años con nefropatía poliquística autosómica dominante. A. Ecografía del riñón derecho donde se observan innumerables quistes de tamaño variable

(flechas). B. CT abdominal donde se identifica agrandamiento de ambos riñones, con grandes quistes (flechas). C. Múltiples quistes en hígado (punta de flecha) y en riñón (flecha) en la imagen de la mitad superior del abdomen.

Enfermedad (OMIM)	Mecanismo de herencia	Locus	Gen	Proteína	Anormalidades renales	Anormalidades extrarenales
<b>Nefropatía poliquística autosómica dominante (601313, 173910)</b>	AD	16p13	<i>PKD1</i>	poliquistina 1	Quistes en corteza y médula	Aneurismas cerebrales; quistes en hígado, otras anomalías <sup>a</sup>
	AD	4q21	<i>PKD2</i>	poliquistina 2	Quistes en corteza y médula	Aneurismas cerebrales; quistes en hígado, otras anomalías <sup>a</sup>
<b>Nefropatía poliquística autosómica recesiva (263200)</b>	AR	6p21	<i>PKD1</i>	fibroquistina	Quistes en túbulos distales y colectores	Fibrosis hepática; síndrome de Caroli
<b>Nefronoftisis I (juvenil/de adolescencia, 256100)</b>	AR	2q13	<i>NPHP1</i>	nefroquistina	Riñones pequeños y fibróticos; quistes en médula	Retinitis pigmentaria
<b>Nefronoftisis II (infantil, 602088)</b>	AR	9q31	<i>INVS</i>	inversina	Riñones grandes; quistes diseminados	Situs inversus
<b>Nefronoftisis III (juvenil/de adolescencia, 604387)</b>	AR	3q22	<i>NPHP3</i>	nefroquistina 3	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Retinitis pigmentaria; fibrosis hepática
<b>Nefronoftisis IV (juvenil/de adolescencia, 606966)</b>	AR	1p36	<i>NPHP4</i>	nefroquistina 4	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Retinitis pigmentaria
<b>Nefronoftisis V ((juvenil/de adolescencia)</b>	AR	3q13	<i>NPHP5</i>	nefroquistina 5	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Amaurosis
<b>Nefropatía quística medular (174000, 603860)</b>	AD	1q21	<i>MCKD1</i>	se desconoce	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Ninguna
	AD	16p12	<i>UMOD</i>	uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall)	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Hiperuricemia y gota
<b>Esclerosis tuberosa (191100)</b>	AD	9q34	<i>TSC1</i>	tuberina	Quistes renales; angiomiolipomas; carcinoma de células renales	Adenoma sebáceo; hamartomas de SNC
	AD	16p13	<i>TSC1</i>	hamartina	Quistes renales; angiomiolipomas; carcinoma de células renales	Adenoma sebáceo; hamartomas de SNC
<b>Enfermedad de von Hippel-Lindau (608537)</b>	AD	3p26-p25	<i>VHL</i>	pVHL	Quistes renales; carcinoma de células renales	Angiomas retinianos; hemangioblastomas de SNC; feocromocitomas

**Nota:** AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*.

<sup>a</sup> Consultese el texto.

riñones quísticos en los estudios imagenológicos (fig. 278-1A y B). A menudo el diagnóstico se confirma antes de que comiencen los síntomas, cuando los miembros asintomáticos de las familias afectadas solicitan la práctica de un método de tamizaje (cribado). En muchos sujetos, la función renal disminuye progresivamente en un lapso de 10 a 20 años desde la fecha del diagnóstico, pero no todos los individuos con ADPKD terminan por mostrar ESRD; ésta se observa en aproximadamente 60% de los individuos cuando cumplen 70 años de edad. Los pacientes de ADPKD-2 tienen un inicio más tardío y una evolución más lenta de su enfermedad. La hipertensión es frecuente y suele anteceder a la disfunción renal, quizás mediada por una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina. Se advierte sólo proteinuria leve y la menor capacidad de concentración de orina se manifiesta en fecha temprana en la forma de poliuria y nicturia. Entre los factores de riesgo de que surja nefropatía progresiva están tener una menor edad en la fecha del diagnóstico, raza negra, género masculino, presencia de mutación de poliquistina 1 e hipertensión. Se advierte una correlación neta entre la rapidez de la expansión de los riñones y el deterioro de su función. El dolor sordo y persistente en el flanco y el abdomen, la saciedad temprana y los síntomas de reflujo gastroesofágico a menudo provienen del efecto "compresivo" de los riñones aumentados de volumen. La rotura o la hemorragia del quiste (al interior) puede originar dolor agudo del flanco o síntomas y signos de peritonitis localizada. La hematuria puede ser consecuencia de la rotura del quiste y del paso de líquido al sistema colector o de cálculos de ácido úrico u oxalato de calcio en los riñones. Aproximadamente en 20% de los pacientes se observa nefrolitiasis. La infección de vías urinarias, incluida la pielonefritis aguda, aparece con frecuencia cada vez mayor en ADPKD. La infección en un quiste de riñón o de hígado constituye una complicación particularmente grave; muy a menudo es causada por bacterias grampositivas y el cuadro inicial incluye dolor, fiebre y escalofrío. Los hemocultivos suelen ser positivos, en tanto que los urocultivos quizás sean negativos, porque los quistes infectados de riñón no establecen comunicación directa con el sistema colector. Es muy difícil diferenciar entre la infección y la hemorragia del quiste y el diagnóstico se funda más bien en los datos clínicos y bacteriológicos. Por lo común no se obtienen datos útiles con los estudios radiológicos ni gammagráficos.

Muchas manifestaciones extrarenales de ADPKD orientan hacia la naturaleza sistémica de la enfermedad y posiblemente reflejan una anormalidad generalizada en el colágeno y la matriz extracelular. Las personas con esta enfermedad tienen un riesgo cuatro veces mayor de sufrir hemorragia subaracnoidea o cerebral por la rotura de un aneurisma intracraneal, en comparación con lo observado en la población general. Incluso en 10% de los pacientes asintomáticos se identifican aneurismas saculares en la circulación cerebral anterior, por medio de angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography*, MRA), pero muchos son pequeños, tienen poco riesgo de romperse de modo espontáneo y no justifican el riesgo de resecarlos. En términos generales, la hemorragia tiende a aparecer antes de los 50 años de edad en personas con el antecedente familiar de hemorragia intracraneal, en los que sobrevivieron una crisis hemorrágica previa, en aquellos que tienen aneurismas mayores de 10 mm de diámetro y también en quienes padecen hipertensión no controlada. Otras anomalías vasculares incluyen dilatación de la base y el anillo aórticos. En 25% de los enfermos se identifican anormalidades de válvulas del corazón, muy a menudo prolapsio de la válvula mitral y regurgitación aórtica. Muchas de las lesiones son asintomáticas, aunque algunas pueden evolucionar con el transcurso del tiempo y obligar a una reposición valvular. La incidencia de quistes hepáticos aumenta hasta llegar a 40% en sujetos mayores de 60 años. Muchos pacientes son asintomáticos y sus pruebas de función hepática son normales, pero los quistes hepáticos pueden sangrar, infectarse, romperse y originar dolor. La frecuencia de quistes hepáticos es igual entre varones y mujeres, pero éstas tienen mayor propensión a padecer quistes masivos (fig. 278-1C). Los divertículos en colon son trastornos frecuentes y hay una mayor incidencia de perforación en individuos con ADPKD. Las hernias abdominales e inguinales también aparecen con una frecuencia mayor que en la población general.

**Diagnóstico y tamizaje.** La sensibilidad de la ecografía renal para detectar ADPKD es de 100% en personas de 30 años o mayores con el antecedente familiar positivo. Los criterios diagnósticos exigen la presencia de dos o más quistes en un riñón y como mínimo otro en el contralateral en personas jó-

venes; pero cuatro quistes o más en quienes tienen más de 60 años, debido a la mayor frecuencia de aparición de quistes simples benignos. Frecuentemente el diagnóstico se confirma con la positividad de los antecedentes familiares y los datos de estudios imagenológicos en que se observaron riñones grandes con múltiples quistes (en ambos lados) y posiblemente alguno en el hígado (fig. 278-1). En sujetos que tienen menos de 30 años, la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) con preponderancia T2 son más sensibles para detectar enfermedad presintomática, porque en el ADPKD de tipo 1 la sensibilidad de la ecografía disminuye a 95% y en el caso de ADPKD de tipo 2, a menos de 70%. En casos dudosos se puede hacer un análisis genético y tamizaje mutacional en busca de *ADPKD-1* y *ADPKD-2*, especialmente cuando un adulto joven es sometido a estudio como posible donante de un riñón. Es esencial para personas sometidas a tales métodos, el consejo genético; se recomienda que las técnicas de tamizaje en busca de aneurismas intracraneales asintomáticos se limiten a individuos con antecedentes personales o familiares de hemorragia intracranal y a los que desempeñan ocupaciones de alto riesgo. La intervención debe limitarse a aneurismas que tengan más de 10 mm de diámetro.

## 0 NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Actualmente el tratamiento es más bien de apoyo, porque no existe terapia alguna que impida el deterioro de la función renal. Se recomienda, según las directrices del *Joint National Committee (JNC) VII*, controlar la hipertensión de modo que la meta por alcanzar sea de 130/85 o menores, - sin embargo, se ha dicho que niveles menores identifican la pérdida de la función renal. A menudo se necesita una estrategia con varios fármacos que incluye medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina. No hay pruebas contundentes para recomendar una dieta hipoproteinica, especialmente en sujetos con disfunción renal avanzada, en quienes es importante optimizar el estado nutricional. Los fármacos preferidos si los quistes de riñón e hígado se infectan, son los antimicrobianos liposolubles como el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas que penetran satisfactoriamente los tejidos. Las medidas para combatir el dolor a veces obligan a drenar el quiste por aspiración percutánea, inyección de alcohol como esclerosante o en raras ocasiones drenaje operatorio. Los sujetos con ADPKD al parecer tienen una mayor supervivencia si se someten a diálisis peritoneal o hemodiálisis en comparación con quienes tienen otras causas de ESRD. En caso de trasplante, a veces se necesitan extirpar los dos riñones si ambos muestran nefromegalía masiva o han sido sitio de quistes infectados. Las cifras de supervivencia después del trasplante son similares a las de pacientes con otras causas de insuficiencia renal, pero persiste el riesgo de las complicaciones extrarrrenales de ADPKD. Los estudios en modelos animales de enfermedades quísticas hereditarias han identificado estrategias terapéuticas promisorias que incluyen el uso de antagonistas del receptor V2 de vasopresina, que suprime el crecimiento del quiste al disminuir los niveles de cAMP intracelular y también inhibidores de las señales celulares que actúan en la tirosincinasa, receptora del factor de crecimiento epidérmico, para controlar la proliferación celular.

## NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

 **CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La ARPKD es básicamente una enfermedad de lactantes y niños. Su incidencia es de un caso por 20 000 neonatos. Los riñones son grandes y muestran quistes menores de 5 mm de diámetro, limitados a los túbulos colectores.

El gen de ARPKD en el cromosoma 6p21, *PKHD1* (*enfermedad poliquística de riñón e hígado 1 [polycystic kidney and hepatic disease 7]*) codifica algunos transcriptores que muestran empalmes en alternancia (cuadro 278-1). El de mayor tamaño origina una proteína transmembrana con múltiples dominios llamada *fibroquistina (polioductina)* que aparece en los túbulos colectores de corteza y médula renal y en la porción ascendente gruesa del asa de Henle en el riñón y también en epitelios de los conductos biliares y pancreáticos. A semejanza de las poliquistinas, la fibroquistina posee rasgos similares a receptor y pudiera intervenir en interacciones intercelulares y de célula/matriz. La fibroquistina, poliquistinas y otras proteínas que intervienen en modelos animales de enfermedad de riñón poliquístico (*polycystic kidney disease, PKD*) están en relación con cilios primarios en la superficie apical de las células epiteliales del túbulos, lo cual sugiere que pudieran colaborar en la vía mecanosensitiva. A lo largo de la *PKHD1* se han identificado un número importante de mutaciones diferentes y son peculiares de ciertas familias. Muchos enfermos son heterocigotos compuestos. Los individuos con dos mutaciones truncadas suelen fallecer poco después de nacer, en tanto que los que rebasan el periodo neonatal generalmente tienen una mutación de sentido equivocado (algun aminoácido). También se han identificado mutaciones en *PKHD1* en aproximadamente 30% de niños con fibrosis hepática congénita (síndrome de Caroli), sin ataque evidente de riñones.

**Cuadro clínico.** El cuadro inicial de la ARPKD es muy variable. Incluso la mitad de los neonatos afectados fallecen de hipoplasia pulmonar, consecuencia del oligohidramnios por nefropatía intrauterina grave. Aproximadamente 80% de los pequeños que superan el periodo neonatal siguen vivos después de 10 años; sin embargo, 33% habrán presentado ya ESRD. La nefromegalía se puede detectar poco después del nacimiento en forma de tumoreaciones en ambos lados del abdomen. Aparece disminución de la capacidad de concentración de orina y acidosis metabólica conforme se deteriora la función tubular. En los primeros años de la vida a menudo se observa hipertensión. La función renal muestra deterioro progresivo desde la niñez hasta el inicio de la vida adulta. Las personas que sobreviven más tiempo terminan por mostrar hipertensión porta, várices esofágicas e hiperesplenismo por fibrosis periporta.

**Diagnóstico.** En la ecografía se identifican grandes riñones ecógenos. El diagnóstico se puede corroborar después de las 24 semanas de gestación en casos graves, pero por lo común los quistes se visualizan sólo después del nacimiento. El hecho de que uno u otro progenitor no presenten quistes renales en la ecografía permite diferenciar entre ARPKD y ADPKD en sujetos de mayor edad. La gran diversidad de mutaciones y el gran tamaño del gen complican el diagnóstico molecular, si bien es posible el diagnóstico prenatal por ligamiento génico en el locus *PKHD1* en familias en que previamente se confirmó el nacimiento de un miembro con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

## 0 NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

No se cuenta con tratamiento específico contra la ARPKD. Las mejorías en ventilación mecánica, apoyo neonatal, corrección de la presión arterial, diálisis y trasplante de riñón han permitido que los niños lleguen a la vida adulta. Las complicaciones de la fibrosis hepática obligan en ocasiones a realizar trasplante de hígado. Las terapias futuras se orientarán a mecanismos aberrantes de señales celulares, como se observa en la nefropatía poliquística autosómica dominante.

## NEFRONOPTISIS

**Aspectos genéticos y patogenia.** La nefronoptisis (*nephronophthisis, NPHP*) es la causa genética más común de ESRD en niños y adolescentes. Se han identificado cinco mutaciones genéticas diferentes con mecanismos recessivos autosómicos (cuadro 278-1). No se han dilucidado sus funciones exactas, pero los productos proteínicos defectuosos llamados nefroquistas y inversina (semejantes a las poliquistinas y la fibroquistina) se localizan en el cilio primario y el cuerpo basal vecino de las células epiteliales renales. La NPHP se clasifica en infantil, juvenil y de la adolescencia basada en la edad de inicio de la insuficiencia terminal. En la forma juvenil, que es la más común, hay reducción de los riñones y en el estudio histopatológico se identifica atrofia tubular, engrosamiento de las membranas báslas de los túbulos, fibrosis intersticial difusa y quistes microscópicos en la médula renal. En la forma infantil, los riñones son grandes y su imagen histológica es semejante a la de la forma juvenil, excepto en que los quistes medulares son más notables y aparecen en fecha más temprana.

**Signos clínicos.** En la forma juvenil de la NPHP, de modo típico, los signos aparecen después del año de vida. Los trastornos de la función tubular originan pérdida de sodio y concentración y acidificación deficientes de la orina. El trastorno inicial puede incluir poliuria, polidipsia, depleción volumétrica o acidosis sistémica. La insuficiencia renal progresiva ocasiona retraso del crecimiento, anemia y síntomas de uremia. En promedio, la ESRD aparece a los cinco años en la forma infantil, a los 13 años en la forma juvenil y a los 19 años en la forma de la adolescencia. Incluso 15% de personas con la forma juvenil de NPHP tienen manifestaciones extrarrrenales (cuadro 278-1), muy a menudo retinitis pigmentaria (síndrome de Senior-Loken). Otras anomalías comprenden ceguera (por amaurosis), apraxia del tercer par craneal (oculomotor), ataxia cerebelosa, retraso mental, fibrosis hepática y defectos del tabique interventricular. En algunos casos de NPHP infantil se identifica *situs inversus*, congruente con la mutación en *INVS*, gen de máxima importancia para la configuración del lado izquierdo en el embrión.

**Diagnóstico.** El médico debe pensar en la posibilidad de NPHP en individuos con el antecedente familiar de nefropatías, insuficiencia renal progresiva de inicio temprano y sedimento blando de orina, con mínima proteinuria. En la ecografía se identifican riñones pequeños e hiperecoicos en la forma juvenil de NPHP y grandes con quistes en la forma infantil.

## 0 NEFRONOPTISIS

No existe tratamiento específico alguno para evitar la pérdida de la función renal en la NPHP. Se necesita reponer sodio y agua en individuos con pérdida de sodio y poliuria. El tratamiento debe incluir soluciones de bicarbonato o citrato de sodio contra la acidosis; control del hiperparatiroidismo secundario, eritropoyetina contra la anemia y el comienzo oportuno de la diálisis y el trasplante.

## NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR

**WFM CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La nefropatía quística medular (*medullary Hrcl, cystic kidney disease*, MCKD) por lo común aparece en adultos jóvenes. Se han **PSC** detectado dos loci genéticos, ambos con transmisión autosómica dominante (cuadro 278-1). Se ha identificado el sitio cartográfico del locus de la *MCKD1* en el cromosoma 1q21. En *MCKD2* se han detectado las mutaciones del gen de uromodulina (*UMOD*) que codifica la mucoproteína de Tamm-Horsfall, en el cromosoma 16p12.

**Cuadro clínico.** A semejanza de la NPHP, los individuos con MCKD tienen atrofia renal con fibrosis intersticial difusa, quistes circunscritos a la médula renal, pérdida de sodio y poliuria. La enfermedad comienza en fecha más tardía que en el caso de la NPHP y en consecuencia no hay retraso del crecimiento, la pérdida de sodio es menos intensa y la ESRD surge más tarde, entre los 20 y los 60 años. No se identifican manifestaciones extrarrenales de MCKD1. Muchas personas con MCKD2 y nefropatía hiperuricémica juvenil de tipo familiar y vinculada a ella genéticamente, también muestran hiperuricemia grave y gota de comienzo temprano.

**Diagnóstico.** El médico debe pensar en MCKD en adultos jóvenes cuyo cuadro inicial incluye antecedentes familiares que sugieren alguna nefropatía con mecanismo dominante de herencia, insuficiencia renal progresiva, signos "blandos" en el análisis de orina con escasa o nula proteinuria y riñones pequeños y densos con quistes en la médula en la ecografía o la tomografía computadoraizada. La presencia de hiperuricemia y gota son otros signos que orientan hacia el diagnóstico de MCKD2; la existencia de esta última se confirma por análisis de mutación del gen uromodulina (*UMOD*).

## 0 NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR

No existe un tratamiento específico contra la MCKD. El allopurinol está indicado en enfermos con gota y su uso tiene algún sentido en sujetos con hiperuricemia presintomática, aunque no hay pruebas de que evite la insuficiencia renal progresiva en la MCKD2. Al parecer los resultados de la diálisis y el trasplante son favorables.

## ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis*, TS) es una enfermedad autosómica dominante que afecta a una de cada 6 000 personas. Es consecuencia de mutaciones inactivadoras en el gen *TSC1* que codifica la tuberina o en el gen *TSC2* que codifica la hamartina (cuadro 278-1). Las dos proteínas forman un complejo que, según los expertos, regula en forma negativa el ciclo celular. La presencia de la mutación en cualquiera de ellas origina proliferación incontrolable en numerosos tejidos como piel, sistema nervioso central (SNC), corazón, esqueleto y riñones. Los hamartomas en SNC originan a veces convulsiones, retraso mental y autismo. La expresividad de la enfermedad es muy variable, pero los riñones muestran afectación en 80% de los pacientes. La TS renal aparece en tres formas: quistes, angiomiolipomas y carcinoma de células renales. Los quistes por lo común son asintomáticos y no se identifican en los estudios imagenológicos hasta la vida adulta. Pueden ser grandes y numerosos y culminar en ocasiones en ESRD y originar una situación clínica que pudiera ser confundida con ADPKD, en particular si son escasas las demás manifestaciones sistémicas de TS. Los angiomiolipomas son las anomalías renales más comunes, afectan a ambos órganos, suelen ser múltiples y a menudo asintomáticas. La hemorragia espontánea puede originar dolor del flanco, náusea y vómito, hematuria e incluso hemorragia retroperitoneal que puede ser fatal. Las lesiones grandes de más de 4 cm de diámetro a menudo originan dolor y hemorragia y a veces obligan a extirparlas quirúrgicamente. Según señalamientos, los carcinomas multicéntricos de células renales aparecen con mayor frecuencia en casos de esclerosis tuberosa. Es importante someter a análisis a los individuos con TS, para evaluar el ataque renal desde el diagnóstico inicial, con ecografía o CT. Las personas con quistes o angiomiolipomas necesitan estudios imagenológicos para identificar la aparición de un carcinoma de células renales.

## ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno raro dominante autosómico que se caracteriza por angiogénesis anormal con tumores benignos y malignos que afectan múltiples tejidos. Se hereda en la forma de una mutación de un alelo del gen oncosupresor *VHL*. La mutación somática del alelo normal ocasiona angiomas retinianos, hemangioblastomas de SNC, feocromocitomas y quistes multicéntricos de células claras, hemangiomas y adenomas del riñón. Los riñones muestran afectación en 75% de los pacientes y en la mitad de ellos aparecen carcinomas de células claras en los quistes renales. Se sabe que 10% de los pacientes tienen como síntomas iniciales los del carcinoma de células claras. Hay que destacar que las mutaciones de *VHL* también explican 60% de los carcinomas espontáneos de células claras del riñón. El diagnóstico de carcinomas de células renales en la enfermedad de VHL se hace en promedio a los 44 años de edad, en tanto que 70% de los individuos que alcanzan los 60 años terminarán por mostrar carcinoma renal. El gran riesgo de que surja carcinoma de células renales obliga a la vigilancia periódica (por lo común cada año en adultos), por medio de CT o MRI. El tamizaje sistemático y la conciencia de la evolución natural de las lesiones han permitido contar con estrategias en las que se conservan los riñones, en el tratamiento de la enfermedad. Los tumores que tienen menos de 3 cm de diámetro necesitan vigilancia cuidadosa orientada a su crecimiento, en tanto que está indicada la nefrectomía parcial en los que rebasan tal cifra, en caso de no haber metástasis. Las estrategias no quirúrgicas en las que se conserva el riñón, que incluyen la ablación percutánea por radiofrecuencia y la embolización arterial selectiva, han sido promisorias en estudios hechos por corto tiempo.

## RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

**Signos patológicos y Clínicos.** El riñón esponjoso medular (*medullary sponge kidney*, MSK) es un cuadro benigno y común de causa desconocida, que se caracteriza por ectasia de los conductos colectores papilares de uno o ambos órganos. La estasis urinaria en los conductos dilatados, la hipocitraturia y a veces la acidosis tubular renal distal (*distal renal tubular acidosis*, dRTA) incompleta contribuyen a la formación de pequeños cálculos que contienen calcio. Muchos casos son asintomáticos o se identifican durante el estudio de la hematuria asintomática. El cuadro inicial en sujetos sintomáticos se observa en la vida adulta joven e incluye cólicos renales y la expulsión de cálculos o infecciones repetitivas de vías urinarias; sin embargo, el MSK puede causar hematuria y nefrolitiasis en niños. Muchos casos son esporádicos, aunque en raras ocasiones se ha identificado MSK junto con otras anomalías congénitas de vías urinarias y con ectasia y fibrosis congénitas del conducto hepático (enfermedad de Caroli).

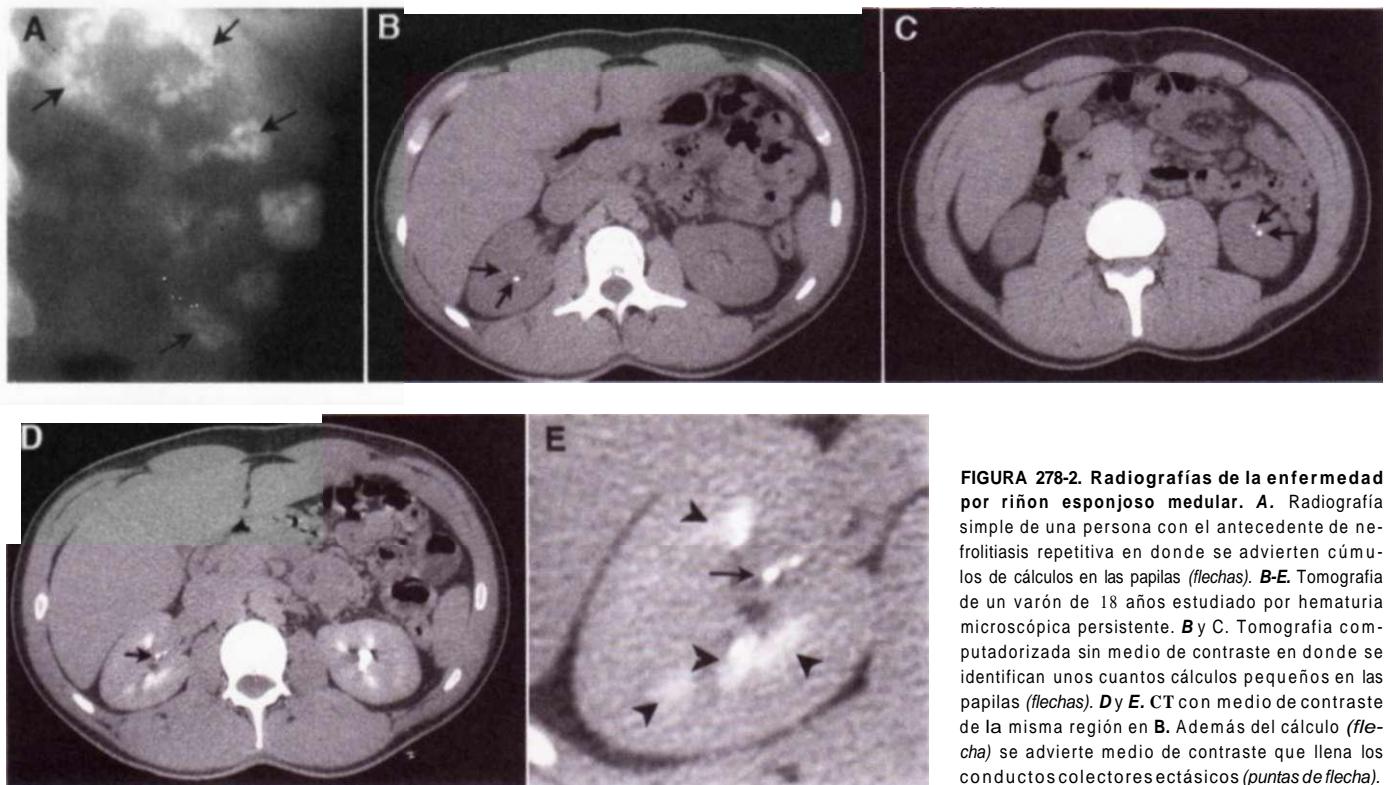
**Diagnóstico.** En individuos con nefrolitiasis, de modo característico, el MSK asume la forma de papillas hiperdensas con cúmulos de cálculos pequeños en la ecografía renal o en las radiografías de abdomen (fig. 278-2). En la urografía intravenosa se detectan los clásicos signos de "brocha de pintura" de MSK que representan los conductos colectores con estasis. Sin embargo, tal método ha sido sustituido en muchas unidades de radiología por CT helicoidal de alta resolución y con medio de contraste, con reconstrucción digital (fig. 278-2).

## 0 RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

No se necesita tratamiento alguno en sujetos asintomáticos, salvo conservar una ingesta abundante de líquidos para disminuir el riesgo de nefrolitiasis. La formación repetitiva de cálculos debe obligar a una evaluación metabólica y a tratar al sujeto como se haría en cualquier situación calculógena (cap. 281). En pacientes con hipocitraturia y acidosis tubular renal distal incompleta, la administración de citrato de potasio evita que se formen nuevos cálculos. Hay que tratar inmediatamente las infecciones de vías urinarias.

## TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DEL SODIO, POTASIO Y MAGNESIO (SIN HIPERTENSIÓN)

Las formas hereditarias de alcalosis metabólica hipoclorémica y de hipopotasiemia sin hipertensión se deben a mutaciones genéticas de diversos transportadores y conductos iónicos de la porción ascendente gruesa (*thick ascending limb*, TAL) del asa de Henle y del túbulo contorneado distal (*distal convoluted tubule*, DCT) (cuadro 278-2 y fig. 278-3). En 1962 Bartter *et al.* describieron los casos de dos enfermos afroestadounidenses con un síndrome de alcalosis metabólica, hipovolemia, hipostenuria y retraso del crecimiento, vinculado con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hiperaldosteronismo y presión arterial normal. Más tarde, Gitelman *et al.* identificaron un síndrome similar pero menos grave acompañado de hipomagnesemia intensa, por pérdida de magnesio en orina y que iniciaba a finales de la niñez y en la adolescencia. Se



**FIGURA 278-2. Radiografías de la enfermedad por riñón esponjoso medular.** A. Radiografía simple de una persona con el antecedente de nefrolitiasis repetitiva en donde se advierten cúmulos de cálculos en las papilas (flechas). B-E. Tomografía de un varón de 18 años estudiado por hematuria microscópica persistente. B y C. Tomografía computadora sin medio de contraste en donde se identifican unos cuantos cálculos pequeños en las papilas (flechas). D y E. CT con medio de contraste de la misma región en B. Además del cálculo (flecha) se advierte medio de contraste que llena los conductos colectores reseptacósticos (puntas de flecha).

sabe que ambos trastornos aparecen de manera esporádica o por mutaciones genéticamente heterogéneas de tipo recesivo autosómico con pérdida de la función, que originan una tubulopatía con pérdida de sodio.

#### SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITELMAN

**Aspectos genéticos y patogenia.** El síndrome de Bartter puede ser consecuencia de mutaciones que afectan cualesquiera de las cuatro proteínas de transporte iónico en la porción ascendente gruesa del asa de Henle (TAL). Las proteínas afectadas comprenden la NKCC2 (tipo 1), cotransportadora de sodio-potasio-cloruro sensible a diuréticos en el asa apical y ROMK de conducto de potasio apical (tipo 2) y el conducto basolateral de cloruro CIC-Kb (tipo 3). La variante de Bartter tipo 4 es consecuencia de mutaciones en la barttina, subunidad esencial de CIC-Ka y CIC-Kb que permite el transporte de los conductos de cloruro hacia la superficie celular. La barttina se expresa también en el oído interno lo cual explica la sordera que aparece con la variante de tipo 4 del síndrome de Bartter. Los transportadores de TAL actúan en forma integrada para conservar la diferencia de potencial eléctrico y el gradiente de sodio entre el interior (luz) y la célula (fig. 278-3). La pérdida del potencial de transporte eléctrico positivo en el interior que normalmente impulsa la resorción paracelular de sodio, calcio y magnesio, originando pérdida de NaCl, hipocalciuria y hipomagnesemia leve. Como cabe esperar, el síndrome clínico simula un estado inducido por la ingestión crónica de un diurético con acción en el asa de Henle.

El síndrome de Gitelman nace de mutaciones en el cotransportador de cloruro de sodio (*Na-Cl co-transporter, NCCT*) sensible a tiazida, en la porción distal del túbulo colector. Los defectos en el NCCT en este síndrome entorpecen la resorción de sodio y cloruro en la porción distal del túbulo (fig. 278-3) y con ello, se asemejan a los efectos de los diuréticos tiazídicos. No se ha precisado la forma en que este defecto culmina en pérdida intensa de magnesio. En algunos pacientes con mutaciones dominantes autosómicas de ganancia de función, en el receptor sensible al calcio extracelular (*calcium-sensing receptor, CaSR*) se ha descrito un fenotipo similar a Bartter (tipo 5) que también incluye hipocalciemia. La activación no regulada de tal receptor acoplado a la proteína G inhibe la resorción de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle.

En los síndromes de Bartter y Gitelman, la hipovolemia por disminución de la resorción de sodio y cloruro en TAL o en DCT activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (*renin-angiotensin-aldosterone system, RAS*). El hiperaldosteronismo que surge en estos casos, junto con el incremento del flujo distal y la llegada de sodio, hace que aumente la resorción de dicho mineral en los túbulos colectores, a través del conducto de sodio en epitelio (*epithelial sodium channel, ENaC*); ello intensifica la secreción de iones de potasio y de hidrógeno y origina hipopotasemia y acidosis metabólica. Como aspecto adi-

cional, en el síndrome de Bartter la activación de RAS hace que aumenten los niveles de ciclooxygenasa 2 (COX-2) con producción extraordinaria de prostaglandinas renales (PGF<sub>2</sub>), lo cual exacerba la poliuria y las anomalías de electrolitos.

**Signos Clínicos • SÍNDROME DE BARTTER.** Este síndrome es un trastorno raro que aparece en el periodo neonatal o la niñez temprana, e incluye poliuria, polidipsia, apetencia por cloruro de sodio y retraso del crecimiento. La presión arterial es normal o baja. Entre las anomalías metabólicas están hipopotasemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, disminución en la capacidad de concentración y dilución de orina, hipercalciuria con nefrocalcinosis, hipomagnesemia leve y mayor excreción de prostaglandinas por orina. El síndrome de hiperprostaglandina F<sub>2</sub> es una forma particularmente grave del síndrome de Bartter en donde los neonatos presentan intensa depresión volumétrica y retraso del crecimiento, así como fiebre, vómito y diarrea por la producción excesiva de PGF<sub>2</sub>. En el periodo prenatal, la poliuria fetal puede ocasionar polihidramnios materno y parto prematuro. En casos en los que hay mutaciones del gen de barttina se observa sordera neurosensorial. Los individuos con la forma grave del síndrome de Bartter que viven después de la niñez temprana pueden presentar insuficiencia renal crónica por nefrocalcinosis o por atrofia tubular y fibrosis intersticial, por hipopotasemia persistente intensa. Los individuos con síndrome de Bartter de tipo 3 tienen un fenotipo en un punto intermedio entre los síndromes de Bartter y Gitelman, compatible con mutación del conducto de cloruro CIC-Kb en TAL y DCT, con conservación del conducto de cloruro CIC-Ka en TAL. Esta enfermedad afecta predominantemente a sujetos afroestadounidenses y se asemeja mucho al síndrome clásico descrito por Bartter. Suele comenzar a finales de la niñez, los pacientes tienen nefrocalcinosis leve o no la tienen y la excreción de prostaglandinas es normal.

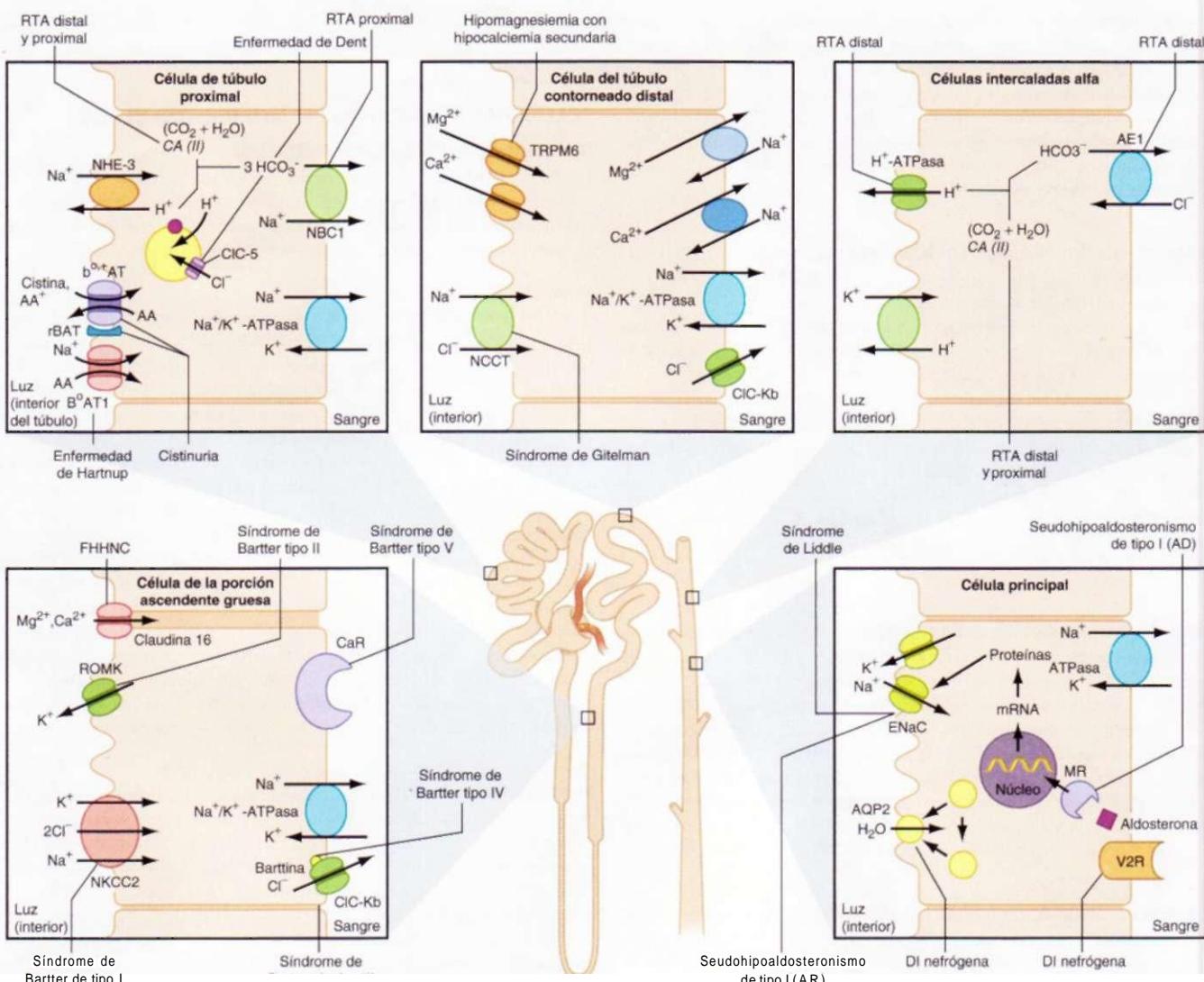
**SÍNDROME DE GITELMAN.** Este síndrome es más frecuente que el de Bartter y sigue una evolución clínica por lo común menos intensa y aparece inicialmente en etapas ulteriores. Se caracteriza por hipocalciuria, hipomagnesemia profunda y síntomas y signos musculares intensos que incluyen fatiga, debilidad, espasmo carpopedal, calambres y tetania. En el síndrome de Gitelman de manera típica no se observa producción excesiva de prostaglandina.

**Diagnóstico.** La hipopotasemia y la alcalosis metabólica hipoclorémica sin hipertensión a menudo provienen de vómito o abuso de diurético "subrepticio" y no del síndrome de Bartter o Gitelman. A diferencia de las tubulopatías con pérdida de cloruro de sodio, los niveles de cloruro en orina son muy pequeños o no detectables en individuos que muestran vómito subrepticio. Se puede descartar el abuso de diuréticos al someter la orina a métodos para

**TRASTORNOS TUBULARES HEREDITARIOS**

Enfermedad (OMIM)	Mecanismo de herencia	Locus	Gen	Proteína	Anormalidades en riñones	Anormalidades i extrarrenales
Síndrome de Bartter Tipo 1 (601678)	AR	15q15	SLC12A1	NKCC2	Pérdida de sodio; hipopotasemia	
Tipo 2 (241200)	AR	11q24	KCNJ1	ROMK	Pérdida de sodio; hipopotasemia	
Tipo 3 (607364)	AR	1p36	CICNKb	CLCNKB	Pérdida de sodio; hipopotasemia	
Tipo 4 (602023)	AR	1p31	BSND	Barttina	Pérdida de sodio; hipopotasemia	Sordera neurosensorial
Tipo 5 (601199)	AD	3q13	CASR	CASR	Pérdida de sodio; hipopotasemia	
Síndrome de Gitelman (263800)	AR	16q13	SLC12A3	NCCT	Pérdida de sodio; hipopotasemia; hipomagnesemia	
Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 (264350,177735)	AR	16p13	SCNN1B	Subunidades alfa, beta o gamma de ENaC	Hiperpotasemia y pérdida de sodio	Incremento de secreciones y de infección en pulmones
	AD	16p13 12p13 4q31	SCNN1G SCNN1A NR3C2	Receptor de mineralocorti- coïdes (tipo 1)	Hiperpotasemia y pérdida de sodio	
Hipomagnesemia primaria (FHHNC, 248250)	AR	3q27	CLDN16	Claudina 16 (Paracelina 1)	Hipomagnesemia;	
Hipomagnesemia con hipocalciemia secundaria (602014)	AR	9q22	TRPM6	TRPM6	nefrocalcincosis Hipomagnesemia; hipocalciemia	
Pérdida de magnesio por riñón (154020)	AD	I1q23	FXYD2	FXYD2	Hipomagnesemia; hipocalciuria	
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (601199)	AD	3ql3	CASR	CASR	Hipocalciemia; hipercalcioria; hipomagnesemia	
Síndrome de Liddle (177200)	AD	16p13	SCNN1B	Subunidades beta y gamma de ENaC	Hipertensión; hipopota- siemia; alcalosis	
Seudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon, 145260)	AD	12p13	WNK1	WNK1	Hipertensión;	
		I7q21	Wnk4	WNK4	hiperpotasiemia	
Diabetes insípida nefrógena de tipo 1 (304800)	XL	Xq28	AVPR2	AVPR2	Defecto de concentración de riñones	
Diabetes insípida nefrógena de tipo 2 (125800)	AR, AD	12q13	AQP2	AQP2	Defecto de concentración de riñones	
Síndrome nefrógeno de antidiuresis inapropiada (300539)	XL	Xq28	AVPR2	AVPR2	Hiponatriemias	
Acidosis tubular renal distal (267300,602722,259730, 179800)	AR	2cenq13	ATP6B1	H-ATPasa (B1)	Acidosis metabólica	Sordera neurosensorial I (solamente defecto B1); retraso del crecimiento
		7q33	ATP6A4	H-ATPasa (c<4)	hiperclorémica; nefrocalcincosis	
	AR	8q22	CA2	CA2	RIA proximal y distal	
	AD	17q21	SLC4A1	AE1	RIA distal	
Acidosis tubular renal proximal (604278)	AR	4q21	SLC4A4	NBC-1	Acidosis metabólica hiperclorémica moderada	Glaucoma; queratopatía en banda
	AR	2pl6 19ql3	SLC3A1 SLC7A9	rBAT b <sup>+</sup> ;AT	Cálculos de cistina; aminoaciduria dibásica	
Cistinuria (220100)		5p15	SLC6A19	B <sup>+</sup> AT1	Aminoaciduria neutra	
Enfermedad de Hartnup (234500)	XL					Erupciones, dermatitis, ataxia; demencia
Enfermedad de Dent (300009)	AR	Xpll	CLCN5	CLCS	Disfunción tubular proximal; nefrocalcincosis	Osteomalacia; raquitismo
	AR					
Glucosuria renal (233100)		16pl1	SLC5A2	SGLT2	Glucosuria	
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (HHRH, 241530)	AR	9q34	SLC34A3	Cotransportador de sodio-fosfato	Hipofosfatemia; hipercalciuria	Raquitismo
Raquitismo de tipo I dependiente de vitamina D (VDDR I, 264700)		12q14	CYP27B1	25-vitamina D3-l-ct- hidroxilasa	Hipocalciuria	Raquitismo

**Nota:** OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; AD, autosómico dominante; AR, AR, sin lisina (K) (with no lysine [K]); AVPR2, receptor 2 de arginina vasopresina; XL, herencia ligada al X; NKCC2, cotransportador de Na-K-Cl; ROMK, (arginine vasopressin receptor 2); CA2, anhidrasa carbónica II (carbonic anhydrase II); AE I, conducto de potasio en la porción externa de la médula renal (renal outer medullary intercambiador aniónico 1 (anion exchanger 1)); NBC, cotransportador de bicarbonato de potasio channel); CLCNkb, conducto de cloruro K<sup>+</sup>; CASR, receptor sensible al calcio; sodio; rBAT, glucoproteína para transporte de aminoácidos básicos en riñón (renal basic NCT), cotransportador de Na-Cl sensible a diuréticos; ENaC, conducto de sodio epitelial amino acid transport glycoprotein); AT1, transportador de aminoácidos; CLCS, conducto 5 de sensible a amilorida; FHHNC, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcincosis; cloruro (chloridechannel 5); SGLT2, cotransportador de sodio/glucosa. TRPM6, conducto catiónico de potencial, de receptor transitorio, subfamilia M, miembro



**FIGURA 278-3. Esquema de conductos (canales), transportadores y enzimas, en relación con tubulopatías renales hereditarias. AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; DI, diabetes insípida; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, conducto de potasio en la porción externa de la médula renal; CIC-Kb, conducto de cloruro Kb; CaR, receptor 1 sensible al calcio; FHHNC, hipomagnesemia familiar con hipercaliuria y nefrocalcinos; NCCT, cotransportador de Na-Cl sensible a tiazídicos; ENaC, conducto de sodio del epitelio, sensible a amilorida;**

TRPM6, conducto de catión de potencial receptor transitorio, subfamilia M, miembro 6; WNK, sin lisina (K); V2R, receptor 2 de arginina vasopresina; MR, receptor de mineralocorticoïdes; RTA, acidosis tubular renal; CA2, anhidrasa carbónica II; AE1, intercambiador aniónico 1; NBC1, cotransportador 1 de bicarbonato de sodio; rBAT, glucoproteína de transporte de aminoácidos básicos en riñones; ATI, transportador 1 de aminoácidos; CLC5, conducto 5 de cloruro; AA, aminoácidos; AA<sup>+</sup>, aminoácidos básicos.

identificar fármacos. El síndrome de Gitelman se diferencia de muchas formas del síndrome de Bartter por la presencia de hipomagnesemia e hipocalciuria intensas.

## Q SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITEMAN

En ambos síndromes se necesita la administración permanente de suplementos de potasio y magnesio y la ingesta irrestricta de cloruro de sodio. Se necesitan a veces dosis altas de espironolactona o amilorida para combatir la hipopotasemia, la alcalosis y la pérdida de magnesio. Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*) disminuyen la poliuria y la pérdida de sodio en el síndrome de Bartter, pero son ineficaces en el síndrome de Gitelman. Pueden salvar la vida en el síndrome de hiperprostaglandina E. Los inhibidores de la COX2 son eficaces y su uso está justificado, porque pueden surgir complicaciones del aparato gastrointestinal con el empleo duradero de dosis altas de los NSAID. En el síndrome de Gitelman, la reposición de magnesio es esencial para corregir la hipopotasemia y controlar la debilidad muscular, la tetanía y la alcalosis metabólica; sin embargo, puede ser difícil su empleo en individuos que pierden grandes cantidades de magnesio.

## SEUDOHIPOAldosterONISMO DE TIPO I

Las manifestaciones iniciales de los individuos con esta enfermedad incluyen pérdida intensa de cloruro de sodio por riñones e hipertotasemia. Los signos se asemejan a los de la deficiencia de mineralocorticoïdes, pero hay incremento de la actividad de renina plasmática y del nivel de aldosterona. El

metabolismo defectuoso de cloruro de sodio es resultado de las mutaciones recesivas autosómicas con pérdida de función de las subunidades alfa, beta o gamma del ENaC o las mutaciones autosómicas de un alelo del receptor de mineralocorticoïdes (cuadro 278-2 y fig. 278-3). La forma autosómica recesiva es un trastorno que afecta múltiples órganos y sistemas con un fenotipo grave y que a menudo se manifiesta en el periodo neonatal por la pérdida de cloruro de sodio por riñones, vómito, hiponatriemia, hipertotasemia, acidosis y retraso del crecimiento. La menor actividad de conductos iónicos en la piel y los pulmones origina pérdida excesiva de sodio y cloruro en el sudor, exceso de líquido en vías respiratorias y propensión a la aparición de infecciones en la porción inferior de dichas vías, que simula la fibrosis quística. A diferencia de ello, la forma autosómica dominante del seudohipoaldosteronismo de tipo I sigue una evolución más benigna, que se limita predominantemente a la pérdida de cloruro de sodio por riñones y a la hipertotasemia. La reposición intensiva con cloruro de sodio y el tratamiento de la hipertotasemia permiten a veces que la persona viva y llegue a la vida adulta y los síntomas disminuyan de intensidad con el paso del tiempo, particularmente en la forma dominante. En esta última se logra beneficio adicional con la fludrocortisona o la carbenoxolona en altas dosis, al incrementar la actividad intracelular de mineralocorticoïdes y restaurar en forma parcial el defecto funcional en el receptor mutante.

## TRASTORNOS CON PÉRDIDA DE MAGNESIO

Además del síndrome de Gitelman se conocen algunos trastornos hereditarios que producen pérdida de magnesio por orina (cuadro 278-2 y fig. 278-3).

Incluyen la hipomagnesemia familiar autosómica recesiva con hipercaliuria y nefrocalcinosis (*familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*, FHHNC); la hipomagnesemia autosómica recesiva con hipocalciemia secundaria (*hypomagnesemia with secondary hypocalcemia*, HSH), la hipomagnesemia autosómica dominante y el hipoparatiroidismo dominante autosómico (cap. 347). Algunos signos clínicos comunes son el comienzo temprano de espasmos, tetania y convulsiones así como perturbaciones coexistentes secundarias en la homeostasis del calcio.

**Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis.** LaFHHNC (conocida también como hipomagnesemia primaria) es el primer ejemplo de un trastorno atribuible a una proteína con defectos y deficiencias, que interviene en el transporte de iones paracelulares. La *CLDCN16* codifica la claudina 16 (conocida antes como paracelina 1), miembro de la familia de proteínas de claudina que intervienen en la formación de las uniones herméticas. La claudina 16 se expresa en TAL del asa de Henle y en DCT. Se piensa que es componente esencial de la vía paracelular de magnesio y calcio y en menor extensión, para la resorción en TAL. Las manifestaciones clínicas comienzan en la lactancia y comprenden hipomagnesemia refractaria a los suplementos ingeribles, hipercaliuria y nefrocalcinosis. Se han observado también infecciones recurrentes de vías urinarias y nefrolitiasis y algunos enfermos presentan defectos oculares como calcificaciones de córnea y coriorretinitis.

**Hipomagnesemia con hipocalciemia secundaria.** La hipomagnesemia en la HSH es consecuencia de un defecto en el conducto de TRPM6, miembro de la familia de proteínas del potencial del receptor transitorio (*transient receptor potential*, TRP) que intervienen en el transporte de cationes. La TRPM6 se expresa en los epitelios intestinales y túbulos renales y se cree que media el transporte transepitelial de magnesio. El cuadro inicial incluye síntomas atribuibles a la hipomagnesemia, con deficiencia secundaria de la función paratiroida e hipocalciemia. Desde la lactancia se observan convulsiones y espasmos musculares. Para que se restauren los niveles de magnesio y calcio se necesitan suplementos ingeribles de magnesio en dosis elevadas.

**Otros trastornos hipomagnesémicos hereditarios.** Las mutaciones de la subunidad gamma de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa)-sodio-potasio pueden originar una forma autosómica dominante de hipomagnesemia. Las mutaciones activadoras de CaSR en el hipoparatiroidismo dominante autosómico se manifiestan predominantemente en la forma de hipocalciemia, pero se ha señalado la aparición de hipomagnesemia en la mitad de los enfermos.

## TRASTORNOS TUBULARES HEREDITARIOS QUE OCASIONAN HIPERTENSIÓN POR RETENCIÓN DE SODIO

### SÍNDROME DE LIOOLE

Este síndrome simula un estado de exceso de aldosterona, por la presencia de hipertensión temprana y grave, acompañada a menudo de hipopotasemia y alcalosis metabólica, pero la concentración plasmática de aldosterona y renina es baja. El trastorno aparece por la resorción no regulada de sodio por el ENaC hiperactivo en el conducto colector cortical (fig. 278-3). Las mutaciones por delección del dominio intracelular de las subunidades beta o gamma del ENaC (cuadro 278-2) impiden que haya reciclado desde la membrana apical, aunado a la imposibilidad de que disminuya el número de conductos a pesar de la elevada concentración de sodio intracelular. La mayor secreción de iones de potasio e hidrógeno sigue el potencial eléctrico negativo en el interior (en la luz), que es consecuencia de la resorción de sodio independiente de la de cloruro. La amilorida o el triamtereno bloquea el ENaC y en combinación con la restricción de cloruro de sodio, constituyen un tratamiento eficaz contra la hipertensión y la hipopotasemia.

### HIPERTENSIÓN HIPERPOTASIÉMICA FAMILIAR

#### (SEUDOHIPERALDOSTERONISMO DE TIPO II; SÍNDROME DE GORDON)

La hipertensión hiperpotasiémica familiar (*familial hyperkalemic hypertension*, FHHt) es una enfermedad rara autosómica dominante que se manifiesta en la adolescencia o comienzos de la vida adulta por hipertensión hiporenínica que reacciona a tiazídicos, hiperpotasemia y acidosis metabólica con función renal normal. En algunas familias se han identificado mutaciones en la cinasas 1 y 4 de WNK que ocasionan una mayor actividad del cotransportador del cloruro de sodio sensible a tiazídicos, NCCT. Lo anterior origina hipertensión, por una mayor resorción de cloruro de sodio en DCT y por la

disminución en la secreción distal de iones de potasio e hidrógeno, todo lo cual se puede corregir con diuréticos tiazídicos.

## TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE AGUA

### DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA HEREDITARIA

La diabetes insípida nefrógena (*nephrogenic diabetes insipidus*, NDI) hereditaria es una enfermedad monogénica rara que suele aparecer en la lactancia con poliuria grave resistente a vasopresina, deshidratación, retraso del crecimiento y dilución de orina a pesar de la presencia de hipernatriemia.

**Aspectos genéticos y patogenia.** La resorción de agua estimulada por vasopresina [hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH)]-en el conducto colector es mediada por el receptor de vasopresina de tipo 2 (V2R) en la superficie basal de las células principales. La activación de la vía de adenil ciclase-cAMP fosforila los conductos de agua de acuaporina 2 (*aquaporin-2*, AQP2) vinculada con vesículas y estimula su inserción en la membrana plasmática apical. El agua penetra en las células desde el interior del túbulo y para ello se vale de AQP2 y sale siguiendo un gradiente osmótico para pasar a la médula hipertónica y los vasos rectos, valiéndose de los conductos AQP3/4 básales (fig. 278-3). Las mutaciones de V2R ligadas a X explican, en promedio, 90% de los casos de NDI, de modo que disminuye la expresión del receptor en la superficie celular. Los demás casos provienen de mutaciones recesivas o dominantes autosómicas de AQP2 que originan que los conductos de agua queden retenidos dentro del citosol (cuadro 278-2). Las mutaciones anteriores tienen como consecuencia la imposibilidad de concentrar y conservar el agua, a pesar de que en el plasma haya concentraciones elevadas de vasopresina. La penetrancia es variable en las portadoras heterocigotas de NDI ligada a X y algunas poseen un defecto moderado de la concentración de orina.

**Signos clínicos.** La NDI en adultos suele ser adquirida a partir de situaciones y factores como hipercaliemia, administración de litio y obstrucción parcial crónica de vías urinarias; en cambio la NDI hereditaria de forma típica se manifiesta en la lactancia. A diferencia de otros síndromes poliúricos como los de Bartter y Gitelman, la conservación de electrolitos es normal y la hipernatriemia depende totalmente de la pérdida de agua. Episodios recurrentes de deshidratación e hipernatriemia pueden culminar en convulsiones y retraso mental. Por lo demás, la función de los riñones es normal, pero el gran flujo de orina que persiste por largo tiempo hace que los uréteres y la vejiga se dilaten y puedan ocasionar disfunción vesical y uropatía obstructiva.

**Diagnóstico.** El diagnóstico en lactantes y niños con la forma hereditaria de NDI por lo común se sustenta en los antecedentes familiares y el cuadro clínico inicial. Se confirma por la presencia de una concentración plasmática alta de vasopresina, en una situación en que hay poliuria y orina hipotónica; lo anterior puede ser especialmente útil en adultos con NDI parcial, para diferenciar el estado poliúrico de otras entidades como diabetes insípida central o polidipsia psicógena (cap. 334). Los estudios genéticos de identificación de mutaciones en *AVPR2* y *AQP2* se realizan en centros de investigación y habrá que realizarlos para identificar a los lactantes afectados, miembros de familias en riesgo de padecer NDI, para iniciar el tratamiento y evitar la deshidratación y sus consecuencias.

### DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA HEREDITARIA

En familias que se han percatado del problema, el diagnóstico y el tratamiento tempranos con ingesta abundante de agua ha permitido a muchos pacientes vivir hasta la vida adulta, con desarrollo mental y físico normales. La vasopresina exógena es ineficaz y dado que los pacientes excretan incluso 20 L de orina al día, es muy difícil conservar la ingesta adecuada de agua. Los diuréticos tiazídicos y la restricción de cloruro de sodio disminuyen la diuresis al inducir un estado de leve contracción volumétrica y con ello estimulan una mayor resorción proximal de líquido isotónico e inhiben la generación de agua libre. La combinación de tiazídicos-amilorida evitirá la hipopotasemia y la alcalosis inducida por dichos fármacos y la indometacina disminuirá todavía más la diuresis al inhibir la síntesis de prostaglandinas.

### SÍNDROME NEFRÓGENO DE ANTIDIURESES INAPROPIADA

En fecha reciente se describieron mutaciones activadoras en V2R en dos niños cuyo trastorno inicial fue irritabilidad y convulsiones, en los primeros tres meses de vida. Los datos de laboratorio fueron importantes porque

señalaron hiponatriemia con incremento excesivo de la osmolalidad de orina y niveles no detectables de vasopresina. El análisis genómico indicó mutaciones de aminoácido o de sentido equivocado de AVPR2 que originan la activación constitutiva de V2R y la resorción inapropiada de agua.

## ACIDOSIS TUBULAR RENAL HEREDITARIA

La acidosis metabólica sin diferencia aniónica (hiperclorémica) por pérdida de bicarbonato en la zona proximal del túbulo o una menor excreción de ácido neto en la zona distal puede ser un trastorno tubular primario (esporádico o hereditario) o secundario y adquirido por diversos trastornos (cap. 48). Se conocen tres formas de acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis, RTA*). Los tipos 1 y 2 pueden ser adquiridos o primarios, en tanto que la forma más común que es RTA de tipo 4, suele adquirirse junto con alguna disfunción renal moderada y se caracteriza por hipertotasemia.

### RTA DE TIPO 1 (DISTAL)

**Signos Clínicos y diagnóstico.** En RTA distal primaria (dRTA), los riñones son incapaces de acidificar la orina a un pH menor de 5.5, en presencia de acidosis metabólica sistémica o después de una carga acida, como resultado de una menor secreción de ion hidrógeno o de la resorción de bicarbonato en la porción distal de la nefrona. Otras características son hipertotasemia, hipocitraturia, hipercalcioruria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis o estos dos últimos trastornos de consumo. La acidosis crónica no tratada puede originar rachitis u osteomalacia. La herencia de dRTA primaria incluye forma autosómica dominante o recesiva con amplio espectro de expresión clínica. La dRTA autosómica recesiva muy a menudo aparece en la lactancia e incluye acidosis grave, retraso del crecimiento y del desarrollo y disminución de la función renal por nefrocalcinosis. Muchos sujetos con dRTA autosómica dominante y otros con la forma recesiva son asintomáticos y la RTA se identifica de manera accidental en la adolescencia o la vida adulta durante la búsqueda de cálculos renales. En ausencia de acidosis sistémica el diagnóstico de dRTA incompleta lo sugieren la hipocitraturia y la hipercalcioruria y puede ser confirmado porque la orina no se acidifica a un pH menor de 5.5 después una carga acida a base de cloruro de amonio o de calcio ingeridos.

**Aspectos genéticos y fisiopatología.** La dRTA primaria puede ser hereditaria o esporádica. En el sureste asiático y en zonas del mundo en que es grande la consanguinidad de los padres se han identificado algunos grupos familiares con dRTA hereditaria. La base celular del trastorno reside en la disfunción a nivel de las células intercaladas de tipo alfa del conducto colector cortical (fig. 278-3). Las mutaciones que afectan las subunidades de la bomba de protones H<sup>+</sup>-ATPasa en la superficie luminal entorpecen la secreción de ion hidrógeno, explican muchas formas de dRTA autosómica recesiva y suelen acompañarse de hipoacusia neurosensorial de inicio temprano (cuadro 278-2). La forma autosómica dominante es consecuencia de mutaciones de AE1, intercambiador de cloruro-bicarbonato que es la "compuerta" para la salida de bicarbonato a la sangre. El intercambio aniónico por AE1 muñiente es normal, pero, según se piensa, la orientación aberrante de AE1, de la membrana plasmática basal a la apical, origina pérdida de bicarbonato en la orina en vez de recuperarla. Las mutaciones bialélicas de AE1 pueden disminuir la actividad de transporte y explicar algunos casos de enfermedad recesiva, que se acompaña a veces de hipoacusia de comienzo tardío (cuadro 278-2). El síndrome de osteopetrosis, talla corta y retraso mental, que a veces se llama "enfermedad de encéfalo marmóreo" con dRTA, proviene de mutaciones en la anhidrasa carbónica II. La pérdida de potasio por orina y la concentración urinaria deficiente son características de dRTA, pero no se conocen los mecanismos exactos por los que surgen. El calcio es liberado desde el hueso en el proceso de amortiguamiento del ácido y ocasiona hipercalcioruria. La mayor absorción de citrato en la porción proximal explica la hipocitraturia y junto con la hipercalcioruria predispone a nefrocalcinosis y formación de cálculos de fosfato de calcio.

### • RTA DE TIPO 1 (DISTAL)

El inicio temprano de la reposición de álcalis en dosis que equivalgan a 1 a 3 mmol/kg de peso/día de bicarbonato en fracciones, por lo común corregirá la acidosis, la hipertotasemia y la hipocitraturia, conservará el crecimiento y evitará osteopatías en dRTA de comienzo temprano. En términos generales, el paciente tolera mejor el citrato que el bicarbonato de sodio y se puede administrar en la forma de una sal de potasio o de sodio, según la intensidad de la hipertotasemia. En sujetos cuyo trastorno inicial es detectado en fecha ulterior, que incluya cálculos renales, la ingesta de abundante líquido

y suficientes álcalis para recuperar el equilibrio acidobásico normal corrige la hipocitraturia y aminor la hipercalcioruria y con ello inhibe la formación de cálculos nuevos.

### RTA DE TIPO 2 (PROXIMAL)

La RTA proximal (pRTA) es resultado de la menor resorción de bicarbonato en la zona del túbulo proximal, sitio donde se recupera la mayor parte del bicarbonato filtrado (fig. 278-3). A menudo es consecuencia de diversas tubulopatías autoinmunitarias, farmacoinducidas, infiltrativas y de otro tipo (cap. 48) o consecuencia de lesión tubular en enfermedades hereditarias en que se acumulan los metabolitos endógenos y producen lesión tubular; entre los cuadros hereditarios mencionados están la enfermedad de Wilson, cistinosis, tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo I y el síndrome de Lowe. En dicha situación, la pRTA es sólo una de las diversas anomalías que constituyen el síndrome de Fanconi. Otros signos son hiperfosfaturia, hiperuricosuria, hipercalcioruria, aminoaciduria no selectiva y glucosuria. Además de la acidosis hipoclorémica, el rachitis u osteomalacia son los efectos predominantes del síndrome de Fanconi.

Una forma infantil rara de pRTA primaria en que hay pérdida aislada de bicarbonato en la zona proximal de los túbulos proviene de mutaciones homocigotas del intercambiador de sodio-bicarbonato basolateral del túbulo proximal, NBC1 (cuadro 278-2). Dicho intercambiador constituye el principal factor por el cual el bicarbonato regresa de las células del túbulo proximal a la sangre. Otras manifestaciones incluyen talla corta y retraso mental. Un fenotipo ocular que incluye glaucoma, cataratas y queratopatía en bandas en los dos ojos refleja la importancia de NBC1 para conservar el equilibrio hídrico normal y la claridad del cristalino.

Los sujetos con pRTA tienen acidosis metabólica grave y es difícil restaurar el balance acidobásico normal a pesar de la administración de grandes cantidades de alcalinos; lo anterior es consecuencia de que no cesa la pérdida de bicarbonato (excreción fraccionada >15%), hasta que el nivel sérico disminuye por debajo del nivel umbral o límite por lo común entre 15 y 17 mmol/L, momento en el cual el bicarbonato es resorbido totalmente y la orina es acidificada al máximo, con pH <5.5. Cuando la concentración de bicarbonato sérico aumenta por arriba del umbral, a base de administración de álcalis, reaparece la pérdida de bicarbonato y origina hipertotasemia al "inundar" la porción distal de la nefrona con un anión no absorbible.

### O RTA DE TIPO 2 (PROXIMAL)

El tratamiento de pRTA obliga a usar 5 a 15 mmol de bicarbonato/kg de peso/día junto con suplementos de potasio y vitamina D.

## OTROS TRASTORNOS MONOGÉNICOS DE LA FUNCIÓN TUBULAR PROXIMAL (Fig. 278-3)

### CISTINURIA

La cistinuria es una enfermedad autosómica que afecta el transporte de cistina y un aminoácido dibásico (ornitina, arginina y usina) en el túbulo proximal y en las células del epitelio intestinal. Su prevalencia es de 1:7 000 y representa una de las enfermedades hereditarias más comunes. La menor absorción tubular hace que aumenten las concentraciones de cistina, sustancia insoluble en el entorno ácido de los túbulos renales. Su intensidad clínica varía desde la cristaluria asintomática de cistina en portadores heterocigotos, hasta la expulsión frecuente de arenillas y cálculos de cistina, obstrucción ureteral, infecciones urinarias repetitivas e insuficiencia renal progresiva en los homocigotos. La enfermedad proviene de mutaciones de uno de dos genes, SLC3A1 y SLC7A9 (cuadro 278-2). El primer gen codifica rBAT, que es un transportador de alta afinidad, independiente del sodio, respecto a los aminoácidos dibásicos. El producto proteínico de SLC7A9, que es b<sup>0+</sup>AT es una subunidad catalítica que se asocia con rBAT para formar el transportador activo. El diagnóstico de cistinuria se corrobora por la positividad de los antecedentes familiares, la detección de cristales hexagonales de cistina en el análisis de orina y la excreción de dicho aminoácido en orina de 24 h, que rebasa los 400 mg (el nivel normal es menor de 30 mg/día). Es probable que en fecha próxima se pueda realizar con mayor frecuencia el análisis genético.

### B CISTINURIA

El elemento fundamental del tratamiento es la hidratación para que la diuresis sea de 2.5 L/día o más y así disminuir la concentración de cistina en orina a menos de

300 mg/L, junto con alcalización de la orina hasta obtener pH de 7.0 a 7.5, a base de citrato de potasio y restricción de sodio. La cistina es un dímero oxidado que se forma por la unión de dos residuos cisteínicos a través de un enlace de disulfuro entre los grupos -SH. Por tal razón, en los casos rebeldes los derivados tóxicos como la penicilamina y el captopril o la tiopronina pueden agregarse como quelantes de segunda línea para disociar la molécula de cistina y formar compuestos de disulfuro más solubles. A menudo se necesita la extracción de cálculos y métodos de drenaje de orina.

#### ENFERMEDAD DE HARTNUP

Esta enfermedad es un trastorno recesivo autosómico causada por un defecto en el transporte de aminoácidos neutros, en el aparato gastrointestinal y renal. Las manifestaciones clínicas principales son ataxia cerebelosa y lesiones cutáneas pelagiformes. Salvo la aminoaciduria, no hay afección de los riñones. El gen defectuoso *SLC6A19* codifica un transportador de aminoácidos neutro que depende de sodio y es independiente del cloruro y que se expresa predominantemente en el intestino y los túbulos renales (cuadro 278-2). Los aminoácidos como el triptófano que son retenidos en el interior del intestino son transformados en compuestos indólicos que son tóxicos para el sistema nervioso central (SNC). El metabolismo anormal del triptófano también origina deficiencia de niacina que es la causa de las manifestaciones cutáneas. Los síntomas son agravados por una dieta con poca proteína y aliviados con alimentos ricos en ella y suplementos de nicotinamida.

#### ENFERMEDAD DE DENT

Esta enfermedad y la nefrolitiasis recesiva ligada a X son formas poco comunes del síndrome de Fanconi y son causadas por mutaciones recesivas ligadas a X, del gen codificador *CLCN5*, conducto que pertenece a la familia de conductos de cloruro regulados por voltaje (cuadro 278-2). Los trastornos se caracterizan por comenzar en la niñez e incluyen proteinuria con sustancias de bajo peso molecular, hipercalciuria, nefrocalcinosi y nefrolitiasis. El raquitismo o la osteomalacia se observa en 30% de los pacientes y en la vida adulta suele surgir insuficiencia renal progresiva por fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis. El *CLCN5* conserva el gradiente eléctrico y el entorno ha sido establecido en los endosomas de células tubulares proximales por la ATPasa protónica, necesaria para la degradación de proteínas de bajo peso molecular que son filtradas normalmente por el glomérulo. Los defectos en *CLCN5* al parecer alteran tal proceso y originan disfunción de células tubulares.

#### [J] ENFERMEDAD DE DENT

El tratamiento se orienta a controlar la hipercalciuria por restricción de cloruro de sodio de los alimentos y la administración de diuréticos tiazídicos que facilitan la resorción de calcio. No se recomienda restringir el calcio alimenticio.

#### GLUCOSURIA RENAL

La glucosuria aislada en presencia de glucemia normal proviene de mutaciones de *SLC5A2*, gen que codifica el cotransportador SGLT2 de sodio-glucosa de alta capacidad, en la porción proximal del túbulos renal (cuadro 278-2). Las personas con este trastorno, por lo general son asintomáticas y no muestran otros signos de disfunción tubular proximal. Dependiendo de la intensidad del defecto puede disminuir el máximo de resorción tubular de glucosa con concentraciones normales de glucosa sanguínea y originar la

glucosuria que excede de 50 g/día. Los pacientes pueden tener poliuria por diuresis osmótica.

#### PÉRDIDA RENAL DE FOSFATO

La pérdida renal de fosfato, que culmina en hipofosfatemia y raquitismo u osteomalacia puede ser parte de un trastorno generalizado de la función tubular proximal como ocurre en el síndrome de Fanconi o un fenómeno aislado. La fosfaturia aislada proviene más a menudo de la inhibición de la resorción de fosfato en los túbulos renales por alguna otra hormona fosfatúrica (cap. 346). Una excepción sería el raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (*hereditary hypophosphatemia rickets with hypercalciuria, HHRH*), trastorno recesivo autosómico por mutaciones en *SLC34A3*, gen que codifica el cotransportador de sodio-fosfato en el túbulos proximal (cuadro 278-2). La deficiente resorción de fosfato hace que se pierda dicho mineral por riñones y origina retraso del crecimiento por raquitismo. La hipofosforemia estimula apropiadamente la 1-hidroxilación de la vitamina D, que intensifica la absorción de calcio por intestinos, suprime la secreción de hormona paratiroides (*parathyroid hormone, PTH*) y ocasionalmente hipercalciuria. Las concentraciones elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D permiten diferenciar HHRH, de causas hormonales de hiperosfaturia. El tratamiento se orienta a la repleción de fosfato.

#### RAQUITISMO QUE DEPENDE DE VITAMINA D

Este tipo de raquitismo aparece en dos formas que se manifiestan por hipocalciemia, hipofosfatemia, mayores niveles de PTH y las anomalías esqueléticas del raquitismo y la osteomalacia. En casos graves puede surgir tetania. El raquitismo de tipo I que depende de vitamina D es un trastorno autosómico recesivo consecuencia de mutaciones en *CYP27B1*, el gen que codifica 25(OH)D<sub>3</sub>-lcc-hidroxilasa, enzima del túbulos proximal que cataliza la hidroxilación y la activación de 25(OH)D<sub>3</sub> en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (cuadro 278-2). Se le puede tratar con dosis de reposición fisiológica de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. A diferencia de esto, el raquitismo de tipo II proviene de la resistencia del órgano terminal a la acción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> como consecuencia de mutaciones en el receptor de vitamina D (cap. 347).

#### LECTURAS ADICIONALES

- COLE DE, QUAMME GA: Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 11:1937, 2000  
DEVONALD MA, KARET FE: Renal epithelial traffic jams and one-way streets. *J Am Soc Nephrol* 15:1370, 2004  
GUAY-WOODFORD L: Other cystic kidney diseases, in *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2d ed, RJ Johnson and J Feehally (eds). New York, Saunders, 2003  
HART TC et al: Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *I Med Genet* 39:882, 2002  
JECK N et al: Salt handling in the distal nephron: Lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R782, 2005  
LAING CM et al: Renal tubular acidosis: Developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol* 37:1151, 2005  
SANDS JM, BICHET DG: Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 144:186, 2006  
SAUNIER S et al: Nephronophthisis. *Curr Opin Genet Dev* 15:324, 2005  
TORRES VE, HARRIS PC: Mechanisms of disease: Autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:40, 2006

morfonucleares, así como por zonas segmentarias de necrosis de las células tubulares. En las formas más crónicas predomina la fibrosis intersticial, las células inflamatorias son normalmente mononucleares y las anomalías de los túbulos tienden a ser más extensas, como lo demuestran la atrofia, la dilatación de la luz y el engrosamiento de las membranas básales del túbulos. Dada la naturaleza inespecífica de la histología, sobre todo de las enfermedades tubulointersticiales crónicas, las muestras de biopsia rara vez permiten establecer un diagnóstico específico. También es improbable que el sedimento urinario resulte diagnóstico, excepto en las formas alérgicas de la enfermedad tubulointersticial aguda, en las que predominan los eosinófilos en el sedimento urinario.

A menudo, estas alteraciones de la estructura tubular e intersticial se acompañan de defectos de la función renal (cuadro 279-2). La disfunción del túbulos proximal se manifiesta como un defecto selectivo de la reabsorción que

## 279 Trastornos tubulointersticiales del riñón

Alan S.L. Yu, Barry M. Brenner

Los trastornos tubulointersticiales primarios del riñón se caracterizan por anomalías histológicas y funcionales que afectan los túbulos y el intersticio en mayor medida que los glomérulos y los vasos renales (cuadro 279-1). La enfermedad tubulointersticial secundaria constituye una secuela de la lesión glomerular o vascular progresiva. Morfológicamente, las formas agudas de estos trastornos se caracterizan por edema intersticial, a menudo asociado a infiltración cortical y medular por células mononucleares y leucocitos poli-

## CUADRO 279-1 PRINCIPALES CAUSAS DE LA ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL DEL RIÓN

### Nefritis intersticial aguda

#### Medicamentos<sup>1</sup>

- Antibióticos (lactámicos beta, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, etambutol, aciclovir)
- Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxygenasa 2
- Diuréticos (tiazidas, furosemida, triamtereno)
- Anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico)
- Varios (captopril, bloqueadores del receptor de H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, mesalazina, indinavir, allopurinol)

#### Infecciones

- Bacterianas (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Legionella*, *Salmonella*, *Brucella*, *Yersinia*, *Corynebacterium diphtheriae*)
- Viricas (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hantavirus, poliomavirus, VIH)
- Otras (*Leptospira*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*)

#### Idiopáticas

- Síndrome de nefritis tubulointersticial-uveítis
- Enfermedad contra la membrana basal del túbulo
- Sarcoidosis

### Enfermedades tubulointersticiales crónicas

#### Enfermedades renales hereditarias

- Enfermedad renal poliquística<sup>2</sup> (cap. 278)
- Enfermedad quística medular (cap. 278)
- Riñón esponjoso medular (cap. 278)

#### Toxinas exógenas

- Nefropatía por analgésicos<sup>3</sup>
- Nefropatía por plomo
- Nefrotoxinas diversas (p. ej., litio,<sup>4</sup> ciclosporina,<sup>5</sup> metales pesados, regímenes de adelgazamiento basados en hierbas chinas)

#### Toxinas metabólicas

- Hiperuricemia<sup>6</sup>
- Hipercalemia
- Otras toxinas metabólicas (p. ej., hipopotasemia, hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)

#### Trastornos autoinmunitarios

- Síndrome de Sjogren

#### Trastornos neoplásicos

- Leucemia
- Linfoma
- Mieloma múltiple<sup>7</sup>

#### Otros trastornos

- Nefropatía drepanocítica
- Pielonefritis crónica
- Obstrucción crónica de las vías urinarias
- Reflujo vesicoureteral<sup>8</sup>
- Nefritis por radiación
- Nefropatía bálcánica
- Enfermedad tubulointersticial secundaria a enfermedad glomerular y vascular

#### \* Común.

causa hipopotasemia, aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria o bicarbonaturia (acidosis tubular renal [*renal tubular acidosis*, RTA] de tipo II o proximal; cap. 278). En conjunto, estos defectos constituyen el *síndrome de Fanconi*. La proteinuria, predominantemente de proteínas de bajo peso molecular, suele ser moderada y raras veces excede de 2 g/día.

Los defectos de la capacidad de acidificación y concentración de la orina a menudo representan las disfunciones tubulares más problemáticas entre los pacientes con enfermedades tubulointersticiales. Con frecuencia aparece acidosis metabólica hiperclorémica en una fase relativamente precoz de la evolución. Estos pacientes suelen elaborar una orina de máxima acidez (pH <5.3). En tales enfermos, el defecto de la eliminación de ácido suele deberse a una reducción de la capacidad de generar y eliminar amoniaco a causa de la pérdida de masa renal. La lesión preferente de los túbulos colectores, como sucede en la amiloidosis o en la neuropatía obstructiva crónica, también predispone a RTA de tipo I o distal, que se caracteriza por pH urinario alto (>5.5) durante la acidosis metabólica espontánea o inducida por NH<sub>4</sub>C1. Las personas con enfermedad tubulointersticial que daña principalmente a las estructuras medulares renales (como la nefropatía por analgésicos y la drepanocitosis) también manifiestan defectos de la concentración urinaria y, por lo tanto, nicturia y poliuria.

### TOXINAS

Aunque el riñón es vulnerable a la lesión tóxica, la lesión renal producida por diversas nefrotoxinas suele ser de naturaleza inespecífica y de inicio insidioso. El diagnóstico depende en gran medida de los antecedentes de exposición a una determinada toxina. Se deben considerar de manera especial los antece-

entes laborales y valorar además la exposición (actual y remota) a fármacos, en particular antibióticos y analgésicos, así como suplementos dietéticos o productos de fitoterapia. Resulta crucial reconocer cualquier posible vínculo entre la nefropatía del paciente y la exposición a una nefrotoxina, ya que, a diferencia de lo que sucede con muchas otras formas de enfermedad renal, es posible prevenir e incluso corregir la progresión de las anomalías funcionales y morfológicas asociadas a las nefropatías inducidas por toxinas si se evita una nueva exposición.

**Toxinas exógenas • NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS.** Se ha descrito un síndrome clinicopatológico peculiar que afecta a los consumidores masivos de mezclas de analgésicos que contienen fenacetina (prohibida en Estados Unidos desde 1983) junto con ácido acetilsalicílico, paracetamol o cafeína. Desde el punto de vista morfológico, la nefropatía por analgésicos se caracteriza por necrosis papilar e inflamación tubulointersticial. En los primeros estadios, el trastorno de la perfusión de la parte interna de la médula (vasos rectos) induce una reacción inflamatoria intersticial local y, en última instancia, isquemia, necrosis, fibrosis y calcificación papilares. Se cree que la vulnerabilidad de las papilas renales a la lesión por fenacetina se vincula con el establecimiento de un gradiente renal para uno de sus metabolitos, el paracetamol (acetaminofén), que origina concentraciones papilares 10 veces mayores que las de la corteza renal.

En la nefropatía por analgésicos, la función renal suele disminuir gradualmente. En ocasiones, la necrosis papilar se asocia a hematuria e incluso cólico renal a causa de la obstrucción de un uréter con tejido necrosado. Más de la mitad de los pacientes con nefropatía por analgésicos tienen piuria estéril. Por lo general los enfermos con nefropatía por analgésicos son incapaces de generar orina concentrada al máximo, lo que refleja la lesión medular y papilar subyacente. Existe una forma adquirida de acidosis tubular renal (cap. 278) distal que puede contribuir a la aparición de *nefrocalcinosis*. Un grado de anemia desproporcionado con respecto al de hiperazemia también favorece el diagnóstico. Cuando la nefropatía por analgésicos ha evolucionado hasta una insuficiencia renal, en la pielografía intravenosa los dos riñones suelen estar reducidos de tamaño y los cálices aparecen deformados. El "signo del anillo" en la pielografía es patognomónico de necrosis papilar y representa la papila radiolúcida esfacelada y rodeada por el material de contraste radiodenso en el cáliz. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) pone de manifiesto calcificaciones papilares alrededor del complejo sinusal central a modo de "guirnaldas" (fig. 279-1). Como complicación tardía del consumo de analgésicos puede aparecer un carcinoma de células de transición en la pelvis urinaria o en los uréteres.

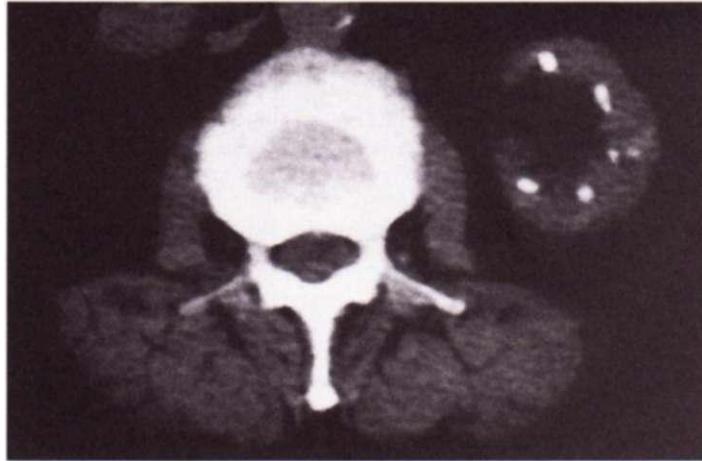
Aún se debate acerca de si los analgésicos que no son del grupo de la fenacetina, aislados o en combinación, producen enfermedad renal. Estudios recientes de cohortes de individuos con función renal normal (basal) sugieren que el riesgo del consumo moderado de analgésicos (si lo hay) es pequeño. Sin embargo, en tanto se llega a una conclusión definitiva, los médicos deben considerar la conveniencia de investigar a los grandes consumidores de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) en busca de pruebas de enfermedad renal, y de desalentar el consumo de estos fármacos.

**NEFROPATÍA POR PLOMO.** (Véase también cap. e33.) La intoxicación por plomo a veces causa enfermedad renal tubulointersticial crónica. Los niños

### 1 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL

Defecto	Causas
Reducción del filtrado glomerular <sup>9</sup>	Obliteración de la microcirculación y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Alteración de la reabsorción tubular proximal de glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato
Acidosis hiperclorémica <sup>10</sup>	1. Producción reducida de amoniaco 2. Incapacidad de acidificar el líquido del tubo colector (acidosis tubular renal distal) 3. Pérdida proximal de bicarbonato
Proteinuria tubular o de bajo peso molecular <sup>11</sup>	Defecto de la reabsorción tubular proximal de proteínas
Poliuria, isostenuria <sup>12</sup>	Lesión de los túbulos y los vasos medulares
Hipertoniasiemia <sup>13</sup>	Defectos de la secreción de potasio, incluida la resistencia a la aldosterona
Pérdida de sal	Lesión tubular distal con alteración de la reabsorción de sodio

"Común.



**FIGURA 279-1. Imagen radiográfica de la nefropatía por analgésicos.** En la CT sin medio de contraste se observa atrofia del riñón izquierdo con calcificaciones papilares en una imagen "guirnalda". (Con autorización de Macmillan Publishers Ltd, MM Elseviers et al, *Kidney International* 48:1316, 1995.)

que ingieren de manera repetida pinturas con plomo (pica) pueden padecer de adultos una enfermedad renal. Algunos trabajos se caracterizan por exposición importante al plomo, como aquéllos en que se calientan metales o pinturas a base de plomo a altas temperaturas, por ejemplo en fábricas de acumuladores eléctricos, fundiciones, depósitos de material reutilizable y campos de tiro.

Los procesos de transporte tubular aumentan la acumulación de plomo en las células renales, en especial en el túbulo contorneado proximal, con lo que se origina degeneración celular, tumefacción mitocondrial y cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos ricos en plomo. Además de degeneración y atrofia tubulares, la nefropatía por plomo se asocia a lesiones isquémicas del glomérulo, fibrosis de la adventicia de las pequeñas arteriolas renales y focos de cicatrización cortical. Finalmente, los riñones se atrofian. Puede aumentar la secreción urinaria de plomo; de los precursores de porfirinas, como ácido aminolevulínico delta y coproporfirina, y de urobilinógeno. Los pacientes con nefropatía crónica por plomo presentan de manera característica *hiperuricemia* como consecuencia de la mayor reabsorción del urato filtrado. La artritis gotosa aguda (la denominada gota saturnina) se detecta en aproximadamente la mitad de los pacientes con nefropatía por plomo, en sorprendente contraste con otras formas de insuficiencia renal crónica en que la gota es rara (véase cap. 353). La hipertensión constituye otra complicación. Por consiguiente, es necesario tener en cuenta el diagnóstico de intoxicación aguda por plomo en el caso de cualquier paciente con insuficiencia renal lentamente progresiva, riñones atrofícos, gota e hipertensión. Casi nunca se encuentran signos de intoxicación aguda por plomo (cólico abdominal, anemia, neuropatía periférica y encefalopatía).

Se sospechará el diagnóstico ante una concentración sérica elevada de plomo. No obstante, dado que estas cifras no siempre se elevan, ni siquiera en presencia de una sobrecarga total tóxica, la cuantificación de la eliminación de plomo tras infundir el quelante edetato disódico calcico representa un indicador más fiable de la exposición grave a plomo. La excreción de más de 0.6 mg de plomo/día por la orina indica una intoxicación manifiesta, pero incluso cargas de 0.08 a 0.6 mg diarios de este mineral pueden originar pérdida progresiva de la función renal.

## [§ NEFROPATÍA POR PLOMO

El tratamiento consiste en apartar al paciente de la fuente de exposición y aumentar la eliminación de plomo con un quelante como el edetato disódico calcico.

**LITIO.** El empleo de sales de litio para tratar el trastorno bipolar (cap. 386) se acompaña de nefropatía tubulointersticial crónica y por lo general se manifiesta como desarrollo insidioso de insuficiencia renal crónica. Es frecuente la diabetes insípida nefrógena, que puede ocurrir de manera aislada o como acompañante de insuficiencia renal. Se manifiesta como poluria y polidipsia y se debe a regulación decreciente inducida por el litio en los canales de agua controlados por vasopresina que se encuentran en el conducto colector. Son comunes proteinuria leve e hipercalcemia a consecuencia de hiperparatiroidismo inducido por litio. El dato predominante en la biopsia renal es atrofia

tubular con fibrosis intersticial fuera de proporción con la magnitud de la enfermedad glomerular o vascular. Son frecuentes los quistes tubulares y puede observarse glomeruloesclerosis segmentaria focal concomitante.

Debe vigilarse la función renal en los pacientes que toman este fármaco y se tendrá precaución si se administra litio a pacientes que experimentan enfermedad renal subyacente. Una vez que ha ocurrido el trastorno renal, debe interrumpirse la administración de litio y sustituirse este fármaco por otro. A pesar de la interrupción del litio, la enfermedad renal crónica en estos pacientes es a menudo irreversible y puede avanzar hasta insuficiencia renal terminal.

**FÁRMACOS NEFROTOXICOS.** La *ciclosporina*, un inmunodepresor, provoca daño renal agudo y crónico. La lesión aguda y el uso de ciclosporina en el trasplante se describen en el capítulo 276. La lesión crónica se traduce en un descenso irreversible de la tasa de filtración glomerular (*glomerularfiltration rate*, GFR) asociado a proteinuria leve e hipertensión arterial. La hipertotasemia es una complicación relativamente común y obedece, en parte, a la resistencia tubular a la aldosterona. Las alteraciones histológicas del tejido renal consisten en fibrosis intersticial segmentaria y atrofia tubular. Por otra parte, en la vascularización intrarrenal se detecta a menudo hialinosis, acompañada en ocasiones de esclerosis glomerular segmentaria y focal. Entre los pacientes que reciben este fármaco a causa de un trasplante renal (cap. 276), el rechazo crónico y la recidiva de la enfermedad primaria a veces coinciden con una lesión crónica por ciclosporina y, desde el punto de vista clínico, resulta complicado distinguirlas. La reducción de la dosis parece mitigar la fibrosis renal relacionada con la ciclosporina, pero puede incrementar el riesgo de rechazo y pérdida del injerto. El tratamiento de la hipertensión renal acompañante puede disminuir la lesión renal.

La *nefropatía por hierbas chinas* se caracteriza por fibrosis renal intersticial de rápida progresión en mujeres jóvenes que han ingerido comprimidos para adelgazar de las mencionadas hierbas. Hay por lo menos un ingrediente dañino en estas medicaciones, el ácido aristolóquico. Desde el punto de vista clínico, estas pacientes manifiestan insuficiencia renal crónica progresiva con piuria estéril y anemia desproporcionadamente grave en relación con el nivel de funcionamiento renal. Los datos fisiopatológicos consisten en fibrosis intersticial y atrofia tubular que afecta la corteza renal preferentemente sobre la médula, engrasamiento fibroso de la íntima de las arterias interlobulares y escasez relativa de infiltrados celulares.

**Toxinas metabólicas • NEFROPATÍA AGUDA POR ÁCIDO ÚRICO.** (Véase también cap. 327.) La producción excesiva aguda de ácido úrico y la hiperuricemía extrema a menudo se traducen en insuficiencia renal rápidamente progresiva, la denominada nefropatía aguda por ácido úrico. Esta enfermedad tubulointersticial suele constituir una parte del síndrome de lisis tumoral que afecta a los pacientes que reciben citotóxicos para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, aunque también se puede detectar antes de iniciar el tratamiento. Las lesiones anatopatológicas son fundamentalmente el resultado del depósito de cristales de ácido úrico en los riñones y en sus sistemas colectores, lo que ocasiona obstrucción total o parcial de los conductos colectores, la pelvis renal o los uréteres. Dado que la obstrucción suele afectar ambos riñones, los pacientes habitualmente muestran el curso de una insuficiencia renal aguda, caracterizada por oliguria y concentración sérica de creatinina que aumenta con rapidez. En los estudios iniciales, en la orina se encuentran cristales de ácido úrico, con frecuencia asociados a macrohematuria o microhematuria. Otra causa de insuficiencia renal de cualquier etiología es la hiperuricemía. El dato de una relación ácido úrico-creatinina en la orina mayor de 1 mg/mg (0.7 mol/mol) distingue la nefropatía aguda por ácido úrico de las demás causas de insuficiencia renal.

La prevención de la hiperuricemía en los pacientes de riesgo por medio del tratamiento con allopurinol en dosis de 200 a 800 mg/día antes de instaurar terapia citotóxica reduce el riesgo de nefropatía aguda por ácido úrico. No obstante, una vez que aparece la hiperuricemía se tratará de impedir el depósito de ácido úrico en el seno de las vías urinarias. Al aumentar el volumen de orina con diuréticos potentes (furosemida o manitol) se reduce de manera eficaz la concentración intratubular de ácido úrico, mientras que la alcalinización de la orina hasta un pH de 7 o más, con ayuda de bicarbonato sódico o con un inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida), favorece la solubilidad del ácido úrico. Si con estas medidas, junto con el allopurinol, no se logra evitar la insuficiencia renal aguda, se instaurará diálisis para disminuir la concentración sérica de ácido úrico y para tratar las manifestaciones agudas de la uremia.

**NEFROPATÍA GOTOSA.** (Véase también cap. 327.) Los pacientes con formas menos graves pero prolongadas de hiperuricemía están predisuestos a sufrir un

trastorno tubulointersticial más crónico, denominado a menudo *nefropatía gótica*. La gravedad de la afección renal se relaciona con la duración y la magnitud del aumento de los valores séricos de ácido úrico. Desde una perspectiva histológica, la característica distintiva de la nefropatía gótica consiste en la presencia de depósitos cristalinos de ácido úrico y de sales de urato monosódico en el parénquima renal. Estos depósitos no sólo provocan obstrucción intrarrenal, sino que también desencadenan una respuesta inflamatoria que da lugar a infiltración linfocítica, reacción de células gigantes por cuerpo extraño y, a la larga, fibrosis, especialmente de las regiones medular y papilar del riñón. Dado que los pacientes con gota suelen padecer hipertensión e hiperlipidemia, los cambios degenerativos de las arteriolas renales pueden constituir una sorprendente característica de la anomalía histológica, a menudo desproporcionada con respecto a otros defectos morfológicos. Clínicamente, la nefropatía gótica supone una causa insidiosa de insuficiencia renal. En los primeros estadios, el filtrado glomerular es casi normal, a menudo a pesar de los cambios morfológicos focales que afectan al intersticio medular y cortical, de la proteinuria y de la menor capacidad de concentración de la orina. Aún queda por demostrar si el decremento de la concentración sérica de ácido úrico con el allopurinol ejerce un efecto beneficioso sobre el riñón. Aunque estas secuelas desagradables de la hiperuricemia, como la gota y los cálculos de ácido úrico, responden de forma satisfactoria al allopurinol, no se ha demostrado que la administración de este fármaco a los pacientes con hiperuricemia asintomática mejore de manera constante la función renal. Los fármacos uricosúricos (como el probenecid), que incrementan la producción de cálculos de ácido úrico, están claramente contraindicados.

**NEFROPATÍA HIPERCALCIÉMICA.** (Véase también cap. 347.) La hipercalcemia crónica, como la que ocurre en hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D o enfermedad ósea metastásica, puede ocasionar lesión tubulointersticial e insuficiencia renal progresiva. La primera lesión renal es un cambio degenerativo focal de los epitelios renales, fundamentalmente de los tubos colectores, los túbulos contorneados distales y las asas de Henle. La necrosis de las células tubulares origina obstrucción de la nefrona y estasis intrarrenal de la orina, lo que favorece la precipitación local de sales de calcio y la infección. En última instancia, ocurren dilatación y atrofia de los túbulos, fibrosis intersticial, infiltración por leucocitos mononucleares y depósito intersticial de calcio (nefrocálcinosis). También se observan depósitos de calcio en los glomérulos y en las paredes de las arteriolas renales.

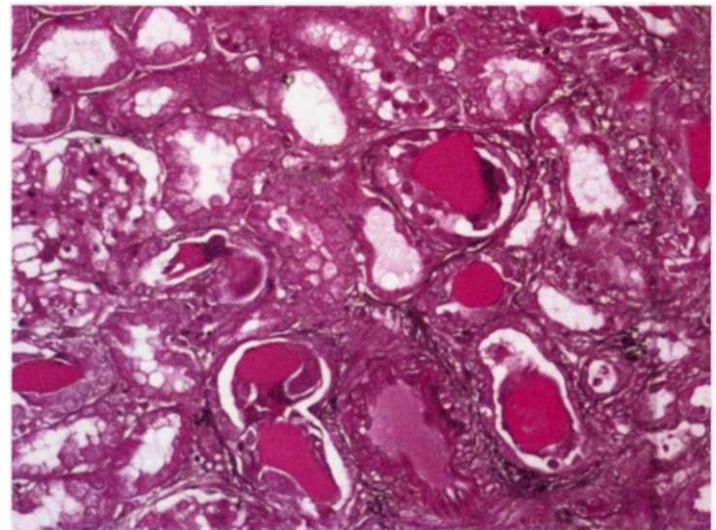
Desde el punto de vista clínico, el aspecto más sobresaliente es la incapacidad de concentrar la orina al máximo, con poliuria y nicturia resultantes. Este defecto de la concentración se debe a decremento de la reactividad del conducto colector a la vasopresina y a transporte defectuoso de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle. La GFR y el flujo sanguíneo renal también disminuyen en los estados de hipercalcemia grave aguda y de hipercalcemia prolongada menos grave. Por último, la hipercalcemia no controlada origina lesión tubulointersticial grave e insuficiencia renal franca. La radiografía abdominal pone de manifiesto nefrocálcinosis y nefrolitiasis, esta última debida a la hipercalciuria que a menudo acompaña a la hipercalcemia.

## 0 NEFROPATÍA HIPERCALCIÉMICA

Ésta consiste en reducir la concentración sérica de calcio hasta los valores normales y en corregir la anomalía primaria del metabolismo del calcio. El tratamiento de la hipercalcemia se expone en el capítulo 347. La disfunción renal de la hipercalcemia aguda puede ser completamente reversible. No obstante, la insuficiencia renal progresiva relacionada con la hipercalcemia crónica no siempre mejora cuando se trata el trastorno del calcio.

### ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA RENAL ASOCIADAS A NEOPLASIA EXTRARENAL

Con excepción de las glomerulopatías que se observan en caso de linfomas y diversos tumores sólidos (cap. 277), las manifestaciones renales de los procesos neoplásicos extrarrrenales primarios quedan confinadas fundamentalmente al intersticio y los túbulos. Aunque la afección metastásica renal por tumores sólidos es poco frecuente, los riñones resultan invadidos a menudo por células neoplásicas en casos de enfermedad maligna hematológica. En los estudios de necropsia de pacientes con *linfoma* y *leucemia* se encuentra afección renal en cerca de la mitad de los casos. Lo más frecuente es la infiltración difusa del parénquima renal por células malignas. Puede haber dolor en el flanco, y las radiografías indicar aumento de tamaño de uno o ambos riñones. Ocurre insuficiencia renal en una minoría de los casos, y el tratamiento de la enfermedad primaria puede mejorar la función renal en estos casos.



**FIGURA 279-2. Imagen histopatológica de la nefropatía por cilindros de mieloma.** En la biopsia de riñón teñida con hematoxilina-eosina se identifican numerosos túbulos atrofícos llenos de cilindros eosinófilos (compuestos por proteína de Bence-Jones), rodeados por reacciones a base de células gigantes. (Por cortesía del Dr. Michael N. Koss, University of Southern California Keck School of Medicine.)

**Discrasias de las Células plasmáticas.** Las discrasias de las células plasmáticas pueden asociarse a diversos trastornos glomerulares y tubulointersticiales (cap. 106). La infiltración de los riñones por células de mieloma es rara. Cuando ocurre, el proceso casi siempre es local, por lo que tampoco suele encontrarse insuficiencia renal por esta causa. La lesión más frecuente es el *riñón de mieloma*, que histológicamente se caracteriza por túbulos atrofícos, muchos de ellos con cilindros eosinófilos intraluminales, y numerosas células gigantes multinucleadas en el seno de las paredes tubulares y en el intersticio (fig. 279-2). Se cree que las proteínas de Bence-Jones provocan el riñón de mieloma al ejercer efectos tóxicos directos sobre las células del túbulos renal. Asimismo, las proteínas de Bence-Jones pueden precipitar dentro de la nefrona distal, donde las grandes concentraciones de estas proteínas y la composición acida del líquido tubular favorecen la formación de cilindros intraluminales y la obstrucción intrarrenal. La deshidratación induce una mayor precipitación de proteínas de Bence-Jones, situación que se debe evitar a toda costa. El mieloma múltiple también puede afectar los riñones de manera indirecta. La hipercalcemia o la hiperuricemia a veces se traducen en las nefropatías descritas anteriormente. En ocasiones se observan además trastornos de los túbulos proximales, como acidosis tubular renal (RTA) proximal de tipo II y síndrome de Fanconi.

**Amiloidosis.** (Véanse también caps. 277 y 324.) Suele predominar la enfermedad glomerular, que induce proteinuria e hiperazoemias importantes. Sin embargo, también puede estar alterada la función renal, que origina diabetes insípida nefrógena y acidosis tubular renal distal (tipo I). En varios casos, estas anomalías funcionales se correlacionaron con el depósito tubular de amiloide, particularmente en las zonas que rodean los vasos rectos, las asas de Henle y los tubos colectores. Ante un aumento de tamaño de ambos riñones, sobre todo en un paciente con proteinuria masiva y disfunción tubular, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad renal amiloidósica.

### TRASTORNOS INMUNITARIOS

**Nefritis intersticial alérgica.** La hipersensibilidad a algunos fármacos como beta lactámicos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y los antifúngicos isoniazida y rifampicina puede ocasionar una reacción tubulointersticial difusa. Esta reacción también se ha observado después de utilizar tiazidas y diuréticos que actúan en asa de Henle, allopurinol, NSAID e inhibidores de ciclooxygenasa 2 (COX-2). Es importante señalar que la nefropatía tubulointersticial que aparece en algunos individuos que consumen NSAID e inhibidores de COX-2 se acompaña en ocasiones de proteinuria dentro de los límites nefróticos y signos histológicos de nefropatía con cambios mínimos o membranosos. Los inhibidores de la bomba de protones se han identificado cada vez más como fármacos nocivos e incluso se dice que participan en la mitad de los casos de nefritis tubulointersticial aguda corroborada por biopsia. El empleo de mesalazina como tratamiento de la enteropatía inflamatoria se acompaña de un trastorno más subagudo que se caracteriza por nefritis intersticial pronuncia-

da pero insidiosa en el curso de varios meses después de haber iniciado el medicamento. A simple vista suele acompañarse de hipertrofia renal. En el estudio histopatológico el intersticio exhibe edema notable e infiltración con polimorfonucleares, linfocitos, plasmacitos y, en algunos casos, gran número de eosinófilos. Si el proceso es grave, también pueden ocurrir necrosis y regeneración de las células de los túbulos. Los estudios con inmunofluorescencia no han aportado dato alguno de interés o bien han demostrado un patrón lineal de depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de las membranas báslas tubulares.

La mayoría de los pacientes no presentan signos de lesión renal sino hasta que transcurren varias semanas de exposición al fármaco. Se han descrito algunos casos excepcionales tras administrar sólo unas dosis o después de un año o más de uso del fármaco. Por lo general se acompaña de insuficiencia renal; la tríada de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia en sangre periférica sugiere fuertemente nefritis tubulointersticial aguda, pero aparece sólo en 10% de los pacientes. El análisis del sedimento urinario revela hematuria y piuria frecuentes, y a veces se observan eosinófilos. La proteinuria suele ser de carácter leve o moderado, salvo en los casos de nefritis tubulointersticial inducida por NSAID o inhibidores de la COX-2 asociada a glomerulopatía de cambios mínimos. El cuadro clínico en ocasiones se confunde con una glomerulonefritis aguda, pero cuando la hiperazemia y la hematuria se acompañan de eosinofilia, exantema cutáneo y antecedentes de exposición al fármaco, se contemplará la posibilidad diagnóstica de que una reacción de hipersensibilidad haya provocado nefritis tubulointersticial aguda. La interrupción del fármaco casi siempre permite la resolución completa de la lesión renal; en raras ocasiones, ésta resulta irreversible. Cabe la posibilidad de que los glucocorticoides aceleren la recuperación renal, aunque no se ha demostrado su eficacia de forma definitiva.

**Síndrome de Sjögren.** (Véase también cap. 317.) Cuando los riñones resultan afectados en este trastorno, los datos histológicos predominantes son los de la enfermedad tubulointersticial crónica. Los infiltrados intersticiales se componen sobre todo de linfocitos, por lo que la histología del parénquima renal de estos pacientes remeda la de las glándulas salivales y lagrimales. Los defectos de la función renal comprenden decremento de la capacidad de concentración de la orina y acidosis tubular renal distal (tipo I). El análisis de orina puede mostrar piuria (predominantemente linfocituria) y proteinuria leve.

**Anomalías tubulointersticiales asociadas a la glomerulonefritis.** Algunas glomerulopatías primarias se asocian a menudo con lesión de los túbulos y del intersticio. En ocasiones, el trastorno primario afecta los glomérulos y los túbulos de manera directa. Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes con la nefropatía del lupus eritematoso generalizado presentan depósitos de inmunocomplejos en las membranas báslas del túbulo, habitualmente acompañados de una reacción inflamatoria mononuclear intersticial. Algo similar ocurre en muchos pacientes con glomerulonefritis asociadas con anticuerpos antimembrana basal del glomérulo: los mismos anticuerpos reaccionan también contra las membranas báslas tubulares. Casi siempre la lesión tubulointersticial representa una consecuencia secundaria de la disfunción glomerular. La magnitud de la fibrosis tubulointersticial se relaciona estrechamente con el grado de afección renal. Entre los posibles mecanismos por los cuales la enfermedad glomerular puede causar lesión tubulointersticial cabe citar filtración al glomérulo de proteínas plasmáticas tóxicas para las células epiteliales, la activación de las células del epitelio tubular por citocinas derivadas del glomérulo, la reducción de la irrigación peritubular (que causa isquemia tubulointersticial en la dirección del flujo) y la hiperactividad de los túbulos restantes.

## TRASTORNOS OIVERSOS

**Reflujo vesicoureteral.** (Véase también cap. 283.) Cuando se altera el funcionamiento de la unión vesicoureteral, la orina puede volver a los uréteres

por la presión intravesical elevada que se origina al orinar. Clínicamente suele detectarse reflujo en las radiografías miccional y posmicticional obtenidas en el curso de una pielografía intravenosa, aunque para establecer el diagnóstico definitivo se precisa una cistouretrografía. A veces, una infección de la vejiga asciende por las vías urinarias hasta los riñones a través de esfínteres ureterovesicales defectuosos. Así, no debe extrañar que entre los pacientes con infecciones agudas o crónicas de las vías urinarias se descubra a menudo reflujo. Conforme se acentúa el reflujo (es decir, se dilatan los uréteres y la pelvis) suele producirse una lesión renal progresiva, y aunque a veces persiste una infección activa, se duda que ésta contribuya a la nefrosclerosis de la nefropatía por reflujo. A menudo se detectan proteinuria notable y lesiones glomerulares similares a las de la glomeruloesclerosis focal idiopática (cap. 277) junto con lesiones de la enfermedad tubulointersticial crónica. La corrección quirúrgica del reflujo sólo resulta necesaria en los grados más graves, dado que la lesión renal se relaciona con la magnitud de aquél. Por supuesto, si ya existe glomeruloesclerosis extensa, la reparación urológica no está justificada.

**Nefritis por radiación.** Cuando se aplica a ambos órganos una dosis de 23 Gy (2 300 rads) o mayor de radiación (rayos X) cabe esperar que ocurra una disfunción renal. En el examen histopatológico se observa hialinización de los glomérulos y arteriolas, atrofia de los túbulos y fibrosis intersticial extensa. La nefritis por radiación puede ser aguda o crónica con insuficiencia renal, hipertensión moderada o maligna, anemia y proteinuria que queda dentro de los límites nefróticos. Tras la radiación renal unilateral, algunas veces se detecta hipertensión maligna sin insuficiencia renal que remite con la nefrectomía homolateral. La nefritis por radiación ha desaparecido casi por completo, gracias a que los radioterapeutas conocen cada vez mejor su patogenia.

## CONSIDERACIONES GLOBALES

**I ^ f t k** Las causas diversas de nefritis tubulointersticial crónica tienen una **H H H** variación geográfica notable. En Bélgica y algunas zonas de Asia se ^ ^ ^ han notificado casos de nefropatía por productos vegetales chinos. La nefropatía por analgésicos se ha identificado a nivel mundial, pero es particularmente frecuente como causa de insuficiencia renal crónica en Escocia, Bélgica y Australia. La nefropatía endémica de los Balcanes es una enfermedad tubulointersticial crónica de evolución lenta y origen desconocido, circunscrita exclusivamente a Bulgaria, Serbia, Croacia, Bosnia y Rumania. Las diferencias en la frecuencia de ataque quizás reflejan las variaciones geográficas a la exposición a ciertas nefrotoxinas, pero también puede explicarse por factores genéticos o criterios diferentes para el diagnóstico.

## LECTURAS ADICIONALES

- BAKER RJ, PUSEY CD: The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19:8, 2004
- BATEMAN V: Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol* 153:87, 2007
- CURHAN GC et al: Lifetime non-narcotic analgesic abuse and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 164:1519, 2004
- HARRIS DC: Tubulointerstitial renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:303, 2001
- KELLY CJ, NEILSON EG: Tubulointerstitial diseases, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1483-1512
- LIN (L et al: Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 348:277, 2003)
- PRESNE C et al: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 64:585, 2003
- SHAH SV et al: Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18:16, 2007

Los vasos renales suelen dañarse en trastornos de origen ateroesclerótico, hipertensivo, embólico, inflamatorio y hematológico. La afluencia adecuada de sangre a la red capilar glomerular es de máxima importancia para la filtración en esta estructura y para el equilibrio global de sodio y agua. Por este motivo, además de amenazar la viabilidad del tejido renal, la lesión de los vasos renales puede menoscabar la conservación del volumen del líquido corporal y su composición. No hay que olvidar la naturaleza peculiar de los vasos finos de los riñones, en especial la presencia de una gran red de capilares (glomerulus) dedicados a la filtración renal.

## ATEROESCLEROSIS

### Lesión de los vasos renales en ateroesclerosis vascular generalizada (AVO)

**ATEROESCLEROSIS MACROVASCULAR.** Al igual que en otros lechos vasculares, se pueden formar placas en la arteria renal y sus ramas provocando nefropatía isquémica e hipertensión (véase más adelante en este capítulo).

**ATEROESCLEROSIS MICROVASCULAR.** Numerosas investigaciones en medicina cardiovascular han centrado su atención en la importancia clínica de excreción urinaria de albúmina (*urinary albumin excretion, UAE*) como elemento poderoso para pronosticar en forma temprana la ateroesclerosis vascular (*atherosclerotic vascular disease, AVD*) generalizada. Como se ilustra en la figura 280-1, el endotelio tanto sistémico como renal está sujeto al estrés oxidativo, la inflamación o las lesiones hemodinámicas, pero es posible detectar en la microcirculación renal una reacción (elevación de UAE) varios años antes de que aparezca la enfermedad generalizada o ciertos fenómenos adversos en otros lechos vasculares. La correlación íntima entre UAE y el riesgo cardiovascular y la mejoría "correspondiente" que se observa con la farmacoterapia, en ambas, refuerza el concepto reciente de la circulación renal, como el sitio de detección temprana de lesión ateroesclerótica del endotelio y un marcador integrado de riesgo cardiovascular.

**Ateroesclerosis renovascular (ARVD) (estenosis de la arteria renal y nefropatía isquémica).** Se calcula que, en promedio, 5% de los casos de hipertensión son producto de estenosis de la arteria renal (*renal artery stenosis, RAS*). En estudios de tipo poblacional se identificó estenosis pronunciada (>60% del calibre del vaso) en 9.1% de los varones y 5.5% de las mujeres mayores de 65 años. Sin embargo, la frecuencia es mucho mayor en los sujetos estudiados en busca de una vasculopatía coronaria (19%) o periférica (35 a 50%). La necropsia de sujetos que fallecieron por un accidente vascular cerebral indica que en 10% de los pacientes estudiados al menos una arteria renal mostró una estenosis mayor de 75% de su calibre. La causa más frecuente en los adultos y ancianos es una placa ateromatosa en el punto de origen de la arteria renal. En la mitad de los casos el trastorno abarcó a ambos riñones. En más de la mitad de los casos las placas establecidas avanzan en un lapso de cinco años (15% hasta la oclusión total). En 20% de los riñones dañados se observa hipotrofia. En mujeres de menor edad (15 a 50 años), la estenosis estuvo sujeta a otras anomalías estructurales intrínsecas de la pared arterial provocadas por *displasia fibromuscular*.

Además de estimular la liberación de renina, la enfermedad renovascular se acompaña de una mayor actividad nerviosa simpática acompañada de hiperemia, hipotensión nocturna, inestabilidad del sistema autónomo y oscilaciones rápidas de la presión arterial. En muchos de los pacientes estudiados en busca

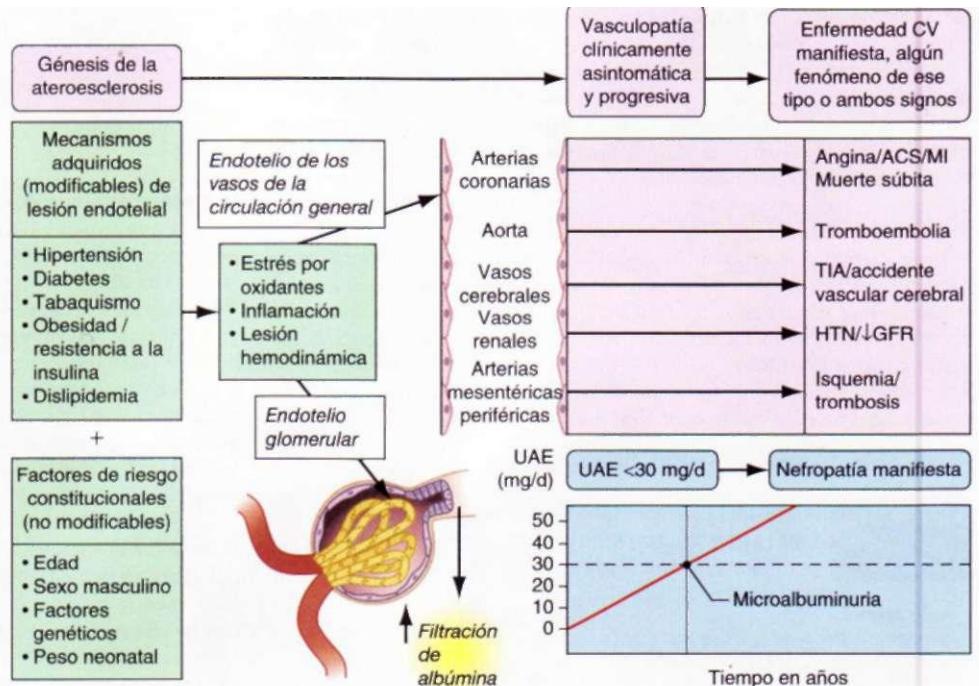
de RAS la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate, GFR*) fue menor de 60 ml/min, en tanto que 85% tuvieron nefropatía crónica en etapas 3 a 5. La filtración glomerular en tales límites es un elemento independiente de gran fuerza que aumenta el riesgo cardiovascular. Por lo tanto, los individuos con ateroesclerosis renovascular (*atherosclerotic renovascular disease, ARVD*) tienen más probabilidades de sufrir un accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca o infarto del miocardio que de padecer nefropatía terminal.

**DIAGNÓSTICO.** La evaluación diagnóstica de la estenosis apretada de la arteria renal comienza con técnicas incruentas. Uno de los primeros métodos de detección es la ecografía Doppler, que aporta información sobre la velocidad de la corriente sanguínea y las ondas de presión de las arterias renales; si arroja resultados positivos suele ser útil (en el mejor de los casos su sensibilidad es de 70%). Sin embargo, algunas de sus limitaciones son que depende excesivamente del operador, que en los pacientes obesos presenta dificultades técnicas y es poco sensible en presencia de arterias renales múltiples, estenosis distales y oclusión total. El índice de resistencia intrarenal (*resistance index, RI*) aporta información útil sobre la extensión de la enfermedad parenquimatosa y, por lo tanto, sobre el pronóstico de recuperación funcional después de la revascularización. El hecho de que el riñón contralateral no muestre hipertrofia compensadora debe plantear la sospecha de estenosis bilateral o nefropatía parenquimatosa sobrepuerta, a menudo de tipo hipertensivo o diabético. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme, ACE*) acentúan el deterioro del flujo renal y la filtración glomerular a causa de la estenosis pronunciada de la arteria renal, de manera que el uso de estos fármacos durante la renografía con ácido pentético marcado con

"Tc (DTPA)"

o mertiatisida marcada con <sup>99m</sup>Tc

(*MAG<sub>3</sub>*) mejora la precisión diagnóstica y tiene un mayor valor predictivo. La angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography, MRA*) tridimensional con gadolinio ha sustituido a otros métodos puesto que es más sensible (>90%) y específico (95%) para el diagnóstico de RAS. El método diagnóstico más definitivo es la arteriografía con medio de contraste. Las técnicas de sustracción digital endoarterial reducen al mínimo las exigencias respecto al medio de contraste y así eliminan el riesgo de producir efectos nefrotóxicos.



**FIGURA 280-1. Aspectos fisiopatológicos comparativos y consecuencias clínicas de la lesión de células endoteliales vinculada con ateroesclerosis, en las circulaciones generalizada y renal.** A diferencia del lecho endotelial generalizado en el cual no se detecta la lesión aterosclerótica temprana, el gran volumen de líquido filtrado por el endotelio glomerular (140 a 180 L/día) amplifica extraordinariamente la consecuencia funcional (incremento de la filtración de albúmina) de la lesión endotelial temprana (y de podocitos) en el glomérulo. En consecuencia, la aparición de microalbuminuria "revela" la lesión endotelial generalizada que posiblemente surja de manera simultánea en otros lechos vasculares y evoluciona de manera asintomática hasta llegar a la enfermedad manifiesta varios años después. CV, cardiovascular; ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*); TIA, ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*); HTN, hipertensión; GFR, tasa de filtración glomerular; UAE, excreción de albúmina por orina.

## 0 ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL

Una vez que se regula la presión arterial y se conserva la función renal, la mejor estrategia para tratar la RAS es la actitud expectante y la vigilancia cuidadosa. Este método se justifica por las consecuencias devastadoras que tienen las complicaciones ateroembólicas de la revascularización percutánea, que incluyen la pérdida de la función renal.

A pesar del entusiasmo por los métodos de revascularización en los casos de RAS apretada y que surgió entre 1990 y 1999, en los últimos años las estrategias terapéuticas han cambiado y se inclinan hacia procedimientos más conservadores. Las acciones médicas sirven para regular la presión arterial y conservar la filtración glomerular y comprenden la administración mínima de tres fármacos. En muchos pacientes se necesitan antagonistas de la angiotensina (inhibidores de la ACE o bloqueadores de los receptores de angiotensina) y diuréticos. Cuando se alcanza la meta en cuanto a la presión arterial, los resultados clínicos y la supervivencia son similares a los que se logran con las terapias médicas y la revascularización. Las técnicas de revascularización (angioplastia con colocación de una endoprótesis) mejoran las posibilidades de alcanzar determinada presión arterial, pero sólo se contemplan como posibilidad una vez que fracasaron las acciones médicas óptimas al no alcanzar la cifra designada o al provocar una elevación mayor de 30% en la creatinina sérica. No es posible esperar que se regule la presión arterial ni se conserve la función renal después de la revascularización si el índice de resistencia renal es mayor de 80%. En manos expertas, las complicaciones de la angioplastia o la colocación de endoprótesis son aceptables. Estudios clínicos sugieren que la revascularización percutánea impide el deterioro adicional e incluso mejora la función renal en sujetos escogidos. A pesar de los progresos técnicos en la revascularización renal percutánea, no se cuenta todavía con una técnica óptima. Los dispositivos para proteger contra émbolos pueden ser útiles. El cuadro 280-1 incluye las indicaciones actuales para la revascularización en individuos con RAS. Por su inocuidad, costo y eficacia a largo plazo, en la actualidad muy pocas veces está indicada la reparación quirúrgica.

El índice de éxito utilizando la angioplastia transluminal percutánea convencional en sujetos jóvenes con displasia fibromuscular es curación en 50% y mejoría de la presión arterial en otro 30 por ciento.

**Ateroembolia de las arterias renales.** La ateroembolia renal forma parte de un síndrome generalizado caracterizado por embolias de cristales de colesterol. La lesión renal es resultado de la embolización de estos cristales desde las placas ateroescleróticas situadas en las grandes arterias como la aorta hasta arterias más pequeñas del árbol renal. La ateroembolia renal es una causa cada vez más frecuente de insuficiencia renal en los ancianos que se diagnostica muy poco. En las necropsias se han identificado émbolos de colesterol en 2.4 a 4% de las muestras de tejido renal, pero la frecuencia del trastorno aumenta notablemente en ancianos, en particular en los que han sido sometidos a arteriografía o cirugía abdominal. Algunos de los principales factores predisponentes en 85% de los casos son sexo masculino, edad avanzada, hipertensión y diabetes mellitus.

Los pacientes con síndrome de embolias por colesterol suelen tener también antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Existe una relación significativa entre la estenosis de la arteria renal y la ateroembolia renal. Aproximadamente en la mitad de los casos es posible identificar sucesos desencadenantes como cirugías vasculares, arteriografía, angioplastia, anticoagulación con heparina y tratamiento trombolítico. Los procedimientos arteriográficos constituyen la causa más frecuente de embolias por colesterol.

### I INDICACIONES Y REQUISITOS PREVIOS

#### I PARA LA REVASCULARIZACIÓN EN CASO I DE ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL

##### Indicaciones

Falta de control de presión arterial a pesar de la terapia máxima

Incremento progresivo en el nivel de creatinina (después de descartar otras causas)

Intolerancia a inhibidores de la ACE-I, ARB (más de 30% de incremento en el nivel de creatinina o hipertotasemia grave)

Edema pulmonar recurrente, CHF o sobrecarga volumétrica

##### Requisitos previos

Operador experto

Contar con los dos riñones

RI <0.80 en los riñones "destinatarios"

**Nota:** ACE-I, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueadores del receptor de angiotensina (angiotensin receptor blockers); CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (congestive heart failure); RI, índice renal [renal Index].

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer de uno a 14 días después del suceso desencadenante, pero su inicio puede ser más insidioso. En menos de la mitad de los pacientes aparecen manifestaciones generalizadas como fiebre, mialgias, cefalea y pérdida de peso. Se acompañan de signos cutáneos como *livedo reticularis*, dedos de los pies "purpúreos" y gangrena en 50 a 90% de los pacientes; éstos son los datos extrarrrenales más frecuentes. Otros destinos de los émbolos de colesterol son retina, sistema musculoesquelético, sistema nervioso central e intestino. En la mitad de los casos existe hipertensión acelerada o lóbil. Se han descrito casos de hipertensión maligna.

La insuficiencia renal suele ser subaguda y avanza de manera escalonada durante varias semanas. Sin embargo, puede ser subaguda y oligúrica. Aproximadamente en 40% de los pacientes aparecen signos y síntomas urémicos que requieren de diálisis y sólo la mitad recupera la función renal lo suficiente como para interrumpir la diálisis después de un año. Es raro el infarto renal secundario a embolias con colesterol. Se han publicado casos de embolias de colesterol en los aloinjertos renales y este trastorno puede originarse en el donador o en el receptor.

**RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS.** Además de elevación del nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen, BUN*) y creatinina, los datos de laboratorio comprenden eosinofilia (60 a 80%), eosinofiluria, leucocitosis, aceleración de la velocidad de sedimentación globular, así como anemia e hipocomplementemia.

El diagnóstico de embolia renal ateroesclerótica es difícil en una persona antes de morir. Es útil demostrar émbolos de colesterol en la retina, pero el diagnóstico se corrobora sólo por biopsia renal. El estudio histopatológico de los vasos ocluidos muestra hendiduras biconexas con forma de agujas que representan los sitios donde se depositan los cristales de colesterol. Los propios cristales suelen ser eliminados por los solventes usuales para fijar tejidos y se identifican en cortes por congelamiento de tejido fresco en la forma de cristales birrefringentes con la luz polarizada; también se observan en el músculo estriado o la piel asintomáticos. La nefropatía ateroembólica conlleva un índice de mortalidad de 64 a 81 por ciento.

## 0 NEFROPATÍA ATEROEMBÓLICA

No existe un tratamiento eficaz contra la nefropatía ateroembólica. En algunos pacientes es útil interrumpir los anticoagulantes. En otros mejora la función renal incluso después de un lapso prolongado de insuficiencia renal. Los resultados también mejoran con fármacos que reducen el colesterol sanguíneo. La estrategia terapéutica intensiva con medidas de apoyo adaptadas a cada paciente tiene resultados clínicos favorables. En numerosas publicaciones se ha encontrado un efecto positivo de la corticoterapia, pero no existen estudios comparativos a este respecto.

**Tromboembolia renovascular.** La trombosis de las arterias renales o sus ramas constituye una causa importante de deterioro de la función renal, especialmente en el anciano. El diagnóstico es difícil, por lo que es importante la sospecha clínica. La trombosis puede aparecer como consecuencia de anomalías intrínsecas en los vasos renales (postaumáticas, ateroescleróticas o inflamatorias), o como resultado de la acción de émbolos que provinieron de vasos distantes, a menudo émbolos de grasa, émbolos que nacieron de la mitad izquierda del corazón (trombos murales después de infarto del miocardio, endocarditis bacteriana o vegetaciones asépticas) o émbolos "paradójicos" que provinieron de la mitad derecha de la circulación por la persistencia del agujero oval o de un defecto del tabique interauricular. Los émbolos renales son bilaterales en 15 a 30% de los casos.

El cuadro clínico inicial es variable y depende de la evolución cronológica y la magnitud del problema oclusivo. La trombosis y el infarto agudo como los que aparecen después de una embolia provocan dolor de costado repentino, fiebre, hematuria, leucocitosis, náusea y vómito. En caso de infarto las enzimas renales se elevan, especialmente la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase, AST*), la deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase, LDH*) y la fosfatasa alcalina, que se elevan y descenden en ese orden. Después del infarto también se eleva la concentración urinaria de LDH y fosfatasa alcalina.

La función renal se deteriora rápidamente provocando trombosis de ambos órganos, que culmina en insuficiencia aguda oligúrica. La oclusión gradual (de origen ateroesclerótico) de una sola arteria renal puede pasar inadvertida. Entre los dos extremos los cuadros iniciales son muy variables.

Después del infarto renal casi siempre aparece hipertensión y es consecuencia de la liberación de renina en la zona que rodea a la necrosis. Suele ser transitoria pero persistente. El diagnóstico se confirma realizando una arteriografía renal.

## 0 TROMBOSIS AGUDA DE LA ARTERIA RENAL

Las opciones para tratar la trombosis *aguda* de arteria renal son cirugía, anticoagulantes, activador de plasminógeno hístico intrarrenal, trombectomía reolítica percutánea, medidas conservadoras y de sostén y regulación de la hipertensión. El tratamiento elegido depende básicamente de: 1) el estado del enfermo, en particular su capacidad para sobrellevar una cirugía grande y 2) la magnitud de la oclusión renovascular y el volumen de la masa renal en peligro de infartarse. En términos generales, en la enfermedad de un solo riñón convienen las medidas de apoyo y el uso de anticoagulantes. En la trombosis bilateral *aguda*, los tratamientos tanto médicos como quirúrgicos generan resultados similares. En promedio, 25% de los enfermos fallecen durante el episodio agudo, por lo general por complicaciones extrarrenales.

## LESIÓN DE LOS VASOS RENALES EN LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión, ya sea "esencial" o de causa conocida, origina lesiones intrínsecas en las arteriolas renales (arterioloesclerosis hialina) y al final pérdida de la función (nefroesclerosis).

**Hipertensión "esencial" (nefroesclerosis arteriolar).** La nefroesclerosis arteriolar se observa en pacientes con hipertensión prolongada (presión arterial superior a 150/90 mmHg), pero que no ha avanzado a una forma maligna (describida más adelante en este capítulo). En este grupo de pacientes (casi siempre ancianos) la hipertensión se descubre durante una exploración física de rutina o por la presencia de síntomas inespecíficos (como cefalea, debilidad, palpitaciones).

La imagen histopatológica característica se ubica en las arterias aferentes, que exhiben engrosamiento de sus paredes por el depósito de material eosinófilo homogéneo (arterioloesclerosis hialina). El calibre interior del vaso disminuye y como consecuencia aparece una lesión isquémica del glomérulo y los túbulos.

En la exploración física se identifican cambios en los vasos retinianos (estenosis arteriolar, hemorragias en "llama" o ambos signos), hipertrofia cardiaca y signos de insuficiencia cardiaca congestiva. La neuropatía se manifiesta por una elevación leve o moderada de la creatinina sérica, microalbuminuria o proteinuria.

**Hipertensión "maligna".** Los pacientes con hipertensión benigna de larga duración o aquellos que ignoraban su hipertensión manifiestan en ocasiones hipertensión maligna, que se caracteriza por elevación repentina (acelerada) de la presión arterial (la diastólica suele sobrepasar los 130 mmHg) acompañada de papiledema, manifestaciones del sistema nervioso central, descompensación cardíaca y deterioro agudo y progresivo de la función renal. La ausencia de papiledema no descarta el diagnóstico en un paciente con presión arterial muy elevada y función renal en rápido descenso. Los riñones parecen estar picados por pulgas debido a las hemorragias de los capilares superficiales. Desde el punto de vista histológico se observan dos lesiones vasculares definidas. La primera se ubica en las arteriolas y se caracteriza por necrosis fibrinoide, es decir, a infiltración de las paredes arteriolares por material eosinófilo y fibrina. Se acompaña de engrosamiento de las paredes de los vasos y, ocasionalmente, de un infiltrado inflamatorio (arteriolitis necrosante). La segunda lesión, ubicada en las arterias interlobulillares, es una proliferación hiperplásica concéntrica de los elementos celulares de la pared vascular con depósito de colágeno para formar una arteriolitis hiperplásica (lesión en piel de cebolla). Algunas veces la necrosis fibrinoide se extiende hasta los glomerulos, que también sufren cambios proliferativos o necrosis total. Gran parte de los cambios glomerulares y tubulares son secundarios a la isquemia y el infarto.

La secuencia de acontecimientos que provoca hipertensión maligna se conoce poco. Dos alteraciones fisiopatológicas parecen esenciales para su inicio, su perpetuación o ambas: 1) aumento de la permeabilidad de las paredes vasculares a la invasión por componentes del plasma, particularmente fibrina, que activa los mecanismos de la coagulación originando una anemia hemolítica microangiopática y perpetuando de ese modo la lesión vascular y 2) activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en algún punto de la enfermedad, lo que contribuye a acelerar y mantener la hipertensión y, a su vez, la lesión vascular.

La hipertensión maligna es más probable en un individuo previamente hipertenso, por lo general en el tercer o cuarto decenio de la vida. Es más frecuente en varones, particularmente entre los de raza negra. Los síntomas suelen ser neurológicos (mareo, cefalea, visión borrosa, alteración del estado

de conciencia y convulsiones circunscritas o generalizadas). A continuación aparecen descompensación cardiaca e insuficiencia renal. Las anomalías renales consisten en elevación rápida de la creatinina sérica, hematuria (a veces macroscópica), proteinuria y cilindros de eritrocitos y leucocitos en el sedimento. Algunas veces se acompaña de síndrome nefrótico. La elevación de la aldosterona plasmática causa alcalosis metabólica hipopotasemica en las primeras fases. Finalmente, la acidosis urémica y la hiperpotasemia enmascaran estos datos. A menudo se observan índices hematológicos de anemia hemolítica microangiopática (es decir, esquistocitos).

## 0 HIPERTENSIÓN

El objetivo principal del tratamiento es regular la presión arterial. Los factores más importantes para detener el avance de la nefroesclerosis benigna son el momento en que se inicia el tratamiento, su eficacia y el cumplimiento del mismo por parte del paciente. En ausencia de tratamiento la mayoría de estos pacientes sucumbe a las complicaciones extrarrenales de la hipertensión. Por el contrario, la hipertensión maligna es una urgencia médica: su curso natural tiene un índice de mortalidad de 80 a 90% un año después de su inicio, casi siempre por la uremia. Es necesario instaurar medidas de apoyo para detener las complicaciones neurológicas, cardíacas y de otro tipo de la insuficiencia renal aguda, pero la clave del tratamiento es la reducción drástica y energética de la presión arterial; si tiene éxito se corrigen todas las complicaciones en la mayoría de los pacientes. En la actualidad, la supervivencia a cinco años es de 50% y en algunos pacientes se observan datos que indican resolución parcial de las lesiones vasculares y normalización de la función renal.

## LESIÓN VASCULAR RENAL EN ENFERMEDADES GENERALIZADAS

**Síndrome urémico hemolítico (HUS) y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).** (Véase también cap. 109.) El síndrome urémico hemolítico (*hemolytic uremic syndrome*, HUS) y la púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) son coagulopatías de consumo caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia; tienen predilección particular por el riñón y el sistema nervioso central. Antiguamente la superposición de manifestaciones clínicas provocó que los investigadores consideraran a ambos síndromes como un gran espectro de una sola enfermedad. Sin embargo, pruebas recientes indican claramente que sus fisiopatologías tienen bases moleculares diferentes.

**DAÑO RENAL.** En la mayoría de los pacientes con HUS/TTP existen signos de daño renal. Los datos más constantes son hematuria microscópica (78%) y proteinuria subnefrótica (75%). Algunos de los factores que aumentan el riesgo de padecer secuelas renales en niños son: sexo masculino, hipertensión, anuria prolongada y hemoglobina menor de 10 g/L en el comienzo. Rara vez se acompaña de hematuria macroscópica. Más de 90% de los individuos con HUS padecen insuficiencia renal pronunciada y de ese grupo 33% es anúrico. La duración promedio de la insuficiencia renal es de dos semanas. En menos de 10% de los casos de TTP clásica existe insuficiencia renal aguda y grave o anuria. El grado de elevación del BUN al principio constituye un indicador del pronóstico en sujetos con HUS/púrpura trombocitopénica trombótica.

**CUADRO HISTOPATOLÓGICO.** La lesión característica en el HUS/TTP es la microangiopatía trombótica. En las arteriolas y capilares renales se identifican microtrombos. En la TTP, los microtrombos están formados principalmente por agregados plaquetarios y por una capa fina de fibrina que capta intensamente el colorante para el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF) como el que participa, según algunos autores, en su patogenia. Por el contrario, los microtrombos en el HUS contienen principalmente fibrina. También contribuyen a la obstrucción vascular los depósitos hialinos subendoteliales y la turbidez de las células endoteliales. Las lesiones glomerulares son isquémicas. Las paredes de los capilares del glomérulo se contraen y algunas veces se acompañan de atrofia del ovillo glomerular y engrosamiento de la cápsula de Bowman. Otras veces aparece necrosis cortical o tubular aguda. Los estudios por inmunofluorescencia invariablemente muestran fibrinógeno en las paredes de los capilares glomerulares y en trombos arteriales. En las paredes de los vasos y glomérulos se observan en ocasiones depósitos granulosos de C3 e IgM. Los estudios con microscopio electrónico exhiben turbidez de las células endoteliales del glomérulo y separación de la membrana basal glomerular.

**CAUSAS DE HUS.** Se han descrito dos tipos de HUS: 1) HUS acompañado de diarrea (D + HUS), que es la variedad más frecuente en niños y se vincula con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (a menudo O157:H7). Esta variedad tiene un pronóstico excelente. Casi todos los casos aparecen durante el verano y otoño. 2) Por el contrario, el HUS no vinculado con la toxina de Shiga (D - HUS) predomina en adultos pero puede atacar a personas de cualquier edad. Aparece en su forma esporádica o familiar, no es infecciosa y suele ser desencadenada por fármacos o un embarazo. Varios estudios han demostrado cierta predisposición genética del HUS atípico en el que intervienen dos proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento: factor H (FH) y proteína del cofactor de membrana (*[membrane cofactorprotein, MCP]* o CD46).

**TPP.** ADAMTS 13 es miembro de una familia recién identificada de ADAMTS de metaloproteinasas de cinc (desintegrina con motivos de trombospondina de tipo 1) que desdobra los complejos del vWF e impide la interacción entre plaquetas y vWF. En los pacientes con TPP se ha descrito *deficiencia grave de ADAMTS 13*. Se han identificado dos formas: 1) en la TPP esporádica la deficiencia al parecer es la *supresión autoinmunitaria de ADAMTS 13* por los anticuerpos IgG circulantes contra la proteína. 2) El síndrome de Schulman-Upshaw (deficiencia hereditaria) se caracteriza por trombocitopenia y hemólisis microangiopática poco después del nacimiento, que reacciona a la venoclisis con plasma. Muchos pacientes necesitan este tipo de método cada dos a cuatro semanas. Las recidivas suelen ser desencadenadas por fiebre, infección, embarazo o cirugías.

En los pacientes que reciben quimioterapia, principalmente mitomicina C (dosis acumulativa >20 a 30 mg/m<sup>2</sup>), se ha identificado HUS/TPP farmacoinducidos. Por lo general el comienzo de la anemia hemolítica y la insuficiencia renal es repentino y el índice de mortalidad es elevado a pesar de las medidas de sostén. En algunos casos se han obtenido buenos resultados con plasmaféresis, glucocorticoides, inmunosupresores e inmunoabsorción de proteína A estafilocócica. También se han vinculado la ticlopidina y el clopidogrel. Después del trasplante de médula ósea se ha observado TPP por ciclosporina, pero es más frecuente en individuos que reciben riñones u otros órganos sólidos. En quienes reciben aloinjertos de riñón se observa HUS por ciclosporina en la primera semana después del injerto, dado que los efectos adversos de los medicamentos dependen de la dosis. La insuficiencia renal desaparece cuando se interrumpe la ciclosporina o se reduce la dosis.

El HUS/TPP aparece en ocasiones después de un trasplante de médula ósea, independientemente de la radioterapia o administración previa de ciclosporina. La TPP suele vincularse con el embarazo. En promedio, de 10 a 25% de los pacientes con TPP son mujeres cerca del término de su gestación o en el posparto; también es el periodo en que aparecen los problemas trombóticos y la preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP (*hemolysis, enzimas hepáticas elevadas [elevated liver enzymes] y plaquetopenia [low platelet count]*). Los síndromes mencionados son difíciles de distinguir de TPP-HUS. Otro factor de riesgo más es la menor actividad de ADAMTS 13 a finales del embarazo. Por último, se ha descrito una microangiopatía trombótica con tumores vasculares, la leucemia promielocítica aguda y carcinomas de próstata, estómago y páncreas.

## 0 SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Las medidas de apoyo que comprenden diálisis, antihipertensivos, transfusiones de sangre y corrección de las complicaciones neurológicas han mejorado la supervivencia de los pacientes con HUS/TPP. Parte importante del tratamiento del HUS típico que se acompaña de diarrea son el equilibrio hídrico adecuado y el reposo intestinal. Se ha observado que los antibióticos para la infección por *E. coli*/O157:H7 productor de toxina Shiga incrementan 17 veces el riesgo de padecer HUS manifiesto, quizás al permitir la liberación inmediata y repentina de grandes cantidades de toxina preformada o por generar una ventaja selectiva para *E. coli*/O157.

De las modalidades terapéuticas utilizadas para el tratamiento de los pacientes con HUS/TPP, en la actualidad la más indicada es la plasmaféresis (combinada con la reposición de plasma fresco congelado) y es mejor que la sola venoclisis de plasma. La plasmaféresis permite eliminar los autoanticuerpos inhibidores recién identificados contra la proteasa de vWF de la circulación y aportar cantidades mayores de la enzima proteasa. La plasmaféresis se realiza diariamente hasta lograr la remisión, que corresponde a la normalización del número de plaquetas, la resolución de los síntomas neurológicos o ambos. La hemoglobina, la esquistocitosis porcentual, el número de reticulocitos y los índices renales al parecer no constituyen factores determinantes de la respuesta inicial al tratamiento puesto que pueden ser anormales durante un lapso indefinido después

de la remisión. Algunos especialistas recomiendan prolongar la plasmaféresis varias sesiones después de la remisión para evitar recidivas. La insuficiencia renal grave que es consecuencia de HUS/TPP obliga a menudo a realizar una diálisis. También se ha recurrido al trasplante de riñón. El HUS/TPP reaparece hasta en 17% de individuos con trasplante, independientemente del uso de ciclosporina. En el caso de HUS familiar los índices de recidiva son más elevados.

## ESCLERODERMIA (ESCLEROSIS GENERALIZADA PROGRESIVA)

(Véase también cap. 316.) El daño renal en la esclerodermia puede ser de dos tipos, lo que depende de la adición de hipertensión maligna a las alteraciones de riñón: 1) *anormalidades urinarias persistentes* y una evolución clínica insidiosa que se caracteriza por proteinuria (15 a 36%), hipertensión (24%) e hiperazoemia leve (15%).

Los anticuerpos contra RNA POL3 están íntimamente ligados a la nefropatía por esclerodermia. 2) La *crisis renal de la esclerodermia (scleroderma renal crisis, SRC)* es el deterioro rápido de la función renal que suele acompañarse de hipertensión maligna, oliguria, proteinuria, retención de líquidos, anemia hemolítica microangiopática y afección del sistema nervioso central. Se observa en 10% de los pacientes, principalmente durante los primeros cuatro años después del diagnóstico y en especial en aquellos pacientes que exhiben lesiones cutáneas difusas; 25% de los individuos de este grupo manifiestan SRC. Este trastorno aparece también en individuos sin nefropatía demostrable previa o con neuropatía lentamente progresiva. Sin tratamiento, culmina en insuficiencia renal crónica en cuestión de días o meses. Se advierte un vínculo notable entre el antecedente de corticoterapia y la aparición de crisis renal de la esclerodermia.

## Q ESCLERODERMIA

En caso de SRC, los inhibidores de la ACE han mejorado la supervivencia quinquenal de 10 a 65%. Una fracción de 60% de los individuos con SRC que recibieron este tipo de inhibidores no necesitaron diálisis (o sólo temporalmente) con una supervivencia a ocho años de 80 a 85%, cifra similar a la de los pacientes con esclerodermia pero sin crisis renales. Más de la mitad de los pacientes con SRC que necesitaron diálisis y que recibieron inhibidores de la ACE de manera intensiva, pudieron interrumpir la diálisis entre tres y 18 meses más tarde, lo cual indica que es necesario continuar con los inhibidores de la ACE incluso después de comenzar la diálisis. No se ha corroborado que los antagonistas de los receptores de angiotensina sean sustitutivo satisfactorio de los inhibidores de la ACE en los sujetos con SRC. Los pacientes con SRC que llegan a la nefropatía terminal pueden ser sometidos a hemodiálisis peritoneal, pero esta última se realiza poco por el deterioro de los mecanismos de eliminación y limpieza peritoneales.

En individuos con esclerodermia después del trasplante de riñón se ha observado acortamiento de la supervivencia tanto del injerto como del paciente y la esclerosis progresiva reaparece en el riñón transplantado, particularmente entre los pacientes con la forma agresiva de la enfermedad.

## NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

(Véase también cap. 99.) La drepanocitosis (falciforme) produce complicaciones renales que surgen fundamentalmente como resultado de la deformación falciforme de los eritrocitos de la microcirculación. El entorno hipertónico y relativamente hipóxico de la médula renal, combinado con la circulación lenta de la sangre en los vasos rectos, favorecen la deformación falciforme de los eritrocitos, provocando infartos circunscritos (necrosis papilar). Probablemente los defectos tubulares renales de los pacientes con drepanocitosis son resultado de la lesión isquémica parcial de los túbulos renales.

Además de la alteración microvascular intrarrenal descrita antes, los pacientes jóvenes con drepanocitosis se caracterizan por padecer hiperperfusión renal, hipertrofia glomerular e hiperfiltración. Finalmente, muchas de estas personas llegan a sufrir una glomerulopatía que ocasiona proteinuria (presente hasta en 30%) y, en algunos casos, síndrome nefrótico. La herencia comitante de microsupsresiones en el gen de la globina alfa (talasemia alfa) parece conferir protección contra el desarrollo de nefropatía, relacionada con presión arterial media más baja y menor proteinuria.

Pueden desarrollarse también hiperazoemia e hiperuricemia leves. Ocurren insuficiencia renal avanzada y uremia en 10% de los casos. El estudio anatomoabiológico muestra la lesión característica de la "nefropatía por hiperfiltración", a saber, esclerosis glomerular focal y segmentaria. Por eso se ha propuesto que la hiperfiltración infantil inducida por la anemia es la causa principal de glomerulopatía en el adulto. La pérdida de nefronas

secundaria a la lesión isquémica también contribuye a la hiperazoxemia en estos pacientes.

Además de la glomerulopatía descrita en párrafos anteriores, algunas de las complicaciones de la drepanocitosis renal son *infartos corticales* que culminan en pérdida de la función, hematuria persistente y hematomas perirrenales. Los *infartos papilares*, demostrados radiológicamente en 50% de los pacientes con rasgo drepanocítico, que dan lugar a un aumento del riesgo de infección bacteriana en los tejidos renales cicatriza y a anomalías de la función tubular. La hematuria macroscópica indolora es más frecuente en presencia de rasgo drepanocítico que en la drepanocitosis y quizás es resultado de varios infartos de la médula renal. Las *anomalías funcionales tubulares*, como la diabetes insípida nefrótica, se deben a la importante reducción del flujo de sangre en los vasos rectos, combinada con lesión isquémica tubular. Este defecto de la concentración confiere a estos pacientes un mayor riesgo de deshidratación y, por tanto, de crisis drepanocíticas. El defecto de concentración también aparece en sujetos con rasgo drepanocítico. Otros defectos tubulares afectan la eliminación de potasio y de iones hidrógeno, que a veces provocan acidosis metabólica hipertotasémica y un defecto en la eliminación de ácido úrico; éste, combinado con el aumento de la síntesis de purina por la médula ósea, produce hiperuricemia.

El tratamiento de la nefropatía drepanocítica no se diferencia del general (cap. 99). Además, no obstante, el uso de inhibidores de la ACE se ha asociado con una mejoría de la glomerulopatía por hiperfiltración. La supervivencia a tres años del injerto y del paciente cuando el receptor del trasplante renal tiene drepanocitosis es menor que para otras causas de nefropatía terminal.

### TROMBOSIS DE LA VENA RENAL (RVT)

La trombosis de una o ambas venas renales principales ocurre en diversas circunstancias (cuadro 280-2). El síndrome nefrótico que acompaña a la glomerulopatía membranosa y a ciertos carcinomas predispone aparentemente a trombosis de la vena renal (*renal vein thrombosis*, RVT), que ocurre en 10 a 50% de los pacientes que padecen estos trastornos. La RVT puede exacerbar una proteinuria preexistente, pero casi nunca es la causa del síndrome nefrótico.

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad y la rapidez de instauración. Los casos agudos normalmente corresponden a niños y se caracterizan por pérdida repentina de la función renal, a menudo acompañada de fiebre, escalofríos, dolor lumbar (con aumento de hipertrofia renal), leucocitosis y hematuria. El infarto hemorrágico y la rotura renal a veces ocasionan choque hipovolémico. En los adultos jóvenes, la RVT suele sospecharse por un deterioro inesperado y relativamente agudo o subagudo de la función renal, o por exacerbación de la proteinuria y de la hematuria en las circunstancias clínicas apropiadas, o por ambas cosas. En los casos de trombosis gradual, que habitualmente se da en los ancianos, la única manifestación puede consistir en émbolos pulmonares recurrentes o en hipertensión. Se han descrito un síndrome similar al de Fanconi y acidosis tubular renal proximal. La RVT es causa posible de disfunción temprana del injerto después de trasplante y su frecuencia puede disminuir con el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con fin profiláctico. El diagnóstico definitivo se puede establecer sólo median-

### amUÜWHM AFECCIONES ASOCIADAS CON TROMBOSIS VENOSA RENAL

**Traumatismo**

**Compresión extrínseca (ganglios linfáticos, aneurisma aórtico, tumor)**

**Invasión por carcinoma de células renales**

**Deshidratación (lactantes)**

**Síndrome nefrótico**

**Embarazo o anticonceptivos orales**

te venografía renal selectiva con visualización del trombo oclusivo. Además de la angiografía, técnicas como ultrasonido Doppler, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) intensificada con contraste y resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) suelen hacer posible la comprobación definitiva de la presencia de un trombo.

### 0 TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

El tratamiento consiste en anticoagulación, cuyo principal propósito es prevenir las embolias pulmonares, aunque algunos autores también han señalado una mejoría del funcionamiento renal y de la proteinuria. Han habido informes alentadores con respecto al empleo de la estreptocinasa. También se ha observado la recanalización espontánea con mejoría clínica. El tratamiento anticoagulante resulta más eficaz en las trombosis agudas que afectan a las personas más jóvenes. En niños con infarto renal que amenace la vida se aconseja la nefrectomía. En algunos casos es eficaz la trombectomía mecánica percutánea.

### TOXEMIAS DEL EMBARAZO

Veáse también el capítulo 7.

### NECROSIS CORTICAL BILATERAL

La necrosis cortical bilateral aguda se asocia con abortos sépticos, desprendimiento de placenta y preeclampsia. La coagulación en los vasos y arteriolas corticales causa necrosis del tejido renal. Más tarde sobrevienen anuria e insuficiencia renal, las cuales pueden ser irreversibles. En otros casos la función renal se recupera parcialmente, pero en el seguimiento a largo plazo la mayoría de los pacientes avanza poco a poco hacia la uremia.

### LECTURAS ADICIONALES

- CHONCHOL M, LINAS S: Diagnosis and management of ischemic nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 1:172, 2006  
GAROVIC VD, TEXTOR SC: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 112:1362, 2005  
LAMMLE B et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 3:1663, 2005  
SCHEINMAN II: Sickle cell disease and the kidney. Semin Nephrol 23:66, 2003  
STEEN VD: Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 29:315, 2003  
TEXTOR SC: Renovascular hypertension update. Curr Hypertens Rep 8:521, 2006

## 281 Nefrolitiasis

John R. Asplin, Fredic L. Coe, Murray J. Favus

Los cálculos renales constituyen uno de los problemas urológicos más frecuentes. En Estados Unidos, aproximadamente 13% de los varones y 7% de las mujeres terminarán por formar un cálculo renal durante su vida y en todo el mundo industrializado la prevalencia de este problema va en aumento.

### TIPOS DE CÁLCULOS

Las sales de calcio, de ácido úrico, de cistina y de estruvita ( $MgNH_4PO_4$ ) son la base de la mayor parte de los cálculos renales detectados en el hemisferio occidental (cap. e24). Los cálculos de oxalato calcico y los de fosfato calcico constituyen de 75 a 85% del total (cuadro 281-1) y ambos compuestos pueden estar mezclados en el mismo cálculo. El fosfato de calcio de los cálculos por

lo regular suele ser hidroxiapatita [ $Ca_3(PO_4)_2 \cdot 2H_2O$ ] o con menos frecuencia, brushita ( $CaHPO_4 \cdot H_2O$ ).

Los *cálculos de calcio* son más frecuentes en los varones; la edad media de inicio es del tercero al cuarto decenios de la vida. Alrededor de 50% de las personas que producen un solo cálculo de calcio acaban desarrollando otro en los 10 años siguientes. La cifra media de formación de nuevos cálculos en pacientes que antes han formado uno es de aproximadamente un cálculo cada dos o tres años. Los *cálculos de ácido úrico* comprenden de 5 a 10% de los cálculos renales y son más frecuentes en varones. La mitad de los individuos con cálculos de ácido úrico tienen gota; la litiasis por ácido úrico suele ser familiar, existe o no gota. Los *cálculos de cistina* son poco comunes y abarcan, en promedio, 1% de los casos en muchas series de nefrolitiasis. Los *cálculos de estruvita* son frecuentes y pueden ser riesgosos; aparecen más bien en mujeres o en individuos que requieren sondeo vesical por largo tiempo y son consecuencia de infección de vías urinarias por bacterias productoras de ureasa, generalmente especies de *Proteus*. Los cálculos pueden alcanzar gran tamaño y llenar la pelvis renal y los cálices, hasta producir una concreción "en asta de ciervo".

Tipos de cálculos y causas	Porcentaje de todos los cálculos <sup>a</sup>	Porcentaje de las causas específicas <sup>a</sup>	Proporción de varones y mujeres	Etiología	Diagnóstico	Tratamiento
Cálculos de calcio Hipercalcuria idiopática	75-85	50-55	2:1 a 3:1 2:1	¿Hereditaria?	Normocalciemia, hipercalcuria inexplicable <sup>b</sup>	Dieta baja en sodio y proteína; diuréticos tiazídicos
Hiperuricosuria		20	4:1	Por dieta	Ácido úrico en orina >750 mg/día (mujeres) y >800 mg/día (varones)	Alopurinol o dieta
Hiperparatiroidismo primario		3-5	3:10	Neoplasia	Hipercalcemia inexplicable	Intervención quirúrgica
Acidosis tubular renal distal		Rara	1:1	Hereditaria	Acidosis hiperclorémica; pH urinario mínimo >5.5	Reposición de ácidos
Hiperoxaluria alimentaria		10-30	1:1	Alimentación rica en oxalato o baja en calcio	Oxalato urinario >50 mg/día	Dieta baja en oxalato
Hiperoxaluria intestinal		Alrededor de 1-2	1:1	Cirugía intestinal	Oxalato urinario >75 mg/día	Colestiramina o sobre-carga oral de calcio
Hiperoxaluria primaria		Rara	1:1	Hereditaria	Oxalato urinario y aumento de los ácidos glicólico o L-glicérico	Líquidos y piridoxina
Hipocitraturia		20-40	1:1 a 2:1	¿Hereditaria?, dieta	Citrato urinario <320 mg/día	Suplementos de ácidos
Enfermedad idiopática por cálculos		20	2:1	Desconocida	Ninguno de los anteriores	Fosfato oral, líquidos
Cálculos de ácido úrico	5-10					
Gota		Alrededor de 50	3:1 a 4:1	Hereditaria	Diagnóstico clínico	Ácidos y alopurinol
Idiopáticos		Alrededor de 50	1:1	¿Hereditaria?	Cálculos de ácido úrico, sin gota	Ácidos y alopurinol si el ácido úrico urinario diario es >1 000 mg
Deshidratación		?	1:1	Intestinal, hábito	Antecedentes, pérdida intestinal de líquidos	Ácidos, líquidos, corrección de la causa
Síndrome de Lesch-Nyhan		Rara	Sólo varones	Hereditaria	Descenso de la concentración de fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina	Alopurinol
Tumores malignos		Rara	1:1	Neoplasia	Diagnóstico clínico	Alopurinol
Cálculos de cistina	1		1:1	Hereditaria	Tipos de cálculo; aumento de la eliminación de cistina	Líquidos masivos, ácidos, D-penicilamina en caso necesario
Cálculos de estruvita	5-10		1:3	Infección	Tipo de cálculo	Antimicrobianos y cirugía justificada

<sup>a</sup> Los valores indican porcentajes de pacientes que forman un tipo particular de cálculo y que presentan una causa específica.

<sup>b</sup> Calcio urinario mayor de 300 mg/día (varones), 250 mg/día (mujeres) o 4 mg/kg/día en cualquier

sexo. Hipertiroidismo, síndrome de Cushing, sarcoidosis, tumores malignos, inmovilización, intoxicación por vitamina D, enfermedad ósea rápidamente progresiva y enfermedad de Paget producen hipercalcuria y deberán excluirse del diagnóstico de hipercalcuria idiopática.

#### MANIFESTACIONES DE LOS CÁLCULOS

Conforme crecen los cálculos sobre la superficie de las papilas renales o en el interior del sistema colector, no producen síntomas necesariamente. Se pueden descubrir cálculos asintomáticos al hacer estudios radiográficos por otras razones. Los cálculos son una de las causas más frecuentes de hematuria aislada, junto con las neoplasias benignas y malignas y los quistes renales. Los cálculos comienzan a generar síntomas cuando penetran en el uréter u ocultan la unión ureteropélvica y originan dolor y obstrucción.

**Eliminación de los cálculos.** Un cálculo puede atravesar el uréter sin producir síntomas, pero en ocasiones provoca dolor y hemorragia. El dolor es de comienzo gradual, más a menudo en la fossa renal, pero aumenta en los siguientes 20 a 60 min hasta alcanzar una intensidad que suele ser necesario administrar narcóticos para controlarlo. El dolor puede permanecer en la fossa renal o irradiarse hacia abajo y hacia delante en dirección de la ingle o el testículo homolateral o hacia la vulva. Un cálculo situado en la porción del uréter que atraviesa la pared de la vejiga produce polaquiuria, tenesmo y disuria, que pueden confundirse con infección de las vías urinarias. La gran mayoría de los cálculos de menos de 0.5 cm de diámetro albergados en los uréteres se eliminan con la orina de manera espontánea.

Hasta hace poco tiempo era habitual basar el diagnóstico de cólico renal agudo en la pielografía intravenosa; no obstante, la tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) helicoidal sin contraste es el procedimiento preferido actualmente. Las ventajas de la CT son identificación de los cálculos de ácido úrico además de los cálculos radiopacos tradicionales, ausencia de exposición al riesgo de los materiales de contraste y posible diagnóstico de otras causas de dolor abdominal en un paciente en quien se sospecha que

el cólico renal se debe a cálculos. El ultrasonido no es tan sensible como la CT para identificar los cálculos renales o ureterales. Las radiografías simples de abdomen pueden utilizarse para vigilar a los pacientes y así detectar la formación y el "crecimiento" de cálculos renales, ya que son un método barato y con ellas es menor la exposición a la radiación que con las tomografías computadorizadas. Los cálculos de calcio, cistina y estruvita son radiopacos en las radiografías habituales, en tanto que los de ácido úrico son radiolúcidos.

**Otros síndromes • CÁLCULOS EN ASTA DE VENADO.** Los cálculos de estruvita, cistina y ácido úrico suelen crecer demasiado para penetrar al uréter. Llenan gradualmente la pelvis renal y se pueden extender hacia fuera a través del infundibulo hasta los propios cálices. Los enormes cálculos en "asta de venado", como dato sorprendente, ocasionan pocos síntomas, aunque al final pueden originar pérdida de la función renal.

**NEFROCALCINOSIS.** Los cálculos de calcio crecen sobre las papilas renales. Una gran parte se desprenden y producen cólicos, pero a veces permanecen en su sitio de modo que en la radiografía se encuentran múltiples calcificaciones papilares, situación que se conoce como *nefrocalcinosis*. La nefrocalcinosis papilar es muy frecuente en la acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA) distal hereditaria y en otros tipos de hipercalcuria grave. En la enfermedad de riñón esponjoso medular (cap. 278) pueden producirse calcificaciones en los conductos colectores distales, que se encuentran dilatados.

**Infección.** Aunque la infección de las vías urinarias no es una consecuencia directa de la enfermedad calculosa, puede producirse tras instrumentación o cirugía de las vías urinarias que son frecuentes en el tratamiento de la litiasis.

La enfermedad calculosa y la infección urinaria pueden agravarse e interferir en el tratamiento. La obstrucción por un cálculo renal infectado ocasiona sepsis y lesión extensa del tejido renal, dado que la porción de vía urinaria proximal a la obstrucción se transforma en un espacio cerrado o parcialmente cerrado donde es posible el desarrollo de un absceso. Los cálculos pueden albergar bacterias en su matriz; ésta es una causa de infección urinaria de repetición. Por otro lado, algunas formas de infección por bacterias que poseen la enzima ureasa pueden producir cálculos de estruvita.

**Actividad de la nefrolitiasis.** El término enfermedad activa significa que se están formando nuevos cálculos o que están creciendo los ya formados. Para documentar el crecimiento o la aparición de nuevos cálculos, así como asegurar que los cálculos que se mueven realmente son nuevos y no existían con anterioridad, se requieren radiografías secuenciales de los riñones.

#### PATOGENIA DE LOS CÁLCULOS

Los cálculos urinarios suelen ser el resultado de la rotura de un delicado equilibrio entre solubilidad y precipitación de sales. Los riñones deben conservar agua, pero también han de eliminar materiales de baja solubilidad. Estos dos requisitos opuestos deben equilibrarse durante la adaptación a dieta, clima y actividad. El problema se mitiga hasta cierto punto por el hecho de que la orina contiene sustancias que inhiben la cristalización de las sales de calcio. Pero estos mecanismos protectores no son perfectos. Cuando la orina se sobresatura con materiales insolubles por excreción excesiva o porque la conservación de agua es extrema, se forman cristales que crecen y se agregan hasta formar un cálculo.

**Sobresaturación.** Se dice que una solución en equilibrio con cristales de oxalato de calcio está saturada respecto a este compuesto si se extraen los cristales o se agregan a la solución iones de calcio u oxalato y aumentan las actividades químicas pero no se forman nuevos cristales. Esta solución está *sobresaturada metastablemente*. Si en este punto se agregan cristales de oxalato de calcio aumentarán su tamaño. Por último, a medida que se agregan calcio u oxalato a la solución, la sobresaturación alcanza un punto o valor crítico en el cual comienza a surgir de manera espontánea una fase sólida; este valor o punto ha sido llamado *límite superior de la metaestabilidad*. El crecimiento de un cálculo renal necesita de orina que, en promedio, esté sobresaturada. Esta situación excesiva (sobresaturación) es frecuente en la formación de cálculos.

El calcio, el oxalato y el fosfato forman muchos complejos solubles entre sí y con otras sustancias en la orina, como citrato. Como consecuencia, sus actividades iónicas libres están por debajo de sus concentraciones químicas. La disminución de ligandos como el citrato incrementarán la actividad iónica y, por consiguiente, la sobresaturación. La sobresaturación urinaria se incrementa por deshidratación o por excreción excesiva de calcio, oxalato, fosfato, cistina o ácido úrico. El pH de la orina es también importante; el fosfato y el ácido úrico son ácidos débiles que se disocian en seguida cuando el pH de la orina está por encima de su valor fisiológico. Una orina alcalina contiene más fosfato disociado, lo que favorece los depósitos de brushita y de apatita. Por debajo de un pH urinario de 5.5 predominan los cristales de ácido úrico ( $pK 5.47$ ), mientras que escasean los cristales de fosfato. La solubilidad del oxalato calcico, por otra parte, no depende de los cambios del pH de la orina. Es probable que las mediciones de la sobresaturación que se hacen en una muestra de orina de 24 h infravaloren el riesgo de precipitación. La deshidratación transitoria, los cambios del pH urinario o los episodios posprandiales de sobreeliminación pueden dar como resultado valores considerablemente por encima de la media.

**Cristalización.** Cuando la sobresaturación de orina rebasa el límite superior de la metaestabilidad, comienzan a surgir núcleos de cristales. Los restos celulares y otros cristales que están en las vías urinarias pueden servir como "moldes" para la formación de cristales, fenómeno conocido como *nucleación heterogénea*; esta última disminuye el nivel de sobresaturación necesaria para que se formen cristales. Una vez formados, los núcleos aumentarán de tamaño si la orina está sobresaturada respecto a esa fase de cristal. Durante esta situación se pueden agregar diversos cristales hasta formar un cálculo renal.

Para que se forme el cálculo, es importante que los cristales queden retenidos en la pelvis renal el tiempo suficiente para aumentar de volumen y acumularse hasta alcanzar un tamaño clínicamente significativo. Ha habido grandes debates en cuanto al mecanismo de retención de los cristales. Estudios recientes han señalado que los cálculos habituales de oxalato de calcio en riñones

se forman como "excreencias o proliferaciones" sobre las placas de apatita en las papilas renales. Estas placas, llamadas de Randall aportan una superficie excelente para la nucleación heterogénea de sales de oxalato de calcio. Las placas de Randall comienzan en el plano profundo de la médula renal, en la membrana basal de la porción fina del asa de Henle, para propagarse a través del intersticio hasta la membrana basal del urotelio papilar. Si este último sufre daño, la placa queda expuesta a la orina y comienza la cristalización de oxalato de calcio y la formación de cálculos.

**Inhibidores de la formación de cristales.** La orina contiene inhibidores potentes de la nucleación, el crecimiento y la agregación de sales de calcio. El pirofosfato inorgánico es un inhibidor potente que al parecer modifica la formación de fosfato de calcio, más que la de cristales de oxalato de calcio. El citrato inhibe el crecimiento y la nucleación de cristales, si bien gran parte de la actividad inhibitoria calculógena del citrato se debe a la disminución de la sobresaturación de orina, al formar complejos con calcio. Otros componentes de la orina como las glucoproteínas inhiben la cristalización del oxalato de calcio.

#### EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON NEFROLITIASIS

La mayoría de los pacientes con nefrolitiasis padecen trastornos metabólicos remediables que se pueden detectar por análisis químicos del suero y de la orina. Es preciso evaluar a los adultos con nefrolitiasis recidivante y a los niños con cálculos renales, aunque hayan tenido sólo uno de éstos. Una evaluación ambulatoria práctica consiste en tomar dos muestras de orina durante 24 h, cada una con su correspondiente muestra de sangre; se miden calcio, ácido úrico, electrólitos y creatinina en suero y en orina, así como pH, volumen, oxalato y citrato en orina. Como el riesgo de la litiasis depende de dieta, actividad y entorno, se debe tomar al menos una muestra de orina del fin de semana, cuando el enfermo se encuentra en casa y otra en un día laborable. Cuando sea posible hay que determinar la composición de los cálculos renales, dado que el tratamiento depende del tipo de cálculo (cuadro 281-1). Sin importar los trastornos que se encuentren, todos los pacientes deben recibir el consejo de evitar la deshidratación y de beber cantidades copiosas de agua. La eficacia de la ingestión de grandes cantidades de líquidos se confirmó en un estudio prospectivo de individuos que habían formado cálculos urinarios por primera vez. El incremento del volumen de orina a 2.5 L al día dio por resultado reducción de 50% de las recurrencias de los cálculos en comparación con lo ocurrido en el grupo testigo.

## 0 NEFROLITIASIS

Los cálculos que ya están presentes en los riñones o en las vías urinarias requieren tratamiento médico y quirúrgico combinado. El tratamiento específico depende de la localización del cálculo, la magnitud de la obstrucción, la función del riñón afectado y la del sano, la presencia o ausencia de infección de las vías urinarias, el avance del cálculo y el riesgo de una cirugía o de la anestesia, dado el estado clínico global del paciente. El tratamiento médico puede facilitar la expulsión de cálculos uretrales. Los bloqueadores adrenérgicos a, por vía oral, relajan el músculo ureteral y se ha demostrado que acortan el tiempo para la expulsión del cálculo y la necesidad de extirpar las concreciones pequeñas por cirugía. En términos generales, las indicaciones para la extracción de un cálculo son obstrucción grave, infección, dolor rebelde y hemorragia intensa.

Los progresos en la tecnología urológica han permitido que la cirugía abierta para extirpar cálculos se haga cada vez menos. Se cuenta con tres alternativas para la extirpación de los cálculos. La *lithotripsia extracorporal* logra la fragmentación *in situé* los cálculos en los riñones, la pelvis renal o el uréter al exponerlos a ondas de choque. El cálculo es "centrado" en un punto focal de las ondas de choque de alta intensidad. Dichas ondas son transmitidas al paciente y para ello se utiliza agua como medio de conducción al colocar al individuo en un tanque con agua o colocar almohadillas llenas de agua entre el cuerpo y los generadores de las ondas de choque. Después de administrar múltiples ondas de choque, muchos cálculos quedan reducidos a polvo que se desplaza por el uréter y de ahí a la vejiga. La *nefrolitotomía percutánea* entraña el paso de un instrumento similar a un cistoscopio, en la pelvis renal, a través de una pequeña incisión en el flanco. Una vez hecha la maniobra anterior los cálculos pueden ser "disgregados" por un pequeño transductor de ultrasonido o láser de holmio. El último método es la *ureteroscopia* con desintegración del cálculo por medio de láser (holmio). La ureteroscopia suele utilizarse en el caso de cálculos en el uréter, pero algunos cirujanos utilizan este método también para disgregar cálculos en la pelvis renal.

**Cálculos de calcio . HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA.** (Véase también cap. 347.) Este trastorno es la anomalía metabólica más común que surge en indivi-

dúos con nefrolitiasis (cuadro 281-1). Es de índole familiar y posiblemente sea un rasgo poligénico, aunque existen algunas causas monogénicas raras de hipercalciuria y cálculos renales como la enfermedad de Dent, que es un trastorno ligado a X caracterizado por hipercalciuria, nefrocalciosis e insuficiencia renal progresiva. La hipercalciuria idiopática se diagnostica por la presencia de hipercalciuria sin hipercalcemia y la ausencia de otras enfermedades sistémicas que afectan el metabolismo de minerales. Antiguamente, se utilizaba la diferenciación de las formas de hipercalciuria en "por absorción" y "renal" para orientar el tratamiento. Sin embargo, quizás no se trate de entidades distintas, sino de los extremos de un mismo problema. La hiperactividad de la vitamina D, por sus valores excesivos o de su receptor, constituye una posible explicación de la hipercalciuria de muchos de estos enfermos. La hipercalciuria contribuye a la formación de cálculos elevando la saturación de la orina respecto al oxalato calcico y fosfato calcico.

## HIPERCALCIURIA

Durante muchos años el tratamiento habitual de la hipercalciuria era la restricción de calcio de los alimentos. Sin embargo, estudios recientes han señalado que las dietas hipocálcicas agravan el riesgo de que se formen cálculos. Las dietas hipocálcicas pueden culminar en la formación de cálculos al disminuir la cantidad de calcio que se une al oxalato en el intestino y con ello aumentar los niveles de oxalato en la orina. Sin embargo, no se ha definido con exactitud el mecanismo por el cual la dieta hipocálcica agrava el riesgo de que se formen cálculos. Además, las personas que forman cálculos hipercalciúricos muestran disminución de la densidad de minerales de hueso y un mayor riesgo de fracturas, en comparación con la población no calcúlogena. Es posible que la ingesta de poco calcio contribuya a la poca densidad de minerales en huesos. En una investigación prospectiva a cinco años se comparó la eficacia de una dieta hipocálcica con otra dieta con calcio normal, poco sodio y poca proteína, para evitar la reaparición de cálculos en varones que formaban concreciones de calcio. El grupo que recibió la dieta hipocálcica mostró un índice significativamente mayor de reaparición de cálculos. Las dietas hipocálcicas no tienen una eficacia probada para evitar la formación de cálculos y conllevan el riesgo a largo plazo de osteopatía en la población "calcúlogena". Las dietas con poco sodio y poca proteína son una mejor opción en quienes forman cálculos. Si la dieta no basta para evitar la formación de cálculos se podrá recurrir a los diuréticos tiazídicos. Éstos disminuyen el calcio en la orina y son eficaces para evitar que se formen concreciones. Tres estudios aleatorizados que han durado tres años indicaron una disminución de 50% en la formación de cálculos en grupos que recibieron tiazidas, en comparación con testigos tratados con placebo. El efecto de estos fármacos exige como fenómeno obligado la contracción mínima del volumen extracelular y la ingestión abundante del cloruro de sodio en los alimentos disminuye su efecto terapéutico. La hipopotasemia inducida por tiazídicos debe ser tratada intensivamente, porque disminuirá el nivel de citrato en orina, inhibidor importante de la cristalización del calcio.

**HIPERURICOSURIA.** Alrededor de 20% de las personas que forman cálculos de oxalato calcico padecen hiperuricosuria, debido fundamentalmente a una excesiva ingestión de purina procedente de la carne, el pescado y las aves de corral. Quizás el mecanismo de formación de los cálculos consiste en la sustitución del oxalato calcico por urato. Es deseable una dieta baja en purina, pero muchos pacientes tienen dificultades para seguirla. La alternativa es el alopurinol, cuya eficacia ha quedado demostrada en un ensayo controlado y aleatorizado. Sigue bastar con una dosis de 100 mg dos veces al día.

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.** (Véase también cap. 347.) El diagnóstico de esta afección se establece documentando la presencia de una hipercalcemia que no puede explicarse de otra forma, acompañada de concentraciones séricas de hormona paratiroides elevadas. La hipercalciuria, que suele estar presente, aumenta la sobresaturación de la orina por fosfato calcico o por oxalato calcico (cuadro 281-1). Es importante un diagnóstico rápido ya que la paratiroidectomía debe realizarse antes de que ocurra lesión renal u ósea.

**ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL.** (Véase también cap. 278.) En esta enfermedad, el trastorno parece residir en la nefrona distal que no logra establecer un gradiente de pH normal entre la orina y la sangre, lo que da lugar a una acidosis hipoclorémica. El diagnóstico lo sugiere un pH urinario mínimo superior a 5.5 en presencia de acidosis generalizada. Si no hay certeza del diagnóstico porque las anomalías metabólicas son leves, se debe realizar una prueba de "carga" con cloruro de amonio. En sujetos con RTA distal no disminuirá el pH urinario por debajo de 5.5. La hipercalciuria, orina alcalina y citrato urinario bajo producen sobresaturación con respecto al fosfato calcico. Se forman

cálculos de este compuesto, la nefrocalciosis es frecuente y pueden aparecer osteomalacia o raquitismo. La lesión renal es común y el filtrado glomerular disminuye gradualmente.

El tratamiento con suplementos de álcalis corrige la hipercalciuria y limita la producción de nuevos cálculos. La dosis habitual de bicarbonato es de 0.5 a 2.0 mmol/kg de peso corporal al día dividida en cuatro o seis dosis. El suplemento de citrato potásico es una alternativa que se aplica en la misma dosis diaria, aunque repartida en tan sólo dos o tres tomas. La RTA incompleta es un trastorno sin acidosis diseminada pero con pH urinario que no baja de 5.5 tras una sobrecarga de un ácido exógeno, como el cloruro amónico. La RTA incompleta puede aparecer en algunos pacientes que forman cálculos de oxalato calcico debido a hipercalciuria idiopática; se desconoce la importancia de la RTA en la producción de cálculos en este trastorno y el tratamiento con tiazidas supone una alternativa razonable. También puede usarse álcali en la RTA incompleta. Cuando se administran sustancias alcalinizantes es prudente vigilar los cambios de la concentración de citrato y el pH urinarios. Si el pH de la orina aumenta sin que lo haga la concentración de citrato ocurrirá sobresaturación de fosfato de calcio y tenderá a empeorar la enfermedad litiasica.

**HIPEROXALURIA.** El oxalato es un producto metabólico en el ser humano. El oxalato urinario se deriva de la dieta y de la producción metabólica endógena; de los alimentos provienen proporciones de casi 40 a 50% de éste. El límite superior normal de excreción de oxalato se considera, en general, de 40 a 50 mg/día. La hiperoxaluria leve (50 a 80 mg/día) suele deberse a ingestión excesiva de alimentos que contienen oxalato en abundancia como espinacas, nueces y chocolate. Además, las dietas bajas en calcio pueden promover la hiperoxaluria y cuando se utilizan hay menos calcio fijando oxalato en el intestino. La hiperoxaluria intestinal es consecuencia de alguna enteropatía que culmina en malabsorción de grasas. La excreción de oxalato suele exceder de 100 mg/día. La hiperoxaluria intestinal puede ser causada por una derivación yeyunoileal en casos de obesidad, insuficiencia pancreática o afección extensa del yeyunoileon por enfermedad de Crohn. En el caso de malabsorción de grasas, el calcio en el interior del intestino se une a los ácidos grasos, en vez del oxalato, el cual queda libre para ser absorbido en el colon. La llegada de ácidos grasos y sales biliares no absorbidos en el colon puede lesionar la mucosa de este órgano e intensificar la absorción de oxalato. La hiperoxaluria primaria es un trastorno raro, autónomico recessivo que origina grave incremento del nivel de oxalatos. La enfermedad inicial suele incluir la aparición repetitiva de cálculos de oxalato de calcio durante la niñez. La hiperoxaluria primaria de tipo 1 proviene de la deficiencia de la enzima peroxisómica alanina:glioxalato aminotransferasa. La de tipo 2 proviene de la deficiencia de deshidrogenasa D-glicérica. La hiperoxaluria grave de cualquier causa puede originar nefropatía tubulointersticial (cap. 279) y hacer que se formen cálculos.

## HIPEROXALURIA

Las personas con hiperoxaluria leve o moderada deben de ser tratadas con una dieta con poco oxalato y con ingesta normal de calcio y magnesio para disminuir la absorción de oxalato. La hiperoxaluria intestinal se puede tratar con una dieta con poca grasa y poco oxalato y suplementos de calcio, administrados con las comidas, para que se liguén al oxalato en el interior del intestino. La colestiramina, resina que se une a oxalato, en dosis de 8 a 16 g/día, constituye otra forma más de tratamiento. La terapia contra la hiperoxaluria primaria incluye la ingestión de abundantes líquidos, fosfato neutro y piridoxina (25 a 200 mg/día). Los suplementos con citrato pueden tener algún beneficio. Incluso con medidas intensivas puede surgir insuficiencia renal irreversible. El trasplante de hígado, para corregir el defecto enzimático, en combinación con el trasplante de riñón, se ha utilizado con buenos resultados en sujetos con hiperoxaluria primaria.

**HIPOCITRATURIA.** El citrato urinario evita la aparición de cálculos de calcio porque forma un complejo soluble con él que reduce de manera eficaz el calcio urinario libre. La hipocitraturia afecta de 20 a 40% de los pacientes formadores de cálculos, ya sea de manera aislada o asociada a otras anomalías metabólicas. Puede ser también secundaria a procesos generalizados como RTA, enfermedad diarréica crónica o hipopotasemia o bien aparecer de forma primaria, en cuyo caso se denomina *hipocitraturia idiopática*.

## HIPOCITRATURIA

El tratamiento se realiza con álcalis que aumentan la eliminación de citrato en la orina; en general, se utilizan sales de bicarbonato o citrato. Se prefieren las sales de potasio

porque la sobrecarga de sodio aumenta la eliminación urinaria de calcio y reduce la eficacia del tratamiento. En dos estudios al azar controlados con placebo se demostró la eficacia de los complementos de citrato para tratar a los individuos que forman cálculos de oxalato de calcio.

**LITIASIS DE CALCIO IDIOPATICA.** Algunos pacientes carecen de una causa metabólica de la formación de cálculos a pesar de la valoración metabólica concienzuda a que se someten (cuadro 281-1). El mejor tratamiento parece ser la ingesta de cantidades elevadas de líquidos a fin de que la densidad de la orina se conserve en 1.005 o menos durante las 24 h. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, allopurinol y citrato puede ser de utilidad para disminuir la cristalización de sales de calcio, pero no se han efectuado estudios prospectivos con pacientes de esta población. La administración oral de fosfato en dosis de 2 g de fósforo al día puede disminuir la concentración urinaria de calcio e incrementar la de pirofosfato y de este modo reducir la tasa de recurrencias. El ortofosfato produce náusea y diarrea leves, pero su tolerancia suele mejorar con la administración sostenida.

**Cálculos de ácido Úrico.** En la gota, la litiasis idiopática de ácido úrico y la deshidratación, el pH urinario promedio suele ser menor de 5.4 y a menudo menor de 5.0. Se ha observado que el síndrome metabólico es causa de que la orina sea acida, ya que la resistencia a la insulina hace que disminuya la amoniogénesis renal. Si el pH urinario es bajo, predomina la forma protonada de ácido úrico y es soluble en la orina sólo en concentraciones de 100 mg/L. Las concentraciones superiores a esta cifra constituyen la sobresaturación que hace que se formen cristales y cálculos. La hiperuricosuria, cuando existe, aumenta la sobresaturación, pero una orina de pH bajo puede estar sobresaturada con ácido úrico no disociado, incluso aunque la cifra de eliminación diaria sea normal. Los síndromes mieloproliferativos, la quimioterapia de los cánceres y el síndrome de Lesch-Nyhan dan como resultado una producción tan elevada de ácido úrico (con la consiguiente hiperuricosuria) que se forman cálculos y arenilla de ácido úrico hasta incluso un pH urinario normal. La obstrucción de los túbulos colectores renales por cristales de ácido úrico puede provocar insuficiencia renal aguda.

## LITIASIS DE ÁCIDO ÚRICO

Los dos objetivos del tratamiento son aumentar el pH de la orina y reducir la eliminación excesiva de ácido úrico a menos de 1 g/día. Se administran 1 a 3 mmol/kg de peso corporal al día de suplementos de álcalis repartidos en tres o cuatro dosis uniformemente espaciadas, una de las cuales se administra al acostarse. El objetivo de la terapéutica es que el pH urinario esté entre 6.0 y 6.5 en la orina de 24 h. Incrementar el pH urinario por arriba de 6.5 (alcalización) no generará beneficios adicionales para evitar la cristalización de ácido úrico, pero si agravaría el riesgo de que se formen cálculos de fosfato de calcio. La presentación del álcali puede ser importante. El citrato de potasio disminuye el riesgo de que las sales de calcio se cristalicen cuando aumente el pH urinario, en tanto que el citrato o el bicarbonato de sodio puede agravar este riesgo. En las personas productoras de cálculos de ácido úrico con hiperuricosuria debe instaurarse una dieta baja en purinas. Aquellos pacientes que continúan formando cálculos de ácido úrico a pesar del tratamiento con líquidos, álcalis y una dieta baja en purinas deberán tomar además allopurinol.

**Cistinuria y Cálculos de Cistina.** (Véase también cap. 358.) En esta enfermedad hereditaria hay defectos en el transporte del túbulo proximal y del yeyuno de los aminoácidos dibásicos cisteína (disulfuro de cisteína), Usina, arginina y ornitina y en la orina se pierden cantidades excesivas de los mismos. La enfermedad clínica depende únicamente de la insolubilidad de la cistina, que forma cálculos.

**PATOGENIA.** La cistinuria surge por el transporte defectuoso de aminoácidos dibásicos por el borde en cepillo de los túbulos renales y las células del epitelio intestinal. Se han identificado mutaciones patógenas en las cadenas pesada y ligera del transportador heteromérico de aminoácidos presente en el túbulo proximal del riñón. La cistinuria se clasifica en dos tipos principales, con base en la excreción de cistina por orina en heterocigotos obligados. En la cistinuria de tipo I los heterocigotos tienen excreción normal de cistina por orina; por esa razón, el tipo I tiene un perfil de herencia recesivo autosómico. El gen situado en el cromosoma 2, que ha sido llamado *SLC3A1*, codifica la cadena pesada del transportador y se sabe que es anormal en la variante de tipo I. En la cistinuria que no es de tipo I, los heterocigotos tienen una excreción levemente mayor de cistina por orina y los homocigotos tie-

n en una excreción mucho mayor de este aminoácido. La variante que no es del tipo I se hereda en la forma de rasgo dominante con penetrancia incompleta; el problema proviene de mutaciones en el gen *SLC7A9* del cromosoma 19, que codifica la cadena ligera del transportador heteromérico. En casos raros, las mutaciones del gen *SLC7A9* culminan en la aparición del fenotipo de tipo I.

**DIAGNOSTICO.** Sólo pacientes con cistinuria forman cálculos de cistina; sin embargo, 10% de los cálculos formados por ellos no contienen cistina, por lo que es necesario evaluar a todos los formadores de cálculos por si tuvieran la enfermedad. En muchos pacientes con cistinuria homocigótica el sedimento de una muestra de la primera orina de la mañana presenta los típicos cristales de cistina: placas hexagonales planas. La cistinuria también puede detectarse por medio de la prueba del nitroprusiato sódico en orina. Dada la sensibilidad de la prueba, ésta resulta positiva en muchos pacientes asintomáticos heterocigotos para la cistinuria. Una prueba del nitroprusiato positiva o la detección de cristales de cistina en el sedimento urinario son datos que obligan a medir la eliminación diaria de cistina. Los cálculos de cistina rara vez se forman en los adultos, salvo que la excreción de este aminoácido por orina sea, como mínimo, de 300 mg/día.

## CISTINURIA Y CÁLCULOS DE CISTINA

El tratamiento consiste en una ingesta abundante de líquidos, incluso de noche. El volumen diario de orina debe ser superior a los 3 L. Conviene elevar el pH urinario con álcalis a más de 7.5. Una dieta hiposódica (100 mmol/día) reduce la eliminación de cisteína hasta 40%. Dada la frecuencia de efectos secundarios, medicamentos como penicilamina y tiopronina, que forman complejos solubles con el disulfuro de cisteína, sólo deben utilizarse cuando el tratamiento con líquidos, la reducción salina y los álcalis sean ineficaces. Las dietas bajas en metionina no han demostrado ser prácticas para su uso clínico, pero el paciente debe evitar los excesos de proteínas.

**Cálculos de estruvita.** Estos cálculos son el resultado de la infección urinaria por bacterias, generalmente especies de *Proteus*, que poseen ureasa, una enzima que degrada la urea a NH<sub>3</sub> y CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>. El NH<sub>3</sub> se hidroliza a NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y eleva el pH a 8 o 9. El CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> se hidrata a H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y luego se disocia a CO<sub>3</sub><sup>2-</sup><sup>-1</sup>, que precipita con el calcio en forma de CaCO<sub>3</sub>. El NH<sub>4</sub><sup>+</sup> precipita el PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> y el Mg<sup>2+</sup> para formar MgNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub> (estruvita). El resultado es un cálculo de carbonato calcico mezclado con estruvita. La estruvita no se forma en la orina en ausencia de infección, debido a que la concentración de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> es baja cuando la orina se torna alcalina en respuesta a estímulos fisiológicos. La infección crónica por *Proteus* puede deberse a alteración del drenaje urinario, instrumentación urológica o cirugía y sobre todo al tratamiento antibiótico crónico, que puede favorecer la aparición de *Proteus* como flora predominante de las vías urinarias. La presencia de cristales de estruvita en orina, que son prismas rectangulares que simulan las "tapas de férretos", denota infección por microorganismos productores de ureasa.

## CÁLCULOS DE ESTRUVITA

El mejor tratamiento en sujetos que lo toleran, es la extracción completa del cálculo con esterilización ulterior de las vías urinarias. La técnica quirúrgica preferida en muchos enfermos es la nefrolitotomía percutánea. En ocasiones cabe recurrir a la litotripsia extracorporeal en combinación con una vía de acceso percutánea. Rara vez se necesita la cirugía abierta. La introducción e irrigación de la pelvis renal y los cálices con hemiacidrina, solución que disuelve la estruvita, puede disminuir la reaparición del cálculo luego de cirugía. Despues de esta cirugía se han señalado índices de 50 a 90% sin cálculos. El tratamiento antimicrobiano se reserva para casos de infección aguda y para conservar la orina estéril después de la cirugía. La selección del antibiótico se basará en los datos de cultivos de orina y de fragmentos de cálculos extraídos en la cirugía. En sujetos que no son candidatos para la extracción quirúrgica del cálculo se puede recurrir al ácido acetohidroxámico, inhibidor de ureasa; por desgracia, ocasiona innumerables efectos adversos, como cefalea, temblor y tromboflebitis, que frenan su empleo.

## LECTURAS ADICIONALES

ABATE N et al: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 65:386, 2004

COE FL et al: Kidney stone disease. *J Clin Invest* 115:2598, 2005

- 1820 EVAN AP et al: Randalls plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 111:607, 2003  
GAMBARO G et al: Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 44:963, 2004

- MILLER NL, Lingeman JE: Management of kidney stones. *Br Med J* 334:468, 2007  
PREMINGER GM et al: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 173:1991, 2005  
STAMATELOU K et al: Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 63:1817, 2003

## 282 Infecciones urinarias, pielonefritis y prostatitis

Walter E. Stamm

### DEFINICIONES

Las infecciones urinarias agudas pueden subdividirse en dos categorías anatómicas generales: infecciones de la porción inferior de las vías urinarias (uretritis y cistitis) e infecciones de la porción superior (pielonefritis aguda, prostatitis y abscesos intrarrenales y perinefrícos). Estas infecciones pueden aparecer juntas o de manera independiente, y ser asintomáticas o constituir uno de los síndromes clínicos que se describen aquí. Las infecciones de la uretra y de la vejiga a menudo se consideran superficiales (o de la mucosa), mientras que la prostatitis, la pielonefritis y la supuración renal comprenden la invasión de los tejidos.

Desde una perspectiva microbiológica existe una infección urinaria (*urinary tract infection, UTI*) cuando se detectan microorganismos patógenos en la orina, la uretra, la vejiga, el riñón o la próstata. En gran parte de los casos, la presencia  $>10^5$  microorganismos/ml de una muestra de orina obtenida en forma correcta y tomada de la mitad del chorro con total asepsia indica una infección. No obstante, en algunos casos de verdadera infección urinaria no se detecta bacteriuria importante. En concreto, en los individuos sintomáticos, una cantidad más reducida de bacterias ( $10^3$  a  $10^4$ /ml) indica infección. En las muestras de orina obtenidas mediante aspiración suprapúbica o aplicación de sonda "instantánea" y en las muestras tomadas de enfermos con un catéter permanente, las cifras de  $10^3$  a  $10^4$  colonias/ml por lo general implican infección. Por el contrario, cifras  $>10^5$ /ml en la orina de la mitad del chorro en ocasiones obedecen a una contaminación de la muestra, sobre todo si se encuentran varias especies distintas.

Las infecciones que reaparecen después del tratamiento antibiótico se deben a la persistencia de la cepa infectante original (a juzgar por especie, antibióticograma, serotipo y tipo molecular) o a la reinfección por una nueva cepa. Las infecciones recidivantes por la "misma cepa" que se manifiestan a las dos semanas de interrumpir el tratamiento suelen ser consecuencia de una infección renal o prostática no curada (*recidiva*) o de una colonización vaginal o intestinal persistente que ocasiona la rápida reinfección de la vejiga.

Los síntomas de disuria, tenesmo y polaquiuria que no se acompañan de bacteriuria notable reciben el nombre de *síndrome uretral agudo*. Aunque su uso está muy extendido, este término carece de precisión anatómica, ya que muchos casos así denominados constituyen en realidad una infección de la vejiga. Es más, dado que en la mayoría de estos pacientes es posible identificar el microorganismo causal, la palabra *síndrome* (que implica una causa desconocida) es inadecuada.

El término *pielonefritis crónica* define una nefritis intersticial crónica atribuida a una infección bacteriana del riñón (cap. 279). Otras muchas enfermedades no infecciosas también provocan una nefritis intersticial imposible de distinguir de la pielonefritis crónica en términos anatomo-patológicos.

### INFECCIONES URINARIAS AGUDAS: URETRITIS, CISTITIS Y PIELONEFRITIS

#### EPIDEMIOLOGÍA

En lo que se refiere a la epidemiología, las infecciones urinarias se subdividen en asociadas a la sonda (hospitalarias) y no asociadas a la sonda (extrahospitalarias). Todas ellas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Las infecciones extrahospitalarias son muy frecuentes y ocasionan más de siete millones de consultas médicas anuales en Estados Unidos. En la población femenina, estas infecciones afectan a 1 a 3% de las niñas en edad escolar y su incidencia se incrementa luego de manera notable en la adolescencia, con el comienzo de las relaciones sexuales. Una gran parte de las infecciones sintomáticas agudas afectan a mujeres jóvenes; en un estudio prospectivo se demostró una

incidencia anual de 0.5 a 0.7 infecciones por paciente al año en este grupo. Entre los varones, las infecciones urinarias sintomáticas agudas surgen en el primer año de vida (a menudo relacionadas con anomalías urológicas); de ahí en adelante las infecciones en cuestión son poco frecuentes en varones menores de 50 años. La aparición de bacteriuria asintomática sigue un curso paralelo al de la infección sintomática y es rara entre los varones menores de 50 años, pero frecuente en las mujeres de entre 20 y 50. La bacteriuria asintomática es más común en varones y mujeres ancianos, y las tasas alcanzan hasta 40 a 50% en algunos estudios. La incidencia de pielonefritis no complicada aguda en mujeres de 18 a 49 años que no están hospitalizadas es de 28 casos por 10 000 de ellas.

#### ETIOLOGÍA

Existen numerosos microorganismos que pueden infectar las vías urinarias, aunque los más comunes son, con mucho, los bacilos gramnegativos (cap. 143). *Escherichia coli* causa alrededor de 80% de las infecciones agudas (tanto cistitis como pielonefritis) de los individuos que no portan sondas y que carecen de anomalías urológicas y de cálculos. Otros bacilos gramnegativos, en especial *Proteus* y *Klebsiella* y, en ocasiones, *Enterobacter*, provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas. Estos microorganismos, además de *Serratia* (cap. 143) y *Pseudomonas* (cap. 145), revisten importancia cada vez mayor en las infecciones recidivantes y en las asociadas a manipulación, cálculos u obstrucción urológicos. Tienen un cometido fundamental en las infecciones hospitalarias asociadas a sondas (véase más adelante en este capítulo). *Proteus* (gracias a la producción de ureasa) y *Klebsiella* (mediante la formación de moco extraceular y polisacáridos), predisponen a la formación de cálculos y se aislan con gran frecuencia de los enfermos con litiasis.

En las infecciones urinarias, los cocos grampositivos desempeñan una función menos importante. No obstante, *Staphylococcus saprophyticus* (cap. 129), una especie coagulasa-negativa y resistente a la novobiocina, provoca de 10 a 15% de las infecciones sintomáticas agudas de las mujeres jóvenes. En ocasiones, los enterococos inducen cistitis no complicada en mujeres. Es frecuente que enterococos (cap. 130) y *Staphylococcus aureus* (cap. 129) causen infecciones a pacientes con nefrolitiasis o que se han sometido a instrumentación o cirugía con anterioridad. El aislamiento de *S. aureus* de la orina debe despertar las sospechas de infección bacteriémica renal. *Staphylococcus epidermidis* (cap. 129) es una causa frecuente de infecciones de vías urinarias, originadas por sondas.

Alrededor de la tercera parte de las mujeres con disuria y polaquiuria presentan un número insignificante de bacterias en los cultivos de orina tomados a la mitad del chorro, o bien, cultivos por completo estériles, aunque con anterioridad se hubiera determinado que tenían síndrome uretral. Cerca de las tres cuartas partes de estas mujeres sufren piuria, mientras que la otra cuarta parte no padece este trastorno y apenas muestra signos objetivos de infección. En las mujeres con piuria, dos grupos de patógenos ocasionan la mayor parte de las infecciones. En las muestras de orina de casi todas estas pacientes se detectan cifras reducidas ( $10^3$  a  $10^4$  bacterias/ml) de los uropatógenos bacterianos típicos, como *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella* o *Proteus*. Parece probable que estas bacterias sean las causantes de estas infecciones, ya que a menudo se aislan de aspirados suprapúbicos, se asocian a piuria y son susceptibles a un tratamiento antibiótico adecuado. Para otras mujeres con síntomas urinarios agudos, piuria y orina estéril (incluso obtenida mediante aspiración suprapública), los microorganismos productores de uretritis y transmitidos por contacto sexual, como *Chlamydia trachomatis* (cap. 169), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 137) y el virus del herpes simple (*Herpes simplex virus, HSV*; cap. 172) revisten gran importancia etiológica. Estos microorganismos se detectan con mucha frecuencia entre las mujeres jóvenes y sexualmente activas que cambian de pareja.

Apenas se conoce la importancia de los patógenos bacterianos y no bacterianos que no se observan con mucha frecuencia en las infecciones urinarias. A menudo se ha aislado *Ureaplasma urealyticum* (cap. 168) de la uretra y la orina de individuos con disuria aguda y polaquiuria, aunque este patógeno también se encuentra en las muestras de muchos pacientes sin sínto-

mas urinarios. Es probable que los ureplasmas y *Mycoplasma genitalium* (cap. 168) expliquen algunos casos de uretritis y cistitis. Se han aislado *U. urealyticum* y *Mycoplasma hominis* de los tejidos prostéticos y renales de enfermos con prostatitis aguda y pielonefritis, respectivamente; es probable que estos microorganismos ocasionen también algunas de esas infecciones. Los adenovirus causan cistitis hemorrágica aguda en niños y en algunos adultos jóvenes, a menudo durante una epidemia. Aunque se han aislado otros virus de la orina (p. ej., citomegalovirus) se cree que no provocan infección urinaria. Es frecuente la colonización por *Candida* y otras especies micóticas de la orina de los individuos diabéticos o que portan una sonda, y en ocasiones avanza a una infección invasora sintomática (cap. 196). Las infecciones micobacterianas del aparato genitourinario se exponen en el capítulo 158.

#### PATOGENIA Y FUENTES DE INFECCIÓN

Las vías urinarias deben considerarse una sola unidad anatómica conectada por una columna continua de orina que se extiende desde la uretra hasta el riñón. En casi todas las infecciones urinarias, las bacterias llegan a la vejiga a través de la uretra. Después ascienden desde la vejiga, lo que con toda probabilidad constituye el mecanismo de casi todas las infecciones parenquimatosas renales.

El introito vaginal y la uretra distal suelen estar colonizados por difteroides, especies estreptocócicas, lactobacilos y especies estafilocócicas, aunque no por los bacilos intestinales gramnegativos que a menudo provocan infecciones urinarias. No obstante, entre las mujeres propensas a sufrir cistitis, los microorganismos intestinales gramnegativos que residen en el intestino colonizan el introito, la piel periuretral y la uretra distal antes y durante los episodios de bacteriuria. Aún no se conocen bien los factores que predisponen a la colonización periuretral por bacilos gramnegativos, aunque parece ser que la alteración de la microflora vaginal normal por antibióticos, otras infecciones genitales o anticonceptivos (en especial los espermicidas) tienen una participación esencial. La pérdida de los lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que por lo general predominan en la microflora vaginal facilita en principio la colonización por *E. coli*. Con frecuencia, una pequeña cantidad de bacterias periuretrales accede a la vejiga, un proceso que en algunos casos es favorecido por la fricción uretral durante el coito. La consiguiente lesión vesical dependerá de los efectos de la patogenicidad de la cepa, el tamaño del inoculo y los mecanismos de defensa local y general de la paciente. Datos recientes obtenidos de modelos animales y estudios en seres humanos indican que a veces *E. coli* invade el epitelio vesical y forma colonias intracelulares (biocapas) que pueden persistir y transformarse en una fuente de infección repetitiva.

En circunstancias normales, las bacterias ubicadas en la vejiga se eliminan con rapidez, en parte por los efectos de limpieza y dilución de la micción y también como consecuencia de las propiedades antibacterianas de la orina y de la mucosa vesical. La orina de la vejiga de muchas personas sanas inhibe o destruye las bacterias, debido sobre todo a la gran concentración de urea y a la alta osmolaridad. Las secreciones prostáticas también poseen propiedades antibacterianas. Las células del epitelio vesical secretan atocinas y quimiocinas (en su mayor parte interleucina [IL] 6 e IL-8) al interactuar con bacterias, y como consecuencia, los polimorfonucleares penetran en el epitelio vesical y en la orina poco después de que aparece la infección e intervienen en forma decisiva en la eliminación de la bacteriuria. No se ha dilucidado la participación de los anticuerpos que se producen en forma local.

La pielonefritis hematógena afecta con frecuencia a los pacientes debilitados que padecen una enfermedad crónica o reciben tratamiento inmunodepresor. En ocasiones, después de bacteriemias y micosis surgen candidosis o infecciones estafilocócicas metastásicas del riñón que se diseminan desde focos infecciosos lejanos a hueso, piel, vasos u otros órganos.

#### CIRCUNSTANCIAS QUE REPERCUTEN EN LA PATOGENIA

**Sexo y actividad sexual.** La uretra femenina parece en especial propensa a la colonización por bacilos colónicos gramnegativos dada su proximidad al ano, su corta longitud (unos 4 cm) y su desembocadura bajo los labios. El coito propicia la introducción de bacterias en la vejiga y se asocia de manera temporal al inicio de cistitis; por lo tanto, parece esencial en la patogenia de las infecciones urinarias de las mujeres jóvenes. La micción después del coito disminuye el riesgo de cistitis, debido quizás a que favorece la eliminación de las bacterias introducidas durante el coito. Asimismo, el uso de compuestos espermicos con un diafragma o tapón cervicouterino o de preservativos recubiertos de espermico modifica en grado considerable la microflora bacteriana normal del introito y se ha asociado a un pronunciado aumento de la

colonización vaginal por *E. coli* y del riesgo de cistitis y de pielonefritis aguda. En mujeres sanas posmenopáusicas que no están hospitalizadas aumenta el peligro de padecer infecciones urinarias (tanto cistitis como pielonefritis) cuando hay antecedentes de actividad sexual e infección urinaria recientes, diabetes mellitus e incontinencia.

En los varones menores de 50 años que nunca han practicado el coito anal (heterosexual ni homosexual), las infecciones urinarias son muy infrecuentes y su diagnóstico debe ponerse en duda en ausencia de signos evidentes. Un factor esencial que predispone a la bacteriuria de los varones es la obstrucción del uréter por hipertrofia prostática. El coito anal también se asocia a un mayor riesgo de cistitis de los varones que realizan la parte activa. Los varones (y las mujeres) infectados por el VIH y con cifras de linfocitos T CD4+ <200/pl corren mayor riesgo de padecer bacteriuria e infecciones urinarias sintomáticas. Por último, la ausencia de circuncisión se ha identificado como un factor de riesgo para las infecciones urinarias de los niños recién nacidos y de los varones jóvenes.

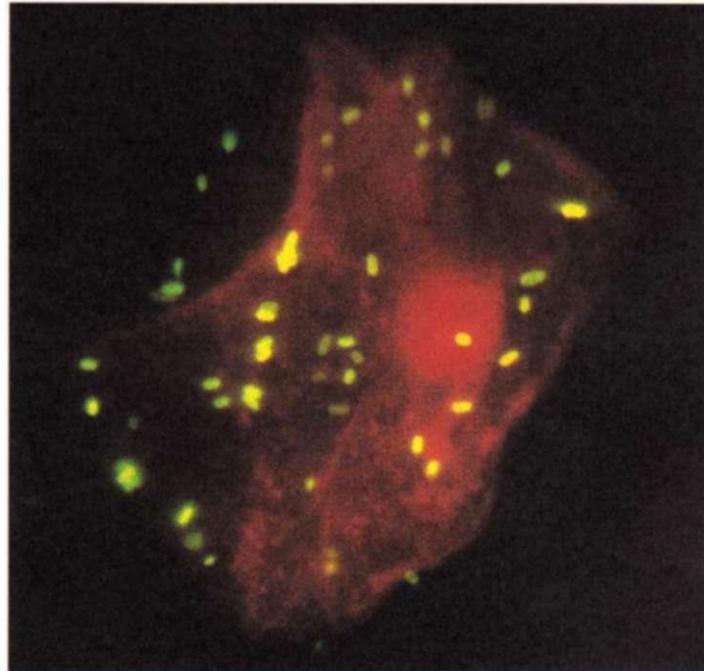
**Embarazo.** Se detectan infecciones urinarias en 2 a 8% de las embarazadas. En particular, las infecciones sintomáticas de las vías altas tienen una frecuencia inusitada durante la gestación; entre 20 y 30% de las embarazadas con bacteriuria sintomática terminan sufriendo pielonefritis. Esta susceptibilidad a las infecciones en la porción superior de las vías urinarias durante la gestación se debe a decremento del tono ureteral, menor peristaltismo ureteral e insuficiencia temporal de las válvulas vesicoureterales. La colocación de una sonda en la vejiga durante o después del parto induce otras infecciones. Las infecciones urinarias durante el embarazo, en especial de la porción superior de las vías urinarias, aumentan el número de lactantes de bajo peso al nacer, los partos prematuros y la mortalidad neonatal.

**Obstrucción.** Cualquier obstáculo impuesto al flujo de orina (tumor, estenosis, cálculo o hipertrofia prostática) se traduce en hidronefrosis y una frecuencia mucho mayor de infecciones urinarias. La infección asociada a obstrucciones urinarias ocasiona la destrucción rápida del tejido renal. Por consiguiente, resulta de vital importancia identificar y reparar las lesiones obstructivas cada vez que ocurra una infección. Por otra parte, cuando la obstrucción es leve y no tiene carácter progresivo ni se asocia a ninguna infección, han de extremarse las precauciones antes de proceder a la corrección quirúrgica. En tales casos, introducir una infección puede resultar más perjudicial que dejar sin tratar una obstrucción leve que no altere en grado notable el funcionamiento renal.

**Disfunción vesical neurológica.** Los trastornos de inervación de la vejiga, como sucede en lesión de médula espinal, tabes dorsal, esclerosis múltiple, diabetes y otras enfermedades, en ocasiones se asocian a infecciones urinarias. La infección puede desencadenarse por el empleo de sondas para el drenaje de la vejiga y es favorecida por el estancamiento prolongado de orina en este órgano. Otro factor que interviene en estos casos es la desmineralización ósea causada por la inmovilización, que se traduce en hipercalciuria, litiasis y uropatía obstructiva.

**Reflujo vesicoureteral.** El reflujo vesicoureteral se define como el reflujo de orina desde la vejiga hasta los uréteres y, en ocasiones, hasta la pelvis renal, y se produce al orinar o cuando se incrementa la presión de la vejiga urinaria. En la práctica, este proceso se demuestra por la detección de un movimiento retrógrado de material radioopaco o radiactivo durante un cistouretrograma miccional. La lesión anatómica de la unión vesicoureteral facilita el reflujo de las bacterias y, por lo tanto, la infección de la porción superior de las vías urinarias. No obstante, dado que existe un flujo permanente que conecta la vejiga y el riñón, incluso en el aparato urinario normal es probable que durante la infección ocurra algún movimiento retrógrado de bacterias, aunque no se detecte con las técnicas radiológicas.

El reflujo vesicoureteral es frecuente entre los niños con anomalías anatómicas de las vías urinarias y en aquéllos con vías urinarias normales pero infectadas. En este último grupo, el reflujo desaparece con la edad y se atribuye a factores distintos de la infección urinaria. Gracias al seguimiento prolongado de los niños con infección y reflujo se ha establecido que la lesión renal se relaciona con reflujo notable, pero no con infección. Por lo tanto, parece razonable comprobar la presencia de reflujo de cualquier niño que presente falta de crecimiento renal no explicada o riñón cicatricial, ya que la infección urinaria no basta para explicar estas anomalías. Por otra



**FIGURA 282-1.** Adherencia de *Escherichia coli* uropatógena marcada con fluorescencia, a una célula del epitelio de vías urinarias.

parte, no está claro que deba someterse a todos los niños con infecciones urinarias recidivantes, pero con un aparato urinario normal según la pielografía, a una cistouretrografía miccional con el único fin de detectar los casos raros de reflujo considerable que no se ponen de manifiesto con la pielografía intravenosa.

**Factores bacterianos de Virulencia.** No todas las cepas de *E. coli* tienen la misma capacidad de infectar las vías urinarias intactas. Los factores bacterianos de virulencia influyen de manera considerable en la probabilidad de que determinada cepa, una vez introducida en la vejiga, provoque una infección urinaria. Casi todas las cepas de *E. coli* que causan infecciones asintomáticas a personas que no tienen una sonda colocada pertenecen a un pequeño número de serogrupos específicos O, K y H. Estos clones uropatógenos han acumulado una serie de genes de virulencia que a menudo se encuentran muy ligados en el cromosoma bacteriano en "islotes de patogenicidad". La adherencia de las bacterias a las células uroepiteliales es un primer paso crucial para desencadenar la infección (fig. 282-1). *E. coli* y *Proteus* disponen de fimbrias (ápexes proteináceos de superficie con forma de pelo) que facilitan su unión a los receptores específicos de las células epiteliales. La unión de las bacterias a las células uroepiteliales inicia una serie de acontecimientos básicos en el epitelio de la mucosa, como la secreción de IL-6 e IL-8 (con la consiguiente quimiotaxis de leucocitos hacia la mucosa vesical) y la inducción de apoptosis y descamación de las células epiteliales. Además de fimbrias, las cepas uropatógenas de *E. coli* a menudo sintetizan hemolisina y aerobactina (un sideróforo que impide la oxidación del hierro) y son resistentes a la acción bactericida del suero humano. Casi todas las cepas de *E. coli* que provocan pielonefritis aguda y gran parte de las que causan cistitis aguda son cepas uropatógenas que poseen isletos de patogenicidad. En cambio, las infecciones de los pacientes con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias por lo general obedecen a cepas bacterianas que carecen de estas propiedades uropatógenas; se colige así que estas propiedades no son necesarias para infectar las vías urinarias debilitadas.

**Factores genéticos.** Cada vez se dispone de más datos que indican que los factores genéticos del anfitrión repercuten en la vulnerabilidad a las infecciones urinarias. Las mujeres que han sufrido infecciones recidivantes con mayor frecuencia tienen antecedentes maternos de infecciones urinarias que los testigos. El número y el tipo de receptores de las células uroepiteliales a las que se unen las bacterias son determinados por la genética, al menos en alguna medida. Muchas de estas estructuras forman parte de los antígenos del grupo sanguíneo y están presentes en los eritrocitos y

en las células uroepiteliales. Por ejemplo, la fimbria P facilita la unión de *E. coli* a los eritrocitos P positivos y se detecta en casi todas las cepas que provocan pielonefritis aguda no complicada. Por el contrario, las personas sin el grupo sanguíneo P, que carecen de estos receptores, presentan menor probabilidad de sufrir pielonefritis. Además, quienes no secretan antígenos del grupo sanguíneo corren mayor riesgo de padecer infecciones urinarias recidivantes; esta predisposición se relaciona con un perfil distinto de glucolípidos determinados en términos genéticos y localizados en las células uroepiteliales. Las mutaciones en los genes del anfitrión que son parte integral de la reacción inmunitaria (p. ej., receptores tipo Toll, receptores del interferón y) pueden influir también en la susceptibilidad a las infecciones de las vías urinarias.

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

**Localización de la infección.** Por desgracia, los métodos disponibles para distinguir entre infecciones del parénquima renal y cistitis no son fiables ni cómodos para emplearlos en clínica de manera sistemática. La pielonefritis aguda a menudo se acompaña de fiebre o de aumento de las cifras de proteína C reactiva; estos factores no se detectan por lo general en la cistitis aunque sí aparecen en infecciones distintas de la pielonefritis.

**Cistitis.** Los pacientes con cistitis refieren a menudo disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico. A menudo, la orina se opacifica y se torna maloliente, y es sanguinolenta en cerca de 30% de los casos. En el examen de la orina sin centrifugar casi siempre se detectan leucocitos y bacterias. No obstante, algunas mujeres con cistitis presentan sólo  $10^3$  a  $10^4$  bacterias/ml de orina; en estos casos no resulta posible visualizar las bacterias en un preparado teñido con técnica de Gram de orina sin centrifugar. Por lo general, la exploración física sólo pone de manifiesto dolor a la palpación de la uretra o de la región suprapública. Si existen signos de lesión genital o de secreción vaginal, en particular junto con una cifra inferior a  $10^3$  bacterias/ml en el urocultivo, se considerará la posibilidad de que existan patógenos que causen la uretritis, vaginitis o cervicitis, como *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas*, *Candida* y el virus del herpes simple. Las manifestaciones generales prominentes, por ejemplo fiebre superior a  $38.3^\circ\text{C}$ , náusea y vómito, a menudo indican una infección renal concomitante, al igual que el dolor a la palpación de la fosa lumbar. Sin embargo, la ausencia de estos signos no garantiza que la infección esté limitada a vejiga y uretra.

**Pielonefritis aguda.** Por lo general, los síntomas de pielonefritis aguda se desarrollan con rapidez, en unas horas o un día, y comprenden fiebre, escalofríos, náusea, vómito y diarrea. A veces se detectan síntomas de cistitis. Además de fiebre, taquicardia y dolorimiento muscular generalizado, la exploración física revela dolor notable a la presión en una o ambas fosas lumbares o a la palpación abdominal profunda. La gravedad de la enfermedad es muy variable. Algunas personas tienen la forma leve o benigna, en tanto que en otras predominan los signos y los síntomas de sepsis por gramnegativos. Casi todos los enfermos sufren leucocitosis notable y presentan bacterias que se detectan en la orina sin centrifugar teñida con técnica de Gram. La orina de algunos pacientes contiene cilindros leucocíticos, cuya detección es patognomónica. A veces se demuestra hematuria durante la fase aguda de la enfermedad; si persiste cuando remiten las manifestaciones agudas de la infección, se considerará la posibilidad de litiasis, un tumor o tuberculosis.

Las manifestaciones de la pielonefritis aguda suelen responder al tratamiento en 48 a 72 h, salvo en los casos de necrosis papilar, formación de abscesos u obstrucción urinaria. Con todo, pese a la ausencia de síntomas, a veces persisten la bacteriuria o la piuria. En la pielonefritis intensa, la fiebrecede con mayor lentitud y en ocasiones tarda varios días en desaparecer, a pesar de que se haya instaurado un tratamiento antibiótico adecuado. La persistencia de la fiebre o de los signos y los síntomas después de las 72 h sugiere la necesidad de practicar estudios de imágenes de las vías urinarias.

**Uretritis.** En alrededor de 30% de las mujeres con disuria aguda, polaquiuria y piuria, los urocultivos de la mitad del chorro tienen un recuento bacteriano insignificante o nulo. Desde una perspectiva clínica, no siempre resulta posible distinguir a estas mujeres de las que padecen cistitis. En esta situación es preciso diferenciar entre las mujeres infectadas por agentes patógenos transmitidos por contacto sexual, como *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* o el virus del herpes simple, y las que sufren una infección de la uretra y la vejiga con títulos bajos de *E. coli* o *S. saprophyticus*. Se sospechará una infec-

ción gonocócica o por clamidia en las mujeres con comienzo gradual de la enfermedad, síntomas de más de siete días y ausencia de hematuria y de dolor suprapúbico. Si esta persona ha cambiado en fecha reciente de pareja sexual (en particular si la nueva pareja ha sufrido hace poco uretritis gonocócica o por clamidia), aumentan las posibilidades de que se trate de una infección de transmisión sexual, y lo mismo sucede si se detecta cervicitis mucopurulenta (cap. 124). La presencia de hematuria macroscópica y dolor suprapúbico, una enfermedad de comienzo brusco y de menos de tres días de duración, así como los antecedentes de infección urinaria, respaldan el diagnóstico de UTI por *E. coli*.

**Infecciones urinarias por la presencia de sondas.** (Véase también cap. 125.) Entre 10 y 15% de los pacientes hospitalizados que portan una sonda permanente en la uretra sufren bacteriuria. El riesgo de infección es de alrededor de 3 a 5% por día de sondaje. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, los estafilococos, los enterococos y *Candida* a menudo provocan estas infecciones. Muchas de las cepas infecciosas muestran una resistencia a los antimicrobianos mucho mayor que la de los microorganismos que originan las infecciones urinarias extrahospitalarias. Los factores asociados al mayor riesgo de infección por sonda comprenden sexo femenino, sondaje prolongado, enfermedad subyacente grave, desconexión de la sonda del tubo de drenaje, otros defectos de las sondas y ausencia de tratamiento antimicrobiano general.

Surge la infección cuando las bacterias llegan a la vejiga por una de estas dos vías: migración a través de la columna de orina en la luz de la sonda (vía intraluminal) o ascenso desde la sonda a través de la mucosa (vía periuretral). Los microorganismos patógenos contraídos en el hospital llegan a la sonda o al sistema colector de orina del paciente a través del personal hospitalario, de soluciones o irrigaciones contaminadas y de instrumentos o desinfectantes contaminados. Las bacterias por lo general entran en la sonda por la unión entre ésta y el tubo de drenaje o el orificio de la bolsa de drenaje. A continuación, los microorganismos ascienden a través de la luz hasta la vejiga en un plazo de 24 a 72 h. Otra alternativa es que la microflora intestinal del propio paciente colonice la piel del periné y la región periuretral y que ingrese a la vejiga a través de la superficie externa de la sonda. Se ha demostrado en varios estudios la importancia de la fijación de las bacterias a la superficie de la sonda y su multiplicación en ella para la patogenia de las infecciones urinarias asociadas a las sondas. Las proliferaciones bacterianas en las bioplásticas de la sonda se traducen con el tiempo en incrustaciones formadas por bacterias, glucocálices bacterianos, proteínas urinarias del anfítrion y sales urinarias. Estas incrustaciones constituyen un refugio para las bacterias contra los antimicrobianos y los fagocitos.

Desde una perspectiva clínica, las infecciones ocasionadas por las sondas apenas inducen síntomas, no se acompañan de fiebre y a menudo remiten al retirar la sonda. Se ignora la frecuencia de las infecciones de las vías altas asociadas a bacteriuria inducida por sonda. La bacteriemia por gramnegativos, que sigue a la bacteriuria asociada a sondas en 1 a 2% de los casos, es la complicación más importante de las infecciones urinarias asociadas a este dispositivo. Se ha demostrado en repetidas ocasiones que las vías urinarias sondadas constituyen la fuente más frecuente de bacteriemia por gramnegativos que afecta a los pacientes hospitalizados y, en general, representa casi 30% de los casos.

A veces se pueden evitar las infecciones urinarias de este tipo entre los enfermos que portan sondas durante menos de dos semanas si se emplea un sistema colector cerrado y estéril, si se conserva una asepsia total durante la colocación y el mantenimiento de la sonda y si se toman medidas para reducir al mínimo las infecciones cruzadas. Se han aplicado otras medidas preventivas eficaces, al menos en un ensayo controlado, pero no se recomienda su uso general; cabe destacar la administración de ciclos cortos de antimicrobianos generales, la aplicación tópica de pomadas antimicrobianas periuretrales, el uso de unidades con sonda y tubo de drenaje conectados previamente, y la adición de antibióticos a la bolsa de drenaje. El empleo de sondas impregnadas de antimicrobianos disminuye la incidencia de bacteriuria asintomática en personas que la tienen colocada durante menos de dos semanas. Pese a todas las precauciones adoptadas, la mayoría de los pacientes sondados durante más de dos semanas termina sufriendo bacteriuria. Por ejemplo, algunos individuos hospitalizados o que viven en asilos precisan un sondaje prolongado o semipermanente debido a lesión medular, incontinencia u otros factores. Las medidas aplicadas para impedir las infecciones apenas han resultado eficaces, y en esencia todos los pacientes que tienen una sonda durante un tiempo prolongado terminan sufriendo bacteriuria. Al parecer la colocación intermitente de la sonda por una enfermera o por el propio paciente reduce la incidencia de bacteriuria y de complicaciones asociadas. Debe administrarse tratamiento a los enfermos que padecen in-

fecciones sintomáticas, en tanto que el tratamiento de la bacteriuria asintomática no aporta ventaja alguna.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La determinación del número y del tipo de bacterias en la orina es un procedimiento diagnóstico de vital importancia. La orina de los pacientes sintomáticos muestra una gran cantidad de bacterias ( $>10^5/\text{ml}$ ). En el caso de los enfermos asintomáticos se debe efectuar un examen bacteriológico de dos muestras consecutivas de orina en las que se demuestre una cantidad  $>10^3$  bacterias/ml de una misma especie antes de instaurar cualquier tratamiento. Como el número tan alto de bacterias que contiene la orina de la vejiga obedece, en parte, a la multiplicación bacteriana durante su permanencia en la cavidad vesical, las muestras de orina de los uréteres o de la pelvis renal a veces contienen  $<10^3$  bacterias/ml y aun así indican infección. De igual manera, la presencia de bacteriuria de cualquier grado en los aspirados suprapúbicos o  $>10^2$  bacterias/ml de orina obtenida mediante sondaje suele indicar infección. En determinadas circunstancias (antibiototerapia, concentración alta de urea, osmolaridad alta, pH bajo) la orina impide la multiplicación de las bacterias, lo que determina que el título de bacterias sea reducido a pesar de la infección. Por esta causa, se desaconseja el empleo de soluciones antisépticas para lavar la región periuretral antes de tomar las muestras de orina. La diuresis forzada y la micción reciente también disminuyen las cifras de bacterias en la orina.

El estudio microscópico de la orina de individuos sintomáticos posee gran valor diagnóstico. Se detecta bacteriuria microscópica (de manera óptima en muestras de orina sin centrifugar y teñidas con Gram) en más de 90% de las muestras de enfermos cuya infección se asocia a cifras de colonias de al menos  $10^5/\text{ml}$ ; se trata de un dato sumamente específico. No obstante, no siempre resulta posible descubrir la presencia de bacterias al microscopio en infecciones con cifras más bajas de colonias ( $10^2$  a  $10^4/\text{ml}$ ). La detección de bacterias en el estudio microscópico de la orina constituye entonces un signo claro de infección, aunque la ausencia de bacterias detectables al microscopio no descarta el diagnóstico. Cuando se busca de manera cuidadosa con ayuda de un microscopio con cámara de recuento, la piuria representa un indicador muy sensible de infección urinaria en los pacientes sintomáticos. Se demuestra piuria en casi todas las infecciones bacterianas agudas y su ausencia pone en duda el diagnóstico. El método de las "tiras reactivas" con esterasa leucocítica es menos sensible para identificar la piuria que el estudio microscópico, pero constituye una alternativa de gran utilidad cuando no se dispone de esta prueba. La piuria en ausencia de bacteriuria (piuria estéril) indica infección por una bacteria poco común, como *C. trachomatis*, *U. urealyticum* y *Mycobacterium tuberculosis* o por hongos. Otras veces se demuestra piuria estéril en enfermedades urológicas no infecciosas, como litiasis, anomalías anatómicas, nefrocalcinosis, reflujo vesicoureteral, nefritis intersticial o enfermedad poliquística.

Aunque muchos expertos recomiendan que se practiquen urocultivos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana a todas las pacientes con posible infección urinaria, sería más práctico y rentable tratar a las mujeres con síntomas característicos de cistitis aguda sin complicaciones antes de proceder al urocultivo. En general, se han empleado dos métodos de tratamiento provisional. En el primero, el tratamiento se instaura sólo cuando existen antecedentes típicos o datos característicos en la exploración física. En el segundo, se trata a las mujeres con síntomas y signos de cistitis aguda y sin factores de complicación mediante estudio microscópico de la orina (o, en otras ocasiones, mediante una prueba de esterasa leucocítica). Los resultados positivos de piuria o bacteriuria son un dato que indica la presencia de infección y permiten omitir el urocultivo y el antibioticograma y tratar a la paciente de manera empírica. No obstante, se recomienda cultivar la orina cuando los síntomas y el examen de la orina de una paciente pongan en duda el diagnóstico de cistitis. También resultan esenciales los cultivos y los antibioticogramas antes del tratamiento en los enfermos con posible infección de la porción superior de las vías urinarias o con factores de complicación (incluidos todos los varones). En estas situaciones son muchos los patógenos que pueden estar implicados y conviene ajustar el tratamiento antibiótico al microorganismo causal.

## ESTUDIO UROLÓGICO

Muy pocas mujeres con infecciones urinarias recidivantes presentan lesiones descubiertas en una cistoscopia o una pielografía intravenosa que puedan corregirse, por lo que estos procedimientos no deben realizarse de manera sistemática. El estudio urológico se reservará para casos muy concretos: mujeres con infección recidivante, antecedentes de infecciones infantiles, litiasis o hematuria indolora o bien pielonefritis recidivante. En la mayoría de los

varones con UTI se considerará la posibilidad de infección complicada y se procederá a su estudio urológico. Entre las posibles excepciones cabe mencionar a los varones jóvenes con cistitis transmitida por vía sexual, a los no circuncidados y a los que sufren SIDA. Los varones o las mujeres que tienen una infección aguda y signos o síntomas que hacen pensar en una obstrucción o litiasis deben someterse a estudio urológico inmediato, por lo general mediante ecografía.

### j3 INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Los siguientes principios subyacen al tratamiento de las infecciones urinarias:

1. A excepción de mujeres con cistitis no complicada se practica urocultivo cuantitativo, tinción con técnica de Gram u otra prueba de diagnóstico rápido para confirmar la infección antes de instaurar el tratamiento, y se efectuará un antibióticograma para elegir el tratamiento.
2. Es preciso identificar y corregir, en la medida de lo posible, los factores que predisponen a la infección, como obstrucción y litiasis.
3. El alivio de los síntomas clínicos no siempre indica la curación bacteriológica.
4. Una vez finalizado cada ciclo de tratamiento, se le clasifica como fracaso (persistencia de los síntomas o bacteriuria no erradicada durante el tratamiento o en el cultivo realizado al finalizar el tratamiento) o curación (resolución de los síntomas y eliminación de la bacteriuria). Se clasificarán las infecciones recidivantes en función de la cepa causal (una cepa o cepas distintas) y del momento de aparición (precoz [en las dos semanas siguientes al final del tratamiento] o tardía).
5. En general, las infecciones no complicadas que se limitan a la porción inferior de las vías urinarias responden a ciclos cortos de tratamiento, mientras que las de la porción superior precisan un régimen más prolongado. Una vez concluido el tratamiento, las recaídas precoces provocadas por la misma cepa pueden obedecer a un foco infeccioso de la porción superior de las vías urinarias que no ha cedido, aunque a menudo (en especial tras un tratamiento corto de la cistitis) son el resultado de colonización vaginal persistente. Las recaídas que surgen más de dos semanas después de interrumpir el tratamiento casi siempre representan reinfección por una nueva cepa o por la misma cepa que ha persistido en la flora vaginal y rectal.
6. A pesar de que la resistencia es cada vez mayor, las infecciones extrahospitalarias (en especial las primarias) casi siempre son causadas por cepas más sensibles a los antibióticos.

7. En el caso de los pacientes con infecciones repetidas sometidos a instrumentación u hospitalización en fecha reciente debe sospecharse la presencia de cepas resistentes a los antibióticos. Aunque muchos antimicrobianos alcanzan concentraciones altas en la orina, la resistencia *in vitro* ellos suele pronosticar una tasa mucho más elevada de fracasos.

El sitio anatómico donde se localiza una UTI influye en gran medida en el éxito o el fracaso de un régimen terapéutico. La bacteriuria en vejiga (cistitis) se puede eliminar con ciclos breves de antimicrobianos o incluso con dosis únicas de los mismos. Antes se demostró que bastaba una sola dosis de 500 mg de kanamicina intramuscular para eliminar la bacteriuria vesical en casi todos los casos. Sin embargo, en las infecciones de la porción superior de las vías urinarias la terapia única suele ser ineficaz y por lo general se necesitan ciclos de siete a 14 días. En algunas situaciones se necesitan lapsos más largos de tratamiento (dos a seis semanas), destinados a erradicar un foco persistente de infección.

**CISTITIS AGUDA NO COMPLICADA.** El ataque combinado de *E. coli* y *S. saprophyticus* origina de 90 a 95% o más de los casos de cistitis aguda no complicada. Las características de resistencia varían con los sitios geográficos (en forma global y en Estados Unidos), pero en muchas regiones se ha incrementado el número de casos de dicha resistencia. A pesar de todo, muchas cepas son sensibles a varios antibióticos. En muchas partes de Estados Unidos, más de 25% de las cepas de *E. coli* que originan cistitis aguda son resistentes a la amoxicilina, las sulfas y la cefalexina; en otras zonas la resistencia al trimetoprim (TMP) y al trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX) se acerca a dichos niveles. En otros países se han corroborado cifras muchísimo más altas de resistencia a TMP-SMX y también a las fluoroquinolonas. Por todo lo expuesto, se necesita conocer las características locales de resistencia para orientar la terapia empírica.

Muchos expertos defienden el tratamiento de la cistitis aguda con una sola dosis. Sus ventajas residen en mayor economía, cumplimiento garantizado, reducción de los efectos secundarios y, quizás, menor presión a favor de la selección de microorganismos resistentes de la microflora intestinal, vaginal o perineal. Empero, las recaídas inmediatas son más frecuentes que después de tres días de tratamiento; por otra parte, el tratamiento con una sola dosis no erradica la colonización vaginal por *E. coli* con la misma eficacia que los regímenes más prolongados. Al parecer, un ciclo de tres días con TMP-SMX, TMP, norfloxacina, ciprofloxacina o levofloxacina mantiene la misma incidencia baja de efectos secundarios del tratamiento con dosis únicas al tiempo que mejora la eficacia (**cuadro 282-1**); así, en la actualidad se prefieren los regímenes de tres días para el tratamiento de la cistitis aguda. En las regiones en que la resistencia a TMP-SMX supera 20%, pueden emplearse una fluoroquinolona o nitrofurantoína (**cuadro 282-1**). Sigue siendo baja la resistencia a estos fármacos entre las cepas que

#### IJIMI HUI REGÍMENES TERAPÉUTICOS PARA LAS INFECCIONES URINARIAS BACTERIANAS

	Microorganismos		
Enfermedad	patógenos característicos	Circunstancias atenuantes	Tratamiento empírico recomendado*
Cistitis aguda no complicada en mujeres	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ninguna  Diabetes, síntomas durante >7 días, UTI reciente, uso de diafragma, edad >65 años  Embarazo	Regímenes de 3 días: TMP-SMX, TMP, quinolona por vía oral; régimen de 7 días: nitrofurantoína macrocrystalina** Considérese un régimen de 7 días: TMP-SMX, TMP, quinolona por vía oral <sup>†</sup>
Pielonefritis aguda no complicada en mujeres	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. saprophyticus</i>	Enfermedad leve o moderada, ausencia de náusea y vómito; tratamiento ambulatorio  Enfermedad grave o posible urosepsis: hospitalización	Considérese un régimen de 7 días: amoxicilina, nitrofurantoína macrocrystalina, proxetilo de cefpodoxima o TMP-SMX <sup>†</sup> por vía oral  Quinolona por vía oral <sup>†</sup> durante 7-14 días (si se desea, dosis inicial IV) o una dosis IV de ceftriaxona (1 g) o gentamicina (3-5 mg/kg) IV seguida de TMP-SMX <sup>†</sup> oral durante 14 días  Quinolona, gentamicina (± ampicilina), ceftriaxona o aztreonam por vía parenteral <sup>†</sup> hasta la mejoría; después, quinolona, cefalosporina o TMP-SMX por vía oral <sup>†</sup> durante 14 días
UTI complicadas en varones y mujeres	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , enterococos, estafilococos	Enfermedad leve o moderada, ausencia de náusea y vómito: tratamiento ambulatorio  Enfermedad grave o posible urosepsis: hospitalización	Quinolona por vía oral <sup>†</sup> durante 10-14 días  Ampicilina y gentamicina, quinolona, ceftriaxona, aztreonam, ticarcilina/ácido clavulánico o imipenem-cilastatina por vía parenteral <sup>†</sup> hasta la mejoría; después, quinolona o TMP-SMX por vía oral <sup>†</sup> durante 10-21 días

\* Los tratamientos enumerados son los que se prescriben antes de conocer el microorganismo causal; la tinción de Gram ayuda a seleccionar el tratamiento empírico, que puede modificarse una vez identificado el microorganismo infeccioso. Se evitará el empleo de fluoroquinolonas durante el embarazo. Está muy extendido el uso de TMP-SMX, aunque no está aprobado en la gestación. La gentamicina debe emplearse con cautela durante el embarazo, ya que puede afectar el desarrollo del octavo par craneal del feto.

\*\* Los regímenes orales de muchos días para el tratamiento de la cistitis son los siguientes: TMP-SMX, 160/800 mg c/12 h; ciprofloxacina, 500 mg c/12 h; ofloxacina, 200 a 300 mg c/12 h; lomefloxacina, 400 mg/día; enoxacina, 400 mg c/12 h; gatifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 200 mg c/12 h; moxifloxacina, 400 mg/día; amoxicilina, 500 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima, 200 mg c/12 h.

† Los regímenes orales para la pielonefritis y las infecciones de vías urinarias complicadas son: TMP-SMX, 160/800 mg c/12 h; ciprofloxacina, 400 mg c/12 h; ofloxacina, 400 mg c/12 h; gatifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 500 mg/día; gentamicina, 1 mg/kg c/8 h; ceftriaxona, 12 g/día; ampicilina, 1 g c/6 h; imipenem con cilastatina, 250-500 mg c/6-8 h; ticarcilina con clavulanato, 32 g c/8 h; aztreonam, 1 g c/8-12 h.

**Nota:** UTI, infección de las vías urinarias; TMP, trimetoprim; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoaxazol.

causas cistitis. Se ha observado que el régimen de amoxicilina/clavulanato durante tres días es mucho menos eficaz que otro de igual duración con ciprofloxacina en UTI no complicadas en mujeres. No deben emplearse dosis únicas ni tratamientos de tres días en las mujeres con síntomas o signos de pielonefritis, anomalías o cálculos de vías urinarias o infecciones previas por microorganismos resistentes a antibióticos. Los varones con infección urinaria presentan con frecuencia anomalías urológicas o lesión prostática, por lo que no son candidatos al tratamiento con dosis únicas ni de tres días. De manera empírica, por lo general deben recibir un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona (cuadro 282-1).

**URETRITIS AGUDA.** La elección del tratamiento de las mujeres con uretritis aguda dependerá del microorganismo causal. En la infección por clamidias se recomiendan azitromicina (1 g en una sola dosis por vía oral) o doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete días). Las mujeres con disuria aguda, polaquiria y resultados negativos en los urocultivos, pero sin piuria, no suelen responder a los antimicrobianos.

**PIELONEFRITIS NO COMPLICADA AGUDA.** En la mayor parte de los casos, la *pielonefritis aguda no complicada* de las mujeres que no se acompaña de signos clínicos de cálculos ni de enfermedad urológica es causada por *E. coli*. Pese a que aún no se ha establecido la vía de administración ni la duración óptimas del tratamiento, por lo general resulta adecuado un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona. No debe administrarse ampicilina ni TMP-SMX como tratamiento inicial, ya que más de 25% de las cepas de *E. coli* que provocan pielonefritis es resistente a estos fármacos *in vitro*. Al menos durante los primeros días de tratamiento, los antibióticos se administran por vía intravenosa a la mayoría de los enfermos, aunque aquéllos con síntomas leves pueden recibir un antibiótico por vía oral durante siete a 14 días (por lo general ciprofloxacina o levofloxacina), con o sin una dosis inicial por vía parenteral (cuadro 282-1). Es preciso evaluar a los pacientes que no respondan en un plazo de 72 h y a aquéllos que sufren una recaída tras el tratamiento, en busca de focos de supuración, cálculos o enfermedad urológica no reconocidos.

**INFECCIONES URINARIAS COMPLICADAS.** Las infecciones urinarias complicadas (las que ocurren debido a sondaje, instrumentación, anomalías urológicas anatómicas o funcionales, litiasis, obstrucción, inmunodepresión, enfermedad renal o diabetes) suelen ser causadas por bacterias contraídas en el hospital, como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, enterococos y estafilococos. Muchas de las cepas infecciosas son resistentes a los antibióticos. El tratamiento antibiótico empírico ideal es el que confiere protección frente a una amplia variedad de estos patógenos. Se puede administrar una fluoroquinolona por vía oral (como ciprofloxacina o levofloxacina) a los individuos con síntomas mínimos o leves hasta que se disponga de los resultados del cultivo y se conozca la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos. Cuando la gravedad sea mayor, como en la pielonefritis aguda o la posible urosepsis, se hospitalizará al enfermo y se le aplicará tratamiento por vía parenteral. En los diabéticos, las complicaciones graves son más frecuentes y hay que preverlas; entre ellas están focos supurados en riñones, necrosis papilar, infección enfisematoso y ataque de microorganismos poco comunes. Los regímenes empíricos administrados más a menudo son imipenem solo, una penicilina o cefalosporina más un aminoglucósido y (cuando la infección enterocócica es poco probable) ceftriaxona o ceftazidima. Una vez conocido el patrón de sensibilidad antimicrobiana de la cepa infecciosa se elegirá un régimen antimicrobiano más específico. El tratamiento se mantendrá por lo general de 10 a 21 días y la duración exacta dependerá de la gravedad de la infección y de la sensibilidad de la cepa infecciosa. Se recomienda practicar cultivos de seguimiento unas dos a cuatro semanas después de finalizar el tratamiento, para comprobar la curación.

**BACTERIURIA ASINTOMÁTICA.** No se ha establecido la necesidad de tratamiento ni el tipo o la duración óptimos de éste para los pacientes con sonda que tienen bacteriuria asintomática. El retiro de la sonda de manera conjunta con un ciclo breve de antibióticos a los que es susceptible el microorganismo constituye, quizás, el mejor criterio y casi siempre erradica la bacteriuria. El tratamiento de la bacteriuria asintomática relacionada con las sondas urinarias puede brindar un beneficio máximo a las mujeres ancianas, que desarrollan más a menudo síntomas si se dejan sin tratamiento. Si no se puede retirar la sonda, el tratamiento antibiótico solerá carecer de buenos resultados y podría, en realidad, dar por resultado infección por una cepa más resistente. En esta situación, debe hacerse caso omiso de la bacteriuria a menos que la paciente desarrolle síntomas o se encuentre en gran riesgo de experimentar bacteriemia. En estos casos, la administración de antibióticos por vía general o de antisépticos para la vejiga urinaria puede reducir el grado de bacteriuria y la probabilidad de bacteriemia.

Es frecuente la bacteriuria asintomática en individuos que no tienen sonda, en especial ancianos, aunque la evolución de esta enfermedad sólo es desfavorable en el embarazo (véase más adelante en este capítulo). Por lo tanto, no es necesario aplicar antimicrobianos, que en la mayoría de los enfermos con bacteriuria asintomática

pueden favorecer la aparición de cepas resistentes. Algunos pacientes de alto riesgo con neutropenia, trasplante renal, obstrucción u otras complicaciones precisan tratamiento cuando sufren bacteriuria asintomática. Se comenzará con un fármaco por vía oral al que el microorganismo sea sensible y se mantendrá durante siete días. Si la bacteriuria no cede, en gran parte de los centros basta con vigilarla, sin necesidad de aplicar tratamiento adicional. Algunos pacientes de alto riesgo con bacteriuria asintomática persistente deben recibir tratamiento a largo plazo (cuatro a seis semanas).

**TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO.** En el embarazo, la cistitis aguda puede abordarse con un tratamiento de siete días con amoxicilina, nitrofurantoína o una cefalosporina. Es preciso practicar a todas las gestantes pruebas de detección de bacteriuria asintomática durante el primer trimestre; si se obtienen resultados positivos se aplicará uno de los regímenes enumerados en el cuadro 282-1. Después del tratamiento se efectuará un cultivo para garantizar la curación y se repetirán todos los meses hasta el momento del parto. El tratamiento de la pielonefritis aguda durante el embarazo se basa en la hospitalización de la paciente y la administración de tratamiento antibiótico por vía parenteral, casi siempre con una cefalosporina o una penicilina de amplio espectro. Las mujeres con infecciones recidivantes durante la gestación recibirán un tratamiento profiláctico continuo con dosis reducidas de nitrofurantoína.

## PRONÓSTICO

El tratamiento de la cistitis o la pielonefritis no complicadas por lo general consigue la resolución total de los síntomas. Las infecciones de la porción inferior de las vías urinarias en las mujeres son un motivo de preocupación, sobre todo porque se asocian a molestias, morbilidad, ausentismo laboral y costos de salud elevados. La cistitis puede provocar, además, infección de la porción superior de las vías urinarias o bacteriemia (en especial durante la instrumentalización quirúrgica), aunque no se ha demostrado que después surja una lesión renal. Cuando se producen episodios repetidos de cistitis, más a menudo se trata de reinfecciones y no de recaídas.

La pielonefritis aguda no complicada de los adultos rara vez avanza a disfunción renal o enfermedad renal crónica. Las infecciones repetidas de la porción superior de las vías urinarias a menudo representan una recaída y no una reinfección, y es preciso buscar con ahínco cálculos renales o una anomalía urológica subyacente. Si no se encuentra ninguna de ellas se aplicará quimioterapia durante seis semanas para erradicar el foco infeccioso persistente.

Las infecciones urinarias sintomáticas repetidas de los niños y de los adultos con uropatía obstructiva, vejiga neurógena, enfermedad renal estructural o diabetes avanzan hacia cicatrización renal y enfermedad renal crónica con frecuencia inusitada. La bacteriuria asintomática de estos grupos, así como la de los adultos sin enfermedad urológica ni obstrucción, predispone a sufrir un número mayor de infecciones sintomáticas, pero en la mayor parte de los casos no induce alteraciones renales.

## PREVENCIÓN

Las mujeres que sufren con frecuencia infecciones urinarias sintomáticas (media anual tres o más) son candidatas a la administración prolongada de dosis reducidas de antibióticos para prevenir las recaídas. Se recomendará a estas mujeres que eviten el uso de espermicidas y que orinen después del coito. La administración diaria o tres veces a la semana de una dosis única de TMP-SMX (80/400 mg), TMP solo (100 mg) o nitrofurantoína (50 mg) ha resultado muy eficaz. También se han aplicado fluoroquinolonas como profilaxis. Sólo se instaurarán medidas profilácticas cuando se haya erradicado la bacteriuria con un régimen terapéutico completo. Estos mismos regímenes profilácticos se pueden emplear tras el coito para impedir los episodios sintomáticos cuando la infección urinaria guarde relación temporal con éste. Las posmenopáusicas que no reciben estrógenos como terapéutica de restitución pueden tratar con eficacia las infecciones urinarias recurrentes con la aplicación intravaginal de crema de estrógenos. Otros casos para los que se recomienda la profilaxis son los varones con prostatitis crónica; los enfermos sometidos a prostatectomía, tanto durante la intervención quirúrgica como después de ella; y las embarazadas con bacteriuria asintomática. Se realizarán pruebas de detección de bacteriuria a todas las gestantes en el primer trimestre y, si los resultados son positivos, se aplicará tratamiento.

## NECROSIS PAPILAR

Cuando aparece una infección de las pirámides renales asociada a vasculopatía renal o a obstrucción de las vías urinarias, es probable que ocurra necrosis papilar renal. Los enfermos con diabetes, anemia drepanocítica, alcoholismo

## CUADRO 282-2 CLASIFICACIÓN DE LAS PROSTATITIS

Clasificación	Cuadro clínico inicial	Características de la próstata	EPS	Microorganismo causal	Antibióticos
Prostatitis bacteriana aguda	Fiebre, escalofríos, disuria, urgencia para la micción, de comienzo agudo	Dolorosa, tensa y fluctuante al tacto	PMN, bacterias	<i>Escherichia coli</i> , otros patógenos de vías urinarias	Fluoroquinolona, otros fármacos (véase el texto)
Prostatitis bacteriana crónica	UPI repetitivas; síntomas de obstrucción, dolor perineal	Normal	PMN, bacterias	<i>E. coli</i> , otros patógenos de vías urinarias	Fluoroquinolona, otros fármacos (véase el texto)
Síndrome de dolor pélvico crónico					
Inflamatorio	Dolor perineal y lumbalgia, síntomas de obstrucción, NGU reciente	Normal	ÍPMN	¿Ureaplasma? ¿Mycoplasma? [Chlamydia?]	Macrólidos ingeribles, tetraciclina u otros fármacos durante 4-6 semanas (véase el texto)
No inflamatorio	Iguales que el párrafo anterior	Normal	Ausencia de PMN	Se desconoce	Ninguno

**Nota:** EPS, secreción prostática obtenida por extracción (*expressedprostatic secretion*); NGU, uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*); PMN, polimorfonucleares.

crónico y vasculopatía tienen una propensión especial a esta complicación. Los síntomas iniciales más frecuentes consisten en hematuria, dolor de la fossa renal o del abdomen y escalofríos y fiebre. A veces ocurre insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria. En casos excepcionales de infección urinaria crónica se esfacela la pirámide, aunque sin provocar síntomas; el diagnóstico se establece cuando se excreta el tejido necrosado con la orina o cuando se le identifica como una "sombra anular" en la pielografía. Si la función renal de una persona diabética o con obstrucción crónica se deteriora de manera repentina, se tendrá en cuenta el diagnóstico de necrosis papilar renal, aun en ausencia de fiebre o dolor. La necrosis papilar suele afectar ambos riñones; no obstante, cuando es unilateral, la nefrectomía constituye un tratamiento de la infección masiva el cual puede salvar la vida del enfermo.

## PIELONEFRITIS Y CISTITIS ENFISEMATOSAS

Estas enfermedades clínicas poco frecuentes casi siempre afectan a las personas diabéticas y a menudo se acompañan de obstrucción urinaria e infección crónica. La pielonefritis enfisematoso por lo general se caracteriza por evolución clínica rápida, con fiebre alta, leucocitosis, necrosis del parénquima renal y acumulamiento de gases de fermentación en el riñón y en los tejidos perinefricos. La mayoría de los enfermos presentan, además, piuria y glucosuria. *E. coli* provoca la mayor parte de los casos, aunque a veces se aislan otras enterobacterias. En las radiografías simples a menudo se detecta gas en los tejidos, cuya presencia se confirma y localiza mediante tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*). En la pielonefritis enfisematoso casi siempre se precisa la resección quirúrgica del tejido afectado, además de la administración generalizada de antimicrobianos para prevenir la mortalidad.

La cistitis enfisematoso también se detecta en los diabéticos, por lo general asociada a *E. coli* o a otros bacilos gramnegativos facultativos y, con frecuencia, relacionada con obstrucción de la salida de la vejiga. La gravedad de estos pacientes es menor y la progresión más lenta que en caso de pielonefritis enfisematoso. Los enfermos suelen referir dolor abdominal, disuria, polaquiuria y, en algunos casos, neumaturia. La tomografía computadora muestra gas en la luz y en la pared de la vejiga. Suele resultar eficaz el tratamiento conservador con antimicrobianos por vía general y el alivio de la obstrucción, aunque algunos pacientes no responden a estas medidas y requieren una cistectomía.

## ABSCESO RENAL Y PERINÉFRICO

Véase capítulo 121.

## PROSTATITIS

El término *prostatitis* se ha empleado para definir diversas enfermedades inflamatorias que afectan la próstata, como las infecciones agudas y crónicas por bacterias específicas y, con mayor frecuencia, los casos en que se observan signos y síntomas de inflamación prostática, pero no se detecta algún microorganismo específico. Por lo general se identifica a los enfermos con prostatitis bacteriana aguda porque presentan los síntomas y signos típicos de piuria y bacteriuria. Para identificar de manera correcta a los individuos con posible prostatitis crónica es preciso cultivar muestras de orina de la mitad del chorro, así como muestras en el momento del masaje prostático y después, y contar el número de leucocitos. Con base en estos estudios y otras

consideraciones habría que clasificar a los varones en quienes se sospecha prostatitis crónica, como enfermos con la forma crónica bacteriana o con el síndrome de dolor pélvico crónico, con inflamación o sin ella (cuadro 282-2).

### PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

Cuando ocurre de manera espontánea, esta enfermedad por lo general afecta a varones jóvenes; no obstante, también puede asociarse a una sonda uretral permanente en varones ancianos. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, disuria y una próstata tensa o voluminosa e hipersensible. El masaje de la próstata por lo general produce secreciones purulentas con gran número de bacterias en el cultivo, pero si es vigoroso puede occasionar bacteriemia y es mejor no practicarlo. El microorganismo causal se identifica mediante tinción de Gram y cultivo de la orina. En los casos no relacionados con sondas, la infección casi siempre se debe a patógenos gramnegativos comunes, en vías urinarias (*E. coli* o *Klebsiella*). En el comienzo el antibiótico preferido es una quinolona intravenosa; otra posibilidad es una cefalosporina de la tercera generación o un aminoglucósido. La respuesta a los antibióticos en caso de prostatitis bacteriana aguda suele ser rápida, tal vez porque penetran con facilidad en la próstata con inflamación aguda. En los casos occasionados por el uso de sondas, la diversidad de microorganismos causales es mayor e incluye bacilos gramnegativos y enterococos de origen hospitalario. La tinción de Gram de la orina puede ser muy útil en tales casos. Hay que administrar como terapia empírica inicial imipenem, un aminoglucósido, alguna fluoroquinolona o una cefalosporina de la tercera generación. El pronóstico a largo plazo es favorable, aunque en algunos casos la infección aguda da por resultado formación de abscesos, epididimoorquitis, vesiculitis seminal, septicemia y prostatitis bacteriana crónica residual. Desde el advenimiento de los antibióticos ha disminuido en grado notable la frecuencia de la prostatitis bacteriana aguda.

### PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

Esta enfermedad es muy poco común en la actualidad, aunque debe considerarse entre los varones con antecedentes de bacteriuria recurrente. Los síntomas remiten entre episodios y la próstata parece normal a la palpación. Algunos individuos presentan síntomas de obstrucción o dolor perineal. En ocasiones la infección se propaga hasta la vejiga y provoca polaquiuria, tenesmo y disuria. Un patrón de infecciones recurrentes de un varón de mediana edad indica de manera firme prostatitis bacteriana crónica. Por lo general, el diagnóstico se establece mediante el cultivo de *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* u otras bacterias uropatógenas en la muestra prostática extraída con el masaje o en la orina evacuada después, cuando la cantidad es mayor que la detectada en la orina que se obtiene a la mitad del chorro. Los antibióticos alivian con rapidez los síntomas asociados a las reagudizaciones, aunque son menos eficaces para erradicar el foco de infección crónica de la próstata. Esta ineeficacia relativa en la curación a largo plazo se debe, en parte, a la escasa penetración de muchos antibióticos al interior de la próstata. En este sentido se obtienen resultados mucho más satisfactorios con las fluoroquinolonas que con otros antimicrobianos, pero incluso éstas deben administrarse durante 12 semanas, como mínimo, para que sean eficaces. Los pacientes con episodios frecuentes de cistitis aguda que no responden a tratamiento curativo alguno pueden recibir ciclos prolongados de antimicrobianos (por lo general una sulfonamida, TMP o nitrofurantoína). La prostatectomía total logra, por supuesto, la curación de la prostatitis crónica, pero se asocia a morbilidad considerable.

La prostatectomía transuretral es más inocua, pero sólo resulta curativa en la tercera parte de los casos.

#### SÍNDROME DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO (ANTES PROSTATITIS NO BACTERIANA)

Los pacientes que experimentan síntomas de prostatitis (dolor perineal y dorso bajo intermitente, síntomas de micción obstructiva), pocos signos en la exploración, ausencia de proliferación bacteriana en los cultivos y antecedentes negativos de crisis recurrentes de prostatitis bacteriana se clasifican como casos de síndrome de dolor pélvico crónico (*chronic pelvic pain syndrome*, CPPS). Los individuos con CPPS se clasifican en subgrupos inflamatorio y no inflamatorio con base en la presencia o ausencia de inflamación prostática. Cabe considerar que hay inflamación prostática cuando la secreción prostática extraída y la orina que se obtiene después del masaje contienen como mínimo más de 10 veces el número de leucocitos presentes en la orina del chorro medio, o cuando la secreción prostática extraída contiene 1 000 leucocitos o más por microlitro.

La causa probable del CPPS acompañado de inflamación sería un microorganismo infeccioso, pero aún no se ha identificado éste. Se han ofrecido pruebas de la participación tanto de *U. urealyticum* como de *C. trachomatis*, pero no son concluyentes. Como la mayor parte de los casos de CPPS suceden en varones jóvenes sexualmente activos, y dado que muchos casos ocurren después de una crisis de uretritis inespecífica, podría ser que el microorganismo causal se transmitiera de manera sexual. Sigue siendo incierta la eficacia de los antimicrobianos en este trastorno. Algunos enfermos se benefician con un ciclo de tratamiento de cuatro a seis semanas de duración con eritromicina, doxiciclina, TMP-SMX o una fluoroquinolona, pero se carece de estudios con testigos. Los pacientes que experimentan síntomas y signos de prostatitis pero sin pruebas de inflamación prostática (recuentos de leucocitos normales) y urocultivos negativos se clasifican como casos de CPPS no inflamatorio.

A pesar de sus síntomas, lo más probable es que estos individuos no experimenten infección prostática, por lo que no deberán administrárseles antibióticos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- FIHN SD et al: Clinical practice: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 349:259, 2003
- GUPTA K et al: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 135:41, 2001
- HOOTON TM et al: Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. A randomized trial. *JAMA* 293:949, 2005
- et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 335:468, 1996
- JOHNSON JR et al: Systematic review. Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated UTI in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 144:116, 2006
- SCHOLES D et al: Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 142:20, 2005
- STAMM WE, SCHAEFFER AJ (eds): *The State of the Art in the Management of Urinary Tract Infections*. *Am J Med* 113(Suppl 1A):1S, 2002
- TALAN DA et al: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA* 283:1583, 2000
- WARREN JW et al: Guidelines for antimicrobial therapy of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 29:745, 1999

## 283 Obstrucción de las vías urinarias

Julián L. Seiíter, Barry M. Bfenner

La obstrucción del flujo de orina, con estasis y aumento de la presión concomitantes en las vías urinarias, altera las funciones renal y conductora de la orina y es una causa frecuente de insuficiencia renal aguda y crónica. Si la obstrucción se alivia de manera oportuna, los defectos de la función suelen desaparecer por completo. No obstante, la obstrucción crónica puede producir una profunda y permanente pérdida de masa renal (atrofia renal) y de la capacidad de eliminación, así como un aumento de la susceptibilidad a infecciones locales y a la formación de cálculos. Por tanto, el diagnóstico oportuno y el tratamiento rápido son esenciales para reducir al mínimo los efectos de la obstrucción sobre la estructura y el funcionamiento renales, que resultan devastadores.

#### ETIOLOGÍA

La obstrucción del flujo urinario puede ser el resultado de un *bloqueo mecánico intrínseco* o *extrínseco*, así como de *defectos funcionales* no asociados a una oclusión fija del sistema de drenaje de la orina. La obstrucción mecánica se puede producir a cualquier nivel de la vía urinaria, desde los cálices renales hasta el meato uretral externo. Los puntos normales de estrechamiento, como las uniones ureteropélvica y ureterovesical, el cuello de la vejiga y el meato uretral, son localizaciones frecuentes de la obstrucción. Cuando el bloqueo está por encima del nivel de la vejiga ocurre una dilatación unilateral del uréter (*hidrouréter*) y del sistema pielocalizado renal (*hidronefrosis*); cuando la lesión se localiza en la vejiga o por debajo de ésta, la afección es bilateral.

Las formas frecuentes de obstrucción se enumeran en el cuadro 283-1. Entre las causas observadas durante la infancia están *malformaciones congénitas* como estenosis de la unión ureteropélvica y localización

anómala (retrocava) del uréter. El reflujo vesicoureteral es causa frecuente de hidronefrosis prenatal y si es intenso origina a veces infecciones repetitivas de vías urinarias y cicatrices en los riñones en la infancia. La hidronefrosis en el feto puede acompañarse de oligohidramnios y complicaciones respiratorias del producto. En los varones, las válvulas uretrales posteriores son la causa más frecuente de la hidronefrosis bilateral. La disfunción vesical puede ser consecuencia de una estenosis uretral congenita, estenosis del meato de la uretra u obstrucción del cuello de la vejiga. La uropatía obstructiva prenatal

CUADRO 283-1 CAUSAS MECÁNICAS FRECUENTES DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS

Uréter	Salida de la vejiga	Uretra
<b>Congénitas</b>		
Estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica	Obstrucción del cuello vesical Ureterocele	Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Constricción Estenosis del meato Fimosis
Estenosis u obstrucción de la unión ureterovesical		
Ureterocele		
Uréter retrocavo		
<b>Defectos intrínsecos adquiridos</b>		
Cálculos	Hipertrofia prostática benigna	Estenosis
Inflamación	Cáncer de próstata	Tumor
Infección	Cáncer de vejiga	Cálculos
Traumatismo	Cálculos	Traumatismos
Papilas desprendidas	Neuropatía diabética	Fimosis
Tumor	Enfermedad de la médula espinal	
Coágulos	Fármacos anticolinérgicos y antagonistas adrenérgicos a	
Cristales de ácido úrico		
<b>Defectos extrínsecos adquiridos</b>		
Útero grávido		
Fibrosis retroperitoneal	Carcinoma de cuello uterino o colon	Traumatismos
Aneurisma aórtico	Traumatismos	
Leiomomas uterinos		
Carcinoma de útero, próstata, vejiga, colon, recto		
Linfoma		
Enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis		
Ligadura quirúrgica accidental		

## CUADRO 283-2 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN URETERAL BILATERAL

Efectos hemodinámicos	Efectos tubulares	Características clínicas
<b>Aguda</b>		
↑ Flujo sanguíneo renal ↓ GFR ↓ Flujo sanguíneo medular ↑ Prostaglandinas vasodilatadoras	↑ Presiones ureteral y tubular ↑ Reabsorción de $\text{Na}^+$ , urea, agua	Dolor (distensión de la cápsula) Hiperazoemia Oliguria o anuria
<b>Crónica</b>		
↓ Flujo sanguíneo renal ↓ GFR ↑ Prostaglandinas vasoconstrictoras ↑ Producción de renina-angiotensina	↓ Osmolaridad medular ↓ Capacidad de concentración Daño estructural; atrofia parenquimatoso ↓ Función de transporte para $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{H}^+$	Hiperazoemia Hipertensión Poluria insensible a ADH Natriuresis Acidosis hiperpotasiémica e hiperclorémica
<b>Alivio de la obstrucción</b>		
Lento ↑ de la GFR (variable)	↓ Presión tubular ↑ Carga de solutos por nefrona (urea, $\text{NaCl}$ ) Factores natriuréticos presentes	Diuresis posobstructiva Riesgo de disminución de volumen y desequilibrio electrolítico por pérdida de $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{PO}_4^{3-}$ , $\text{Mg}^{2+}$ y agua

**Nota:** GFR, tasa de filtración glomerular; ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*).

puede causar deterioro de la función tubular y disminución del número de neuronas, y ambas pueden contribuir a que surja hipertensión y nefropatía crónica en etapas posteriores de la vida. En los adultos, la obstrucción de las vías urinarias (*urinary tract obstruction*,UTO) se debe sobre todo a *defectos adquiridos*. Predominan tumores pélvicos, cálculos y estenosis uretrales. La ligadura del uréter durante las operaciones de la región pélvica o el colon puede causar hidronefrosis que, si es unilateral, a menudo persiste relativamente silenciosos y sin identificar. *Schistosoma haematobium* y tuberculosis genitourinaria son causas infecciosas de obstrucción ureteral. La uropatía obstructiva puede ser también resultado de trastornos neoplásicos (carcinoma de cuello uterino o de colon) o inflamatorios extrínsecos. Es necesario distinguir la fibrosis retroperitoneal, un trastorno inflamatorio de varones de edad madura, de otras causas retroperitoneales de obstrucción ureteral, en particular linfomas y neoplasias pélvicas y del colon.

El *trastorno funcional del flujo de orina* suele deberse a afecciones que abarcan tanto el uréter como la vejiga. Entre las causas están vejiga neurógena, a menudo con uréter adinámico, y reflujo vesicoureteral. Es más frecuente en niños el reflujo de orina desde la vejiga hacia uno o ambos uréteres, y puede de dar por resultado hidrouréter e hidronefrosis unilaterales o bilaterales. La causa más común es la inserción anormal del uréter en la vejiga. El reflujo vesicoureteral en ausencia de infección de vías urinarias o de obstrucción del cuello vesical no suele tener como consecuencia lesión del parénquima renal, y casi siempre se resuelve en forma espontánea con el paso de la edad. Está indicada la reinserción del uréter en la vejiga si el reflujo es grave y tiene pocas probabilidades de mejorar de manera espontánea, si se deteriora la función renal o si reaparecen las infecciones de las vías urinarias a pesar del tratamiento antimicrobiano por tiempo prolongado. La retención urinaria puede ser consecuencia del uso de levodopa, anticolinérgicos y opiáceos. La difenhidramina puede retrasar el vaciamiento vesical en los ancianos y hay que utilizarla con cautela. Es frecuente la hidronefrosis durante el embarazo, tanto a causa de compresión ureteral por el útero aumentado de tamaño como por los efectos funcionales de la progesterona.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el cuadro 283-2 se resumen la fisiopatología y los aspectos clínicos de la obstrucción de las vías urinarias. El *dolor*, síntoma que lleva con más frecuencia al paciente a buscar asistencia médica, se debe a distensión del sistema colector o de la cápsula renal. La intensidad del dolor depende más de la velocidad con que aparece la distensión que del grado de ésta. La obstrucción supravesical aguda, como la producida por un cálculo alojado en un uréter (cap. 281), se asocia a dolor atroz al que se suele llamar *cólico nefrítico*. Este dolor es relativamente firme y continuo, con escasa fluctuación de su intensidad, y a menudo se irradia a hipogastrio, testículos o labios vulvares. Por el contrario, otras causas más graduales de obstrucción, como el estrechamiento crónico de la unión ureteropélvica, pueden producir escaso o ningún dolor y a pesar de ello motivar la destrucción completa del riñón afectado. Un dolor en la fossa renal que sólo ocurre al orinar es patognomónico de reflujo vesicoureteral.

La *hiperazoemia* aparece en la obstrucción de las vías urinarias cuando se altera la función excretora global. Esto puede ocurrir en circunstancias como obstrucción de la salida de la vejiga, obstrucción bilateral de la pelvis renal o del uréter, o enfermedad unilateral en un paciente con un solo riñón en funcionamiento. Hay que sospechar obstrucción bilateral completa cuando la insuficiencia renal aguda se acompaña de anuria. En cualquier individuo con insuficiencia renal idiopática o con antecedentes de nefrolitiasis, hematuria, diabetes mellitus, hipertrofia prostática, cirugía pélvica, traumatismo o tumor, se debe evaluar la posibilidad de que exista una obstrucción de las vías urinarias.

En situaciones agudas, la obstrucción bilateral puede provocar una retención de sodio y agua que simula hiperazoemia prerenal. Sin embargo, a medida que se prolonga la obstrucción, los síntomas de *poluria* y *nicturia* acompañan con frecuencia a la obstrucción parcial crónica de las vías urinarias, y son el resultado del trastorno de la capacidad renal de concentrar la orina. Este defecto no suele mejorar con la administración de vasopresina y, por tanto, es una forma de diabetes insípida nefrógena adquirida. Los trastornos del transporte del cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle y, en

los pacientes hiperazoémicos, la diuresis osmótica (urea) por nefrona inducen un descenso de la hipertonía medular y, por tanto, un defecto en la concentración. De ahí que la obstrucción parcial pueda asociarse más a un aumento que a un descenso de la excreción de orina. De hecho, si en un paciente con hiperazoemia surgen amplias fluctuaciones de la excreción urinaria, siempre hay que considerar la posibilidad de una obstrucción intermitente o parcial de la vía urinaria. Si la ingestión de líquidos no es adecuada pueden presentarse deshidratación e hipernatriemias graves. En los pacientes con obstrucción al nivel de la vejiga o por debajo de ella, son frecuentes las dificultades y los esfuerzos para empezar a orinar, el goteo al terminar, la polaquiuria y la incontinencia (rebotamiento).

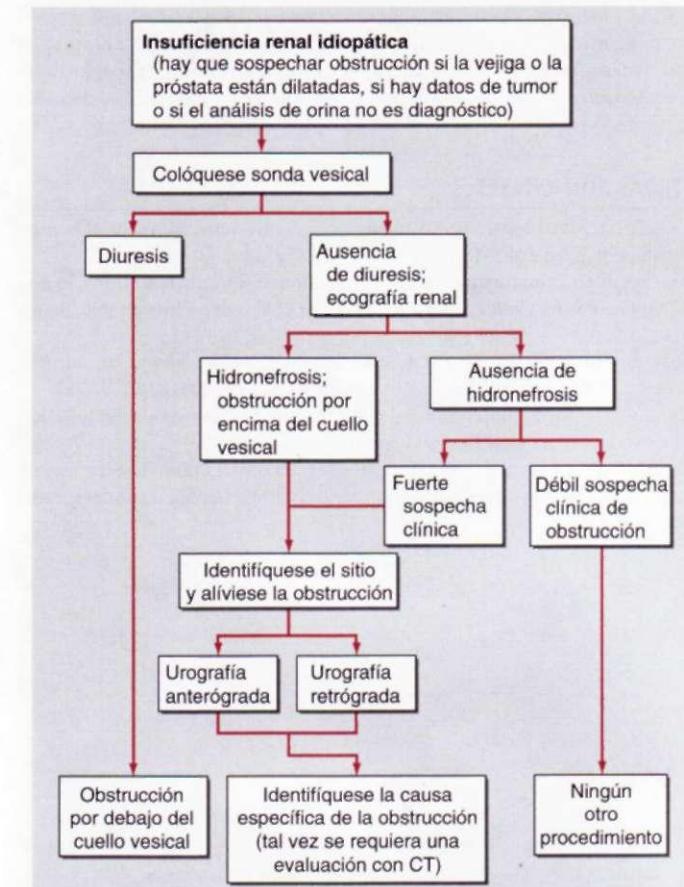
La obstrucción parcial bilateral de las vías urinarias suele dar por resultado *acidosis tubular renal distal adquirida, hipopotasiemia y pérdida renal de sal*. Estos defectos de la función tubular se acompañan a menudo de lesión tubulointersticial renal. Al principio el intersticio se vuelve edematoso y queda infiltrado por células mononucleares inflamatorias. Más tarde aparecen fibrosis intersticial y atrofia de las papillas y la médula y preceden a estos mismos procesos en la corteza.

Deberá sospecharse siempre obstrucción de vías urinarias en quienes experimentan infecciones o litiasis de estas vías. La estasis urinaria propicia la proliferación de microorganismos. La presencia de bacterias que desdoblan urea se acompaña de formación de cálculos de magnesio y amonio (estruvita). La *hipertensión* es frecuente en los casos de obstrucción unilateral aguda y subaguda, y por lo general es consecuencia de aumento de la descarga de renina por el riñón afectado. En presencia de ampliación del volumen extracelular, la hidronefrosis crónica puede dar por resultado hipertensión considerable. Es probable que la *eritrocitosis*, complicación poco frecuente de la uropatía obstructiva, sea secundaria a aumento de la producción de eritropoyetina.

#### DIAGNÓSTICO

Con frecuencia el paciente tiene antecedentes de dificultad para orinar, dolor, infección o cambios en el volumen de orina. A menudo se pueden obtener pruebas de la presencia de distensión renal o vesical mediante palpación y percusión del abdomen. Un tacto rectal cuidadoso puede revelar hipertrofia de la próstata o la presencia de nódulos en ésta, un tono anormal del esfínter rectal o una masa rectal o pélvica. En el pene hay que buscar signos de estenosis del meato o de fimosis. En las mujeres, la inspección y la palpación suelen poner de manifiesto las lesiones vaginales, uterinas y rectales causantes de la obstrucción de la vía urinaria.

El análisis general de orina puede revelar hematuria, piuria y bacteriuria. El sedimento urinario suele ser normal, incluso cuando la obstrucción da por resultado hiperazoemia notable y lesión estructural extensa. En la radiografía simple de abdomen es posible identificar la presencia de nefrocalcinosis o de un cálculo radioopaco. Como se indica en la figura 283-1, si se sospecha una obstrucción de las vías urinarias hay que colocar una sonda vesical. Si no se produce diuresis se debe realizar una ecografía abdominal para evaluar el tamaño renal y vesical, así como el contorno pélvocalizal. La ecografía tiene



**FIGURA 283-1.** Criterio diagnóstico de la obstrucción de las vías urinarias en casos de insuficiencia renal idiopática. CT, tomografía computadorizada.

especificidad y sensibilidad de 90% en la detección de hidronefrosis. Los resultados falsos positivos se asocian a diuresis, quistes renales o presencia de una pelvis extrarenal, una variante congénita normal. La hidronefrosis no se detecta en la ecografía si la obstrucción se acompaña de contracción de volumen, cálculos en asta de venado, fibrosis retroperitoneal o enfermedad renal infiltrativa. La ecografía Doppler doble puede identificar un mayor índice de resistencia en las obstrucciones de las vías urinarias, aunque tal signo es inespecífico. Dicho método no permite visualizar el uréter.

En ocasiones, la urografía intravenosa indica el lugar de la obstrucción. Si ésta existe, el tiempo de aparición de la nefrografía suele prolongarse. Al final, la imagen renal se torna más densa de lo normal, debido al flujo lento del líquido tubular, que aumenta la concentración del medio de contraste en los túbulos. El riñón afectado por un proceso obstructivo agudo suele estar un poco aumentado de tamaño y hay dilatación de los cálices, de la pelvis renal y del uréter por encima de la obstrucción. Sin embargo, el uréter no es tortuoso, como ocurre cuando la obstrucción es crónica. En comparación con la nefrografía, la urografía puede ser tenue, en especial cuando la pelvis renal dilatada es voluminosa, por lo que provoca dilución del medio de contraste. Se debe continuar el estudio radiográfico hasta que se determine el sitio de la obstrucción o hasta que se elimine el medio de contraste. Las gammagrafías, a pesar de su sensibilidad para detectar obstrucciones, definen menos detalles anatómicos que la urografía intravenosa y, al igual que la urografía, son de escaso valor cuando la función renal es deficiente. Tienen utilidad en los pacientes que están en riesgo grave de experimentar reacción al material de contraste intravenoso. Los individuos en quienes se sospecha obstrucción ureteropélvica intermitente deben someterse a valoración radiológica mientras experimentan dolor, porque con frecuencia se obtiene una urografía normal durante los períodos asintomáticos. La hidratación a menudo ayuda a provocar un ataque sintomático.

Para facilitar la visualización de una posible lesión en el uréter o en la pelvis renal, se puede efectuar una *pielografía retrógrada* o *anterógrada*. Estos estudios diagnósticos son preferibles a la urografía intravenosa en el enfermo con hiperazozemia, en el cual la disfunción excretoria impide la visualización adecuada del sistema colector. Además, en los enfermos con proteinuria, insuficiencia renal, diabetes mellitus o mieloma múltiple, sobre todo si se encuentran deshidratados, la urografía intravenosa conlleva un riesgo de insuficiencia renal aguda inducida por el medio de contraste. La vía retrógrada consiste

en colocar una sonda en el uréter afectado bajo control cistoscópico, y la vía anterógrada exige la colocación de una sonda en la pelvis renal a través de una aguja introducida por vía percutánea bajo control ecográfico o fluoroscópico. Mientras que la vía anterógrada tiene la ventaja añadida de que permite descomprimir de inmediato la lesión obstructiva unilateral, muchos urólogos intentan la pielografía retrógrada al principio y recurren a la anterógrada sólo cuando las tentativas de sondaje retrógrado no dan resultado o cuando están contraindicadas la cistoscopia o la anestesia general.

La cistouretrografía miccional permite diagnosticar el refluo vesicoureteral y las obstrucciones en el cuello vesical y uretral. Los enfermos con obstrucción en la vejiga o por debajo de ésta presentan engrosamiento, trabéculas y divertículos en la pared vesical. Las imágenes después de la micción muestran la orina residual. Si el estudio radiológico no aporta información suficiente para establecer el diagnóstico, a menudo la visualización endoscópica revela con claridad las lesiones que afectan uretra, próstata, vejiga y orificios uretrales.

La tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) permite establecer el diagnóstico de causas específicas intraabdominales y retroperitoneales de obstrucción. La técnica preferida para detectar cálculos obstructivos de vías urinarias en el sujeto con cólico es la CT helicoidal sin contraste, y también ayuda a mostrar cálculos no obstructivos en el individuo con hematuria. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) también permiten identificar las causas obstructivas específicas.

### 3 OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS

La obstrucción urinaria complicada por infección requiere aliviar la obstrucción cuanto antes para prevenir el desarrollo de sepsis generalizada y lesión renal progresiva. Como medida temporal, suele lograrse un drenaje satisfactorio mediante nefrostomía, ureterostomía o sondaje uretral, uretral o suprapúbico. Al paciente con infección y obstrucción aguda de las vías urinarias hay que darle los antibióticos adecuados según la sensibilidad bacteriana *in vitro* y la capacidad del fármaco de concentrarse en el riñón y en la orina. El tratamiento puede ser necesario durante tres o cuatro semanas. Las infecciones crónicas o recurrentes en un riñón obstruido con funcionamiento intrínseco deficiente pueden obligar a realizar nefrectomía. Cuando no hay infección no suele ser necesario operar de inmediato, ni siquiera en presencia de obstrucción completa y anuria (debido a la disponibilidad de la diálisis), al menos hasta que se normalicen el equilibrio acidobásico, los líquidos, los electrolitos y la situación cardiovascular. Sin embargo, se debe confirmar el sitio de la obstrucción tan pronto como sea posible, en parte debido al riesgo de sepsis, complicación que obliga a una intervención urológica inmediata. A los pacientes con retención urinaria, infecciones recurrentes de las vías urinarias, dolor persistente o pérdida progresiva de la función renal se les recomienda un alivio programado de la obstrucción. La hipertrofia benigna de la próstata puede ser tratada con bloqueadores adrenérgicos a e inhibidores de 5a-reductasa. La obstrucción mecánica se puede aliviar con radioterapia en casos de linfoma retroperitoneal. La obstrucción funcional que es consecuencia de vejiga neurógena puede disminuir con la combinación de micción frecuente y fármacos colinérgicos. La estrategia para tratar la obstrucción que es consecuencia de cálculos renales se expone en el capítulo 281.

### PRONÓSTICO

Liberada la obstrucción, el pronóstico de la recuperación del funcionamiento renal depende en gran medida de si se ha producido una lesión renal irreversible. Cuando no se alivia la obstrucción, la evolución dependerá de manera fundamental de si aquella es completa o incompleta, bilateral o unilateral, y de si hay también infección de la vía urinaria. La obstrucción completa acompañada de un proceso infeccioso puede provocar la destrucción total del riñón en días. Es posible el retorno parcial de la filtración glomerular después del alivio de la obstrucción completa de una a dos semanas de duración, pero cuando han transcurrido ocho semanas con este problema es poco probable la recuperación. En ausencia de pruebas definitivas de irreversibilidad es preciso esforzarse al máximo para lograr la descompresión con la esperanza de restaurar el funcionamiento renal al menos de manera parcial. La gammagrafía renal practicada después de un largo periodo de descompresión ayuda a predecir la reversibilidad de la disfunción renal.

### DIURESIS POSOBSTRUCTIVA

La resolución de una obstrucción completa bilateral (no la unilateral) de la vía urinaria suele causar diuresis posobstructiva, que se caracteriza por una poliuria que puede ser masiva. La orina casi siempre es hipotónica y puede contener gran cantidad de cloruro sódico, potasio y magnesio. La natriuresis se debe, al menos en parte, a la eliminación de urea retenida (diuresis osmótica). Es muy probable que el aumento de la presión intratubular contribuya al trastorno de

**1830** la absorción neta de cloruro sódico, en especial en los segmentos terminales de la nefrona. Los factores natriuréticos distintos de la urea también pueden acumularse durante la uremia inducida por la obstrucción, y disminuyen la reabsorción de sal y agua cuando se restablece el flujo urinario. En la mayoría de los pacientes esta diuresis es fisiológica, y da lugar a la eliminación *apropiada* de los excesos de sal y agua retenidos durante el periodo de obstrucción. Cuando el volumen y la composición extracelulares vuelven a la normalidad, la diuresis suele disminuir en forma espontánea. Por tanto, la reposición de las pérdidas urinarias tan sólo debe servir para impedir la hipovolemia, la hipotensión o los trastornos de las concentraciones de electrólitos en el suero. De manera ocasional, la expansión yatrógena del volumen extracelular secundaria a la administración de cantidades excesivas de líquidos intravenosos provoca o mantiene la diuresis observada en el periodo posobstructivo. Basta con reponer un máximo de dos tercios de las pérdidas diarias de volumen de orina para evitar esta complicación. La pérdida de agua sin electrólitos y de urea puede causar hipernatriemias. Para la reposición intravenosa apropiada es necesario vigilar los valores séricos y urinarios de sodio y la osmolalidad. Muchas veces se necesita la reposición con solución salina hipotónica, a 0.45%. Sin embargo, en casos raros, después del alivio de la obstrucción hay pérdidas urinarias de sal y agua lo suficientemente importantes para provocar deshidratación intensa y colapso vascular. En estos pacientes es probable que un defecto intrínseco de la reabsorción tubular explique la enorme diuresis. En dichos enfermos el tratamiento adecuado consiste en administrar soluciones que contengan sal por vía intravenosa para reponer las deficiencias de sodio y de volumen.

#### **LECTURAS ADICIONALES**

---

- BECKMAN TJ, MYNDERSE LA: Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. Mayo Clin Proc 80:1356, 2005
- GuLMi FA et al: Upper urinary tract obstruction and trauma, sections 36 and 37, in *Campbell's Urology*, 9th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2007
- KLAHR S: Urinary tract obstruction, in *Diseases of the Kidney*, 7th ed, RW Schrier, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 2001, pp 751-787
- WILLIAMS B et al: Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. Curr Urol Rep 8:111, 2007
- ZEIDEL ML, PIRTSKHALASHVILI G: Urinary tract obstruction, in: *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1867-1894

## SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

### 284 Estrategias diagnósticas en las enfermedades gastrointestinales

William L. Hasler, Chung Owyang

#### CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El aparato gastrointestinal (GI) incluye los órganos situados entre la boca y el ano o válvulas, separados por esfínteres gruesos especializados y con control independiente, que facilitan la creación de compartimientos. La pared del intestino está organizada en capas perfectamente definidas que contribuyen a las actividades funcionales de cada región. La mucosa actúa como una barrera que se opone al contenido luminal, o bien, como un lugar de transferencia de líquidos o nutrientes. El músculo intestinal de fibra lisa media la propulsión de una región a la siguiente. Muchos de los órganos de estas vías poseen una capa serosa, que además de tener una función de sostén permite la penetración de algunas sustancias del exterior.

Las interacciones con otros órganos y sistemas satisfacen las necesidades de los intestinos y del cuerpo. Los conductos pancreaticobiliares transportan bilis y enzimas que vacían en el duodeno. Una abundante red de vasos es modulada por la actividad de las vías GI. Los conductos linfáticos participan en las actividades inmunitarias de los intestinos. Los nervios intrínsecos de la pared intestinal permiten el control básico para la propulsión y la regulación de los líquidos. Los estímulos nerviosos extrínsecos efectúan el control voluntario o involuntario en grados que son específicos para cada región intestinal.

#### FUNCIONES DE LAS VÍAS GASTROINTESTINALES

Las vías mencionadas tienen dos funciones básicas: asimilación de nutrientes y eliminación de sustancias de desecho. La anatomía del intestino está organizada para cumplir con ambas. En la boca, el alimento es preparado, mezclado con la amilasa salival y liberado hacia la luz de las vías gastrointestinales. El esófago impulsa el bolo alimenticio al estómago y el esfínter inferior del esófago impide que el contenido estomacal refluja hacia la boca. La mucosa esofágica tiene una arquitectura escamosa protectora que no permite la difusión ni la absorción importantes. Las actividades propulsoras del esófago son exclusivamente aborales, es decir, impulsan en sentido descendente y contrario a la boca, y están coordinadas con la relajación de los esfínteres superior e inferior de dicho órgano durante la deglución.

El estómago continúa la preparación de los alimentos, al triturar y mezclar el bolo con pepsina y ácido. El ácido estomacal también esteriliza la porción superior del intestino. Las actividades motoras del estómago muestran variabilidad regional: la porción proximal de dicho órgano cumple una función de almacenamiento al relajarse y acomodar los alimentos; la porción distal del estómago presenta contracciones fásicas que impulsan los residuos sólidos hasta llevarlos hacia el piloro, donde son impulsados repetidas veces en sentido proximal para mayor mezclado y trituración antes de ser vaciados en el duodeno y, por último, el estómago secreta factor intrínseco para la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.

El intestino delgado es el encargado de gran parte de la función de absorción de nutrientes en la zona. La mucosa muestra una arquitectura vellosa, gracias a la cual se tiene una máxima superficie para la absorción, además de poseer enzimas y elementos de transporte especializados. En la porción proximal del duodeno, el alimento triturado en el estómago es mezclado con jugo pancreatico y bilis para facilitar su digestión. El jugo pancreatico contiene las principales enzimas para digerir carbohidratos, proteínas y grasas y también bicarbonato, para optimizar el pH y así activar las enzimas en cuestión. La bilis secretada por el hígado y almacenada en la vesícula resulta esencial para la digestión de los lípidos en los intestinos. El yeyuno, que es la porción proximal, tiene una estructura óptima para la absorción rápida de los nutrientes degradados y de casi todos los minerales, en tanto que el ileón está mejor adaptado para la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y ácidos biliares. Ambas zonas también facilitan la eliminación de productos de desecho. La bilis contiene productos secundarios de la degradación de eritrocitos, toxinas, medicamentos metabolizados y no metabolizados y colesterol. Gracias a la función motora del yeyuno y del

ileón, los residuos no digeridos y los enterocitos desprendidos pasan al colon, para ser tratados en ese órgano. El yeyuno-ileón termina en la válvula ileocecal, estructura esfinteriana que impide el reflujo coloileal y conserva la esterilidad del intestino delgado.

El colon prepara el material de desecho para ser evacuado de forma controlada. La mucosa de dicho órgano deshidrata la materia fecal, de modo que de los 1 000 a 1 500 ml de heces que recibe diariamente del ileón, genera los 100 a 200 ml que son expulsados por el recto. El interior del colon está colonizado por innumerables bacterias que fermentan carbohidratos no digeribles y los ácidos grasos de cadena corta. El tiempo de tránsito en el esófago es del orden de segundos, pero la estancia del bolo en el estómago y después en el intestino delgado va de minutos a horas, en tanto que el desplazamiento por el colon necesita, en muchas personas, del transcurso de 24 h o más. Los perfiles motores del colon tienen un carácter oscilatorio, lo que facilita la deshidratación lenta de los excrementos. La porción proximal del colon logra el mezclado y la absorción de líquidos, en tanto que la porción distal presenta contracciones peristálticas y movimientos en masa que logran la expulsión de las heces. El colon termina en el ano, estructura con control voluntario e involuntario para retener el bolo fecal hasta que es expulsado en un medio socialmente apropiado para cada cultura.

#### MODULACIÓN EXTRÍNSECA DE LA FUNCIÓN INTESTINAL

La función gastrointestinal es modificada por factores extrínsecos de los intestinos. A diferencia de otros órganos y sistemas, el tubo gastrointestinal está en continuidad física con el entorno externo. De ese modo, siempre están actuando mecanismos de protección contra los efectos nocivos de los alimentos, medicamentos, toxinas y microorganismos patógenos que a él llegan. Los mecanismos inmunitarios de la mucosa incluyen linfocitos y células plasmáticas que están en la capa del epitelio y la lámina propia, reforzada por cadenas de ganglios linfáticos que impiden el paso de agentes nocivos a la circulación. Todas las sustancias que han sido absorbidas hacia la corriente sanguínea son filtradas por el hígado, cuando llega la sangre de la vena porta. Este órgano desintoxica muchos fármacos y toxinas por diversos mecanismos. Los nervios intrínsecos controlan gran parte de las actividades básicas de los intestinos, pero los estímulos nerviosos extrínsecos modulan funciones diversas. Las dos actividades bajo control voluntario son la deglución y la defecación. Muchos reflejos GI normales comprenden la intervención de vías del neumogástrico (nervio vago) o de nervios esplácnicos. El eje encéfalo-intestinos activo modifica todavía más la función en regiones que no están bajo regulación voluntaria. Un ejemplo serían los estados de estrés, que alteran el tránsito por las vías gastrointestinales y también la función inmunitaria de los intestinos.

#### ASPECTOS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Las enfermedades de las vías mencionadas surgen a causa de anomalías en el interior o el exterior de los intestinos y su intensidad varía desde las que producen síntomas leves sin ninguna complicación a largo plazo hasta las que causan manifestaciones intratables o resultados adversos. Las enfermedades pueden localizarse en un solo órgano o afectar de manera difusa a diversas localizaciones.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES GI

Las enfermedades en cuestión son manifestaciones de las alteraciones de la asimilación de nutrientes o en la evacuación de desechos o de las actividades de que dependen tales funciones importantes.

**Alteraciones de la digestión y la absorción.** Las enfermedades del estómago, los intestinos, el árbol biliar y el páncreas pueden alterar la digestión y la absorción de nutrientes. Los cuadros con hipersecreción gástrica, como el síndrome de Zollinger-Ellison, lesionan la mucosa intestinal y apremian el tránsito por exceso de ácido estomacal. El síndrome más común de digestión deficiente en los intestinos, que es la deficiencia de lactasa, genera gases y diarrea después de ingerir algún producto lácteo, pero no tiene efectos adversos en la supervivencia. Las deficiencias de otras enzimas intestinales originan síntomas similares después de ingerir otros azúcares sencillos. Por lo contrario, la enfermedad celiaca, la proliferación bacteriana excesiva, la enteritis infecciosa, la ileítes de Crohn y el daño por radiación originan anemia, deshidratación, trastornos de los electrolitos o malnutrición. La obstrucción

de las vías biliares nacida de estenosis o de una neoplasia puede entorpecer y disminuir la digestión de las grasas. La menor liberación de enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica o en el cáncer del páncreas reduce la digestión intraluminal y puede ocasionar una malnutrición profunda.

**Alteraciones de la secreción.** Algunas enfermedades particulares de las vías gastrointestinales son consecuencia de la disregulación de la secreción intestinal. En el síndrome de Zollinger-Ellison, en la hiperplasia de células G, en el síndrome de retención antral y en algunas personas con ulceropatía duodenal hay hipersecreción de ácido gástrico. Al contrario, los sujetos con gastritis atrófica o anemia perniciosa liberan poco o ningún ácido. Las enfermedades inflamatorias e infecciosas del intestino delgado y del colon motivan que se pierda líquido, por medio de una menor absorción o de una mayor secreción, pero por lo común no originan malnutrición. Entre los cuadros hipersecretores del intestino delgado y del colon más frecuentes están las infecciones víricas agudas, las crónicas causadas por *Giardia* o criptosporidios, la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado, la colitis microscópica, la diarrea de los diabéticos y el abuso de algunos laxantes. Causas menos frecuentes son los grandes adenomas vellosos del colon y las neoplasias endocrinas, con producción excesiva de transmisores secretagogos de origen tumoral, como sería el polipéptido intestinal vasoactivo.

**Alteración del tránsito intestinal.** Las alteraciones en el tránsito intestinal suelen ser consecuencia de obstrucciones mecánicas. La oclusión del esófago suele ser resultado de estenosis inducidas por ácido o por una neoplasia. La obstrucción pilórica surge por ulceropatía péptica o cáncer de estómago. La obstrucción del intestino delgado suele ser consecuencia de adherencias, pero puede aparecer en la enfermedad de Crohn y en las estenosis inducidas por radiación o fármacos y, con menor frecuencia, por cánceres. La causa más frecuente de obstrucción del colon es el cáncer de esta visceraria, si bien en sujetos con enteropatía inflamatoria, algunos estados posinfecciosos y con el uso de algunos fármacos pueden aparecer estenosis de tipo inflamatorio.

El retraso de la propulsión también es consecuencia de la función motora desordenada del tubo digestivo. La *acalasia* se caracteriza por deficiente peristaltismo de la mayor parte del esófago y relajación incompleta del esfínter inferior de dicho órgano. La *gastroparesia* es el retraso sintomático del vaciamiento de alimentos sólidos o líquidos por trastorno de la motilidad gástrica. La seudoobstrucción origina retrasos extraordinarios en el tránsito intestinal, por lesión de los nervios entéricos o del músculo de fibra lisa de la pared del intestino. El estreñimiento por tránsito lento surge cuando hay una disminución difusa de la propulsión en el colon. Dicho síntoma también es producido por anormalidades en el tramo rectoanal, como prolapsio rectal, invaginación o relajación inadecuada o incompleta del esfínter anal durante la defecación.

Los trastornos que cursan con tránsito acelerado son menos comunes que los de tránsito lento. El vaciamiento gástrico rápido se presenta en el síndrome del vaciamiento rápido consecutivo a vagotomía, con hipersecreción gástrica, y en algunos casos dispepsia funcional y síndrome de vómito cíclico. Los patrones de motilidad intestinal o colónica acentuada son la causa de la diarrea en el síndrome del intestino irritable. El tránsito acelerado con hiperdefecación se observa en el hipertiroidismo.

**Disregulación inmunitaria.** Muchos cuadros inflamatorios de las vías gastrointestinales son consecuencia de alteraciones en la función inmunitaria de éstas. La inflamación de la mucosa en la enfermedad celiaca es consecuencia de la ingestión de alimentos que contienen gluten. Algunas personas con alergia alimentaria también muestran poblaciones inmunitarias alteradas. La gastroenteritis eosinófila es un cuadro inflamatorio en que hay importante número de eosinófilos en la mucosa. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son trastornos de origen indeterminado que originan daño en la mucosa, en particular en el colon. Las colitis microscópicas, las de tipo linfocítico y colagenoso, presentan infiltrados subepiteliales en el colon, sin daño visible de la mucosa. Bacterias, virus y protozoarios pueden producir ileítes o colitis en algunas poblaciones particulares de enfermos.

**Disminución de la circulación sanguínea intestinal.** Algunas regiones de las vías gastrointestinales están expuestas al riesgo variable de daño isquémico por disminución en la corriente sanguínea. Se sabe de casos raros de gastroparesia que son consecuencia del bloqueo del tronco celiaco y de las arterias mesentéricas superiores. Trastornos más frecuentes son las isquemias intestinales y del colon, que surgen a causa de embolia arterial, trombosis arterial o venosa y deficiencia de riego por deshidratación, sepsis, hemorragia o disminución del gasto cardíaco. Todos ellos pueden originar daños en la mucosa, con hemorragia e incluso perforación de la pared intestinal. Algunos casos de enterocolitis originadas por la radiación se caracterizan por disminución del riego sanguíneo de la mucosa.

**Degeneración neoplásica.** Todos los órganos de las vías gastrointestinales son susceptibles a la degeneración cancerosa, aunque en diversos grados. En Estados Unidos, el cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente y en forma típica aparece después de los 50 años de edad. En el mundo, el cáncer de estómago es particularmente prevalente en algunas regiones de Asia. El cáncer de esófago surge con el reflujo crónico de ácido o en personas con el antecedente de abuso de alcohol o de tabaco. Las neoplasias de yeyunoileón son raras y aparecen vinculadas a algunos cuadros inflamatorios primarios. Los cánceres de ano se manifiestan en zonas en que hubo inflamación o infección de dicho órgano. Los cánceres de páncreas y vías biliares ocasionan dolor intenso, reducción de peso e ictericia y conllevan mal pronóstico. El carcinoma hepatocelular por lo común nace en el marco de la hepatitis vírica crónica o de cirrosis de otros orígenes. Casi todos los cánceres de vías GI son carcinomas, pero también se han identificado linfomas y neoplasias de otros tipos celulares.

**Trastornos sin anormalidades orgánicas comunes.** Los trastornos más comunes de las vías GI no tienen repercusiones en los estudios bioquímicos ni de imagen e incluyen síndromes como el de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS), dispepsia funcional, dolor retroesternal extracardiaco y pirosis funcional. Los trastornos funcionales mencionados representan alteraciones en la función motora gastrointestinal; sin embargo, no se ha definido la importancia etiopatogénica de tales anormalidades. Las respuestas sensoriales viscerales demasiado intensas a estímulos nocivos pueden ocasionar molestias en los trastornos comentados. Los síntomas de algunos pacientes son consecuencia de la alteración de mecanismos de modificación de las sensaciones del dolor visceral en el sistema nervioso central. Las personas con trastornos funcionales de las vías GI y síntomas intensos a veces tienen notables perturbaciones emocionales que se detectan en las pruebas psicométricas.

**Influencias genéticas.** Muchas enfermedades de las vías GI son consecuencia de factores ambientales, pero otras poseen componentes hereditarios. Los parientes de personas con enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) tienen una predisposición genética intrínseca a presentar dicha enfermedad. En algunos trastornos hereditarios aparecen cánceres de colon y esófago. También se han descrito síndromes raros genéticos de dismotilidad. La agrupación familiar se observa incluso en trastornos funcionales de las vías GI, aunque pudiera ser consecuencia de un comportamiento aprendido respecto a enfermedades de tipo familiar y no a un factor hereditario verdadero.

## SÍNTOMAS DE LAS ENFERMEDADES DE VÍAS GASTROINTESTINALES

Los síntomas más comunes en tal región incluyen dolor abdominal, pirosis, náusea y vómito, alteración de la defecación, hemorragia gastrointestinal e ictericia (cuadro 284-1). Otros signos son disfagia, anorexia, reducción de peso, fatiga y manifestaciones extraintestinales.

**Dolor abdominal.** El dolor mencionado suele surgir en enfermedades GI y en trastornos extraintestinales como los que afectan a las vías genitourinarias, la pared abdominal, el tórax o la columna vertebral. El dolor visceral por lo común se localiza en la línea media y su carácter es impreciso, en tanto que el dolor parietal está delimitado y preciso, según la descripción del enfermo. Entre las enfermedades inflamatorias frecuentes que tienen al dolor como componente se encuentran la úlcera péptica, la apendicitis, las diverticulitis, el síndrome de colon irritable y la enterocolitis infecciosa. Otras causas intraabdominales de dolor comprenden la litiasis biliar y la pancreatitis. Entre los cuadros viscerales no inflamatorios que originan dolor están la isquemia mesentérica y las neoplasias. Las causas más frecuentes de dolor abdominal son la IBS y la dispepsia funcional.

**Pirosis.** El cuadro en cuestión, que es una sensación ardorosa retroesternal, afecta de manera intermitente por lo menos a 40% de la población. En su forma clásica, se piensa que es resultado del reflujo gastroesofágico excesivo de ácido. Sin embargo, algunos pacientes muestran una exposición normal del esófago al ácido y quizás su trastorno provenga de una hipersensibilidad de los nervios que se distribuyen en la mucosa esofágica.

**Náusea y vómito.** Los dos signos en cuestión son causados por enfermedades GI, medicamentos, toxinas, infecciones agudas y crónicas, trastornos endocrinos, alteraciones laberínticas y enfermedades del sistema nervioso central. Las causas mejor definidas dentro de las vías GI incluyen la obstrucción mecánica del yeyunoileón; sin embargo, también ocasionan síntomas intensos las alteraciones de la propulsión, como la gastroparesia y la seudoobstrucción intestinal. La náusea y el vómito también son notificados con menos frecuencia por los pacientes con síndrome de intestino irritable y trastornos funcionales de la parte alta del intestino (los que incluyen náusea idiopática crónica y vómito funcional).

Dolor abdominal	Náusea y vómito	Diarrea	Hemorragia GI	Ictericia obstructiva
Apenaicitis	Fármacos	<b>Infección</b>	<b>Ulceropatía</b>	Cálculos en vías biliares
Litiásis biliar	Obstrucción de vías GI	Azúcares poco absorbibles	Esofagitis	Colangiocardíoma
Pancreatitis			Várices	
Diverticulitis	Trastornos motores	<b>Enteropatía inflamatoria</b>	<b>Lesiones vasculares</b>	Colangitis
Enfermedad ulcerosa	Trastorno intestinal funcional	Colitis	Neoplasias	Colangitis esclerosante
Esofagitis	Infección intestinal	microscópica	Divertículos	Estenosis de la ampolla de Vater
Obstrucción de vías GI	Embarazo	Trastorno intestinal funcional	Hemorroides	Carcinoma de la ampolla de Vater
Enteropatía inflamatoria	Endocrinopatías	Enfermedad celiaca	Grietas o fisuras	Pancreatitis
Trastorno intestinal funcional	Cinetosis	Insuficiencia pancreática	Enteropatía inflamatoria	Tumor pancreático
Enfermedad vascular	Enfermedades del sistema nervioso central	Hipertiroidismo	Colitis infecciosa	
Causas ginecológicas		Isquemia		
Cálculos renales		Tumor endocrino		

**Alteración de la defecación.** La alteración de los hábitos intestinales es un síntoma frecuente en casos de enfermedades GI. El estreñimiento se define como la defecación poco frecuente, el esfuerzo con la defecación (pujar), la expulsión de excrementos duros o una sensación de que fue incompleta la evacuación de heces (tenesmo). Entre las causas del estreñimiento están obstrucciones, trastornos motores del colon, uso de medicamentos y endocrinopatías como el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo. A veces se señala diarrea en forma de defecaciones frecuentes, expulsión de excrementos blandos o acuosos, urgencia para defecar o una sensación de tenesmo. En el diagnóstico diferencial de la diarrea intervienen innumerables entidades que incluyen infecciones, cuadros inflamatorios, malabsorción y uso de medicamentos. El síndrome de colon irritable origina estreñimiento, diarrea o un cuadro en que alternan uno y otra. Es frecuente en el síndrome mencionado la expulsión de moco en los excrementos, en tanto que la expulsión de pus caracteriza a las enfermedades inflamatorias. En casos de malabsorción aparece esteatorrea.

**Hemorragia GI.** Cualquier porción de las vías gastrointestinales puede sangrar. Con mayor frecuencia, la hemorragia de la zona alta de las vías GI incluye en su cuadro inicial melena o hematemesis, en tanto que la de las vías bajas origina expulsión de sangre roja viva o excrementos de color rojo oscuro. A pesar de lo mencionado, a veces por el recto se expulsa sangre roja que proviene de zonas altas que sangran vivamente, en tanto que la pérdida lenta de sangre en el colon ascendente puede ocasionar melena. El cuadro inicial de la hemorragia crónica lenta puede ser el de una anemia ferropénica. Las causas más frecuentes de hemorragia GI alta son las ulceropatías, la gastroduodenitis y la esofagitis. Otras causas incluyen hipertensión porta, cánceres, desgarros en la unión gastroesofágica y lesiones vasculares. Las causas más frecuentes de hemorragia GI baja incluyen hemorroides, grietas en el ano, divertículos y malformaciones arteriovenosas. Otras entidades comprenden neoplasias, enteropatía inflamatoria, isquemia, colitis infecciosa y otras lesiones vasculares.

**Ictericia.** El signo mencionado puede ser manifestación de enfermedades prehepáticas, intrahepáticas o poshepáticas. Entre estas últimas están los trastornos de las vías biliares como coledocolitisis, colangitis, estenosis y neoplasias y trastornos pancreáticos como inflamación aguda o crónica de tal glándula, estenosis y cáncer.

**Otros síntomas.** Otros síntomas también denotan la presencia de alguna enfermedad de las vías GI. La disfagia, la odinofagia y el dolor retroesternal inexplicado sugieren algún trastorno del esófago. El paciente con trastornos esofagofaríngeos señala una sensación de globo, que también se observa en trastornos funcionales de las vías comentadas. La reducción de peso, la anorexia y la fatiga son síntomas inespecíficos de cánceres, inflamaciones, trastornos motores del intestino y enfermedades del páncreas, de la mucosa del intestino delgado y de diversos cuadros psiquiátricos. El paciente señala a veces fiebre en caso de enfermedades inflamatorias, pero asimismo la respuesta febril la producen los cánceres. Los trastornos de las vías GI originan también síntomas extraintestinales. La enteropatía inflamatoria se vincula con disfunción hepatobiliar, lesiones de la piel y los ojos y artritis. La enfermedad celiaca puede aparecer junto con la dermatitis herpetiforme. La ictericia origina a veces prurito. Por lo contrario, diversas enfermedades de índole general pueden tener manifestaciones

gastrointestinales. El lupus diseminado origina a veces isquemia del intestino, con un cuadro inicial de dolor o hemorragia. El estrés sobreagudo o las quemaduras graves pueden ocasionar úlceras gástricas.

## EVALUACIÓN DEL ENFERMO DE LAS VÍAS GASTROINTESTINALES

La evaluación de la persona con enfermedad de las vías mencionadas comienza con el interrogatorio y la exploración física minuciosos. En casos escogidos conviene la investigación con diversos estudios orientados a valorar la estructura o la función de las vías GI. Algunos sujetos presentan signos normales en tales estudios de diagnóstico. En ellos se utilizan perfiles sintomáticos validados para el diagnóstico más firme de un trastorno funcional.

### ANAMNESIS

La anamnesis de la persona en quien se sospecha una enfermedad de las vías GI posee varios componentes. La fecha en que surgieron los síntomas puede sugerir causas específicas. Los síntomas de evolución breve por lo común son consecuencia de infección aguda, exposición a toxinas o inflamación o isquemia de comienzo brusco.

Los síntomas de vieja fecha denotan la posibilidad de algún cuadro inflamatorio o neoplásico crónico o de un trastorno funcional. La ingestión de alimentos empeora los síntomas originados por obstrucción mecánica, isquemia, enteropatía inflamatoria y trastornos gastrointestinales funcionales. Por lo contrario, el consumo de alimentos o de antiácidos puede aplacar los síntomas de úlcera. Las características y la duración de los síntomas pueden sugerir algunas causas básicas. El dolor de las úlceras surge a intervalos intermitentes que se prolongan durante semanas o meses, en tanto que el de vías biliares comienza en forma repentina y dura varias horas. El dolor de la inflamación aguda, como en el caso de la pancreatitis grave, es intenso y persiste días o semanas. Los alimentos desencadenan la aparición de diarrea en algunos casos de enteropatía inflamatoria y colon irritable, en tanto que la defecación aplaca las molestias en ambos trastornos. Los trastornos gastrointestinales funcionales son exacerbados por el estrés. El despertar repentino de la persona que duerme sugiere un cuadro orgánico y no un trastorno funcional. La diarrea por malabsorción suele mejorar con el ayuno, en tanto que la de tipo secretor persiste aunque no se ingiera alimento alguno.

La relación de los síntomas con otros factores disminuye el número de posibilidades diagnósticas. Los síntomas de obstrucción en una persona con antecedente de operación del vientre plantean la posibilidad de adherencias, en tanto que heces pastosas después de una gastrectomía o una colecistectomía sugieren síndrome de vaciamiento rápido o de diarrea ulterior a colecistectomía. El comienzo de síntomas después de un viaje obliga a investigar la posibilidad de una infección intestinal. Algunos medicamentos originan dolor, alteración de la defecación o hemorragias GI. La pérdida de sangre en la porción inferior de las vías GI suele ser consecuencia de neoplasias, divertículos o lesiones vasculares en un anciano, y de anomalías anorrectales o enteropatía inflamatoria en una persona más joven. La enfermedad celiaca prevalece en individuos de ascendencia irlandesa, en tanto que la enteropatía inflamatoria es más frecuente en algunos grupos judíos. Los antecedentes sexuales plantean la posibilidad de enfermedades de transmisión sexual o de alguna immunodeficiencia.

En los últimos 20 años, muchos grupos de trabajo han aceptado plantear y definir criterios sintomáticos y así mejorar el diagnóstico de los trastornos funcionales de las vías gastrointestinales y llevar al mínimo el número de métodos diagnósticos no necesarios que podrían practicarse. Los llamados criterios de Roma son los más aceptados y se basan en síntomas. Cuando se compararon con datos de investigaciones estructurales, los criterios de Roma presentaron especificidades diagnósticas mayores de 90% en muchos de los trastornos funcionales de las vías gastrointestinales.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos de la exploración física complementan los obtenidos en el interrogatorio. Las anormalidades de los signos vitales aportan indicios diagnósticos y orientan en cuanto a la necesidad de intervenciones inmediatas. La presencia de fiebre sugiere inflamación o neoplasia. Si hay pérdida hemática notable, deshidratación, septicemia o alteraciones del sistema nervioso autónomo, no será raro observar cambios ortostáticos. Las alteraciones de la piel, los ojos o las articulaciones pueden orientar hacia entidades específicas. El estudio del cuello con evaluación de la deglución permite saber si hay disfagia. Las manifestaciones iniciales de las enfermedades cardiopulmonares pueden consistir en dolor abdominal o náusea; por esa razón, es importante explorar los pulmones y el corazón. Por medio del tacto vaginal se puede saber si el dolor abdominal proviene del aparato reproductor de

la mujer. En el tacto rectal se puede identificar sangre, lo cual denota a veces lesión de la mucosa intestinal o neoplasia, o una tumoración inflamatoria palpable como en la apendicitis. Las alteraciones metabólicas y los trastornos motores de las vías gastrointestinales se acompañan a veces de neuropatía periférica.

La inspección del abdomen **puede** revelar la presencia de distensión por obstrucción, tumores o ascitis o anomalías vasculares en el caso de algunas hepatopatías. En la pancreatitis grave aparecen equimosis. En la auscultación se detectan soplos o roces por enfermedades de **vasos** o neoplasias del hígado. El silencio intestinal o ausencia de ruidos es manifestación de ileo adinámico, en tanto que los ruidos de tono alto hiperactivos caracterizan a la obstrucción intestinal. Por medio de la percusión se valora el **tamaño** del hígado y también por ella se detecta la matidez cambiante propia de la ascitis. En la palpación se pueden identificar hepatoesplenomegalia y también masas neoplásicas o inflamatorias. La exploración del abdomen es **útil** para valorar el dolor inexplicado. La isquemia intestinal desencadena un dolor intenso espontáneo, pero escaso dolor a la palpación. Los individuos con dolor de origen visceral pueden mostrar molestias generalizadas, en **tanto** que los que tienen dolor parietal o peritonitis presentan un dolor bien delimitado, a menudo con una actitud involuntaria de defensa, rigidez o rebote. Las personas con dolor musculoesquelético de la pared abdominal pueden presentar exacerbación del dolor a la palpación con las maniobras de Valsalva o con la elevación del miembro inferior en extensión.

#### MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Los datos de los estudios de laboratorio, radiográficos y gammagráficos son útiles para corroborar el diagnóstico cuando se sospecha la presencia de enfermedades de las vías GI. El aparato GI también puede estudiarse desde el interior, por medio de endoscopias de la porción alta o baja, y mediante el análisis del contenido luminal. Los resultados de dichos métodos pueden complementarse con técnicas histopatológicas en tejidos gastrointestinales.

**Métodos de laboratorio.** Algunos métodos de laboratorio escogidos facilitan el diagnóstico de las enfermedades de las vías GI. La anemia ferropénica sugiere pérdida de sangre por la mucosa, en tanto que la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> **puede ser** consecuencia de alteraciones del yeyunoileón, estómago o páncreas. Una y otra entidades pueden ser consecuencia del insuficiente consumo de alimentos. En los cuadros inflamatorios se identifican leucocitosis y aumento de la tasa de eritrosedimentación, en tanto que en los trastornos vinculados a viremias puede aparecer leucopenia. El vómito o la diarrea intensos desencadenan perturbaciones de los electrolitos, anormalidades acidobásicas y aumento del nitrógeno ureico en sangre. El ascenso de **los** niveles de enzimas pancreáticas o del hígado sugiere una afección pancreática, biliar o hepática. Se miden los niveles de hormonas tiroideas, **Cortisol** y calcio para descartar causas endocrinológicas de los síntomas de vías GI. En mujeres jóvenes **con** náusea no explicada conviene practicar una prueba de embarazo. También en las enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso generalizado o la esclerodermia se pueden practicar métodos serológicos. Las concentraciones de hormonas se miden cuando se sospecha alguna neoplasia del sistema endocrino. Las neoplasias malignas intraabdominales producen marcadores tumorales entre los que se incluyen antígeno carcinoembrionario CA 19-9 y fetoproteína alfa. Los estudios de serología paraneoplásica pueden ordenarse en individuos con dismotilidad intestinal que se considera consecuencia de una neoplasia extraintestinal. Se extraen muestras de otros líquidos en algunas circunstancias. El líquido ascítico se analiza para detectar infección, cánceres o signos de hipertensión porta. El líquido cefalorraquídeo se estudiará si se sospecha que el vómito tiene su origen en el sistema nervioso central. En muestras de orina se hacen estudios de cribado para detectar un tumor carcinoide, una porfiria o una intoxicación **por** metales pesados.

**Contenido luminal.** El contenido luminal se examina a veces para obtener indicios útiles en el diagnóstico. Las muestras de excremento se cultivan en busca de patógenos bacterianos o en **ellas** se buscan leucocitos o parásitos, o antígeno de *Giardia*. El material de aspiración duodenal se estudia en busca de parásitos o se cultiva para identificar una proliferación bacteriana excesiva. La grasa de las heces se cuantifica en casos de posible malabsorción. También en cuadros diarréicos se miden los electrolitos. Se efectuarán estudios

de cribado en busca de laxantes si se sospecha abuso de éstos. También se cuantifica el ácido estomacal para descartar el síndrome de Zollinger-Ellison. Se realizan pruebas de pH esofágico para los síntomas rebeldes de reflujo de ácido, en tanto que las técnicas de impedancia más nuevas permiten valorar el reflujo no ácido. El jugo pancreático se estudia para medir el nivel de enzimas o el contenido de bicarbonato y así descartar la insuficiencia exocrina de la glándula.

**Endoscopia.** Es posible estudiar las vías gastrointestinales por medio de la endoscopia y con ella se puede esclarecer el diagnóstico de las causas de hemorragia, dolor, náusea y vómito, reducción de peso, alteraciones de la función intestinal y fiebre. El cuadro 284-2 incluye las indicaciones más comunes para practicar los principales métodos endoscópicos. Los que se hacen en la zona alta de las vías GI valoran el esófago, el estómago y el duodeno, en tanto que la colonoscopia estudia el colon y la porción distal del ileón. La endoscopia de vías GI altas es recomendable como el primer método de estudio anatómico en sujetos con hemorragia en la zona alta de dichas vías, sospecha de ulceropatía, esofagitis, neoplasia, malabsorción y metaplasia de Barrett, porque con ella es posible observar de manera directa la anormalidad y obtener un fragmento para biopsia. La colonoscopia es la técnica más indicada para el cribado en busca de cáncer de colon y la vigilancia de tal neoplasia; para el diagnóstico de colitis secundaria a infección, isquemia, radiación y enteropatía inflamatoria. Por medio de la sigmoidoscopia se explora el colon hasta elángulo esplénico y por lo común se utiliza para descartar la inflamación u obstrucción de la zona distal del colon en personas jóvenes que no tienen un peligro notable de cáncer de tal órgano. Cuando hay una hemorragia inexplicada de las vías GI que es consecuencia de malformaciones arteriovenosas o úlceras superficiales, se hace un estudio del yeyunoileón por medio de una enteroscopia anterograda, endoscopia por medio de cápsula o la nueva técnica de enteroscopia con doble balón. El examen mediante cápsula endoscópica también se utiliza cada vez más para visualizar la enfermedad de Crohn en el intestino delgado y en individuos que tienen una radiografía con bario negativa. Con el uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreaticography*, ERCP) se puede corroborar la presencia de enfermedades del páncreas y de las vías biliares. La ecografía endoscópica es útil para evaluar la magnitud del proceso en cánceres de vías GI y también para descartar una coledocolitis, buscar una pancreatitis, hacer el drenaje de seudoquistes pancreáticos y valorar la continuidad anal.

**Estudios radiográficos y gammagráficos.** Por medio de estudios radiográficos se valora al paciente en busca de enfermedades de estructuras de las vías gastrointestinales y extraluminales. El uso del material de contraste ingerido o aplicado por el recto, como el bario, permite la definición de la mucosa desde el esófago hasta el colon sigmoide y el recto. Mediante la radiografía con medio de contraste también se pueden valorar el tránsito intestinal y la disfunción del piso pélvico. La deglución de la papilla de bario es el procedimiento inicial usado para

CUADRO 284-2 INDICACIONES MÁS FRECUENTES PARA PRACTICAR LA ENDOSCOPÍA

Endoscopia de vías GI altas	Colonoscopia	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Ecografía/ endoscopia
Dispepsia a pesar del tratamiento	Detección del cáncer	Ictericia	Estadificación de cánceres
Dispepsia con signos de alteración orgánica	Hemorragia en zonas bajas de vías GI	Síntomas después de operaciones en vías biliares	Identificación y biopsia de masas submucosas
Vómito rebelde al tratamiento	Diárea	Colangitis	Cálculos en colédoco
Disfagia	Polipectomía	Pancreatitis por litiasis biliar	Pancreatitis crónica
Hemorragia en zonas altas de vías GI	Obstrucción	Tumor en páncreas/vías biliares/ampolla de Vater	Drenaje de seudoquiste
Anemia	Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	Pancreatitis no explicada	Grandes pliegues gástricos
Reducción de peso	Vigilancia del cáncer: antecedentes familiares, antecedentes de pólipos/ cáncer, colitis	Pancreatitis con dolor persistente	Continuidad anal
Malabsorción	Paliación de neoplasias	Fistulas	
Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	Extracción de cuerpos extraños	Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	
Polipectomía		Drenaje pancreático biliar	
Colocación de gastrostomía		Obtención de muestras de bilis	
Vigilancia de la metaplasia de Barrett		Manometría en esfínter de Oddi	
Paliación de neoplasias			
Obtención de muestras de tejido/líquido duodenal			
Extracción de cuerpos extraños			

evaluar la disfagia y así descartar anillos o estenosis sutiles y buscar la acalasia, en tanto que los estudios radiográficos con material de contraste en el yeyunoileon permiten identificar con certeza tumores intestinales e ileitis de Crohn. Las enemas de contraste se realizan cuando no se obtienen resultados satisfactorios o está contraindicada la colonoscopia. Por medio de la ecografía y la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) se valoran regiones que no son accesibles al endoscopio o a los estudios con material de contraste como el hígado, el páncreas, la vesícula biliar, los riñones y el plano retroperitoneal. Estos estudios son de utilidad para diagnosticar lesiones expansivas, acumulaciones de líquido, crecimiento de órganos y, en el caso de la ecografía, cálculos biliares. La colonografía con CT y resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) se está evaluando como alternativa al examen colonoscópico en la detección sistemática del cáncer colónico. La resonancia magnética permite valorar los conductos pancreaticobiliares para descartar neoplasias, cálculos y colangitis esclerosante, y el hígado, para detectar tumores benignos o malignos. Por medio de la angiografía se descarta la isquemia mesenterica y se valora la propagación de metástasis o cánceres. Las técnicas angiográficas también permiten acceder al árbol biliar, para estudiar la ictericia obstructiva. Las técnicas de CT y resonancia magnética se pueden utilizar para el diagnóstico anatómico de la oclusión mesenterica, limitando de esta manera la exposición a colorantes angiográficos. La tomografía por emisión de positrones está mostrando perspectivas favorables para distinguir entre cáncer y enfermedades benignas en varios sistemas y órganos.

Por medio de los gammagramas se valoran anomalías estructurales y se cuantifica el tránsito luminal. Los gammagramas con radioisótopos para detectar hemorragias localizan los sitios sangrantes en las personas que lo hacen abundantemente, a fin de orientar el tratamiento con endoscopia, angiografía u operaciones quirúrgicas. El uso de gammagramas con leucocitos marcados con isótopos radiactivos permite identificar abscesos intraabdominales no detectados en la tomografía computadorizada. Los datos de la gammagrafía de vías biliares complementan los de la ecografía en la evaluación de la colecistitis. La gammagrafía para cuantificar el vaciamiento esofágico y gástrico es una técnica con utilidad probada, en tanto que se usan con menor frecuencia procedimientos para medir el tránsito por el yeyunoileon o el colon.

**Estudios histopatológicos.** Las muestras de biopsia de fragmentos de mucosa del aparato digestivo obtenidos durante la endoscopia son útiles para confirmar el diagnóstico de enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. El estudio de fragmentos de recto obtenidos en planos profundos es útil en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Hirschsprung o la presencia de amiloide. La biopsia de hígado está indicada en sujetos con anomalías en los estudios de la función hepática, ictericia inexplicada, después del trasplante de hígado para descartar un rechazo y para definir el grado de inflamación en sujetos con hepatitis vírica crónica antes de emprender la administración de antivíricos. Los fragmentos obtenidos durante la CT o la ecografía permiten la búsqueda de otros trastornos intraabdominales en regiones no accesibles a la endoscopia.

**Métodos funcionales.** Los métodos para valorar la función gastrointestinal aportan datos de enorme utilidad cuando con los estudios estructurales no se corrabora el diagnóstico. Además de los estudios de ácido gástrico y función pancreática, las técnicas manometrías regionales permiten la evaluación funcional de la actividad motora. La manometría esofágica es útil en casos de sospecha de acalasia, en tanto que la misma técnica permite identificar la seudoobstrucción en el yeyunoileon. Además de la gammagrafía, las pruebas respiratorias y las técnicas de la cápsula están disponibles para cuantificar el vaciamiento gástrico. La manometría anorrectal se utiliza en casos de incontinencia no explicada o estreñimiento por disfunción de la zona rectosigmoide. En la manometría de las vías biliares se busca identificar la disfunción del esfínter de Oddi, ante un dolor de las vías mencionadas no explicado. La electrogastrografía valora la actividad eléctrica del estómago en personas con náusea y vómito, en tanto que la electromiografía valora la función anal en la incontinencia fecal. La determinación de hidrógeno en el aliento mientras el paciente guarda ayuno después de la administración de monosacárido u oligosacárido por vía oral, permite detectar intolerancia a carbohidratos y proliferación bacteriana en el intestino delgado.

## ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Las opciones terapéuticas en la persona con enfermedad GI dependen de la causa de los síntomas. Los tratamientos actuales incluyen modificaciones de la ingesta alimenticia, medicamentos, endoscopia o técnicas radiológicas con intervenciones, operaciones quirúrgicas y métodos orientados a corregir influencias externas.

**MÉTODOS DE MODIFICACIÓN NUTRICIONAL.** Las modificaciones alimentarias en caso de enfermedades de vías GI incluyen terapéuticas que sólo aplacan los síntomas, otras que corrigen defectos patológicos y medidas que sustituyen la ingesta normal de alimentos por el uso de fórmulas enterales o parenterales. Entre las modificaciones que mejoran los síntomas pero que no revierten alguna anomalía orgánica, están la restric-

ción de lactosa en casos de deficiencia de lactasa; el uso de preparados líquidos en situaciones de gastroparesia, restricciones de carbohidratos en el síndrome de vaciamiento rápido y dietas con alto contenido de fibra vegetal en el colon irritable. Un ejemplo de modificación que sirve como terapéutica primaria para corregir la inflamación de la mucosa es la dieta sin gluten en la enfermedad celiaca. Los triglicéridos de cadena media administrados por vía intestinal sustituyen a las grasas normales en las personas con síndrome de intestino corto o afección grave del ileón. La introducción de preparados líquidos a través de un orificio de gastrostomía se realiza en aquellos en quienes es muy difícil la deglución segura. La alimentación enteral a través de un orificio de yeyunostomía es un método por considerar en los síndromes de dismotilidad gástrica que impiden la alimentación a través del estómago. La sobrealimentación intravenosa se utiliza en personas con disfunción generalizada de las vías gastrointestinales que no toleran o no pueden mantenerse con nutrición enteral.

**FARMACOTERAPIA.** Se cuenta con algunos medicamentos para combatir las enfermedades GI. Se consumen innumerables recursos asistenciales en productos que se adquieren sin receta. La terapéutica breve o continua utiliza muchas clases de fármacos que se adquieren con receta. Han tenido gran aceptación muchísimos tratamientos alternativos para los trastornos de vías GI en que no se obtiene alivio completo con los tratamientos adicionales.

**Agentes que se obtienen sin receta.** Los agentes mencionados se reservan para combatir síntomas leves de vías GI. Los antiácidos y los antagonistas de receptores histamínicos H<sub>2</sub> aplacan los síntomas de reflujo gastroesofágico y dispepsia, en tanto que los antiflatulentos y los adsorbentes disminuyen los síntomas originados por los gases. Los inhibidores de ácidos más potentes como los inhibidores de la bomba de protones en la actualidad están disponibles sin necesidad de prescripción médica para el tratamiento del reflujo gastrointestinal crónico. Contra el estreñimiento se usan suplementos de fibra vegetal, reblandecedores de heces, enemas y laxantes. Estos últimos se dividen en estimulantes, laxantes salinos y azúcares de poca absorción. Los antidiarreicos que se adquieren sin receta incluyen combinaciones de caolín y pectina y loperamida. Las enzimas suplementarias comprenden comprimidos de lactasa contra la intolerancia a la lactosa, y galactosidasa alfa bacteriana para tratar el exceso de gases. En términos generales, un profesional sanitario debe supervisar el empleo de todos los productos que se adquieren sin receta utilizados por largo tiempo.

**Fármacos que se adquieren con receta.** Los fármacos que se usan contra las enfermedades de las vías GI constituyen un foco de gran interés para las compañías farmacéuticas. Se recomienda el uso de supresores potentes de ácido, incluidos los productos que inhiben la bomba de protones, para combatir el reflujo ácido, cuando los preparados que se venden sin receta son insuficientes. A veces se utilizan en el tratamiento de las úlceras gastrointestinales agentes citoprotectores. Los procinéticos estimulan la propulsión y el peristaltismo en casos de gastroparesia, seudoobstrucción y estreñimiento y asimismo, se usan en los trastornos funcionales. También se recetan, en casos de estreñimiento que no cede con otros agentes, prosecretores y soluciones isotónicas que contienen polietilenoglicol. Entre los antidiarreicos que se adquieren con receta están los opiáceos, los antiespasmódicos anticolinérgicos, los tricíclicos, los fijadores de ácidos biliares y los antagonistas de la serotonina. Son útiles en el dolor abdominal funcional y el colon irritable los antiespasmódicos, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la captación selectiva de serotonina, en tanto que se usan narcóticos para tratar cuadros orgánicos como cánceres diseminados y pancreatitis crónica. Los antieméticos de diversas clases aplacan la náusea y el vómito. Las enzimas pancreáticas potentes aminoran la malabsorción y el dolor de pancreaticopatías. Los estados hipersecretores se tratan con productos antisecretores como el octreótido, un análogo de la somatostatina. Los antibióticos tratan la ulceropatía que es consecuencia del ataque de *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, diverticulitis, proliferación de bacterias intestinales y enfermedad de Crohn. Los antiinflamatorios y los inmunosupresores se usan en la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis microscópica, la enfermedad celiaca rebelde y la vasculitis intestinal. En caso de cánceres de órganos GI se pueden usar agentes quimioterápicos, con radioterapia o sin ella. Muchos de los carcinomas de las vías comentadas casi no reaccionan al tratamiento, en tanto que es posible curar los linfomas por medio de la intervención apropiada.

**Terapias alternativas.** En el comercio se cuenta con tratamientos alternativos para combatir síntomas particulares de las vías GI. Se ha recomendado utilizar jengibre, acupresión y acuestimulación para tratar la náusea, en tanto que se ha estudiado la piridoxina contra la náusea del primer trimestre del embarazo. Los probióticos que contienen cultivos bacterianos activos se usan como complemento en algunos casos de diarrea infecciosa rebelde y también se han usado como fármacos primarios en el colon irritable. Los preparados con enzimas pancreáticas de poca potencia se expenden como auxiliares generales de la digestión, pero son pocas las pruebas en pro de su eficacia.

**TRATAMIENTOS ENTÉRICOS: ENDOSCOPIA Y RADILOGÍA INTERVENCIONISTAS.** A menudo se efectúan en el tratamiento de enfermedades de las vías GI intervenciones luminales simples. Por medio de la aspiración por sonda nasogástrica se descomprime la zona alta de las vías GI en caso de ileo adinámico u obstrucción mecánica. El lavado nasogástrico por medio de solución salina o agua en las personas con hemorragia de las vías GI altas permite conocer la rapidez con que se pierde sangre y es útil para evacuar el líquido hemático antes de la endoscopia. Es posible emprender la alimentación enteral a través de una sonda nasogástrica o nasointerística. Por medio de enemas se puede aliviar la impacción fecal o auxiliar en la evacuación de gases en la seudoobstrucción cólica aguda. Se puede dejar una sonda rectal colocada

para permitir la eliminación del gas en la parte distal del colon en pacientes con seudoobstrucción colónica y otros trastornos que cursan con distensión del colon.

Además de su utilidad diagnóstica, las técnicas endoscópicas pueden usarse con fines terapéuticos en algunas situaciones (**cap. e25**). La aplicación del cauterio cohibe la hemorragia proveniente de úlceras, malformaciones vasculares y tumores. La inyección de sustancias vasoconstrictoras o esclerosantes se ha utilizado en el tratamiento de úlceras sangrantes, malformaciones vasculares, varíces y hemorroides. La ligadura de varíces y hemorroides por medio de bandas elásticas, colocadas mediante la endoscopia, coarta la hemorragia de estas localizaciones, mientras que pueden usarse grapas colocadas de manera endoscópica para ocluir sitios de sangrado arterial. También por medio de la endoscopia se pueden extraer pólipos o disminuir el volumen de cánceres que estrechan el diámetro interior de los intestinos (citorreducción). La esfinterotomía endoscópica de la ampolla de Vater alivia los síntomas de coledocolitiasis. La dilatación endoscópica o la colocación de endoprótesis metálicas expansibles o de plástico permiten reducir la obstrucción de la luz intestinal y del árbol pancreaticobiliar. En casos de seudoobstrucción cólica aguda se utiliza la colonoscopia para eliminar los gases luminales. Por último, suele emplearse la endoscopia para introducir sondas de alimentación.

Las técnicas radiológicas son también útiles en las enfermedades de las vías GI. Por medio de embolización o vasoconstricción angiográficas se coarta la hemorragia en sitios en que es muy difícil la intervención endoscópica. La dilatación o la colocación de endoprótesis con orientación fluoroscópica permiten superar las estenosis luminales. Las enemas con material de contraste pueden reducir el vólvulo y evacuar los gases en la seudoobstrucción cólica aguda. La CT y la ecografía permiten drenar acumulaciones de líquido del interior del abdomen y en muchos casos ahorrar al paciente la práctica de una intervención quirúrgica. Con la colangiografía transhepática percutánea se alivia la obstrucción de vías biliares, cuando está contraindicada la ERCP. La litotripsia fragmenta los cálculos vesiculares en individuos que no son candidatos idóneos a operación. En algunos casos, las técnicas radiológicas permiten obtener ventajas en relación con la endoscopia, en la selección del lugar para la práctica de una gastrostomía. Por último, pueden colocarse, bajo orientación radiográfica, catéteres en vena central para la nutrición parenteral.

**CIRUGÍA.** Las operaciones quirúrgicas se realizan para curar las enfermedades de las vías GI, aliviar los síntomas sin sanar el trastorno primario, conservar la nutrición, o con fines paliativos en cánceres no extirpables. Por medio de la cirugía se pueden curar

entidades como la colitis ulcerosa que no mejora con fármacos, diverticulitis, colecistitis, apendicitis y abscesos intraabdominales, en tanto que se logra sólo el control sintomático sin cura en la enfermedad de Crohn. Es indispensable operar para tratar las complicaciones de úlceras, hemorragia, obstrucción o perforación y obstrucciones intestinales que no ceden con medidas conservadoras. La fundoplicatura de la unión gastroesofágica se efectúa en entidades que van desde la esofagitis ulcerosa hasta los síntomas de reflujo ácido que no mejoran con fármacos. La acalasia mejora con operaciones para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. Se han introducido nuevos tratamientos quirúrgicos para los trastornos de la motilidad entre los que se incluyen la implantación de estimuladores eléctricos para la gastroparesia y los dispositivos eléctricos y esfínteres artificiales en la incontinencia fecal. Se necesita a veces una intervención quirúrgica para efectuar una yeyunostomía y así alimentar por vía enteral durante largo tiempo al enfermo. La decisión para practicar alguna operación depende de la situación clínica. En todos los casos es necesario comparar los beneficios de la intervención con la posibilidad de complicaciones después de realizarla.

**TERAPÉUTICA ORIENTADA A INFLUENCIAS EXTERNAS.** En algunos trastornos, los síntomas de las vías GI mejoran con tratamientos extraintestinales. Se ha demostrado la utilidad en trastornos funcionales de las terapéuticas psicológicas que incluyen psicoterapia, modificación de la conducta, hipnosis y biorretroalimentación. Es posible que esta forma de terapéutica sea beneficiosa en sujetos con notable disfunción psíquica y en aquéllos que casi no reaccionan a tratamientos destinados específicamente a las vías gastrointestinales.

## LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY: Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endo 52:831, 2000  
**LONGSTRETH GF et al:** Functional bowel disorders. Gastroenterology 130:1480, 2006  
**WINAWER S et al:** Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. Gastroenterology 124: 544, 2003  
**YAMADA T (ed):** *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

## 285 Endoscopia gastrointestinal

Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

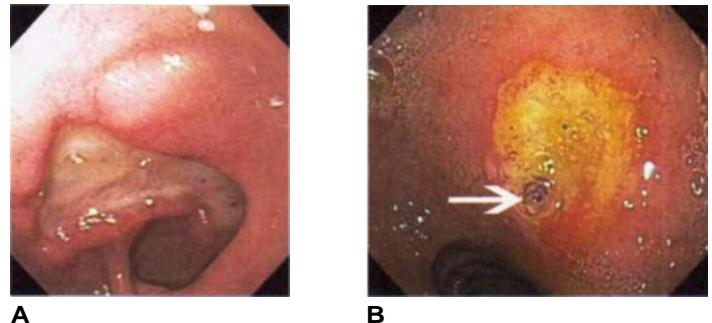
Aunque la endoscopia gastrointestinal se realizó durante más de 200 años, no fue sino hasta la invención de los gastroscopios semirrígidos en la mitad del siglo xx cuando empezó la era de la endoscopia moderna. Desde entonces, los avances rápidos en la tecnología endoscópica se han traducido en cambios impresionantes en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades digestivas. Los dispositivos endoscópicos innovadores y las nuevas modalidades terapéuticas endoscópicas siguen expandiendo la aplicación de la endoscopia clínica.

Los endoscopios flexibles proporcionan una imagen óptica (transmitida a través de haces de fibras ópticas) o una imagen electrónica de video (generada por un dispositivo de carga acoplada situado en la punta del endoscopio). Los controles del operador permiten que se doble la punta del endoscopio; las fibras ópticas llevan la luz hasta la punta de éste y los canales de trabajo permiten lavar, aspirar e introducir instrumental. Los cambios progresivos en el diámetro y la rigidez de los endoscopios han mejorado la facilidad de su manejo y la tolerancia de los pacientes a la técnica.

### TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

#### ENDOSCOPIA DE LA PORCIÓN SUPERIOR DEL APARATO DIGESTIVO

Esta técnica, conocida también como esofagogastrroduodenoscopia (EGD), se practica introduciendo un endoscopio flexible por la boca y de ahí al esófago, estómago, bulbo duodenal y la segunda porción del duodeno. Constituye el mejor método para explorar la mucosa de las vías gastrointestinales altas. La serie radiográfica en esta porción posee exactitud similar para el diagnóstico de la úlcera duodenal (fig. 285-1) pero la EGD es mejor para detectar úlceras del estómago (fig. 285-2), identificar lesiones planas de la mucosa como las del esófago de Barrett (fig. 285-3), obtener fragmentos de biopsia dirigida y practicar terapéutica endoscópica. Se administra sedación intravenosa sin pérdida del conocimiento a la mayoría de los pacientes estadounidenses para calmar la ansiedad y el malestar implícitos en el procedimiento, aunque en muchos países la esofagogastrroduodenoscopia se lleva a cabo en forma rutinaria úni-



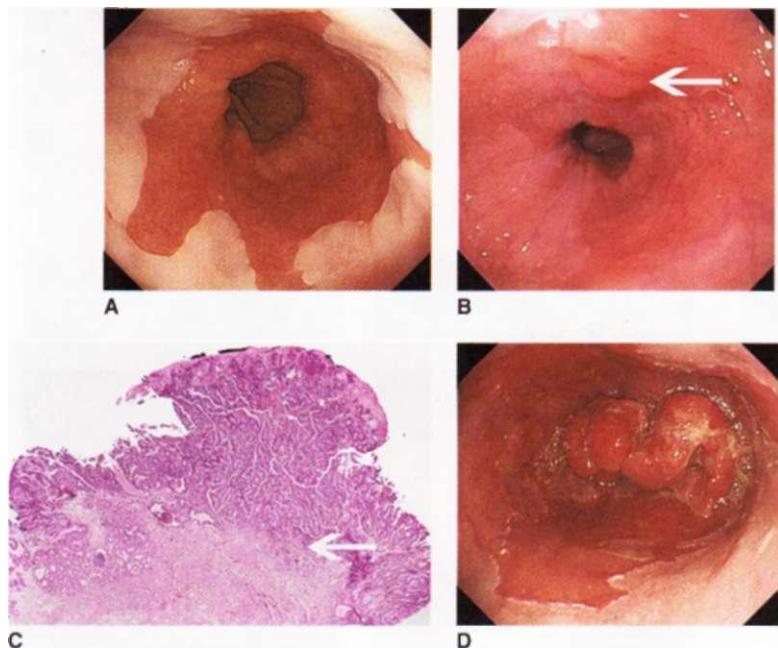
camente con anestesia faríngea tópica. La tolerancia del paciente no sedado a la EGD mejora con el empleo de un endoscopio ultradelgado de 5 mm de diámetro que puede introducirse por vía oral o transnasal.

#### COLONOSCOPIA

La colonoscopia se lleva a cabo pasando un colonoscopio flexible a través del conducto anal por el recto y el colon. El ciego se alcanza en más de 95% de los



entidades como la colitis ulcerosa que no mejora con fármacos, diverticulitis, colecistitis, apendicitis y abscesos intraabdominales, en tanto que se logra sólo el control sintomático sin cura en la enfermedad de Crohn. Es indispensable operar para tratar las complicaciones de úlceras, hemorragia, obstrucción o perforación y obstrucciones intestinales que no ceden con medidas conservadoras. La fundoplicatura de la unión gastroesofágica se efectúa en entidades que van desde la esofagitis ulcerosa hasta los síntomas de reflujo ácido que no mejoran con fármacos. La acalasia mejora con operaciones para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. Se han introducido nuevos tratamientos quirúrgicos para los trastornos de la motilidad entre los que se incluyen la implantación de estimuladores eléctricos para la gastroparesia y los dispositivos eléctricos y esfínteres artificiales en la incontinencia fecal. Se necesita a veces una intervención quirúrgica para efectuar una yeyunostomía y así alimentar por vía enteral durante largo tiempo al enfermo. La decisión para practicar alguna operación depende de la situación clínica. En todos los casos es necesario comparar los beneficios de la intervención con la posibilidad de complicaciones después de realizarla.

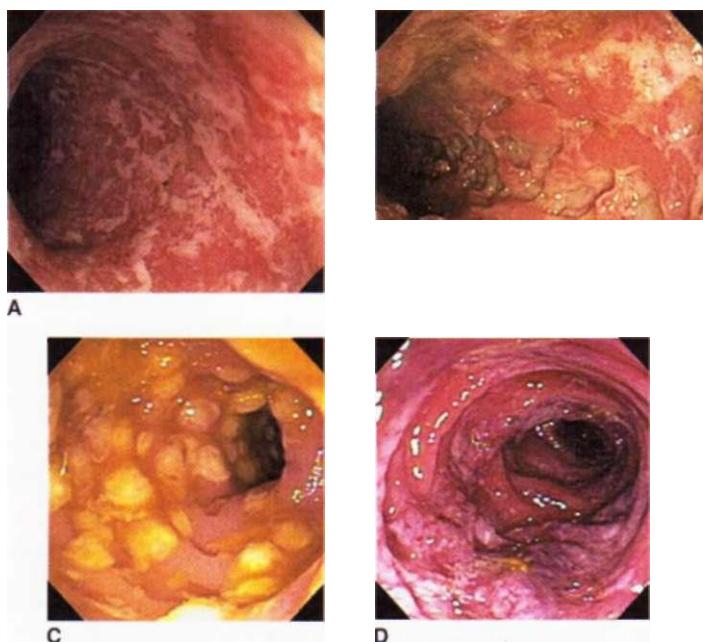


**FIGURA 285-3. Esófago de Barrett.** **A.** Lengüetas rosadas de mucosa de Barrett que se extienden en sentido proximal desde la unión gastroesofágica. **B.** Esófago de Barrett con un nódulo sospechoso (flecha) identificado durante el examen endoscópico. **C.** Dato histológico de adenocarcinoma intramucoso en el nódulo resecado por vía endoscópica. El tumor se extiende hacia la submucosa esofágica (flecha). **D.** Esófago de Barrett con adenocarcinoma localmente avanzado.

casos y con frecuencia también es posible examinar el ileón terminal. La colonoscopia es el patrón comparativo para el diagnóstico de las enfermedades de la mucosa del colon. La colonoscopia tiene más sensibilidad que la enema de bario o que la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) en la colitis (fig. 285-4), los pólipos (fig. 285-5) y el cáncer (fig. 285-6). En Estados Unidos suele administrarse sedación consciente antes de ejecutar la colonoscopia, aunque un paciente colaborador y un explorador experto pueden llevar a cabo la técnica sin necesidad de sedación en muchos casos.

#### SIGMOIDESCOPIA FLEXIBLE

Ésta es similar a la colonoscopia, pero permite visualizar sólo el recto y una porción variable del colon izquierdo, normalmente hasta a 60 cm del margen



**FIGURA 285-4. Causas de colitis.** **A.** Colitis ulcerosa crónica con ulceraciones difusas y exudados. **B.** Colitis de Crohn grave con úlceras profundas. **C.** Colitis seudomembranosa con seudomembranas adhérentes amarillentas. **D.** Colitis isquémica con edema de la mucosa en placas, hemorragia subepitelial y cianosis.

anal. La técnica produce cólicos abdominales, pero es breve y casi siempre se realiza sin sedación. La sigmoidoscopia flexible se utiliza principalmente para valorar la diarrea y la rectorragia.

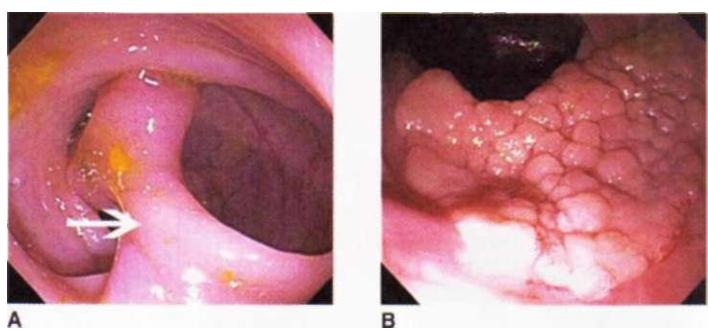
#### ENTEROSCOPIA DE INTESTINO DELGADO

Actualmente se están utilizando tres técnicas en los pacientes con hemorragia inexplicable de este órgano. Para realizar la técnica de la *cápsula endoscópica* el paciente traga una cápsula expulsable que contiene una cámara complementaria con un chip de silicón con óxido de metal (*complementary metal oxide silicon, CMOS*). Las imágenes a color fijas (fig. 285-7) se transmiten sin cables a un receptor externo a una velocidad de varios marcos por segundo hasta que se agota la batería de la cápsula o es expulsada hacia el retrete. Si bien la endoscopia por cápsula permite visualizar la mucosa yeyunal ileal más allá del alcance de un endoscopio estándar, por el momento sigue siendo un procedimiento puramente diagnóstico.

La *enteroscopia "por pulsión"* se realiza con un endoscopio largo de diseño similar al del endoscopio superior. El instrumento es introducido a través del intestino delgado con ayuda de una funda rígida que se extiende desde la boca hasta el intestino delgado. Con frecuencia es posible llegar hasta la porción media de éste y un conducto en el endoscopio permite realizar biopsias o tratamiento endoscópico. En la *enteroscopia con doble globo* (fig. 285-8), un tubo largo y de gran diámetro y un endoscopio están provistos de globos que al insuflarse yuxtaponen la pared intestinal y plican el intestino delgado alrededor del endoscopio y el sobretubo. El enteroscopio con doble globo se introduce por vía oral o anal y todo el intestino delgado puede visualizarse en algunos pacientes cuando se utilizan ambos procedimientos. Las biopsias y el tratamiento endoscópico pueden realizarse en todo el intestino delgado visualizado.

#### COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (ERCP)

Durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP*) se pasa un endoscopio de visión lateral por la boca hasta el duodeno, se identifica la ampolla de Vater y se



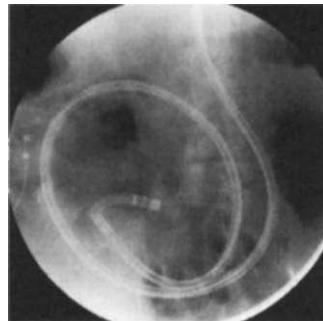
**FIGURA 285-5. Pólipos colónicos.** **A.** Pólipo colónico pedunculado en un pedículo grueso cubierto con mucosa normal (flecha). **B.** Pólipo rectal sésil.



**FIGURA 285-6. Adenocarcinoma del colon que crece hacia la luz.**



**FIGURA 285-7. Imagen de una ectasia vascular yeyunal obtenida con cápsula endoscópica.**



**FIGURA 285-8.** Radiografía que muestra un enteroscopio de doble globo en el intestino delgado. (Imagen cortesía de la Dra. Ananya Das; reproducida con autorización.)

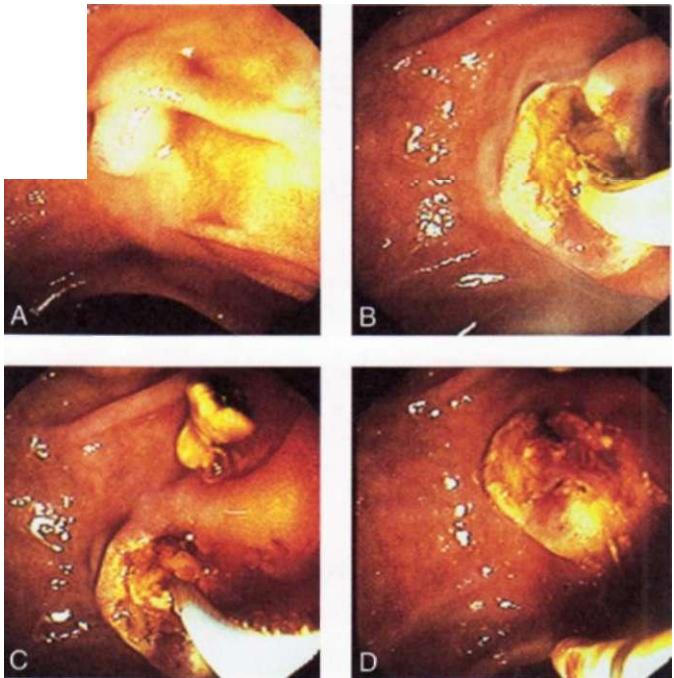
canaliza con un catéter fino de plástico, introduciendo a continuación material de contraste radiográfico en el conducto biliar y el pancreático bajo visión fluoroscópica. Cuando está indicado se puede abrir el esfínter de Oddi utilizando la técnica de la esfinterotomía endoscópica (fig. 285-9). Se pueden extraer cálculos de los conductos (figs. 285-10 y video e25-6), obtener biopsias, dilatar estenosis (fig. 285-11) y aplicar endoprótesis en conductos con fugas (fig. 285-12). A menudo se realiza la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con fines terapéuticos pero sigue siendo importante en el diagnóstico, sobre todo de las estenosis de los conductos y los cálculos de las vías biliares.

#### ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (EUS)

La ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) utiliza transductores ecográficos de alta frecuencia incorporados en la punta de un endoscopio flexible. Con esta técnica es posible obtener imágenes de la pared intestinal y órganos adyacentes, así como de los vasos y ganglios linfáticos. Sacrificando la profundidad de la penetración del ultrasonido y acercando el transductor ecográfico al área de interés es posible obtener imágenes de muy alta resolución. La EUS permite la clasificación (estadificación) preoperatoria local más exacta de los tumores malignos de esófago, páncreas y recto, aunque no detecta la mayor parte de las metástasis a distancia. En la figura 285-13 se muestra un ejemplo de estadificación de un tumor por medio de EUS. Ésta también es muy sensible para el diagnóstico de cálculos de los conductos o de la vesícula biliar, de lesiones gastrointestinales submucosas y de la pancreatitis crónica. La punción y aspiración con aguja fina de las masas y ganglios linfáticos del mediastino posterior, el abdomen y la pelvis se pueden realizar bajo control ecográfico endoscópico (fig. 285-14).

#### RIESGOS DE LA ENDOSCOPIA

Todas las técnicas endoscópicas conllevan algún riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal. Estos riesgos son bastante bajos en la endoscopia superior y la colonoscopia diagnósticas (<1:1 000 procedimientos), aunque el riesgo llega a ser tan alto como 2:100 cuando se realizan intervenciones



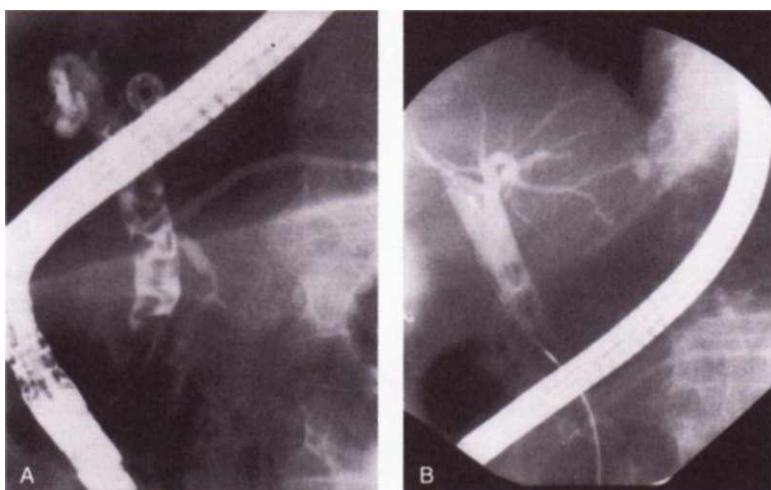
**FIGURA 285-10.** Esfinterotomía endoscópica. **A.** Una ampolla de Vater de aspecto normal. **B.** Se lleva a cabo una esfinterotomía con electrocauterio. **C.** Se extraen los cálculos de las biliares por medio de un catéter con globo. **D.** Aspecto final de la esfinterotomía.

terapéuticas como polipectomía, control de una hemorragia o dilatación de una estenosis. La hemorragia y la perforación son raras con el sigmoidoscopio flexible. Los riesgos de la EUS (sin aspiración con aguja) diagnóstica son similares a los de la endoscopia superior diagnóstica.

Las complicaciones infecciosas son raras en la mayor parte de las técnicas endoscópicas. No obstante, algunos procedimientos suponen una mayor frecuencia de bacteriemia posterior a la técnica, por lo que puede estar indicado utilizar antibióticos profilácticos en algunos pacientes después de estas intervenciones (cuadro 285-1).

La ERCP conlleva riesgos adicionales. En alrededor de 5% de los sujetos a quienes se practica ERCP ocurre pancreatitis y esta complicación se presenta en 25% de los pacientes con disfunción del esfínter de Oddi. Están expuestos a mayor riesgo los sujetos anictéricos jóvenes con conductos normales. La pancreatitis pos-ERCP suele ser leve y de evolución limitada, aunque ocasionalmente motiva hospitalización prolongada con necesidad o no de intervención quirúrgica, diabetes o incluso la muerte. Se producen hemorragias en 1% de las esfinterotomías endoscópicas. Como consecuencia de la ERCP se pueden producir también colangitis ascendente, infecciones de seudoquistes y perforación retroperitoneal con formación de un absceso.

La sedación consciente administrada durante la endoscopia puede provocar depresión respiratoria o reacciones alérgicas. La colocación de un tubo percutáneo de gastrostomía durante una EGD conlleva una frecuencia de complicaciones de 10 a 15%, gran parte de ellas en la forma de infecciones de la herida. Otras posibles complicaciones de la colocación de un tubo de gastrostomía son fascitis, neumonía, hemorragias y lesiones del colon.



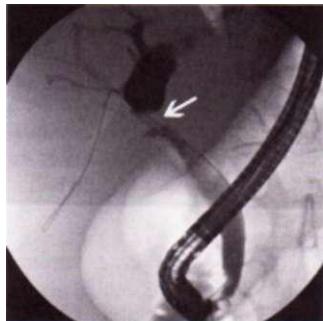
**FIGURA 285-9.** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en un paciente con cálculos en las vías biliares y colangitis. **A.** Se demuestran cálculos de vías biliares facetados en el coléodo. **B.** Despues de la esfinterotomía endoscópica se extraen los cálculos con una canastilla de Dormia. Un absceso pequeño se comunica con el conducto hepático izquierdo.

#### ENDOSCOPIA DE URGENCIA

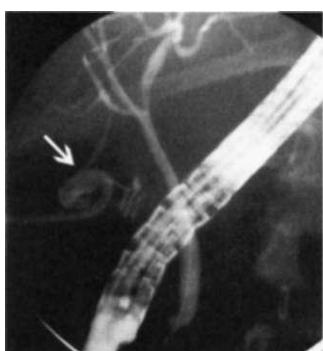
##### HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA

La endoscopia es una importante técnica diagnóstica y terapéutica para los pacientes con hemorragia digestiva aguda. Aunque la mayoría de las veces ésta cede de manera espontánea, una minoría de pacientes presentan hemorragias persistentes o recurrentes que pueden llegar a suponer una amenaza para la vida. Los factores clínicos predictivos de la hemorragia repetitiva ayudan a identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de una endoscopia urgente y de la realización de hemostasia por vía endoscópica, angiográfica o quirúrgica.

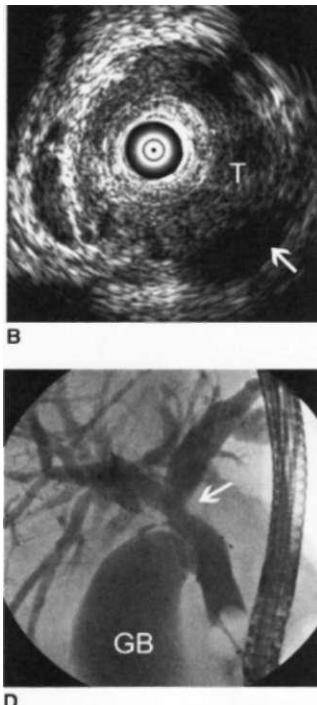
**Evaluación inicial.** La evaluación inicial del paciente que sangra se centra en la magnitud de la hemorragia, reflejada por las constantes



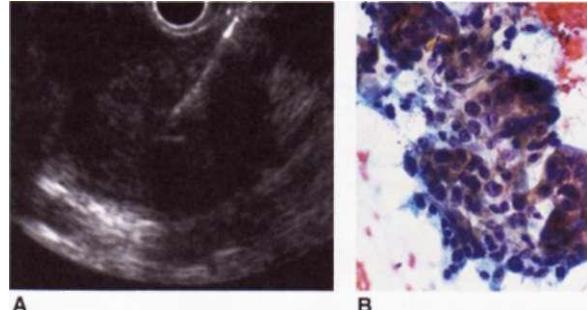
**FIGURA 285-11.** Diagnóstico endoscópico, estadificación y paliación de un colangiocarcinoma hilar. **A.** ERCP en un paciente con ictericia obstructiva, la cual demuestra una estenosis de aspecto maligno en la confluencia biliar que se extiende hacia los conductos intrahepáticos izquierdo y derecho (flecha). **B.** Ecografía intraductal de la estenosis biliar que demuestra un notable engrasamiento de la pared del conducto biliar a consecuencia del tumor (T) con encapsulación parcial de la arteria hepática (flecha). **C.** Biopsia intraductal obtenida durante la ERCP, la cual demuestra células malignas que infiltran la submucosa de la pared de las vías biliares (flecha). **D.** La colocación endoscópica de endoprótesis metálicas autoexpansivas en ambos lados (flecha) alivia la obstrucción biliar.



**FIGURA 285-12.** Fuga biliar (flecha) de un conducto de Luschka después de una colecistectomía laparoscópica. El medio de contraste se filtra desde un conducto intrahepático derecho pequeño hacia la fosa vesicular y luego fluye hacia la cola de cerdo de un catéter de drenaje percutáneo.



**FIGURA 285-13.** Estadificación local de neoplasias gastrointestinales malignas por medio de ecografía endoscópica. En cada ejemplo la cabeza de flecha blanca señala el tumor primario y la flecha negra indica la *muscularis propria* (mp) de la pared intestinal. "AO" indica aorta. **A.** Cáncer gástrico en TI. El tumor no invade la

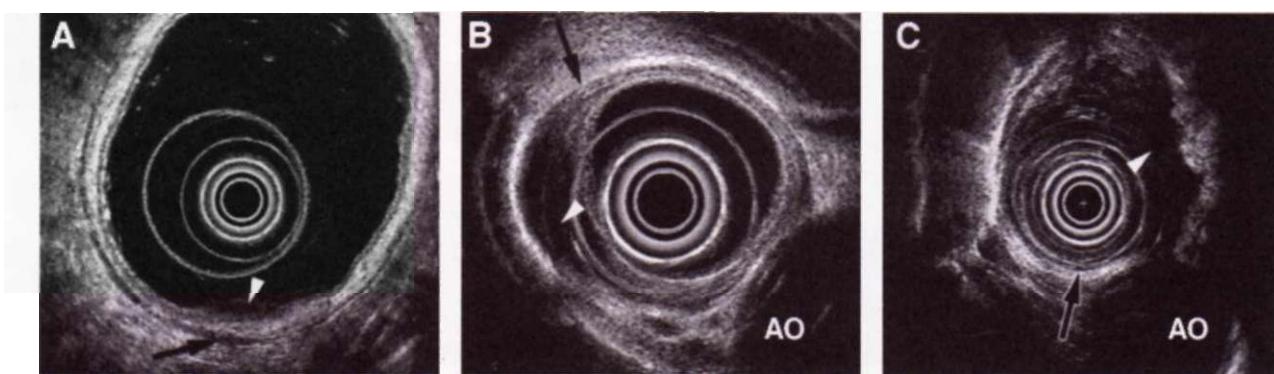


**FIGURA 285-14.** Aspiración con aguja fina (FNA) guiada con ecografía endoscópica (EUS). **A.** Imagen ecosonográfica de una aguja calibre 22 pasada a través de la pared duodenal y colocada en una masa hipoeocoica de la cabeza pancreática, fi. **B.** Microfotografía de células malignas aspiradas. (Imagen B cortesía de la Dra. Mary S. Chacho; reproducida con autorización.)

vitales posturales, la frecuencia de la hematemesis o la melena y, en algunos casos, los resultados del lavado nasogástrico. Los decrementos del hematocrito y la hemoglobina tardan en modificarse en la evolución clínica y pueden no resultar fiables para valorar la magnitud de la hemorragia aguda. Esta evaluación inicial, completada bastante antes de que se haya identificado con exactitud el origen de la hemorragia, condiciona el tratamiento de sostén inmediato del paciente y ayuda a determinar el momento de realizar la endoscopia. La magnitud de la hemorragia inicial es quizás el indicador más importante de endoscopia de urgencia, ya que una hemorragia inicial masiva incrementa las probabilidades de que sea persistente o recurrente. Los pacientes con hipotensión en reposo, hematemesis repetidas, aspirados nasogástricos que no se aclaran después de lavados repetidos o que precisan transfusión de sangre son los candidatos para realizar una endoscopia de urgencia. Además, los pacientes con cirrosis, coagulopatías o insuficiencia respiratoria o renal y los de más de 70 años de edad, tienen más probabilidades de presentar hemorragia repetitiva significativa.

Los datos de la evaluación directa del enfermo también sugieren que en muchos pacientes la hemorragia proviene de la porción alta o baja del aparato gastrointestinal. Más de 90% de los individuos con melena sufren la pérdida hemática en un punto proximal al ligamento de Treitz y alrededor de 90% de los sujetos con hematoquecia sangran en algún punto del colon. La melena puede ser consecuencia de hemorragia en el yeyunoileón o el hemicolon derecho, especialmente en ancianos con lentitud del tránsito por el colon. Por el contrario, algunos individuos con hematoquecia masiva sangran de la porción superior del aparato gastrointestinal como una lesión gástrica de Dieulafoy o una úlcera duodenal y su tránsito intestinal es rápido. En estos pacientes se debe considerar la posibilidad de realizar endoscopia temprana de la porción superior.

La endoscopia se debe llevar a cabo después de que el paciente esté estabilizado y se hayan administrado líquidos intravenosos o transfusiones en función de las necesidades. También se tratan las coagulopatías intensas o la trombocitopenia antes de llevar a cabo la endoscopia, ya que la corrección de estos trastornos puede conseguir la resolución de la hemorragia y las técnicas disponibles de hemostasia endoscópica son limitadas en este tipo de paciente.



mp. fi. Cáncer esofágico en etapa T2. El tumor invade la mp. **C.** Cáncer esofágico en etapa T3. El tumor se extiende a través de la mp hacia el tejido contiguo y sobresale focalmente en la aorta.

Estado del paciente	Procedimiento contemplado	Profilaxis con antibióticos <sup>a</sup>
<b>Alto riesgo: válvula protésica, antecedente de endocarditis, derivación sistémico pulmonar, injerto vascular sintética (&lt; 1 año de antigüedad), cardiopatía congenita cianótica compleja</b>	Alto riesgo <sup>b</sup> Bajo riesgo <sup>c</sup>	Recomendada Opcional (datos insuficientes)
<b>Riesgo moderado: la mayoría de las demás anomalidades congénitas, disfunción valvular adquirida (cardiopatía reumática), miocardiopatía hipertrófica, prolapsos de la válvula mitral con insuficiencia o engrasamiento de las valvas</b>	Alto riesgo Bajo riesgo	Opcional (datos insuficientes) No recomendada <sup>d</sup>
<b>Bajo riesgo: CABG, reparación del defecto en el tabique o conducto arterial persistente, prolapsos de la válvula mitral sin insuficiencia valvular, marcapasos, desfibriladores implantables</b>	Alto o bajo riesgo	No recomendada
<b>Obstrucción de vías biliares</b>	ERCP	Recomendada
<b>Quiste pancreático</b>	ERCP, EUS-FNA	Recomendada
<b>Hemorragia gastrointestinal aguda por cirrosis</b>	Todos los procedimientos endoscópicos	Recomendada
<b>Ascitis, pacientes con inmunodeficiencia</b>	Alto riesgo Bajo riesgo	Sin recomendación No recomendada
<b>Articulaciones protésicas</b>	Todos los procedimientos endoscópicos	No recomendada
<b>Todos los pacientes</b>	Colocación de una sonda de alimentación endoscópica por vía percutánea	Recomendada (cefalosporina o equivalente parenteral)

<sup>a</sup> Los esquemas de profilaxis cardíaca incluyen amoxicilina, 2 g PO, 1 h antes o ampicilina, 2 g IV, 30 min antes del procedimiento. En pacientes alérgicos a la penicilina puede sustituirse con clindamicina, 600 mg PO; cefalexina o cefadroxil, 2 g PO; o azitromicina o claritromicina, 500 mg PO; o cefazolina 1 g IV o IM; o vancomicina, 1 g IV.

<sup>b</sup> Procedimientos endoscópicos de alto riesgo: dilatación de estenosis, escleroterapia de várices, ERCP/obstrucción de las vías biliares.

<sup>c</sup> Procedimientos endoscópicos de bajo riesgo: EGD y colonoscopia con o sin biopsia y resección de pólipos, ligaduras de várices.

<sup>d</sup> Existe controversia y son variables las recomendaciones. Véase, por ejemplo, Dajani AS et al: Clin Infect Dis 25:1448, 1997. **Nota:** GABG, injerto de derivación de la arteria coronaria (*coronary artery bypass grafting*); ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EUS, ecografía endoscópica; FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*); EGD, esofagostroduodenoscopia.

Fuente: adaptado de WK Hirota et al: Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. Gastrointest Endosc 58(4):475, 2003; reproducido con autorización.

tes. Asimismo es necesario prestar atención a las alteraciones metabólicas. Se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo una intubación traqueal para proteger las vías respiratorias antes de realizar una endoscopia superior en pacientes con hematemesis repetidas y en los que se sospechan várices esofágicas.

En la mayoría de los pacientes con hematoquicias severas es posible realizar colonoscopia después de administrar una purga rápida del colon con solución de polietilenglicol; el líquido de preparación muchas veces se administra a través de la sonda nasogástrica. La colonoscopia logra un mayor índice de confirmación diagnóstica que la angiografía en casos de hemorragia de la porción inferior del aparato gastrointestinal y en algunas situaciones es adecuado el tratamiento a través del endoscopio. En una minoría de casos, una hemorragia persistente y la inestabilidad hemodinámica recurrente impiden visualizar a través del endoscopio la mucosa del colon y es necesario utilizar otras técnicas (como gammagrafías para detectar hemorragias, angiografías o incluso una colectomía subtotal de urgencia). En estos pacientes es preciso descartar la hemorragia masiva originada en la parte alta del

aparato digestivo por medio del examen endoscópico de este segmento. Las mucosas anal y rectal deben visualizarse por medios endoscópicos en las primeras etapas de la rectorragia masiva ya que es posible identificar lesiones sangrantes en el conducto anal o cerca del mismo y a menudo son susceptibles de tratamiento por medio de técnicas hemostáticas transanales endoscópicas o quirúrgicas.

**Úlcera péptica.** El aspecto endoscópico de las úlceras pépticas proporciona información de utilidad para el pronóstico y sirve de guía respecto a la necesidad de tratamiento endoscópico en pacientes con hemorragia aguda (fig. 285-15). Una úlcera de base limpia conlleva un riesgo de hemorragia recidivante bajo, de 3 a 5%; los pacientes con melena y con una úlcera de base limpia suelen darse de alta desde el servicio de urgencias o de la sala de endoscopia si son jóvenes, fiables y por lo demás sanos. Los puntos planos de color rojo o púrpura en la base de la úlcera y los grandes coágulos adherentes que recubren la base de la úlcera tienen un riesgo de recidiva de la hemorragia de 10 y 20%, respectivamente. El tratamiento endoscópico a menudo se considera en el caso de una úlcera con un coágulo adherente. Cuando se observa un tapón plaquetario que sobresale de una pared vascular en la base de una úlcera (el llamado coágulo centinela o vaso visible), el riesgo de recidiva de la úlcera es de 40%. Este dato por lo general es motivo para aplicar tratamiento endoscópico con objeto de reducir la frecuencia de la recidiva de la hemorragia. En ocasiones, se observa el sangrado activo de una úlcera y en este caso el riesgo de que persista la hemorragia es de más de 90 por ciento.

El tratamiento endoscópico de las úlceras con estigmas de riesgo elevado típicamente reduce la tasa de recidiva de la hemorragia a 5 a 10%. Se dispone de diversas técnicas hemostáticas, como la inyección de adrenalina o de un medicamento esclerosante en el vaso y alrededor del mismo, "coagulación por coaptación" del vaso en la base de la úlcera utilizando una sonda térmica que se presiona sobre el sitio de la hemorragia, aplicación de grapas hemostáticas o una combinación de estas modalidades (video e25-1). El

tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones también disminuye el riesgo de hemorragia recidivante y se administrará en pacientes con estigmas endoscópicos de hemorragia reciente.

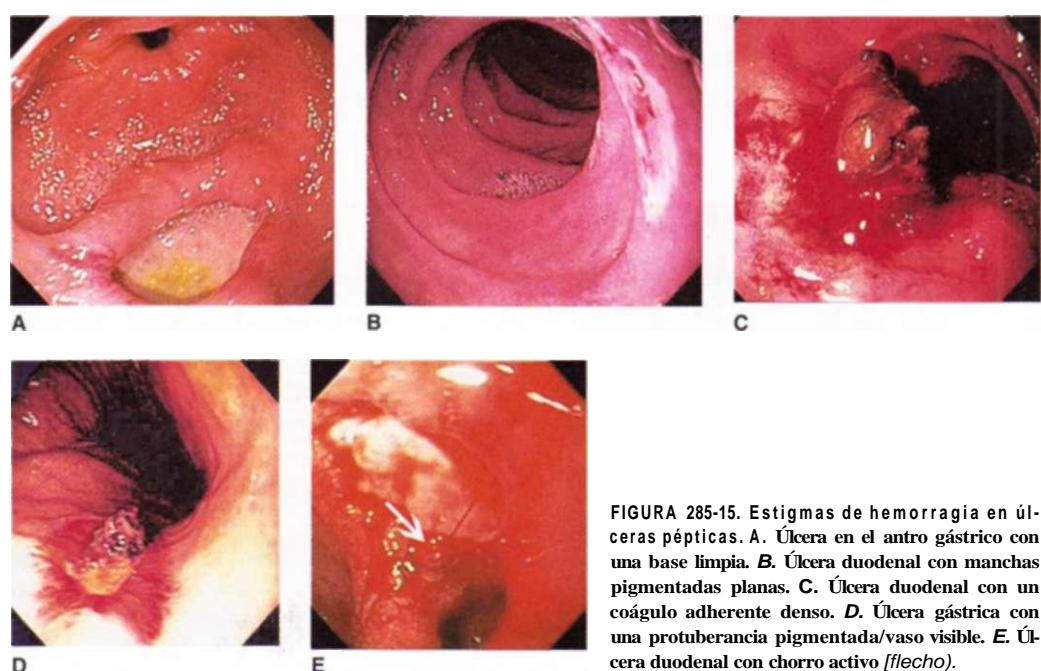


FIGURA 285-15. Estigmas de hemorragia en úlceras pépticas. A. Úlcera en el antró gástrico con una base limpia. B. Úlcera duodenal con manchas pigmentadas planas. C. Úlcera duodenal con un coágulo adherente denso. D. Úlcera gástrica con una protuberancia pigmentada/vaso visible. E. Úlcera duodenal con chorro activo (flecha).

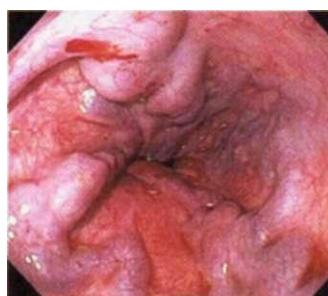


FIGURA 285-16. Várices esofágicas.



FIGURA 285-18. Desgarro de Mallory-Weiss en la unión gastroesofágica.

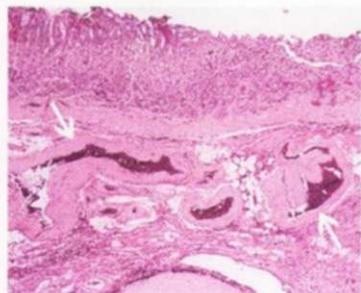
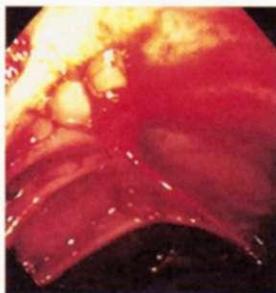


FIGURA 285-17. Lesión de Dieulafoy. A. Lesión con hemorragia activa en yeyuno. No se observa una lesión subyacente en la mucosa. B. Características histológicas de una lesión gástrica de Dieulafoy. Se encuentra una arteria de calibre persistente (flechas) en la submucosa gástrica, inmediatamente debajo de la mucosa.

**Várices.** Dos estrategias complementarias guían el tratamiento de las várices sangrantes: el tratamiento local del vaso que sangra y el de la hipertensión portal subyacente. Los tratamientos locales (como escleroterapia endoscópica, colocación de bandas por vía endoscópica y taponamiento con una sonda de Sengstaken-Blakemore) controlan con eficacia las hemorragias agudas en la mayoría de los pacientes y siguen constituyendo el pilar del tratamiento de la fase aguda, aunque las técnicas que disminuyen las presiones portales (tratamiento farmacológico, derivaciones quirúrgicas o derivaciones intrahepáticas colocadas por medio de control radiográfico) también pueden ser importantes.

Cuando es posible, es preferible la ligadura con banda endoscópica como tratamiento local para controlar la hemorragia activa de várices esofágicas y para la erradicación subsiguiente de las várices esofágicas (fig. 285-16). En esta técnica, una vérice es aspirada hacia un casquete adaptado al extremo del endoscopio y luego se descarga una banda de caucho desde el casquete, para ligar las várices (video e25-2). La hemorragia aguda puede controlarse hasta en 90% de los pacientes y son raras las complicaciones (p. ej., sepsis, ulceración esofágica sintomática o estenosis esofágica). La escleroterapia endoscópica es otra técnica en la cual se inyecta una solución trombógena esclerosante en las várices esofágicas o cerca de las mismas. La escleroterapia también controla la hemorragia aguda en la mayoría de los pacientes pero conlleva una mayor tasa de complicaciones. La hemorragia por várices grandes del fondo gástrico se trata mejor por medio de la inyección de cianoacrilato ("goma") (video e25-3), ya que la ligadura con banda o la escleroterapia de estas várices conllevan una elevada tasa de recidiva de la hemorragia. Ambas se utilizan cuando las várices sangran activamente durante la endoscopia o, lo que es más habitual, cuando las várices son la única causa identificable de hemorragia aguda.

Después del tratamiento de la hemorragia aguda se puede realizar otro tratamiento endoscópico electivo con el objetivo de erradicar las várices esofágicas y evitar la recurrencia de la hemorragia meses o años después. Este tratamiento crónico tiene menos éxito y sólo previene la recurrencia de la hemorragia a largo plazo en casi 50% de los pacientes. Los tratamientos farmacológicos que disminuyen la presión portal tienen eficacia similar y se pueden combinar las dos modalidades.

**Lesión de Dieulafoy.** Esta lesión, denominada también *arteria de calibre persistente*,

es una arteriola de gran calibre que corre inmediatamente por debajo de la mucosa gastrointestinal y sangra a través de una erosión mucosa (fig. 285-17). La lesión de Dieulafoy se observa con mayor frecuencia en la curvatura menor del estómago proximal, provoca una hemorragia arterial masiva y es difícil de diagnosticar; con frecuencia sólo es posible identificarla después de endoscopias repetidas por hemorragia recurrente. El tratamiento endoscópico con un asa térmica suele controlar el sangrado agudo y permite hacer una ablación con éxito del vaso sangrante una vez que ha sido posible identificar el punto de sangrado (video e25-4). Se considera la embolización angiográfica o la sutura quirúrgica cuando no resulta eficaz el tratamiento endoscópico.

**Desgarro de Mallory-Weiss.** Éste es un desgarro mucoso lineal que se produce cerca de la unión gastroesofágica o a través de ella y que frecuentemente se asocia con náusea o vómito (fig. 285-18). Cuando el desgarro rompe una arteriola submucosa se puede producir una hemorragia aguda. El examen endoscópico es el mejor método diagnóstico y es posible tratar un desgarro con hemorragia activa por vía endoscópica con la inyección de adrenalina, coagulación por coaptación, grapas hemostáticas o ligadura con banda. A diferencia de la úlcera péptica, un desgarro de Mallory-Weiss con un coágulo centinela no sangrante en su base raras veces experimenta hemorragia recidivante y por tanto no requiere tratamiento endoscópico.

**Ectasias vasculares.** Éstas son anomalías vasculares mucosas planas que se diagnostican mejor por medio de endoscopia. Por lo general producen sangrado intestinal lento y tienen diversas distribuciones características en el tubo digestivo (fig. 285-19). Las ectasias vasculares del ciego (lesiones seniles), las ectasias vasculares del antró gástrico ("estómago en sandía") y las ectasias rectales provocadas por la radiación a menudo responden a la ablación endoscópica local, por ejemplo la coagulación de plasma con argón (*argon plasma coagulation, APC*). Los pacientes con ectasia vascular difusa del intestino delgado (asociada a insuficiencia renal crónica y telangiectasia hemorrágica hereditaria) pueden seguir sangrando pese al tratamiento endoscópico de lesiones fácilmente accesibles por medio de endoscopia estándar. En estos pacientes es de utilidad la enteroscopia con globo doble más tratamiento endoscópico, farmacoterapia con octreótido o tratamiento con estrógeno/progesterona o enteroscopia transoperatoria.

**Divertículos de colon.** Los divertículos se forman cuando las arterias nutricias penetran en la pared muscular del colon en su camino hacia la mucosa. La arteria situada en la base del divertículo puede sangrar, provocando una

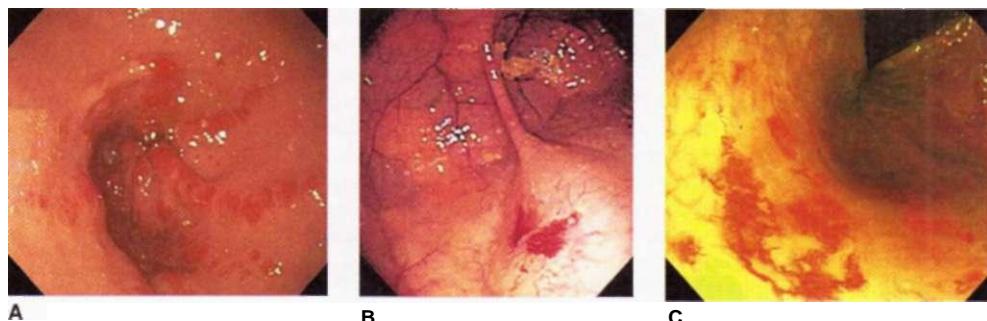


FIGURA 285-19. Ectasias vasculares gastrointestinales. A. Ectasias vasculares en el antró gástrico o "estómago en sandía", que se caracteriza por placas angiectásicas rojas planas o elevadas notables que irradian en forma de rayo de rueda desde el piloro hasta el antró. B. Ectasias vasculares en el ciego. C. Ectasias vasculares rectales provocadas por radiación en un paciente previamente tratado de cáncer de próstata.

hematoquecia indolora y masiva. La colonoscopia está indicada en los pacientes con hematoquecia y en los casos de presunta hemorragia diverticular ya que es necesario excluir otras causas de hemorragia (como ectasias vasculares, colitis y tumores malignos). Además, un divertículo con hemorragia activa puede ser localizado y tratado algunas veces durante la colonoscopia (video e25-5).

## OBSTRUCCIÓN Y SEUDOOSTRUCIÓN DIGESTIVA

La endoscopia es útil para evaluar y tratar algunas formas de obstrucción digestiva. Una excepción importante es la obstrucción del intestino delgado, que no suele diagnosticarse por medio de endoscopia o no es accesible al tratamiento endoscópico. Las obstrucciones o seudoobstrucciones esofágicas, gastroduodenales y de colon se pueden diagnosticar todas por medio de endoscopia y con frecuencia pueden tratarse también con esta técnica.

**Obstrucción esofágica aguda.** La obstrucción esofágica por alimento impactado o por la ingestión de un cuerpo extraño es un suceso potencialmente fatal y representa una urgencia endoscópica. Si no se trata puede causar úlcera esofágica, con isquemia y perforación. Los pacientes con obstrucción esofágica persistente a menudo presentan hipersalivación y son incapaces de tragiar agua; la endoscopia es generalmente la prueba diagnóstica de elección ya que es posible eliminar el material obstructivo con el endoscopio y permite determinar la presencia de una estenosis esofágica subyacente. Es necesario valorar la realización de radiografías de tórax y cuello antes de la endoscopia en pacientes con fiebre, obstrucción de 24 h o más de duración o que hayan ingerido objetos punzantes como una espina de pescado. Los estudios radiográficos con material de contraste interfieren en la endoscopia posterior y no es aconsejable realizarlos en pacientes con un cuadro clínico de obstrucción persistente a menos que se sospeche una perforación esofágica. En ocasiones, la nifedipina, los nitratos sublinguales o el glucagon por vía intravenosa, resuelven una impacción alimentaria esofágica, aunque en la mayoría de los pacientes existe un anillo, membrana o estenosis subyacentes y es necesario extraer el bolo alimenticio obstructivo con el endoscopio.

**Obstrucción del orificio de salida gástrico.** La obstrucción del orificio de salida gástrico suele ser causada por tumores malignos del antró gástrico prepirílico o por una úlcera péptica crónica con estenosis pilórica. Los pacientes vomitan alimento parcialmente digerido muchas horas después de haber comido. La descompresión gástrica con una sonda nasogástrica y el posterior lavado para extraer el material retenido es el primer paso del tratamiento. Entonces, si se desea, se puede confirmar el diagnóstico con una prueba de sobrecarga salina. La endoscopia es útil con fines tanto diagnósticos como terapéuticos. Los pacientes con estenosis pilórica se pueden tratar por medio de un balón de dilatación endoscópico del piloro, técnica que produce alivio de los síntomas a largo plazo en alrededor de 50% de los pacientes. La obstrucción pilórica maligna puede paliarse con endoprótesis expansibles colocadas por vía endoscópica en un paciente con un cáncer inoperable.

**Obstrucción COLOnica y seudoobstrucción.** Estas dos se presentan con distensión abdominal y malestar, timpanismo y un colon lleno de aire en la radiografía abdominal simple. La imagen radiográfica puede ser característica de una causa particular, como vólvulo del sigma (fig. 285-20). Tanto la obstrucción estructural como la seudoobstrucción originan perforación colónica cuando no se tratan. La seudoobstrucción colónica aguda es una forma de ileo colónico que suele atribuirse a trastornos electrolíticos, medicamentos narcóticos, anticolinérgicos, movilidad (como después de una intervención quirúrgica) y hemorragia o masa retroperitoneal. A menudo confluyen múltiples factores causales. Se puede utilizar colonoscopia o una enema con contraste hidrosoluble para investigar una lesión obstructiva y distinguir la obstrucción de la seudoobstrucción. Uno de estos estudios diagnósticos se considerará seriamente si el paciente no tiene factores de riesgo claros para la seudoobstrucción, si las radiografías no muestran aire en el recto o si el enfermo no mejora cuando se le tratan las causas fundamentales de la seudoobstrucción. El riesgo de perforación cecal en la seudoobstrucción surge cuando el diámetro cecal sobrepasa 12 cm y en estos pacientes la descompresión del colon se logra utilizando neostigmina intravenosa, descompresión colonoscópica o la colocación de una sonda de cecostomía. La mayoría de los pacientes deben recibir una prueba de tratamiento conservador (con corrección de trastornos electrolíticos, eliminación de medicamentos agresores y aumento de la movilización) antes de someterse a un procedimiento descompresivo invasor por la seudoobstrucción colónica.



FIGURA 285-20. Vólvulo de sigma con el aspecto radiográfico característico de una "cámara doblada".

La obstrucción del colon constituye una indicación para realizar cirugías urgentes. Suele realizarse colostomía de derivación como método de urgencia y más tarde se opera al enfermo después de preparación intestinal para identificar la causa primaria. Otra posibilidad para aliviar la obstrucción cancerosa sin cirugía de urgencia es la colocación de una endoprótesis expansible por medio de colonoscopia, que permite preparar el intestino para una cirugía en una etapa (fig. 285-21).

## OBSTRUCCIÓN BILIAR AGUDA

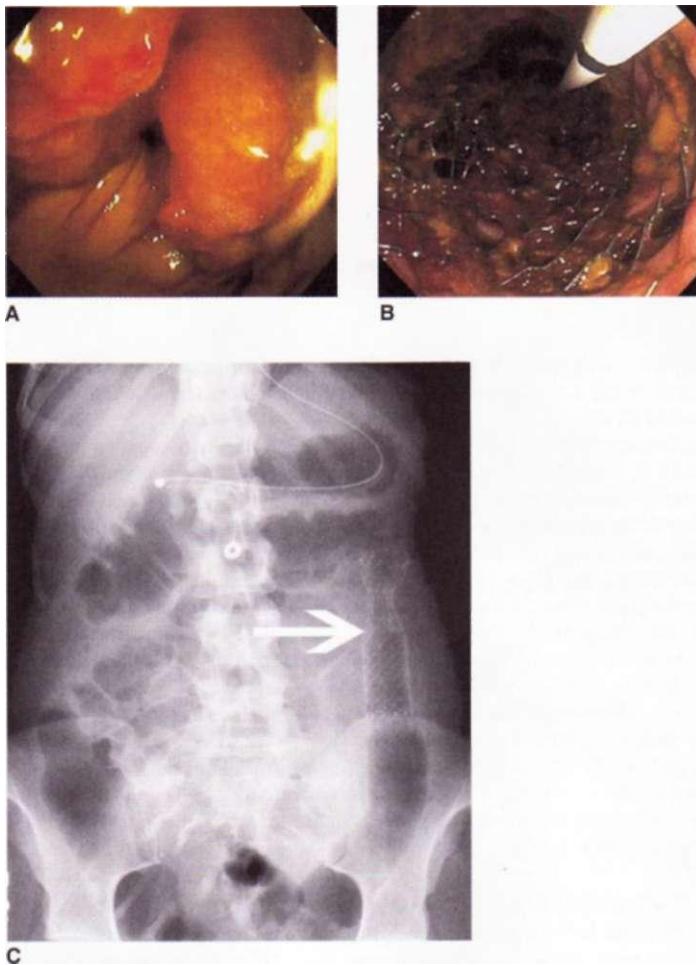
El dolor constante e intenso que se produce cuando un cálculo biliar obstruye el colédoco con frecuencia lleva al paciente al hospital. El diagnóstico de la presencia de un cálculo se sospecha cuando el paciente está icterico o cuando las enzimas hepáticas o pancreáticas están elevadas y se confirma mediante colangiografía directa (realizada por vía endoscópica, percutánea o durante la cirugía). La ERCP es actualmente la técnica de elección para el diagnóstico y tratamiento de los cálculos del colédoco en la mayor parte de los hospitales de Estados Unidos (figs. 285-9 y 285-10).

**Estudios imagenológicos de las Vías biliares.** Aunque la ecografía transabdominal permite diagnosticar únicamente una minoría de los cálculos en las vías biliares, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) y la ecografía endoscópica (EUS) tienen una precisión de más de 90% y son importantes para el diagnóstico. En la figura 285-22 se muestran ejemplos de estas modalidades.

Si se sospecha en alto grado un cálculo en las vías biliares y se requiere el tratamiento urgente (como en un paciente con ictericia y sepsis biliar), la ERCP es el procedimiento de elección ya que sigue siendo el estudio de referencia para el diagnóstico y representa un tratamiento inmediato (video e25-6). Si es poco probable la existencia de un cálculo persistente en las vías biliares (como sería el caso en un paciente con pancreatitis biliar), la ERCP puede sustituirse con técnicas de imágenes menos cruentas y más seguras.

**Colangitis ascendente.** La tríada de Charcot de ictericia, dolor abdominal y fiebre se observa en 70% de los pacientes con coolangitis ascendente y sepsis biliar. Como tratamiento inicial, estos enfermos se estabilizan con aporte de líquidos y antibióticos intravenosos. Suele realizarse una ecografía abdominal para detectar la presencia de cálculos biliares y dilatación del colédoco. Sin embargo, éste puede no estar dilatado al principio de una obstrucción biliar aguda. El tratamiento médico suele mejorar el estado clínico del paciente, proporcionando un periodo aproximado de 24 h durante el que debe restablecerse el drenaje biliar, más a menudo con ERCP. Los retrasos no justificados pueden dar lugar a un agravamiento de la sepsis y un incremento de la morbilidad. Además de la tríada de Charcot, la presentación de choque y confusión (péntada de Reynolds) será motivo para tratar de restablecer el drenaje biliar de manera urgente.

**Pancreatitis litiasica.** Los cálculos biliares pueden provocar una pancreatitis aguda cuando pasan por la ampolla de Vater. La presencia de una pan-



**FIGURA 285-21. Carcinoma colónico obstructivo.** A. Adenocarcinoma colónico que produce una notable estenosis luminal del colon descendente. B. Colocación endoscópica de una endoprótesis metálica autoexpansiva. C. Radiografía de una endoprótesis expandida a través del tumor obstructivo con una cintura residual (flecha). (Imagen A cortesía del Dr. Glenn Alexander; reproducida con autorización.)

creatitis litiasica suele implicar el paso de un cálculo hacia el duodeno y sólo alrededor de 20% de los pacientes son portadores de un cálculo persistente en la ampolla o el colédoco. Los cálculos retenidos son más frecuentes en los enfermos que presentan ictericia, pancreatitis grave o colangitis ascendente superpuesta.

La ERCP urgente disminuye la morbilidad de la pancreatitis litiasica en algunos subgrupos de pacientes, pero sigue sin estar claro si el beneficio de la ERCP se debe atribuir principalmente al tratamiento y prevención de la colangitis ascendente o al alivio de la obstrucción del conducto pancreático. La ERCP está indicada al principio del tratamiento de la pancreatitis litiasica.

si se sospecha también una colangitis ascendente, en especial en un paciente ictérico. Al parecer la ERCP de urgencia beneficia a individuos en quienes es posible anticipar la aparición de pancreatitis grave por medio de la valoración de un índice clínico (como sería la puntuación de Glasgow o de Ranson).

## ENDOSCOPIA PROGRAMADA

### DISPEPSIA Y REFLUJO

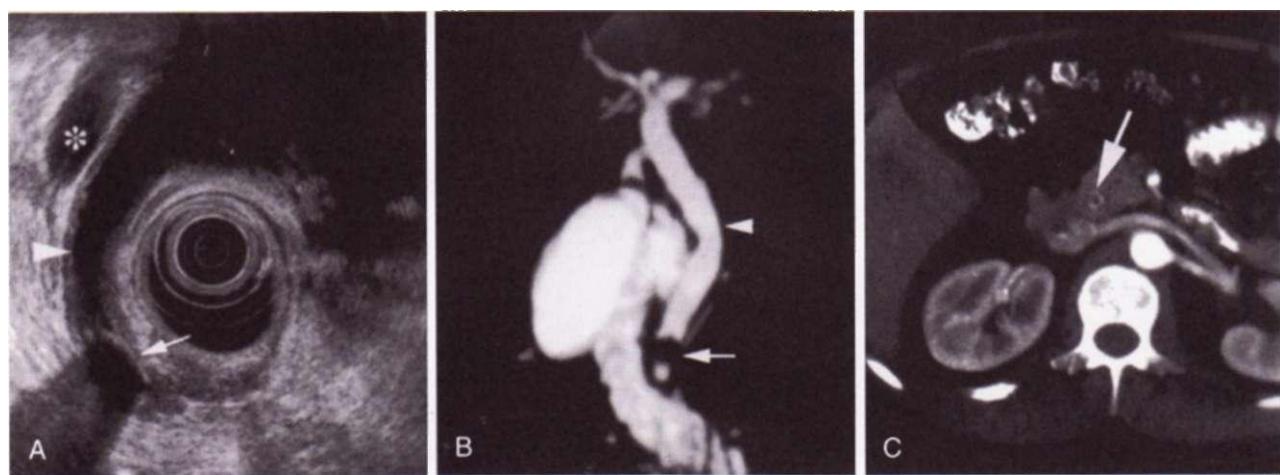
La dispepsia es una molestia urente en el abdomen superior que puede ser provocada por diversos procesos como reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y "dispepsia no ulcerosa", una categoría heterogénea en la que se incluyen trastornos de la motilidad, la sensibilidad y la somatización. Las enfermedades malignas del estómago y el esófago son causas poco frecuentes de dispepsia. Una anamnesis cuidadosa permite realizar un diagnóstico diferencial exacto de dispepsia sólo a la mitad de los pacientes. En el resto, la endoscopia puede ser un instrumento diagnóstico útil, en especial en los pacientes cuyos síntomas no se alivian con tratamiento sintomático empírico.

### ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (GERD)

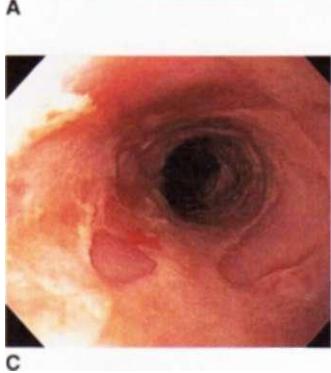
Cuando están presentes los síntomas clásicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease, GERD*), como pirosis y ardor subesternal, por lo general son suficientes el diagnóstico de presunción y el tratamiento empírico. Si bien la endoscopia es sensible para el diagnóstico de esofagitis (fig. 285-23) puede pasar por alto casos de enfermedad por reflujo no erosivo (*nonerosive reflux disease, NERD*), ya que algunos pacientes presentan reflujo sintomático sin esofagitis. El estudio más sensible para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico es la vigilancia ambulatoria del pH durante 24 h. Para valorar el esófago y descartar otras enfermedades, la endoscopia está indicada en pacientes con síntomas de reflujo resistentes a la fármacoterapia; en los enfermos con síntomas alarmantes como disfagia, adelgazamiento o hemorragia gastrointestinal y en aquellos con dispepsia recidivante después del tratamiento que no se debe claramente a reflujo según los datos clínicos. La endoscopia está indicada en pacientes con pirosis crónica ( $>10$  años) frecuente, que tienen un riesgo de esófago de Barrett seis veces más en comparación con un paciente que tiene menos de un año de síntomas de reflujo. Los individuos con esófago de Barrett (fig. 285-3) por lo general entran a un programa de endoscopia periódica con biopsias para detectar displasia o carcinoma incipiente. Se han desarrollado tratamientos endoscópicos para el reflujo gastroesofágico como alternativas a los tratamientos farmacológicos y laparoscópicos y todavía se está evaluando su utilidad en el tratamiento de los pacientes.

### Úlcera péptica

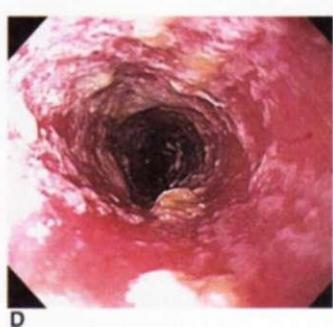
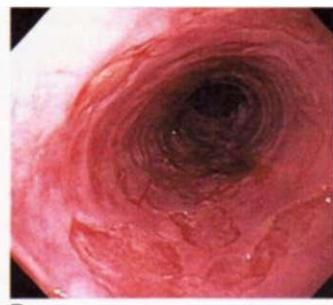
La úlcera péptica causa clásicamente dolor urente o retortijones, con frecuencia de aparición nocturna, que se alivian de manera rápida con la ingestión de alimento o antiácidos. Aunque la endoscopia es la prueba diagnóstica más sensible para la úlcera péptica, su realización inmediata es una estrategia costosa en pacientes jóvenes con síntomas dispépticos de tipo ulceroso, a menos que se pueda disponer de la endoscopia a bajo costo. En los pacientes en los que se sospecha una úlcera péptica se debe evaluar la presencia de una infección por



**FIGURA 285-22. Métodos imagenológicos de las vías biliares.** A. Ecografía endoscópica (EUS). B. Colangiopancreatografía con resonancia magnética (MRCP). C. Tomografía computadoraizada. El asterisco señala la vena porta. A. Ecografía endoscópica (EUS). B. Colangiopancreatografía con resonancia magnética (MRCP). C. Tomografía computadoraizada.



**FIGURA 285-23. Causas de esofagitis.** **A.** Esofagitis con reflujo grave y ulceración y fiabilidad de la mucosa. **B.** Esofagitis por citomegalovirus. **C.** Esofagitis por virus del herpes simple con múltiples ulceraciones superficiales. **D.** Esofagitis candidósica con placas blanquecinas adherentes a la mucosa esofágica.



*Helicobacter pylori*. La serología (que documenta una infección presente o pasada) y la prueba de urea en el aliento (que demuestra la presencia de una infección actual) son pruebas menos cruentas y costosas que la endoscopia con biopsia. Los pacientes con síntomas alarmantes y los que tienen síntomas persistentes pese al tratamiento habrán de someterse a examen endoscópico para descartar cáncer gástrico y otras causas.

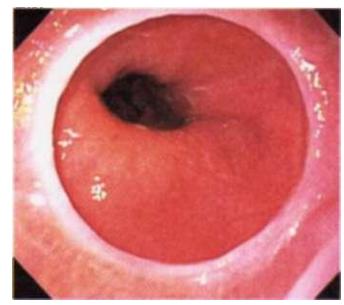
#### DISPEPSIA NO ULCEROSA

La dispepsia no ulcerosa se acompaña de meteorismo y, a diferencia de la úlcera péptica, por lo general no remite y experimenta recidivas. La mayoría de los pacientes obtienen poco alivio con el tratamiento acidorreductor, prokinético o contra *Helicobacter* y es típico que se remitan para examen endoscópico a fin de descartar una úlcera resistente y valorar otras causas. Si bien la endoscopia es de utilidad para excluir otros diagnósticos, es limitada su repercusión en el tratamiento de los enfermos con dispepsia no ulcerosa.

#### DISFAGIA

Alrededor de 50% de los individuos con dificultad para la deglución tienen una obstrucción mecánica; los restantes presentan un trastorno de la motilidad, como acalasia o espasmo difuso del esófago. La historia clínica cuidadosa con frecuencia sugiere el diagnóstico y lleva a la solicitud de las pruebas diagnósticas adecuadas. La estenosis esofágica (fig. 285-24) produce normalmente disfagia progresiva, primero para sólidos y luego para líquidos; por el contrario, los trastornos esofágicos motores con frecuencia provocan disfagia intermitente tanto para sólidos como para líquidos. Algunos procesos subyacentes presentan características propias en la historia clínica: el anillo de Schatzki (fig. 285-25) provoca disfagia episódica para sólidos, de manera característica al inicio de una comida; los trastornos motores faríngeos se asocian a

**FIGURA 285-25. Anillo de Schatzki en la unión gastroesofágica.**



dificultad para iniciar la deglución ("disfagia de transferencia") y reflujo nasal al tragarse y la acalasia puede producir regurgitación nocturna de restos de alimento no digerido.

Cuando se sospecha una obstrucción mecánica la endoscopia es útil como método diagnóstico inicial, ya que permite hacer una biopsia inmediata y dilatar las estenosis, masas o anillos. Si observar múltiples anillos corrugados en todo el esófago estenosado hará sospechar de una esofagitis eosinofílica, una causa de disfagia recidivante e impacción de alimento cada vez más reconocida (fig. 285-26). El paso a ciegas o forzado del endoscopio puede provocar una perforación en un paciente con estenosis del esófago cervical o un divertículo de Zencker, aunque el paso suave de un endoscopio bajo visión directa es razoñablemente seguro. La endoscopia puede pasar por alto un anillo o estenosis sutiles en algunos pacientes.

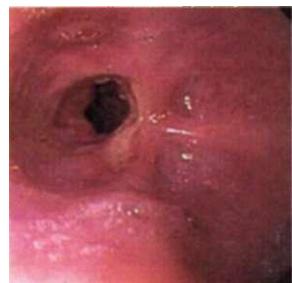
Cuando se sospecha un trastorno de la motilidad, las mejores pruebas diagnósticas iniciales son la radiografía esofágica o el estudio de bario con video o ambos a la vez. Se puede evaluar el mecanismo de deglución faríngeo, el peristaltismo esofágico y el esfínter esofágico inferior. En algunos trastornos también puede ser importante para el diagnóstico realizar después una manometría esofágica.

#### ANEMIA Y SANGRE OCULTA EN HECES

La anemia ferropénica se puede atribuir a absorción deficiente de hierro (como en el esprue celiaco) o, más a menudo, a pérdida crónica de sangre. El sangrado intestinal debe sospecharse seriamente en varones y mujeres posmenopáusicas con anemia ferropénica y en estos pacientes está indicada la colonoscopia, incluso en ausencia de sangre oculta detectable en heces. Alrededor de 30% presentarán grandes pólipos de colon, 10% cáncer colorrectal y el resto lesiones vasculares del colon. Cuando no se encuentra una fuente convincente de sangrado en el colon se debe realizar también una endoscopia gastrointestinal superior; si tampoco se encuentra lesión es necesario realizar biopsias duodenales para descartar esprue (fig. 285-27). Puede ser adecuado estudiar el intestino delgado si tanto la EGD como la colonoscopia no han aportado resultados (fig. 285-28).

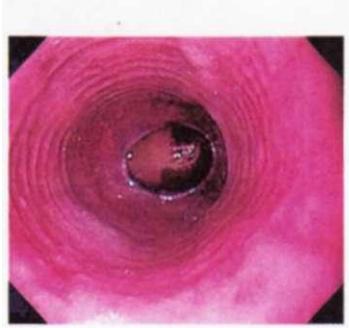
Los métodos para identificar sangre oculta en heces detectan hemoglobina o la fracción hemo y son los más sensibles para descubrir la pérdida hemática por el colon, aunque también detectan volúmenes mayores de sangre perdida en la porción alta del aparato gastrointestinal. Los sujetos que tienen más de 50 años y sangre oculta en heces de aspecto normal deben ser sometidos a colonoscopia para corroborar o descartar la presencia de una neoplasia colorrectal. Este método tiene índice de confirmación diagnóstica menor que en el caso de la anemia ferropénica. El que también se realice endoscopia de la porción superior o no, depende en gran medida del cuadro clínico del enfermo.

El intestino delgado puede ser también el origen de una hemorragia intestinal crónica, en especial cuando la colonoscopia y la endoscopia superior no son diagnósticas. La utilidad de su estudio depende del contexto clínico y es de máxima importancia en los pacientes en que la hemorragia produce anemia crónica o recurrente. Aunque los estudios radiográficos del intestino delgado



**FIGURA 285-24. Estenosis esofágica péptica** asociada a ulceración y cicatrización de la parte distal del esófago.

**FIGURA 285-26. Esofagitis eosinofílica** con múltiples anillos circulares del esófago que crean un aspecto corrugado y una grapa impactada en la unión esofagogastrica estenosada. El diagnóstico requiere biopsia y en el examen histológico se encuentran >20 eosinófilos/campo de gran resolución.





**FIGURA 285-27.** Pliegues duodenales festoneados en un paciente con esprue celiaco.

suelen ser normales, la enteroscopia parcial o total permite un diagnóstico específico en 50% de estos pacientes (fig. 285-28). Los datos más frecuentes son ectasias vasculares mucosas.

#### DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL

Una gran parte de los cánceres de colon se desarrollan a partir de adenomas de colon previos y el cáncer colorrectal se puede evitar en su mayor parte detectando y resecando los pólipos adenomatosos del colon (video e25-7). La elección de la estrategia de detección en una persona asintomática depende de sus antecedentes personales y familiares. Los individuos con enteropatía inflamatoria o antecedente de pólipos colorrectales y los miembros de familias con pólipos adenomatosos o cáncer o determinados síndromes familiares (fig. 285-29), tienen más riesgo de cáncer de colon. Un individuo sin estos factores en general se considera con un riesgo promedio.

En el cuadro 285-2 se resumen las modalidades para la detección sistemática. Si bien está demostrado que los análisis de las heces para buscar sangre oculta disminuyen la mortalidad por cáncer colorrectal, no detectan algunas neoplasias malignas y muchos pólipos y la visualización directa del colon representa una modalidad de detección sistemática más eficaz. La sigmoidoscopia o la colonoscopia se utilizan para la detección sistemática del cáncer en pacientes asintomáticos con riesgo promedio. El empleo de la sigmoidoscopia se basó en la observación histórica de que la mayoría de las neoplasias malignas colorrectales se presentaban en el recto y en el hemicolon izquierdo y que los pacientes con neoplasias malignas en el hemicolon derecho tenían pólipos del lado izquierdo. Sin embargo, en los últimos decenios se ha modificado la distribución del cáncer colónico, de manera que la proporción de neoplasias malignas del recto y del hemicolon izquierdo es menor que antes. Los estudios a gran escala de la colonoscopia para la detección rutinaria de individuos con riesgo promedio muestran que las neoplasias malignas tienen una distribución aproximadamente igual entre el hemicolon izquierdo y el derecho y la mitad de los pacientes con lesiones del hemicolon derecho no tienen pólipos en el izquierdo. Por consiguiente, la visualización de todo el colon al parecer es la modalidad óptima para la detección y la prevención del cáncer colorrectal.

La colonoscopia virtual (*virtual colonoscopy*, VC) es una técnica radiográfica que permite obtener imágenes del colon con CT tras la insuflación transrectal de la luz colónica. El procesamiento computadorizado de las imágenes de CT genera una representación electrónica de un "vuelo" virtual por la luz colónica, de una manera muy parecida a lo observado con la colonoscopia (fig. 285-30). La mayoría de los estudios comparativos de la colonoscopia virtual con la colonoscopia estándar han demostrado que la primera carece de sensibilidad adecuada para los pólipos, pero los refinamientos técnicos han mejorado sus características de desempeño y en un estudio permitió detectar más pólipos que la colonoscopia estándar. Es posible que la colonoscopia virtual se utilice en forma más generalizada para la detección sistemática del cáncer colorrectal, sobre todo en instituciones con la habilidad para realizar esta técnica. Los datos detectados durante la colonoscopia virtual a menudo



**FIGURA 285-29.** Innumerables pólipos colónicos de diversos tamaños en un paciente con síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

requieren colonoscopia estándar subsiguiente para confirmar el diagnóstico y para el tratamiento.

#### DIARREA

La mayor parte de los casos de diarrea son agudos, de curación espontánea y se deben a infecciones o medicamentos. La diarrea crónica (la que dura más de seis semanas) suele deberse a una enfermedad primaria inflamatoria, por absorción deficiente o de la motilidad; es menos probable que se resuelva espontáneamente y por lo general requiere un estudio diagnóstico. Los pacientes con diarrea crónica o diarrea aguda grave sin causa explicable deben someterse a endoscopia si la búsqueda de microorganismos patógenos en heces no es positiva. La elección de la prueba endoscópica depende del contexto clínico.

Los pacientes con síntomas colónicos y datos como diarrea sanguinolenta, tenesmo, fiebre o leucocitosis en las heces, por lo general son sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia para investigar una colitis (fig. 285-4). La sigmoidoscopia suele ser suficiente y resulta la mejor prueba diagnóstica inicial en gran parte de estos casos. Por otra parte, los pacientes que presentan signos y síntomas que sugieren una enfermedad del intestino delgado, como heces líquidas voluminosas, intenso adelgazamiento y absorción deficiente de hierro, calcio o grasas, deben estudiarse mediante endoscopia gastrointestinal alta con biopsias y aspirados duodenales.

Muchos pacientes con diarrea crónica no encajan en ninguna de estas pautas. En caso de un antecedente prolongado de estreñimiento y diarrea alterna que data de las primeras etapas de la adultez, sin hallazgos como sangre en las heces o anemia, se puede establecer un diagnóstico de síndrome de intestino irritable sin la visualización directa del intestino. La estatorrea y el dolor abdominal superior deben orientar a un estudio del páncreas más que del intestino. Los pacientes en que la diarrea crónica no es fácil de clasificar deben estudiarse inicialmente con una colonoscopia para examinar todo el colon (y el ileon terminal) en busca de una enfermedad inflamatoria o neoplásica.

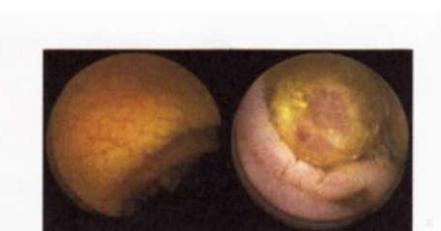
#### HEMATOQUECIA LEVE

La sangre roja brillante expulsada con heces formadas y de color pardo (o sobre ellas) suele ser de origen rectal, anal o sigmaideo distal (fig. 285-31). Los pacientes con hematoquecia, incluso leve, deben ser investigados con sigmoidoscopia para excluir la presencia de pólipos grandes o cánceres en el intestino distal. Los que refieren la presencia de sangre roja sólo en el papel higiénico y no en la taza del inodoro o en las heces, están sangrando de una lesión del conducto anal y el examen cuidadoso externo y digital, junto con la anoscopia, son suficientes para establecer el diagnóstico en la mayoría de estos casos.

#### PANCREATITIS

Alrededor de 20% de los pacientes con pancreatitis no presentan una causa identificable después de la investigación clínica habitual (incluida la revisión del uso de medicamentos y de alcohol, determinación de los valores séricos de triglicéridos y calcio, ecografía abdominal y CT). Las técnicas endoscópicas permiten realizar un diagnóstico específico en la mayoría de estos pacientes, con lo que a menudo se modifica el tratamiento clínico. La investigación endoscópica está particularmente indicada si el paciente ha tenido más de un episodio de pancreatitis.

La microlitiasis o presencia de cristales microscópicos en la bilis es una de las principales causas de pancreatitis aguda previa no explicada y algunas veces se observa durante una ecografía abdominal como una capa de barro biliar o como partículas de material ecogénico flotante en la vesícula biliar. Se puede obtener bilis de la vesícula para su análisis microscópico administrando un análogo de la colecistocinina durante la endoscopia, lo que produce contrac-



**FIGURA 285-28.** Imágenes endoscópicas con cápsula de un pliegue yeyunal levemente festoneado (izquierda) y un tumor ileal (derecha) en un paciente con esprue celiaco. (Imágenes cortesía de la Dra. Elizabeth Rajan; reproducida con autorización.)

	Recomendación	Comentarios
<b>Pacientes con riesgo promedio</b>		
Individuos asintomáticos >50 años de edad	Exámenes anuales para sangre oculta en heces, dos muestras de tres deposiciones consecutivas	No se logra detectar muchos pólipos en algunas neoplasias malignas
	Sigmoidoscopia flexible cada 5 años o	No se detectan algunos pólipos y neoplasias malignas
	Colonoscopia cada 10 años	La colonografía con CT puede convertirse en una alternativa razonable (véase texto)
	Enema de bario de doble contraste cada 5 años	Menos sensibilidad que la colonoscopia para pólipos y cáncer
<b>Pacientes con riesgo elevado</b>		
Antecedentes personales: cáncer colónico	Se evalúa todo el colon alrededor del tiempo de resección, luego colonoscopia en 3 años	
Antecedentes personales: adenomas avanzados, de gran tamaño o menos de tres, completamente resecados	Se repite la colonoscopia en 3 años	
Uno o dos adenomas tubulares pequeños	Se repite colonoscopia en 5 años	
Antecedentes personales: colitis ulcerosa difusa crónica (>8 años) o colitis de Crohn o colitis ulcerosa del lado derecho >15 años de duración	Colonoscopia con biopsia cada 1-3 años	
Antecedentes familiares: familiar de primer grado >60 años de edad con cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos o dos familiares de segundo grado con un antecedente de cáncer colorrectal	Riesgo igual que el promedio, pero comienza a los 40 años de edad	
Antecedente familiar: menos de dos familiares de primer grado con cáncer colónico o un solo familiar de primer grado con cáncer colónico o pólipos adenomatatos diagnosticados a una edad <60 años	Colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 o 10 años más joven que el primer diagnosticado en la familia, lo que suceda primero	
Antecedentes familiares: un familiar de segundo o de tercer grado con cáncer colorrectal	Igual que el riesgo promedio	
Antecedente familiar: poliposis adenomatosa familiar	Sigmoidoscopia anual, comenzando a los 10-12 años de edad	Considérese asesoramiento y pruebas genéticas
Antecedente familiar: cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Colonoscopia cada 1-2 años, comenzando a los 20-25 años de edad o 10 años más joven que el caso afectado en la familia, lo que resulte primero	Considérese asesoramiento y pruebas genéticas

**Fuente:** adaptado de S Winawer et al: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. Gastroenterology 124:544, 2003; reproducido con autorización de la American Gastroenterological Association.

ción vesicular. La bilis se aspira del duodeno a medida que drena de la papila y la fracción más negra se examina para buscar cristales de colesterol o granulos

de la endoscopia (cuadro 285-3). La mayoría de las pruebas sugieren que, cuando no hay un

de bilirrubinato. La combinación de EUS de la vesícula y estudio microscópico de la bilis constituye quizás el medio más sensible para diagnosticar microlitiasis.

Las pancreatitis crónicas previas no detectadas, los tumores pancreáticos malignos y el páncreas dividido se pueden diagnosticar por medio de ERCP o ecografía endoscópica. La disfunción del esfínter de Oddi probablemente produce algunos casos de pancreatitis y se puede diagnosticar por medio de estudios de manometría realizados durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

La pancreatitis grave a menudo produce acumulación de líquido en el páncreas. Tanto los seudoquistes como las zonas de necrosis pancreática loculada pueden drenarse hacia el estómago o el duodeno por vía endoscópica, utilizando técnicas endoscópicas transpapilares y transmurales (video e25-8).

## ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

Por medio de EUS es posible la estadificación local de cánceres de esófago, estómago, páncreas, vías biliares y recto (fig. 285-13). La EUS con aspiración a través de aguja fina (fig. 285-14) constituye la evaluación preoperatoria más precisa para la estadificación del tumor y los ganglios locales, pero no detecta metástasis a distancia. Los detalles de la estadificación de la neoplasia local orientarán las decisiones terapéuticas en aspectos como la posibilidad de extirpación y la necesidad de tratamiento complementario. También se puede utilizar EUS con biopsia por medio de aguja transesofágica para identificar la presencia del cáncer pulmonar no microcítico en ganglios mediastínicos.

## ENDOSCOPIA DE ACCESO ABIERTO

Cada vez se acostumbra más la programación directa de procedimientos endoscópicos por los médicos de atención primaria sin realizar antes la interconsulta al servicio de gastroenterología o *endoscopia de acceso abierto*. Cuando las indicaciones de la endoscopia están claras y son apropiadas, los riesgos de la técnica son bajos y el paciente entiende qué puede esperar de ella; las endoscopias de acceso abierto aceleran la atención de los enfermos y disminuyen los costos.

A los pacientes remitidos para este tipo de endoscopia se les debe haber practicado recientemente historia clínica, exploración física y revisión de la medicación. Se debe disponer de una copia de esta evaluación cuando el paciente vaya a realizarse la endoscopia. Los que presentan trastornos cardiovasculares o respiratorios inestables no deben ser remitidos directamente a endoscopia de acceso abierto. Los pacientes con algunos procesos cardíacos concretos que van a ser sometidos a determinados procedimientos deben recibir antibióticos profilácticos antes de la endoscopia (cuadro 285-1). Además, a los pacientes que toman anticoagulantes es necesario cambiarles el tratamiento antes

(cuadro 285-3). La mayoría de las pruebas sugieren que, tras un trastorno hemorrágico previo, es seguro llevar a cabo los



FIGURA 285-30. Imagen endoscópica virtual de un pólipos colónico (flecha). [Imagen cortesía del Dr. JeffFidler, reproducida con autorización.]



FIGURA 285-31. Hemorroides internas con hemorragia (flecha) según se observan en una proyección del recto en retroflexión.

**CUADRO 285-3 MANEJO DE ANTICOAGULANTES Y FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS ANTES DE PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS**

Medicamento	Riesgo de hemorragia durante el procedimiento***	Alto riesgo de tromboembolia para el paciente*	Bajo riesgo de tromboembolia para el paciente**
Warfarina	Alto	Se suspende la warfarina 3-5 días antes del procedimiento; se considera heparina mientras el INR se mantenga por debajo del intervalo terapéutico	Se suspende la warfarina 3-5 días antes del procedimiento; se reinicia la warfarina después del procedimiento
	Bajo	Ningún cambio en el tratamiento anticoagulante; los procedimientos electivos habrán de demorarse hasta que el INR se encuentre en el intervalo supratherapéutico	
Heparina de bajo peso molecular	Alto	Considérese la suspensión por lo menos 8 h antes del procedimiento	
Clopidogrel o ticlopidina	Bajo Alto	Ningún cambio en el tratamiento Considérese la suspensión 5-10 días antes del procedimiento	
Ácido acetilsalicílico	Bajo Alto o bajo	Ningún cambio en el tratamiento Ningún cambio en el tratamiento	

\* Procedimientos de riesgo elevado: polipectomía, dilatación de estenosis, tratamiento de várices, colocación de sonda de gástrostomía, esfinterotomía biliar, ecografía endoscópica (EUS) con aspiración por medio de aguja fina (FNA), ablación con láser y coagulación.

\*\* Procedimientos de bajo riesgo: endoscopia alta diagnóstica, colonoscopia o sigmoidoscopia, con o sin biopsia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) sin esfinterotomía endoscópica; EUS sin aspiración por medio de aguja fina (FNA).

† Trastornos con alto riesgo: fibrilación auricular asociada a cardiopatía valvular, válvula mecánica en la posición mitral, válvula mecánica y complicación tromboembólica previa.

‡ Trastornos con bajo riesgo: fibrilación auricular no valvular sin complicación o paroxística, válvula mecánica en la posición aórtica, válvula bioprotésica, trombosis de venas profundas.

Nota: INR, Índice internacional normalizado (International Normalized Ratio).

Fuente: con adaptaciones de G Eisen et al: Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endose 55:775, 2002; y de M Zuckerman et al: ASGE guideline: The management of low molecular weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endose 61:189, 2005; reproducido con autorización.

procedimientos endoscópicos en pacientes que toman ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. Se dispone de pocos datos en relación con los riesgos de hemorragia en pacientes que reciben clopidogrel y que se someten a biopsia o tratamiento endoscópico, pero las directrices actuales recomiendan suspender este fármaco por lo menos cinco días antes de los procedimientos endoscópicos electivos.

## 286 Enfermedades del esófago

Raj K. Goyal

Dos funciones importantes del esófago son el transporte del bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago y la prevención del flujo retrógrado del contenido gastrointestinal. La función de transporte del esófago comienza con el desplazamiento del alimento desde la boca y la faringe a través del esfínter esofágico superior (*upper esophageal sphincter*, UES) abierto hacia el esófago, e implica el peristaltismo del esófago y la relajación del esfínter esofágico inferior (*lower esophageal sphincter*, LES). El flujo retrógrado desde el estómago hasta el esófago es evitado por el esfínter esofágico inferior y del esófago hacia la faringe por el esfínter esofágico superior. En el capítulo 38 se describe la fisiología de la deglución, la motilidad esofágica y la disfagia oral y faríngea.

En condiciones normales, el esfínter esofágico inferior se relaja en relación con el peristaltismo esofágico tras la deglución. Sin embargo, la relajación del esfínter esofágico inferior sin peristaltismo esofágico ocurre durante los eructos y la distensión gástrica. La relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (*transient lower esophageal sphincter relaxation*, tLESR) desencadenada por la distensión gástrica es un reflejo vagovagal. La relajación refleja del esfínter esofágico inferior aumenta con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafilo, que aumentan el monofosfato de guanosina cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) en el músculo del esfínter, y es inhibida por los agonistas del ácido B aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid B*,

Algunas indicaciones frecuentes para EGD abierta incluyen dispepsia rebelde a un ciclo de tratamiento apropiado, hemorragia de vías gastrointestinales y anorexia persistente o saciedad temprana. La colonoscopia "abierta" suele practicarse en varones o mujeres posmenopáusicas con anemia ferropénica, en personas mayores de 50 años que tienen sangre oculta en heces, en pacientes con el antecedente de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal y en el cribado en busca de esta última neoplasia. La sigmoidoscopia flexible suele realizarse como método "de acceso abierto".

Cuando los pacientes son remitidos para una colonoscopia de acceso abierto el médico de atención primaria puede tener que elegir la preparación del colon. Los preparados orales de uso habitual son las soluciones de lavado de polietilenenglicol y de fosfato sódico. Este último puede provocar alteraciones de los líquidos y electrólitos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva y más de 70 años de edad.

## LECTURAS ADICIONALES

BARON TH: Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. N Engl J Med 344:1681, 2001

HU WH et al: Comparison between empirical prokinetics, helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: A one-year study. World J Gastroenterol 12:5010, 2006

IMPERIALF TF et al: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 343:169, 2000

JENSEN DM et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78, 2000

LIN S, ROCKY DC: Obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 34:679-98, 2005

ROSMAN AS, HORSTEN MA: Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med 120:203, 2007

GABA-B), como el baclofén. Los alimentos grasos, el tabaquismo y las bebidas con alto contenido de xantina (té, café, cola) también disminuyen la presión del esfínter. Muchas hormonas y neurotransmisores modifican la presión del esfínter esofágico inferior. Los agonistas de los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>, los agonistas adrenérgicos alfa, la gastrina, la sustancia P y la prostaglandina F<sub>2</sub> producen contracción del esfínter esofágico inferior. Por otra parte, la nicotina, los agonistas adrenérgicos beta, la dopamina, la colecistocinina, la secretina, el péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la adenosina, la prostaglandina E, los donadores de óxido nítrico, como los nitratos, y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior.

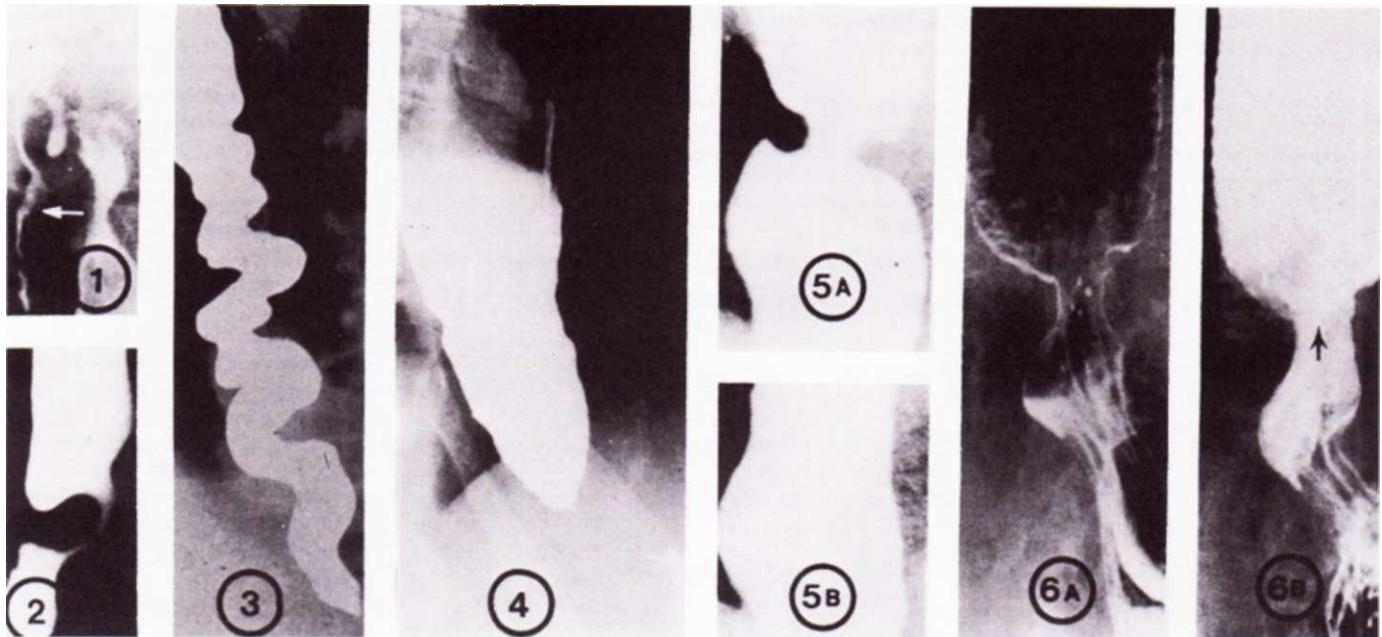
## SÍNTOMAS

### DISFAGIA

Véase el capítulo 38.

### PIROSIS, ODINOFAGIA Y DOLOR ESOFÁGICO

La pirosis o *agruras* es una sensación quemante retroesternal que puede ascender y descender como una ola. Cuando es intensa se irradia hacia los lados del tórax, el cuello y el ángulo de la mandíbula. Es un síntoma característico de la *esofagitis por reflujo* y puede asociarse a regurgitación o a una sensación de líquido caliente que sube hasta la boca. Se agrava al inclinarse hacia delante, al estirarse o al acostarse y empeora después de las comidas. Se alivia con la postura erecta, tragando saliva o agua y, sobre todo, tomando antiácidos. Al parecer se debe a la mayor sensibilidad de la mucosa y puede desencadenarse



**FIGURA 286-1.** Aspecto radiológico de algunos trastornos motores de la faringe y el esófago. (1) Parálisis faríngea con aspiración traqueal (flecha). (2) Acalasia cricofaringea. Obsérvese el prominente músculo cricofaríngeo, identificado por su uniformidad y situación en la pared posterior. (3) Espasmo esofágico difuso. Se aprecia la característica imagen en sacacorchos de la parte inferior del esófago.

(4) Acalasia, que presenta dilatación del cuerpo esofágico con nivel hidroáereo y esfínter esofágico inferior cerrado. (5) Anillo esofágico inferior muscular (contráctil). En SA existe una contracción asimétrica que ha desaparecido en SB, obtenida en la misma exploración. (6) Esclerodermia. El esófago está dilatado y muestra estenosis (6A) y reflujo de bario desde el estómago (6B)

con la infusión de ácido clorhídrico diluido (0.1 N) (prueba de Bernstein) o de soluciones neutras hiperosmolares en el esófago.

La *odinofagia*, o deglución dolorosa, es característica de esofagitis no asociada a reflujo (en particular no ileal), especialmente la debida a virus del herpes o comprimidos. También se presenta en caso de úlcera péptica del esófago (úlcera de Barrett), carcinoma con afección periesofágica, lesión cáustica del esófago o perforación de éste. Es rara en la esofagitis por reflujo no complicada. Es preciso diferenciar la odinofagia del cólico causado por impacción de un bolo alimenticio.

El dolor torácico de origen esofágico que se parece al dolor cardíaco se denomina *dolor torácico no cardíaco* o *dolor torácico atípico*. Este dolor es diferente a la pirosis o a la odinofagia, y puede presentarse en el reflujo gástroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) o en los trastornos de la motilidad esofágica como el espasmo esofágico difuso (*diffuse esophageal spasm*, DES). El dolor torácico debido a la afección periesofágica por carcinoma o úlcera péptica es constante y agonizante. En ocasiones, diferentes tipos de dolor esofágico se presentan en forma concomitante en el mismo paciente, y a menudo los enfermos no pueden describir con precisión suficiente el dolor, por lo que no es posible clasificarlo. La arteriopatía coronaria siempre se descartará antes de considerar el esófago como el origen del dolor torácico atípico. La causa esofágica más frecuente de dolor torácico es la esofagitis por reflujo. Por tanto, se llevan a cabo estudios para investigar el reflujo gástroesofágico. Es común que se realice una prueba con inhibidores de la bomba de protones (*protón pump inhibitors*, PPI); en estos casos es de utilidad un estudio de la motilidad esofágica. Algunos pacientes con dolor torácico atípico resultan con espasmo esofágico difuso o acalasia. Sin embargo, la acalasia por lo general conlleva una disfagia concomitante. Algunos pacientes tienen anormalidades motoras inespecíficas del esófago de importancia indeterminada. En estos casos se intentan los relajantes de músculo liso. Sin embargo, se considera que un gran número de estos enfermos tienen síndrome de hipersensibilidad esofágica, el cual se pone de manifiesto por un bajo umbral para la producción del dolor con la distensión del esófago mediante un globo. En estos casos es de utilidad el tratamiento con un antidepresor en dosis bajas. Muchos de estos enfermos también tienen trastornos de la conducta y psicosomáticos como depresión, ansiedad o reacciones de pánico.

#### REGURGITACIÓN

La *regurgitación* es el retorno espontáneo y sin esfuerzo del contenido gástrico o esofágico a la boca. En la obstrucción esofágica distal con estasis, como la secundaria a acalasia o a un divertículo grande, el material regurgitado consiste en un líquido mucoso insípido o en alimentos no digeridos. La regurgitación

de un material amargo o ácido se observa en el reflujo gástroesofágico grave y se asocia con incompetencia de ambos esfínteres esofágicos. La regurgitación produce tos crónica, laringitis y aspiración laríngea, con accesos de tos y asfixia que pueden despertar al paciente mientras duerme. Puede ocasionar neumonía por broncoaspiración. En algunos enfermos la regurgitación y la rumia representan un problema de conducta. La pirosis es una hipersecreción salival refleja que ocurre en respuesta a la esofagitis tópica y no debe confundirse con regurgitación.

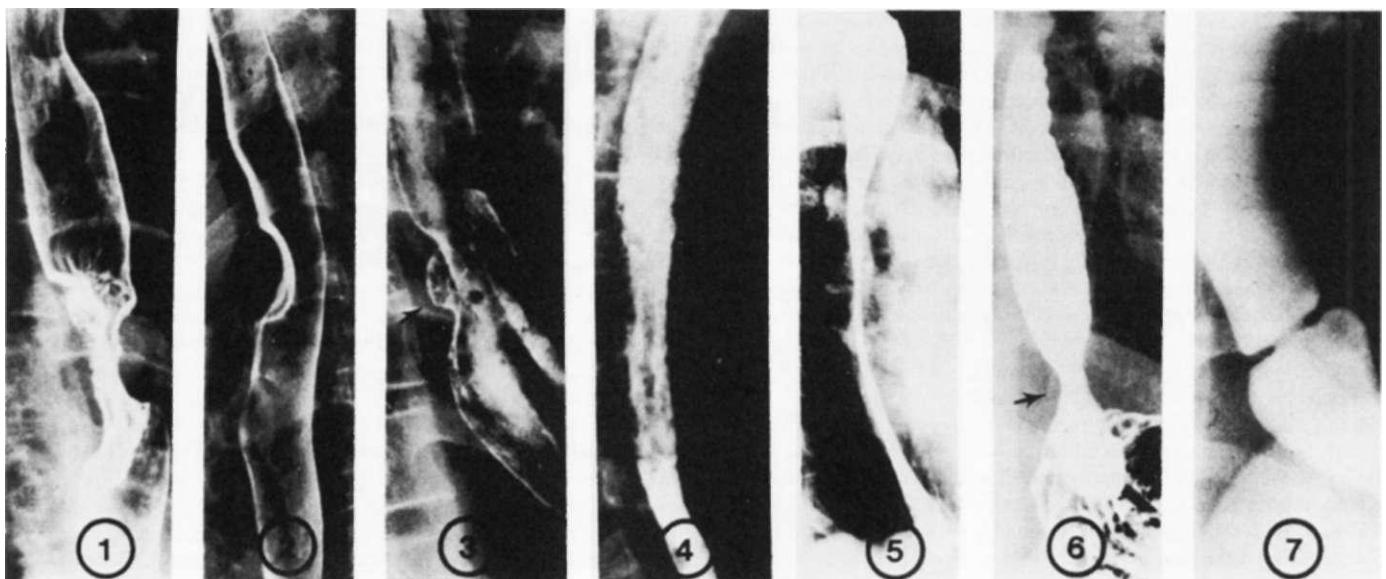
#### ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

##### ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

El trago de bario con fluoroscopia y una esofagografía a menudo se utilizan para valorar trastornos estructurales y motores y constituyen el estudio inicial preferible en los trastornos de la motilidad. El estudio videofluoroscópico de la deglución se enfoca a las fases oral y faríngea de la deglución (cap. 38). El encontrar un reflujo espontáneo de bario del estómago al esófago no es fiable como signo de reflujo gástroesofágico. El peristaltismo esofágico se estudia mejor en la posición recumbente, ya que en la posición vertical el paso de bario ocurre en gran parte por el efecto exclusivo de la gravedad. Una esofagografía de doble contraste, obtenida recubriendo la mucosa esofágica con bario y distendiendo la luz del esófago con aire mediante el empleo de granulos efervescentes, es muy útil para demostrar úlceras en la mucosa y neoplasias malignas en etapa incipiente. Un trozo de pan empapado en bario o un comprimido de bario de 13 mm a veces se utilizan para demostrar una lesión obstructiva. Las figuras 286-1 y 286-2 ilustran la imagen radiográfica de algunos trastornos estructurales y motores del esófago. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax es de utilidad para valorar la pared esofágica y las estructuras que circundan el esófago.

#### ESOFAGOSCOPIA

La esofagoscopia es el método directo para establecer la causa de la disfagia mecánica. Permite identificar lesiones de la mucosa que no se ponen de manifiesto con el trago de bario usual. Se han utilizado endoscopios ultradelgados cuando la luz está muy estenótica; en ocasiones, es necesario dilatar una estenosis antes de realizar el examen. La endoscopia suele llevarse a cabo bajo sedación. La esofagoscopia sin sedación utilizando un endoscopio ultradelgado es un método alternativo en pacientes sin una estenosis conocida. Las biopsias endoscópicas son útiles para el diagnóstico de carcinoma, esofagitis y otras enfermedades de la mucosa como la esofagitis eosinofílica. Las células obte-



**FIGURA 286-2.** Algunas lesiones anatómicas del esófago. (1) Carcinoma esofágico con la típica estenosis anular con bordes que sobresalen y destrucción de la mucosa. (2) Leiomíoma del esófago, con defecto de repleción de contornos lisos y en ángulo recto respecto a la pared esofágica. (3) Úlcera esofágica sobre una zona revestida de epitelio cilíndrico (esófago de Barrett). (4) Esofagitis por *Candida* con defectos de replección irregulares en forma de placas. (5) Estenosis alargada secundaria a ingestión de lejía. (6) Estenosis péptica, corta y tubular, asociada a hernia de hiato. (7) Anillo mucoso del esófago inferior (Schatzki). Esta constricción anular en forma de membrana y situada en la unión gastroesofágica se asocia a una pequeña hernia de hiato.

nidas mediante un globo de citología o por cepillado de la mucosa se pueden estudiar para detectar la presencia de un carcinoma. La ecografía endoscópica permite evaluar las masas intramurales y realizar la estadificación del cáncer de esófago.

#### MOTILIDAD ESOFÁGICA

El estudio de la motilidad esofágica requiere el registro simultáneo de las presiones de distintas zonas de la luz esofágica mediante un tren de sensores de presión situados a intervalos de 5 cm. Los esfínteres esofágicos superior e inferior aparecen como zonas de alta presión que se relajan al tragar. El esófago normalmente muestra ondas peristálticas con cada deglución.

Los estudios de la motilidad esofágica son muy útiles para el diagnóstico de los trastornos motores del esófago (acalasia, espasmo, esclerodermia) (fig. 286-3), pero tienen poco valor para el diagnóstico de la disfagia mecánica. En los pacientes con esofagitis por reflujo la manometría esofágica permite cuantificar la competencia del esfínter inferior y proporciona información sobre la actividad motora del cuerpo del esófago. La información así obtenida es cuantitativa y no puede obtenerse mediante papilla de bario o endoscopia. Las pruebas de impedancia esofágica permiten identificar las características (líquido o gas) y la dirección del movimiento (oral o aboral) mediante la medición de la impedancia a través de los segmentos utilizando un catéter especial colocado en el esófago. Es útil para el estudio del tránsito del contenido alimenticio, en particular el contenido gástrico no ácido. Más adelante se describen otras pruebas para la esofagitis por reflujo.

#### TRASTORNOS MOTORES

##### ESÓFAGO CERVICAL

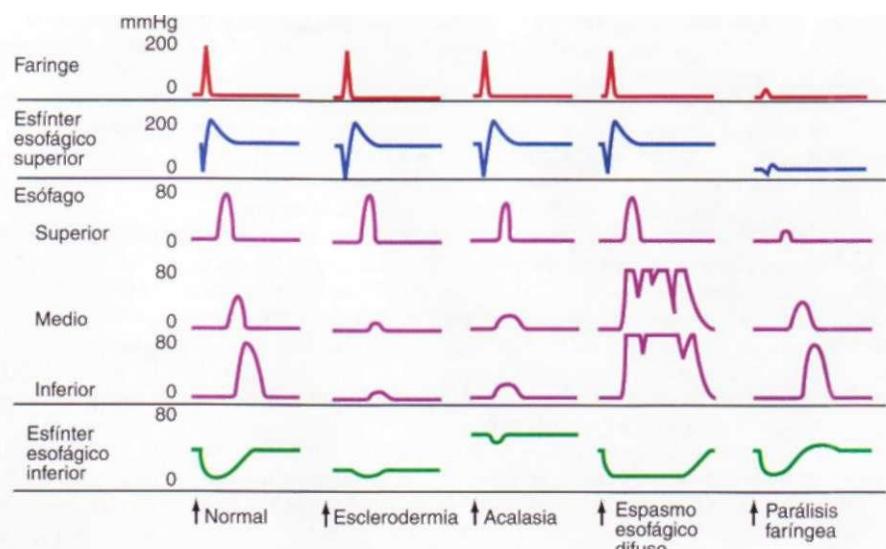
Los trastornos motores del esófago cervical (músculo estriado) se acompañan de disfagia oral y faríngea. En el capítulo 38 se describen sus manifestaciones clínicas.

##### ESÓFAGO TORÁCICO Y ABDOMINAL

**Acalasia.** La acalasia representa un trastorno motor del músculo liso esofágico y afecta a las partes torácica y abdominal del esófago. En la acalasia, el cuerpo esofágico pierde las contracciones peristálticas y el esfínter esofágico inferior no se relaja normalmente en respuesta a la deglución.

**FISIOPATOLOGÍA.** La anomalía subyacente es la pérdida de neuronas intramurales, en especial de las neuronas inhibidoras que contienen VIP y síntesis de óxido nítrico, aunque en la enfermedad avanzada también pueden estar implicadas las neuronas colinérgicas. La acalasia idiopática primaria es la causa de casi todos los casos estudiados en Estados Unidos. La acalasia secundaria puede deberse a carcinoma gástrico que infiltre el esófago, linfoma, enfermedad de Chagas, ciertas infecciones víricas, gastroenteritis eosinófila y trastornos neurodegenerativos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La acalasia afecta a pacientes de todas las edades y de ambos性. Sus síntomas fundamentales son disfagia, dolor torácico y



**FIGURA 286-3.** Modelos de motilidad en distintos trastornos de la faringe y el esófago. En los sujetos normales, los esfínteres esofágicos superior e inferior (UES y LES) aparecen como zonas de alta presión. Al tragar (que se indica por T), la presión de los esfínteres desciende y se inicia una onda de contracción que avanza desde la faringe hasta el esófago. En la esclerodermia, la parte inferior del esófago (músculo liso) muestra menor amplitud de las contracciones, que pueden ser peristálticas o de comienzo simultáneo, e hipotensión del esfínter inferior. En la acalasia, la parte inferior del esófago presenta menor amplitud de las contracciones, que son de comienzo simultáneo. Al contrario que en la esclerodermia, en la acalasia el esfínter esofágico inferior está hipertenso y no se relaja como respuesta a la deglución. En el espasmo esofágico difuso, la parte inferior del esófago muestra contracciones repetitivas prolongadas de comienzo simultáneo y gran amplitud. En contraste, en los trastornos motores del esófago cervical, éste muestra contracciones deficientes, en tanto que las contracciones en el esófago torácico son normales. Asimismo, estos casos también muestran contracciones faríngeas deficientes y un esfínter esofágico superior hipotensor que no logra relajarse completamente con la deglución.

regurgitación. La primera aparece precozmente, tanto con sólidos como con líquidos, y empeora con la tensión emocional y las comidas rápidas. Diversas maniobras destinadas a aumentar la presión esofágica, incluida la de Valsalva, ayudan a pasar el bolo alimenticio hacia el estómago. La regurgitación y la aspiración pulmonar se deben a la retención de grandes volúmenes de saliva y alimentos ingeridos en el esófago. Los pacientes pueden quejarse de dificultad para eructar. La presencia de reflujo gastroesofágico reduce la probabilidad de acalasia, y en casos de pirosis de larga evolución, si aquél desaparece al tiempo que se instaura disfagia, es posible que se haya desarrollado acalasia en un paciente con esofagitis por reflujo. La evolución global del proceso suele ser crónica, con disfagia progresiva y pérdida de peso a lo largo de meses o años. La acalasia asociada a carcinoma se caracteriza por un intenso adelgazamiento y un rápido deterioro.

**DIAGNÓSTICO.** La radiografía de tórax revela la ausencia de la cámara gástrica y, a veces, una masa mediastínica tubular situada junto a la aorta. La presencia de un nivel hidroaéreo en el mediastino en posición erecta indica retención de comida en el esófago. La papilla de bario muestra dilatación esofágica y, en los casos avanzados, un esófago en S (sigmoide). En la radioscopía se observa la pérdida del peristaltismo normal en los dos tercios inferiores del esófago, mientras que el extremo distal presenta un estrechamiento persistente, que corresponde al esfínter inferior contraído (fig. 286-1, panel 4).

En la manometría, la presión basal del esfínter esofágico inferior es normal o alta, y la relajación inducida por la deglución no se produce o presenta reducción de grado, duración y regularidad. El cuerpo del esófago muestra una elevada presión de reposo. Como respuesta a la deglución, las ondas peristálticas primarias se ven reemplazadas por contracciones de comienzo simultáneo (fig. 286-3), que pueden ser de amplitud escasa (acalasia clásica) o grande y de duración prolongada (acalasia enérgica). La colecistocinina (*cholecystokinín, CCK*), que en condiciones normales produce un descenso de la presión del esfínter, paradójicamente contrae el LES (prueba de la CCK). Esta respuesta paradójica ocurre en virtud de que, en la acalasia, no se presenta el efecto inhibidor de la colecistocinina transmitido por las vías neurales, y el efecto excitatorio directo de la colecistocinina permanece sin contrarrestarse. La endoscopia es de utilidad para descartar las causas secundarias de acalasia, en particular el carcinoma gástrico.

### 3 ACALASIA

En general, el tratamiento médico, consistente en dieta blanda, sedantes y anticolinérgicos, suele resultar insatisfactorio. Los nitratos y los antagonistas del calcio proporcionan alivio a corto plazo, aunque su empleo está limitado por la aparición de efectos secundarios. La nitroglicerina, en dosis de 0.3 a 0.6 mg, se administra por vía sublingual antes de las comidas y como demanda en caso de dolor torácico. Se puede emplear dinitrato de isosorbida, en dosis de 2.5 a 5 mg por vía sublingual, o 10 a 20 mg por vía oral, antes de las comidas. Los nitratos se acompañan de cefalea e hipotensión postural. También es eficaz la nifedipina, un antagonista del calcio, en dosis de 10 a 20 mg por vía oral o sublingual antes de las comidas. El sildenafilo brinda alivio sintomático al aumentar el cGMP que reduce la presión del esfínter esofágico inferior y aumenta la relajación desencadenada por la deglución. La toxina botulínica bloquea los nervios excitatorios colinérgicos en el esfínter. La inyección endoscópica de toxina botulínica dentro del esfínter es eficaz y logra una mejoría clínica en 60% de los pacientes a los seis meses; es muy útil como una medida temporal para tratar los síntomas en pacientes de edad avanzada o con alto riesgo. Sin embargo, las inyecciones repetidas pueden desencadenar fibrosis y complicar el tratamiento quirúrgico. La dilatación con globo disminuye la presión basal del esfínter esofágico inferior al desgarrar las fibras musculares. Cuando la realizan especialistas experimentados, esta técnica es eficaz en aproximadamente 85% de los pacientes; la perforación y la hemorragia son posibles complicaciones. La miotomía extramucosa de Heller del esfínter esofágico inferior, en la cual se efectúa una incisión en la capa de músculo circular, también es eficaz. La miotomía laparoscópica es en la actualidad el procedimiento preferido. Puesto que la esofagitis por reflujo y la estenosis péptica pueden presentarse tras un tratamiento exitoso (más a menudo con miotomía que con dilatación mediante globo), la miotomía quirúrgica a veces se acompaña de funduplicación parcial para reducir el flujo posoperatorio.

**Espasmo esofágico difuso y trastornos hipertensivos de la motilidad.** El espasmo esofágico difuso se caracteriza por contracciones no peristálticas. La contracción puede tener una amplitud baja, normal o alta. La duración de la contracción se prolonga y puede haber contracciones iterativas. Los trastornos hipertensivos incluyen esófago de cascanueces, esfínter esofágico inferior hipercontráctil y esfínter esofágico inferior hipertensivo. En el *esófago en cas-*

*canueces*, las contracciones esofágicas normalmente son peristálticas pero hipertensas. En el *esfínter esofágico inferior hipercontráctil*, la relajación normal del esfínter se acompaña de contracción hipertensiva. En el *esfínter esofágico inferior hipertensivo*, la presión basal del esfínter esofágico inferior está elevada, pero la relajación y la contracción del esfínter son normales.

**FISIOPATOLOGÍA.** Las contracciones no peristálticas se deben a disfunción de los nervios inhibidores. Los estudios histopatológicos revelan degeneración nerviosa segmentaria localizada en las prolongaciones nerviosas, en lugar de la llamativa degeneración de los cuerpos neuronales que se observa en la acalasia. El espasmo esofágico difuso puede avanzar a acalasia. Las contracciones peristálticas de alta presión y el LES hipertenso o hipercontráctil pueden representar hiperactividad colinérgica o miogénica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El espasmo esofágico difuso y los trastornos motores hipertensivos se manifiestan por dolor torácico. El dolor torácico es especialmente intenso en los pacientes que tienen contracciones de gran amplitud y larga duración. Suele presentarse en reposo, o aparecer también al tragar o con el estrés emocional. Es de localización retroesternal, puede irradiarse a la espalda, los costados del tórax, ambos brazos o los ángulos de la mandíbula, y dura desde unos segundos hasta varios minutos. El dolor puede ser agudo e intenso, recordando al de la isquemia miocárdica. La disfagia para sólidos o líquidos se acompaña o no de dolor torácico y se correlaciona en especial con las contracciones de aparición simultánea.

El espasmo esofágico difuso y los trastornos esofágicos motores afines deben diferenciarse de otras causas de dolor torácico, en especial de la cardiopatía isquémica con angina atípica. Antes de considerar seriamente una etiología no cardíaca es necesario realizar una exploración cardiológica completa. La presencia de disfagia asociada al dolor debe indicar el origen esofágico de éste. Los trastornos de la motilidad esofágica son una causa poco frecuente de dolor torácico no cardígeno.

**DIAGNÓSTICO.** En el espasmo esofágico difuso el estudio con bario revela cómo el peristaltismo secuencial normal por debajo del cayado aórtico está sustituido por contracciones simultáneas no coordinadas que confieren un aspecto de espiral, ondas múltiples, fondos de saco o seudodivertículos (esófago en "sacacorchos") (fig. 286-1, panel 3). A veces, una contracción esofágica oblitera la luz y el bario se extiende en ambas direcciones. La deglución de bario con frecuencia es normal.

El mejor estudio para diagnosticar espasmo esofágico difuso (fig. 286-3) es la manometría. Puesto que las alteraciones pueden ser episódicas, la manometría es a veces normal en el momento del estudio, lo que obliga a emplear varias técnicas para provocar un espasmo difuso generalizado. La deglución de sustancias frías produce dolor torácico, pero no espasmo en los estudios manométricos. Los bolos sólidos y los fármacos, especialmente el edrofonio, inducen tanto dolor torácico como anomalías motoras. Sin embargo, la correlación entre inducción del dolor y cambios motores es escasa. En conjunto, la utilidad de las pruebas farmacológicas de provocation es limitada.

### ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DE LA MOTILIDAD

En general, los anticolinérgicos son de escasa utilidad; en algunos casos resultan útiles los agentes que relajan el músculo liso, como la nitroglicerina por vía sublingual (0.3 a 0.6 mg) o los de acción más larga, como dinitrato de isosorbida (de 10 a 30 mg por vía oral antes de las comidas) y nifedipina (10 a 20 mg por vía oral antes de las comidas). Para reducir el temor del paciente conviene darle una explicación tranquilizadora y administrarle sedantes.

**Esclerodermia Con afección del esófago.** Las lesiones esofágicas de la esclerosis generalizada consisten en atrofia del músculo liso, debilidad de la contracción de los dos tercios inferiores del cuerpo del esófago e incompetencia del LES. La pared del esófago es fina y atrófica, con o sin áreas de fibrosis en placas. Los pacientes suelen presentar disfagia para los sólidos. Los líquidos pueden causar disfagia en el paciente en decúbito. Estos pacientes habitualmente se quejan también de pirosis retroesternal, regurgitación y otros síntomas de reflujo gastroesofágico (GERD). La deglución de papilla de bario revela dilatación y pérdida de las contracciones peristálticas de los tercios

medio y distal; el esfínter esofágico inferior está muy abierto, y a veces se observa reflujo gastroesofágico abundante (fig. 286-1, panel 6). Puede haber lesiones mucosas por ulceración esofágica y, en ocasiones, zonas de estenosis. Los estudios de motilidad revelan un importante descenso de la amplitud de la contracción del músculo liso, con o sin peristaltismo. La presión de reposo del LES es menor de lo normal, aunque la relajación del esfínter es normal (fig. 286-3). Se encuentran anomalías esofágicas motoras similares en otras collagenopatías vasculares, incluido el fenómeno de Raynaud. Para el tratamiento es útil realizar ajustes en la dieta, dando prioridad a los alimentos blandos. La esofagitis por reflujo y sus complicaciones deben ser tratadas enérgicamente.

## REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico (GERD) es uno de los trastornos digestivos más prevalentes. Los estudios poblacionales muestran que hasta 15% de los individuos presentan pirosis al menos una vez a la semana, y que alrededor de 7% la sufren diariamente. Los síntomas son producidos por el reflujo de ácido gástrico y otros contenidos del estómago hacia el esófago a causa de la incompetencia de las barreras de la unión gastroesofágica.

## FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos antirreflujo normales son LES, diafragma crural y localización anatómica de la unión gastroesofágica por debajo del hiato diafragmático. El reflujo sólo ocurre cuando se pierde el gradiente de presión entre el LES y el estómago por descenso transitorio o sostenido de la presión del LES. La hipotensión sostenida del LES se debe a debilidad muscular, con frecuencia sin causa evidente. Las causas secundarias de incompetencia del LES son enfermedades del tipo de la esclerodermia, miopatía asociada aseudoobstrucción crónica intestinal, embarazo, tabaquismo, fármacos anticolinérgicos, relajantes de la fibra muscular lisa (adrenérgicos beta, aminofilina, nitratos, antagonistas del calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa), destrucción quirúrgica del LES y esofagitis. El incremento de la relajación transitoria del LES (tLES) provocada durante la distensión gástrica se asocia a reflujo gastroesofágico. Un reflejo similar se produce durante el eructo. Además de las situaciones de incompetencia de las barreras, existe más probabilidad de reflujo del contenido gástrico en las siguientes circunstancias: 1) al aumentar el volumen gástrico (después de las comidas, en la obstrucción pilórica o síndrome de estasis gástrica y en los estados de hipersecreción acida), 2) cuando el contenido gástrico está situado cerca de la unión gastroesofágica (por decúbito, inclinación hacia delante o hernia hiatal) y 3) cuando aumenta la presión gástrica (por obesidad, embarazo, ascitis y cinturones u otras prendas muy ceñidos). La incompetencia del músculo crural diafragmático, que rodea el hiato esofágico del diafragma y actúa como un esfínter esofágico inferior externo, también predispone al reflujo gastroesofágico. La obesidad es también un factor de riesgo de reflujo gastroesofágico.

El contacto del esófago con el contenido gástrico que regurgita depende de la cantidad de material que refluye por episodio, la frecuencia de los episodios de reflujo y la rapidez de depuración del esófago por el efecto de la gravedad y las contracciones peristálticas. Cuando las contracciones peristálticas están alteradas, la limpieza del esófago también se altera. El ácido refluido en el esófago es neutralizado por la saliva. De este modo, la alteración de la secreción salival también incrementa el tiempo de exposición del esófago al ácido. Si el material refluido llega hasta el esófago cervical y supera el esfínter superior, puede penetrar en faringe, laringe y tráquea.

La *esofagitis por reflujo* es una complicación del reflujo que ocurre cuando las defensas normales de la mucosa son incapaces de contrarrestar el efecto del daño producido por el ácido, la pepsina o la bilis que refluyen. La *esofagitis leve* se manifiesta como cambios microscópicos de infiltración mucosa por granulocitos o eosinófilos, hiperplasia de la capa basal y alargamiento de las crestas dérmicas. En la enfermedad por reflujo no erosivo (*nonerosive reflux disease, NERD*), la imagen endoscópica puede ser normal o incluir eritema leve. En la imagen endoscópica de la *esofagitis erosiva* se advierte daño manifiesto de la mucosa, enrojecimiento, friabilidad, hemorragia, úlceras lineales superficiales y exudados en dicha capa. El estudio histológico indica infiltrados de polimorfonucleares, así como tejidos de granulación. La *estenosis péptica* es consecuencia de la fibrosis y produce constricción de la luz esofágica. Estas estenosis se presentan en alrededor de 10% de los pacientes con esofagitis por reflujo no tratada. Las pequeñas, debidas a reflujo espontáneo, suelen hallarse en el tercio distal, cerca de la unión escamocilíndrica, y miden de 1 a 3 cm de longitud (fig. 286-2, panel 6). Las grandes y tubulares se producen por vómito persistente o intubación nasogástrica prolongada. La esofagitis erosiva puede causar sangrado y cicatrizar mediante metapla-

sia intestinal (*esofago de Barrett*), lo que constituye un factor de riesgo de adenocarcinoma.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pirosis y la regurgitación de material amargo hacia la cavidad oral son los síntomas característicos del reflujo gastroesofágico. La pirosis es desencadenada por el contacto del material que refluye con la mucosa esofágica sensibilizada o ulcerada. En algunos pacientes se presenta un dolor torácico anginoide o atípico. La disfagia persistente sugiere la aparición de una estenosis péptica. La mayoría de los pacientes con estenosis péptica tienen un antecedente de varios años de pirosis que antecede a la disfagia. Sin embargo, en un tercio de los pacientes, la disfagia es el síntoma de presentación. La disfagia de evolución rápida y el adelgazamiento indican la aparición de adenocarcinoma en el esófago de Barrett. La hemorragia se presenta a consecuencia de las erosiones de la mucosa o de una úlcera de Barrett. Muchos pacientes con reflujo gastroesofágico permanecen asintomáticos, en tanto que muchos enfermos sintomáticos se autotratán y no buscan ayuda médica hasta que tienen síntomas graves o complicaciones.

Las manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico se deben a reflujo del contenido gástrico hacia la faringe, la laringe, el árbol traqueobronquial, la nariz y la boca. Puede ocasionar tos crónica, faringitis y laringitis. Se presenta disfonía matutina. La broncoaspiración pulmonar recidivante ocasiona o agrava bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, neumopatía obstructiva crónica o neumonía. La sinusitis crónica y la caries dental también se han atribuido al reflujo gastroesofágico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en muchos casos únicamente con los antecedentes. Una prueba terapéutica con un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol, en dosis de 40 mg cada 12 h durante una semana, apoya el diagnóstico de reflujo gastroesofágico.

Los estudios diagnósticos están indicados en pacientes con síntomas persistentes o que presentan síntomas mientras reciben tratamiento, o en aquellos con complicaciones. El enfoque diagnóstico en el reflujo gastroesofágico se divide en tres categorías: 1) documentación de la lesión de la mucosa, 2) documentación y cuantificación del reflujo y 3) definición de la fisiopatología.

La lesión de la mucosa se documenta mediante el empleo del trago de bario, esofagoscopia y biopsia de la mucosa. El trago de bario no suele ser normal pero revela una úlcera o una estenosis. Una estenosis péptica en la parte alta del esófago, una úlcera profunda o un adenocarcinoma, sugieren esófago de Barrett. La esofagoscopia revela la presencia de erosiones, úlceras, estenosis pépticas o metaplasia de Barrett con o sin úlcera, estenosis péptica o adenocarcinoma. Se están investigando diversas técnicas de imágenes *in vivo* que facilitan la identificación de la mucosa de Barrett, la displasia o el carcinoma durante la endoscopia. La esofagoscopia no es diagnóstica del reflujo gastroesofágico; es normal en el reflujo no erosivo (NERD), el cual constituye un tercio a una mitad de todos los casos de reflujo gastroesofágico. Las biopsias de mucosa y la prueba de Bernstein son de utilidad en el diagnóstico de reflujo no erosivo. Las biopsias de mucosa muestran los primeros cambios de la esofagitis, que incluyen dilatación de espacios intracelulares. Las biopsias de mucosa se llevan a cabo por lo menos a 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, ya que los cambios en la mucosa esofágica que produce la esofagitis crónica son muy frecuentes en la parte más distal del esófago en individuos por lo demás normales. La prueba de Bernstein implica la infusión de soluciones de cloruro de hidrógeno a 0.1 N solución salina normal en el esófago. En los pacientes con esofagitis sintomática, la infusión de ácido, pero no de solución salina, reproduce los síntomas de pirosis. La infusión de ácido en los individuos normales por lo general no provoca síntomas. Las manifestaciones supraesofágicas se documentan mediante el examen otolaringológico y pulmonar cuidadoso.

La documentación y la cuantificación del reflujo, cuando es necesario, se pueden realizar mediante el registro ambulatorio del pH esofágico por un lapso prolongado (24 a 48 h). El registro prolongado del pH se lleva a cabo utilizando una cápsula sensible al pH (BRAVO) la cual se ancla en la mucosa esofágica a través de un endoscopio, en vez de la sonda de pH tradicionalmente colocada por vía nasal. Para la evaluación del reflujo faríngeo, es útil un sistema de registro simultáneo en el sitio faríngeo o esofágico. Los registros de pH son útiles únicamente para evaluar el reflujo de ácido. La esofagitis endoscópica no se correlaciona con el reflujo gastroesofágico. Es necesario documentar el reflujo sólo cuando no está clara la intervención del reflujo en el complejo sintomático, sobre todo para valorar los síntomas supraesofágicos, en casos de reflujo no erosivo, y en casos de dolor torácico no cardiaco. El reflujo de contenido no ácido puede ser la causa de síntomas de regurgitación

y manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico. El reflujo del contenido no ácido puede documentarse mediante el empleo de una prueba de impedancia.

La determinación de los factores fisiopatológicos en el reflujo gastroesofágico a veces es necesaria para tomar las decisiones terapéuticas como el tratamiento quirúrgico antirreflujo. Los estudios de la motilidad esofágica proporcionan información cuantitativa de utilidad sobre la competencia del esfínter esofágico inferior y sobre la función motora esofágica. La determinación de tLESR como causa de reflujo gastroesofágico requiere estudios que por lo general no están disponibles en el laboratorio clínico.

## REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Los objetivos del tratamiento radican en brindar alivio sintomático, curar la esofagitis erosiva y prevenir las complicaciones. El tratamiento de los casos leves incluye reducción de peso, dormir con la cabecera de la cama elevada 10 a 12 cm, con bloques, y eliminar los factores que aumentan la presión abdominal. Los pacientes no deben fumar y habrán de evitar la ingestión de alimentos grasos, café, chocolate, alcohol, menta, jugo de naranja y determinados medicamentos (como los anticolinérgicos, bloqueadores de los canales del calcio y otros relajantes del músculo liso). También habrán de evitar la ingestión de gran cantidad de líquidos con las comidas. El cambio en el estilo de vida y los agentes antisecretores de venta libre son adecuados. Los bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> (cimetidina, 300 mg cada 6 h; ranitidina, 150 mg cada 12 h; famotidina, 20 mg cada 12 h; nizatidina, 150 mg cada 12 h) son eficaces para el alivio de los síntomas. Los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces y se utilizan con más frecuencia.

Los inhibidores de la bomba de protones son comparativamente eficaces: omeprazol (20 mg/día), lansoprazol (30 mg/día), pantoprazol (40 mg/día), esomeprazol (40 mg/día) o rabeprazol (20 mg/día) durante ocho semanas, cicatrizan la esofagitis erosiva en hasta 90% de los pacientes. El inhibidor de la bomba de protones se tomará 30 min antes del desayuno. Los pacientes resistentes pueden duplicar la dosis. Puesto que el reflujo gastroesofágico es una enfermedad crónica, a menudo se requiere tratamiento de mantenimiento a largo plazo, y los síntomas recurren en hasta 80% de los enfermos al cabo de un año si se suspende el tratamiento. Los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces para prevenir las recidivas. Los efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones por lo general son mínimos. Sin embargo, la supresión intensiva del ácido ocasiona hipergastrinemia pero no aumenta el riesgo de tumores carcinoides o de gastrinomas. La absorción de vitamina B<sub>12</sub> y de calcio puede verse alterada por el tratamiento. Los pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones por períodos prolongados tienen una mayor frecuencia de fracturas de la cadera. Es importante tratar en forma semejante a los individuos con esófago de Barrett y esofagitis concomitante; sin embargo, la supresión de ácido no permite la resolución de la metaplasia de Barrett ni evita el cáncer. Las personas que también tienen estenosis péptica son tratadas con dilatadores para aliviar la disfagia, y en ellos se emprenderá tratamiento vigoroso contra el reflujo. Se practicará esofagoscopia en todo sujeto en quien se sospechen complicaciones como hemorragia, estenosis o cáncer.

Las operaciones antirreflujo, en las cuales el fondo gástrico se envuelve alrededor de la parte distal del esófago (funduplicación) crean una barrera antirreflujo. La eficacia de la barrera antirreflujo depende del tipo de procedimiento y la experiencia de quien lo realiza. La funduplicación abierta en su mayor parte ha sido reemplazada por la funduplicación laparoscópica y los procedimientos antirreflujo endoscópicos se están poniendo a prueba en muchas partes. Los procedimientos antirreflujo laparoscópicos o endoscópicos no deben considerarse como alternativas en pacientes jóvenes que requieren a largo plazo dosis altas de inhibidores de la bomba de protones. Los sujetos en quienes es adecuada la funduplicación son aquellos que tienen reflujo gastroesofágico típico con respuestas satisfactorias al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones y en quienes los estudios de la motilidad muestran presiones deficientes del esfínter esofágico inferior pero contracciones peristálticas normales en el cuerpo del esófago.

El reflujo gastroesofágico sintomático con reflujo escaso o nulo de ácido o alcalino (bilis) también se considera una indicación adecuada para las operaciones antirreflujo. El tratamiento no quirúrgico de la esofagitis alcalina incluye medidas antirreflujo generales y neutralización de las sales biliares con colestiramina, hidróxido de aluminio o sucralfato. Este último es muy útil en esos casos y también sirve de protector de la mucosa.

## ESÓFAGO DE BARRETT

La metaplasia del epitelio escamoso a epitelio cilíndrico (esófago de Barrett) es una complicación de la esofagitis por reflujo grave y constituye un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago (cap. 87). El epitelio cilíndrico metaplásico se desarrolla durante el proceso de cicatrización de la esofagitis erosiva con reflujo sostenido de ácido, porque es más resistente a la lesión

inducida por el ácido y la pepsina que el epitelio escamoso. El epitelio metaplásico es un mosaico de diferentes tipos de epitelios, los cuales incluyen células caliciformes y células cilíndricas, que tienen características de las células tanto secretoras como de las que intervienen en la absorción. El encontrar una metaplasia intestinal con células caliciformes en el esófago es diagnóstico de esófago de Barrett; se considera que este tipo de mucosa conlleva riesgo de cáncer. El esófago de Barrett se divide arbitrariamente en un segmento largo (>2 a 3 cm) y segmento corto (<2 a 3 cm); la afección de segmentos largos se diagnostica en casi 1.5% y la de segmentos cortos en 10 a 15% de los pacientes con reflujo gastroesofágico.

La tasa de desarrollo de cáncer es de 0.5% por año en la afección de segmento largo, un incremento en el riesgo de 30 a 125 tantos en comparación con la población general. El esófago de Barrett de segmento corto también evoluciona al cáncer, pero en estos casos no está claro el riesgo efectivo.

La metaplasia intestinal de Barrett avanza al adenocarcinoma a través de etapas displásicas, que incluyen displasia de baja gradación (*low-grade dysplasia*, LGD) y displasia de alta gradación (*high-grade dysplasia*, HGD). La secuencia de la evolución de la enfermedad es variable e inconstante. El error de muestreo es un problema importante para vigilar la evolución de la enfermedad mediante biopsias de la mucosa. Por tanto, se están desarrollando métodos ópticos para reconocer la displasia durante la endoscopia (espectroscopía con fluorescencia inducida por láser, tomografía de coherencia óptica). Asimismo, se está llevando a cabo una búsqueda intensiva de marcadores moleculares de la evolución neoplásica.

El esófago de Barrett también desencadena úlcera péptica crónica del esófago con estenosis altas (mesoesofágicas) y largas. El esófago de Barrett es más común en varones blancos obesos; su frecuencia aumenta con la edad. No se ha documentado la utilidad de la detección sistemática de la población mediante endoscopia para detectar esófago de Barrett. Sin embargo, en los pacientes con reflujo gastroesofágico persistente a los 50 años de edad se recomienda esofagoscopia una vez, sobre todo en los varones de raza blanca. Más de 90% de los enfermos con adenocarcinoma esofágico son diagnosticados durante su consulta médica inicial. Cuando se identifique por primera vez el esófago de Barrett, no se escatimará esfuerzo alguno por descartar la presentación de displasia o carcinoma concomitantes. Este esfuerzo requiere un estudio endoscópico de seguimiento tras el tratamiento intensivo de esofagitis, con múltiples biopsias de la mucosa esofágica.

La frecuencia de las endoscopias de vigilancia en pacientes con esófago de Barrett documentado depende de los datos endoscópicos iniciales. La displasia de gran malignidad suele asociarse a carcinoma concomitante y evoluciona al cáncer en casi 20% de los casos. En la actualidad, a los pacientes con displasia de gran malignidad se les trata con esofagectomía, resección endoscópica de mucosa o tratamiento fotodinámico con HGD. En todos los pacientes con displasia de gran malignidad se recomienda un seguimiento endoscópico estrecho (cada tres meses). En la displasia de escasa malignidad se recomienda la endoscopia de seguimiento a los seis y a los 12 meses en un principio y cada año a partir de entonces, mientras persista la displasia de escasa malignidad. Los pacientes con esófago de Barrett sin displasia deberán someterse a dos exámenes en el primer año y ulteriormente cada tres años. La supresión de ácido y la funduplicación están indicadas cuando también hay esofagitis activa. La metaplasia documentada no experimenta regresión con el tratamiento antisecretor.

## ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

### ESOFAGITIS INFECCIOSA

Esta forma de esofagitis puede ser de origen vírico, bacteriano, micótico o parasitario. En los enfermos con inmunodepresión grave pueden coexistir varios microorganismos.

**Esofagitis vírica.** El virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) de tipo 1 ocasionalmente puede producir esofagitis en sujetos inmunocompetentes, pero tanto el tipo 1 como el 2 pueden afectar a los enfermos inmunodeprimidos (cap. 172). Estos pacientes refieren un comienzo brusco de dolor torácico, odinofagia y disfagia. En casos graves puede haber hemorragia; se han observado fistula traqueoesofágica e impacción de alimentos. A veces se observan manifestaciones generalizadas como náusea, vómito, fiebre, escalofríos y leucocitosis leve. Las vesículas herpéticas en nariz y labios aportan una pista que orienta el diagnóstico. No es adecuado el estudio con papilla de bario para detectar lesiones tempranas ni diferenciar en forma fiable entre la infección por HSV y otros tipos de infecciones. En la endoscopia se observan vesículas y úlceras superficiales pequeñas circunscritas en "sacabocado" (como cráter de volcán) con exudado fibrinoso o sin él. En etapas ulteriores surge esofagitis erosiva difusa con ensanchamiento y coalescencia de las úl-

ceras. En las células de la mucosa de un fragmento de biopsia obtenido en el borde de la úlcera o de una extensión citológica se observa degeneración con células globosas, cambios en vidrio esmerilado en núcleos con inclusiones intranucleares eosinófilas (tipo A de Cowdry) y formación de células gigantes en las tinciones ordinarias. La presencia de HSV en cultivos se torna positiva en término de días y es útil en el diagnóstico y para identificar cepas resistentes al aciclovir. Los análisis de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) son más sensibles que los cultivos víricos. La resolución espontánea puede ocurrir en una a dos semanas. El aciclovir (400 mg PO cinco veces por día durante 14 a 21 días) causa la resolución rápida de los síntomas. El valaciclovir (1 g PO cada 8 h durante siete días) es más cómodo y conlleva más posibilidades de que el paciente cumpla con el tratamiento. En los enfermos con odinofagia intensa se utiliza aciclovir intravenoso, 5 mg/kg cada 8 h durante siete a 14 días. Los síntomas suelen resolverse en una semana, pero las ulceraciones grandes tardan más en cicatrizar. Se utiliza foscarnet (90 mg/kg IV cada 12 h durante dos a cuatro semanas) si ocurre resistencia al aciclovir. El famaciclovir oral se considera en los pacientes que pueden deglutir.

El virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) (cap. 173) a veces produce esofagitis en los niños con varicela o los adultos con herpes zoster. Un VZV esofágico puede ser la causa de infección diseminada en ausencia de afección cutánea. En el paciente inmunodeprimido, la esofagitis por VZV suele causar vesículas y úlceras confluentes que por lo común se resuelven de manera espontánea, pero en los casos graves puede provocar esofagitis necrosante. En el estudio histológico habitual de las biopsias de la mucosa o en los frotis citológicos es difícil distinguir este virus del HSV, pero la diferenciación puede lograrse por inmunohistoquímica o cultivo del tejido. El aciclovir y el valaciclovir disminuyen la duración de los síntomas y se pueden utilizar en combinación con glucocorticoides.

Las infecciones por *citomegalovirus* (CMV) (cap. 175) sólo ocurren en sujetos inmunodeprimidos. En general, el CMV se activa a partir de una infección latente, o puede adquirirse a través de la transfusión de hemoderivados. Las lesiones suelen verse inicialmente como úlceras serpiginosas en una mucosa por lo demás normal; luego confluyen para formar úlceras gigantes, especialmente en la parte distal del esófago. El cuadro inicial incluye odinofagia, dolor retroesternal persistente y focal, náusea y vómito, y hematemesis. Para el diagnóstico se necesita la práctica de endoscopia y obtención de muestras de la base de la úlcera para biopsia. No es útil el material de la mucosa obtenido por "hisopo" o aplicador. En el estudio histológico ordinario se observan inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas pequeñas en grandes fibroblastos y células endoteliales. En el diagnóstico temprano son útiles el estudio inmunohistológico con anticuerpos monoclonales contra CMV y la hibridación *in situ*. El fármaco más indicado es el ganciclovir, a razón de 5 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa. El valganciclovir (900 mg dos veces al día) es la presentación ingerible del ganciclovir. En casos rebeldes se usa foscarnet (90 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa). La terapia se continúa hasta que la lesión sana, lo cual puede requerir del transcurso de tres a seis semanas.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 182) puede asociarse a un síndrome de evolución limitada caracterizado por ulceración esofágica aguda asociada a úlceras bucales y a una erupción maculopapulosa cutánea, que aparece coincidiendo con la seroconversión al VIH. Algunos pacientes con enfermedad avanzada presentan úlceras esofágicas profundas y persistentes, que requieren tratamiento con corticoesteroides por vía oral o talidomida. Algunas úlceras responden a las inyecciones locales de esteroides.

**Esofagitis bacteriana y micótica.** La *esofagitis bacteriana* es rara, pero se han descrito casos de infección por *Lactobacillus* y estreptococos hemolíticos beta en pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes con cáncer o granulocitopenia intensa, la esofagitis bacteriana puede pasar inadvertida, dado que a menudo se asocia a otros microorganismos, entre ellos virus y hongos. En los pacientes con SIDA, la infección por *Cryptosporidium* o *Pneumocystis carinii* puede producir una inflamación inespecífica, y *Mycobacterium tuberculosis* puede ocasionar ulceraciones profundas en el esófago distal. Muy raras veces otros tipos de hongos causan esofagitis.

#### ESOFAGITIS POR CANDIDA

Muchas especies de *Candida* que son comensales normales de la garganta se hacen patógenas y causan esofagitis en los estados de inmunodeficiencia. En ocasiones, la infección ocurre en ausencia de cualquier factor predisponente. Los pacientes pueden estar asintomáticos o sufrir odinofagia y disfagia; puede o no haber candidosis bucal u otros signos de candidosis mucocutánea. En otras ocasiones, la esofagitis por *Candida* se acompaña de complicaciones como

hemorragia, perforación o estenosis, o las debidas a una invasión general. El tránsito de bario puede ser normal u observarse múltiples defectos de relleno de distinto tamaño (fig. 286-2, panel 4); algunos defectos grandes y nodulares recuerdan racimos de uvas. En la endoscopia se aprecian múltiples placas pequeñas blancas-amarillentas, ligeramente elevadas, rodeadas de eritema en las formas más leves y, en las más graves, placas lineales y nodulares confluentes. El diagnóstico depende de la demostración de hifas o levaduras en los frotis o en el exudado teñido con ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de Giemsa. El examen histológico suele ser negativo. Los cultivos no son útiles para el diagnóstico, pero en ellos se define la especie y la sensibilidad de la levadura a fármacos; la más común es *Candida albicans* (cap. 196). El fármaco preferido es el fluconazol oral por siete a 14 días (200 mg el primer día seguido de 100 mg/día). Los sujetos insensibles a dicho tratamiento suelen mejorar con el itraconazol. Los pacientes que no responden bien o que no pueden deglutar medicamentos se pueden tratar con una equinocandina intravenosa como la caspofungina (50 mg/día durante siete a 21 días). En casos graves se utiliza una infusión intravenosa de anfotericina B (10 a 15 mg IV durante 6 h al día hasta una dosis total de 300 a 500 mg).

#### OTROS TIPOS DE ESOFAGITIS

**Esofagitis eosinofílica.** La esofagitis eosinofílica se caracteriza por inflamación eosinofílica y fibrosis de la submucosa. La quimiocina eosinofílica eotaxina-3 interviene en la patogenia de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico, la esofagitis eosinofílica es más frecuente en los niños y en los varones. Los síntomas de presentación varían con la edad. Los niños más pequeños presentan incapacidad para medrar y se rehusan a deglutir. En los niños de mayor edad aparecen regurgitación, vómito y dolor. Los adolescentes por lo general presentan pirosis y disfagia. Los adultos suelen presentar disfagia intermitente e impacción de alimento. En casi la mitad de los pacientes se encuentra un antecedente de enfermedades alérgicas o de eosinofilia periférica leve. La esofagografía con bario muestra un esófago de calibre pequeño, estenosis aislada del esófago o anillos esofágicos individuales o múltiples. La esofagoscopia revelará una o más fisuras longitudinales, anillos concéntricos constantes o transitorios, estenosis proximales y puntilejo blanco circunscrito (abscesos). La ecografía endoscópica demuestra engrosamiento de la pared esofágica. El diagnóstico diferencial incluye esofagitis por reflujo, gastroenteritis eosinofílica y anillos y estenosis del esófago. El diagnóstico se confirma mediante biopsias de la mucosa esofágica que muestran incremento en los eosinófilos (>15) por campo de alta resolución o microabscesos eosinofílicos. El tratamiento consiste en un esquema de 12 semanas de propionato de fluticasona degluti (440 µg cada 12 h) utilizando un inhalador de dosis calibrada. También se utiliza prednisona por vía oral. El régimen dietético implica la identificación del alimento nocivo y su eliminación de la dieta o una prueba de dieta elemental durante cuatro semanas. La impacción de alimento requiere desalojamiento endoscópico. Se llevará a cabo la dilatación esofágica con gran cuidado debido a una elevada tasa de perforación esofágica en estos casos. El anticuerpo a interleucina 5 constituye un tratamiento eficaz que ha estado surgiendo en los ensayos clínicos.

La *esofagitis por radiación* es frecuente durante la radioterapia de los cánceres torácicos. Su frecuencia y su gravedad aumentan con la dosis de radiación recibida, y pueden aumentar también con el empleo de radiosensibilizantes como doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino. La disfagia y la odinofagia pueden durar semanas o meses después de interrumpir el tratamiento. La mucosa esofágica se hace eritematosa, edematosas y friable; se forman erosiones superficiales que confluyen para originar úlceras superficiales más grandes. Puede aparecer fibrosis en la submucosa y cambios degenerativos en vasos sanguíneos, músculos y neuronas mielíticas, lo mismo que estenosis esofágica. El tratamiento tiene por objeto aliviar el dolor con lidocaína viscosa durante la fase aguda; el tratamiento con indometacina reduce la lesión por la radiación. Es necesario dilatar la estenosis esofágica.

La *esofagitis cáustica* se produce por ingestión de productos corrosivos, como ácidos y bases fuertes. En los casos graves, la corrosión puede llegar a la perforación esofágica, con hemorragia y muerte. No se ha demostrado la utilidad de los glucocorticoides en la esofagitis cáustica aguda. La cicatrización suele ir acompañada de formación de estenosis, que habitualmente son largas y rígidas (fig. 286-2, panel 5) y requieren el uso de dilatadores con guía de alambre.

La *esofagitis por comprimidos* se asocia a la ingestión de ciertos tipos de píldoras. En más de la mitad de los casos la causa son antibióticos como doxiciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, penicilina y clindamicina. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetilsalicílico, la indometacina e ibuprofén también pueden producir lesiones. Otras píldoras prescritas

con frecuencia que pueden provocar lesiones esofágicas son las de cloruro potásico, sulfato o succinato ferroso, quinidina, alprenolol, teofilina, ácido ascórbico y bromuro de pinaverio. Las causas más comunes son los bisfosfonatos, en particular alendronato y pamidronato. La esofagitis por comprimidos se evita al no consumir los fármacos implicados, o haciendo que el paciente los ingiera en posición erecta y que los arrastre al interior del esófago con volúmenes abundantes de líquidos.

La *escleroterapia* de las várices esofágicas sangrantes suele producir dolor torácico retroesternal transitorio y disfagia; a veces causa úlceras, estenosis, hematoma o perforación. Las bandas empleadas para suturar las várices ocasionan las mismas complicaciones, aunque con menos frecuencia. La esofagitis de las enfermedades mucocutáneas o generales suele asociarse a formación de ampollas o vesículas, descamación epitelial y estenosis esofágicas que pueden ser finas y membranosas o densas y fibrosas. El pénfigo vulgar y el pénfigoide ampolloso causan, respectivamente, ampollas intraepiteliales y subepiteliales que pueden diferenciarse mediante técnicas inmunohistoquímicas; ambos se caracterizan por desprendimiento del epitelio o formación de moldes esofágicos. El tratamiento con corticosteroides suele ser eficaz. El pénfigoide cicatrizal, el síndrome de Stevens-Johnson y la epidermolisis ampollosa tóxica pueden producir lesiones esofágicas ampollosas y estenosis que exigen dilatación suave. La enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) ocurre en pacientes que han recibido aloinjerto de médula ósea o trasplante de sangre de cordón umbilical. Si afectan al esófago, son síntomas comunes la disfagia y la odinofagia. Los datos radiológicos consisten en anillos esofágicos en la parte media y superior del esófago y membranas y estenosis. Pueden verse úlceras esofágicas. El síndrome de Behcet y la gastroenteritis eosinófila pueden afectar el esófago y a veces responden al tratamiento con glucocorticoides. El liquen plano erosivo puede afectar también el esófago. La enfermedad de Crohn a veces produce estenosis inflamatorias, fisuras, pólipos filiformes y fistulas en el esófago.

## OTRAS ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

### OIVERTÍCULOS

Los divertículos son fondos de saco que penetran en la pared del esófago. El *divertículo de Zenker* se debe a la debilidad natural de la pared hipofaríngea posterior (triángulo de Killian) y puede ocasionar halitosis y regurgitación de saliva y partículas de alimento consumidos varios días antes. Cuando estos divertículos se llenan de comida y se dilatan, pueden comprimir el esófago y producir disfagia u obstrucción completa. La intubación nasogástrica y la endoscopia deben realizarse con sumo cuidado en estos pacientes, dado que ambas llegan a perforar el divertículo. Los *divertículos del tercio medio* pueden deberse a tracción de adherencias antiguas o a propulsión secundaria a alteraciones motoras del órgano. Los *divertículos epífrénicos* a veces se asocian a acalasia. Los divertículos pequeños o medianos, los del tercio medio y los epífrénicos suelen ser asintomáticos. La *diverticulosis intramural difusa del esófago* se debe a la dilatación de las glándulas esofágicas profundas y puede desembocar en candidosis crónica o estenosis alta. Estos pacientes sufren a menudo disfagia. Los divertículos de Zenker sintomáticos se tratan con miotomía cricofaríngea, con o sin diverticulectomía. Los que son muy grandes y molestos se extirpan quirúrgicamente. Los divertículos relacionados con el espasmo esofágico difuso o la acalasia se tratan mediante miotomía distal. Las estenosis que acompañan a la diverticulosis intramural difusa se tratan mediante dilatadores de caucho.

### MEMBRANAS Y ANILLOS

Las constricciones membranosas del esófago suelen ser congénitas o de origen inflamatorio. Se encuentran membranas hipofaríngeas asintomáticas en <10% de los sujetos normales. Cuando son concéntricas, producen disfagia intermitente a los sólidos. Las membranas hipofaríngeas sintomáticas con anemia ferropénica en mujeres de mediana edad constituyen el *síndrome de Plummer-Vinson*, de importancia clínica incierta. Las membranas del tercio medio son raras. A menudo son de carácter inflamatorio y pueden presentarse en trastornos mucocutáneos, enfermedad de injerto contra hospedador y esofagitis eosinóflica. Los múltiples anillos de la mucosa (esófago de felino) son características de la esofagitis eosinóflica.

El *anillo mucoso esofágico inferior* (anillo de Schatzki) es una constricción fina, de aspecto membranoso, situada en la unión escamocilíndrica de la mucosa, en el borde del esfínter esofágico inferior o cerca de él (fig. 286-2, panel 7). Puede deberse a reflujo gastroesofágico o ser de origen congénito. Invariabilmente produce disfagia cuando el diámetro de la luz es menor de 1.3 cm. La disfagia para los sólidos es el único síntoma y por lo general es episódica. Un anillo esofágico inferior es una de las causas comunes de disfagia. Puede

haber anillos asintomáticos en aproximadamente 10% de los individuos normales. Los anillos y las membranas que son sintomáticos se tratan fácilmente mediante dilatación.

El *anillo muscular esofágico inferior* (anillo contráctil) está situado proximal a la localización de los anillos mucosos y podría ser una anomalía de la parte más alta del esfínter esofágico inferior. Estos anillos se caracterizan por cambiar de tamaño y forma de un momento a otro. También pueden producir disfagia y deben diferenciarse de las estenosis pépticas, la acalasia y el anillo mucoso inferior. Los anillos musculares no responden bien a la dilatación.

### HERNIA HIATAL

La *hernia hiatal* es el paso de una parte del estómago hacia la cavidad torácica a través del hiato esofágico del diafragma. La *hernia por deslizamiento* es aquella en la que la unión gastroesofágica y el fondo gástrico se deslizan hacia arriba; se debe a debilidad de los ligamentos situados entre la unión gastroesofágica y el diafragma, a contracción longitudinal del esófago o a aumento de la presión intraabdominal. Las pequeñas hernias de este tipo son fáciles de ver en la exploración con bario, si se hace aumentar la presión del abdomen. Su incidencia se eleva con la edad; en el sexto decenio de la vida su prevalencia oscila en torno a 60%. Es poco probable que estas hernias, por sí mismas, produzcan síntomas clínicos, pero pueden contribuir al desarrollo de esofagitis por reflujo. La *hernia paraesofágica* es aquella en la que la unión gastroesofágica permanece en su posición normal mientras que una parte del estómago se hernia por detrás de ella a través del hiato esofágico. Una hernia paraesofágica o una mixta paraesofágica y por deslizamiento puede incarcerarse y estrangularse, originando un cuadro de dolor torácico agudo, disfagia y masa mediastínica que exige tratamiento quirúrgico rápido. Una bolsa gástrica herniada puede causar disfagia y ser la localización de gastritis y ulceración, con pérdida crónica de sangre. Las hernias paraesofágicas grandes deben ser operadas.

### TRAUMATISMOS MECÁNICOS

La *rotura esofágica* puede deberse a: 1) lesión yatrógena por instrumentación o traumatismo externo; 2) vómito o náusea violentos con aumento de la presión intraesofágica (también denominada *rotura espontánea o síndrome de Boerhaave*), o 3) enfermedades del esófago, como esofagitis cáustica, úlcera esofágica o cáncer. El lugar de la perforación es variable y depende de la causa. La perforación instrumental suele producirse en la faringe o en el tercio inferior, a menudo inmediatamente por encima del diafragma y en la pared posterolateral. Produce un intenso dolor retroesternal que empeora al tragar o respirar. El aire penetra en el mediastino y se extiende a las estructuras vecinas, causando enfisema subcutáneo palpable en el cuello, crepitación mediastínica a la auscultación y neumotorax. Con el tiempo ocurrirá infección secundaria y, a menudo, un absceso mediastínico. La perforación esofágica asociada al vómito suele introducir restos de contenido gástrico en el mediastino y causar graves lesiones mediastínicas. Por el contrario, la perforación instrumental puede ser clínicamente leve y evolucionar sin complicaciones graves. La rotura espontánea del esófago tiende a parecer infarto de miocardio, pancreatitis o perforación de viscosa hueca abdominal; el dolor torácico suele ser leve, especialmente en los ancianos, y el enfisema mediastínico con frecuencia es tardío. La radiografía de tórax revela alteraciones en la inmensa mayoría de los pacientes, aunque la tomografía computadoraizada (CT) del tórax es más sensible para la detección de aire mediastínico. El líquido de los derrames pleurales puede tener un gran contenido de amilasa (salival). El diagnóstico se confirma con la deglución de material de contraste radioopaco. Inicialmente se administra Gastrografín y, si no se observa goteo, se puede administrar una pequeña cantidad de bario diluido para confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en aspiración esofágica y gástrica, así como administración de antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. El drenaje quirúrgico y la reparación de la laceración deben ser lo más precoces posible. En los pacientes con un carcinoma terminal esta reparación puede no ser factible. El grapado endoscópico o la colocación de una endoprótesis están indicados en algunos casos. Los pacientes con perforaciones menores por instrumentos se pueden tratar en forma conservadora. El daño corrosivo extenso requiere derivación del esófago y resección de la porción lesionada.

**Desgarro mucoso (síndrome de Mallory-Weiss).** Éste se debe en general a vómito, eructos y tos enérgica; suele afectar la mucosa gástrica vecina a la unión escamocilíndrica. Los pacientes presentan hemorragia digestiva alta que puede ser intensa. En la mayoría de los pacientes la hemorragia termina

espontáneamente; la hemorragia continua puede responder al tratamiento con vasopresina o a la embolización angiográfica. Rara vez es necesaria la cirugía.

**Hematoma intramural.** Las lesiones inducidas por vómito, en especial en pacientes con trastornos hemorrágicos, pueden causar hemorragias situadas entre la mucosa y la capa muscular del esófago. El cuadro se manifiesta por una disfagia de comienzo brusco. El diagnóstico se hace mediante estudio con bario y tomografía computadoraizada. Suele resolverse espontáneamente.

#### CUERPOS EXTRAÑOS E IMPACCIÓN DE ALIMENTO

Los cuerpos extraños se alojan en el esófago cervical en un sitio justo distal al esfínter esofágico superior, cerca del arco aórtico, o por arriba del esfínter esofágico inferior. Por lo general requieren resección endoscópica. La impacción de alimento puede presentarse cuando la luz del esófago se reduce a causa de estenosis, carcinoma, anillo esofágico inferior o esofagitis eosinofílica. La impacción aguda produce imposibilidad completa para deglutar y dolor torácico intenso. El alimento impactado se desaloja por vía endoscópica. El empleo de un ablandador de carne para facilitar el paso de un bolo de carne no es recomendable por la posible perforación esofágica y neumonía por broncoaspiración. A veces se intenta la administración de glucagon (1.0 mg IV) antes del desalojo endoscópico. Es necesaria la dilatación esofágica para evitar la recidiva. En la esofagitis eosinofílica, la dilatación esofágica habrá de realizarse con precaución debido al riesgo elevado de perforación.

#### LECTURAS ADICIONALES

- FORD CN: Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 28:1534, 2005
- HIRANO I: Pathophysiology of achalasia and diffuse esophageal spasm. GI Motility Online, <http://www.nature.com/gimo/contents/ptl/full/gimo22.html>, 2006
- LOGEMANN JA: Medical and rehabilitative therapy of oral, pharyngeal motor disorders. GI Motility Online, <http://www.nature.com/gimo/contents/ptl/full/gimo50.html>, 2006
- LOWE RC: Medical management of gastroesophageal reflux disease. GI Motility Online, <http://www.nature.com/gimo/contents/ptl/full/gimo54.html>, 2006
- NURKO S, FURUTA GT: Eosinophilic esophagitis. GI Motility Online, <http://www.nature.com/gimo/contents/ptl/full/gimo49.html>, 2006
- PEHLIVANOV N, PASRICHA PI: Medical and endoscopic treatment of achalasia. GI Motility Online, <http://www.nature.com/gimo/contents/ptl/full/gimo52.html>, 2006
- SPECHLER SJ: Clinical practice: Barretts esophagus. N Engl J Med 346:836, 2002
- SPECHLER SJ et al: Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 102:1301, 2007
- WISE JL, MURRAY JA: Oral, pharyngeal and esophageal motility disorders in systemic diseases Systemic diseases. GI Motility Online, <http://www.nature.com/gimo/contents/ptl/full/gimo40.html>, 2006

## 287 Úlcera péptica y trastornos relacionados

John Del Valle

#### ÚLCERA PÉPTICA

El dolor epigástrico quemante, exacerbado por el ayuno y que mejora con la alimentación, es un complejo síntoma que caracteriza a la úlcera péptica (*peptic ulcer disease, PUD*). Una úlcera se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno, y con frecuencia son de naturaleza crónica. Los trastornos pépticos son muy frecuentes en Estados Unidos, y afectan a unos cuatro millones de individuos (casos nuevos y recaídas) al año. La prevalencia de la úlcera péptica a lo largo de la vida en Estados Unidos es de aproximadamente 12% en varones y 10% en mujeres. Además, se calcula que se producen unas 15 000 muertes al año como consecuencia de una úlcera péptica complicada. El impacto económico de estos procesos es considerable, con un costo estimado para el sistema sanitario de casi 10 000 millones de dólares al año.

#### FISIOLOGÍA GÁSTRICA

A pesar del constante ataque que sufre la mucosa gástrica por múltiples agentes nocivos (ácido, pepsina, ácidos biliares, enzimas pancreáticas, fármacos y bacterias), su integridad es mantenida por un intrincado sistema que proporciona defensa y reparación a la mucosa.

**Anatomía del estómago.** El epitelio que tapiza el estómago está constituido por pliegues que contienen fositas gástricas microscópicas, cada una ramificada a su vez en cuatro o cinco glándulas gástricas formadas por células epiteliales muy especializadas. La composición de las glándulas gástricas varía con su localización anatómica. Las que se encuentran en el cardias comprenden menos de 5% del área glandular gástrica total y contienen células mucosas y endocrinas. El 75% de las glándulas gástricas se encuentran dentro de la mucosa oxíntica y contienen células del cuello mucoso, parietales, principales, endocrinas y enterocromafines (fig. 287-1). Las glándulas pilóricas contienen células mucosas y endocrinas (incluidas las células de gastrina) y se encuentran en el antró.

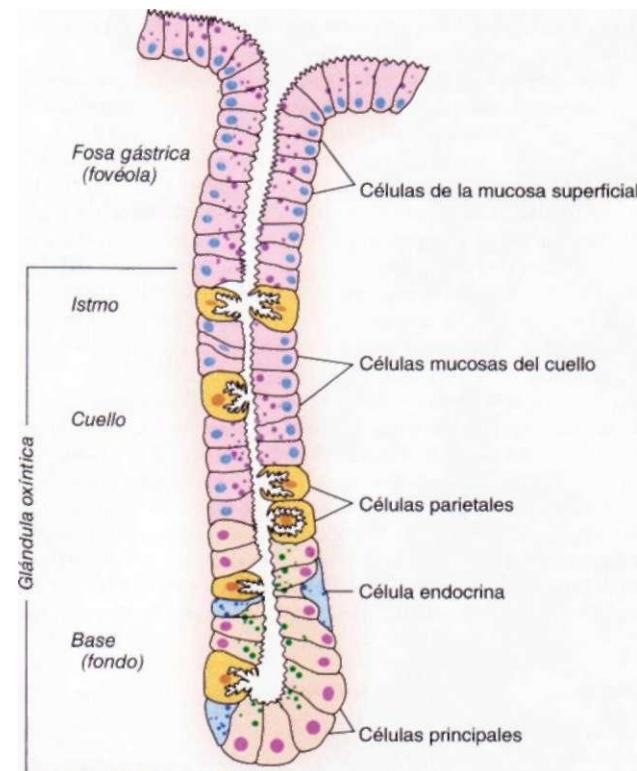
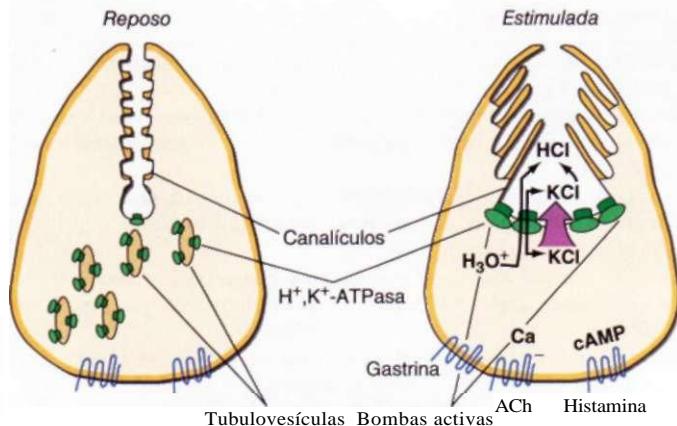


FIGURA 287-1. Representación esquemática de la glándula oxíntica gástrica. (Adaptada de S Ito, RJ Winchester: Cell Biol 16:541, 1963.)

La célula parietal, también conocida como célula oxíntica, se encuentra habitualmente en el cuello o istmo de la glándula oxíntica. La célula parietal en reposo, o no estimulada, presenta prominentes tubulovesículas citoplásicas y canalfeculos intracelulares que contienen cortas microvellosidades situadas a lo largo de su superficie apical (fig. 287-2). La H<sup>-</sup>K<sup>+</sup>-ATPasa se expresa en la membrana tubulovesicular; cuando se estimula la célula, esta membrana, junto con las membranas apicales, se transforma en una densa red de canalículos intracelulares apicales que contienen largas microvellosidades. La secreción



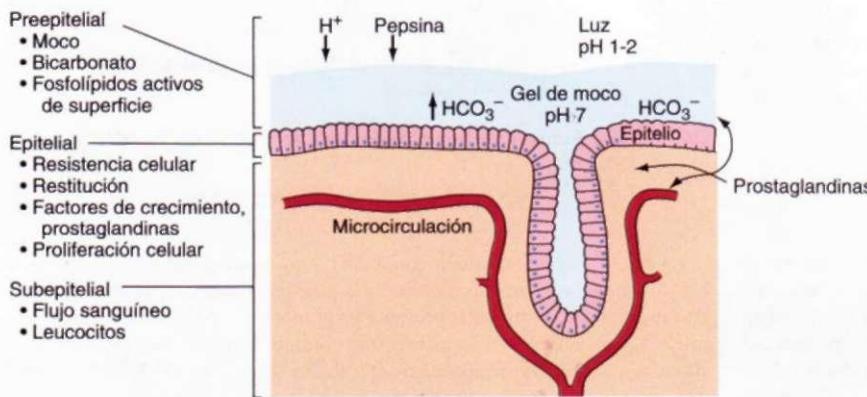
**FIGURA 287-2.** Célula parietal gástrica sometida a transformación después de ser estimulada por un secretagogo. Ach, acetilcolina (*acetylcholine*); cAMP monofosfato de adenosina cíclico. (Adaptada de SJ Hersey, G Sachs: *Physiol Rev* 75: 155, 1995.)

acida, un proceso que requiere un gran consumo de energía, se produce en la superficie de los canaliculos apicales. Numerosas mitocondrias (de 30 a 40% del volumen total de la célula) generan la energía necesaria para la secreción.

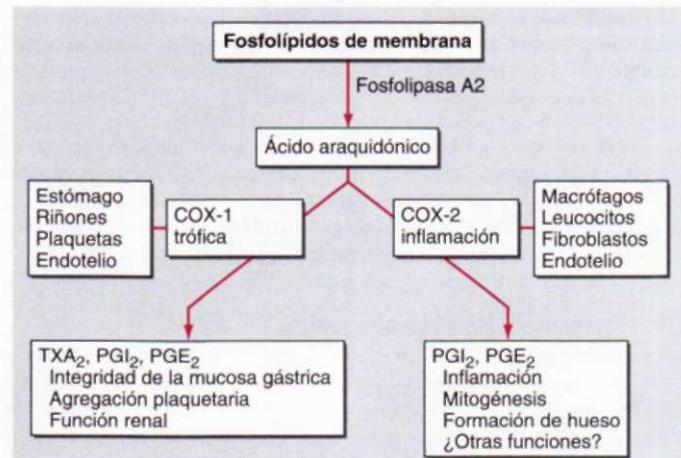
**Defensa de la mucosa gastroduodenal.** El epitelio gástrico está sometido al constante ataque de una serie de factores nocivos endógenos como HCl, pepsinógeno y pepsina y las sales biliares. Además, un flujo constante de sustancias exógenas, como medicamentos, alcohol y bacterias, se encuentran con la mucosa gástrica. Un intrincado sistema biológico de defensa protege la mucosa de lesiones y permite reparar las que se produzcan.

El sistema de defensa de la mucosa se puede visualizar como una barra de tres niveles, compuesta por elementos preepiteliales, epiteliales y subepiteliales (fig. 287-3). La primera línea de defensa es una capa de moco y bicarbonato, que actúa como barrera fílicoquímica contra múltiples moléculas, incluidos los iones hidrógeno. El moco es secretado en forma regular por las células epiteliales de la superficie gastroduodenal. Está formado principalmente por agua (95%) y una mezcla de lípidos y glucoproteínas (mucina). El gel mucoso funciona como una capa de agua tranquila que impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. El bicarbonato, secretado por las células epiteliales de superficie de la mucosa gastroduodenal en el gel mucoso, forma un gradiente de pH que oscila entre 1 y 2 a nivel de la superficie de la luz gástrica, y alcanza 6 a 7 a lo largo de la superficie celular epitelial.

Las células de la superficie epitelial proporcionan la siguiente línea de defensa mediante diversos factores, como la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular y la producción de bicarbonato, y las uniones estrechas intracelulares. Si la barrera preepitelial es superada, las células epiteliales gástricas que bordean el lugar de la lesión pueden migrar para restituir una región dañada (*restitución*). Este proceso tiene lugar independientemente de la división celular y requiere un flujo sanguíneo ininterrumpido y un pH alcalino en el medio circundante. Diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (*epider-*



**FIGURA 287-3.** Componentes implicados en la defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal.



**FIGURA 287-4.** Representación esquemática de los pasos implicados en la síntesis de prostaglandina E, (PGE<sub>2</sub>) y de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). Se muestran también las características y la distribución de las enzimas ciclooxygenasa (COX) 1 y 2.TXA<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub>.

mal growth factor, EGF), el factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) alfa y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) regulan el proceso de restitución. Los defectos de mayor tamaño, que no se pueden reparar eficazmente mediante la restitución, exigen proliferación celular. La regeneración de las células epiteliales es regulada por prostaglandinas y por factores de crecimiento como EGF y TGF-a. A la vez que se renuevan las células epiteliales, se forman nuevos vasos (*angiogénesis*) dentro del lecho microvascular lesionado. Tanto el FGF como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) son importantes en la regulación de la angiogénesis de la mucosa gástrica.

Un elaborado sistema microvascular en la submucosa gástrica es el componente fundamental del sistema de reparación/defensa epitelial, al proporcionar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, que neutraliza el ácido generado por las células parietales. Además, este lecho microcirculatorio proporciona un aporte adecuado de micronutrientos y oxígeno, a la vez que elimina los subproductos tóxicos metabólicos.

Las prostaglandinas tienen un cometido central en el sistema de defensa y reparación del epitelio gástrico (fig. 287-4). La mucosa gástrica contiene abundantes niveles de prostaglandinas. Estos metabolitos del ácido araquidónico regulan la liberación de bicarbonato y moco en la mucosa, inhiben la secreción de las células parietales y son importantes en el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso y la restitución celular epitelial. Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico esterificado, que se forma a partir de fosfolípidos (membrana celular) por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Una enzima esencial que controla el paso limitante de la velocidad en la síntesis de prostaglandinas es la ciclooxygenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1, COX-2), cada una de las cuales tiene diferentes características con respecto a estructura, distribución en los tejidos y expresión. La COX-1 se expresa en múltiples tejidos como estómago, plaquetas, riñones y células endoteliales. Esta isoforma es expresada de manera constitutiva y tiene un cometido importante en el mantenimiento

de la integridad de la función renal, la agregación plaquetaria y la integridad de la mucosa gastrointestinal. Por el contrario, la expresión de la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, y ocurre en macrófagos, leucocitos, fibroblastos y células sinoviales. Los efectos beneficiosos de los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) sobre la inflamación de los tejidos se debe a la inhibición de la COX-2; por el contrario, la toxicidad de estos fármacos (p. ej., ulceración de la mucosa gastrointestinal y trastorno de la función renal) está relacionada con la inhibición de la isoforma COX-1. Los NSAID muy selectivos para COX-2 podrían proporcionar el efecto beneficioso de disminuir la inflamación de los tejidos con mínima toxicidad sobre el tubo digestivo. Los inhibidores selectivos de COX-2 tienen efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, con incremento en el riesgo de infarto miocárdico. Por tanto, la FDA retiró dos de estos fármacos (valdecoxib y rofecoxib) del mercado (véase más adelante en este capítulo).

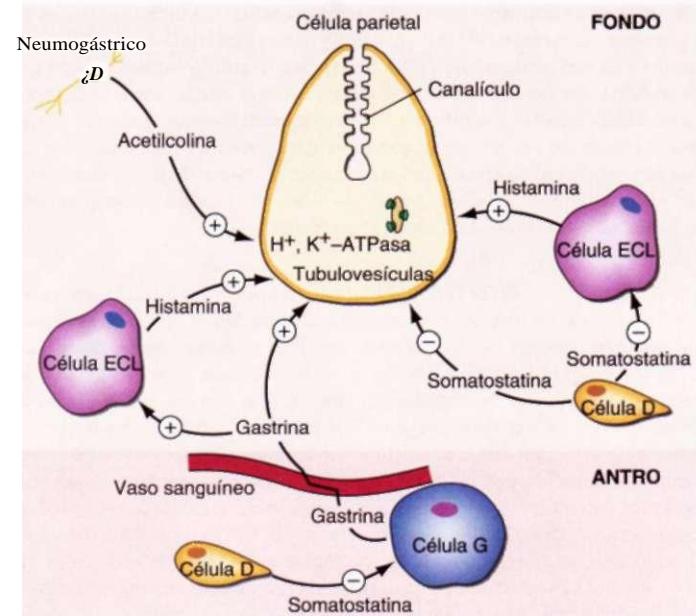
El óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) es importante en la conservación de la integridad de la mucosa gástrica. La enzima sintasa del NO se expresa en forma constitutiva en la mucosa y contribuye a la citoprotección al estimular la producción de moco gástrico, incrementar el flujo sanguíneo en la mucosa y mantener la función de barrera de las células epiteliales.

**Fisiología de la secreción gástrica.** El ácido clorhídrico y la pepsina son los dos principales productos de secreción gástrica capaces de inducir lesión en la mucosa. La secreción de ácido debe contemplarse como un hecho que ocurre en condiciones tanto básales como estimuladas. La secreción basal de ácido tiene lugar con un patrón circadiano, en el que los máximos niveles se generan durante la noche y los mínimos durante las primeras horas de la mañana. El estímulo colinérgico a través del nervio neumogástrico (par craneal X, también llamado "vago") y el histaminérgico a partir de fuentes locales gástricas, son los principales elementos que contribuyen a la secreción basal acida. La secreción de ácido gástrico estimulada ocurre principalmente en tres fases, según los sitios donde se origina la señal (cefálico, gástrico e intestinal). La vista, el olfato y el gusto de los alimentos son los componentes de la fase cefálica, que estimula la secreción acida a través del neumogástrico. La fase gástrica es activada una vez que los alimentos entran en el estómago. Este componente de secreción es activado por los nutrientes (aminoácidos y aminas), que estimulan directamente la secreción de gastrina por las células G, lo cual a su vez activa las células parietales mediante mecanismos directos e indirectos. La distensión de la pared del estómago también induce la liberación de gastrina y la producción de ácido. La última fase de la secreción de ácido gástrico se inicia cuando el alimento penetra en el intestino y es mediada por la distensión luminal y la asimilación de nutrientes. Una serie de vías que inhiben la secreción acida intervienen también durante estas fases. La hormona gastrointestinal somatostatina es liberada por las células endocrinas situadas en la mucosa gástrica (células D) como respuesta a la presencia de HC1. La somatostatina puede inhibir la producción de ácido por mecanismos directos (células parietales) e indirectos [decremento de la liberación de histamina por las células de tipo enterocromafín (*enterochromaffin-like cells*, ECL) y de la liberación de gastrina por las células G]. Otros factores nerviosos (centrales y periféricos) y hormonales (secretina, colecistocinina) pueden intervenir también para equilibrar la secreción acida. En condiciones fisiológicas todas estas fases tienen lugar de manera simultánea.

Las células parietales secretoras de ácido se encuentran localizadas en las glándulas oxínticas, adyacentes a otros elementos celulares (células ECL, células D) importantes en el proceso secretor gástrico (fig. 287-5). Estas células especiales también secretan factor intrínseco (*intrinsic factor*, IF). Las células parietales expresan receptores para diversos estimulantes de la secreción acida, como histamina ( $H_2$ ), gastrina (colecistocinina B-receptor de gastrina) y acetilcolina (muscarínico,  $M_3$ ). La unión de la histamina al receptor  $H_2$  induce la activación de la adenilatociclase y un incremento del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La activación de la gastrina y de los receptores muscarínicos a su vez activa la vía de señalización de cinasa de proteína C-fosfoinositido. Cada una de estas vías a su vez regula una serie de cascadas de cinasa corriente abajo, que controlan la bomba de secreción de ácido, la  $H^+, K^+$ -ATPasa. El descubrimiento de que distintos ligandos y sus correspondientes receptores activan diferentes vías de señalización explica la potenciación de la secreción acida que se produce cuando se combinan histamina y gastrina o acetilcolina. Y lo que es más importante, esta observación explica por qué bloqueando un tipo de receptor ( $H_2$ ) disminuye la secreción de ácido estimulada por los agentes que activan una vía diferente (gastrina, acetilcolina). Las células parietales también expresan receptores para los ligandos que inhiben la producción de ácido (prostaglandinas, somatostatina y EGF).

La enzima  $H^+, K^+$ -ATPasa causa la elevada concentración de  $H^+$ . Se trata de una proteína unida a membrana consistente en dos subunidades, alfa y beta. El sitio catalítico activo se encuentra dentro de la subunidad alfa; la función de la subunidad beta todavía no está clara. Esta enzima utiliza energía química del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) para transferir iones  $H^+$  del citoplasma de las células parietales a los canalículos secretorios, intercambiándolos por  $K^+$ . La  $H^+, K^+$ -ATPasa está localizada dentro de los canalículos secretorios y en tubulovesículas citoplasmáticas no secretoras. Éstas son impermeables al  $K^+$ , lo que produce una bomba inactiva en esta localización. La distribución de las bombas entre las vesículas no secretoras y los canalículos secretorios varía con la actividad de las células parietales (fig. 287-2). Las bombas de protones son recicladas a la fase inactiva en las vesículas citoplasmáticas una vez que cesa la activación de las células parietales.

La célula principal, situada en mayor medida en el fondo gástrico, sintetiza y secreta pepsinógeno, el precursor inactivo de la enzima proteolítica pepsina. El medio ácido del estómago escinde el precursor inactivo en pepsina y pro-



**FIGURA 287-5. Regulación de la secreción de ácido gástrico a nivel celular.** Célula ECL, célula de tipo enterocromafín.

porciona el pH bajo (menos de 2) necesario para la actividad de la pepsina. Ésta disminuye de manera significativa con un pH de 4 y queda irreversible desactivada y desnaturizada a un pH >7. Muchos de los secretagogos que estimulan la secreción de ácido también lo hacen con la liberación de pepsinógeno. El cometido preciso de la pepsina en la patogenia de la úlcera péptica todavía no está bien establecido.

### BASES FISIOPATOLOGICAS DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica comprende las úlceras de localización tanto gástrica como duodenal. Las úlceras se definen como una rotura de la superficie de la mucosa >5 mm de tamaño, que en profundidad alcanza la submucosa. Las úlceras duodenales (*duodenal ulcers*, DU) y las gástricas (*gastric ulcers*, GU) comparten muchos rasgos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos, aunque existen diversos factores que las diferencian.

**Epidemiología • ÚLCERAS DUODENALES.** Se calcula que las DU se producen en 6 a 15% de la población occidental. Su incidencia declinó de manera constante de 1960 a 1980, y se ha mantenido estable desde entonces. Las tasas de mortalidad, la necesidad de cirugía y las visitas al médico han disminuido más de 50% durante los últimos 30 años. Las razones de esta reducción en la frecuencia de las DU probablemente estén relacionadas con el descenso de la frecuencia de *Helicobacter pylori*. Antes del descubrimiento de esta bacteria la evolución natural de la DU estaba marcada por frecuentes recaídas después del tratamiento inicial. La erradicación de *H. pylori* ha reducido en gran medida esta tasa de recaídas.

**ÚLCERAS GÁSTRICAS.** Las GU tienden a aparecer más tarde en la vida que las duodenales, con un pico de incidencia durante el sexto decenio. Más de la mitad de las GU se producen en varones y son menos frecuentes que las DU, quizás a causa de la mayor probabilidad de que las úlceras gástricas cursen de forma asintomática y tan sólo aparezcan cuando se desarrolla una complicación. Los estudios necroscópicos sugieren una incidencia similar para ambos tipos de úlcera.

**Anatomía patológica • ÚLCERAS DUODENALES.** Las DU asientan sobre todo en la primera porción del duodeno (>95%) y alrededor de 90% están localizadas en los primeros 3 cm siguientes al piloro. Por lo común miden <1 cm de diámetro, aunque a veces pueden alcanzar 3 a 6 cm (úlcera gigante). Están claramente delimitadas y su profundidad en ocasiones alcanza la muscularis propia. La base de la úlcera suele estar formada por necrosis eosinófila con fibrosis circundante. Las úlceras duodenales malignas son extraordinariamente raras.

**ULCERAS GÁSTRICAS.** Al contrario de lo que sucede con las DU, las úlceras gástricas pueden ser malignas. Las GU benignas se localizan generalmente distales

a la unión entre el antró y la mucosa secretora acida. Las úlceras gástricas benignas son muy raras en el fondo gástrico y tienen similitud histológica con las duodenales. Las benignas asociadas con *H. pylori* también se asocian con gastritis antral. En cambio, las úlceras gástricas relacionadas con NSAID no se acompañan de gastritis activa crónica, pero pueden mostrar evidencia de gastropatía química, por lo común con hiperplasia foveolar, edema de la lámina propia y regeneración epitelial en ausencia de *H. pylori*. También puede ocurrir que las fibras de músculo liso se extiendan hacia las porciones superiores de la mucosa, donde no se encuentran en forma típica.

**Fisiopatología . ÚLCERAS DUODENALES.** *H. pylori* y los NSAID explican la mayor parte de las úlceras duodenales. En los pacientes con úlceras duodenales se han descrito muchas alteraciones de la secreción acida. Entre ellas, la secreción acida media basal y nocturna parece estar incrementada en los pacientes con úlceras duodenales en comparación con los testigos; sin embargo, el nivel de superposición entre los pacientes con DU y los testigos es considerable. La causa de la alteración de este proceso secretor no está clara, aunque la infección por *H. pylori* podría contribuir a este dato. En algunos pacientes con úlcera duodenal se ha encontrado aumento de la velocidad del vaciamiento gástrico de líquidos, aunque no se trata de un dato constante; en todo caso, su cometido en la formación de la DU no está claro, si es que tiene alguno. La secreción de bicarbonato está significativamente reducida en el bulbo duodenal de los pacientes con una DU activa en comparación con los testigos. Una infección por *H. pylori* también podría tener importancia en este proceso (véase más adelante en este capítulo).

**ÚLCERAS GÁSTRICAS.** Al igual que sucede en las DU, gran parte de las GU se pueden atribuir a la infección por *H. pylori* o a una lesión de la mucosa inducida por NSAID. Las GU que aparecen en el área prepilórica o las del cuerpo asociadas con úlcera duodenal o una cicatriz duodenal tienen patogenia similar a éstas. La secreción de ácido gástrico (basal y estimulada) tiende a ser normal o a estar disminuida en los pacientes con úlcera gástrica. Cuando ésta se desarrolla en presencia de niveles mínimos de ácido, existe una alteración de los factores de defensa de la mucosa.

En algunos pacientes con úlcera gástrica se ha propuesto la participación de alteraciones en la presión del esfínter pilórico en reposo y estimulada, con el consiguiente incremento del reflujo gástrico duodenal. Aunque sales biliares, lisolecitina y enzimas pancreáticas podrían lesionar la mucosa gástrica, todavía no se ha establecido un cometido definitivo de estos factores en la patogenia de la GU. En algunos de estos pacientes se ha descrito un retraso del vaciamiento gástrico de los contenidos sólidos, aunque no es un dato constante.

**H. PYLORI Y TRASTORNOS PÉPTICOS.** La infección gástrica por la bacteria *H. pylori* subyace a la mayor parte de los casos de úlcera péptica (PUD). Este microorganismo también podría ser importante en el desarrollo de linfomas que se originan en el tejido linfoide asociado a mucosas (*mucosal-associated lymphoid tissue*, MALT) y en el adenocarcinoma de estómago. Aunque ya se ha determinado la secuencia de todo el genoma de *H. pylori*, todavía no está claro cómo este microorganismo, que está en el estómago, produce ulceración del duodeno o si su erradicación disminuirá la incidencia del cáncer de estómago.

**Lo bacteria.** La bacteria, inicialmente denominada *Campylobacter pyloridis*, es un microorganismo microaerófilo gramnegativo con forma de bastón que se encuentra habitualmente en las porciones más profundas del gel de moco que recubre la mucosa gástrica, o entre la capa de moco y el epitelio gástrico. Puede fijarse al epitelio gástrico, pero en circunstancias normales no parece invadir las células. Está estratégicamente diseñada para vivir en el medio agresivo del estómago. Tiene forma de S (aproximadamente 0.5 x 3 pm de tamaño) y contiene múltiples flagelos recubiertos. Al principio, *H. pylori* reside en el antró, pero con el tiempo migra hacia segmentos más proximales del estómago. Es capaz de transformarse en una variante forma cocoide, que representa un estado inactivo que puede facilitar la supervivencia en condiciones adversas. Se ha definido la secuencia del genoma de *H. pylori* (1.65 millones de pares de bases) y codifica alrededor de 1 500 proteínas. Entre ellas existen factores que son determinantes esenciales de la patogenia mediada por *H. pylori* y la colonización, como proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa y la citotoxina vacuolante (Vac A). Además, la mayor parte de las cepas de *H. pylori* contienen un fragmento genómico que codifica la isla de patogenia cag (*cag pathogenicity island*, cag-PAI). Algunos de los genes que integran la cag-PAI codifican componentes de la isla de secreción de tipo IV que transpone Cag A al interior de las células hospedadoras. Una

vez dentro de la célula, Cag A activa una serie de fenómenos celulares que son importantes en la proliferación celular y la producción de citocinas. La primera etapa en la infección por *H. pylori* depende de la movilidad de la bacteria y su capacidad de producir ureasa. La ureasa genera amoníaco a partir de la urea, fase esencial para alcalinizar el pH del entorno. Otros factores bacterianos son catalasa, lipasa, adhesinas, factor activador de plaquetas y pie B (que induce citocinas). Existen múltiples cepas de *H. pylori* y se caracterizan por su capacidad de expresar varios de los factores (Cag A, Vac A, etc.). Es posible que las diferentes enfermedades vinculadas a la infección por *H. pylori* sean atribuibles a cepas distintas de microorganismos con propiedades patógenas específicas.

**Aspectos epidemiológicos.** La prevalencia de *H. pylori* varía en todo el planeta y depende en gran medida del estándar global de vida en cada región. En zonas en desarrollo, 80% de la población puede estar infectada al cumplir 20 años, en tanto que la prevalencia es de 20 a 50% en países industrializados. En cambio, en Estados Unidos los niños raras veces tienen dicho microorganismo. La prevalencia global de *H. pylori* en Estados Unidos es de alrededor de 30%, y las personas que nacieron antes de 1950 tienen un índice mayor de infección que quienes nacieron después. Alrededor de 10% de los estadounidenses menores de 30 años están colonizados por la bacteria. El índice de infección por *H. pylori* en países industrializados ha disminuido en grado sustancial en decenios recientes. El incremento constante de la prevalencia de dicho microorganismo observado conforme envejece la persona se debe en mayor medida a un efecto de cohorte, que refleja una mayor transmisión en un lapso en que las cohortes más tempranas eran niños. Se ha calculado con modelos matemáticos que la mejora de la sanidad en la segunda mitad del siglo pasado disminuyó extraordinariamente la transmisión de *H. pylori*. Además, con el índice actual de intervención se ha calculado que al final se erradicará a dicho microorganismo de Estados Unidos. Dos factores que predisponen a índices mayores de colonización son estatus socioeconómico bajo y menor nivel educativo. Son estos factores y no la raza lo que origina que el índice de infección por *H. pylori* en sujetos de raza negra e hispánicos duplique la cifra observada en sujetos de raza blanca de edad similar. Otros factores de riesgo de tener la infección por el microorganismo son: 1) nacer o vivir en un país pobre; 2) habitamiento en el hogar; 3) condiciones de vida antihigiénicas; 4) insalubridad de alimentos o agua, y 5) exposición al contenido gástrico de una persona infectada.

La transmisión de *H. pylori* se produce de persona a persona por vía oral-oral o fecal-oral. El riesgo de infección está disminuyendo en los países pobres. La tasa de infección en Estados Unidos ha descendido en más de 50% en comparación con la que existía hace 30 años.

**Fisiopatología.** La infección por *H. pylori* se asocia casi siempre a una gastritis activa crónica, pero sólo 10 a 15% de los individuos infectados manifiestan una úlcera péptica evidente. La razón de esta diferencia es desconocida. Los estudios iniciales sugieren que más de 90% de todas las úlceras duodenales estaban asociadas a *H. pylori*, pero la bacteria está presente en sólo 30 a 60% de los individuos que presentan úlceras gástricas y en 50 a 70% de los pacientes con úlcera duodenal. La fisiopatología de las úlceras no relacionadas con *H. pylori* ni con consumo de NSAID [o del síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES), un síndrome poco común] se está tornando más relevante conforme se reduce la incidencia del microorganismo, en particular en los países occidentales (véase más adelante en este capítulo).

El resultado final concreto de la infección por *H. pylori* (gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT, cáncer de estómago) es determinado por una compleja interrelación entre factores del hospedador y de la bacteria (fig. 287-6).

**I. Factores de la bacteria:** *H. pylori* es capaz de facilitar su residencia gástrica, inducir lesión en la mucosa y evitar los factores de defensa del hospedador. Las diferentes cepas de *H. pylori* producen distintos factores de virulencia. Una región específica del genoma de la bacteria; la isla de patogenidad, codifica los factores de virulencia Cag A y pie B. Vac A también contribuye a su patogenidad, aunque no se codifica en esta región. Estos factores de virulencia, junto con otros constituyentes de la bacteria, pueden producir lesión en la mucosa. La ureasa, que permite a la bacteria residir en el estómago ácido, genera NH<sub>3</sub>, que es capaz de lesionar las células epiteliales. La bacteria genera también factores de superficie que son quimiotácticos para los neutrófilos y los monocitos, que a su vez contribuyen a la lesión de las células epiteliales (véase más adelante en este capítulo). *H. pylori* produce proteasas y fosfolipasas que rompen el complejo lípido-glucoproteína del gel mucoso, reduciendo así la eficacia de la primera línea de defensa de la barrera mucosa. También expresa adhesinas, que facilitan la fijación de la bacteria

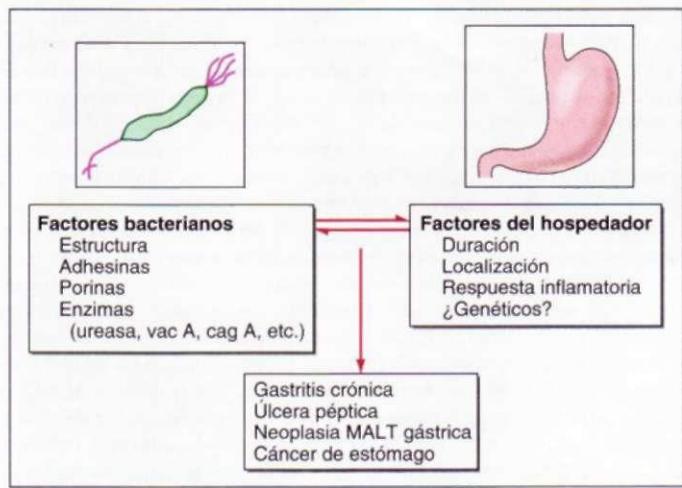


FIGURA 287-6. Bacterias y factores del hospedador importantes en la determinación de la enfermedad gastrointestinal inducida por *H. pylori*. MALT, tejido linfóide asociado a mucosas.

a las células epiteliales del estómago. Aunque los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas con frecuencia tienen un cometido importante en las infecciones, los de *H. pylori* tienen poca actividad inmunitaria en comparación con los de otros microorganismos. Esto podría promover un proceso inflamatorio crónico de lenta evolución.

2. **Factores del hospedador:** la respuesta inflamatoria a *H. pylori* incluye reclutamiento de neutrófilos, linfocitos (T y B), macrófagos y plasmacitos. El patógeno origina daño local al unirse a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II expresadas en células del epitelio del estómago, y con ello ocasiona su muerte (*apoptosis*). Además, las cepas bacterianas que codifican cag-PAI pueden introducir Cag A en las células del hospedador y, con ello, originar lesión más grave y activación de las vías celulares que intervienen en la producción de citocinas. En el epitelio gástrico de sujetos infectados por *H. pylori* se observan concentraciones mayores de múltiples citocinas como las interleucinas (IL) 1 cc/p 2, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ) e interferón (IFN) gamma. La infección por *H. pylori* también ocasiona una respuesta humoral de la mucosa y diseminada que no culmina en la erradicación de la bacteria, sino que complica todavía más el daño de células epiteliales. Entre los mecanismos adicionales por los que *H. pylori* puede causar lesión de células del epitelio están: 1) activación de la producción de especies de oxígeno o nitrógeno reactivas mediada por neutrófilos, y un mayor recambio de células del epitelio y 2) apoptosis que dependen de la interacción con linfocitos T (auxiliadores [*helper*] T<sub>1</sub> o T<sub>2</sub>) e interferón gamma.

El mecanismo por el cual se produce la úlcera duodenal a causa de la presencia de *H. pylori* no está clara. Una posible explicación es que la metaplasia gástrica en el duodeno presente en los pacientes con úlcera duodenal permita a *H. pylori* unirse a ella y ocasionar una lesión local secundaria a la respuesta del hospedador. Otra hipótesis es que la infección antral por *H. pylori* podría inducir incremento de la producción de ácido, aumento del ácido duodenal y lesión en la mucosa. La liberación de gastrina basal y estimulada [por la comida o por el péptido liberador de gastrina (*gastrin-releasing peptide*, GRP)] se incrementa en los individuos infectados por *H. pylori*, y tal vez disminuyan las células D secretoras de somatostatina. La infección por *H. pylori* podría inducir un incremento de la secreción acida mediante acciones directas e indirectas y a través de las citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF e IL-1) sobre las células G, D y parietales (fig. 287-7). La infección por *H. pylori* también se ha asociado con un descenso de la producción de bicarbonato en la mucosa duodenal. Se han obtenido datos que apoyan y contradicen cada una de estas interesantes teorías. Por ello, el mecanismo por el que la infección por *H. pylori* en el estómago origina una úlcera duodenal sigue siendo desconocido.

En resumen, es variable el efecto final de *H. pylori* en las vías gastrointestinales, y depende de factores microbianos y del hospedador. El tipo y la distribución de la gastritis se relacionan con el cuadro patológico gástrico y duodenal definitivo. De manera específica, la presencia de gastritis predominantemente antral se vincula con la formación de úlcera duodenal; la gastritis que afecta predominantemente el cuerpo del estómago predispone a úlcera gástrica, atrofia del estómago y, al final, carcinoma de dicho órgano (fig. 287-8).

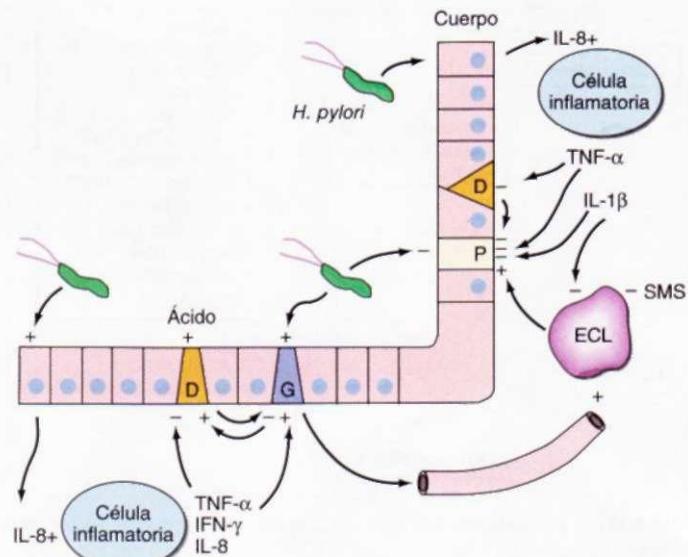


FIGURA 287-7. Resumen de los posibles mecanismos por los que *H. pylori* puede producir alteraciones en la secreción gástrica. D, célula de somatostatina; ECL, célula de tipo enterocromafín; G, célula G; IFN, interferón; IL, interleucina; P, célula parietal; SMS, somatostatina; TNF, factor de necrosis tumoral. (Adaptada de JCalam et al: Gastroenterology 113:543, 1997.)

**ENFERMEDAD INDUCIDA POR NSAID.** **Epidemiología.** Los NSAID se encuentran entre los fármacos más utilizados en Estados Unidos. Anualmente, y sólo en ese país, se venden más de 30 000 millones de comprimidos sin receta y se realizan más de 100 millones de prescripciones. De hecho, después del lanzamiento en el año 2000 de los inhibidores de la COX-2, el número de prescripciones por escrito que incluían NSAID rebasó los 111 millones, con un costo de 4 800 millones de dólares. Los efectos secundarios y complicaciones por los NSAID se consideran el efecto tóxico más común de los medicamentos en Estados Unidos. El espectro de complicaciones inducidas por dichos fármacos varió desde náusea y dispepsia (la prevalencia notificada llegó a 50 a 60%) hasta una complicación gastrointestinal grave como úlcera péptica franca (15 a 30% de los individuos que toman NSAID con regularidad) complicada por hemorragia o perforación, hasta en 1.5% de los usuarios, por año. Alrededor de 20 000 pacientes fallecen cada año por complicaciones gastrointestinales graves por uso de NSAID. Por desgracia, los síntomas de dispepsia no guardan relación con el cuadro patológico inducido por tales fármacos. Más de 80% de los individuos con complicaciones graves por NSAID no tienen antecedentes de dispepsia. Ante el hecho de que no se manifiestan signos premonitarios es importante identificar a los pacientes que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones y muerte con el uso de NSAID. Incluso 75 mg de ácido

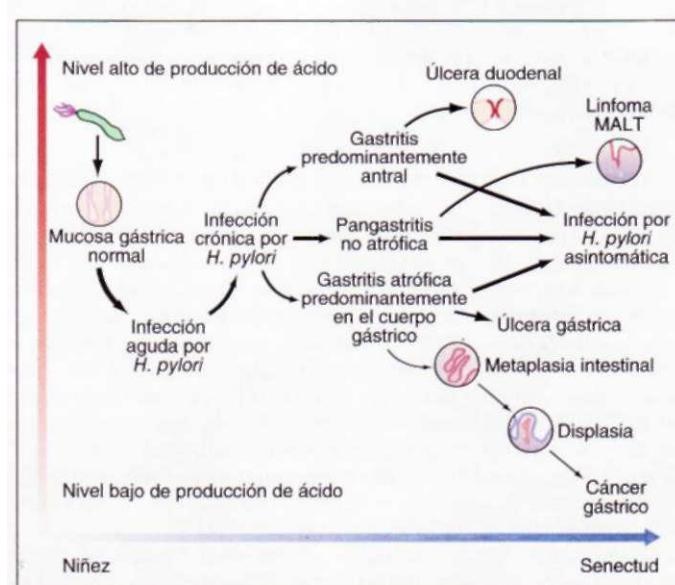
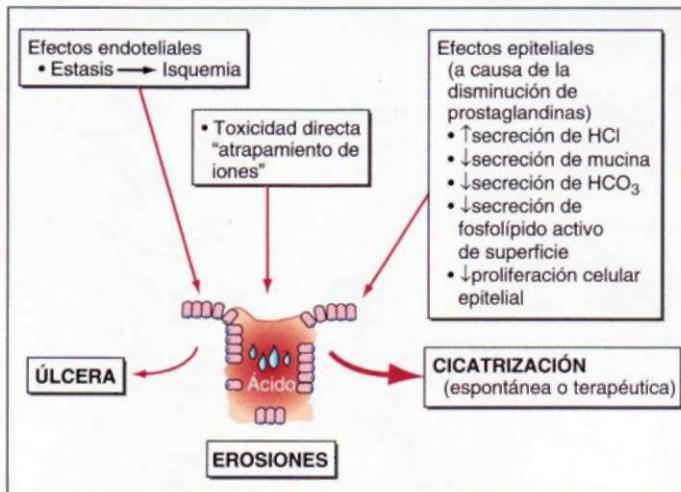


FIGURA 287-8. Evolución natural de la infección por *H. pylori*. (Con permiso de Gwerbaum y Michetti.)



**FIGURA 287-9.** Mecanismos por los cuales los NSAID producen lesión de la mucosa. (Adaptada de JScheiman et al: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996.)

acetilsalicílico diariamente pueden ocasionar graves úlceras gastrointestinales, y por ello ninguna cantidad de NSAID es totalmente inocua. Entre los factores de riesgo definidos están ancianidad, antecedente de úlcera, empleo concomitante de glucocorticoides, dosis altas de NSAID, uso de múltiples preparados de este tipo, empleo concomitante de anticoagulantes y enfermedad grave o que afecta múltiples órganos. Entre los posibles factores de riesgo están infección concomitante por *H. pylori*, tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas.

**Fisiopatología.** Las prostaglandinas tienen un cometido esencial en el mantenimiento de la integridad y la reparación de la mucosa gastroduodenal. De ello se sigue que la interrupción de su síntesis puede alterar la defensa y reparación de la mucosa, facilitando así su lesión a través de un mecanismo generalizado. En la figura 287-9 se muestra un resumen de las vías patogénicas por las que los NSAID administrados por vía general pueden lesionar la mucosa.

La lesión de la mucosa se produce también como consecuencia del contacto tópico con los NSAID. El ácido acetilsalicílico y muchos otros NSAID son ácidos débiles que se mantienen en forma lipofila no ionizada cuando se encuentran con el medio ácido del estómago. En estas condiciones, los NSAID emigran a través de las membranas lípidas de las células epiteliales, provocando lesión celular cuando son atrapados intracelularmente en forma ionizada. Los NSAID por vía tópica también pueden alterar la capa de moco superficial, permitiendo la retrodifusión de H<sup>+</sup> y pepsina, lo que incrementa la lesión de las células epiteliales. Además, las presentaciones con capa entérica o amortiguadas se vinculan con el peligro de úlcera péptica. Es compleja la interrelación entre *H. pylori* y los NSAID en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa péptica. Los metaanálisis apoyan la conclusión de que cada uno de estos factores agresores son independientes y sinergistas para enfermedad ulcerosa péptica y sus complicaciones, como la hemorragia gastrointestinal.

**FACTORES PATÓGENOS NO RELACIONADOS CON *H. PYLORI* O NSAID EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA.** El consumo de cigarrillos ha sido implicado en la patogenia de la úlcera péptica. No sólo se ha observado una mayor frecuencia de úlceras entre los fumadores que entre los no fumadores, sino que el consumo de tabaco parece disminuir la velocidad de cicatrización, alterar la respuesta al tratamiento e incrementar las complicaciones relacionadas con la úlcera, como la perforación. El mecanismo causante del incremento de las úlceras entre los fumadores es desconocido. Se han elaborado teorías como alteración del vaciamiento gástrico, descenso de la producción de bicarbonato en el duodeno proximal, incremento del riesgo de infecciones por *H. pylori* y generación inducida por el humo del tabaco de radicales libres nocivos para la mucosa. A pesar de estas interesantes teorías todavía no ha sido posible establecer un mecanismo unificado que explique la aparición de úlceras pépticas inducidas por el tabaquismo.

La predisposición genética podría ser importante en el desarrollo de la úlcera. Los parientes de primer grado de los pacientes con úlcera duodenal tienen tres veces más probabilidades de padecer a su vez una úlcera; no obstante, el posible papel de la infección por *H. pylori* en los contactos es un elemento

importante. También se ha implicado mayor frecuencia del grupo sanguíneo O y un estado no secretor como factores de riesgo genético para la úlcera péptica. Sin embargo, *H. pylori* se une con preferencia a los antígenos del grupo O. El papel de la predisposición genética en la úlcera péptica común todavía no ha quedado claramente establecido.

Se piensa que el estrés psicológico contribuye a la producción de úlcera péptica, aunque los estudios que han examinado el cometido de los factores psicológicos en su patogenia han obtenido resultados contradictorios. Aunque la úlcera péptica se asocia con ciertos rasgos de personalidad (neurosis), estos mismos rasgos están presentes también en individuos con dispepsia no ulcerosa (*nonulcer dyspepsia, NUD*) y otros trastornos funcionales y orgánicos. Se necesitan más trabajos en este campo, pero no ha sido posible encontrar todavía una personalidad típica del paciente ulceroso.

También se ha propuesto que la dieta puede ser importante en las enfermedades pépticas. Ciertos alimentos pueden producir dispepsia, aunque no hay estudios convincentes que indiquen un vínculo entre la formación de úlceras y una dieta específica. Esto también es válido para bebidas que contienen alcohol y cafeína. Diversos trastornos crónicos específicos se han asociado con la enfermedad ulcerosa. Los que muestran un fuerte vínculo son: 1) mastocitosis generalizada; 2) enfermedad pulmonar crónica; 3) insuficiencia renal crónica; 4) cirrosis; 5) nefrolitiasis, y 6) deficiencia de antitripsina ctg. Los factores con un vínculo posible son: 1) hiperparatiroidismo; 2) arteriopatía coronaria; 3) policitemia verdadera, y 4) pancreatitis crónica.

Múltiples factores pueden tener importancia en la patogenia de la úlcera péptica. Las dos causas predominantes son infección por *H. pylori* e ingestión de NSAID. La úlcera no relacionada con *H. pylori* o NSAID podría estar aumentando de incidencia. En el cuadro 287-1 se presentan otras causas menos comunes de PUD. Estos agentes causales deben considerarse conforme disminuye la incidencia de infección por *H. pylori*. Independientemente de los agentes favorecedores o lesivos, las úlceras pépticas se desarrollan como consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de protección y reparación de la mucosa y los factores agresores. El ácido gástrico tiene un cometido esencial en la lesión de la mucosa.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

**Historia.** El dolor abdominal es común a muchos trastornos digestivos, incluidas las úlceras duodenal y la gástrica, y tiene escaso valor como elemento predictivo de su presencia. Hasta 10% de los pacientes con enfermedad de la mucosa inducida por NSAID pueden buscar consulta médica a causa de una complicación (hemorragia, perforación y obstrucción) sin síntomas previos. A pesar de esta escasa correlación, la historia y la exploración física cuidadosas son componentes esenciales del estudio de un paciente en el que se sospecha una úlcera péptica.

El dolor epigástrico, descrito como quemante o lacerante, se puede presentar tanto con la úlcera duodenal como con la gástrica. La molestia también se describe como una sensación dolorosa mal definida, o como hambre

#### CUADRO 287-1 CAUSAS DE ÚLCERAS NO CAUSADAS POR *HELICOBACTER PYLORI* O NSAID

##### Patogenia de la enfermedad ulcerosa no relacionada con *Helicobacter pylori* o NSAID

###### Infección

Citomegalovirus  
Virus del herpes simple  
*Helicobacter heilmanni*

###### Toxinas/medicamentos

Bisfosfonatos  
Quimioterapia  
Clopidogrel  
Crack  
Glucocorticoides (cuando se combinan con NSAID)  
Fálfetilo de micofenolato  
Cloruro de potasio

###### Diversos

Basofilia en enfermedades mieloproliferativas  
Obstrucción duodenal (p. ej., páncreas anular)  
Enfermedades infiltrativas  
Isquemia  
Radioterapia  
Sarcoidosis  
Enfermedad de Crohn  
Estados de hipersecreción idiopáticos

**Nota:** NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

dolorosa. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 min a 3 h antes de una comida y a menudo se alivia con antiácidos o alimentos. El dolor que despierta al paciente por la noche (entre la medianoche y las 3:00 horas) es el síntoma más discriminatorio, pues dos tercios de los pacientes con úlcera duodenal presentan esta molestia. Por desgracia, también está presente en un tercio de los pacientes con dispepsia no ulcerosa. El patrón del dolor en la úlcera gástrica puede ser distinto del de la duodenal, ya que las molestias pueden desencadenarse con la ingestión de alimentos. La náusea y la pérdida de peso son más frecuentes en los pacientes con úlcera gástrica. La endoscopia detecta úlceras en menos de 30% de los pacientes con dispepsia.

El mecanismo por el que se desarrolla el dolor abdominal en los pacientes con úlcera es desconocido. Entre las posibles explicaciones se encuentran activación inducida por ácido de los receptores químicos del duodeno, aumento de la sensibilidad duodenal a los ácidos biliares y la pepsina, o alteración de la motilidad gastroduodenal.

La variación en la intensidad o distribución del dolor abdominal, así como el inicio de síntomas acompañantes, como náusea, vómito, o ambos, pueden ser indicadores de una complicación de la úlcera. La dispepsia que se hace constante, deja de aliviarse con los alimentos o los antiácidos, o se irradia a la espalda, puede indicar una úlcera penetrante (a páncreas). El inicio súbito de dolor abdominal intenso y generalizado puede ser indicio de perforación. El empeoramiento del dolor con las comidas, la náusea y el vómito de alimento no digerido sugiere una obstrucción del orificio de salida gástrico. Las heces negras o la presencia de posos de café en el vómito indican hemorragia.

**Exploración física.** La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. El dolor se sitúa a la derecha de la línea media en 20% de los casos. Por desgracia, el valor predictivo de este dato es relativamente bajo. La exploración física es esencial para detectar signos de complicaciones de la úlcera. La taquicardia y el ortostatismo sugieren deshidratación secundaria a los vómitos o una hemorragia digestiva activa. Un abdomen tenso, como una tabla, sugiere perforación. El chapoteo a la succión indica líquido retenido en el estómago, lo que hace pensar en obstrucción del orificio de salida gástrico.

**Complicaciones relacionadas con la úlcera péptica « HEMORRAGIA DIGESTIVA.** La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente de la úlcera péptica. Se produce en casi 15% de los pacientes, y con mayor frecuencia en individuos de más de 60 años. La incidencia más elevada en los ancianos tal vez se deba a que en este grupo de edad el empleo de NSAID es más frecuente. Hasta 20% de los pacientes con hemorragia relacionada con una úlcera sanguinaria sin presentar ningún signo o síntoma de alarma previo.

**PERFORACIÓN.** La segunda complicación más frecuente relacionada con la úlcera es la perforación, que se describe hasta en 6 a 7% de los pacientes con úlcera péptica. Al igual que en el caso de la hemorragia, su incidencia en los ancianos parece ser más elevada a causa del aumento del empleo de NSAID. La *penetración* es una forma de perforación en la que el lecho ulceroso tuneliza hasta un órgano adyacente. Las úlceras duodenales tienden a penetrar en dirección posterior, hacia el páncreas, provocando pancreatitis, mientras que las gástricas tienden a hacerlo hacia el lóbulo hepático izquierdo. También se han descrito fistulas gastrócricas asociadas con úlceras gástricas.

#### OBSTRUCCIÓN DEL ORIFICIO DE SALIDA GÁSTRICO.

La obstrucción del orificio de salida gástrico es la complicación menos frecuente relacionada con la úlcera, y ocurre en 1 o 2% de los pacientes. Un individuo puede presentar una obstrucción relativa secundaria a la inflamación y el edema provocados por una úlcera situada en la región peripilórica. Este proceso con frecuencia se resuelve cuando la úlcera cicatriza. También es posible que exista una obstrucción mecánica fija secundaria a la cicatrización en las áreas peripilóricas. En este caso es necesaria la endoscopia para proceder a una dilatación

con globo o intervenir quirúrgicamente. Los signos y síntomas de obstrucción mecánica pueden desarrollarse de forma gradual. Saciedad precoz, náusea, vómito, aumento del dolor abdominal posprandial y pérdida de peso deben hacer pensar en una obstrucción del orificio de salida gástrico como posible diagnóstico.

**Diagnóstico diferencial.** La lista de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que pueden simular una úlcera de estómago o duodeno es bastante extensa. El diagnóstico que se establece con mayor frecuencia entre los pacientes que son atendidos por molestias abdominales superiores es el de dispepsia no ulcerosa (NUD). También conocida como *dispepsia funcional o esencial*, la dispepsia no ulcerosa se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por dolor abdominal superior sin úlcera. Se ha descrito dispepsia en 30% de la población de Estados Unidos. Hasta 60% de los pacientes que solicitan atención médica por dispepsia presentan un estudio diagnóstico negativo. Su etiología no está bien establecida y la posible participación en ella de *H. pylori* todavía no está clara.

Otros procesos afectados que pueden presentarse con síntomas "tipo úlcera" son tumores digestivos proximales, refluo gastroesofágico, enfermedades vasculares, enfermedad pancreaticobiliar (cólico biliar, pancreatitis crónica) y enfermedad de Crohn gastroduodenal.

**Estudio diagnóstico.** A la vista del poco valor predictivo que tiene el dolor abdominal con respecto a la presencia de una úlcera gastroduodenal y las múltiples enfermedades que pueden tener los mismos síntomas, con frecuencia al médico se le plantea la necesidad de descartar la presencia de una úlcera. Para ello es necesario realizar un estudio radiográfico (con bario) o una endoscopia. Sin embargo, un gran porcentaje de los individuos con síntomas que sugieren la presencia de una úlcera tienen NUD; la terapéutica empírica es adecuada para personas que por lo demás están sanas y tienen menos de 45 años antes de emprender una evaluación diagnóstica (cap. 39).

Los estudios con bario del tubo digestivo proximal siguen utilizándose con frecuencia como primera prueba diagnóstica del estudio de una úlcera. La sensibilidad de las antiguas papillas de bario de contraste único para detectar una úlcera duodenal es hasta de 80%, mientras que las técnicas de doble contraste proporcionan tasas de detección de hasta 90%. Su sensibilidad disminuye en las úlceras pequeñas (<0.5 cm), cuando hay cicatrices previas o en los pacientes que están en el posoperatorio. Una úlcera duodenal se observa como un cráter bien delimitado, habitualmente en el bulbo (fig. 287-10A). La presencia de una úlcera gástrica puede representar una enfermedad benigna o maligna. De manera característica, la úlcera gástrica benigna aparece como un cráter bien definido con pliegues mucosos radiales que se originan en el borde de la úlcera (fig. 287-10B). Las úlceras de más de 3 cm de tamaño o las que se asocian con una masa son habitualmente malignas. Por desgracia, hasta 8% de las úlceras gástricas de aspecto radiológico benigno son en realidad malignas en la endoscopia o la cirugía. Por ello, a continuación de los estudios radiológicos que demuestran la presencia de una úlcera gástrica es necesario realizar una endoscopia con biopsia.



FIGURA 287-10. Estudio con bario que muestra: A. Úlcera duodenal benigna; B. Úlcera gástrica benigna.

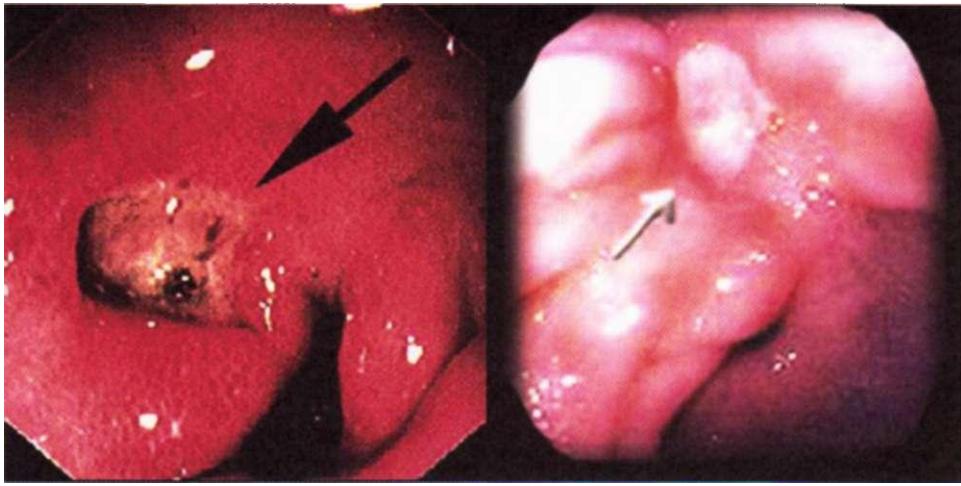


FIGURA 287-11. Endoscopia que demuestra: A. Úlcera duodenal benigna; B. Úlcera gástrica benigna

La endoscopia constituye el medio más sensible y específico de estudiar el tubo digestivo superior (fig. 287-11). Además de permitir la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de los defectos mucosos y permite hacer biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (úlceras gástricas) o infección por *H. pylori*. El examen endoscópico es especialmente útil para identificar lesiones demasiado pequeñas para ser detectadas en la exploración radiológica, para estudiar alteraciones radiológicas atípicas o para determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia.

Los métodos para diagnosticar *H. pylori* se delinean en el capítulo 144, pero en este apartado presentaremos un resumen (cuadro 287-2). Se han creado diversos métodos de ureasa para biopsia (PyloriTek, Clotest, Hpfast, Pronto Dry), y su sensibilidad y especificidad es mayor de 90 a 95%. También se han creado algunos métodos no invasores para detectar el microorganismo. Tres tipos de estudios utilizados sistemáticamente son los métodos serológicos, la prueba de urea marcada con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  en el aliento y el método para detectar antígeno de *H. pylori* (Hp) en las heces. Las pruebas de antígeno de *Helicobacter pylori* en orina y las pruebas de anticuerpos monoclonales en heces parecen ser promisorias.

En ocasiones deben realizarse pruebas específicas, como determinación de gastrina sérica y análisis del ácido gástrico, o es necesaria una comida simulada en individuos con úlcera péptica complicada o rebelde (véase "Síndrome de Zollinger-Ellison" más adelante en este capítulo). También pueden requerir-

#### CUADRO 287-2 MÉTODOS PARA DETECTAR *H. PYLORI*

Método	Sensibilidad/ especificidad, %	Comentarios
<b>Invasor (se necesita endoscopia y toma de material de biopsia)</b>		
Ureasa rápida	80-95/95-100	Método sencillo; resultados negativos falsos si en fecha reciente se usaron PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Estudio histológico	80-90/>95	Requiere preparación histopatológica y tinción; aporta datos histológicos
Cultivo	—/—	Técnica lenta, costosa y que depende de la experiencia; permite conocer la susceptibilidad a los antibióticos
<b>Método no invasor</b>		
Serología	>80/>90	Método económico y cómodo; no es útil para la vigilancia temprana
Detección de urea en el aliento	>90/>90	Técnica sencilla y rápida; útil para la vigilancia temprana; produce resultados negativos falsos con la terapia reciente (véase el método de ureasa rápida); exposición a radiación en bajas dosis con el método con $^{14}\text{C}$
Antígeno en heces	>90/>90	Económico, cómodo; no se ha definido su utilidad en la erradicación, pero es promisorio

Nota: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

se pruebas para detectar la presencia de ácido acetilsalicílico u otros NSAID (en sangre u orina) en pacientes con úlcera péptica resistente negativa para *H. pylori*.

### 3 ÚLCERA PÉPTICA

Antes del descubrimiento de *H. pylori* el tratamiento de la úlcera péptica estaba centrado en el antiguo adagio de Schwartz: "no hay ácido, no hay úlcera". Aunque la secreción de ácido sigue siendo importante en la patogenia de la úlcera péptica, en la actualidad su tratamiento descansa en la erradicación de *H. pylori* en el tratamiento o prevención de la enfermedad inducida por NSAID. En el cuadro 287-3 se resumen los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica.

#### FÁRMACOS NEUTRALIZADORES O INHIBIDORES DEL ÁCIDO. Antiácidos.

Antes de que comprendiéramos la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados

por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en la actualidad rara vez se utilizan como fármaco principal, aunque muchos pacientes los emplean con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado que más se utiliza es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa en ocasiones estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual (p. ej., Maalox, Mylanta) tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesemia, y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

El carbonato calcico y el bicarbonato sódico son potentes antiácidos con potencial variable de producir complicaciones. El empleo a largo plazo de carbonato calcico (que se convierte en cloruro calcico en el estómago) puede provocar un síndrome de leche y alcalinos (hipercalcemia, hiperfosfatemia con posible calcinosis renal y avance a insuficiencia renal). El bicarbonato sódico puede inducir alcalosis diseminada.

**Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>.** Actualmente están disponibles cuatro fármacos de este grupo (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) y sus estructuras guardan homología con la histamina. Aunque cada uno tiene diferente potencia, todos inhiben significativamente la secreción acida basal y estimulada a niveles comparables cuando se utilizan en dosis terapéuticas. Además, se consiguen tasas similares de cicatrización de la úlcera con cada uno de ellos cuando se utilizan en dosis correctas. En la actualidad, este grupo de fármacos se utiliza habitualmente para tratar las úlceras activas (durante cuatro a seis semanas) en combinación con los antibióticos dirigidos a erradicar *H. pylori* (véase más adelante en este capítulo).

La cimetidina fue el primer antagonista de los receptores H<sub>2</sub> utilizado para el tratamiento de la úlcera péptica. La dosis inicial recomendada fue de 300 mg cuatro veces

#### CUADRO 287-3 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Tipo de fármaco o mecanismo	Ejemplos	Dosis
Ármacos supresores del ácido Antiácidos	Mylanta, Maalox, Turns, Gaviscon	100-140 meq/L 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse
Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub>	Cimetidina Ranitidina Famotidina Nizatidina	400 mg dos veces al día 300 mg al acostarse 40 mg al acostarse 300 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	20 mg/día 30 mg/día 20 mg/día 40 mg/día 20 mg/día
Ármacos protectores de la mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g cada 6 h
Análogos de prostaglandinas	Misoprostol	200 µg cada 6 h
Compuestos con bismuto	Subsalicilato de bismuto (BSS)	Véanse los regímenes anti- <i>H. pylori</i> (cuadro 287-4)

al día. Estudios posteriores han demostrado la eficacia de utilizar 800 mg al acostarse para el tratamiento de la úlcera péptica, con tasas de cicatrización que se aproximan a 80% a las cuatro semanas. La cimetidina puede tener efectos secundarios antiandrogénicos leves que causan ginecomastia e impotencia, principalmente en pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados (meses o años, como en el ZES). Dada la capacidad de la cimetidina de inhibir el citocromo P450, es necesario vigilar de cerca el empleo concomitante de fármacos como warfarina, fenitoína y teofilina cuando se utilizan a largo plazo. Otros efectos secundarios reversibles y raros descritos con la cimetidina son confusión e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, creatinina y prolactina. Ranitidina, famotidina y nizatidina son más potentes que la cimetidina como antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>. Pueden administrarse una vez al día al ir a la cama por las noches para la prevención de la úlcera, lo cual se llevaba a cabo más a menudo antes del descubrimiento de *H. pylori* y del desarrollo de los inhibidores de las bombas de protones (*proton pump inhibitors*, PPI). Los pacientes pueden desarrollar tolerancia a los bloqueadores H<sub>2</sub>, un evento poco común con los PPI (véase más adelante). Las dosis equivalentes de los tres son 300 mg de ranitidina, 40 mg de famotidina y 300 mg de nizatidina.

Otros efectos tóxicos reversibles poco comunes que se han descrito con los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> son pancitopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con prevalencia que oscila entre 0.01 y 0.2%. La cimetidina y la ranitidina (en menor grado) pueden unirse al citocromo P450 hepático, mientras que la nizatidina no lo hace.

**Inhibidores de la bomba de protones (H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa).** Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son derivados benzimidazólicos sustituidos, que en forma covalente se unen a la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa y la inhiben de manera irreversible. El esomeprazol, el miembro más nuevo de esta categoría, es el enantiómero S del omeprazol, que es una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R. Son los agentes inhibidores del ácido más potentes con que se cuenta. Omeprazol y lansoprazol son los inhibidores de la bomba de protones (PPI) que se han utilizado por mayor tiempo. Los dos son lábiles a la acción de ácidos y se administran en la forma de granulos con capa entérica en una cápsula de liberación prolongada que se disuelve en el intestino delgado a pH 6. El lansoprazol se encuentra disponible en tabletas solubles orales que pueden tomarse con o sin agua, una ventaja para individuos que tienen disfagia significativa. La cinética de absorción es similar a la de las cápsulas. Además, se dispone de una combinación de lansoprazol con naproxeno dirigida a reducir las lesiones gastrointestinales relacionadas con el consumo de NSAID (véase más adelante). El omeprazol se encuentra disponible en forma de granulos con cubierta no entérica mezclada con bicarbonato de sodio en un polvo que puede administrarse por vía oral o por sonda nasogástrica. El bicarbonato de sodio tiene dos propósitos: proteger al omeprazol de la degradación por el ácido y favorecer la alcalización gástrica rápida con la subsiguiente activación de la bomba de protones, lo que facilita la rápida acción de los PPI. Pantoprazol y rabeprazol se encuentran disponibles como tabletas con cubierta entérica. El primero también está disponible en forma de preparación parenteral para su administración intravenosa. Estos fármacos son compuestos lipofílicos; cuando penetran en la célula parietal son protonados y atrapados en el medio ácido del sistema tubulovesicular y canalicular. Inhiben de forma potente todas las fases de la secreción de ácido gástrico. El comienzo de la acción es rápido, con un efecto inhibitorio máximo del ácido entre 2 y 6 h después de la administración, y la inhibición dura de 72 a 96 h. Con dosis diarias repetidas se observa un efecto progresivo, se inhibe la producción de ácido basal e inducida por secretagogos en más de 95% después de una semana de tratamiento. La semivida de los PPI es de casi 18 h, por lo que la secreción gástrica de ácido puede tardar dos a cinco días en recuperar niveles normales una vez que se interrumpe su administración. Dado que es necesario que las bombas estén activadas para que estos fármacos surtan efecto, su eficacia es máxima si se administran antes de una comida (excepto en las fórmulas de liberación inmediata de omeprazol) (p. ej., por la mañana, antes del desayuno). Se ha observado hipergastrinemia leve o moderada en los pacientes que toman estos fármacos. En algunos animales a los que se ha administrado el fármaco durante la fase de desarrollo preclínico se han formado tumores carcinoides. Sin embargo, la extensa experiencia obtenida con seres humanos no ha demostrado el desarrollo de tales tumores en el estómago. Los valores séricos de gastrina retornan a la normalidad entre una y dos semanas después de interrumpir el tratamiento. También hay inhibición de la producción de factor intrínseco (IF) pero es poco común la anemia por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, tal vez por las grandes reservas de la vitamina. Al igual que sucede con cualquier fármaco que produce hipoclorhidria significativa, los PPI pueden interferir en la absorción de medicamentos como ketoconazol, ampicilina, hierro y digoxina. El citocromo P450 del hígado puede ser inhibido por los PPI originales (omeprazol, lansoprazol). Al parecer rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol no interactúan en grado significativo con fármacos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450. No se ha definido de manera precisa la importancia clínica global de tal observación. Hay que tener cautela cuando los PPI se utilizan junto con warfarina, diazepam, atazanavir o fenilhidantoína. La supresión en la producción de ácido a largo plazo, en especial con los PPI, se ha asociado con mayor incidencia de neumonía extrahospitalaria. Esta observación requiere confirmación, pero debe alertar al médico de tener precaución

Fármaco	Dosis
<b>Tratamiento triple</b>	
1. Subsalicilato de bismuto más Metronidazol más Tetraciclina <sup>a</sup>	2 tabletas/6 h 250 mg/6 h 500 mg/6 h
2. Ranitidina o citrato de bismuto más Tetraciclina más Claritromicina o metronidazol	400 mg/12 h 500 mg/12 h 500 mg/12 h
3. Omeprazol (lansoprazol) más Claritromicina más Metronidazol <sup>b</sup> o Amoxicilina <sup>c</sup>	20 mg/12 h (30 mg/1 h) 250 o 500 mg/12 h 500 mg/12 h 1 g/12 h

#### Tratamiento cuádruple

Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg)/día
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas/6 h
Metronidazol	250 mg/6 h
Tetraciclina	500 mg/6 h

<sup>a</sup>Alternativa: utilizar Helidac (véase el texto).

<sup>b</sup>Alternativa: utilizar Prevpac (véase el texto).

<sup>c</sup>Utilizar metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

cuando recomienda estos fármacos para su uso a largo plazo, en especial en pacientes ancianos que se encuentran en riesgo para neumonía.

Se han desarrollado dos nuevas preparaciones de fármacos inhibidores de ácido. Tenatoprazol es un PPI que contiene un anillo de imidazopiridina en lugar del anillo benzimidazólico, lo que favorece la inhibición irreversible de la bomba de protones. Este fármaco tiene una semivida más prolongada que otros PPI y puede ser beneficioso para inhibir la secreción acida nocturna, lo que tiene importancia significativa en el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD). Una segunda clase de fármaco es un antagonista competitivo de la bomba de potasio-ácido (P-CAB). Estos compuestos inhiben la secreción de ácido gástrico a través de la unión competitiva con el potasio de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-trifosfatasa de adenosina (ATPasa).

**CITOPROTECTORES.** **Sucralfato.** El sucralfato es un complejo de sal de sacarosa en el que los grupos hidroxilo han sido sustituidos por hidróxido de aluminio y sulfato. Este compuesto es insoluble en agua y se convierte en una pasta viscosa en estómago y duodeno, que se une principalmente a los lugares de ulceración activa. El sucralfato puede actuar por diversos mecanismos: al actuar como barrera fisiocoquímica, fomentando la acción trófica al unirse con factores de crecimiento como EGF, incrementando la síntesis de prostaglandinas, estimulando la secreción de moco y bicarbonato y favoreciendo la defensa y reparación de la mucosa. La toxicosis por este fármaco es rara y el efecto secundario más frecuente es estreñimiento (2 o 3%). Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal crónica para que no se produzca neurotoxicidad inducida por aluminio. La hipofosfatemia y la formación de bezoar gástrico son otros efectos comunicados en raras ocasiones. La dosis habitual de sucralfato es de 1 g cuatro veces al día.

**Preparación con bismuto.** Sir William Osler consideraba que los compuestos de bismuto eran el fármaco de elección para el tratamiento de la úlcera péptica. El resurgimiento del empleo de estos fármacos se debe a sus efectos contra *H. pylori*. El subcitato coloidal de bismuto (*colloidal bismuth subcitrate*, CBS) y el subsalicilato de bismuto (*bismuth subsalicylate*, BSS], Pepto-Bismol) son los preparados más utilizados. Los mecanismos por los que estos fármacos inducen la cicatrización de la úlcera no están claros. Se ha propuesto que la recubren, evitan que prosiga la lesión inducida por pepsina y HCl, se unen a la pepsina y estimulan la secreción de prostaglandinas, bicarbonato y moco. Los efectos adversos con el uso a corto plazo incluyen heces oscuras, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. Cuando se utilizan a largo plazo, en especial el CBS, que se absorbe con facilidad, pueden producir neurotoxicidad. Estos compuestos son de uso común para el tratamiento de *H. pylori* (véase más adelante).

**Análogos de las prostaglandinas.** Dado su cometido central en el mantenimiento de la integridad y la reparación de la mucosa, se desarrollaron análogos estables de las prostaglandinas para el tratamiento de la úlcera péptica. Se cree que el mecanismo por el que este fármaco de absorción rápida ejerce su efecto terapéutico es el mantenimiento de la defensa y reparación de la mucosa. Los análogos de las prostaglandinas potencian la secreción de bicarbonato en el moco, estimulan el flujo sanguíneo de la mucosa y disminuyen el recambio celular de ésta. El efecto tóxico más frecuente de este fármaco es la diarrea (10 a 30% de incidencia). Otros efectos tóxicos importantes son hemorragias y contracciones uterinas; el misoprostol está contraindicado en las mujeres que pueden estar embarazadas, y las que están en edad de concebir deben

conocer claramente los posibles efectos tóxicos del fármaco. La dosis terapéutica habitual es de 200 µg cuatro veces al día.

**Fármacos diversos.** Con los años se han desarrollado una serie de fármacos destinados a tratar los trastornos pépticos. A la vista de su limitada o nula utilización en Estados Unidos, sólo se enumerarán brevemente. Los anticolinérgicos, diseñados para inhibir la activación de los receptores muscarínicos en las células parietales, consiguieron éxito limitado a causa de su efecto inhibitor relativamente débil del ácido, que se acompañaba de efectos secundarios importantes (sequedad de boca y ocular, retención urinaria). Algunos autores han sugerido el empleo de antidepresivos tricíclicos, pero de nuevo la toxicidad de estos fármacos en comparación con los preparados inocuos y eficaces descritos en los párrafos anteriores desaconsejan su empleo.

**TRATAMIENTO DE *H. PYLORI*.** Se han dedicado grandes esfuerzos a determinar cuáles de los muchos individuos infectados por *H. pylori* deben ser tratados. La conclusión más frecuente alcanzada por múltiples conferencias de consenso alrededor del mundo es que *H. pylori* debe ser erradicado en los pacientes con úlcera péptica demostrada. Esta afirmación es válida independientemente del momento de presentación (que sea el primer episodio o no), la intensidad de los síntomas, la presencia de factores de confusión como la ingestión de NSAID o el hecho de que la úlcera esté en remisión. Algunos han aconsejado tratar a los pacientes con antecedentes de úlcera péptica demostrada en los que se encuentra *H. pylori* en la serología o en la prueba de aliento. En la mitad de los pacientes con linfoma gástrico MALT se consigue la remisión completa del tumor como respuesta a la erradicación de *H. pylori*. El tratamiento de individuos con NUD para evitar el cáncer gástrico o de pacientes con reflujo gastroesofágico, que necesitan supresión de ácido por largo tiempo, sigue siendo un punto controvertido.

Se han evaluado múltiples fármacos para el tratamiento de *H. pylori*. Ningún fármaco único es eficaz para erradicar el microorganismo, y el mayor beneficio se obtiene con el tratamiento combinado durante 14 días. Un ciclo corto de administración (de siete a 10 días), aunque resulta atractivo, no ha demostrado ser tan útil como los regímenes de 14 días. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina y los compuestos de bismuto.

El objetivo del médico al tratar la úlcera péptica es aliviar los síntomas (el dolor o la dispepsia), favorecer la cicatrización de la úlcera y, en última instancia, evitar su recaída o las complicaciones. La mayor repercusión del conocimiento del cometido de *H. pylori* en la úlcera péptica proviene del hecho de que su erradicación evita las recidivas de lo que antes era una enfermedad recurrente. La erradicación documentada de *H. pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica se asocia con una reducción espectacular en la recurrencia de úlceras a menos de 10 a 20% en comparación con 59% en pacientes con úlcera gástrica y 67% en pacientes con úlcera duodenal cuando no se elimina el microorganismo. La erradicación del microorganismo reduce también la incidencia de hemorragias por úlcera recurrente. El efecto de su erradicación sobre la perforación de las úlceras no está claro.

En el cuadro 287-4 se muestran los regímenes terapéuticos sugeridos para la erradicación de *H. pylori*. La elección de una de estas combinaciones en particular dependerá de diversos factores, como eficacia, tolerancia del paciente, resistencia a alguno de los antibióticos y costo. El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser conseguir una tasa de éxitos de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos [PPI más amoxicilina, PPI más claritromicina, ranitidina con citrato de bismuto (Tritec) más claritromicina] porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son menores de 80 a 85%. La combinación de bismuto, metronidazol y tetraciclina fue el primer régimen de tres fármacos que demostró eficacia frente a *H. pylori*. La combinación de dos antibióticos con un PPI, un bloqueador H<sub>2</sub> o un compuesto de bismuto tiene tasas de éxito comparables. La adición de un supresor del ácido favorece el alivio rápido de los síntomas y suele potenciar la erradicación de la bacteria.

El tratamiento triple, aunque es eficaz, tiene diversas limitaciones, entre las que se incluye el riesgo de incumplimiento del paciente y la aparición de efectos secundarios. Se está intentando resolver el problema del cumplimiento simplificando la posología, de tal modo que los pacientes pueden tomar la medicación sólo dos veces al día. Los regímenes más sencillos (con dos fármacos) y más cortos (de siete a 10 días) no son tan eficaces como el tratamiento triple durante 14 días. Actualmente se dispone de dos formulaciones que contienen el tratamiento completo contra *H. pylori*. Prevpac (lansoprazol, claritromicina y amoxicilina) y Helidac (subsalicilato de bismuto, tetraciclina y metronidazol). Prevpac se administra dos veces al día durante 14 días, mientras que Helidac se administra cuatro veces al día junto con un medicamento antisecretor (PPI o bloqueador H<sub>2</sub>), también durante al menos 14 días.

Se han descrito efectos secundarios hasta en 20 a 30% de los pacientes que reciben el tratamiento triple. El bismuto puede provocar heces negras, estreñimiento o ennegrecimiento de la lengua. La complicación más temida de la amoxicilina es la colitis seudomembranosa, aunque su incidencia es menor de 1 a 2%. También puede producir diarrea asociada a antibióticos, náusea, vómito, exantema y reacciones alérgicas. Se ha descrito que la tetraciclina provoca exantemas y, muy raramente, hepatotoxicosis y anafilaxia.

Una preocupación importante al tratar a los pacientes que pueden no necesitarlo es el posible desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos. La incidencia y el tipo de cepas de *H. pylori* resistentes a antibióticos varían en todo el mundo. Se han descrito cepas resistentes a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina, estas dos últimas con menor frecuencia. Las cepas resistentes a antibióticos son la causa más frecuente de fracaso del tratamiento en los pacientes que lo cumplen. Por desgracia, las pruebas de resistencia *in vitro* no predicen el resultado *in vivo*. En el caso de *H. pylori* no se realizan cultivos y antibioticograma de manera sistemática. Aunque se ha encontrado resistencia al metronidazol hasta en 30% de las cepas aisladas en Estados Unidos y 80% en los países pobres, el tratamiento triple es eficaz para erradicar el microorganismo en más de 50% de los pacientes infectados con cepas resistentes. Se observa resistencia a claritromicina en 13% de los individuos en Estados Unidos, y resistencia a la amoxicilina inferior a 1%; la resistencia al metronidazol y claritromicina es cercana a 5 por ciento.

El hecho de que la terapia triple no erradique *H. pylori* por lo común se debe a la infección por un microorganismo resistente. El paso siguiente debe ser el uso de cuatro productos (cuadro 287-4) en donde el metronidazol es sustituido por claritromicina (o viceversa). Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de pantoprazol, amoxicilina y rifabutina durante 10 días (índice de curación de 86%) en personas infectadas por cepas resistentes. Regímenes adicionales para el tratamiento de segunda línea incluyen tratamiento triple basado en levofloxacin (levofloxacin, amoxicilina, PPI) por 10 días y tratamiento basado en furazolidona (furazolidona, amoxicilina e PPI) por 14 días. Por desgracia, no hay un régimen terapéutico de aceptación universal para pacientes que no han tenido respuesta a dos ciclos de antibióticos. Si no se logra la erradicación en un paciente con síntomas, debe valorarse la realización de cultivos y estudios de sensibilidad a los antibióticos. Factores adicionales que pueden reducir las tasas de erradicación incluyen el país de origen del paciente (más elevada en el noreste asiático que en otras partes de Asia o Europa) y el tabaquismo.

Entre 15 y 25% de los pacientes tratados con un régimen de primera línea pueden permanecer infectados con el microorganismo y, por tanto, se han explorado otros tratamientos. Un método promisorio consiste en el tratamiento secuencial. Este régimen consiste en cinco días de amoxicilina y un PPI, seguido de cinco días más de PPI más tinidazol y claritromicina. Los estudios iniciales han demostrado que las tasas de erradicación son superiores a 90% con buena tolerancia para el paciente. Es necesaria la confirmación de estos resultados y la aplicabilidad de este método en Estados Unidos.

La reinfección después de la erradicación con éxito de *H. pylori* es rara en Estados Unidos (<1 %/año). Si se produce una infección recurrente en los primeros seis meses después de terminar el tratamiento, la explicación más probable es una recrudescencia más que una reinfección.

**TRATAMIENTO DE LA LESIÓN GÁSTRICA O DUODENAL RELACIONADA CON NSAID.** Cuando existe una lesión en la mucosa relacionada con los NSAID se debe tratar la úlcera activa además de prevenir las lesiones futuras. En el cuadro 287-5 se muestran las recomendaciones para el tratamiento y prevención de las lesiones mucosas relacionadas con NSAID. Idealmente, se debe interrumpir la administración del fármaco lesivo como primer paso del tratamiento. Si es posible, está indicado administrar uno de los fármacos inhibidores de ácido (bloqueador H<sub>2</sub>, PPI). La interrupción de los NSAID no siempre es posible a causa de una enfermedad subyacente grave. Sólo los PPI pueden cicatrizar las úlceras gástricas o duodenales, independientemente de que se interrumpta o no el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

El método para la prevención primaria incluye evitar estos fármacos, con el empleo de NSAID que en teoría son menos nocivos, y el uso de un tratamiento médico concomitante para evitar la lesión inducida por NSAID. La prevención primaria de ulceración inducida por NSAID puede llevarse a cabo con misoprostol (200 µg cada 6 h) o un PPI. Los bloqueadores H<sub>2</sub> en dosis altas (famotidina, 40 mg cada 12 h) han mostrado ser promisorios para prevenir la ulceración documentada por endoscopia, aunque son superiores los PPI. Los inhibidores muy selectivos de COX-2, celecoxib y

#### CUADRO 287 5 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN MUCOSA INDUCIDA POR NSAID

Contexto clínico	Recomendación
Úlcera activa	
Interrupción de NSAID	Antagonista de receptor H <sub>2</sub> o PPI
Mantenimiento de NSAID	PPI
Tratamiento profiláctico	Misoprostol PPI
Infección por <i>H. pylori</i>	Inhibidor selectivo de COX-2 Eradicación si hay úlcera activa o existen antecedentes de enfermedad ulcerosa

**Nota:** PPI, inhibidor de la bomba de protones; COX-2, isoenzima de la ciclooxygenasa.

	Riesgo bajo o sin riesgo GI por los NSAID	Riesgo GI por NSAID
Sin factores de riesgo cardiovascular (sin ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales	Coxib o NSAID tradicional + PPI Considerar tratamiento sin NSAID
Con factores de riesgo cardiovascular (considerar el uso de ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales + PPI si el riesgo GI es indicación para protección gástrica  Considerar el tratamiento sin NSAID	Debe añadirse un fármaco protector gástrico si se prescribe un NSAID adicional  Considerar tratamiento sin NSAID

**Nota:** NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; GI, gastrointestinal; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

**Fuente:** tomado y adaptado de AM Fendrick: Am J Manag Care 10:740,2004.

rofecoxib, son 100 veces más selectivos para la inhibición de COX-2 que los NSAID estándar, con la producción de lesión a la mucosa gástrica o duodenal comparable a la obtenida con el placebo; su utilización condujo a incremento en los sucesos cardiovasculares, lo que favoreció su retiro del mercado. Se generaron precauciones adicionales cuando el estudio CLASS demostró que la ventaja del celecoxib para prevenir las complicaciones gastrointestinales se compensaba cuando se utiliza en forma simultánea ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Por tanto, el tratamiento de protección gástrica es necesario en individuos que toman inhibidores de la COX-2 y profilaxis con ácido acetilsalicílico. Por último, mucho del trabajo realizado para demostrar los beneficios de los inhibidores de la COX-2 e PPI en la lesión gastrointestinal se realizó en individuos con riesgo promedio, es poco claro si se logrará el mismo nivel de beneficios en pacientes con alto riesgo. Por ejemplo, el uso simultáneo de warfarina con inhibidores de la COX-2 se asoció con tasas más altas de hemorragia gastrointestinal similares a las observadas en pacientes que tomaban NSAID no selectivos. La combinación de factores, lo que incluye retirar la mayor parte de inhibidores de la COX-2 del comercio, la observación de que el ácido acetilsalicílico en dosis bajas parece disminuir los efectos beneficiosos de los inhibidores selectivos de la COX-2 y el uso creciente de ácido acetilsalicílico para la profilaxis de sucesos cardiovasculares, ha alterado de manera significativa el tratamiento para protección gástrica durante el consumo de NSAID. En el cuadro 287-6 se muestra una guía para el uso de NSAID. Los individuos que no se encuentran en riesgo de sucesos cardiovasculares, que no consumen ácido acetilsalicílico y que no tienen riesgo para complicaciones gastrointestinales (GI) pueden recibir NSAID no selectivos sin protección gástrica. En aquellos con factores de riesgo cardiovascular pero con alto riesgo potencial para la toxicidad gastrointestinal inducida por NSAID, está indicado el uso cuidadoso de inhibidores selectivos de la COX-2 o de un NSAID selectivo con protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones. Los individuos con factores de riesgo cardiovascular que necesitan ácido acetilsalicílico en dosis bajas y que tienen bajo potencial para toxicidad inducida por NSAID, deben ser valorados para decidir si se les administra un fármaco que no pertenezca al grupo de los NSAID o si se utiliza un NSAID tradicional en combinación con protección gástrica, si ésta está indicada. Por último, los individuos con riesgos gastrointestinales y cardiovasculares que necesitan ácido acetilsalicílico tal vez deban decidir un tratamiento con un fármaco que no pertenezca al grupo de los NSAID, pero si no hay una opción, entonces debe considerarse el uso de algún NSAID con protección para la mucosa gástrica.

**ESTRATEGIA Y TRATAMIENTO: RESUMEN.** Todavía se mantiene la controversia sobre cuál es la mejor estrategia en el caso de un paciente que presenta dispepsia (cap. 39). El descubrimiento de *H. pylori* y de su cometido en la patogenia de las úlceras ha añadido una nueva variable a esta ecuación. Antes, si un paciente menor de 50 años presentaba dispepsia, sin signos ni síntomas alarmantes de una complicación ulcerosa o un tumor maligno, solía recomendarse realizar un tratamiento de prueba con supresión del ácido. Aunque algunos todavía practican esta estrategia, en la figura 287-12 se muestra la estrategia terapéutica que actualmente cuenta con mayor respaldo. La remisión a un gastroenterólogo se hace por la posible necesidad de realizar una endoscopia y para el posible estudio y tratamiento si ésta es negativa.

Una vez que se ha demostrado la presencia de una úlcera (gástrica o duodenal), el punto más importante que hay que determinar es si la producen *H. pylori* o los NSAID. En el primer caso, independientemente de que se hayan administrado o no NSAID, se recomienda aplicar tratamiento triple durante 14 días, seguido de la administración de fármacos supresores del ácido (bloqueadores H<sub>2</sub>, PPI) durante un total de cuatro a seis semanas. Un aspecto en que hay aún debates es la selección de los individuos para corroborar que se ha erradicado *H. pylori* (desaparición de los microorganismos como mínimo cuatro semanas después de haber completado la antibioticoterapia). El método más indicado para corroborar la erradicación es la

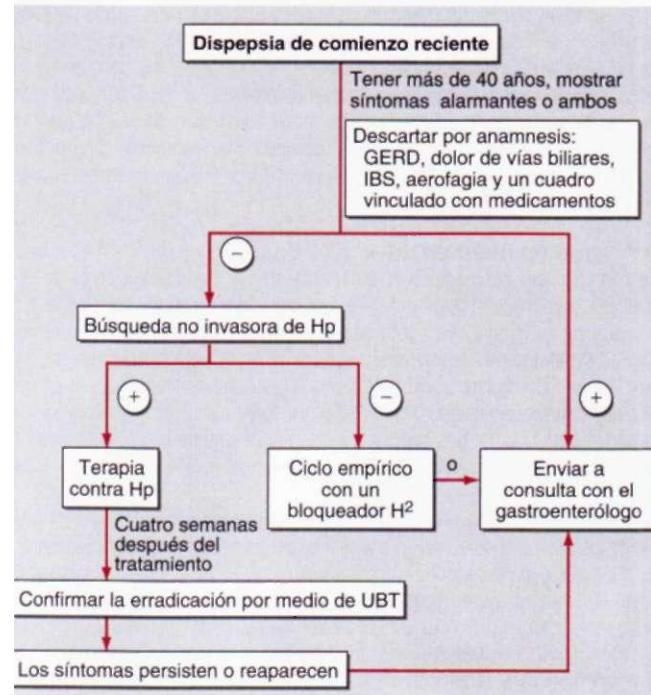


FIGURA 287-12. Visión global de la dispepsia de comienzo reciente. Hp, *H. pylori*; UBT, prueba de urea en el aliento; IBS, síndrome de intestino irritable (irritable bowel syndrome). (Adaptada de BS Ananá and DY Graham: Endoscopy 31:215, 1999.)

prueba de urea en el aliento (*urea breath test*, UBT). Los análisis de antígenos en heces pueden ser promisorios para este fin, pero los datos no han sido tan claros como las pruebas de antígeno en heces para diagnósticos primarios, en especial si se toma en consideración a los pacientes que viven en áreas con baja prevalencia de *H. pylori*. Están indicados estudios adicionales, pero si no se dispone de la prueba de urea en aliento, debe considerarse un análisis de antígenos en heces para documentar la erradicación. Los pacientes deben recibir fármacos antisecretores durante la prueba para erradicación de *H. pylori* con UBT o antígenos en heces. Los estudios serológicos no son útiles para demostrar la erradicación del patógeno, ya que los títulos de anticuerpos descienden lentamente y con frecuencia son indetectables. Existen dos posibles formas de demostrar la erradicación del patógeno: 1) hacer una prueba de erradicación sólo en los individuos que presentan una evolución complicada o en los que están delicados o presenten enfermedades multisistémicas, y en los que una recaída de la úlcera tendría un mal pronóstico, y 2) hacer la prueba en todos los pacientes para demostrar la erradicación del microorganismo. Algunos autores recomiendan que todos los pacientes con enfermedad ulcerosa complicada o los que están debilitados sean tratados con supresores del ácido a largo plazo, por lo que en este caso la demostración de la erradicación de *H. pylori* pierde interés. A la vista de las discrepancias que existen en la práctica es preferible discutir con el paciente las posibles opciones disponibles.

Diversos aspectos diferencian la estrategia terapéutica frente a una úlcera gástrica o duodenal. Las úlceras gástricas, especialmente las del cuerpo y del fondo, tienen el riesgo de ser malignas. Inicialmente se deben tomar múltiples biopsias de una úlcera gástrica; incluso si son negativas para células malignas es necesario repetir la endoscopia a fin de comprobar la cicatrización a las ocho a 12 semanas, y hacer de nuevo biopsias si la úlcera está todavía presente. Alrededor de 70% de las úlceras gástricas en las que finalmente se demuestra la presencia de un tumor maligno suelen presentar cicatrización significativa (aunque en general incompleta).

Una gran parte (>90%) de las úlceras gástricas y duodenales cicatrizan con el tratamiento convencional mencionado. Una úlcera gástrica que no cicatrice después de 12 semanas, y una duodenal que no lo haga luego de ocho semanas de tratamiento, deben considerarse resistentes. Ya que se han excluido incumplimiento del paciente y persistencia de la infección por *H. pylori*, es necesario descartar que el paciente esté utilizando NSAID, ya sea de forma inadvertida o subrepticia. Además, debe suprimirse el consumo de cigarrillos. En una úlcera gástrica se debe excluir meticulosamente la presencia de un tumor maligno. A continuación, debe ponerse atención a los estados de hipersecreción de ácido gástrico, como ZES (véase "Síndrome de Zollinger-Ellison", más adelante en este capítulo) o la forma idiopática, que puede excluirse con análisis de ácido gástrico de etiología poco clara como factor que contribuye a las úlceras resistentes, hay que excluir un síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) con una prueba de gastrina en ayunas o de estimulación de secretina (véase más adelante en este capítulo). Más de

90% de las úlceras resistentes (tanto duodenales como gástricas) cicatrizan después de ocho semanas de tratamiento con dosis más altas de un PPI (omeprazol, 40 mg/día, lansoprazol, 30 a 60 mg/día). Esta dosis mayor es también eficaz para mantener la remisión. En este momento puede ser necesario empezar a considerar la intervención quirúrgica; no obstante, se deben descartar otras causas raras de úlceras resistentes antes de recomendar la cirugía. Entre ellas se encuentran isquemia, enfermedad de Crohn, amiloidosis, sarcoidosis, linfoma, gastroenteritis eosinófila o infecciones [citomegalovirus (CMV), tuberculosis o sífilis].

**TRATAMIENTO OPERATORIO.** La intervención quirúrgica en casos de PUD puede considerarse "planeada" para tratar enfermedad médica rebelde, o una situación de urgencia o emergencia para combatir alguna complicación de la úlcera. La creación de estrategias farmacológica y endoscópica para tratar la enfermedad péptica ha disminuido sustancialmente el número de operaciones necesarias contra esta enfermedad. Las úlceras resistentes son en extremo raras, por lo que en general la cirugía suele ser necesaria para tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad ulcerosa. Las tres complicaciones que requieren intervención quirúrgica son hemorragia digestiva (cap. 42), perforación y obstrucción del orificio de salida gástrico.

La hemorragia es la complicación más frecuente de las úlceras y ocurre en casi 15 a 25% de los pacientes. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en los pacientes geriátricos (por encima del sexto decenio de la vida). En gran parte de los casos la hemorragiacede de manera espontánea, aunque en algunos es necesario el tratamiento endoscópico (cap. 285). Los PPI administrados por vía oral y parenteral también disminuyen la frecuencia de nuevos cuadros de hemorragia ulcerosa en pacientes sometidos a tratamiento endoscópico. Las personas que no reaccionan a la intervención endoscópica o que son rebeldes a ella necesitarán una intervención operatoria (alrededor de 5% de los pacientes que necesitan transfusión).

La perforación peritoneal libre se produce en casi 2 o 3% de los pacientes con úlcera duodenal. Al igual que en el caso de la hemorragia, hasta 10% de estos casos no presentan síntomas previos de úlcera. En 10% de los enfermos con perforación se puede producir hemorragia concomitante, lo que incrementa en grado considerable la mortalidad. La úlcera péptica puede penetrar también en órganos adyacentes, sobre todo en el caso de una úlcera duodenal posterior, que en ocasiones avanza a páncreas, colon, hígado o árbol biliar.

Las úlceras del conducto pilórico o duodenales pueden producir obstrucción del orificio de salida gástrico en alrededor de 2 o 3% de los pacientes. Esto se debe a la formación de cicatrices crónicas o a un trastorno de la motilidad a causa de la inflamación o el edema con espasmo pilórico. Los pacientes presentan saciedad precoz, náusea, vómito de alimentos sin digerir y pérdida de peso. El tratamiento conservador con aspiración nasogástrica, hidratación y nutrición intravenosa y fármacos antisecretores está indicado durante siete a 10 días con la esperanza de eliminar una obstrucción funcional. Si persiste la obstrucción mecánica, la endoscopia con dilatación por globo puede ser eficaz. La cirugía se propondrá en caso de que fracasen todos los tratamientos previos.

**INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS ESPECÍFICAS PARA LAS ÚLCEAS DUODENALES.** El tratamiento quirúrgico está diseñado para disminuir la secreción de ácido gástrico. Las técnicas más utilizadas son: 1) vagotomía y drenaje (mediante piloroplastia, gastroduodenostomía o gastroeyunostomía), 2) vagotomía supraselectiva (que no precisa de un procedimiento de drenaje) y 3) vagotomía con antrectomía. La elección de cada técnica específica depende de las circunstancias subyacentes: programada o de urgencia, grado de distensión de la úlcera duodenal y experiencia del cirujano. Además, las tendencias se dirigen a operaciones de invasión mínima con conservación de la anatomía.

La vagotomía es un componente común a todas las técnicas y su objetivo es disminuir la secreción de ácido al eliminar el estímulo colinérgico del estómago. Por desgracia, tanto la vagotomía troncal como la selectiva (que respeta las ramas celiaca y hepática) producen atonía gástrica a pesar de que reducen con éxito tanto la secreción acida basal (*[basal acid output, BAO]*, disminuida en 85%) como la secreción acida máxima (*[máxima/acid output, MAO]*, disminuida en 50%). Por tanto, es necesario realizar una técnica de drenaje mediante piloroplastia o gastroduodenostomía para compensar la alteración de la motilidad gástrica inducida por la vagotomía. Este procedimiento tiene tasa de complicaciones intermedia y tasa de recurrencia de la úlcera de 10%. Para reducir al mínimo esta dismotilidad gástrica se diseñó la vagotomía supraselectiva (también conocida como vagotomía de las células parietales, superselectiva o proximal). En esta técnica sólo se seccionan las fibras vagales que inervan la porción del estómago que contiene células parietales, respetando así las fibras importantes para regular la motilidad gástrica intacta. Aunque esta técnica produce una disminución inmediata tanto de la BAO como de la secreción acida estimulada, ambas se recuperan con el tiempo. Después del primer año posoperatorio la secreción de ácido basal y la estimulada son de alrededor de 30 y 50%, respectivamente, de los valores preoperatorios. Los índices de recidiva de la úlcera son mayores en casos de vagotomía altamente selectiva (>10%), aunque las cifras de complicación globales son las más bajas de los tres métodos.

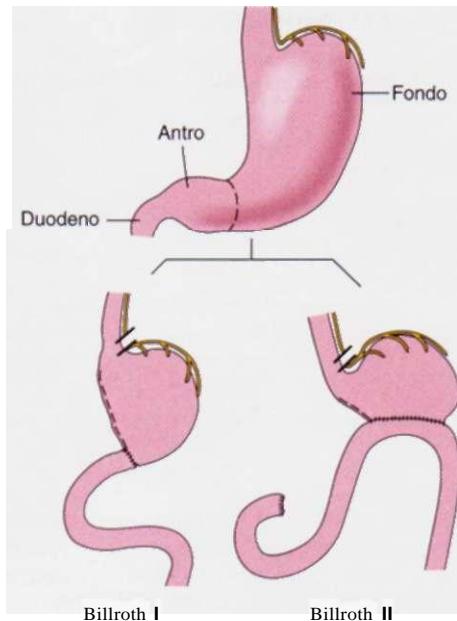


FIGURA 287-13. Representación esquemática de las técnicas de Billroth I y II.

La técnica que proporciona la tasa más baja de recidiva de la úlcera (1%), aunque también la que produce la tasa más alta de complicaciones, es la vagotomía (troncal o selectiva) combinada con antrectomía. La antrectomía se realiza para eliminar un estimulante adicional de la secreción de ácido gástrico, la gastrina. Después de la antrectomía se utilizan generalmente dos tipos de anastomosis, la gastroduodenostomía (Billroth I) y la gastroeyunostomía (Billroth II) (fig. 287-13). Aunque es preferible la técnica de Billroth I, la presencia de inflamación duodenal intensa o de cicatrices residuales puede impedir su ejecución.

De estas técnicas, la vagotomía supraselectiva puede ser la de elección cuando se realiza de manera programada, excepto en las situaciones en que las tasas de recidiva de la úlcera son elevadas (úlceras prepilóricas y las resistentes al tratamiento médico). En dichos casos puede ser más adecuado realizar una vagotomía con antrectomía.

Estas técnicas quirúrgicas se han realizado tradicionalmente mediante laparotomía. El desarrollo de la cirugía laparoscópica ha llevado a diversos equipos quirúrgicos a realizar con éxito vagotomías supraselectivas, vagotomías troncales con piloroplastia y vagotomías troncales con antrectomía. La laparoscopia se utiliza cada vez más para el tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica.

**Técnicas quirúrgicas específicas para las úlceras gástricas.** La localización y la presencia de una úlcera duodenal concomitante condicionan la técnica quirúrgica que se realiza para tratar una úlcera gástrica. La antrectomía (incluyendo la úlcera) con una anastomosis de Billroth I es el tratamiento de elección de una úlcera antral. Sólo se realiza vagotomía si hay úlcera duodenal. Aunque se ha propuesto efectuar una resección de la úlcera con vagotomía y una técnica de drenaje, la mayor incidencia de recidiva de la úlcera hace que esta estrategia sea poco aconsejable. Las úlceras localizadas cerca de la unión gastroesofágica pueden exigir una intervención más radical, como una gastrectomía subtotal con esofagogastroneustomía en Y de Roux (técnica de Csende). Una operación menos drástica consiste en realizar antrectomía, biopsia intraoperatoria de la úlcera y vagotomía (técnica de Kelling-Mädlener), y puede estar indicada en pacientes debilitados con úlcera gástrica alta. Con esta técnica la tasa de recidiva de la úlcera se aproxima a 30 por ciento.

**Complicaciones relacionadas con la cirugía.** Las complicaciones que se observan después de la cirugía de la úlcera péptica están relacionadas principalmente con la extensión de la modificación anatómica realizada. La alteración mínima (vagotomía supraselectiva) se asocia con la tasa más alta de recidivas de la úlcera, y la más baja de trastornos gastrointestinales. Las técnicas quirúrgicas más radicales presentan una tasa más baja de recidivas de la úlcera, pero la mayor incidencia de disfunciones gastrointestinales. En conjunto, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas técnicas son bastante bajas. La morbilidad asociada con la vagotomía y antrectomía o piloroplastia es <5%, y la mortalidad, de casi 1%. La vagotomía supraselectiva tiene tasas de morbilidad y mortalidad más bajas, de 1 y 0.3%, respectivamente.

Además de las posibles consecuencias precoces de cualquier operación intraabdominal (hemorragia, infección, tromboembolia) se pueden producir gastroparesia, goteo del muñón duodenal y obstrucción del asa aferente.

**Úlcera recurrente.** El riesgo de recidiva de la úlcera está relacionado directamente con la técnica realizada. Las que reaparecen después de una resección gástrica parcial

tienden a desarrollarse en la anastomosis (úlcera anastomótica o marginal). El dolor abdominal epigástrico es el síntoma de presentación más frecuente (>90%). La intensidad y la duración del dolor tienden a ser más progresivas que las que se observan con las úlceras duodenales antes de la cirugía.

Las úlceras pueden recidivar por diversas razones, como vagotomía incompleta, antro retenido y, con menor probabilidad, persistencia o recaída de la infección por *H. pylori*. El ZES se debe haber excluido antes de la cirugía. El empleo subrepticio de NSAID es una razón de úlceras recurrentes después de la cirugía, en especial si lo que motivó la intervención inicial fue una úlcera inducida por esos fármacos. Cuando se han excluido *H. pylori* y los NSAID como factores etiológicos, es necesario explorar la posibilidad de una vagotomía incompleta o de un antro gástrico retenido. En este último caso hay que determinar los valores plasmáticos de gastrina en ayunas. Si están elevados se debe considerar la posibilidad de antro retenido o ZES (véase más adelante en este capítulo). La combinación de un análisis de secreción de ácido y de estimulación de secretina (véase más adelante) puede ayudar a realizar este diagnóstico diferencial. La vagotomía incompleta puede descartarse sólo con un análisis del ácido gástrico combinado con alimentación simulada. En esta prueba se mide la secreción de ácido gástrico mientras el paciente ve, huele y mastica una comida (sin tragárla). Con este estudio lo que se valora es la fase cefálica de la secreción gástrica, que está mediada por el neumogástrico. Un incremento de la secreción de ácido gástrico como respuesta a la comida simulada es prueba de que el nervio neumogástrico está intacto. Una elevación en las concentraciones de polipéptido pancreático sérico >50% en los 30 min siguientes a una alimentación fingida también sugieren nervio vago intacto.

El tratamiento médico con bloqueadores H<sub>2</sub> permitirá la cicatrización de las úlceras posoperatorias en 70 a 90% de los pacientes. La eficacia de los PPI no está completamente confirmada en este grupo de pacientes, aunque se pueden esperar tasas más altas de cicatrización que las obtenidas con los bloqueadores H<sub>2</sub>. Tal vez sea necesario repetir la intervención quirúrgica (vagotomía completa, gastrectomía parcial) en un pequeño subgrupo de pacientes que no responden a un tratamiento médico intensivo.

**Síndromes del asa aferente.** Son posibles dos tipos de síndrome del asa aferente en los pacientes sometidos a resección gástrica parcial con anastomosis de Billroth II. El más común es la proliferación bacteriana en el asa aferente a causa de la estasis. Los pacientes pueden experimentar dolor abdominal posprandial, distensión abdominal y diarrea, acompañados de malabsorción de grasas y de vitamina B<sub>12</sub>. Los casos resistentes a los antibióticos pueden requerir la revisión quirúrgica del asa. El otro síndrome del asa aferente, menos común, puede presentarse con dolor abdominal intenso y distensión que aparece 20 a 60 min después de las comidas. El dolor con frecuencia se sigue de náusea y vómito de material con contenido biliar. Tanto el dolor como la distensión pueden mejorar con el vómito. Se piensa que la causa de este cuadro clínico es un drenaje incompleto de la bilis y de las secreciones pancreáticas del asa aferente, que está parcialmente obstruida. Los casos rebeldes a las medidas dietéticas deben tratarse con cirugía.

**Síndrome de evacuación gástrica rápida.** El síndrome de evacuación gástrica rápida consiste en una serie de signos y síntomas vasomotores y gastrointestinales, y ocurre en pacientes sometidos a vagotomía y drenaje (especialmente con las técnicas de Billroth). Existen dos fases de la evacuación gástrica rápida, la precoz y la tardía. La fase precoz tiene lugar de 15 a 30 min después de las comidas, y consiste en molestias abdominales de tipo cólico, náusea, diarrea, eructos, taquicardia, palpitaciones, diaforesis, mareo ligero y, en raras ocasiones, síncope. Estos signos y síntomas se producen por el rápido vaciamiento de los contenidos gástricos hiperosmolares en el intestino delgado, lo que determina la salida de líquido hacia la luz intestinal, con contracción del volumen plasmático y distensión intestinal aguda. Se piensa que la liberación de hormonas gastrointestinales vasoactivas (polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, motilina) también podría intervenir en este cuadro.

La fase tardía de la evacuación gástrica rápida se produce normalmente 90 min a 3 h después de las comidas. Durante esta fase predominan los síntomas vasomotores (mareo ligero, diaforesis, palpitaciones, taquicardia y síncope). Se cree que este componente de la evacuación gástrica rápida es secundario a la hipoglucemia producida por una liberación excesiva de insulina.

El síndrome de evacuación gástrica rápida es más llamativo después de las comidas ricas en carbohidratos simples (especialmente sacarosa) y de gran osmolaridad. La ingestión de grandes cantidades de líquidos también puede contribuir a su aparición. Hasta 50% de los pacientes con vagotomía y drenaje pueden experimentar estos síntomas en alguna medida. Los signos y síntomas con frecuencia mejoran con el tiempo, aunque en 1% de los pacientes puede producirse un cuadro grave prolongado.

Las modificaciones dietéticas son la clave del tratamiento de los pacientes con síndrome de evacuación gástrica rápida. La ingestión de comidas en pequeña cantidad y muchas veces al día (seis), compuestas por carbohidratos simples, junto con la eliminación de los líquidos de las comidas, son las medidas más importantes. Este tratamiento dietético se complementa con antidiarreicos y anticolinérgicos. La goma guar (de la planta *Cyamopsis tetragonolobus*) y la pectina, que incrementan la viscosidad del contenido intraluminal, pueden ser beneficiosas en personas más

sintomáticas. En el tratamiento de las fases tardías del vaciamiento rápido ha sido beneficiosa la acarbosa, un inhibidor de la glucosidasa alfa que retrasa la digestión de carbohidratos ingeridos. El análogo de la somatostatina octreótido también ha sido útil en los casos resistentes a la dieta. Este fármaco se administra por vía subcutánea (50 pg cada 8 h), ajustando la dosis en función de la respuesta clínica. Una preparación de octreótido de depósito, de acción prolongada, puede administrarse cada 28 días y proporciona alivio sintomático comparable al fármaco de acción corta. Además, los pacientes aumentan de peso y la calidad de vida parece ser superior con la preparación de acción prolongada.

**Diarrea posvagotomía.** Hasta 10% de los pacientes pueden solicitar atención médica para el tratamiento de la diarrea posvagotomía. Esta complicación se observa con mayor frecuencia después de la vagotomía troncal. Los pacientes pueden quejarse de diarrea intermitente que suele ocurrir 1 o 2 h después de las comidas. En ocasiones, los síntomas son graves y constantes. El cuadro se debe a un trastorno de la motilidad producido por la interrupción de las fibras vagales que inervan el intestino. Otros factores pueden ser decremento de la absorción de nutrientes (véase más adelante en este capítulo), mayor excreción de ácidos biliares y liberación de factores luminales que favorecen la secreción. La administración de difenoxilato o loperamida con frecuencia es útil para controlar los síntomas. También puede ser útil en los casos graves el agente quelante de sales biliares colestiramina. La inversión quirúrgica de un segmento de 10 cm de yeyuno reduce en grado considerable el número de deposiciones en un subgrupo de estos pacientes.

**Gastropatía por reflujo biliar.** Un subgrupo de los enfermos sometidos a gastrectomía parcial presenta un cuadro clínico consistente en dolor abdominal, saciedad precoz, náusea y vómito, y como único dato un eritema mucoso en el estómago restante. El estudio histológico de la mucosa gástrica revela una inflamación mínima, aunque con presencia de lesión en las células epiteliales. Este cuadro clínico se clasifica como gastropatía o gastritis por reflujo biliar o alcalino. Aunque se ha implicado al reflujo biliar como causa de este trastorno, su mecanismo es desconocido. Los fármacos procinéticos, colestiramina y sucralfato han mostrado cierta eficacia terapéutica. Los síntomas graves y resistentes en ocasiones requieren la realización de una gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-HIDA para demostrar la presencia de reflujo, o una prueba de sobrecarga alcalina, en la que se infunde en el estómago NaOH 0.1 N, a fin de reproducir los síntomas del paciente. En los casos graves se ha utilizado una derivación quirúrgica de las secreciones pancreaticobiliares, para separarlas del estómago restante mediante una gastroeyunostomía en Y de Roux utilizando un asa larga de Roux (de 50 a 60 cm). El vómito biliar mejora, aunque pueden persistir la saciedad precoz y la distensión hasta en 50% de los casos.

**Maldigestión y malabsorción.** Se puede observar pérdida de peso hasta en 60% de los pacientes después de realizar una resección gástrica parcial. Un componente importante de este adelgazamiento es la disminución de la ingesta oral. Sin embargo, también puede desarrollarse esteatorrea leve. Las razones de la maldigestión o malabsorción son descenso de la síntesis de ácido gástrico, vaciamiento rápido del estómago, decremento de la dispersión de los alimentos en el estómago, menores concentración luminal de bilis y respuesta secretora pancreática a la ingesta, así como tránsito intestinal rápido.

Después de la gastrectomía parcial se puede observar descenso de los valores séricos de vitamina B<sub>12</sub>. Esto generalmente no se debe a déficit de factor intrínseco (IF), dado que en antrectomía se eliminan un número mínimo de células parietales (origen del IF). El incremento de la vitamina B<sub>12</sub> puede deberse a que las bacterias en proliferación compiten por ella, o a que la hipoclorhidria impide separarla de la proteína a la que está unida.

La anemia feropénica puede ser una consecuencia del trastorno de la absorción del hierro de la dieta en los pacientes con gastroeyunostomía de Billroth II. La absorción de sales de hierro es normal en estos individuos, por lo que es de esperar una respuesta favorable al aporte oral de suplementos férricos. En estos pacientes también puede desarrollarse un déficit de folato con anemia concomitante. Tal déficit suele ser secundario a decremento de la absorción o de la ingesta oral.

La malabsorción de vitamina D y calcio, que produce osteoporosis y osteomalacia, es frecuente después de gastrectomía parcial y gastroeyunostomía (Billroth II). La osteomalacia puede ocurrir como complicación tardía hasta en 25% de los pacientes sometidos a gastrectomía parcial. Las fracturas óseas son el doble de frecuentes en los varones después de cirugía gástrica en comparación con la población testigo. Pueden pasar años antes de que la radiología demuestre el decremento de la densidad ósea. En los pacientes con osteomalacia es posible encontrar elevación de la fosfatasa alcalina, reducción del calcio sérico, dolor óseo y fracturas patológicas. La gran incidencia de estos trastornos en este subgrupo de pacientes justifica tratarlos con vitamina D y suplementos de calcio por tiempo indefinido. El tratamiento reviste especial importancia en las mujeres.

**Adenocarcinoma del estómago.** La incidencia de adenocarcinoma en el muñón gástrico se incrementa 15 años después de la resección. Algunos autores han descrito

un aumento de cuatro o cinco veces en el cáncer gástrico 20 a 25 años después de la resección. Su patogenia no está clara, aunque pueden estar implicados reflujo alcalino, proliferación bacteriana e hipoclorhidria. No está clara la utilidad de la detección con endoscopia y la mayor parte de las guías no apoyan su uso.

## TRASTORNOS RELACIONADOS

### SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (ZES)

La enfermedad ulcerosa grave secundaria a hipersecreción de ácido gástrico a causa de liberación no regulada de gastrina a partir de un tumor endocrino de células distintas de las beta (gastrinoma) define los componentes del ZES. Inicialmente esta enfermedad se consideró una ulceración agresiva y rebelde en la que la gastrectomía total proporcionaba la única posibilidad de supervivencia a largo plazo. En la actualidad, el ZES se puede curar mediante resección quirúrgica hasta en 30% de los pacientes.

**Epidemiología.** La incidencia de ZES oscila entre 0.1 y 1% de los individuos que presentan úlcera péptica. Los varones lo sufren con mayor frecuencia que las mujeres, y la mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 30 y 50 años de edad. Los gastrinomas se clasifican como tumores esporádicos (los más frecuentes) y asociados a neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo I (véase más adelante).

**Fisiopatología.** La hipergastrinemia que se origina a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES. La gastrina estimula la secreción de ácido a través de los receptores de gastrina presentes en las células parietales induciendo la liberación de histamina de las células enterocromafines. La gastrina también tiene una acción trófica sobre las células epiteliales gástricas. La hipergastrinemia de larga duración provoca un notable incremento de la secreción de ácido gástrico tanto por estimulación de las células parietales como por incremento de su masa celular. El aumento de la secreción de ácido gástrico da lugar a úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.

**Distribución del tumor.** Aunque los primeros estudios sugerían que la inmensa mayoría de los gastrinomas se producían en el páncreas, un significativo número de lesiones son extrapancreáticas. Alrededor de 80% de estos tumores se encuentran dentro del hipotético triángulo de los gastrinomas (confluencia de los conductos cístico y colédoco por arriba, unión de la segunda con la tercera porción del duodeno por abajo y unión del cuello y del cuerpo del páncreas medialmente). Los tumores duodenales constituyen las lesiones no pancreáticas más frecuentes; entre 50 y 70% de los gastrinomas se encuentran en esa zona. Los tumores duodenales son pequeños, de lento crecimiento y tienen menos probabilidad de causar metástasis que las lesiones pancreáticas. Otras localizaciones extrapancreáticas menos habituales son estómago, huesos, ovarios, corazón, hígado y ganglios linfáticos. Más de 60% de los tumores se consideran malignos, y de 30 a 50% de los pacientes presentan múltiples lesiones o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Histológicamente las células productoras de gastrina están bien diferenciadas y expresan marcadores típicos de las neoplasias endocrinas (cromogranina, enolasa neuroespecífica).

**Manifestaciones clínicas.** La hipersecreción de ácido gástrico causa los signos y síntomas que se observan en los pacientes con ZES. La úlcera péptica es la manifestación clínica más frecuente, y ocurre en más de 90% de los pacientes con gastrinoma. La presentación inicial y la localización de la úlcera (bulbo duodenal) pueden ser indistinguibles de las propias de la úlcera péptica común. Las situaciones clínicas que deben hacer sospechar la presencia de un gastrinoma son las úlceras de localizaciones insólitas (segunda parte del duodeno y más abajo), las resistentes al tratamiento médico habitual, las que recidivan después de una cirugía reductora de la secreción acida, las que presentan complicaciones evidentes (hemorragia, obstrucción y perforación), o las que ocurren en ausencia de *H. pylori* o ingestión de NSAID. Hay síntomas de origen esofágico hasta en dos tercios de los pacientes con ZES, con un espectro que oscila entre la esofagitis leve y la ulceración manifiesta con estenosis y mucosa de Barrett.

La diarrea es la siguiente manifestación clínica más común y ocurre hasta en 50% de los pacientes. Aunque a menudo se asocia a úlcera péptica puede presentarse también de manera independiente. La etiología de la diarrea es multifactorial, y consecuencia de la notable sobrecarga de volumen del intestino delgado, de la inactivación de las enzimas pancreáticas por el ácido y de

### CUADRO 287-7 SITUACIONES EN LAS QUE ES ÚTIL MEDIR LA GASTRINA SÉRICA EN AYUNAS

#### Úlceras múltiples

Úlceras en sitios poco comunes; cuadro que se acompaña de esofagitis intensa; úlceras rebeldes al tratamiento, con recidivas frecuentes; en caso de no ingerir el sujeto NSAID o tener infección por *H. pylori*

Individuos con úlceras en espera de una operación

Antecedente familiar extenso de ulceropatía péptica

Lapso después de operar una úlcera recidivante

Hipoclorhidria basal

Diarrea o esteatorrea no explicada

Hipercalcemia

Antecedente familiar de tumor de islotes pancreáticos, hipofisis o paratiroides

Pliegues gástricos o duodenales prominentes

la lesión de la superficie del epitelio intestinal por el ácido. La lesión epitelial puede provocar maldigestión y malabsorción leves de nutrientes. La diarrea tiene también un componente secretor producido por el efecto estimulador directo de la gastrina sobre los enterocitos o por la cosecreción de otras hormonas por el tumor, como el péptido intestinal vasoactivo.

Los gastrinomas se desarrollan en presencia del síndrome MEN I (caps. 344, 345) en casi 25% de los pacientes. Este trastorno autosómico dominante afecta principalmente tres órganos: glándulas paratiroides (80 a 90%), páncreas (40 a 80%) e hipofisis (30 a 60%). El defecto genético en el MEN I está situado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q11-q13). Dado el efecto estimulador del calcio sobre la secreción de gastrina, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia que se observan en los pacientes con MEN I pueden tener un efecto directo sobre la úlcera péptica. La resolución de la hipercalcemia mediante la paratiroidectomía reduce los valores de gastrina y la secreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinoma. Otra característica diferencial de los pacientes con ZES y MEN I es la mayor incidencia de tumores carcinoides gástricos (en comparación con los pacientes que presentan gastrinomas esporádicos). Los gastrinomas tienden a ser más pequeños, múltiples y localizados en las paredes del duodeno con mayor frecuencia que en los enfermos con ZES esporádico. El establecimiento del diagnóstico de MEN I es esencial no sólo desde el punto de vista de proporcionar consejo genético al paciente y a su familia, sino también para recomendar un tratamiento quirúrgico apropiado.

**Diagnóstico.** El primer paso en la evaluación de un paciente en el que se sospecha un ZES es obtener un valor de gastrina en ayunas. En el cuadro 287-7 se muestra una lista de las posibles situaciones clínicas en las que debe sospecharse este diagnóstico. Las concentraciones de gastrina en ayunas suelen ser menores de 150 pg/ml. Prácticamente todos los pacientes con gastrinoma tienen un valor de gastrina >150 a 200 pg/ml. La determinación de la gastrina en ayunas debe repetirse para confirmar la sospecha clínica.

Diversos cuadros pueden aumentar la gastrina en el sujeto en ayunas: hipoclorhidria o aclorhidria gástricas (las más frecuentes) con anemia perniciosa o sin ella; retención en el antró gástrico; hiperplasia de células G; obstrucción pilórica; insuficiencia renal; obstrucción masiva del yeyunoileon y trastornos como artritis reumatoide, vitíligo, diabetes mellitus y feocromocitoma. El ácido gástrico inhibe por retroalimentación la liberación de gastrina. Por tanto, un descenso en la síntesis de ácido hará que la vía inhibidora de retroalimentación no funcione, dando lugar a una hipergastrinemia neta. De este modo, los valores de gastrina estarán elevados en pacientes que toman fármacos antisecretorios para el tratamiento de la úlcera péptica y la dispepsia. La infección por *H. pylori* también puede producir hipergastrinemia. Concentraciones de gastrina 10 veces por arriba de lo normal sugieren fuertemente el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, pero casi 66% de los pacientes tienen concentraciones de gastrina en ayuno que se superponen con los niveles encontrados en trastornos comunes mencionados antes.

El siguiente paso en el diagnóstico bioquímico del gastrinoma es valorar la secreción de ácido. Si se observa un decremento de ésta no es necesario hacer nada más. Por el contrario, un valor normal o elevado implica la necesidad de pruebas adicionales. Hasta 12% de los pacientes con úlcera péptica común presentarán niveles comparables de secreción acida. Una relación BAO/MAO >0.6 es muy sugerente de ZES, mientras que la relación <0.6 no excluye el diagnóstico. No se distribuye ya la pentagastrina en Estados Unidos, de modo que es casi imposible medir la MAO. Se ha desarrollado un método endoscópico para cuantificar la producción de ácido gástrico, pero necesita validación adicional. Si no se cuenta con alguna técnica para medir la secreción de ácido gástrico, el pH basal >3 del estómago descarta prácticamente la presencia de un gastrinoma.

Estudio	Sensibilidad, %	
	Gastrinoma primario	Gastrinoma metastásico
Ecografía	21-28	14
CT	35-59	35-72
Angiografía selectiva	35-68	33-86
Muestra de vena portal	70-90	No disponible
SASI	55-78	41
MRI	30-60	71
Gammagrafía con octreótido	67-86	80-100
EUS	80-100	No disponible

**Nota:** CT, tomografía computadorizada; SASI, inyección arterial selectiva de secretina (*selective arterial secretin injection*); MRI, resonancia magnética; gammagrafía con octreótido, exploración con pentreótido marcado con indio-111; EUS, ecografía endoscópica.

Las pruebas de inducción de gastrina se han desarrollado para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia, y son especialmente útiles en los pacientes con estudios secretores de ácido indeterminados. Estas pruebas son la de estimulación de secretina y el estudio de infusión de calcio. La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico del gastrinoma es el estudio de secretina. Un incremento de la gastrina >200 pg en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene sensibilidad y especificidad >90% para el ZES. El estudio de infusión de calcio es menos sensible y específico que la prueba de secretina, y se observa un incremento de más de 400 pg/ml en casi 80% de los pacientes con gastrinoma. La menor precisión, adicional a un estudio más molesto con mayor potencial de efectos secundarios, hace que la infusión de calcio sea menos útil. Se utiliza en casos poco comunes, cuando las características clínicas del paciente sugieren fuertemente síndrome de Zollinger-Ellison, pero la prueba de estimulación con secretina no es concluyente.

**Localización del tumor.** Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico de gastrinoma es necesario localizar el tumor. Se han utilizado múltiples estudios de imagen en un esfuerzo por mejorar la capacidad de detección del tumor (cuadro 287-8). La amplia gama de sensibilidades se debe a las variables tasas de éxito alcanzadas por los diferentes grupos de investigadores. La ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) permite obtener imágenes del páncreas con gran resolución (<5 mm). Esta modalidad es de particular utilidad para excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y para valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como afectación vascular, pero no es muy sensible para encontrar lesiones duodenales. Diversos tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie para la somatostatina. Esto permite localizar los gastrinomas midiendo la captación de un análogo estable de la somatostatina, el <sup>111</sup>In-pentreótido (octreoscan), que tiene sensibilidad y especificidad >75 por ciento.

Hasta 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El éxito en el control de la hipersecreción de ácido gástrico ha cambiado el énfasis del tratamiento a conseguir la curación mediante la cirugía. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales ante este cambio en el objetivo terapéutico. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico se debe realizar en primer término una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) abdominal, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o gammagrafía con octreótido (cuando esté disponible) para excluir la presencia de metástasis. Una vez descartada la enfermedad metastásica, un cirujano endocrino experimentado puede optar por hacer una laparotomía exploradora con ecografía intraoperatoria o transiluminación. En otros centros se realiza antes de la cirugía un examen cuidadoso del área peripancreática mediante una EUS, junto con una exploración endoscópica del duodeno para detectar tumores primarios. La inyección arterial selectiva de secretina puede ser un complemento diagnóstico útil para localizar los tumores en algunos pacientes.

## SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El tratamiento de los tumores endocrinos funcionales está dirigido al alivio de los signos y síntomas relacionados con la sobreproducción hormonal, a la resección curativa del tumor y a intentar controlar el crecimiento de la enfermedad metastásica.

Los PPI son el tratamiento preferido y han disminuido la necesidad de gastrectomía total. Al inicio, las dosis de PPI tienden a ser más altas que las utilizadas para el tra-

tamiento de reflujo gastroesofágico o enfermedad ulcerosa péptica. La dosis inicial de omeprazol o lansoprazol debe encontrarse en el rango de 60 mg en dosis divididas en un período de 24 h. La dosificación puede ajustarse para lograr una BAO <10 meq/h (durante los efectos farmacológicos) en pacientes no sometidos a intervención quirúrgica e inferiores a 5 meq/h en individuos que han sido sometidos con anterioridad a intervención quirúrgica para disminuir la producción de ácido. Los análogos de la somatostatina tienen efectos inhibidores sobre la liberación de gastrina en tumores que poseen receptores e inhibe la secreción de ácido gástrico en cierta medida, pero los PPI tienen la ventaja de reducir la actividad de las células parietales en un menor grado. Pese a esto, el octreótido puede considerarse como tratamiento auxiliar a los PPI en pacientes con tumores que expresan receptores de somatostatina y tienen síntomas acidopépticos de difícil control con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones.

El objetivo último de la cirugía debe ser lograr una curación definitiva. El mejor conocimiento de la distribución del tumor ha llevado a conseguir una tasa de supervivencia sin enfermedad a los 10 años de hasta 34% en los pacientes con gastrinomas esporádicos tratados con cirugía. Un resultado positivo depende en buena medida de la experiencia del equipo quirúrgico que trate estos raros tumores. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con gastrinoma y MEN I sigue siendo motivo de controversia por la dificultad en conseguir que estos pacientes queden libres de enfermedad con la cirugía. Al contrario de los prometedores resultados posoperatorios que se obtienen en los pacientes con enfermedad esporádica, sólo 6% de los pacientes con MEN I están libres de enfermedad a los cinco años de la intervención. Algunos grupos han sugerido que tan sólo se operen los pacientes con estudios diagnósticos que demuestren la presencia de una lesión no metastásica claramente identificable. Otros autores defienden una estrategia más drástica, según la cual todos los pacientes sin metástasis hepáticas deben ser explorados, y hay que resear todos los tumores que se detecten en el duodeno; luego se realiza enucleación de las lesiones de la cabeza pancreática, con pancreatectomía distal. Los resultados de estas dos estrategias no están claramente definidos. Las operaciones laparoscópicas pueden proporcionar opciones atractivas en el futuro.

El tratamiento de tumores endocrinos metastásicos en general es subóptimo,- los gastrinomas no son la excepción. Los tratamientos médicos incluyen quimioterapia (estreptozocina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina), e IFN-a y embolización de la arteria hepática, lo que produce toxicidad significativa sin mejoría sustancial en la supervivencia general. Se ha utilizado el <sup>111</sup>In-pentreótido en el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos; se necesitan estudios adicionales. Se han explorado varios tratamientos novedosos, lo que incluye crioblación o ablación con radiofrecuencia de las lesiones hepáticas y se han utilizado fármacos que bloquean la vía de los receptores de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab, sunitinib) (cap. 344).

Los tratamientos quirúrgicos que incluyen las operaciones de citorreducción y trasplante hepático para metástasis hepáticas han producido beneficios limitados. Por tanto, la identificación y tratamiento quirúrgico tempranos son la única posibilidad de curación para esta enfermedad.

Las tasas de supervivencia globales a los cinco y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53%, respectivamente. Los individuos en los que es posible resear todo el tumor, o en los que la laparotomía es negativa, tienen tasas de supervivencia a los cinco y 10 años superiores a 90%. Los pacientes en los que se realiza una resección incompleta del tumor tienen supervivencia a los cinco y 10 años de 43 y 25%, respectivamente, mientras que los que presentan metástasis hepáticas muestran supervivencia menor de 20% a los cinco años. Los indicadores pronósticos favorables son localización de los tumores primitivos en la pared duodenal, tumores aislados de los ganglios linfáticos y tumores indetectables en la exploración quirúrgica. El pronóstico es insatisfactorio en personas cuya enfermedad ha durado menor tiempo, en casos de valores mayores de gastrina (>10 000 pg/ml), si hay grandes tumores primarios en páncreas (más de 3 cm de diámetro), si ha habido siembra metastásica en ganglios linfáticos, hígado y huesos, y en el síndrome de Cushing. La proliferación y crecimiento rápido de las metástasis en el hígado también es un signo que anticipa un resultado insatisfactorio.

## LESIÓN DE LA MUCOSA RELACIONADA CON ESTRÉS

Los pacientes que sufren choque, sepsis, quemaduras masivas, traumatismos graves o traumatismos craneales pueden experimentar alteraciones erosivas agudas de la mucosa gástrica o úlceras manifiestas con hemorragia. Denominadas úlceras o gastritis de estrés, estas lesiones se observan más a menudo en las porciones del estómago productoras de ácido (fondo y cuerpo). La presentación más común suele ser la hemorragia digestiva, que puede ser mínima, pero que llega a amenazar la vida del paciente. La insuficiencia respiratoria que exige ventilación mecánica y la coagulopatía subyacente son factores de riesgo de hemorragia, que tiende a ocurrir entre 48 y 72 h después de la lesión o agresión aguda.

Histológicamente, las lesiones por estrés no contienen inflamación o *H. pylori*, de modo que el término "gastritis" es incorrecto. Aunque es posible

**1870** observar un incremento de la secreción de ácido gástrico en los pacientes con úlceras por estrés luego de traumatismos craneales (úlcera de Cushing) y quemaduras graves (úlcera de Curling), la isquemia mucosa y la rotura de las barreras protectoras normales del estómago son otros elementos patógenos importantes. El ácido debe contribuir a la lesión dado el significativo descenso de la frecuencia de hemorragias que se observa cuando se utilizan de manera profiláctica inhibidores del ácido gástrico para la gastritis por estrés.

La mejora del tratamiento general de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos ha producido un descenso significativo de la incidencia de hemorragias digestivas secundarias a úlceras por estrés. El descenso estimado de las hemorragias es de 20 a 30% a menos de 5%. Esta mejora ha generado cierto debate en torno a la necesidad del tratamiento profiláctico. Los limitados beneficios de los tratamientos médico (endoscopia, angiografía) y quirúrgico en un paciente que presenta una hemorragia que puede producir afección hemodinámica asociada a gastritis o úlcera por estrés hacen necesario el empleo de medidas preventivas en los pacientes de alto riesgo (con ventilación mecánica, coagulopatía, fallo multiorgánico o quemaduras graves). El mantenimiento del pH gástrico por encima de 3.5 mediante la infusión continua de bloqueadores H<sub>2</sub> o antiácidos en forma líquida administrados cada 2 a 3 h son opciones viables. Es probable que se desarrolle tolerancia a los bloqueadores H<sub>2</sub>; así, es importante vigilar de manera cuidadosa el pH gástrico y el ajuste de la dosis si se utilizan fármacos de este grupo. Además, la administración de antiácidos es molesta, es necesario colocar una sonda gástrica y el fármaco puede producir diarrea y anomalías electrolíticas. La administración de sucralfato en solución acuosa (1 g cada 4 a 6 h) también ha tenido cierto éxito, pero precisa de la colocación de sonda nasogástrica y puede producir estreñimiento e intoxicación por aluminio. El uso de sucralfato en pacientes con intubación endotraqueal también se ha asociado con neumonía por aspiración. Los PPI son el tratamiento preferido para la profilaxis en situaciones de tensión física. Los PPI administrados por vía oral son la mejor opción si el paciente puede tolerar la administración entérica. El pantoprazol se encuentra disponible en forma de preparación intravenosa para individuos en los cuales no es posible la administración entérica. Si ocurre hemorragia pese a estas medidas, las opciones incluyen endoscopia, administración intraarterial de vasopresina o embolización. Si todas fallan se considerará la cirugía. Pueden utilizarse la vagotomía y antrectomía, que son mejores métodos que la gastrectomía total, pues esta última tiene una alta tasa de mortalidad en estas situaciones.

## GASTRITIS

El término *gastritis* debe reservarse para la inflamación histológicamente demostrada de la mucosa gástrica. La gastritis no es el eritema mucoso que se observa durante la endoscopia ni es intercambiable con el término "dispepsia". Los factores etiológicos que provocan la gastritis son múltiples y heterogéneos. La gastritis se ha clasificado sobre la base de su cronología (aguda o crónica), sus características histológicas y su distribución anatómica o mecanismo patógeno propuesto (cuadro 287-9).

La correlación entre los datos histológicos de la gastritis, el cuadro clínico de dolor abdominal o dispepsia y los datos endoscópicos en la inspección de la mucosa gástrica es escasa. Por tanto, no se puede hablar de manifestaciones clínicas típicas de gastritis.

**Gastritis aguda.** Las causas más frecuentes de gastritis aguda son infecciosas. La infección aguda por *H. pylori* induce gastritis; sin embargo, la gastritis aguda de esta etiología no ha sido estudiada extensamente. Se describe como un cuadro de presentación brusca en forma de dolor epigástrico, náusea y vómito, y los limitados estudios histológicos de la mucosa disponibles demuestran un intenso infiltrado de neutrófilos con edema e hiperemia. Si no se trata,

CUADRO 287-9 CLASIFICACIÓN DE LAS GASTRITIS

I. Gastritis aguda	Gastritis atronca crónica
A. Infección aguda por <i>H. pylori</i>	A. Tipo A: autoinmunitaria, predominante en el cuerpo
B. Otras gastritis infecciosas agudas	B. Tipo B: relacionada con <i>H. pylori</i> , predominante en el antró
1. Bacteriana (aparte de <i>H. pylori</i> )	C. Indeterminada
2. <i>Helicobacter helmanni</i>	I. Formas poco frecuentes de gastritis
3. Flegmonosa	A. Linfocítica
4. Micobacterias	B. Eosinófila
5. Sífilis	C. Enfermedad de Crohn
6. Víricas	D. Sarcoidosis
7. Parasitarias	E. Gastritis granulomatosa aislada
8. Fúngicas	

el cuadro avanzará a gastritis crónica. Despues de la infección aguda por *H. pylori* se puede producir una hipoclorhidria que dure más de un año.

El medio gástrico intensamente ácido puede ser una de las razones por las cuales los procesos infecciosos del estómago son raros. Una infección bacteriana del estómago o gastritis flegmonosa es un trastorno raro, aunque potencialmente letal, que se caracteriza por infiltrados inflamatorios agudos intensos y difusos en toda la pared del estómago, en ocasiones acompañados de necrosis. Los pacientes que la presentan con mayor frecuencia son ancianos, alcohólicos y enfermos con SIDA. Las posibles causas yatrógenas son polipectomía e inyección de tinta china en la mucosa. Los microorganismos asociados con esta entidad son estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli*, *Proteus* y especies de *Haemophilus*. El fracaso de las medidas de sostén y del tratamiento antibiótico puede hacer necesaria una gastrectomía.

Otros tipos de gastritis infecciosas se presentan en pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos con SIDA, que pueden presentar gastritis por herpes simple o citomegalovirus (CMV). En este último caso se observan inclusiones intranucleares en el estudio histológico.

**Gastritis crónica.** La gastritis crónica se identifica histológicamente por un infiltrado celular inflamatorio formado sobre todo por linfocitos y células plasmáticas, con muy escasos neutrófilos. La inflamación suele distribuirse en placas, y afecta inicialmente las porciones superficial y glandular de la mucosa gástrica. A veces el cuadro avanza a una destrucción glandular más grave, con atrofia y metaplasia. La gastritis crónica se ha clasificado en función de sus características histológicas: cambios atrofícos superficiales y atrofia gástrica.

La fase precoz de la gastritis crónica es la *gastritis superficial*. Los cambios inflamatorios se limitan a la lámina propia de la mucosa, con edema e infiltrados celulares que separan las glándulas gástricas intactas. Otros datos son disminución del moco en las células mucosas y de figuras mitóticas en las células glandulares. La siguiente etapa es la *gastritis atrófica*. El infiltrado inflamatorio profundiza en la mucosa, con distorsión y destrucción progresivas de las glándulas. La etapa final de la gastritis crónica es la *atrofia gástrica*. Se pierden las estructuras glandulares y el infiltrado inflamatorio es escaso. Endoscópicamente, la mucosa es muy fina, lo que permite visualizar con claridad los vasos sanguíneos subyacentes.

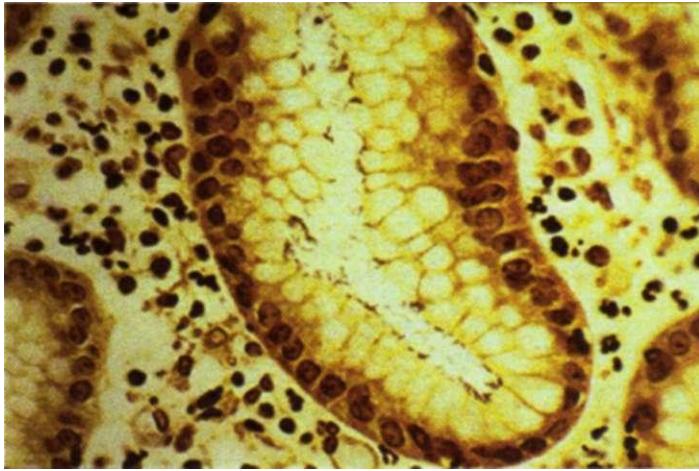
Las glándulas gástricas pueden sufrir una transformación morfológica en la gastritis crónica. La metaplasia intestinal señala la conversión de las glándulas gástricas a un fenotipo de intestino delgado, con glándulas mucosas intestinales que contienen células caliciformes (en copa). Estos cambios metaplásicos pueden variar en cuanto a su distribución, de placas a una extensa afección del estómago. La metaplasia intestinal es un importante factor predisponente para cáncer de estómago (cap. 87).

La gastritis crónica también se clasifica con base en la localización predominante. El tipo A se refiere a la forma principal en el cuerpo (autoinmunitaria), mientras que el tipo B es la forma de predominio central (relacionada con *H. pylori*). Esta clasificación es artificial, dada la dificultad para distinguir estas dos entidades. Se ha utilizado el término *gastritis AB* para describir un cuadro mixto que afecta el antró y el cuerpo gástricos.

**GASTRITIS DE TIPO A.** La forma menos común de los dos tipos de gastritis afecta principalmente al fondo y el cuerpo, respetando el antró. Tradicionalmente esta forma de gastritis es la que se ha asociado con la anemia perniciosa (cap. 100) en presencia de anticuerpos circulantes contra células parietales y factor intrínseco; por tanto, se denomina también *gastritis autoinmunitaria*. La infección por *H. pylori* puede provocar una gastritis de distribución similar. Las características del cuadro autoinmunitario no están siempre presentes.

Los anticuerpos contra las células parietales se han detectado en más de 90% de los pacientes con anemia perniciosa, y hasta en 50% de los pacientes con gastritis de tipo A. Los anticuerpos anticélulas parietales están dirigidos contra la H<sup>+</sup>K<sup>-</sup>-ATPasa. Las células T también están implicadas en la lesión de esta forma de gastritis.

Los anticuerpos contra células parietales y la gastritis atrófica se observan en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Estos autoanticuerpos están presentes en 20% de los individuos de más de 60 años y en casi 20% de los pacientes con vitíligo y enfermedad de Addison. Alrededor de la mitad de los pacientes con anemia perniciosa presentan anticuerpos contra antígenos tiroideos, y alrededor de 30% de los casos de enfermedad tiroidea presentan anticuerpos circulantes anticélulas parietales. Los anticuerpos antífactor intrínseco son más específicos que los anteriores para la gastritis de tipo A y están presentes en casi 40% de los pacientes con anemia perniciosa. Otra característica que apoya la hipótesis de que esta gastritis es de origen autoinmunitario es la gran incidencia de los haplotipos específicos de histocompatibilidad familiar, como el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B8 y el DR3.



**FIGURA 287-14. Gastritis crónica y *H. pylori*.** La tinción argéntica de Steiner de la mucosa gástrica superficial muestra abundantes microorganismos en tonalidad oscura que recubren la porción apical de la superficie epitelial. Obsérvese que no hay invasión hística.

En esta forma de gastritis el objetivo preferente es la glándula gástrica que contiene las células parietales, lo que ocasiona aclorhidria. Las células parietales son el origen del factor intrínseco, cuya falta produce déficit de vitamina B<sub>12</sub> y sus secuelas (anemia megaloblástica, disfunción neurológica).

El ácido gástrico tiene un importante cometido para inhibir por retroalimentación la liberación de gastrina de las células G. La aclorhidria, junto con el hecho de que la mucosa antral (donde se localizan las células G) está relativamente respetada en esta enfermedad, ocasiona hipergastrinemia. Los valores de gastrina pueden estar muy elevados ( $>500$  pg/ml) en los pacientes con anemia perniciosa. La hiperplasia de las células enterocromafines, con desarrollo evidente de tumores carcinoides gástricos, puede ser otra consecuencia de los efectos tróficos de la gastrina. El cometido de la gastrina en el desarrollo de los tumores carcinoides es confirmado por el hecho de que la antrectomía provoca la regresión de estas lesiones. La hipergastrinemia con aclorhidria se puede observar también en la gastritis de tipo A no asociada a anemia perniciosa.

**GASTRITIS DE TIPO B.** La gastritis de tipo B, o de predominio antral, es la forma más frecuente de gastritis crónica. Se debe a infección por *H. pylori*. Aunque se ha descrito como "de predominio antral", probablemente esta denominación es errónea, ya que hay diversos estudios que demuestran el avance de la inflamación hacia el cuerpo y el fondo en los individuos infectados. La conversión a una pangastritis depende del tiempo; se estima que se precisan de 15 a 20 años. Esta forma de gastritis se incrementa con la edad y está presente hasta en 100% de las personas de más de 70 años. La histología mejora después de erradicar *H. pylori*. El número de microorganismos de esta especie presentes disminuye de manera impresionante con el avance a atrofia gástrica, y el grado de inflamación se corresponde con la cuantía de estos microorganismos. Al principio, cuando los datos son predominantemente antrales, la cantidad de *H. pylori* es máxima, y se observa un denso infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, acompañado de infiltración celular epitelial con leucocitos polimorfonucleares (fig. 287-14).

La gastritis atrófica multifocal y la atrofia gástrica con aparición posterior de metaplasias, se han observado en las gastritis crónicas inducidas por *H. pylori*. Esto puede finalmente inducir el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico (fig. 287-8; cap. 87). La infección por *H. pylori* se considera ahora un factor de riesgo independiente para el cáncer de estómago. Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han demostrado una incidencia más alta de infección por *H. pylori* en los pacientes con adenocarcinoma de estómago en comparación con los testigos. La seropositividad para *H. pylori* se asocia con un incremento del riesgo de sufrir cáncer de estómago de tres a seis veces. Este riesgo puede ser de hasta nueve veces después de tener en cuenta la falta de exactitud de la prueba serológica en los ancianos. Se desconoce el mecanismo por el cual la infección por *H. pylori* produce cáncer, pero parece estar relacionada con inflamación crónica inducida por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* como medida preventiva general para cáncer gástrico se ha sometido a valoración, pero aún no se recomienda.

La infección por *H. pylori* se asocia también con el desarrollo de linfoma MALT gástrico, que es un linfoma B de bajo grado (cap. 105). La estimula-

ción crónica de las células T provocada por la infección favorece la síntesis de citocinas que propician el crecimiento del tumor de células B. Debe realizarse estadificación del tumor con CT de abdomen y EUS. El crecimiento tumoral sigue dependiendo de la presencia de *H. pylori*, de tal modo que la erradicación del patógeno se asocia muchas veces con la regresión completa del tumor. Esta última puede tardar más de un año después de tratar la infección. Estos pacientes deben ser vigilados mediante EUS cada dos o tres meses. Si el tumor se estabiliza o disminuye de tamaño no es necesario ningún otro tratamiento. Si crece, puede haberse transformado en un linfoma B de gran malignidad, y en ese caso, pierde la respuesta a la erradicación de *H. pylori*.

## GASTRITIS CRÓNICA

El tratamiento de la gastritis crónica está dirigido a sus secuelas y no a la inflamación subyacente. A los pacientes con anemia perniciosa es necesario administrarles suplementos parenterales de vitamina B<sub>12</sub>, a largo plazo. No se recomienda erradicar de forma sistemática *H. pylori* menos que exista una úlcera péptica o un linfoma MALT de escasa malignidad.

**Otras formas de gastritis.** La *gastritis linfocítica* se caracteriza histológicamente por una intensa infiltración del epitelio superficial por linfocitos. El proceso infiltrativo se localiza principalmente en el cuerpo del estómago y está formado por células T maduras y plasmocitos. La etiología de esta forma de gastritis crónica es desconocida. Se ha descrito en pacientes con esprüe celiaco, aunque se desconoce si existe un factor común asociado a ambas entidades. La gastritis linfocítica no es sugerida por ningún síntoma específico. Algunos pacientes presentan engrosamiento de los pliegues en la endoscopia. Éstos con frecuencia están recubiertos de pequeños nódulos que contienen una depresión o erosión central; esta forma de enfermedad se denomina *gastritis varioliforme*. Es probable que *H. pylori* no tenga una participación importante en la gastritis linfocítica. El tratamiento con glucocorticoides o con cromoglicato sódico ha obtenido resultados poco claros.

Un rasgo característico de la *gastritis eosinófila* es la intensa infiltración por eosinófilos de cualquier capa del estómago (mucosa, muscularis propia y serosa). Los individuos afectados con frecuencia presentan además eosinofilia circulante y manifestaciones clínicas de alergia generalizada. La afección puede oscilar entre enfermedad gástrica aislada y gastroenteritis eosinófila difusa. Predomina la afección antral, en cuyo caso se observan en la endoscopia prominentes pliegues edematosos, que pueden provocar obstrucción del orificio de salida. Los pacientes pueden buscar atención a causa de molestias epigástricas, náusea y vómito. El tratamiento con glucocorticoides ha resultado útil.

Diversas enfermedades generales pueden asociarse a *gastritis granulomatosa*. La afección del estómago se ha observado en la enfermedad de Crohn, y puede variar desde infiltrados granulomatosos que sólo se observan en las biopsias gástricas a ulceración manifiesta con formación de estenosis. La enfermedad de Crohn gástrica suele asociarse a enfermedad del intestino delgado. Diversas infecciones raras pueden ocasionar gastritis granulomatosa, como histoplasmosis, candidosis, sífilis y tuberculosis. Otras causas raras de esta forma de gastritis son sarcoidosis, gastritis granulomatosa idiopática y granulosos eosinófilos que afectan al estómago. Establecer el agente etiológico específico de esta forma de gastritis puede resultar difícil, y en ocasiones es necesario hacer endoscopias repetidas con biopsia y citología. Algunas veces incluso se requiere una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir la presencia de un tumor maligno.

## ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

La enfermedad de Ménétrier es una rara entidad que se caracteriza por la presencia de pliegues mucosos gástricos largos y tortuosos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con ZES, tumores malignos, causas infecciosas (citomegalovirus [CMV], histoplasmosis, sífilis) y trastornos infiltrativos como la sarcoidosis. Los pliegues mucosos de la enfermedad de Ménétrier con frecuencia son más prominentes en el cuerpo y en el fondo. Histológicamente se observa hiperplasia foveolar masiva (hiperplasia de las células de superficie y de las mucosas glandulares), que reemplazan a gran parte de las células principales y parietales. Esta hiperplasia causa la hipertrofia de pliegues. Las fosas de las glándulas gástricas se alargan y pueden hacerse extremadamente tortuosas. Aunque la lámina propia puede contener un infiltrado inflamatorio crónico leve, la enfermedad de Ménétrier no se considera una forma de gastritis. La etiología de este raro cuadro clínico es desconocida. Puede estar implicada en

el proceso la sobreexpresión de factores de crecimiento, como el factor transformador del crecimiento alfa.

Algunas veces los pacientes con enfermedad de Ménétrier presentan dolor epigástrico acompañado de náusea, vómito, anorexia y pérdida de peso. Ocasionalmente ocurre hemorragia digestiva, aunque el sangrado evidente es raro, y cuando existe, se debe a erosiones superficiales de la mucosa. Entre 20 y 100% de los pacientes (dependiendo del momento de la presentación) terminan padeciendo una gastropatía con pérdida de proteínas acompañada de hipoalbuminemia y de edema. La secreción de ácido gástrico generalmente está reducida o ausente a causa de la sustitución de las células parietales. Los grandes pliegues gástricos son fácilmente detectables por técnicas radiológicas (papilla de bario) o endoscópicas. Es necesario realizar una endoscopia con biopsia profunda de la mucosa (y citología) para establecer el diagnóstico y excluir otras entidades que pueden presentar un aspecto similar. Una biopsia que no resulte diagnóstica exige obtener una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir un tumor maligno.

### ENFERMEDAD DE MENETRIER

El tratamiento médico con anticolinérgicos, prostaglandinas, PPI, prednisona y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> ha obtenido resultados variables. Los anticolinérgicos disminuyen la pérdida de proteínas. A los pacientes que presentan hipoalbuminemia es necesario recomendarles una dieta rica en proteínas para sustituir las que se pierden. Las úlceras se tratan de la manera habitual. Cuando la enfermedad es grave y la pérdida de proteínas es persistente e intensa se requiere una gastrectomía total. Algunos autores realizan una gastrectomía subtotal, que se puede asociar con morbilidad y mortalidad más altas a causa de la dificultad para obtener una anastomosis permeable y duradera entre los tejidos normales y los hiperplásicos.

### AGRADECIMIENTO

El autor agradece la aportación de material a este capítulo de los Dres. Lawrence Friedman y Walter Peterson de su capítulo sobre el mismo tema de la 14a. edición de Harrison.

### LECTURAS ADICIONALES

- BESWICK EJ et al: *H. pylori* and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol 12:5599, 2006
- CHAN FK et al: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344:967, 2001
- CHAN FKL, LEUNG WK: Peptic-ulcer disease. Lancet 360:933, 2002
- ERNST PB et al: The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. Gastroenterology 130:188, 2006
- Fox JG, WANG TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 117:60, 2007
- LAI KC et al: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 346:2033, 2002
- LAINÉ L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 120:594, 2001
- : Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. J Pain Symptom Manage 25(Suppl 2):532, 2003
- MOAYYEDI P et al: An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 98:2621, 2003
- SUERBAUM S, MICHETTI P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347: 1175, 2002
- VILAICHONE RK et al: *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 35:229, 2006

## 288 Trastornos de la absorción

Henry J. Binder

Los trastornos de la absorción representan una amplia variedad de procesos con múltiples causas y diversas manifestaciones clínicas. Casi todos estos problemas clínicos se asocian a *decremento* de la absorción intestinal de uno o más nutrientes de la dieta, y con frecuencia se les denomina *síndrome de malabsorción*. Este término no es el más correcto, ya que representa un estado fisiopatológico, pero *no* proporciona una explicación etiológica del problema subyacente, y por tanto no debe considerarse un diagnóstico final adecuado. Las únicas situaciones clínicas en que la absorción está *incrementada* son hemocromatosis y enfermedad de Wilson, en las cuales aumenta la absorción de hierro y cobre, respectivamente.

La mayor parte de estos trastornos clínicos se acompaña de *esteatorrea*, un incremento de la excreción de grasas en las heces de más de 6% de la ingestión de grasa en la dieta. Algunos trastornos de la absorción no se asocian con esteatorrea: el déficit primario de lactasa, que representa una ausencia congénita de la enzima de los disacáridos lactasa en el borde en cepillo del intestino delgado, causa tan sólo "malabsorción" de lactosa y la anemia perniciosa produce un notable descenso de la absorción intestinal de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) a causa de la ausencia del factor intrínseco de las células parietales gástricas, necesario para la absorción de cobalamina.

Los trastornos de la absorción deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la diarrea (cap. 40). En primer lugar, la diarrea es un signo frecuente de descenso de la absorción de uno o más nutrientes de la dieta o es consecuencia de ella. La diarrea puede ser secundaria al proceso intestinal causante de la esteatorrea, o a la propia esteatorrea. De este modo, el esprue celiaco (véase más adelante en este capítulo) se asocia tanto con extensos cambios morfológicos en la mucosa del intestino delgado como con menor absorción de diversos nutrientes de la dieta; por el contrario, la diarrea de la esteatorrea es el resultado del efecto de los ácidos grasos de la dieta no absorbidos sobre el transporte de iones en el intestino, habitualmente el colon. Por ejemplo, los ácidos oleico y ricinoleico (un ácido graso hidroxilado por bacterias que es también el componente activo del aceite de ricino, un laxante muy extendido) inducen la secreción activa de iones Cl<sup>-</sup> en el colon, más probablemente como consecuencia del incremento del Ca intracelular. Además, la diarrea puede causar una esteatorrea leve (<11 g de excreción de grasas con una ingestión

de 100 g de ésta en la dieta). En segundo lugar, dado que la diarrea es tanto un síntoma como un signo, la mayoría de los pacientes referirán diarrea, no malabsorción de grasas. En tercer lugar, muchos trastornos intestinales que se presentan con diarrea como síntoma predominante (p. ej., colitis ulcerosa, diarrea del viajero secundaria a la enterotoxina producida por *Escherichia coli*) no necesariamente llevan decremento de la absorción de algún nutriente de la dieta.

La diarrea como *síntoma* (es decir, cuando el paciente utiliza el término para describir el patrón de evacuación intestinal) puede deberse a menor consistencia de las heces, incremento de su volumen, aumento del número de deposiciones o una combinación de estos tres cambios. Por el contrario, la diarrea como *signo* representa un incremento cuantitativo del agua o el peso de las heces mayor de 200 a 225 mi (o gramos) en 24 h, cuando se consume una dieta de tipo occidental. En los individuos que mantienen una dieta con gran contenido de fibra, normalmente el peso de las heces será de más de 400 g/24 h. Por ello, es esencial que el médico aclare qué es lo que el paciente quiere decir cuando habla de diarrea. Alrededor de 10% de los pacientes remitidos al gastroenterólogo para el estudio de diarrea no explicada no presentan un incremento de la cantidad de agua en las heces cuando se determina cuantitativamente. Estos pacientes pueden tener deposiciones pequeñas, frecuentes y algo blandas, con tenesmo, que indican proctitis, pero no presentan un incremento del peso o el volumen de las heces.

También es esencial establecer si la diarrea de un paciente es secundaria a la menor absorción de uno o más nutrientes de la dieta, en contraste con la diarrea que se debe a secreción de líquidos y electrolitos en intestino delgado, colon, o ambos. La primera se denomina *diarrea osmótica*, mientras que la segunda recibe el nombre de *diarrea secretora*. Por desgracia, dado que puede haber elementos secretores y osmóticos simultáneamente en el mismo trastorno, la separación de estos conceptos no siempre es posible. En todo caso, dos estudios: la determinación de los electrolitos en heces y la observación del efecto del ayuno sobre las deposiciones, pueden ayudar a realizar esta distinción.

La demostración del efecto del ayuno prolongado (>24 h) sobre las deposiciones suele ser muy eficaz para sugerir que un *nutriente de la dieta* causa la diarrea. Una diarrea secretora asociada con la enterotoxina que causa la diarrea del viajero no se modificará con el ayuno prolongado, ya que la estimulación que la enterotoxina ejerce en la secreción de líquido y electrolitos no se modifica al comer. Por el contrario, la diarrea secundaria a malabsorción de lactosa en la carencia primaria de lactasa cesará indudablemente con un ayuno prolongado. Por ello, una disminución considerable

de las deposiciones durante el ayuno, medida a través de la colecta cuantitativa de las heces durante al menos 24 h, probablemente es un indicio de que la diarrea está relacionada con la malabsorción de un nutriente de la dieta. La persistencia de las deposiciones durante el ayuno indica que tal vez la diarrea es secretora, y que su causa *no* es un nutriente de la dieta. Un secretagogo luminal (p. ej., la enterotoxina de *E. coli*) o circulante (p. ej., el péptido intestinal vasoactivo) podrían ser la causa de la diarrea que no se modifica durante un ayuno prolongado. Los efectos observados del ayuno se pueden comparar y correlacionar con las determinaciones de electrólitos y osmolalidad en heces.

La determinación de los electrólitos y la osmolalidad en heces exige comparar las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en las heces líquidas con la osmolalidad de las heces normales para comprobar la presencia o ausencia de la denominada brecha (o diferencia) osmótica en heces. Para ello se utiliza la siguiente fórmula:

$$2 \times ([\text{Na}^+] \text{ heces} + [\text{K}^+] \text{ heces}) < \text{osmolalidad en heces}$$

Las concentraciones de cationes son el doble de las concentraciones de aniones estimadas en las heces. Una brecha osmótica significativa sugiere la presencia en el agua de las heces de una o más sustancias distintas de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y aniones, que probablemente son la causa de la diarrea del paciente. Al principio se medía la osmolalidad en heces, pero casi siempre fue mayor de los 290 a 300 mosmol/kg H<sub>2</sub>O requeridos, lo que reflejaba la degradación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos inmediatamente antes de la defecación o en el recipiente donde se recogen las heces mientras se realiza el análisis químico, aunque se conserven refrigeradas. Como consecuencia de ello, siempre se debe suponer que la osmolalidad de las heces es de 300 mosmol/kg H<sub>2</sub>O. Una osmolalidad fecal baja (<290 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) refleja la adición de orina diluida o agua, lo que indica la acumulación de orina y heces en forma conjunta o la llamada diarrea artificial, una forma de síndrome de Munchausen. Cuando la diferencia calculada es >50 existe una diferencia osmótica, lo que sugiere que la diarrea se debe a un nutriente dietético no absorbido, por ejemplo un ácido graso, un carbohidrato, o ambos. Cuando esta diferencia es menor de 25 se supone que la causa de la diarrea no es un nutriente de la dieta. Dado que pueden concurrir tanto factores osmóticos (p. ej., malabsorción de un nutriente), como secretores en la diarrea, esta distinción a veces es menos clara a la cabecera del paciente que cuando se utiliza como ejemplo en una exposición. De manera ideal, la presencia de una brecha osmótica se asociaría a un notable descenso de la producción de heces durante un ayuno prolongado, mientras que su ausencia probablemente se asociaría con los cuadros de diarrea que no se reducen en grado sustancial durante un periodo de ayuno.

## DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE NUTRIMENTOS

Las longitudes del intestino delgado y del colon es de 300 y 80 cm, respectivamente. Sin embargo, el área superficial funcional efectiva es unas 600 veces mayor que la de un tubo hueco debido a la presencia de pliegues, vellosidades (en el intestino delgado) y microvellosidades. El área superficial funcional del intestino delgado es algo mayor que la de una cancha de tenis para dobles. Además de la digestión y absorción de los nutrientes, el epitelio intestinal tiene otras muchas funciones:

- Barrera y defensa inmunitaria.** El intestino está expuesto a un gran número de posibles antígenos, microorganismos entéricos e invasores, y es extraordinariamente eficaz para prevenir la entrada de casi todos estos agentes. La mucosa intestinal también sintetiza y secreta globulina IgA secretora.
- Absorción y secreción de líquidos y electrólitos.** El intestino absorbe aproximadamente de 7 a 8 L de líquido/día, incluida la ingesta de líquido de la dieta (de 1 a 2 L/día) y los líquidos salival, gástrico, pancreático, biliar e intestinal (6 a 7 L/día). Diversos estímulos, en especial bacterias y enterotoxinas bacterianas, inducen la secreción de líquidos y electrólitos, a menudo con el resultado de diarrea (cap. 122).
- Síntesis y secreción de diversas proteínas.** La mucosa intestinal es uno de los principales lugares de producción de proteínas, incluidas las apolipoproteínas.
- Producción de diversas aminas bioactivas y péptidos.** El intestino es el órgano endocrino de mayor tamaño de todo el organismo, y produce diversas aminas y péptidos que actúan como mediadores hormonales y paracrinos de la función intestinal.

El intestino delgado y el colon difieren entre sí anatómicamente en que el intestino delgado tiene vellosidades y el colon carece de ellas, y son también funcionalmente distintos porque la digestión y absorción de los nutrientes

tiene lugar en el intestino delgado, pero no en el colon. No existen marcas anatómicas precisas que separen duodeno, yeyuno e íleon, aunque ciertos nutrientes se absorben exclusivamente en áreas específicas del intestino delgado. No obstante, las células vellosas de éste (y las del epitelio superficial del colon) y de las células de las criptas de Lieberkühn presentan características anatómicas y funcionales diferentes. Las células epiteliales intestinales se renuevan de manera continua, de modo que las células epiteliales nuevas proliferantes situadas en la base de las criptas emigran en 48 a 72 h hasta la punta de las vellosidades (o superficie del colon), donde se localizan las células epiteliales bien desarrolladas con funciones digestivas y absorbentes. Esta gran velocidad de recambio celular explica la resolución relativamente rápida de las diarreas y de otros efectos secundarios sobre el tubo digestivo durante la quimioterapia, ya que con rapidez se producen células nuevas que no han estado expuestas a los agentes tóxicos. Igual importancia tiene el modelo de la separación de la función de las células vellosas o superficiales y las de las criptas: las enzimas hidrolíticas digestivas están presentes principalmente en el borde en cepillo de las células epiteliales vellosas. Las funciones absorbente y secretora están también separadas, y las células vellosas o superficiales son fundamentalmente absorbentes, mientras que la función secretora está localizada en las criptas tanto del intestino delgado como del colon.

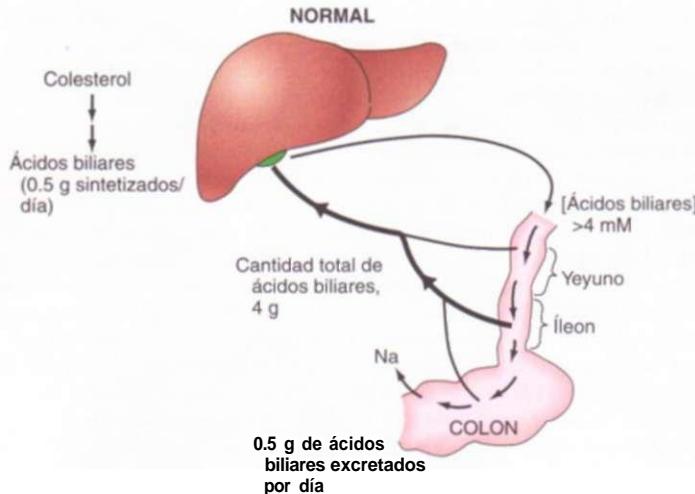
Los nutrientes, minerales y vitaminas se absorben por uno o más mecanismos de transporte activo. Los mecanismos de transporte activo dependen de energía y están mediados por proteínas de transporte de membrana. Estos procesos de transporte darán lugar a un movimiento neto de una sustancia contra un gradiente de concentración electroquímico o en su ausencia. La absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos, por ejemplo la glucosa, es también una forma especializada de transporte activo (*transporte activo secundario*). El movimiento de estos nutrientes transportados activamente contra un gradiente de concentración depende del sodio y se debe al gradiente de este ion a través de la membrana apical. El gradiente de sodio es mantenido por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa), también denominada bomba de sodio, localizada en la membrana basolateral, que expulsa el sodio y mantiene una concentración intracelular baja de este ion, así como un gradiente de sodio en la membrana apical. Como consecuencia de ello, la absorción activa de glucosa y la absorción de  $\text{Na}^+$  estimulada por glucosa precisan tanto de la proteína de transporte de la membrana apical, SGLT1, como de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa basolateral. La absorción de glucosa depende de sodio, pero además la glucosa estimula a su vez la absorción de sodio y líquido, lo que constituye la base fisiológica del tratamiento de rehidratación oral en la diarrea (cap. 40). En el capítulo 40 se analizan los mecanismos de la absorción de líquido intestinal y electrólitos, así como su secreción.

Aunque las células del epitelio intestinal son mediadores esenciales de la absorción de iones y el flujo de agua, los diversos tipos celulares de la membrana propia (p. ej., mastocitos, macrófagos y miofibroblastos), así como el sistema nervioso entérico, interactúan con el epitelio para regular la función de las células de la mucosa. El funcionamiento del intestino es el resultado de las respuestas integradas y las interacciones entre las células epiteliales intestinales y el músculo intestinal.

## CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares no están presentes en la dieta, sino que se sintetizan en el hígado mediante una serie de pasos enzimáticos que comprenden el catabolismo del colesterol. De hecho, la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares puede reducir los valores séricos de colesterol en 10% antes de alcanzar un nuevo estado estacionario. Los ácidos biliares son primarios o secundarios: los primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, y los secundarios lo son a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino por las enzimas bacterianas del colon. Los dos ácidos biliares primarios son el ácido cárlico y el quenodesoxicárlico; los ácidos biliares secundarios más abundantes son el ácido desoxicárlico y el litocárlico. Cada día se sintetizan en el hígado cerca de 500 mg de ácidos biliares, conjugados con taurina o con glicina para formar ácidos biliares taurocojugados o glucoconjungados, respectivamente, los cuales son secretados en el duodeno con la bilis. Las funciones principales de los ácidos biliares son: 1) favorecer el flujo biliar; 2) solubilizar el colesterol y los fosfolípidos en la vesícula biliar formando micelas mixtas, y 3) favorecer la absorción y digestión de los lípidos de la dieta formando micelas mixtas en el intestino delgado proximal.

Los ácidos biliares se absorben en mayor medida por un proceso activo dependiente de  $\text{Na}^+$  que ocurre sólo en el íleon, aunque también pueden absorberse en menor grado mediante un proceso de transporte no mediado por transportador en yeyuno, íleon y colon. Los ácidos biliares conjugados que



**FIGURA 288-1.** Representación esquemática de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Se sintetizan a partir del catabolismo del colesterol en el hígado. Se secretan en la bilis y se almacenan en la vesícula biliar entre las comidas y por la noche. La presencia de alimento en el duodeno induce la liberación de colecistocinina, que es un potente estimulante de la contracción vesicular, lo que hace que los ácidos biliares entren en el duodeno. Se absorben en mayor medida por un proceso de transporte dependiente de sodio (Na) localizado sólo en el ileón. Una cantidad más o menos pequeña de ácidos biliares (aproximadamente 500 mg) no se absorbe en cada período de 24 h y se pierde en las heces. Las pérdidas fecales de ácidos biliares se compensan con la síntesis. Por tanto, la cantidad total de ácidos biliares presente en el organismo en cualquier momento es de alrededor de 4 g y circula dos veces durante cada comida o de seis a ocho veces en un período de 24 horas.

penetran en el colon son desconjugados por las enzimas bacterianas del colon a ácidos biliares no conjugados, que se absorben rápidamente. Las enzimas bacterianas del colon también deshidroxilan los ácidos biliares primarios para formar los secundarios.

Los ácidos biliares absorbidos por el intestino retornan al hígado a través de la vena porta, donde son de nuevo secretados (fig. 288-1). La síntesis de ácidos biliares es autorregulada en buena medida por la 7cx-hidroxilasa, que es la enzima inicial de la degradación del colesterol. Un descenso de la cantidad de ácidos biliares que retorna al hígado desde el intestino se asocia con un incremento de la síntesis de ácidos biliares y del catabolismo del colesterol, lo que ayuda a mantener la cantidad total de ácidos biliares en valores relativamente constantes. Sin embargo, existe una capacidad más o menos limitada para aumentar la síntesis de ácidos biliares: alrededor de dos a dos veces y media (véase más adelante en este capítulo). La reserva total de ácidos biliares es de alrededor de 4 g y recircula unas dos veces en cada comida a través de la circulación enterohepática, o sea de seis a ocho veces en un período de 24 h. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares no es absorbida y se excreta todos los días con las heces. Esta pérdida fecal es compensada por la síntesis hepática.

Los defectos en cualquiera de las etapas de la circulación enterohepática de los ácidos biliares pueden reducir la concentración duodenal de ácidos biliares conjugados, y dar como resultado esteatorrea. Por ello, la esteatorrea puede ser causada por alteraciones en la síntesis y excreción de los ácidos biliares, en su estado físico en la luz intestinal, o en su reabsorción (cuadro 288-1).

**Síntesis.** El descenso de la síntesis de ácidos biliares y la consiguiente esteatorrea se han demostrado en las hepatopatías crónicas, aunque la esteatorrea no suele ser una característica destacada del cuadro clínico de estos pacientes.

**CUADRO 288-1** DEFECTOS EN LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Síntesis	Disfunción hepática	Cirrosis
Secreción biliar	Disfunción canalicular	Cirrosis biliar primaria
Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados	Proliferación bacteriana	Diverticulosis yeyunal
Reabsorción	Disfunción ileal	Enfermedad de Crohn

**Secreción.** Aunque la secreción de ácidos biliares se puede reducir o desaparece cuando hay una obstrucción biliar, la esteatorrea rara vez es un problema médico trascendental en estos pacientes. Por el contrario, la cirrosis biliar primaria representa un defecto de la excreción canalicular de los aniones orgánicos, incluidos los ácidos biliares, y no es raro que se asocie con esteatorrea y sus consecuencias, por ejemplo enfermedad ósea crónica. De este modo, la osteomalacia y otros trastornos óseos crónicos que con frecuencia están presentes en los pacientes con cirrosis biliar primaria y otros síndromes colestásicos son secundarios a la esteatorrea, que a su vez da lugar a malabsorción de calcio y vitamina D.

**Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados.** En los síndromes de proliferación bacteriana asociados con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica ocurre un incremento en el intestino delgado de la microflora bacteriana del colon. La esteatorrea es principalmente consecuencia del decremento de los ácidos biliares conjugados secundario a su desconjugación por las bacterias del colon. Otros dos mecanismos complementarios favorecen el trastorno resultante en la formación de micelas: 1) los ácidos biliares no conjugados son absorbidos rápidamente en el yeyuno por difusión no iónica, lo que induce un descenso de su concentración duodenal, y 2) la concentración micelar crítica (CMC) de ácidos biliares no conjugados es más alta que la de conjugados, y aquéllos son menos eficaces que éstos para la formación de micelas.

**Reabsorción.** La disfunción ileal provocada por la enfermedad de Crohn o por una resección quirúrgica ocasiona un descenso de la reabsorción de ácidos biliares en el ileón y un *incremento* del paso de ácidos biliares al intestino grueso. Las consecuencias clínicas (diarreas con o sin esteatorrea) son determinadas por el grado de disfunción ileal y la respuesta de la circulación enterohepática a la pérdida de ácidos biliares (cuadro 288-2). Los pacientes con enfermedad o resección ileal limitada con frecuencia presentan diarrea, aunque no esteatorrea. La diarrea, que es el resultado de la secreción activa de Cl<sup>-</sup> en el colon estimulada por ácidos biliares, se ha denominado *diarrea de ácidos biliares*, o enteropatía colorrecta, y responde con rapidez a la colestiramina, una resina de captación de aniones. Estos pacientes no sufren esteatorrea porque la síntesis hepática de ácidos biliares se incrementa para compensar el aumento de las pérdidas fecales, lo que permite mantener la cantidad global de ácidos biliares y sus concentraciones intraduodenales. Por el contrario, los pacientes con enfermedades más graves o resecciones más extensas del ileón tendrán diarrea y esteatorrea con mayor frecuencia, que además no responde a la colestiramina. En esta situación, la enfermedad ileal se asocia también a un incremento de la cantidad de ácidos biliares que llega al colon; sin embargo, la síntesis hepática no puede aumentar lo suficiente para mantener la cantidad total de ácidos biliares. Como consecuencia, disminuye la concentración intraduodenal de ácidos biliares por debajo de la CMC, por lo que se altera la formación de micelas y ocurre esteatorrea. Esta segunda situación se denomina con frecuencia *diarrea de ácidos grasos*. Aunque la colestiramina quizás no sea eficaz (y de hecho puede incrementar la diarrea al disminuir aún más la concentración intraduodenal de ácidos biliares), sí puede resultar útil una dieta escasa en grasas que reduzca la cantidad de ácidos biliares que llega al colon. Dos factores clínicos, la longitud de ileón resecado y el grado de esteatorrea, permiten predecir si un paciente dado responderá o no a la colestiramina. Por desgracia, estos factores no tienen capacidad predictiva perfecta, y con frecuencia es necesario hacer un tratamiento de prueba con colestiramina para establecer si un paciente específico puede beneficiarse de su administración. En el cuadro 288-2 se muestran las características diferenciales de la diarrea por ácidos

**CUADRO 288-2** COMPARACIÓN DE LA DIARREA POR ÁCIDOS BILIARES Y POR ÁCIDOS GRASOS

	Diarrea por ácidos biliares	Diarrea por ácidos grasos
Magnitud de la enfermedad ileal	Limitada	Extensa
Absorción ileal de ácidos biliares	Reducida	Reducida
Excreción fecal de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada
Pérdida fecal de ácidos biliares compensada por síntesis hepática	Sí	No
Cantidad total de ácidos biliares	Normal	Reducida
Ácidos biliares intraduodenales	Normal	Reducida
Esteatorrea	No o leve	>20g
Respuesta a la colestiramina	Sí	No
Respuesta a dieta escasa en grasas	No	Sí

	Cadena larga	Cadena media	Cadena corta
Longitud de la cadena de carbonos	>12	8-12	<8
Presentes en la dieta	En grandes cantidades	En pequeñas cantidades	No
Origen	En la dieta como triglicéridos	Sólo en pequeñas cantidades en la dieta como hidratos de carbono no absorbidos a ácidos grasos	Degradación bacteriana en el colon de hidratos de carbono no absorbidos a ácidos grasos
Sitio principal de absorción	Intestino delgado	Intestino delgado	Colon
Requiere lipólisis pancreática	Sí	No	No
Requiere formación de micelas	Sí	No	No
Presencia en las heces	Mínima	No	Importante

biliares (disfunción leve del ileón) y de la diarrea por ácidos grasos (disfunción ileal grave).

## LÍPIDOS

La esteatorrea es producida por uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta. La cantidad media de grasas ingeridas en Estados Unidos es de 120 a 150 g/día y su absorción es lineal con la ingesta. La cantidad total de grasas que se presentan al intestino delgado es considerablemente mayor, ya que por la bilis se secretan cada día grandes cantidades de lípidos. (Véase antes la exposición de la circulación enterohepática de ácidos biliares.) Tres tipos de ácidos grasos componen las grasas: los de cadena larga (*long-chain fatty acids*, LCFA), los de cadena media (*medium-chain fatty acids*, MCFA) y los de cadena corta (*short-chain fatty acids*, SCFA) (cuadro 288-3). La grasa de la dieta está compuesta exclusivamente por triglicéridos de cadena larga (*long-chain triglycerides*, LCT), es decir, glicerol unido mediante enlaces éster a tres LCFA. Aunque gran parte de los LCFA de la dieta tienen longitud de la cadena de carbono de 16 a 18, los ácidos grasos con cadenas de carbono de longitud >12 se metabolizan de la misma forma; los ácidos grasos saturados e insaturados también se manipulan de manera idéntica.

La asimilación de los lípidos de la dieta requiere tres procesos integrados: 1) una fase intraluminal o digestiva; 2) una fase mucosa o absorbiva, y 3) una fase de envío, o posabsorbiva. Una alteración en cualquiera de las fases de este proceso puede provocar esteatorrea (cuadro 288-4). Por tanto, es esencial que cualquier paciente con esteatorrea sea estudiado para identificar el defecto fisiológico específico dentro del proceso global de absorción y digestión de los lípidos, ya que el tratamiento estará determinado por la causa de la esteatorrea.

La fase digestiva tiene dos componentes, la *lipólisis* y la *formación de micelas*. Aunque los lípidos de la dieta están en forma de LCT, la mucosa intestinal es incapaz de absorber los triglicéridos; antes es necesario hidrolizarlos (fig. 288-2). El paso inicial en la digestión de los lípidos es la formación de emulsiones en que éstos se hallan finamente dispersos, lo que se consigue mediante la masticación y las contracciones gástricas. La lipólisis, que es la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres, monoglicéridos y glicerol por medio de la lipasa, es iniciada en el estómago por una lipasa gástrica que necesita un pH óptimo de 4.5 a 6. Entre 20 y 30% de la lipólisis total ocurre en el estómago. Este proceso es completado en el duodeno y el yeyuno proximal por la lipasa pancreática, que se inactiva a un pH <7. La lipólisis pancreática se ve intensamente potenciada por la presencia de una segunda enzima pancreática, la colipasa, la cual facilita el movimiento de la lipasa hacia el triglicérido.

La alteración de la lipólisis es una causa de esteatorrea, y puede producirse en presencia de insuficiencia pancreática secundaria a pancreatitis crónica en los adultos, o a fibrosis quística en los niños y adolescentes. La lipólisis normal

Fase: proceso	Defecto	fisiopatológico	Ejemplo
Digestiva	Formación de lipólisis	Disminución de la secreción de lipasa	Pancreatitis crónica
	Formación de micelas	Disminución de ácidos biliares intraduodenales	Véase el cuadro 288-1
	Captación y reesterificación en la mucosa	Disfunción mucosa	Esprue celiaco
Posabsorbtiva	Formación de quilomicrones	Lipoproteínas beta ausentes	Abetalipoproteinemia
	Salida del intestino	Linfáticos anormales	Linfangiectasia intestinal

se puede mantener con una secreción pancreática máxima de lipasa de casi 5%. Por ello, la esteatorrea es una manifestación tardía de estos trastornos. La reducción del pH intraluminal también puede alterar la lipólisis, ya que la lipasa pancreática se inactiva a un pH <7. Así, alrededor de 15% de los pacientes con gastrinoma (cap. 287) que presentan un incremento considerable de la secreción de ácido gástrico por la producción ectópica de gastrina (por lo común a partir de un adenoma de las células de los islotes) tienen diarrea, y algunos presentarán esteatorrea, que se considera secundaria a la inactivación de la lipasa pancreática por el ácido. De modo similar, los pacientes con pancreatitis crónica (que tienen secreción de lipasa reducida) con frecuencia presentan también decremento de la secreción pancreática de bicarbonato, lo que da lugar a un descenso del pH intraluminal, y la consiguiente inactivación de la lipasa pancreática endógena o de la administrada terapéuticamente.

Recubriendo la membrana de las microvellosidades del intestino delgado se encuentra la denominada capa de agua tranquila, una fase acuosa relativamente estancada que debe ser atravesada por los productos de la lipólisis, en su mayor parte insolubles en agua. Las micelas mixtas hidrosolubles proporcionan el mecanismo para que los productos insolubles en agua de la lipólisis alcancen la membrana plasmática luminal de las células epiteliales vellosas, que es el lugar donde se absorben los lípidos. Las micelas mixtas son agregados moleculares compuestos por ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos biliares conjugados. Se forman cuando la concentración de ácidos biliares conjugados es superior a la CMC, que difiere entre los diferentes ácidos grasos presentes en la luz del intestino delgado. Los ácidos grasos conjugados, sintetizados en el hígado y excretados en el duodeno con la bilis, son regulados por la circulación enterohepática (véase antes en este capítulo). La esteatorrea puede deberse a un trastorno en el movimiento de los ácidos grasos a través de la fase acuosa tranquila en dos situaciones: 1) incremento del grosor relativo de esa capa acuosa, como ocurre en los síndromes de proliferación bacteriana (véase más adelante en este capítulo) secundarios a estasis funcional (p. ej., en la esclerodermia), y 2) descenso de la concentración *duodenal* de ácidos biliares conjugados por debajo de

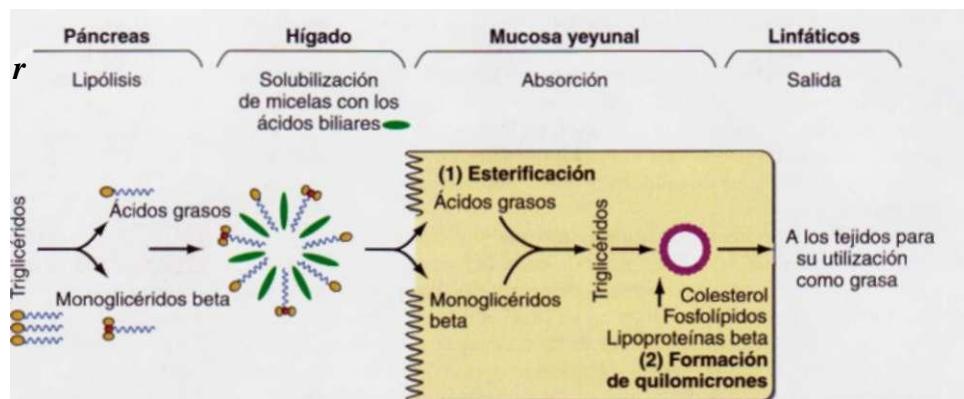


FIGURA 288-2. Representación esquemática de la digestión y absorción de lípidos. Los lípidos de la dieta están en forma de triglicéridos de cadena larga (LCT). El proceso global puede dividirse en: 1) una fase digestiva que comprende la lipólisis y la formación de micelas, y que precisa de la presencia de lipasa pancreática y de ácidos biliares conjugados, respectivamente, en el duodeno; 2) una fase absorbiva de captación mucosa y reesterificación, y 3) una fase posabsorbiva que comprende la formación de quilomicrones y su salida desde las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos. (Cortesía de John M. Dietschy, MD; con autorización.)

su CMC, lo que altera la formación de micelas. De este modo, la esteatorrea puede ser provocada por uno o más defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares.

La captación y reesterificación representa la fase *absortiva* de la digestión-absorción de lípidos. Aunque se ha pensado que la responsable podría ser la difusión pasiva, es posible que exista un proceso mediado por transportador en la captación de ácidos grasos y monoglicéridos. Independientemente del proceso de captación, los ácidos grasos y monoglicéridos son reesterificados por una serie de pasos enzimáticos en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi para generar triglicéridos, la forma en que los lípidos salen de la célula epitelial intestinal. Los trastornos de la absorción de lípidos como consecuencia de inflamación de la mucosa (p. ej., esprue celiaco) o por resección intestinal también pueden producir esteatorrea.

Los triglicéridos reesterificados precisan de la formación de *quilomicrones* para poder salir de las células epiteliales del intestino delgado y ser enviados al hígado a través de los *linfáticos*. Los quilomicrones están compuestos por una lipoproteína beta y contienen triglicéridos, colesterol, esteres de colesterol y fosfolípidos; se introducen en los linfáticos y no en la vena porta. Los defectos en la fase *posabsortiva* de la digestión-absorción de lípidos también pueden producir esteatorrea, aunque estos trastornos son raros. La abetalipoproteinemia o acantocitosis es un raro proceso de alteración de la síntesis de lipoproteínas beta asociado con eritrocitos anormales (acantocitos), problemas neurológicos y esteatorrea. En los pacientes con abetalipoproteinemia la lipólisis, la formación de micelas y la captación de lípidos son normales, pero los triglicéridos reesterificados no pueden salir de las células epiteliales por la falta de producción de quilomicrones. En los pacientes con esta rara afección, las biopsias del intestino delgado realizadas en la fase posprandial revelan la presencia de células epiteliales del intestino delgado repletas de lípidos, que adquieren un aspecto perfectamente normal después de 72 a 96 h de ayuno. De modo similar, los trastornos de los linfáticos intestinales (p. ej., la linfangiectasia intestinal) también se pueden asociar con esteatorrea, así como con pérdida de proteínas (véase más adelante en este capítulo). La esteatorrea puede ser también consecuencia de los defectos de cualquiera de las diversas etapas necesarias para el proceso de digestión y absorción de lípidos.

El mecanismo antes mencionado de este proceso está limitado por la cantidad de lípidos de la dieta, que están casi exclusivamente en forma de LCT (cuadro 288-3). Los triglicéridos de cadena media (*medium-chain triglycerides*, MCT), compuestos de ácidos grasos con longitud de ocho a 10 carbonos, están presentes en grandes cantidades en el aceite de coco y se utilizan como suplemento nutricional. Los MCT pueden ser digeridos y absorbidos por una vía diferente de la de los LCT, y durante un tiempo resultaron prometedores como un importante tratamiento de la esteatorrea de prácticamente cualquier etiología. Por desgracia, estos efectos terapéuticos han sido menores de lo esperado porque su empleo no suele asociarse con un incremento del peso corporal, por razones que no se conocen bien.

Los MCT, al contrario que los LCT, no requieren lipólisis pancreática, ya que los triglicéridos pueden absorberse intactos en las células epiteliales intestinales. Además, no es necesaria la formación de micelas para absorber los MCT o los ácidos grasos de cadena media, si están hidrolizados por la lipasa pancreática. Los MCT se absorben de manera más eficaz que los LCT por las siguientes razones: 1) la velocidad de absorción de los MCT es mayor que la de los ácidos grasos de cadena larga; 2) los ácidos grasos de cadena media no son reesterificados después de la absorción; 3) después de la absorción los MCT son hidrolizados a ácidos grasos de cadena media; 4) los MCT no precisan de la formación de quilomicrones para salir de las células epiteliales intestinales, y 5) su vía de salida es a través de la vena porta y no por los linfáticos. Por todo ello, la absorción de MCT es mayor que la de LCT en el caso de la insuficiencia pancreática, en los trastornos con concentraciones reducidas de ácidos biliares intraduodenales, en las enfermedades de la mucosa del intestino delgado, en la abetalipoproteinemia y en la linfangiectasia intestinal.

Los SCFA no son lípidos de la dieta, sino que son sintetizados por las enzimas de las bacterias del colon a partir de los carbohidratos no absorbidos, y son los aniones presentes en concentraciones más elevadas en las heces (entre 80 y 130 raM). Los SCFA presentes en las heces son principalmente acetato, propionato y butirato, con longitudes de las cadenas de carbono de 2, 3 y 4, respectivamente. El butirato es el principal nutriente de las células epiteliales del colon y su déficit se puede asociar con una o más formas de colitis. Los SCFA conservan calorías y carbohidratos, porque los que no son absorbidos en el intestino delgado no lo serán tampoco en el colon a causa de la ausencia tanto de disacaridasas como de SGLT1, la proteína de transporte que media la absorción de monosacáridos. Por el contrario, los SCFA son rápidamente absorbidos y estimulan la absorción en el colon de Na-Cl y líquido. Una gran

parte de las diarreas asociadas a antibióticos no producidas por *Clostridium difficile* se deben a la supresión de la microflora del colon por los antibióticos, lo que produce un descenso de la producción de SCFA. Dado que *C. difficile* es causa de 10 a 15% de todas las diarreas asociadas a antibióticos, la causa más frecuente de este cuadro es un descenso relativo en la producción de SCFA en el colon.

Las manifestaciones clínicas de la esteatorrea son consecuencia tanto del trastorno subyacente causante de la enfermedad, como de ésta en sí. Dependiendo de su grado y del nivel de aporte dietético, la malabsorción significativa de grasa puede provocar pérdida de peso. La esteatorrea por sí sola puede causar la diarrea; si la causa primaria no se ha identificado, con frecuencia una dieta escasa en grasas alivia la diarrea al disminuir su excreción fecal. La esteatorrea se asocia a menudo a un déficit de vitaminas liposolubles, lo que puede hacer necesario complementarla con preparados hidrosolubles.

Los trastornos de la absorción también se pueden asociar con malabsorción de otros nutrientes, la mayor parte de las veces carbohidratos, con o sin decremento de la digestión y absorción de lípidos de la dieta. Por tanto, el conocimiento del mecanismo de la digestión y absorción de los carbohidratos, las proteínas y otros minerales y vitaminas es un elemento útil en la evaluación de los pacientes con trastorno de la absorción intestinal de nutrientes.

## CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos (o hidratos de carbono) en la dieta están presentes en forma de almidón, disacáridos (sacarosa y lactosa) y glucosa. Únicamente son absorbidos en el intestino delgado, y sólo en forma de monosacáridos. Por tanto, antes de su absorción, el almidón y los disacáridos deben ser digeridos por la amilasa pancreática y las disacaridasas del borde en cepillo intestinal a monosacáridos. La absorción de éstos se produce mediante un proceso dependiente de Na mediado por la proteína de transporte del borde en cepillo, SGLT1.

La malabsorción de lactosa es el único trastorno clínicamente importante de la absorción de los carbohidratos. La lactosa, que es el disacárido presente en la leche, tiene que ser digerida por la lactasa del borde en cepillo a sus dos monosacáridos constituyentes, glucosa y galactosa. La lactasa está presente en casi todas las especies durante el período posnatal, pero desaparece en todo el reino animal, excepto en el ser humano. La actividad de la lactasa persiste en muchos individuos durante toda la vida. Existen dos formas diferentes de déficit de lactasa, el primario y el secundario. En el *déficit primario de lactasa* se observa disminución o ausencia de la enzima determinada genéticamente, mientras que el resto de las características de la absorción intestinal y de las enzimas del borde en cepillo son normales. En una serie de grupos no caucásicos, la carencia primaria de lactasa es frecuente en la vida adulta. En el cuadro 288-5 se presenta la incidencia de esta carencia primaria entre diferentes grupos étnicos. Los caucásicos del norte de Europa y de Norteamérica son el único grupo de población que mantiene la actividad de la lactasa en el intestino delgado durante la vida adulta. La persistencia de la lactasa es la anormalidad debida a un defecto en la regulación de su maduración. Por el contrario, el *déficit secundario de lactasa* se produce asociado a enfermedades de la mucosa del intestino delgado que cursan con alteraciones tanto en la estructura como en la función de otras enzimas del borde en cepillo y de los procesos de transporte. La carencia secundaria de lactasa con frecuencia se conoce como esprue celiaco.

Dado que la digestión de la lactasa es limitante de la velocidad en comparación con la absorción de glucosa y galactosa, el déficit de lactasa se asocia con una malabsorción importante de lactosa. Algunos individuos con malabsorción de lactosa manifiestan síntomas como diarrea, dolor abdominal, cólicos

**CUADRO 288-5 DÉFICIT PRIMARIO DE LACTASA EN ADULTOS DE DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS**

Grupo étnico	Prevalencia de déficit de lactasa, %
Europeos del norte	5-15
Mediterráneos	60-85
Negros africanos	85-100
Afroestadounidenses	45-80
Caucásicos estadounidenses	10-25
Amerindios estadounidenses	50-95
Mexicanoestadounidenses	40-75
Asiáticos	90-100

Fuente: tomado de FJ Simons: Am J Dig Dis 23:963, 1978.

o flatos. La mayoría de los individuos con déficit primario de lactasa no tiene síntomas. Dado que la intolerancia a la lactosa se puede asociar con síntomas sugerentes de un síndrome de colon irritable, su persistencia en un individuo con intolerancia a la lactosa mientras mantiene una dieta estrictamente libre de lactosa debe propiciar la idea de que los síntomas están relacionados con un síndrome de colon irritable.

El desarrollo de los síntomas en la intolerancia a la lactosa está relacionado con diversos factores:

1. *Cantidad de lactosa en la dieta.*
2. *Velocidad de vaciamiento gástrico.* Los síntomas son más frecuentes cuando el estómago se vacía rápidamente que cuando el vaciamiento es más lento. Por tanto, es más probable que la leche descremada cause síntomas de intolerancia que la leche entera, ya que la velocidad de vaciamiento gástrico de la primera es más rápida. De modo similar, la diarrea que se observa después de gastrectomía subtotal a menudo es consecuencia de intolerancia a la lactosa porque el vaciamiento gástrico se acelera en los pacientes con gastrectomía y/o yeyunostomía.
3. *Tiempo de tránsito en el intestino delgado.* Aunque intestino delgado y colon contribuyen al desarrollo de los síntomas, muchos de los que aparecen en la carencia de lactasa están relacionados con la interacción entre las bacterias del colon y la lactosa no absorbida. Un tránsito más rápido en el intestino delgado favorece los síntomas.
4. *Compensación en el colon mediante la síntesis de SCFA a partir de la lactosa no absorbida.* Los niveles reducidos de microflora del colon, que pueden deberse a la administración de antibióticos, también se asocian con un incremento de los síntomas después de la ingestión de lactosa, especialmente en un individuo con déficit de la lactasa.

La malabsorción de glucosa-galactosa o de los monosacáridos también llega a inducir diarrea, y se debe a la ausencia congénita de SGLT1. La diarrea aparece cuando estos individuos ingieren carbohidratos que contienen monosacáridos transportados activamente (p. ej., glucosa, galactosa), pero no cuando los monosacáridos de la dieta no se transportan por un mecanismo activo (p. ej., fructosa). La fructosa es absorbida por la proteína de transporte del borde en cepillo GLUT 5, un proceso de difusión facilitada que no depende de Na y que es diferente del de la SGLT1. Por el contrario, algunos individuos experimentan diarrea después de consumir grandes cantidades de sorbitol, un azúcar utilizado en los edulcorantes para diabéticos; el sorbitol sólo se absorbe mínimamente, a causa de la falta de un mecanismo de transporte absorbutivo en el intestino.

## PROTEÍNAS

Las proteínas están presentes en los alimentos casi exclusivamente como polipéptidos, por lo que es necesario que se sometan a una extensa hidrólisis hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos antes de poder absorberlos. La proteólisis ocurre tanto en el estómago como en el intestino delgado; es mediada por la pepsina secretada en forma de pepsinógeno por las células principales gástricas, y en forma de tripsinógeno y otras peptidasas por las células acinares pancreáticas. Estas proenzimas, el pepsinógeno y el tripsinógeno, deben ser activadas a pepsina (por la propia pepsina en presencia de pH <5) y a tripsina (por la enzima del borde en cepillo intestinal enterocinasa, y posteriormente por la tripsina). Las proteínas son absorbidas mediante sistemas de transporte separados para los dipéptidos y tripéptidos y para los diferentes tipos de aminoácidos, por ejemplo los neutros y los dibásicos. Los trastornos de la digestión y absorción de proteínas o aminoácidos son raros en clínica, incluso en presencia de extensa inflamación de la mucosa del intestino delgado. No obstante, existen tres raros trastornos genéticos que afectan la digestión-absorción de las proteínas: 1) el *déficit de enterocinasa* se debe a la ausencia de la enzima del borde en cepillo que convierte la proenzima tripsinógeno en tripsina, y se asocia con diarrea, retraso del crecimiento e hipoproteinemia; 2) el *síndrome de Hartnup*, un defecto del transporte de aminoácidos neutros, se caracteriza por un exantema de tipo pelagroide y síntomas neuropsiquiátricos, y 3) la *cistinuria*, un defecto de transporte de los aminoácidos dibásicos, se asocia con cálculos renales y pancreatitis crónica.

## ESTUDIO DEL PACIENTE: Malabsorción

Las claves proporcionadas por la historia clínica, los síntomas y las observaciones preliminares iniciales tienen valor para limitar pruebas de laboratorio y estudios radiológicos extensos, inespecíficos y costosos. Por

ejemplo, un médico que evalúa a un paciente con síntomas sugerentes de malabsorción que hace poco se sometió a resección extensa del intestino delgado por una isquemia mesentérica, debe dirigir la valoración inicial casi exclusivamente a decidir si un síndrome del intestino corto puede explicar todo el cuadro clínico. De modo similar, el desarrollo de un esquema de deposiciones sugerente de esteatorrea en un paciente con alcoholismo prolongado y pancreatitis crónica debe encaminarse al estudio de la función del páncreas exocrino.

El cuadro clínico clásico de la malabsorción rara vez se observa actualmente en la mayor parte de Estados Unidos. Como consecuencia de ello, las enfermedades de malabsorción deben sospecharse en individuos con signos y síntomas menos graves, y con indicios sutiles de malabsorción de un solo nutriente, más que en casos con signos evidentes de malabsorción de múltiples nutrientes.

Aunque la diarrea puede deberse a cambios en los movimientos de líquido y electrolitos en el intestino delgado o el colon, los nutrientes de la dieta se absorben casi exclusivamente en el intestino delgado. Por tanto, la demostración de que está disminuida la absorción de un nutriente de la dieta proporciona una prueba inequívoca de enfermedad del intestino delgado, aunque también pueda existir una disfunción del colon (p. ej., la enfermedad de Crohn puede afectar tanto al intestino delgado como al colon). La absorción de los nutrientes de la dieta puede ser segmentaria o heterogénea a lo largo de todo el intestino delgado, y es específica de cada localización. Así, por ejemplo, calcio, hierro y ácido fólico se absorben exclusivamente por procesos de transporte activo en el intestino delgado proximal, especialmente en el duodeno; por el contrario, los mecanismos de transporte activo para la absorción de cobalamina y ácidos biliares están presentes sólo en el ileon. Por tanto, en un individuo al que años atrás se le ha practicado una resección intestinal, y cuyos detalles pueden no conocerse, la presencia de signos de malabsorción de calcio, ácido fólico y hierro, pero no de cobalamina, debe hacer pensar al médico que lo más probable es que se hayan resecado duodeno y yeyuno, pero no el ileon.

Algunos nutrientes, como glucosa, aminoácidos y lípidos, se absorben a través de todo el intestino delgado, aunque hay indicios de que su velocidad de absorción es mayor en los segmentos proximales que en los distales. No obstante, después de la resección segmentaria del intestino delgado los segmentos restantes sufrirán una "adaptación" morfológica y funcional para favorecer la absorción. Esta adaptación es secundaria a la presencia de nutrientes luminales y a estímulos hormonales, y en los seres humanos puede tardar varios meses en completarse después de la resección. La adaptación es esencial en los individuos que han sufrido una resección masiva del intestino delgado o del colon para posibilitar su supervivencia.

A menudo es muy difícil determinar si existe esteatorrea e identificar su causa específica. El estudio de referencia sigue siendo la determinación cuantitativa y programada de la grasa fecal. Desde un punto de vista práctico, la colecta de las heces es siempre difícil y con frecuencia incompleta, ya que a nadie le gusta manipularlas. Durante mucho tiempo se ha empleado una prueba cualitativa (la tinción de Sudán III) para establecer la presencia de un incremento de las grasas en heces. Esta prueba es rápida y económica, pero como método cualitativo no establece el grado de malabsorción de grasas y es preferible utilizarla como estudio de detección (cribado) inicial. Una gran parte de las pruebas hematológicas, de aliento e isotópicas que se han desarrollado adolecen de las siguientes limitaciones: 1) no miden directamente la absorción de grasas; 2) tienen excelente sensibilidad cuando la esteatorrea es evidente y grave pero escasa sensibilidad cuando la esteatorrea es leve (p. ej., quimotripsina fecal, elastasa, que potencialmente permite distinguir entre las causas pancreáticas y no pancreáticas de la esteatorrea), o 3) no han sobrevivido a la transición desde el laboratorio de investigación hasta su aplicación comercial.

A pesar de esta circunstancia el empleo de los estudios habituales de laboratorio (es decir, hemograma completo, tiempo de protrombina, determinación de proteínas en suero, fosfatasa alcalina) puede sugerir la presencia de una disminución de nutrientes de la dieta, en especial hierro, folato, cobalamina y vitaminas D y K. Otros estudios adicionales son las determinaciones de los valores séricos de caroteno, colesterol, albúmina, hierro, folato y cobalamina. Las concentraciones séricas de caroteno pueden estar también reducidas si el paciente no come hortalizas de hoja.

Si se sospecha esteatorrea o trastorno de la absorción de otros nutrientes, la anamnesis, las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio

rio pueden ayudar a detectar el déficit de un nutrimento de la dieta, en especial de las vitaminas liposolubles A, D, E o K. De este modo, la presencia de signos de enfermedad metabólica ósea con fosfatasa alcalina elevada o valores séricos de calcio reducidos sugeriría malabsorción de vitamina D. El déficit de vitamina K se puede sospechar por un incremento del tiempo de protrombina en un individuo sin hepatopatía y que no está tomando anticoagulantes. La anemia macrocítica llevaría a pensar que puede existir malabsorción de cobalamina o ácido fólico. La presencia de anemia ferropénica en ausencia de hemorragias ocultas en el tubo digestivo en un varón o en una mujer no menstruante exigiría un estudio de malabsorción del hierro para excluir esprúe, dado que el hierro se absorbe exclusivamente en el intestino delgado proximal.

No obstante, en algunas ocasiones la colecta cuantitativa de heces durante 72 h, de preferencia con una dieta definida, es necesaria para determinar el contenido de grasas en las heces y establecer la presencia de esteatorrea. Si existe, son necesarios más estudios para establecer los procesos fisiopatológicos causantes del defecto de la digestión-absorción de los lípidos de la dieta (cuadro 288-4). Algunos de estos estudios son prueba de Schilling, prueba de la D-xilosa, biopsia de mucosa duodenal, estudio radiológico del intestino delgado y pruebas de función pancreática exocrina.

**PRUEBA DE SCHILLING.** Esta prueba se realiza para determinar la causa de la malabsorción de cobalamina. Dado que su absorción precisa de múltiples etapas, como los procesos gástrico, pancreático e ileal, la prueba de Schilling se puede utilizar también para valorar la integridad de estos órganos (cap. 100). La cobalamina está presente principalmente en la carne. Excepto en los vegetarianos estrictos, el déficit *dietético* de cobalamina es extraordinariamente raro. La cobalamina de la dieta se une en el estómago a una glucoproteína denominada *proteína captadora de R*, que es sintetizada tanto en el estómago como en las glándulas salivales. Este complejo, cobalamina-proteína captadora de R, se forma en el medio ácido del estómago. Para la absorción de cobalamina es imprescindible la presencia de factor intrínseco, otra glucoproteína sintetizada y liberada por las células parietales gástricas, que permite su captación por receptores específicos de cobalamina presentes en el borde en cepillo de los enterocitos del ileon. Las enzimas proteasas pancreáticas rompen el complejo cobalamina-proteína captadora de R para liberar la cobalamina en el intestino delgado proximal, donde ésta se une al factor intrínseco.

Como consecuencia, la absorción de cobalamina puede ser anormal en los siguientes procesos:

1. *Anemia perniciosa*, una enfermedad en la cual la atrofia de origen inmunitario de las células parietales gástricas provoca la ausencia tanto de ácido gástrico como de secreción de factor intrínseco.
2. *Pancreatitis crónica* como consecuencia de déficit de proteasas pancreáticas que rompen el complejo cobalamina-proteína captadora de R. Aunque se ha descrito que 50% de los pacientes con pancreatitis crónica presentan una prueba de Schilling anormal que se corrige con la reposición de las enzimas pancreáticas, la presencia de anemia macrocítica sensible a la cobalamina es extraordinariamente rara en la pancreatitis crónica. Aunque ello es probable que refleje una diferencia en la digestión y absorción de la cobalamina de los alimentos respecto a la forma cristalina, la prueba de Schilling puede seguir utilizándose para valorar la función pancreática exocrina.
3. *Aclorhidria* o ausencia de otro factor secretado con el ácido que se encarga de separar la cobalamina de las proteínas alimenticias en que se encuentra. Hasta un tercio de los individuos mayores de 60 años presenta absorción escasa de vitamina B<sub>12</sub> por su incapacidad de liberar la cobalamina de los alimentos; estas personas no presentan defectos en la absorción de vitamina B<sub>12</sub> cristalina.
4. *Síndromes de proliferación bacteriana*, que son habitualmente secundarios a estasis en el intestino delgado y que producen déficit de cobalamina por la utilización que de ella hacen las bacterias (proceso denominado con frecuencia *síndrome del intestino estancado*; véase más adelante en este capítulo).
5. *Disfunción ileal* (como consecuencia de inflamación o resección intestinal previa), debida a trastorno del mecanismo de captación de cobalamina-factor intrínseco por las células epiteliales del ileon.

La prueba de Schilling se realiza administrando cobalamina marcada con <sup>55</sup>Co y colectando la orina de 24 h, y exige función renal y vesical normales. La excreción urinaria de cobalamina reflejará su absorción

CUADRO 288-6 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE SCHILLING EN DIVERSAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON MALABSORCIÓN DE COBALAMINA (CBL)

	<sup>55</sup> Co-Cbl	Con factor intrínseco	Con enzimas pancreáticas	Después de 5 días de antibióticos
<b>Anemia perniciosa</b>	Reducida	Normal	Reducida	Reducida
<b>Pancreatitis crónica</b>	Reducida	Reducida	Normal	Reducida
<b>Proliferación bacteriana</b>	Reducida	Reducida	Reducida	Normal
<b>Enfermedad ileal</b>	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida

siempre que los sitios de unión intrahepática de la cobalamina estén completamente ocupados. Para garantizar la saturación de estos sitios de unión hepática, de tal modo que toda la cobalamina radiomarcada absorbida se excrete por la orina, se administra 1 mg de cobalamina por vía intramuscular 1 h antes de la ingestión de la cobalamina radiomarcada. La prueba de Schilling puede ser anormal (definida habitualmente como una excreción en 24 h <10%) en anemia perniciosa, pancreatitis crónica, síndrome de asa ciega y enfermedades ileales (cuadro 288-6). Por tanto, siempre que se encuentre una prueba de Schilling anormal, se debe repetir pasado un tiempo la administración de cobalamina marcada con <sup>55</sup>Co, en este caso unida a factor intrínseco, a enzimas pancreáticas o después de un tratamiento de cinco días con antibióticos (en general tetraciclina). Una variación en el resultado de la prueba permite detectar la falta de liberación de la cobalamina de las proteínas alimenticias. La cobalamina marcada se cocina con huevos batidos y se administra por vía oral. Los pacientes con aclorhidria eliminarán en la orina menos de 10% de la cobalamina marcada. Además de establecer la etiología del déficit de cobalamina, la prueba de Schilling permite delimitar el proceso patológico causante de la esteatorrea, ya que hace posible valorar la función ileal, pancreática e intestinal luminal. Lamentablemente, la prueba de Schilling raras veces se lleva a cabo en virtud de la falta de disponibilidad de factor intrínseco humano.

**PRUEBA URINARIA DE LA D-XILOSA.** La prueba de la D-xilosa para la absorción de carbohidratos permite valorar la función de la mucosa del intestino delgado proximal. La D-xilosa, una pentosa, es absorbida casi exclusivamente en el intestino delgado proximal. La prueba de la D-xilosa suele realizarse administrando 25 g y colectando la orina durante 5 h. Una prueba anormal (excreción <4.5 g) refleja principalmente la presencia de una enfermedad de la mucosa del duodeno y el yeyuno. La prueba también puede ser anormal en pacientes con síndrome de asa ciega (como consecuencia principalmente de una mucosa intestinal anormal), así como dar un resultado falso positivo en pacientes con grandes acumulaciones de líquido en un tercer espacio (es decir, ascitis o líquido pleural). La facilidad para obtener una biopsia de la mucosa del intestino delgado proximal mediante endoscopia y la elevada tasa de falsos negativos de la prueba de la D-xilosa han hecho que disminuya su empleo. Cuando se sospecha una enfermedad de la mucosa intestinal se debe realizar una biopsia.

**ESTUDIOS RADIOLÓGICOS.** El estudio radiológico del intestino delgado con papilla de bario (estudio o serie intestinal) proporciona información importante en un paciente en el que se supone o sospecha malabsorción. Estos estudios suelen realizarse combinados con el examen de esófago, estómago y bulbo duodenal, y se administra una cantidad insuficiente de bario para permitir el examen adecuado de la mucosa del intestino delgado, especialmente del ileon. Por ello, muchos radiólogos especialistas en el aparato digestivo modifican la técnica del examen con bario del intestino delgado realizando una serie intestinal en la que se administra una gran cantidad de bario por vía oral, sin examinar el esófago y el estómago, o haciendo un estudio de enteroclisis en el que se introduce una gran cantidad de bario en el duodeno mediante una sonda colocada bajo control radioscópico. Además, muchas de las características diagnósticas descritas inicialmente por los radiólogos para señalar la presencia de una enfermedad del intestino delgado (p. ej., floculación o segmentación) rara vez se ven con las suspensiones de bario actuales. En cualquier caso, en manos experimentadas un examen con papilla de bario sigue aportando información importante. Por ejemplo, cuando existe afección extensa de la mucosa, se

puede observar dilatación del intestino o dilución del bario por el incremento de la secreción del líquido intestinal (fig. 288-3). Un estudio con contraste de bario normal no excluye enfermedad del intestino delgado. No obstante, la serie intestinal sigue siendo un medio muy útil para valorar la presencia de anomalías anatómicas, como estenosis y fístulas (como en la enfermedad de Crohn) o el síndrome de asa ciega (múltiples divertículos yeyunales), y para definir la magnitud de una resección quirúrgica previa. La endoscopia con cápsula incruenta y la enteroscopia de doble barril son auxiliares de utilidad en la valoración diagnóstica de la anatomía patológica del intestino delgado.

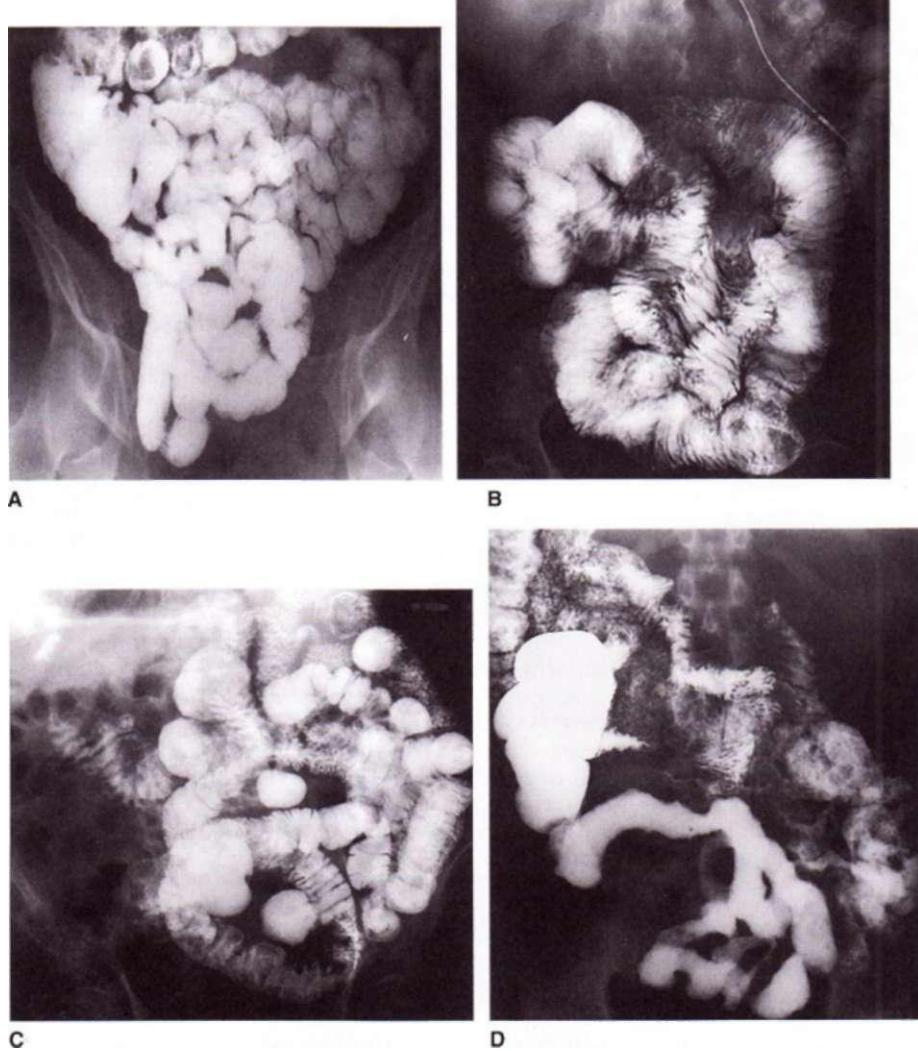
**BIOPSIA DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO.** Una biopsia de la mucosa del intestino delgado es esencial como parte del estudio de un paciente con esteatorrea demostrada o diarrea crónica (que dura más de tres semanas) (cap. 40). El fácil acceso actual a las técnicas de endoscopia para explorar el estómago y el duodeno ha hecho que se utilicen de manera constante como método ordinario para obtener material histológico de la mucosa intestinal proximal. Las principales indicaciones de la biopsia del intestino delgado son: 1) estudio de un paciente con sospecha o demostración de esteatorrea, o con diarrea crónica, y 2) alteraciones difusas o focales de la mucosa del intestino delgado encontradas en una serie radiológica intestinal. Las lesiones que se observan en la biopsia del intestino delgado se pueden clasificar en tres grupos (cuadro 288-7):

1. **Lesiones difusas específicas.** Son relativamente escasas las enfermedades que se asocian con alteración de la absorción de nutrientes y que presentan alteraciones histopatológicas específicas de la mucosa del intestino delgado en la biopsia. La enfermedad de Whipple se caracteriza por la presencia de macrófagos con tinción positiva mediante ácido peryódico y colorante de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) en la lámina propia, mientras que los bacilos también presentes suelen requerir identificación mediante microscopía electrónica (fig. 288-4). La *abetalipoproteinemia* se caracteriza por aspecto normal de la mucosa, excepto por la presencia de células absorbentes de la mucosa que contienen lípidos en la fase posprandial y que desaparecen después de un periodo prolongado de ingestión libre de grasas o ayuno. El *déficit de inmunoglobulina* se asocia con diversos datos histopatológicos en la biopsia de la mucosa intestinal. La principal característica es ausencia o reducción considerable del número de células plasmáticas en la lámina propia; la estructura de la mucosa puede ser perfectamente normal o plana, es decir, con atrofia de las vellosidades. Dado que los pacientes con déficit de inmunoglobulinas a menudo están infectados por *Giardia lamblia*, los trofozoitos de *Giardia* muchas veces son visibles en la biopsia.
2. **Lesiones específicas en placas.** Diversas enfermedades producen una mucosa anormal en el intestino delgado con una distribución en placas. Como consecuencia, las biopsias al azar o las que se realizan en ausencia de lesiones visibles endoscópicamente pueden no revelar estas características diagnósticas. El *linfoma* intestinal a veces se diagnostica a partir de una biopsia de la mucosa al identificar la presencia de células malignas en la lámina propia y la submucosa (cap. 105). La presencia de linfáticos dilatados en la submucosa, y algunas veces también en la lámina propia, indica *linfangiectasia* asociada a hipoproteinemia secundaria a la pérdida de proteínas en el intestino. La *gastroenteritis eosinófila* representa un grupo heterogéneo de trastornos con diversas presentaciones y síntomas y que comparten la presencia de un infiltrado eosinófilo en la lámina propia, con o sin eosinofilia peri-

férica. La naturaleza irregular del infiltrado, así como su presencia en la submucosa, hace que muchas veces no se encuentre este dato histopatológico en la biopsia. Dado que en la *enfermedad de Crohn* la afección es submucosa, y no necesariamente continua, la biopsia de la mucosa no es la técnica de elección para diagnosticar la enfermedad de Crohn duodenal (cap. 289). Los depósitos de amiloide pueden identificarse por la tinción con rojo Congo en algunos pacientes con *amiloidosis* que afecta al intestino (cap. 324).

3. **Diversos microorganismos** pueden identificarse mediante biopsias intestinales, lo que permite establecer un diagnóstico correcto. Muchos de ellos se asocian con diarrea en individuos inmunodeficientes, en especial los que presentan infección por VIH, y entre ellos se incluyen *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* y *G. lamblia*.
4. **Lesiones difusas inespecíficas.** El *esprue celíaco* presenta un aspecto mucoso característico en la biopsia del duodeno o el yeyuno proximal, aunque no es diagnóstico de la enfermedad. Éste se establece mediante la respuesta clínica, histológica e inmunológica a una dieta sin gluten. El *esprue tropical* conlleva datos histopatológicos similares a los del esprue después de una estancia en una zona tropical o subtropical, pero no responde a la restricción de gluten; con frecuencia los síntomas mejoran con la administración de antibióticos y folato.

Los pacientes con esteatorrea requieren valoración de la *función exocrina del páncreas*, que a menudo es anormal en la pancreatitis crónica. La prueba de secretina consiste en obtener las secreciones pancreáticas



**FIGURA 288-3. Exploración con contraste de bario del intestino delgado. A. Individuo normal. B. Esprue celíaco. C. Diverticulosis yeyunal. D. Enfermedad de Crohn. [Cortesía de Morton Burrell, MD, Yale University; con permiso.]**

Lesiones	Datos fisiopatológicos
<b>Difusas específicas</b>	
Enfermedad de Whipple	La lámina propia contiene macrófagos con material PAS+
Agammaglobulinemia	Ausencia de células plasmáticas; vellosidades normales o ausentes ("mucosa plana")
Abetalipoproteinemia	Vellosidades normales; células epiteliales vacuoladas con grasa posprandialmente
Segmentarias específicas	
Linfoma intestinal	Células malignas en lámina propia y submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados; vellosidades engrosadas
Gastroenteritis eosinófila	Infiltración por eosinófilos de la lámina propia y la mucosa
Amiloidosis	Depósitos de amiloide
Enfermedad de Crohn	Granulomas no caseificantes
Infección por uno o más microorganismos (véase el texto)	Microorganismos específicos
Mastocitosis	Infiltración por mastocitos de la lámina propia
Difusa, inespecífica	
Esprúe celiaco	Vellosidades cortas o ausentes; infiltrado mononuclear; lesión de células epiteliales; hipertrofia de criptas
Esprúe tropical	Similar al esprúe celiaco
Proliferación bacteriana	Lesión segmentaria de las vellosidades; infiltración de linfocitos
Déficit de folato	Vellosidades cortas, disminución de mitosis en las criptas; megalocitosis
Déficit de vitamina B <sub>12</sub>	Similar al déficit de folato
Enteritis por radiación	Similar al déficit de folato
Síndrome de Zollinger-Ellison	Ulceración y erosión de la mucosa por el ácido
Malnutrición proteínico-calórica	Atrofia de vellosidades; proliferación bacteriana secundaria
Enteritis inducida por fármacos	Histología variable

**Nota:** PAS+, tinción con ácido peryódico y positiva a colorante de Schiff.

mediante intubación duodenal tras la administración intravenosa de secretina y es el único estudio que permite determinar directamente el funcionamiento exocrino pancreático y está disponible en algunos centros especializados. Los métodos endoscópicos proporcionan una valoración excelente de la anatomía de los conductos pancreáticos pero no permiten valorar la función exocrina (cap. 306).

En el cuadro 288-8 se resumen los resultados de la prueba de la D-xilosa, la prueba de Schilling y la biopsia de la mucosa intestinal en pacientes con cinco causas diferentes de esteatorrea.

## ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

### ESPRÚE CELIACO

El esprúe celiaco es una causa común de malabsorción de uno o más nutrientes en sujetos de raza blanca, particularmente en los que tienen ascendencia europea. La incidencia estimada en Estados Unidos puede llegar a una de cada 113 personas. Se le han dado diferentes nombres, como esprúe, esprúe no tropical, enfermedad celiaca (en niños), enfermedad celiaca del adulto y enteropatía sensible al gluten. Su etiología es desconocida, aunque los factores ambientales, genéticos e inmunitarios son importantes. Presenta manifestaciones variables, que son casi todas secundarias a la malabsorción de nutrientes, y una evolución natural variada, con comienzo de los síntomas entre el primer y el octavo decenios de la vida.

La característica esencial del esprúe la constituyen la anormalidad de la mucosa intestinal en la biopsia (fig. 288-4), y la respuesta de los síntomas (malabsorción y cambios histológicos en la biopsia del intestino delgado) a la eliminación del gluten de la dieta. Los cambios histopatológicos tienen una distribución de gravedad creciente del intestino proximal al distal, lo que probablemente refleja la exposición de la mucosa intestinal a cantidades distintas de gluten procedente de la dieta; la intensidad de los síntomas depende de la extensión de estos cambios histopatológicos.

Los síntomas del esprúe pueden aparecer con la introducción de los cereales en la dieta del lactante, aunque con frecuencia se produce una remisión espontánea durante el segundo decenio de la vida que puede ser permanente, o ir seguida de la reaparición de los síntomas varios años después. En otros pacientes los síntomas del esprúe aparecen por primera vez a cualquier edad durante la vida adulta. En muchos casos son frecuentes las remisiones y exacerbaciones espontáneas. Los síntomas oscilan desde una importante malabsorción de múltiples nutrientes con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y las consecuencias de la disminución de los nutrientes (es decir, anemia y enfermedad metabólica ósea) hasta la ausencia de cualquier síntoma gastrointestinal, pero con signos de disminución de un único nutriente (p. ej., déficit de hierro o folato, osteomalacia o edemas por pérdida de proteínas). Se ha identificado a familiares asintomáticos de pacientes con esprúe celiaco que son portadores de esta enfermedad, mediante biopsia del intestino delgado o estudios serológicos [p. ej., anticuerpos antiendomisiales, transglutaminasa del tejido (*tissue transglutaminase*, tTG)]. La disponibilidad de estos "estudios serológicos celiacos" ha dado por resultado un incremento sustancial en el diagnóstico del esprúe celiaco y en la actualidad el diagnóstico se está estableciendo principalmente en los pacientes sin síntomas "típicos" pero con cuadros clínicos atípicos y asintomáticos.

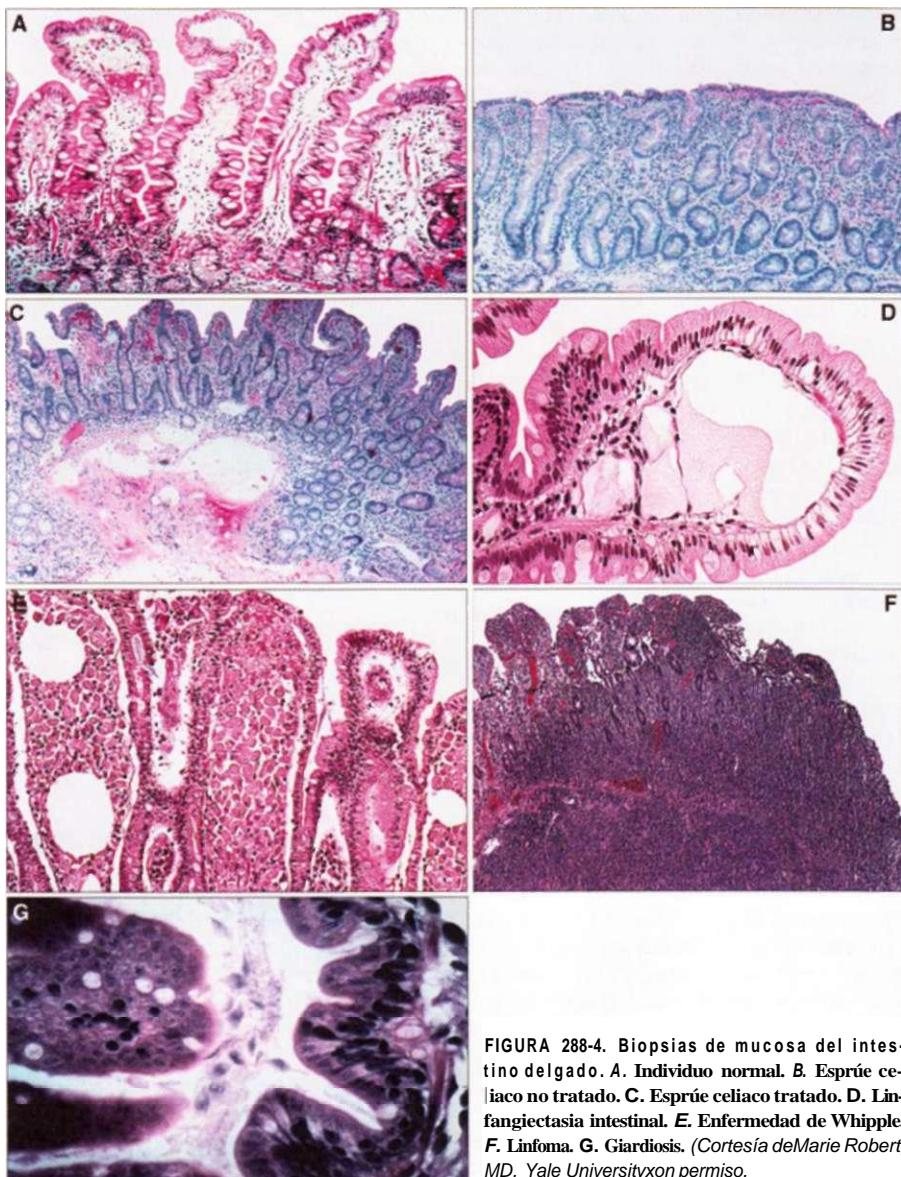
**Etiología.** La etiología del esprúe es desconocida, aunque factores ambientales, genéticos e inmunitarios parecen contribuir a su desarrollo. Un factor *ambiental* es la clara asociación de la enfermedad con la gliadina, un compuesto del gluten presente en trigo, cebada y centeno. Tal asociación se demuestra por el efecto benéfico de la restricción de gluten en el tratamiento, y porque su instilación en el recto y el ileón distal aparentemente normales de pacientes con esprúe puede provocar cambios morfológicos en cuestión de horas.

Se sospecha la presencia de un componente *inmunitario* en la etiología de la enfermedad. Hay anticuerpos séricos IgA antigliadina y antiendomisio y anti-tTG, aunque no se sabe si son primarios o secundarios a la lesión del tejido. El anticuerpo antiendomisio tiene sensibilidad y especificidad de 90 a 95%, en ese orden, y su antígeno es la transglutaminasa del tejido. A menudo se usan estudios con anticuerpos para identificar a pacientes de esprúe celiaco; se necesita una muestra de duodeno para biopsia en quienes tienen los anticuerpos mencionados. Este autoanticuerpo no se ha relacionado con un mecanismo o mecanismos patogénos que intervengan en el esprúe celiaco. No obstante, este anticuerpo es de utilidad para establecer la verdadera prevalencia del esprúe celiaco en la población general. Un tratamiento de cuatro semanas con prednisolona en un paciente con esprúe celiaco que sigue consumiendo gluten logrará una remisión y convertirá la biopsia duodenal anormal "plana" en una de aspecto más normal. Además, los péptidos de gliadina interaccionan con los linfocitos T específicos de gliadina que median la lesión de los tejidos o inducen a la liberación de una o más citocinas que producen lesiones en los tejidos.

También parecen estar implicados en el esprúe *factores genéticos*. Su incidencia varía ampliamente entre los distintos grupos de población (alta entre los blancos, baja en negros y orientales), y es de 10% en los parientes de primer grado de los pacientes con esprúe. Además, casi todos los pacientes con esprúe expresan el alelo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQ2, mientras que sólo una minoría de todas las personas que expresan el DQ2 presentan esprúe. El no encontrar DQ2 descarta el diagnóstico de esprúe celiaco.

**Diagnóstico.** Es necesaria una biopsia de intestino delgado para documentar un diagnóstico de esprúe celiaco (fig. 288-4). Se lleva a cabo la biopsia en pacientes con síntomas y datos de laboratorio sugestivos de absorción deficiente, de deficiencia de nutrientes, o ambas a la vez, y con un estudio serológico de tTG positivo. Dado que la presentación del esprúe con frecuencia es útil, sin malabsorción o déficit nutricional evidentes, es importante no mantener criterios muy estrictos para realizar una biopsia. Es más prudente hacerla que efectuar otra prueba más de absorción intestinal, que nunca permite excluir o establecer completamente este diagnóstico.

El diagnóstico de esprúe exige la presencia de alteraciones histopatológicas características en la biopsia de intestino delgado, junto con una respuesta clínica e histológica rápida a la instauración de una dieta sin gluten. Si los estudios serológicos han detectado la presencia de anticuerpos antiendomisio IgA o anticuerpos tTG, también deben desaparecer cuando se inicia la dieta sin gluten. Los cambios que se observan en la biopsia de duodeno o yeyuno están restringidos a la mucosa y consisten en: 1) ausencia o reducción de la altura de las vellosidades, lo que confiere un aspecto aplano; 2) mayor pérdida de células vellosas asociada a incremento de la proliferación de las células de las criptas, lo que da lugar a hiperplasia de éstas y pérdida de estructuras



**FIGURA 288-4.** Biopsias de mucosa del intestino delgado. **A.** Individuo normal. **B.** Esprue celiaco no tratado. **C.** Esprue celiaco tratado. **D.** Linfangiectasia intestinal. **E.** Enfermedad de Whipple. **F.** Linfoma. **G.** Giardiosis. (Cortesía de Marie Robert, MD, Yale University con permiso).

vellosas, con la consiguiente atrofia de las vellosidades, pero no de la mucosa; 3) aspecto cuboide y núcleos que no están orientados basalmente en las células epiteliales superficiales, y aumento de los linfocitos intraepiteliales, y 4) aumento de los linfocitos y de las células plasmáticas en la lámina propia

#### CUADRO 288-8 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN DIFERENTES CASOS DE ESTEATORREA

	Prueba de o-xilosa	Prueba de Schilling	Biopsia de mucosa duodenal
Pancreatitis crónica	Normal	50% anormal; si es anormal se normaliza con enzimas pancreáticas	Normal
Síndrome de proliferación bacteriana	Normal o sólo ligeramente anormal	Con frecuencia anormal; si es anormal se normaliza después de los antibióticos	Por lo común normal
Enfermedad ileal Esprue celiaco	Normal Disminuida	Anormal Normal	Normal Anormal; probablemente "plana"
Linfangiectasia intestinal	Normal	Normal	Anormal; "linfáticos dilatados"

(fig. 288-4B). Aunque estas características histopatológicas son propias del esprue celiaco, *no* son diagnósticas porque se puede encontrar un aspecto histológico similar en el esprue tropical, la enteritis eosinófila y la intolerancia a las proteínas de la leche en niños, y ocasionalmente también en caso de linfomas, proliferación bacteriana, enfermedad de Crohn y gastrinoma con hipersecreción ácida. No obstante, la presencia de un aspecto histopatológico característico que vuelve a la normalidad después de iniciar una dieta sin gluten sí establece el diagnóstico de esprue (fig. 288-4C). No es necesario volver a administrar gluten con o sin biopsia adicional de intestino delgado.

**Falta de respuesta a la restricción del gluten.** La causa más frecuente de la persistencia de los síntomas en un paciente que cumple todos los criterios para el diagnóstico de esprue es que siga tomando gluten. El gluten es ubicuo y es necesario un esfuerzo considerable para excluirlo totalmente de la dieta. El uso de harina de arroz en lugar de la de trigo es muy útil, y diversos grupos de apoyo proporcionan importante ayuda a los pacientes con esprue y sus familias. Más de 90% de los pacientes con datos característicos del esprue reaccionan a la eliminación completa del gluten de la dieta. El resto representa un grupo heterogéneo (cuyo trastorno con frecuencia se denomina *esprue resistente*) en el que se incluyen pacientes que: 1) responden a la restricción de otras proteínas de la dieta, como las de la soya; 2) responden a los glucocorticoides; 3) son "temporales"; es decir, los datos clínicos y morfológicos desaparecen después de meses o años, o 4) no responden a ninguna de estas medidas y tienen una evolución letal, con o sin complicaciones demostradas del esprue, como el desarrollo de linfoma intestinal de linfocitos T.

**Mecanismo de la diarrea.** La diarrea del esprue tiene varios mecanismos patógenos. Puede ser secundaria a: 1) esteatorrea, que es principalmente resultado de los cambios de la función de la mucosa yeyunal; 2) déficit secundario de lactasa, como consecuencia de los cambios de la función enzimática del borde en cepillo yeyunal; 3) malabsorción de ácidos biliares, de

la que resulta secreción de líquido inducida por éstos en el colon, en los casos con enfermedad más extensa que afecta al ileon, y 4) secreción endógena de líquidos como consecuencia de la hiperplasia de las criptas. Los pacientes con afección más grave por el esprue pueden obtener una mejoría temporal *restringiendo la lactosa y las grasas de la dieta* mientras se esperan los efectos completos de la restricción del gluten, que constituye el principal tratamiento.

**Enfermedades asociadas.** El esprue se asocia a dermatitis herpetiforme (DH), aunque todavía no ha sido posible explicar la causa de esta asociación. Los pacientes con DH presentan lesiones papulovesiculares características que responden a la dapsona. Casi todos los pacientes con DH tienen alteraciones histopatológicas en el intestino delgado compatibles con esprue, aunque por lo común mucho más leves y de distribución menos difusa. La mayoría de los pacientes con DH presenta síntomas digestivos leves o permanecen asintomáticos. Por el contrario, pocos enfermos con esprue tienen dermatitis herpetiforme.

El esprue se vincula también con diabetes mellitus tipo 1 y con déficit de IgA. La importancia clínica del primer vínculo es que aunque la diarrea acuosa grave sin indicios de malabsorción es más frecuente en los pacientes con "diarrea diabética" (cap. 338), en ocasiones se debe considerar la posibilidad de realizar una prueba de anticuerpos antiendomisio y una biopsia de intestino delgado para excluir esta asociación.

**Complicaciones.** La complicación más importante del esprue es el desarrollo de un tumor maligno. Los pacientes con esta enfermedad presentan mayor incidencia de tumores gastrointestinales y no gastrointestinales, así

**1882** como de linfomas intestinales. Por razones desconocidas la incidencia de linfomas en pacientes con esprúe es más alta en Irlanda y en el Reino Unido que en Estados Unidos. La posibilidad del linfoma debe tomarse en consideración siempre que un paciente con esprúe que previamente estaba evolucionando bien con una dieta sin gluten deje de responder a este régimen, o que un paciente que presente signos clínicos e histopatológicos compatibles con esprúe no responda a la exclusión del gluten de la dieta. Otras complicaciones posibles son el desarrollo de úlceras intestinales independientemente del linfoma, el llamado esprúe resistente (véase antes en este capítulo) y el esprúe colagenoso. En el *esprúe colagenoso* existe una capa de material de tipo colágeno por debajo de la membrana basal; estos pacientes no suelen reaccionar a la exclusión del gluten de la dieta y con frecuencia tienen mal pronóstico.

### ESPRÚE TROPICAL

El esprúe tropical es un síndrome mal comprendido que afecta tanto a expatriados como a nativos de algunas regiones tropicales,

- y se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y carencias nutricionales, entre las que se incluyen las de folato y cobalamina. Esta enfermedad afecta a 5 a 10% de la población en algunas regiones tropicales.

La diarrea crónica en un medio tropical se debe habitualmente a infecciones producidas por *G. lamblia*, *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, *Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis*, entre otros microorganismos. El esprúe tropical no debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial mientras no se haya excluido la presencia de quistes y trofozoítos en tres muestras de heces. Las infecciones crónicas del aparato digestivo y la diarrea en pacientes con o sin SIDA se exponen en los capítulos 122 y 182.

La mucosa del intestino delgado en individuos que viven en zonas tropicales no es idéntica a la de los que residen en climas templados. Las biopsias revelan una modificación leve de la estructura de las vellosidades, con un discreto incremento de las células mononucleares en la lámina propia, en ocasiones tan intenso como el que se observa en el esprúe. Estos cambios se observan tanto en residentes nativos como en expatriados que viven en regiones tropicales, suelen relacionarse con disminuciones moderadas de la función absorbiva y se normalizan cuando el individuo se muda o vuelve a una zona templada. Algunos autores han sugerido que los cambios que se observan en la enteropatía tropical y en el esprúe representan diferentes grados de un espectro de una sola entidad, aunque no se cuenta con pruebas convincentes que apoyen esta hipótesis.

**Etiología.** Dado que el esprúe tropical responde a los antibióticos, se está de acuerdo en que puede deberse a uno o más agentes infecciosos. No obstante, no se ha determinado la causa ni la patogénesis del esprúe tropical. En primer lugar, su aparición no se distribuye de manera homogénea por todas las regiones tropicales; por el contrario, ocurre en lugares específicos como el sur de la India, Filipinas y diversas islas del Caribe (p. ej., Puerto Rico, Haití), mientras que rara vez se encuentra en África, Jamaica o el sudeste asiático. En segundo lugar, un individuo ocasional no manifestará síntomas del esprúe tropical sino hasta mucho tiempo después de haber abandonado un área endémica. Esta es la razón por la que el término original para el esprúe celiaco era el de *esprúe no tropical* para distinguirlo de la forma tropical. En tercer lugar, se han identificado múltiples microorganismos en el aspirado yeyunal, aunque los datos tienen poca congruencia entre unos estudios y otros. En algunos estudios sobre el esprúe tropical se ha implicado a *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* o *E. coli*, mientras que otras investigaciones señalan la participación de una toxina producida por una o más de estas bacterias. En cuarto lugar, la incidencia del esprúe tropical parece haber disminuido considerablemente durante los dos últimos decenios. Se ha especulado con que esta reducción de la incidencia se debe al empleo más difundido de antibióticos en la diarrea aguda, en especial en viajeros que van a regiones tropicales desde países templados. En quinto lugar, es necesario clarificar el cometido de la carencia de ácido fólico en la patogenia del esprúe tropical. El ácido fólico se absorbe exclusivamente en el duodeno y el yeyuno proximal, y la mayoría de los pacientes con esprúe tropical presenta signos de malabsorción y decremento de folato. Aunque el déficit de folato puede provocar cambios en la mucosa del intestino delgado que se corrigen al reponerlo, los primeros estudios que comunicaron que el esprúe tropical podía curarse con ácido fólico no explicaron la "agresión" que inicialmente era causante de la malabsorción de folato.

El modelo clínico del esprúe varía en diferentes zonas del mundo (p. ej., de la India difiere del de Puerto Rico). No es raro que los individuos de la India refieran inicialmente una enteritis aguda antes de sufrir esteatorrea y malab-

sorción. Por el contrario, los habitantes de Puerto Rico presentan un comienzo más gradual de los síntomas y una respuesta mejor a los antibióticos que en la enfermedad producida en otros lugares. El esprúe tropical de las diferentes regiones del mundo puede no ser la misma enfermedad; es posible que se trate de entidades clínicas similares pero con causas diferentes.

**Diagnóstico.** La prueba diagnóstica de elección del esprúe tropical es una biopsia intestinal, que muestra anomalidad de la mucosa en un individuo con diarrea crónica y signos de malabsorción, que reside o ha vivido recientemente en un país tropical. La biopsia del intestino delgado no presenta características patognomónicas de la enfermedad, aunque recuerda al esprúe y a veces es indistinguible de él (fig. 288-4). La biopsia del esprúe tropical presentará menos alteraciones en la estructura de las vellosidades y más infiltrado mononuclear de la lámina propia. Al contrario de lo que se observa en el esprúe celiaco, las características histológicas del esprúe tropical están presentes con intensidad similar a lo largo de todo el intestino, y la exclusión del gluten de la dieta no produce mejoría clínica ni histopatológica del cuadro.

### ESPRÚE TROPICAL

Los antibióticos de amplio espectro y el ácido fólico son en general curativos, en particular si el paciente abandona el área tropical y no vuelve. Deben administrarse tetraciclinas hasta por seis meses y suelen producir mejoría en una a dos semanas. El ácido fólico administrado como monoterapia induce una remisión hematológica, así como mejoría del apetito, aumento de peso y algunos cambios morfológicos en la biopsia de intestino delgado. Dada la intensa carencia de folato, habitualmente se administra ácido fólico con los antibióticos.

### SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Este es un término descriptivo que agrupa los muy diversos problemas clínicos que con frecuencia se producen después de la resección de longitudes variables del intestino delgado. Los factores que determinan tanto el tipo como el grado de los síntomas son: 1) el segmento específico (yeyuno o ileon) resecado; 2) la longitud del segmento resecado; 3) la integridad de la válvula ileocecal; 4) si también se reseca alguna porción del colon; 5) la presencia de enfermedad residual en el intestino restante o en el colon (p. ej., enfermedad de Crohn, isquemia mesentérica), y 6) el grado de adaptación del intestino restante. El síndrome de intestino corto puede producirse a cualquier edad; afecta desde neonatos hasta ancianos.

En los adultos tres situaciones exigen resecciones intestinales: 1) isquemia mesentérica producida por ateroesclerosis, fenómenos trombóticos y vasculitis; 2) enfermedades primarias de mucosa y submucosa, como la enfermedad de Crohn, y 3) intervenciones sin enfermedad previa del intestino delgado, como en caso de traumatismos y derivaciones yeyunoileales por obesidad.

Después de la resección del intestino delgado, el segmento residual experimenta una adaptación tanto estructural como funcional que puede requerir de seis a 12 meses. La ingesta ininterrumpida de nutrientes y calorías de los alimentos es necesaria para estimular la adaptación a través del contacto directo con la mucosa intestinal, la liberación de una o más hormonas intestinales y las secreciones pancreáticas y de vías biliares. Por ello, es importante conservar la nutrición enteral y la administración de calorías, en particular en los comienzos del posoperatorio, incluso si se realizó una ablación intestinal amplia que obligó a usar nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN). Durante varios meses no se conocerá la capacidad que tienen tales enfermos de absorber nutrientes, sino hasta que se haya completado la adaptación.

Múltiples factores, además de la ausencia de la mucosa intestinal (necesaria para la absorción tanto de lípidos como de líquidos y electrólitos), contribuyen a la diarrea y a la esteatorrea de estos pacientes. La resección del ileon, y especialmente de la válvula ileocecal, con frecuencia conlleva una diarrea más intensa que en la resección yeyunal. Cuando falta parte o la totalidad del yeyuno la diarrea puede ser producida por un incremento del ingreso de sales biliares al colon, lo que estimula la secreción de líquidos y electrólitos. La ausencia de válvula ileocecal induce también decremento del tiempo de tránsito intestinal y proliferación de bacterias procedentes del colon. La intolerancia a la lactosa como consecuencia de la resección de la mucosa que contiene lactasa, así como de la hipersecreción gástrica, contribuyen asimismo a la diarrea.

Además de diarrea o esteatorrea (o ambas), en algunos pacientes se pueden observar también otros síntomas no intestinales. En los enfermos en que se reseca el intestino delgado y queda el colon intacto se observa un in-

crecimiento significativo en la frecuencia de cálculos renales de oxalato calcico a causa de la mayor absorción de oxalato en el colon, con la consiguiente hiperoxaluria (llamada *hiperoxaluria entérica*). Se han sugerido dos posibles mecanismos del aumento en la absorción de oxalatos en el colon; a saber: 1) ácidos biliares y ácidos grasos que aumentan la permeabilidad de la mucosa colónica, lo que produce un incremento en la absorción de oxalato, y 2) aumento en los ácidos grasos que fijan calcio, lo cual origina un aumento en el oxalato soluble que luego se absorbe. Dado que son relativamente pocos los alimentos ricos en oxalato (p. ej., espinacas, ruibarbo o té), la restricción dietética sola no es un tratamiento adecuado. La colestiramina (una resina de intercambio aniónico) y el calcio han demostrado ser útiles en la reducción de la hiperoxaluria. De modo similar, se observa un incremento en la incidencia de cálculos biliares de colesterol relacionado con una menor cantidad total de ácidos biliares, lo que provoca supersaturación de colesterol en la bilis vesicular. En muchos pacientes ocurre hipersecreción gástrica de ácido después de la resección de grandes porciones del intestino delgado. La etiología no está clara, pero tal vez se relacione con la pérdida de la inhibición hormonal de la secreción de ácido o con el incremento de los valores de gastrina a causa de un menor catabolismo intestinal de la gastrina circulante. La secreción de ácido gástrico resultante puede ser un factor significativo para que ocurran diarrea y esteatorrea. Un pH reducido en el duodeno puede inactivar la lipasa pancreática o precipitar los ácidos biliares duodenales, incrementando así la esteatorrea, y un aumento de la secreción gástrica puede crear una sobrecarga de volumen relativa, dada la menor capacidad absorbiva del intestino delgado. Inhibir la secreción del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones puede ayudar a reducir la diarrea y la esteatorrea.

## SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El tratamiento del síndrome de intestino corto depende de la gravedad de los síntomas y de la capacidad del individuo de mantener el equilibrio calórico y electrolítico sólo con la ingesta oral. El tratamiento inicial consiste en el empleo prudente de opiáceos (incluida codeína) para reducir la producción de heces y establecer una dieta eficaz. La dieta inicial debe ser pobre en grasas y rica en carbohidratos para reducir al mínimo la diarrea que resulta de la secreción de líquido en el colon estimulada por ácidos grasos. Se debe probar con MCT (véase antes en este capítulo), una dieta pobre en lactosa y diversas dietas ricas en fibra. En ausencia de válvula ileocecal, la posibilidad de proliferación bacteriana debe contemplarse y tratarse. Si la hipersecreción de ácido gástrico está contribuyendo a la diarrea y a la esteatorrea, un inhibidor de la bomba de protones puede resultar útil. Ninguna de estas maniobras terapéuticas suele proporcionar una solución instantánea, aunque sí reducirá la diarrea incapacitante.

También es necesario vigilar las concentraciones de vitaminas y minerales del paciente, e iniciar el tratamiento de reposición cuando esté indicado. Los factores más críticos y que por tanto es necesario vigilar más estrechamente, son vitaminas liposolubles, folato, cobalamina, calcio, hierro, magnesio y cinc. Si estas estrategias no son útiles, la TPN domiciliaria es un tratamiento ya establecido que se puede mantener durante muchos años. El trasplante intestinal se está convirtiendo en un posible método para individuos sometidos a resección intestinal considerable que no pueden mantenerse sin nutrición parenteral total, a lo cual suele denominarse "insuficiencia intestinal". Se ha prestado considerable atención a la potencial eficacia de las hormonas tróficas, por ejemplo, péptido glucagónoide 2 (*glucagon-like peptide 2*, GLP-2) para mejorar la función de absorción, y en algunos pacientes también se dispone de trasplante de intestino delgado.

## SÍNDROME DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

Este síndrome comprende un grupo de trastornos que cursan con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica, cuya característica común es la proliferación de las bacterias del colon en el intestino delgado. Esta proliferación bacteriana se debe a la estasis causada por trastornos del peristaltismo (es decir, una *estasis funcional*), cambios en la anatomía intestinal (esto es, *estasis anatómica*) o una comunicación directa entre el intestino delgado y el colon. Estos trastornos también se han denominado *síndrome de intestino estancado* o *síndrome de asa ciega*.

**Patogenia.** Las manifestaciones de los síndromes de proliferación bacteriana son una consecuencia directa de la presencia de cantidades crecientes de flora bacteriana del colon, como *E. coli* o *Bacteroides*, en el intestino delgado. La *anemia macrocítica* se debe al déficit de cobalamina y no de folato. Una gran parte de las bacterias necesitan cobalamina para prosperar y a medida que aumenta la concentración bacteriana agotan la escasa cobalamina que se

ingiere con la dieta. La *esteatorrea* se debe a un trastorno en la formación de micelas como consecuencia de la baja concentración intraduodenal de ácidos biliares y a la presencia de ácidos biliares no conjugados. Ciertas bacterias, por ejemplo *Bacteroides*, desconjugan los ácidos biliares conjugados a formas no conjugadas. Los ácidos biliares no conjugados se absorberán con más rapidez que los ácidos biliares conjugados y, en consecuencia, se reducirá la concentración intraduodenal de ácidos biliares. Además, la CMC de los ácidos biliares no conjugados es más alta que la de los conjugados, lo que induce un decremento de la formación de micelas. La *diarrea* se debe, al menos en parte, a la esteatorrea, cuando ésta existe. No obstante, algunos pacientes manifiestan diarrea *sin* esteatorrea, y en tal caso se supone que las bacterias del colon están produciendo una o más enterotoxinas bacterianas que son las causantes de la secreción de líquido y de la diarrea.

**Etiología.** La etiología de estos diferentes trastornos es la proliferación bacteriana en la luz del intestino delgado a causa de la estasis anatómica o funcional, o una comunicación entre el intestino delgado, relativamente estéril, y el colon, con sus elevadas concentraciones de bacterias aerobias y anaerobias. Se conocen múltiples ejemplos de estasis *anatómica*: 1) presencia de uno o más divertículos (tanto en el duodeno como en el yeyuno) (fig. 288-3C); 2) fistulas y estenosis relacionadas con la enfermedad de Crohn (fig. 288-3D); 3) un asa aferente duodenal proximal después de gastrectomía subtotal con gastroyeyunostomía; 4) derivación intestinal, por ejemplo para el tratamiento de la obesidad, y 5) dilatación en el sitio de una anastomosis intestinal previa. Estas alteraciones anatómicas suelen vincularse con la pérdida de la continuidad del peristaltismo propagado en uno o más segmentos del intestino, lo que origina estasis y proliferación bacteriana. Los síndromes de proliferación bacteriana excesiva también ocurren en *ausencia* de un asa anatómica ciega, en caso de *estasis funcional*. Se observan disminución del peristaltismo y proliferación bacteriana en ausencia de un asa ciega en la esclerodermia (enfermedad en que existe dismotilidad en esófago e intestino delgado) (cap. 316). La estasis funcional y la proliferación bacteriana se pueden asociar también a diabetes mellitus, o producirse en el intestino delgado cuando existe una comunicación directa con el colon, como en la resección ileocólica, o algunas veces después de realizar una anastomosis enterocólica, que permite la entrada de bacterias en el intestino delgado por la eliminación de la válvula ileocecal.

**Diagnóstico.** El diagnóstico debe sospecharse cuando se observa un valor sérico bajo de cobalamina combinado con uno alto de folato, ya que las bacterias entéricas con frecuencia producen compuestos de folato que se absorben en el duodeno. Lo ideal es que el diagnóstico del síndrome de proliferación bacteriana se realice demostrando un incremento de la presencia de bacterias aerobias o anaerobias de la microflora del colon en el aspirado yeyunal obtenido mediante sonda nasogástrica. No obstante, esta prueba específica rara vez está disponible, y el diagnóstico de proliferación bacteriana se realiza mediante la prueba de Schilling (cuadro 288-6), que puede ser anormal después de la administración de cobalamina marcada con  $^{113}\text{Co}$ , con o sin factor intrínseco. Despues de administrar tetraciclinas durante cinco días la prueba de Schilling da un resultado normal, lo que confirma el diagnóstico de sospecha. Se ha utilizado la medición de hidrógeno en el aliento después de administrar lactosa (disacárido no digerible) para detectar la proliferación bacteriana excesiva.

## 31 SÍNDROME DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

El tratamiento primario debe dirigirse siempre que sea posible a la corrección quirúrgica del asa ciega anatómica. En ausencia de estasis funcional es importante definir las relaciones anatómicas de que depende la proliferación bacteriana y la estasis. Por ejemplo, la proliferación bacteriana secundaria a estenosis, la presencia de uno o más divertículos o un asa aferente proximal se pueden curar al corregir quirúrgicamente la alteración anatómica. Por el contrario, la estasis funcional de la esclerodermia o ciertas estasis anatómicas (p. ej., los divertículos yeyunales múltiples) no se pueden corregir con cirugía, y es necesario tratarlas con antibióticos de amplio espectro. La tetraciclina sola ser el tratamiento inicial de elección; debido a la resistencia creciente, no obstante, se han empleado otros antibióticos como metronidazol, amoxicilina/ácido clavulánico y céfalosporinas. El antibiótico habrá de administrarse durante aproximadamente tres semanas o hasta la remisión de los síntomas. Si bien la evolución natural de estos trastornos es crónica, no se administrarán antibióticos de manera continua. Los síntomas por lo general remiten en las primeras dos a tres semanas de la antibioticoterapia inicial. No es necesario repetir el tratamiento hasta la recidiva de los síntomas. En caso de recidivas frecuentes, existen diversas estrategias de tratamiento, pero el uso de antibióticos durante una semana por mes, se presenten o no síntomas, suele ser muy eficaz.

Por desgracia, el tratamiento del síndrome de proliferación bacteriana es básicamente empírico, y no existen ensayos clínicos en los cuales basar las decisiones para elegir un antibiótico específico, la duración del tratamiento o la mejor estrategia ante las recaídas. La proliferación bacteriana puede ocurrir también como componente de otra enfermedad crónica, como la enfermedad de Crohn, la enteritis por radiación o el síndrome de intestino corto. En estos casos el tratamiento de la proliferación bacteriana no curará el problema subyacente, aunque puede ser muy importante para aliviar los problemas clínicos que produce.

### ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico crónico que se asocia con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, artralgias y problemas del sistema nervioso central (SNC) y cardíacos, producida por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Mientras no fue posible identificarla mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la clave de la enfermedad de Whipple era la presencia de macrófagos PAS-positivos en el intestino delgado (fig. 288-4E) y en otros órganos que presentaban signos de enfermedad.

**Etiología.** La enfermedad de Whipple es producida por un pequeño bacilo grampositivo, *T. whipplei*. El bacilo, una actinobacteria, tiene poca virulencia pero gran infecciosidad, y los síntomas que se observan son relativamente escasos considerando la gran difusión del bacilo en los tejidos.

**Presentación clínica.** El comienzo de la enfermedad de Whipple es gradual y se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso, artropatía migratoria de grandes articulaciones y fiebre, así como síntomas oftalmológicos y del sistema nervioso central. La demencia es un síntoma relativamente tardío y de pronóstico en extremo sombrío, en especial en pacientes que recaen después de la remisión con antibióticos. Por razones desconocidas la enfermedad ocurre principalmente en varones caucásicos maduros. En estos pacientes la esteatorrea suele considerarse secundaria tanto a la lesión de la mucosa del intestino delgado como a la obstrucción linfática debida al elevado número de macrófagos PAS-positivos presentes en la lámina propia intestinal.

**Diagnóstico.** El diagnóstico es sugerido por la presencia de una enfermedad multisistémica en un varón con diarrea y esteatorrea. Las biopsias de intestino delgado u otros órganos que pueden estar afectados (p. ej., hígado, ganglios linfáticos, corazón, ojos, sistema nervioso central o membranas sinoviales), sobre la base de los síntomas del paciente, constituyen el recurso principal para establecer el diagnóstico de la enfermedad de Whipple. La presencia de macrófagos PAS-positivos que contienen pequeños bacilos característicos (de 0.25 x 1 a 2 mm) sugiere el diagnóstico. No obstante, existe la posibilidad de confusión con los macrófagos PAS-positivos que contienen el complejo *M. avium*, el cual puede ser causa de diarrea en el SIDA. La presencia de los bacilos *T. whipplei* fuera de los macrófagos es un indicador más importante de enfermedad activa que su presencia en el interior de estas células. En la actualidad *T. whipplei* se cultiva con éxito.

## 0 ENFERMEDAD DE WHIPPLE

El tratamiento de la enfermedad de Whipple consiste en el empleo prolongado de antibióticos. En la actualidad, el fármaco de elección es trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia durante aproximadamente un año. Los macrófagos PAS-positivos pueden persistir después de que el tratamiento tenga éxito, y la presencia del bacilo fuera de los macrófagos indica persistencia de la infección o es un signo precoz de recaída. La recurrencia de la actividad de la enfermedad, en especial la demencia, es un signo pronóstico en extremo adverso y exige utilizar antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica. Si no se tolera el trimetoprim-sulfametoxazol, la alternativa es el cloranfenicol.

### ENTEROPATÍA CON PÉRDIDA DE PROTEÍNAS

La enteropatía con pérdida de proteínas no es una enfermedad específica, sino que describe un grupo de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que cursan con hipoproteinemia y edema en ausencia de proteinuria o de defectos de la síntesis proteínica, por ejemplo una hepatopatía crónica. Estas enfermedades se caracterizan por pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo. En condiciones normales, alrededor de 10% del catabolismo proteí-

nico total ocurre a través del tubo digestivo. Se han obtenido pruebas de un incremento de la pérdida de proteínas por esta vía en más de 65 enfermedades distintas, que se pueden clasificar básicamente en tres grupos: 1) ulceraciones de la mucosa, en las cuales la pérdida de proteínas representa principalmente una exudación a través de la mucosa lesionada, por ejemplo en la colitis ulcerosa, los carcinomas gastrointestinales o la úlcera péptica; 2) mucosa no ulcerada pero con lesiones evidentes, de tal suerte que la pérdida de proteínas se produce por la alteración de la permeabilidad del epitelio lesionado, por ejemplo en el espirúe y en la enfermedad de Ménétrier del intestino delgado y el estómago, respectivamente, y 3) disfunción linfática, como consecuencia de una enfermedad linfática primaria o secundaria a una obstrucción linfática parcial que puede ser resultado de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o enfermedad cardiaca.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de enteropatía con pérdida de proteínas es sugerido por la presencia de edemas periféricos y valores séricos bajos de albúmina y globulina en ausencia de enfermedad renal y hepática. Es excepcional que un paciente con enteropatía con pérdida de proteínas tenga disminución selectiva sólo de albúmina o sólo de globulinas. Por tanto, la intensa reducción de la albúmina sérica con globulinas normales no es indicativa para estudiar una posible enteropatía con pérdida de proteínas, sino que debe sugerir más bien la presencia de una enfermedad renal o hepática. Asimismo, los valores séricos reducidos de globulinas y normales de albúmina probablemente sean consecuencia de menor síntesis de globulinas más que de un incremento de su pérdida a través del intestino. La demostración del incremento de la pérdida de proteínas por vía intestinal se realiza administrando una o más proteínas radiomarcadas y cuantificándolas en las heces durante un periodo de 24 a 48 h. Por desgracia, ninguna de estas proteínas radiomarcadas está disponible para su empleo clínico sistemático. La antitripsina CX<sub>1</sub>, una proteína que representa aproximadamente 4% de las proteínas séricas totales y es resistente a la proteólisis, se puede utilizar para demostrar un aumento de la pérdida de proteínas por vía intestinal, pero no permite valorar las pérdidas gástricas, ya que se degrada en medio ácido. La depuración de antitripsina CX<sub>1</sub> se mide determinando el volumen de las heces y las concentraciones tanto en heces como en plasma. Además de la pérdida de proteínas por linfáticos anormales y distendidos, los linfocitos periféricos también pueden perderse a partir de los linfáticos, originando una linfopenia relativa. De este modo, la presencia de linfopenia en un paciente con hipoproteinemia sugiere un incremento de la pérdida de proteínas por el tubo digestivo.

Los pacientes con aumento de la pérdida proteínica por vía gastrointestinal a causa de una obstrucción linfática con frecuencia presentan también esteatorrea y diarrea. La esteatorrea se debe a la alteración del flujo linfático, ya que los quilomicrones con lípidos salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos (cuadro 288-4; fig. 288-4). En ausencia de una obstrucción mecánica o anatómica linfática, la disfunción linfática intestinal intrínseca, con o sin disfunción linfática en las extremidades periféricas, se ha denominado *linfangiectasia intestinal*. Asimismo, alrededor de 50% de los individuos con enfermedad linfática periférica intrínseca (enfermedad de Milroy) presentan también linfangiectasia e hipoproteinemia. Aparte de la esteatorrea y del incremento de la pérdida de proteínas, el resto de las funciones absorbtivas intestinales son normales en este trastorno.

**Otras causas.** En los pacientes que parecen tener una enteropatía con pérdida de proteínas idiopática sin ninguna enfermedad gastrointestinal evidente, se debe explorar la presencia de una enfermedad cardíaca, en especial una valvulopatía del lado derecho con pericarditis crónica (caps. 230 y 232). En algunas ocasiones, la hipoproteinemia es la única forma de presentación de estos dos tipos de cardiopatía. La enfermedad de Ménétrier (también llamada *gastropatía hipertrófica*) es una entidad poco frecuente que afecta el cuerpo y el fondo del estómago, y se caracteriza por pliegues gástricos grandes, reducción de la secreción ácida del estómago y, en algunas ocasiones, incremento de la pérdida de proteínas por el estómago.

## 0 ENTEROPATÍA CON PÉRDIDA DE PROTEÍNAS

Dado que la pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo suele ser secundaria a una enfermedad específica, el tratamiento debe dirigirse principalmente a la causa subyacente y no a la hipoproteinemia. Por ejemplo, si existe una hipoproteinemia significativa con edema periférico producida por espirúe o colitis ulcerosa, el tratamiento inicial debe ser, respectivamente, dieta sin gluten o mesalamina. Cuando el aumento de la pérdida de proteínas se debe a obstrucción linfática, es esencial establecer la

#### CUADRO 288-9 | CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

Digestión inadecuada	
Posgastrectomía <sup>a</sup>	
Déficit o inactivación de lipasa pancreática	
Insuficiencia pancreática exocrina	
Pancreatitis crónica	
Cáncer de páncreas	
Fibrosis quística	
Insuficiencia pancreática: congénita o adquirida	
Gastrinoma: inactivación de la lipasa por el ácido <sup>b</sup>	
Fármacos: orlistat	
Reducción de la concentración intraduodenal de ácido biliar o alteración de la formación de micelas	
Enfermedad hepática	
Enfermedad parenquimatosa hepática	
Enfermedad colestática hepática	
Proliferación bacteriana en el intestino delgado:	
Estasis anatómica	Estasis funcional
Estasis de asa aferente	Diabetes <sup>c</sup>
o asa ciega, estenosis, fistulas	Esclerodermia <sup>d</sup>
	Senoobstrucción intestinal
Interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares	
Reacción ileal	
Enfermedad de Crohn <sup>e</sup>	
Fármacos (que se unen a las sales biliares o las precipitan): neomicina, colestiramina, carbonato calcico	
Alteración de la absorción mucosa, pérdida o defecto de la mucosa	
Resección intestinal o derivación <sup>f</sup>	
Inflamación, infiltración o infecciones:	
Enfermedad de Crohn <sup>e</sup>	Esprue celíaco
Amiloidosis	Esprue colagenoso
Esclerodermia <sup>d</sup>	Enfermedad de Whipple <sup>g</sup>
Linfoma <sup>h</sup>	Enteritis por radiación <sup>i</sup>
Enteritis eosinófila	Déficit de folato y vitamina B <sub>12</sub>
Mastocitosis	Infecciones: giardiosis
Esprue tropical	Enfermedad de injerto contra hospedador
Trastornos genéticos	
Déficit de disacaridasa	
Agammaglobulinemia	
Abetalipoproteinemia	
Enfermedad de Hartnup	
Cistinuria	
Alteración del aporte de nutrientos hacia o desde el intestino	
Obstrucción linfática	Trastornos circulatorios
Linfoma <sup>h</sup>	Insuficiencia cardíaca congestiva
Linfangiectasia	Pericarditis constrictiva
	Ateroesclerosis mesenterica
	Vasculitis
Trastornos endocrinos y metabólicos	
Diabetes <sup>c</sup>	
Hipoparatiroidismo	
Insuficiencia suprarrenal	
Hiperthyroidismo	
Síndrome carcinóide	

<sup>a</sup> La malabsorción es producida por más de un mecanismo.

causa de ésta. La radiografía permite identificar la presencia de adenopatías mesentéricas o de un linfoma. Asimismo, es importante excluir una cardiopatía como causa de la enteropatía con pérdida de proteínas mediante ecocardiografía o, en algunas ocasiones, con cateterismo derecho.

El aumento de la pérdida de proteínas que ocurre en la linfangiectasia intestinal es consecuencia de la distensión de los linfáticos asociada a malabsorción de lípidos. El tratamiento de la hipoproteinemia debe acompañarse de una dieta escasa en grasas

#### CUADRO 288-10 FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

##### J DE LOS TRASTORNOS DE MALABSORCIÓN

Signo o síntoma	Mecanismo
Pérdida de peso, malnutrición	Anorexia, malabsorción de nutrientes
Diarrhea	Trastorno de la absorción o secreción de agua y electrólitos; secreción de líquido en el colon por ácidos biliares dihidroxilados y ácidos grasos no absorbidos
Flato	Fermentación bacteriana de carbohidratos no absorbidos
Glositis, queilosís, estomatitis	Déficit de hierro, vitamina B <sub>12</sub> , folato y vitamina A
Dolor abdominal	Distensión o inflamación intestinal, pancreatitis
Dolor óseo	Malabsorción de calcio o vitamina D, carencia de proteínas, osteoporosis
Tetania, parestesias	Malabsorción de calcio y magnesio
Debilidad	Anemia, disminución de electrólitos (particularmente K <sup>+</sup> )
Hiperazemia, hipotensión	Disminución de líquidos y electrólitos
Amenorrea, disminución de la libido	Pérdida de proteínas y calorías, hipopituitarismo secundario
Anemia	Trastorno de la absorción de hierro, folato, vitamina B <sub>12</sub>
Hemorragias	Malabsorción de vitamina K, hipoprotrombinaemia
Ceguera nocturna, xeroftalmia	Malabsorción de vitamina A
Neuropatía periférica	Déficit de vitamina B <sub>12</sub> y tiamina
Dermatitis	Déficit de vitamina A, cinc y ácidos grasos esenciales

y de la administración de MCT (cuadro 288-3), que no salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos sino a través de la vena porta.

## RESUMEN

En el cuadro 288-9 se muestra una clasificación fisiopatológica de muchos trastornos que producen malabsorción. En el cuadro 288-10 se resume la fisiopatología de las diversas manifestaciones clínicas de la malabsorción.

## LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION: AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 116:1464, 1999
- BUCHMAN AL: Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 130:S5, 2006
- COOK SI, SELLIN JH: Short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 12:499, 1998
- FENOLLET F et al: Whipple's disease. *N Engl J Med* 356:55, 2007
- GREENBERGER NJ: Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 28:687, 1999
- JAMES S: Celiac disease: Proceedings of the NIH Consensus Conference on Celiac Disease. *Gastroenterology* 128:S1, 2005
- HAREWOOD GC, MURRAY JA: Approaching the patient with chronic malabsorption syndrome. *Semin Gastrointest Dis* 10:138, 1999
- KAGNOFF MF: Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 117:41, 2007
- SHAW AD, DAVIES GJ: Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 28:208, 1999

# 289 Enteropatías inflamatorias

Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

Las enteropatías inflamatorias (*inflammatory bowel disease*, IBD) representan una afección inmunitaria crónica del intestino. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) y la enfermedad de Crohn (*Crohn's disease*, CD).

## EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de las enteropatías inflamatorias varía con la zona geográfica. Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se presentan con máxima frecuencia en Europa, en el Reino Unido y en Norteamérica. En Norteamérica, las tasas de incidencia fluctúan entre 2.2 y 14.3 casos por 100 000 años-persona para la colitis ulcerosa y entre 3.1 y 14.6 casos por 100 000 años-persona para la enfermedad de Crohn (cuadro 289-1). La prevalencia fluctúa entre 37 y 246 casos por 100 000 años-persona para la colitis ulcerosa y entre 26 y 199 casos por 100 000 años-persona para la enfermedad de Crohn. En Europa, la incidencia fluctúa entre 1.5 y 20.3 casos por 100 000 años-persona para la colitis ulcerosa y entre 0.7 y 9.8 casos para la enfermedad de Crohn; la prevalencia fluctúa entre 21.4 y 243 casos para la colitis ulcerosa y entre 8.3 y 214 casos por 100 000 años-persona para la enfermedad de Crohn. Las enteropatías inflamatorias han sido raras en otras regiones, excepto en Israel, Australia y Sudáfrica. La incidencia de las enteropatías inflamatorias, sobre todo de la colitis ulcerosa, está aumentando en Japón, Corea del Sur, Singapur, el norte de la India y Latinoamérica, zonas que previamente se consideraban con una baja incidencia. La mortalidad más alta en pacientes con IBD se produce durante los primeros años de la enfermedad, y a largo plazo a causa del riesgo de cáncer de colon. En un estudio de la población sueca las razones normalizadas de mortalidad de UC y CD fueron de 1.51 y 1.37, respectivamente.

La edad más frecuente para el comienzo de la enfermedad está situada entre los 15 y 30 años; se produce un segundo pico entre los 60 y 80. La proporción entre varones y mujeres es de 1:1 para la UC y de 1:1 a 1.8:1 para la CD. En Estados Unidos, Europa y Sudáfrica se ha descrito una incidencia dos a cuatro veces mayor de ambas enfermedades en la población judía. Además, la enfermedad difiere entre las diferentes poblaciones judías. La prevalencia de IBD entre los judíos asquenazíes es alrededor del doble que entre los nacidos en Israel, los sefardíes y los judíos orientales. La prevalencia disminuye progresivamente en caucásicos no judíos, afroestadounidenses, hispanos y asiáticos. Las zonas urbanas tienen prevalencia más alta de IBD que las rurales, al igual que las clases socioeconómicas más altas en comparación con las más bajas.

Los efectos del consumo de cigarrillos son diferentes sobre la UC y la CD. El riesgo de UC en fumadores es 40% más que en los no fumadores. Además, los antiguos fumadores experimentan un incremento del riesgo de 1.7 veces de sufrir una UC que las personas que nunca han fumado. Por el contrario, el tabaquismo se asocia con un incremento del riesgo del doble para la CD. Los anticonceptivos orales también están relacionados con la CD; el riesgo relativo de la enfermedad entre las usuarias de esos fármacos es de alrededor de 1.4. La apendicectomía parece proteger contra la UC pero incrementa el riesgo de enfermedad de Crohn.

La IBD se distribuye por familias. Si un paciente la padece, el riesgo a lo largo de la vida que tienen los familiares de primer grado de verse afectados por

**CUADRO 289-1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENTEROPATÍAS INFLAMATORIAS**

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia (Norteamérica)	2.2-14.3/100 000	3.1-14.6/100 000
por años-persona		
Edad de inicio	15-30 y 60-80	15-30 y 60-80
Etnicidad	Judíos > caucásicos no judíos > afroestadounidenses > hispanoestadounidenses > asiáticos	
Relación varones:mujeres	1:1	1.1-1.8:1
Tabaquismo	Previene la enfermedad	Puede ocasionar la enfermedad
Anticonceptivos orales	No aumenta el riesgo	índice de probabilidades 1.4
Apendicectomía	Protectora	No protectora
Gemelos monocigóticos	6% de concordancia	58% de concordancia
Gemelos dicícóticos	0% de concordancia	4% de concordancia

la enfermedad es de casi 10%. Si los padres tienen una enfermedad inflamatoria intestinal, cada hijo también tiene 36% de probabilidades de sufrirla. En los estudios con gemelos, 58% de los monocigotos eran concordantes para la CD y 6% para la UC, mientras que 4% de los dicigotos lo eran para la CD y ninguno era concordante para la UC. Los riesgos de presentar enteropatías inflamatorias son más elevados en familiares de primer grado de pacientes judíos por contraposición a no judíos: 7.8 frente a 5.2% para la enfermedad de Crohn y 4.5 frente a 1.6% para la colitis ulcerosa. El sitio anatómico y el tipo clínico de enfermedad de Crohn también son concordantes dentro de las familias.

Otras pruebas de la predisposición genética a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal proceden de la asociación con ciertos síndromes genéticos; la UC y la CD se vinculan con el síndrome de Turner, y el síndrome de Hermansky-Pudlak se asocia con la colitis granulomatosa. La enfermedad por depósito del glucógeno de tipo Ib se puede presentar con lesiones de tipo Crohn en los intestinos gruesos y delgado. Otras inmunodeficiencias, como la hipogammaglobulinemia, el déficit selectivo de IgA y el angioedema hereditario, también muestran asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Una hipótesis de aceptación unánime postula que en individuos con predisposición genética, tanto los factores exógenos (p. ej., microflora luminal normal), como los factores relacionados con el hospedador (p. ej., función de barrera de la célula epitelial intestinal, función inmunitaria innata y adaptativa) producen un estado crónico de pérdida de la regulación de la función inmunitaria de las mucosas que se modifica adicionalmente por factores ambientales específicos (p. ej., tabaquismo). Aunque es posible que la activación crónica del sistema inmunitario de la mucosa represente una respuesta adecuada a un agente infeccioso crónico no identificado, la búsqueda de este presunto agente hasta el momento ha resultado infructuosa. La IBD en la actualidad debe considerarse una respuesta inadecuada a la microflora microbiana endógena intestinal, con o sin algún componente de autoinmunidad. Es importante señalar que el intestino normal contiene una concentración elevada de células inmunitarias en un estado crónico denominado de inflamación fisiológica, en el cual el intestino está preparado para una respuesta inmunitaria completa, pero tiene una restricción activa para ejecutarla. Durante el curso de las infecciones en el individuo normal se produce una activación completa del tejido linfoide asociado al intestino, que es rápidamente limitada por el estímulo inhibidor de la respuesta inmunitaria y de la reparación hística. En la IBD este proceso puede no estar regulado con normalidad.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Las enteropatías inflamatorias representan trastornos poligenes que originan múltiples subgrupos clínicos de colitis fíbriles; ulcerosa y enfermedad de Crohn. Las investigaciones de todo el genoma han demostrado loci relacionados con enfermedad en muchos cromosomas (cuadro 289-2). Algunos loci guardan relación con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, lo que sugiere cierta superposición en la patogénesis. Las relaciones con genes específicos en su mayor parte no están definidas; sin embargo, se han identificado diversos genes predisponentes (cuadro 289-2). El dominio *CARD15* (dominio de reclutamiento de caspasas que contiene proteína 15) en el cromosoma 16 es una molécula citosólica que percibe el dipéptido muramilo bacteriano y regula la señalización intracelular. La proteína de *CARD15* expresada por las células del epitelio intestinal, incluidas las células de Paneth, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Las mutaciones con pérdida de la función en el dominio 64-75 guardan una importante relación con la enfermedad de Crohn y explican hasta 10% de esta enfermedad. Los alelos de *CARD15* relacionados con la enfermedad de Crohn permiten un exceso de activación del factor nuclear kappa B (*nuclear factor-*κB**, NF-*κB*). La disminución de la actividad antimicrobiana intestinal al reducir la producción de defensina por las células de Paneth. La homocigosis para estos alelos mutantes confiere un riesgo de más de 40 tantos mayor para la enfermedad de Crohn fibroestenosante, sobre todo la que afecta al ileón.

Las enteropatías inflamatorias también se han relacionado con polimorfismos en *DLG5* y el receptor a IL-23. Estos estudios demuestran la importancia de la inmunidad innata y adaptativa y de la intervención de muy diferentes tipos de células, entre las que se incluyen epitelio intestinal y linfocitos, en las enteropatías inflamatorias. De hecho, los pacientes con estas enfermedades y sus familiares de primer grado pueden mostrar una merma en la función de barrera de la célula epitelial intestinal.

## DEFECTOS EN LA INMUNORREGULACIÓN EN LAS ENTEROPATÍAS INFLAMATORIAS

El sistema inmunitario de la mucosa normalmente no reacciona al contenido luminal debido a tolerancia oral. Cuando se administran por vía oral antígenos solubles en lugar de por vía subcutánea o intramuscular, se induce una arreactividad específica de antígeno. Están implicados múltiples mecanismos

Locus de IBD <sup>a</sup>	Cromosoma	Gen <sup>b</sup>	Fenotipo
IBD1	16q	CARD15	CD
IBD2	12p	—	CD, UC
IBD3	6p	MHC?	CD
IBD4	14q	—	CD
IBD5	5q	OCTN?	CD
IBD6	19p	—	CD/UC
IBD7	1p	—	CD/UC
IBD8	16p	—	CD
IBD9	3p	—	CD
—	10q	DLG5	CD
—	1p	IL-23R	CD, UC
—	2q	ATG16L1	CD
—	5p	PTGER4	CD

<sup>a</sup>Tomado de National Center for Biotechnology Information, Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

<sup>b</sup>CARD15, dominio de reclutamiento de caspasas que contiene proteína 15; MHC, complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*); DLG5, homólogo 5 grande de discos de *Drosophila* (*Drosophila Discs Large Homolog 5*); OCTN, proteína transportadora de catión orgánico nueva (*organic cation transporter protein*); IL-23R, receptor a interleucina 23; ATG16L1, gen 16L1 relacionado con la autofagia (*autophagy-related 16-like 1 gene*); PTGER4, receptor a prostaglandina EP4.

Fuente: adaptado de S Vermeire, P Rutgeerts. Genes immun 6:637,2005.

en la inducción de la tolerancia oral, como la delección o anergía de las células T reactivas a antígenos o la activación de las células T CD4+ que suprime la inflamación intestinal mediante la secreción de citocinas inhibidoras (IL-10, factor transformador del crecimiento beta [*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ]). La tolerancia oral puede ser la causa de la falta de respuesta inmunitaria a los antígenos de la dieta y a la microflora comensal de la luz intestinal. En la IBD se altera este estado de supresión de la inflamación intensamente regulado, lo que provoca inflamación incontrolada. No se conocen integralmente los mecanismos de esta supresión inmunitaria regulada.

Los modelos de colitis en ratón con genes inactivados (-/-) o transgénicos (Tg) han revelado que la supresión de citocinas específicas (p. ej., IL-2, IL-10, TGF- $\beta$ ) o sus receptores, la supresión de moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígeno por el linfocito T (p. ej., receptores a antígeno del linfocito T) o la interferencia en la función de barrera de la célula epitelial intestinal (p. ej., supresión de la N-caderina, la glucoproteína de la mucosa o la NF- $\kappa$ B) desencadenan colitis o enteritis. Por consiguiente, diversas alteraciones específicas originan la activación inmunitaria y la inflamación orientada al colon en los ratones. Aún no se ha definido de qué manera éstas se relacionan con enteropatía inflamatoria humana.

Tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn, surge una vía inflamatoria por la predisposición genética en la cual los linfocitos T CD4+ activados en la lámina propia secretan citocinas inflamatorias. Algunos activan otras células inflamatorias (macrófagos y linfocitos B) y otras actúan de manera indirecta alistando otros linfocitos, leucocitos inflamatorios y células mononucleares del torrente sanguíneo hacia el intestino mediante interacciones entre receptores albergados en leucocitos (p. ej., integrina a4(i7) y adesinas en el endotelio vascular (p. ej., MadCAM1). Los linfocitos T CD4+ son de tres tipos principales, todos los cuales guardan relación con la colitis en modelos animales y seres humanos: los linfocitos Tu1 [interferón (IFN) gamma], los linfocitos T<sub>h</sub>2 (IL-4, IL-5, IL-13) y los linfocitos T<sub>h</sub>17 (IL-17). Los linfocitos T<sub>h</sub>1 desencadenan una inflamación granulomatosa transmural similar a la de la enfermedad de Crohn, los linfocitos T<sub>h</sub>2 y los linfocitos T citocidas relacionados que secretan IL-13 desencadenan una inflamación superficial en la mucosa que semeja a la de la colitis ulcerosa, y los linfocitos T<sub>h</sub>17 intervienen en el reclutamiento de neutrófilos. La vía de la citocina de T<sub>h</sub>1 es iniciada por la IL-12, una citocina fundamental en la patogenia de los modelos experimentales de la inflamación de la mucosa. Las IL-4 e IL-23, junto con IL-6 y TGF- $\beta$ , inducen a la activación de los linfocitos T<sub>h</sub>2 y T<sub>h</sub>17, respectivamente. Los macrófagos activados secretan factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). Por consiguiente, el empleo de anticuerpos para bloquear las citocinas proinflamatorias (p. ej., anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti-IL-6, anti-IFN- $\gamma$ ) o las moléculas relacionadas con el alistamiento leucocítico (p. ej., anti-cx4p7) o el empleo de citocinas que inhiben la inflamación y favorecen los linfocitos T reguladores (p. ej., IL-10) o promueven la función de barrera intestinal (p. ej., factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) tienen efectos beneficiosos en el ser humano con colitis.

#### CASCADA INFLAMATORIA EN LA IBD

Una vez que se inicia en la IBD, la respuesta inflamatoria inmunitaria se perpetúa como consecuencia de la activación de las células T. Una cascada se-

cuencial de mediadores inflamatorios actúa para amplificar la respuesta; cada paso es un objetivo potencial del tratamiento. Las citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6 y el TNF, tienen diversos efectos sobre los tejidos. Promueven la fibrogénesis, la producción de colágeno, la activación de las metaloproteínas de los tejidos y la producción de otros mediadores inflamatorios; también activan la cascada de la coagulación en los vasos sanguíneos locales (p. ej., incrementando la producción del factor de von Willebrand). Estas citocinas son producidas normalmente como respuesta a la infección, pero por lo regular quedan desactivadas o inhibidas en el momento adecuado para limitar la lesión de los tejidos. En la IBD su actividad no está regulada, lo que produce un desequilibrio entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Tratamientos como los basados en los compuestos del 5-ASA (ácido 5-aminoacálico [*5-aminosalicylic acid*]) son potentes inhibidores de estos mediadores inflamatorios, pues suprime factores de transcripción como el NF- $\kappa$ B que regulan su expresión.

#### FACTORES EXÓGENOS

Las enteropatías inflamatorias pueden tener una causa infecciosa hasta el momento no definida. Los estudios de observación sugieren que múltiples microorganismos patógenos (p. ej., especies de los géneros *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y la especie *Clostridium difficile*) inician la enteropatía inflamatoria al desencadenar una respuesta inflamatoria que el sistema inmunitario de la mucosa no logra controlar. Sin embargo, en un paciente con enteropatía inflamatoria, es probable que la microflora normal sea percibida como si fueran microorganismos patógenos. Microorganismos anaerobios, en particular especies de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*, y algunas especies anaerobias como las del género *Escherichia*, intervienen desencadenando la inflamación. Esta noción está apoyada por la respuesta inmunitaria en pacientes con enfermedad de Crohn a antígenos bacterianos como 12, OmpC y flagelina. Además, los agentes que alteran la microflora intestinal, como metronidazol, ciprofloxacina y dietas elementales, mejoran la enfermedad de Crohn. Ésta también responde a la derivación fecal, lo que demuestra la capacidad del contenido luminal para exacerbar la enfermedad. Alternativamente, otros microorganismos, los llamados probióticos (p. ej., especies de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y las especies *Taenia suis* y *Saccharomyces boulardii*) inhiben la inflamación en modelos animales y en seres humanos.

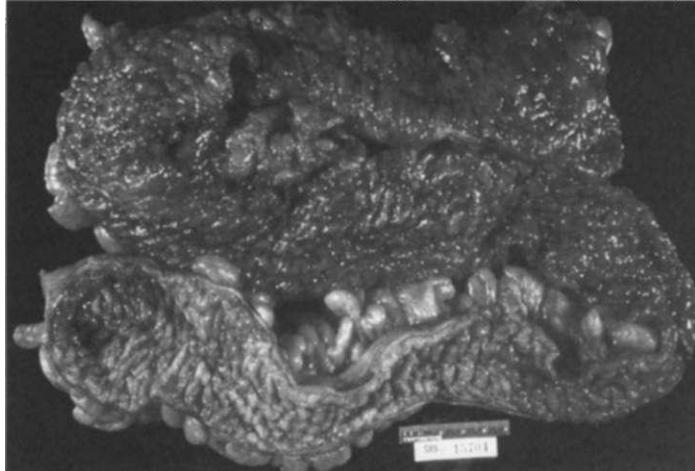
Factores psicosociales pueden contribuir a la exacerbación clínica de los síntomas. Sucesos vitales importantes, como la enfermedad o muerte de un familiar, un divorcio o una separación, un conflicto interpersonal u otras pérdidas importantes, se asocian con un incremento de los síntomas de IBD, como dolor, disfunción intestinal y hemorragia. El estrés diario puede exacerbar los síntomas intestinales, incluso después de que se controlen los grandes sucesos vitales. Cuando se usa el perfil de impacto de la enfermedad, un sistema para medir el funcionamiento psicológico y físico global, se observa que los pacientes con IBD presentan una alteración funcional mayor que la media de la población atendida por una organización sanitaria, aunque menor que la de los pacientes con dolor de espalda crónico o esclerosis lateral amiotrófica.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

##### COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La colitis ulcerosa es una enfermedad de la mucosa que suele afectar el recto y se extiende en sentido proximal hasta abarcar todo o parte del colon. De 40 a 50% de los pacientes padecen enfermedad limitada al recto y el rectosigmoido; de 30 a 40%, enfermedad que se extiende más allá del sigma pero sin afectar todo el colon, y 20%, colitis total. La extensión proximal se produce en contigüidad, sin dejar áreas de mucosa indemne. Cuando todo el colon está afectado, la inflamación se extiende 1 a 2 cm en el ileón terminal en 10 a 20% de los pacientes. Es la denominada *ileitis por reflujo* y tiene poca trascendencia clínica. Aunque las variaciones en la actividad macroscópica pueden sugerir que existen áreas respetadas, las biopsias de la mucosa de aspecto aparentemente normal son patológicas. Por ello, es importante realizar múltiples biopsias de la mucosa aparentemente indemne, tanto proximal como distal, durante la endoscopia.

Con inflamación leve, la mucosa aparece eritematosa y tiene una superficie granular fina que recuerda el papel de lija. En una enfermedad más grave la mucosa tiene aspecto hemorrágico, edematoso y ulcerado (fig. 289-1). Cuando la enfermedad es de larga evolución se forman pólipos inflamatorios (seudopólipos) como consecuencia de la regeneración del epitelio. La mucosa puede tener aspecto normal durante la remisión, pero en los pacientes con enfermedad de muchos años se ve atrófica y monótona, y todo el colon se estrecha y acorta. Los pacientes con enfermedad fulminante pueden sufrir colitis tóxica o megacolon tóxico cuando las paredes intestinales se vuelven muy finas y la mucosa está intensamente ulcerada, lo que puede provocar perforación.



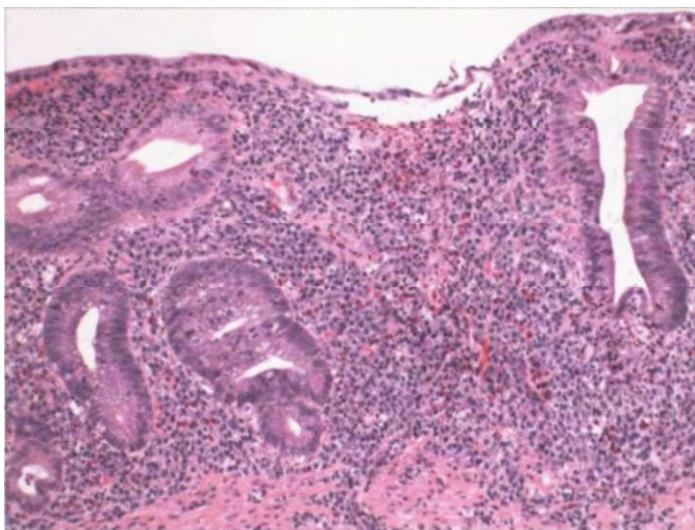
**FIGURA 289-1. Colitis panulcerosa.** La mucosa tiene aspecto granular y desigual por la presencia de áreas de mucosa inflamada aunque intacta, separadas por zonas ulceradas. (Cortesía de los Dres. KE Rosado y CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia; con autorización.)

#### COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Los datos histológicos se corresponden bien con el aspecto endoscópico y la evolución clínica de la enfermedad. El proceso está limitado a la mucosa y la submucosa superficial, y las capas más profundas permanecen respetadas, excepto en la enfermedad fulminante. En la UC, dos principales características histológicas son indicativas de cronicidad y ayudan a distinguirla de la colitis infecciosa o la aguda de curación espontánea. En primer lugar, la estructura de las criptas del colon está distorsionada; son bifidas y escasas, con frecuencia con un espacio entre la base de las criptas y la capa muscular de la mucosa. En segundo lugar, algunos pacientes presentan células plasmáticas básales y múltiples agregados linfoides báslas. Se puede ver congestión vascular mucosa con edema y hemorragias focales, y un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los neutrófilos invaden el epitelio, habitualmente en las criptas, lo que causa criptitis y, en última instancia, abscesos de las criptas (fig. 289-2).

#### ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La enfermedad de Crohn (CD) puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Treinta a 40% de los pacientes presentan enfermedad sólo en el intestino delgado, 40 a 55% en el intestino delgado y el colon, y 15 a 25% sólo colitis. En tres cuartas partes de los pacientes con afección del intestino delgado el ileon terminal está afectado en 90% de los casos. A



**FIGURA 289-2. Vista de la mucosa colónica con resolución media** en la colitis ulcerosa que muestra inflamación mixta difusa, linfoplasmacitosis basal, atrofia de criptas e irregularidad y erosión superficial. Estas características son típicas de la colitis ulcerosa activa crónica. (Cortesía del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.)



**FIGURA 289-3. Porción de colon con estenosis** en un paciente con enfermedad de Crohn (CD). (Cortesía de los Dres. KE Rosado y CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia; con autorización.)

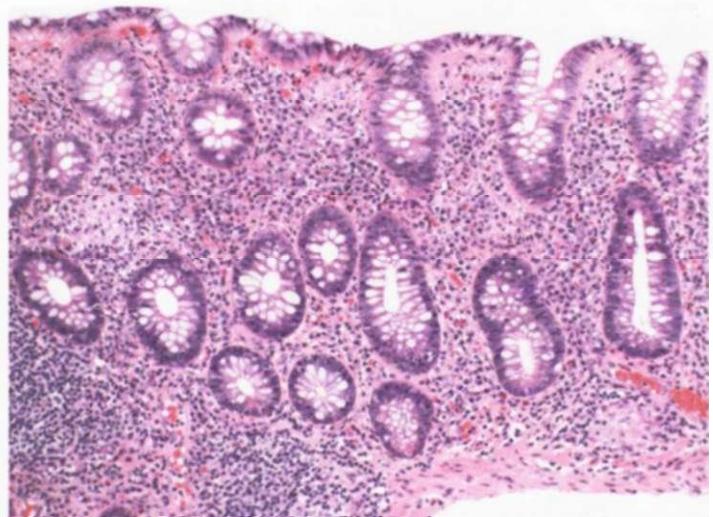
diferencia de lo que sucede en la colitis ulcerosa (UC), en la que casi siempre está implicado el recto, dicha región a menudo se encuentra indemne en la CD. La enfermedad de Crohn es segmentaria, con zonas respetadas rodeadas de intestino enfermo (tig. 289-3). En un tercio de los pacientes se forman fistulas perirectales, fisuras, abscesos o estenosis anal, especialmente en los que tienen afección del colon. En casos raros, la CD puede abarcar también hígado y páncreas.

A diferencia de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn es un proceso transmural. Endoscópicamente, las úlceras superficiales añosas o pequeñas caracterizan la enfermedad leve; cuando la enfermedad es más activa, las ulceraciones estrelladas se funden en sentido longitudinal y transversal para delimitar islotes de mucosa que a menudo son histológicamente normales. Este aspecto es característico de la enfermedad de Crohn, tanto endoscópicamente como en la exploración con bario. Al igual que sucede en la UC, en la enfermedad de Crohn también se pueden formar seudopólips.

La CD activa se caracteriza por inflamación focal y formación de trayectos fistulosos que se resuelven con fibrosis y estenosis del intestino. La pared intestinal aumenta de grosor y se vuelve estrecha y fibrótica, provocando obstrucciones intestinales crónicas y recurrentes. Las proyecciones del mesenterio engrosado encapsulan el intestino ("grasa trepadora"), y la inflamación de la serosa y el mesenterio favorecen las adherencias y la formación de fistulas.

#### ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Las primeras lesiones son úlceras aftoides y abscesos crípticos focales con laxos agregados de macrófagos, que forman granulomas no caseificantes en todas las capas de la pared intestinal (fig. 289-4). Los granulomas pueden verse en ganglios linfáticos, mesenterio, peritoneo, hígado y páncreas. Los granulomas constituyen una manifestación patognomónica de CD, pero rara vez se les identifica en las biopsias de mucosa. El estudio de la pieza quirúrgica extraída señala la presencia de granulomas en aproximadamente 50% de los casos. Otras características histológicas son los agregados linfoides submucosos o subserosos (en particular fuera de las áreas de ulceración), las



**FIGURA 289-4. Vista de la colitis de Crohn con resolución mediana** que muestra inflamación aguda y crónica mixta, atrofia de criptas y múltiples granulomas epitelíoides pequeños en la mucosa. (Cortesía del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización)

zonas respetadas macroscópicamente y la inflamación transmural que se acompaña de fisuras que penetran con profundidad en la pared de intestino y algunas veces forman trayectos fistulosos o abscesos locales.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

### COLITIS ULCEROSA

**Signos y Síntomas.** Los principales síntomas de la UC son diarrea, rectorragia, tenesmo, secreción de moco y dolor abdominal de tipo cólico o retortijón. La intensidad de los síntomas depende de la extensión de la enfermedad. Aunque en general suele tener una presentación aguda, los síntomas por lo común ya han estado presentes durante semanas a meses. En ocasiones la diarrea y la hemorragia son tan intermitentes y leves, que el paciente no solicita atención médica.

Los enfermos de proctitis suelen arrojar sangre roja no modificada o moco sanguinolento, mezclados con las heces o sobre la superficie de heces formadas normales. También presentan tenesmo, o urgencia con sensación de haber evacuado de manera incompleta. Rara vez presentan dolor abdominal. Con la proctitis o la proctosigmoiditis el tránsito proximal se lentifica, lo que puede justificar el estreñimiento que es frecuente en los pacientes con enfermedad distal.

Cuando la enfermedad se extiende más allá del recto, la sangre suele mezclarse con las heces, u ocurre diarrea sanguinolenta. La motilidad del colon está alterada por la inflamación, con tránsito rápido por el intestino inflamado. Cuando la diarrea es grave las deposiciones son líquidas con sangre, pus y materia fecal. A menudo la diarrea es nocturna o posprandial. Aunque el dolor intenso no es un síntoma destacado, algunos pacientes con enfermedad activa presentan molestias abdominales inferiores vagas o retortijones centrales leves. Los retortijones y el dolor abdominal intensos se pueden asociar con crisis agudas de la enfermedad. Otros síntomas en la enfermedad moderada a grave son anorexia, náusea, vómito, fiebre y pérdida de peso.

Los signos físicos de la proctitis son tensión del conducto anal y presencia de sangre en el tacto rectal. Cuando la enfermedad es más extensa el paciente tiene dolor con la palpación directa sobre el colon. Los pacientes con colitis tóxica presentan dolor intenso y hemorragia, y en el megacolon se produce timpanismo hepático. En ambos casos puede haber signos de peritonitis si ha ocurrido perforación. La clasificación de la actividad de la enfermedad se muestra en el cuadro 289-3.

**Características de laboratorio, endoscópicas y radiológicas.** En la enfermedad activa es posible observar incremento de reactivos de fase aguda (proteína C reactiva [*C-reactive protein, CRP*]), recuento de plaquetas y velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate, ESR*), y descenso de la hemoglobina. Las concentraciones fecales de calprotectina se correlacionan bien con la inflamación histológica, predicen recaídas y permiten detectar bolsitis. En los pacientes graves el valor de albúmina sérica desciende con rapidez. También puede haber leucocitosis, aunque no es un indicador específico de la actividad de la enfermedad. La proctitis o la proctosigmoiditis rara vez provoca un incremento de la proteína C reactiva. El diagnóstico se basa en historia clínica del paciente; síntomas clínicos; ausencia en heces de bacterias, toxina de *Clostridium difficile* y huevos y parásitos; aspecto de la sigmoidoscopia (véase fig. 285-4A); e histología de la biopsia rectal o de colon.

La sigmoidoscopia se utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad y suele practicarse antes del tratamiento. En ausencia de exacerbación aguda se utiliza la colonoscopia para evaluar la extensión y la actividad de la enfermedad. Los signos histológicos cambian con mayor lentitud que los clínicos, pero también pueden utilizarse para estadificar la actividad de la enfermedad.

El cambio radiológico más precoz de la UC en la enema de bario es la granulación fina de la mucosa (fig. 289-5). A medida que aumenta la gravedad de la enfermedad la mucosa se va engrosando y aparecen úlceras superficiales. Las úlceras profundas pueden tener aspecto de "broche de collar", lo que indica que han penetrado en la mucosa. Los pliegues haustrales pueden ser normales en los casos leves, pero a medida que avanza la actividad de la enfermedad se vuelven edematosos y engrosados. Es posible que se pierda la haustración, en especial en pacientes con enfermedad prolongada. Además, el colon se acorta y estrecha. Los pólipos del colon pueden ser posinflamatorios o seudopólipos, pólipos adenomatosos o carcinomas.

CUADRO 289-3 COLITIS ULCEROSA: PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

	Leve	Moderada	Grave
Deposiciones	<4/día	4-6/día	>6/día
Sangre en heces	Escasa	Moderada	Intensa
Fiebre	No	Media <37.5°C	Media >37.5°C
Taquicardia	No	<90 de pulso medio	>90 de pulso medio
Anemia	Leve	>75%	<75%
Velocidad de sedimentación	<30 mm		>30 mm
Aspecto endoscópico	Eritema, disminución del modelo vascular, granulación fina	Eritema intenso, granulación gruesa, ausencia de marcas vasculares, hemorragia de contacto, ausencia de ulceraciones	Hemorragias espontáneas, ulceraciones

La tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) no es tan útil como la endoscopia y la enema de bario para el diagnóstico de UC, aunque sus hallazgos típicos son engrosamiento ligero de la pared (<1.5 cm), densidad heterogénea de ésta, ausencia de engrosamiento del intestino delgado, incremento de la grasa perirectal y presacra, aspecto del recto en diana y adenopatías.

**Complicaciones.** Sólo 15% de los pacientes con UC presentan inicialmente una enfermedad catastrófica. La hemorragia masiva ocurre con crisis graves de la enfermedad en 1% de los pacientes, y el tratamiento de ésta en general contiene la hemorragia. No obstante, si el enfermo requiere 6 a 8 U de sangre en 24 a 48 h, está indicado realizar una colectomía. El *megacolon tóxico* se define como un colon transverso con diámetro >5 a 6 cm, con pérdida de los haustrumos en los pacientes con crisis graves de UC. Se produce en 5% de las crisis y puede ser precipitado por alteraciones electrolíticas y por narcóticos. Alrededor de 50% de las dilataciones agudas se resuelven con tratamiento médico solo, pero es necesario realizar una colectomía de urgencia en los casos que no mejoran. La perforación es la complicación local más peligrosa y los signos físicos de peritonitis pueden no ser evidentes, en especial si el paciente está siendo tratado con glucocorticoides. Aunque la perforación es rara, su mortalidad como complicación del megacolon tóxico es de alrededor de 15%. Además, los pacientes pueden sufrir colitis tóxica y perforaciones tan graves que éstas se manifiesten antes de que se haya dilatado el colon.



FIGURA 289-5. Enema de bario en una mujer con colitis ulcerosa aguda: inflamación de todo el colon. (Cortesía del Dr. JM Braver, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; con autorización.)

Se presentan estenosis en 5 a 10% de los pacientes y casi siempre representan un problema en la colitis ulcerosa debido a la posibilidad de una neoplasia subyacente. Si bien se pueden formar estenosis benignas por la inflamación y la fibrosis que ocurre en la colitis ulcerosa, las estenosis que son infranqueables con el colonoscopio se presupondrán malignas hasta demostrar lo contrario. Una estenosis que impide el paso del colonoscopio es una indicación para el tratamiento quirúrgico. Los pacientes con UC presentan a veces fisuras anales, abscesos perianales o hemorroides, pero las lesiones perianales extensas deben sugerir más bien la presencia de una enfermedad de Crohn.

## ENFERMEDAD DE CROHN

**Signos y síntomas.** Aunque la CD habitualmente se presenta como una inflamación aguda o crónica del intestino, el proceso inflamatorio evoluciona conforme a uno de los dos siguientes modelos de enfermedad: fibrótico-obstructivo o penetrante-fistuloso, cada uno con tratamiento y pronóstico diferentes. La localización de la enfermedad influye también en las manifestaciones clínicas.

**ILEOCOLITIS.** Dado que el sitio más frecuente de la inflamación es el ileon terminal, la presentación típica de la ileocolitis es la de una historia crónica de episodios recurrentes de dolor en el cuadrante superior derecho con diarrea. Algunas veces la presentación inicial recuerda una apendicitis aguda, con intenso dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa palpable, fiebre y leucocitosis. El dolor suele ser cólico; precede a la defecación y se alivia con ella. Por lo común se observa febrícula. La fiebre en picos sugiere la formación de un absceso abdominal. La pérdida de peso es frecuente (más a menudo de 10 a 20% del peso corporal) como consecuencia de diarrea, anorexia y temor a comer.

En ocasiones se palpa una masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Esta masa está compuesta por intestino inflamado, mesenterio adherido e indurado y adenopatías abdominales. Su aumento de tamaño puede provocar obstrucción del uréter derecho o inflamación vesical, que se manifiesta por disuria y fiebre. El edema, y el engrosamiento y la fibrosis de la pared intestinal dentro de la masa, ocasionan en la radiografía el "signo de la cuerda" de una luz intestinal estrechada.

La obstrucción intestinal puede adoptar diversas formas. En las etapas precoces de la enfermedad el edema de la pared y el espasmo producen obstrucción intermitente y síntomas progresivos de dolor posprandial. Con el transcurso de los años esta inflamación persistente avanza de manera gradual a estrechamiento y estenosis fibrótica. La diarrea disminuye y termina provocando una obstrucción intestinal crónica con estreñimiento. También se producen episodios agudos de obstrucción, desencadenados por la inflamación y el espasmo del intestino, o algunas veces por la impactación de alimento no digerido o medicamentos. Estos episodios suelen resolverse con líquidos intravenosos y descompresión gástrica.

La inflamación grave de la región ileocecal puede provocar un adelgazamiento localizado de la pared, con microperforaciones y formación de fistulas con las asas adyacentes, la piel o la vejiga urinaria, o un absceso mesentérico. De manera característica las fistulas intervesicales cursan con disuria o infecciones vesicales recurrentes, o menos a menudo, con neumaturia o fecaluria. Las fistulas enterocutáneas siguen los planos de los tejidos de menor resistencia, y por lo común drenan a través de cicatrices abdominales previas. Las fistulas enterovaginales son raras y se presentan con disparesunia o con secreción vaginal indolora y maloliente. Es poco probable que se desarrollen sin una histerectomía previa.

**YEYUNOILEITIS.** La enfermedad inflamatoria extensa se asocia con pérdida de la superficie digestiva y absorción, lo que provoca malabsorción y esteatorrea. También da lugar a carencias nutricionales por ingesta deficiente y pérdidas entéricas de proteínas y otros nutrientes. La malabsorción intestinal puede provocar hipalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, coagulopatía e hiperoxaluria con nefrolitiasis en pacientes con el colon intacto. Las fracturas vertebrales son provocadas por una combinación de déficit de vitamina D, hipocalcemia y administración prolongada de glucocorticoides. En enfermedades extensas del segmento yeyunoileal se observa pelagra por deficiencia de niacina, y la malabsorción de la vitamina B<sub>12</sub> puede originar anemia megaloblastica y síntomas neurológicos.

La diarrea es característica de la enfermedad activa; entre sus causas se encuentran: 1) proliferación bacteriana en la estasis obstructiva o la fistulización; 2) malabsorción de ácidos biliares a causa de las alteraciones o la resección del ileon terminal, y 3) inflamación intestinal, que disminuye la absorción de agua e incrementa la secreción de electrolitos.

**COLITIS Y ENFERMEDAD PERIANAL.** Los pacientes con colitis cursan con febrícula, malestar general, diarrea, dolor abdominal cólico y algunas veces hematoquezia. Las hemorragias macroscópicas producidas por úlceras profundas

del colon no son tan frecuentes como en la UC y ocurren en alrededor de la mitad de los pacientes que tienen sólo afección del colon. Apenas 1 a 2% sufren hemorragias masivas. El dolor es producido por el paso de materia fecal a través de los segmentos estenóticos e inflamados del intestino grueso. La pérdida de la elasticidad rectal es otra causa de diarrea en los pacientes con colitis de Crohn. El megacolon tóxico se ha asociado con inflamación grave y enfermedad pasajera.

La formación de estenosis ocurre en el colon en 4 a 16% de los pacientes y ocasionalmente síntomas de obstrucción intestinal. Si el endoscopista no puede franquear una estenosis en la colitis de Crohn, se considerará la resección quirúrgica, sobre todo si el paciente tiene síntomas de obstrucción crónica. Asimismo, la enfermedad que afecta al colon puede fistularizar estómago o duodeno, provocando vómitos fecaloideos, o a intestino delgado proximal o medio, dando lugar a malabsorción por "cortocircuito" y proliferación bacteriana. Alrededor de 10% de las mujeres con colitis de Crohn presentan una fistula rectovaginal.

La enfermedad perianal afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con colitis de Crohn y se manifiesta por incontinencia, hemorroides grandes, estenosis anales, fistulas anorrectales y abscesos perirectales. No todos los pacientes con fistulas perianales presentan signos endoscópicos de inflamación en el colon.

**ENFERMEDAD GASTRODUODENAL.** Los signos y síntomas de la afección del tubo digestivo superior son náusea, vómito y dolor epigástrico. Los pacientes suelen tener una gastritis negativa para *H. pylori*. La segunda porción del duodeno es afectada con mayor frecuencia que el bulbo. Las fistulas que abarcan estómago o duodeno tienen su origen en el intestino delgado o el grueso, y no significan necesariamente que exista enfermedad en el tubo digestivo superior. Los pacientes con enfermedad de Crohn gastroduodenal avanzada pueden sufrir obstrucción crónica del orificio de salida gástrico.

**Características de laboratorio, endoscópicas y radiológicas.** Las alteraciones de laboratorio consisten en aumento de la velocidad de eritrodesplacimientación y de la proteína C reactiva. En las formas más graves hay también hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis.

Los signos endoscópicos de la enfermedad de Crohn son recto normal, úlceras aftosas, fistulas y lesiones en placas. La endoscopia es útil para realizar biopsias de masas o estenosis, o para visualizar los defectos de llenado observados con enema de bario. La colonoscopia permite examinar el ileon terminal y tomar material para biopsias de él, mientras que la endoscopia superior es útil para diagnosticar afección gastroduodenal en los pacientes con síntomas de la porción superior. Las estenosis del ileon o del colon se pueden dilatar con balón a través del colonoscopio. El examen con cápsula endoscópica (*wireless capsule endoscopy*, WCE) permite la visualización directa de toda la mucosa del intestino delgado (fig. 289-6). La precisión diagnóstica para detectar lesiones que sugieren enfermedad de Crohn activa es más elevada con la cápsula endoscópica que con la enterografía mediante CT o la serie gastroduodenal. No se puede utilizar la cápsula endoscópica en el caso de una estenosis en el intestino delgado. La retención de la cápsula ocurre en menos de 1% de los pacientes en quienes se sospecha enfermedad de Crohn, pero se observan tasas de retención de 4 a 6% en individuos con enfermedad de Crohn documentada.

En la CD, los primeros datos radiológicos del intestino delgado consisten en engrosamiento de los pliegues y úlceras aftosas. El "aspecto empedrado"



**FIGURA 289-6. Imagen de cápsula endoscópica** en un paciente con enfermedad de Crohn del ileon que muestra ulceraciones y estenosis de la luz intestinal. (Cortesía del Dr. S Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.)

producido por úlceras longitudinales y transversas afecta con más frecuencia al intestino delgado. Cuando la enfermedad es más avanzada se detectan en ocasiones estenosis, fistulas, masas inflamatorias y abscesos. Los datos macroscópicos más precoces en la CD del colon son las úlceras aftosas. Estas pequeñas úlceras a menudo son múltiples y están separadas por mucosa normal. A medida que se desarrolla una enfermedad más grave las úlceras crecen, se hacen más profundas y a veces se conectan entre sí, formando úlceras longitudinales estrelladas, serpiginosas y lineales (véase la fig. 285-4B).

La inflamación transmural de la CD induce una disminución del diámetro de la luz y pérdida de distensibilidad. A medida que aumenta la profundidad de las úlceras pueden formar fistulas. El signo radiológico de la cuerda representa zonas largas de inflamación y fibrosis circunferencial que estrechan la luz. La naturaleza segmentaria de la CD determina que existan grandes segmentos de intestino normal o dilatado entre otros afectados.

La enterografía con CT combina una mejor resolución espacial y temporal de la CT de fila de múltiples detectores con grandes volúmenes de material de contraste entérico neutral ingerido que permite la visualización de todo el intestino delgado y su luz. A diferencia de la CT sistemática, que se emplea para detectar las complicaciones extraentéricas en la enfermedad de Crohn, como fistula y absceso, la enterografía con CT claramente ilustra la inflamación del intestino delgado por la enfermedad de Crohn al mostrar una hiperintensificación mural, estratificación y engrosamiento; ingurgitación de los vasos rectos, y cambios inflamatorios perientéricos (figs. 289-7 y 289-8). La enterografía mediante CT se está convirtiendo en el estudio de primera opción para valorar la sospecha de enfermedad de Crohn y sus complicaciones. La resonancia magnética nuclear (*magnetic resonante imaging*, MRI) puede resultar superior para demostrar lesiones pélvicas como abscesos isquiorrectales.

**Complicaciones.** Dado que la CD es un proceso transmural, se forman adherencias en la serosa, las cuales proporcionan vías directas para la formación

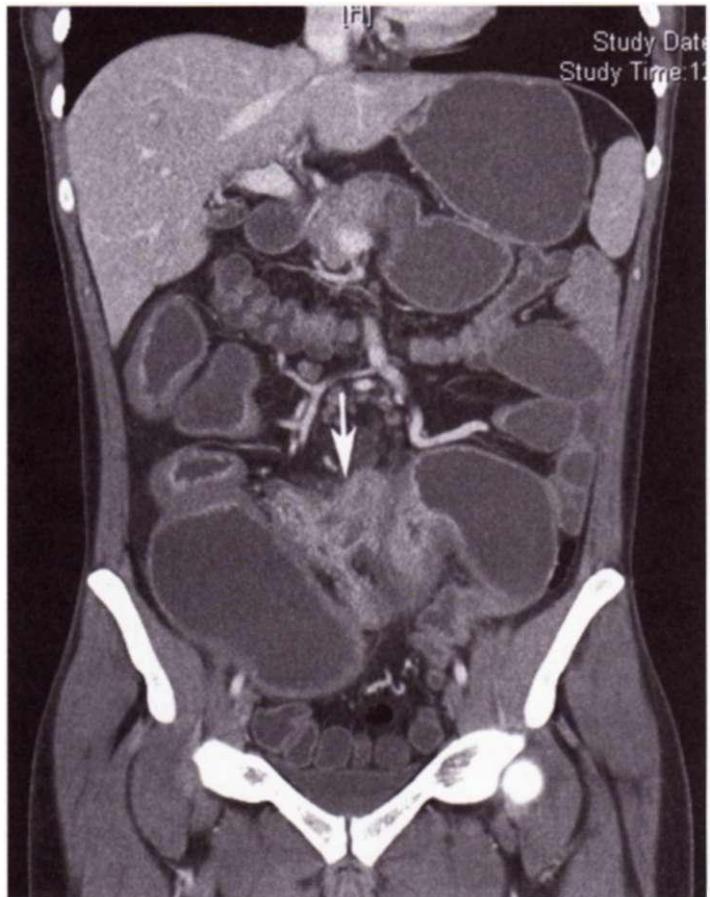


FIGURA 289-7. Imagen coronal de tomografía computadorizada de multidetección (multidetector computed tomography, MDCT) intensificada con medio de contraste obtenida tras la administración oral de 1 350 ml de material de contraste oral neutral, la cual muestra dilatación de asas del intestino delgado; hiperintensificación segmentaria de la mucosa y fistulas entre las asas (flecha blanca) y filamentos de grasa mesentéricos. (Cortesía del Dr. K.Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.)



FIGURA 289-8. Imagen coronal de MDCT intensificada con medio de contraste obtenida tras la administración oral de 1 350 ml de material de contraste oral neutral, que muestra hiperintensificación de la mucosa del ileon terminal con estenosis y dilatación preestenótica leve. (Cortesía del Dr. K.Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.)

de fistulas y reducen la incidencia de perforaciones libres. Las perforaciones ocurren tan sólo en 1 a 2% de los pacientes, más a menudo en el ileon, aunque algunas veces también en el yeyuno o como complicación de un megacolon tóxico. La peritonitis de una perforación libre, especialmente del colon, puede ser letal. Los abscesos intraabdominales y pélvicos se presentan en 10 a 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn en algún momento durante la evolución de su enfermedad. El tratamiento estándar es el drenaje percutáneo del absceso con control mediante tomografía computadorizada. Pese al drenaje adecuado, la mayoría de los pacientes requieren resección del segmento intestinal lesionado. El drenaje percutáneo conlleva una tasa de ineficacia muy alta en los abscesos de la pared abdominal. El tratamiento general con glucocorticoides aumenta el riesgo de abscesos intraabdominales y pélvicos en los pacientes con enfermedad de Crohn que nunca se han sometido a una operación. Otras complicaciones incluyen obstrucción intestinal en 40%, hemorragia masiva, absorción deficiente y enfermedad perineal grave.

**Marcadores serológicos.** Es posible detectar dos anticuerpos en el suero de los pacientes con enteropatía inflamatoria; se trata del anticuerpo anticitoplasma neutrófilico perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*, pANCA) y los anticuerpos *anti-Saccharomyces cerevisiae* (*tJMf-Saccharomyces cerevisiae antibodies*, ASCA). Una serie distintiva de pANCA se relaciona con la colitis ulcerosa. No se han identificado los antígenos a los cuales se dirigen estos anticuerpos, pero son diferentes de los relacionados con la vasculitis y posiblemente representen reacciones cruzadas con antígenos bacterianos entéricos. Sesenta a 70% de los pacientes con UC son positivos a pANCA, mientras que esto sólo sucede en 5 a 10% de los pacientes con CD; 5 a 15% de los familiares en primer grado de los pacientes con UC son también positivos a pANCA, mientras que en la población general sólo lo son 2 a 3% de los individuos. Los pANCA también pueden identificar fenotipos específicos de enfermedad. La positividad para pANCA se asocia más a menudo con pancolitis, cirugía precoz, bolsitis o inflamación de la bolsa después de la anastomosis anoileal (*ileal pouch-anal anastomosis*, IPAA) con reservorio ileal en bolsa y con colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC). Los pANCA en la CD se asocian con enfermedad del colon que recuerda la colitis ulcerosa.

Los anticuerpos ASCA reconocen secuencias de maíosa en la pared celular de *S. cerevisiae*. Sesenta a 70% de los pacientes con CD, 10 a 15% de los pacientes con UC y hasta 5% de los testigos sin enfermedad inflamatoria intestinal son positivos para ASCA. La sensibilidad y la especificidad de pANCA/ASCA varían con la prevalencia de la enteropatía inflamatoria en una determinada población. En un grupo de pacientes con una prevalencia combinada de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 62%, el estudio serológico de pANCA/ASCA demostró una sensibilidad de 64% y una especificidad de 94%. Los valores predictivos positivos y negativos (*positive predictive value*.

PPV] y [negative predictive value, NPV]) para pANCA/ASCA también varían con la prevalencia de la enteropatía inflamatoria en un determinado grupo de pacientes. En aquellos con una prevalencia de enteropatía inflamatoria de 62%, el PPV es de 94% y el NPV es de 63 por ciento.

En una población de un centro de referencia, 55% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen serorreacción positiva a la porina C de la membrana externa (*outer-membrane porine C*, Omp C) de *E. coli*; 50 a 54% de quienes padecen enfermedad de Crohn son positivos para anticuerpo I<sub>g</sub>, un homólogo de las familias de factor de transcripción bacteriana de una secuencia relacionada con *Pseudomonas fluorescens*. La combinación de estos análisis diagnósticos mejora todavía más la capacidad para diagnosticar enfermedad de Crohn. En una población de pacientes con enfermedad de Crohn remitidos, 85% tuvieron un anticuerpo a por lo menos un antígeno (pANCA, ASCA, Omp C e I<sub>g</sub>); sólo 4% respondieron a los cuatro. La positividad de anticuerpo también ayuda a predecir el fenotipo de la enfermedad. La positividad para ASCA guarda relación con una mayor frecuencia de complicaciones iniciales de la enfermedad de Crohn; los pacientes positivos para Omp C tienen más posibilidades de sufrir perforación intestinal; y los enfermos positivos para I<sub>g</sub> tienen más posibilidades de sufrir una enfermedad fibroestenosante. Los enfermos positivos para I<sub>g</sub>, Omp C y ASCA son los que más probabilidades tienen de haberse sometido a una operación del intestino delgado.

La flagelina Cbirl es un antígeno inmunodominante de la microflora microbiana entérica, al cual se dan respuestas intensas de linfocitos B y linfocitos T CD4+ en ratones eóliticos. La transferencia de linfocitos T CD4+ T<sub>h</sub> 1 específicos para Cbirl a ratones C3H/SCID genera una colitis grave dependiente de la expresión exógena de flagelina Cbirl en el ciego y el colon. Alrededor de 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen reactividad sérica a Cbirl, en tanto que los individuos con colitis ulcerosa tienen mínima o nula reactividad a esta flagelina. La expresión de anti-Cbirl se relaciona con afección del intestino delgado, enfermedad fibroestenosante y con perforación interna. Los niños con enfermedad de Crohn positiva para las cuatro respuestas inmunitarias (ASCA+, Omp C+, I<sub>g</sub>+ y anti-Cbirl+) tienen una enfermedad más agresiva y una evolución más breve a las perforaciones internas o a las estenosis, o a ambas complicaciones a la vez. Además, estas pruebas de anticuerpo ayudan a determinar si un paciente con colitis indeterminada habrá de someterse a una estenosis de bolsa ileoanal, ya que los enfermos con manifestaciones predominantes de enfermedad de Crohn tienen una evolución posoperatoria más difícil.

Otros marcadores serológicos en los pacientes de IBD incluyen autoanticuerpos contra células caliciformes, autoanticuerpos pancreáticos y un au-

toanticuerpo contra la isoforma 5 de tropomiosina que se detecta en las células del epitelio del colon. En la CD, los anticuerpos contra los antígenos de la membrana eritrocítica que experimentan reacción cruzada con enteropatógenos como *Campylobacter* suelen vincularse con anemia hemolítica. Ninguno de dichos anticuerpos es útil en el diagnóstico y el tratamiento de personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Las dos enfermedades tienen características similares a otras muchas. En ausencia de una prueba diagnóstica definitiva es necesario usar una combinación de datos (cuadro 289-4). Una vez que se establece el diagnóstico de IBD es imposible distinguir entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn en hasta 15% de los casos. Éstos se denominan *colitis indeterminada*.

### ENFERMEDAD INFECCIOSA

Las infecciones del intestino delgado y del colon pueden simular UC o CD. Sus causas pueden ser bacterias, hongos, virus o protozoarios (cuadro 289-5). La colitis por *Campylobacter* llega a producir un aspecto endoscópico similar a la UC grave, y en ocasiones provoca la recidiva de una UC previa. *Salmonella* causa diarrea acuosa o sanguinolenta, náusea y vómito. La shigelosis provoca diarrea acuosa, dolor abdominal y fiebre seguidos de tenesmo rectal y del paso de sangre y moco por el recto. Los tres tipos de infecciones suelen remitir de manera espontánea, aunque 1% de los pacientes infectados por *Salmonella* se convierten en portadores asintomáticos. La infección por *Yersinia enterocolitica* ocurre principalmente en el ileón terminal y provoca ulceraciones de la mucosa, invasión de neutrófilos y engrosamiento de la pared ileal. Otras infecciones bacterianas que pueden simular IBD son la producida por *Clostridium difficile*, que cursa con diarrea acuosa, tenesmo, náusea y vómito, y la ocasionada por *Escherichia coli*, tres de cuyos grupos causan a veces colitis. Hay cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, enteroinvasoras y enteroadherentes, todas las cuales pueden producir diarrea sanguinolenta e hiperestesia abdominal. El diagnóstico de colitis bacteriana se realiza enviando muestras de heces para cultivo y para análisis de toxina de *C. difficile*. La gonorrea, *Chlamydophila* y la sífilis también pueden causar proctitis.

La afección gastrointestinal por micobacterias ocurre principalmente en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede afectar también a individuos con inmunidad normal. Predominan las localizaciones ileal, distal y cecal, y los pacientes presentan síntomas de obstrucción del intestino delgado y una masa abdominal dolorosa. El diagnóstico se realiza directamente por colonoscopia con biopsia y cultivo. La infección por el complejo *Mycobacterium avium-in-*

**CUADRO 289-4 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CLÍNICAS, ENDOSCÓPICAS Y RADIOLÓGICAS**

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<b>Clinicas</b>		
Sangre macroscópica en heces	Sí	Ocasional
Moco	Sí	Ocasional
Síntomas generales	Ocasionales	Frecuentes
Dolor	Ocasional	Frecuente
Masa abdominal	Rara	Sí
Dolor perineal importante	No	Frecuente
Fístulas	No	Sí
Obstrucción del intestino delgado	No	Frecuente
Obstrucción del colon	Rara	Frecuente
Respuesta a los antibióticos	No	Sí
Recaída después de la cirugía	No	Sí
ANCA-positivos	Frecuentes	Raros
ASCA-positivos	Raros	Frecuentes
<b>Endoscópicas</b>		
Recto respetado	Raramente	Frecuente
Enfermedad continua "Empedrado"	Sí	Ocasional
Granulomas en la biopsia	No	Ocasionales
<b>Radiológicas</b>		
Intestino delgado claramente anormal	No	Sí
Ileón terminal anormal	Ocasionalmente	Sí
Colitis segmentaria	No	Sí
Colitis asimétrica	No	Sí
Estenosis	Ocasionales	Frecuentes

**Nota:** ANCA, anticuerpos anticitoplasma neutrófilico (*antineutrophil cytoplasm antibody*); ASCA, anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae.

**CUADRO 289-5 | ENFERMEDADES QUE PUEDEN SIMULAR UNA IBD**

Causas infecciosas		
Bacterianas	Micobacterias	Virus
<i>Salmonella</i>	Tuberculosis	Citomegalovirus
<i>Shigella</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	Herpes simple
<i>Escherichia coli</i> toxigena	<i>Campylobacter</i>	VIH
<i>Campylobacter</i>	Parasitarias	Hongos
<i>Yersinia</i>	<i>Amebiasis</i>	<i>Histoplasmosis</i>
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Isospora</i>	<i>Candida</i>
Gonorrea	<i>Trichuris trichura</i>	<i>Aspergillus</i>
	<i>Anquilostomosis</i>	
	<i>Strongyloides</i>	
Causas no infecciosas		
Inflamatorias	Neoplásicas	Fármacos y productos químicos
Apendicitis	Linfoma	NSAID
Diverticulitis	Carcinoma	Fosfasoda
Colitis derivativa	metastásico	Catárticos
Colitis collagenosa	Carcinoma de ileón	Oro
linfocítica	Tumor carcinoide	Anticonceptivos orales
Colitis isquémica	Poliposis familiar	Cocaína
Colitis-enteritis por radiación		Quimioterapia
Úlcera rectal solitaria		
Gastroenteritis eosinófila		
Colitis neutropénica		
Síndrome de Behcet		
Enfermedad de injerto contra hospedador		

**Nota:** NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

*tracelular* se produce en los estadios avanzados de la infección por VIH y en otros estados de inmunodepresión profunda, y suele manifestarse como infección general con diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y malabsorción. El diagnóstico se establece mediante frotis y cultivo para agentes acidorresistentes del material de biopsia de la mucosa.

Aunque la mayoría de los pacientes con colitis vírica tienen inmunodepresión, las proctitis por citomegalovirus (CMV) y herpes simple pueden presentarse en individuos inmunocompetentes. El CMV se detecta más a menudo en esófago, colon y recto, aunque puede afectar el intestino delgado. Los síntomas consisten en dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, fiebre y pérdida de peso. En caso de enfermedad grave puede ocurrir necrosis y perforación. El diagnóstico se realiza identificando las inclusiones intranucleares en las células de la mucosa en la biopsia. La infección por herpes simple del tubo digestivo está limitada al esófago, la región anorrectal y el área perianal. Los síntomas consisten en dolor anorrectal, tenesmo, estreñimiento, adenopatías inguinales, dificultad para la micción y parestesias en el sacro. El diagnóstico se establece mediante biopsia rectal. El VIH por sí mismo puede provocar diarrea, náusea, vómito y anorexia. Las biopsias de intestino delgado muestran atrofia parcial de las vellosidades; también es posible observar proliferación bacteriana y malabsorción de grasas en el intestino delgado.

Entre los parásitos protozoarios se incluye *Isospora belli*, que puede provocar infección autolimitada en hospedadores sanos, pero causa diarrea acusa profusa y crónica y pérdida de peso en los pacientes con SIDA. *Entamoeba histolytica* o especies relacionadas infectan alrededor de 10% de la población mundial; los síntomas consisten en dolor abdominal, tenesmo, heces blandas frecuentes con sangre y moco y dolorimiento abdominal. La colonoscopia revela úlceras puntiformes focales con mucosa normal entre ellas; el diagnóstico se realiza por biopsia o por determinación de anticuerpos antiamebia en suero. La enterocolitis amebiana fulminante es rara, pero tiene mortalidad >50 por ciento.

Otras infecciones parasitarias que pueden simular IBD son anquilostomosis (*Necator americanus*), tricurosis (*Trichuris trichiura*) y estrongiloidosis (*Strongyloides stercoralis*). En pacientes gravemente inmunodeprimidos es posible identificar *Candida* o *Aspergillus* en la submucosa. La histoplasmosis diseminada puede afectar la zona ileocecal.

## ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

La diverticulitis puede confundirse con una enfermedad de Crohn tanto desde el punto de vista clínico como desde el radiológico. Ambas enfermedades producen fiebre, dolor abdominal, una masa abdominal dolorosa, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, obstrucción parcial y fistulas. La enfermedad perianal o la ileítis en el tránsito gastrointestinal favorece el diagnóstico de CD. Asimismo, las alteraciones significativas en la mucosa, visibles en la endoscopia, son más probables en la CD que en la diverticulitis. La recaída endoscópica o clínica después de una resección segmentaria también favorece el diagnóstico de CD. La colitis asociada a los divertículos es similar a la de la CD, pero las alteraciones de la mucosa están limitadas a colon descendente y sigma.

La colitis isquémica se confunde muchas veces con una IBD. El proceso isquémico puede ser crónico y difuso como la colitis ulcerosa, o segmentario como la enfermedad de Crohn. La inflamación del colon producida por la isquemia se resuelve rápidamente o puede persistir y provocar cicatrizaciones transmurales y estenosis. Esta enfermedad se debe considerar como una posibilidad diagnóstica en los ancianos después de reparar un aneurisma aórtico abdominal o cuando el paciente presenta un estado de hipercoagulabilidad o un trastorno cardiaco o vascular periférico grave. Los pacientes suelen manifestar dolor de comienzo brusco en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, urgencia para defecar y deposición de sangre roja brillante. El examen endoscópico con frecuencia demuestra aspecto normal del recto y transición brusca a un área de inflamación en el colon descendente y el ángulo esplénico.

Los efectos de la radioterapia sobre el tubo digestivo pueden ser difíciles de distinguir de una IBD. Los síntomas agudos aparecen entre una y dos semanas después de comenzar la radioterapia. Cuando se irradian el recto y el sigma los pacientes pueden sufrir diarrea mucosa y sanguinolenta y tenesmo, como sucede en la colitis ulcerosa distal. Cuando es afectado el intestino delgado la diarrea es frecuente. Los síntomas tardíos son malabsorción y pérdida de peso. En ocasiones también ocurren estenosis por obstrucción y proliferación bacteriana. Las fistulas pueden penetrar en la vejiga, la vagina o la pared abdominal. La sigmoidoscopia revela una mucosa granular, friable, con numerosas telangiectasias y ocasionalmente úlceras escasas. La biopsia es diagnóstica.

El síndrome de úlcera rectal solitaria es raro y puede confundirse con una IBD. Ocurre en personas de todas las edades y suele ser causado por un tras-

torno de la evacuación y una falta de relajación de los músculos puborrectales. Las úlceras solitarias o múltiples pueden deberse a hiperactividad del esfínter anal, incremento de la presión intrarectal durante la defecación o extracción digital de heces. Los pacientes se quejan de estreñimiento con heces duras asociadas a sangre y moco. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, tenesmo y dolor perineal. La úlcera, que mide hasta 5 cm de diámetro, suele observarse en la cara anterior o anterolateral, a 3 a 15 cm del margen anal. La biopsia es diagnóstica.

Diversos tipos de colitis se han asociado con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*), como la colitis de *novo*, la reactivación de una IBD y la proctitis provocada por el empleo de supositorios. La mayoría de los pacientes con colitis relacionada con NSAID cursan con diarrea y dolor abdominal, y pueden presentar complicaciones como estenosis, hemorragias, obstrucción, perforación y fistulas. Es esencial suprimir el empleo de estos fármacos, y en los casos de IBD reactivada está indicado el tratamiento tradicional.

## COLITIS INDETERMINADA

Los casos de IBD que no pueden clasificarse como UC o CD se denominan *colitis indeterminada*. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes reduce el número de casos a los que se aplica este calificativo a alrededor de 10%. La evolución de la colitis indeterminada no está clara y resulta difícil dar una recomendación sobre la cirugía, especialmente porque 20% de las bolsas fallan, haciendo necesaria una ileostomía. Se aconseja realizar una anastomosis en múltiples capas entre la bolsa ileal y el ano (la etapa inicial consiste en una colectomía subtotal con bolsa de Hartmann), efectuando una cuidadosa revisión histológica de la pieza resecada para excluir una CD. El tratamiento quirúrgico es similar al de CD y UC; la mayoría de los médicos utiliza fármacos 5-ASA, glucocorticoides e inmunorreguladores según las necesidades.

## COLITIS ATÍPICAS

Dos colitis atípicas (la colitis colagenosa y la colitis linfocítica) tienen un aspecto endoscópico completamente normal. La colitis colagenosa posee dos componentes histológicos principales: el incremento de los depósitos subepiteliales de colágeno y la colitis con aumento de los linfocitos intraepiteliales. La proporción entre mujeres y varones es de 9:1, y la mayoría de los pacientes tienen entre 50 y 70 años. El principal síntoma es la diarrea crónica acusa. El tratamiento va de sulfasalazina o mesalamina y Lomotil hasta bismuto o de budesónido a prednisona en la enfermedad resistente.

La colitis linfocítica presenta características similares a la colitis colagenosa, incluidas la edad de comienzo y la presentación clínica, aunque tiene incidencia prácticamente idéntica entre varones y mujeres y no se observan depósitos subepiteliales de colágeno en el estudio histológico. No obstante, hay mayor número de linfocitos intraepiteliales. La frecuencia de enfermedad celiaca aumenta en la colitis linfocítica y fluctúa entre 9 y 27%. La enfermedad celiaca habrá de descartarse en todos los pacientes con colitis linfocítica, en particular cuando la diarrea no responde al tratamiento estándar. El tratamiento es similar al de la colitis colagenosa, con la excepción de la dieta libre de gluten para los pacientes que tienen enfermedad celiaca.

La colitis derivativa es un proceso inflamatorio que se origina en segmentos de intestino grueso que son excluidos de la circulación fecal. Suele ocurrir en pacientes con ileostomía o colostomía cuando se ha creado una fistula mucosa o una bolsa de Hartmann. Clínicamente los pacientes presentan secreción de moco o sangre por el recto. En la endoscopia se pueden observar eritema, granulación, friabilidad y, en los casos más graves, ulceraciones. La histología muestra zonas de inflamación activa con focos de criptitis y abscesos de las criptas. La estructura de las criptas es normal y esto es la diferencia de la UC. Puede ser imposible distinguirla de la CD. A veces resultan útiles las enemas de ácidos grasos de cadena corta, aunque el tratamiento definitivo es la reanastomosis quirúrgica.

## MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Hasta un tercio de los pacientes con enteropatías inflamatorias tienen por lo menos una manifestación extraintestinal.

## DERMATOLÓGICAS

El eritema nudoso (EN) ocurre hasta en 15% de los pacientes con CD y en 10% de los pacientes con UC. Las crisis suelen corresponder con la actividad intestinal; las lesiones cutáneas se desarrollan una vez que han aparecido los síntomas intestinales, y con frecuencia el paciente presenta además artritis periférica. Las lesiones del EN son nódulos rojos, calientes y tensos, que miden de 1 a 5 cm de diámetro y aparecen en la cara anterior de las extremidades

inferiores, los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los brazos. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

La pioderma gangrenosa (PG) se observa en 1 a 12% de los pacientes con UC y es menos frecuente en la enfermedad de Crohn. Aunque suele ocurrir después de que se ha establecido el diagnóstico de la IBD, puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas intestinales, tiene un curso independiente de la enfermedad intestinal, responde mal a la colectomía e incluso puede desarrollarse años después de la proctocolectomía. Por lo común se asocia a enfermedad grave. Las lesiones suelen aparecer en la cara dorsal de los pies y las piernas, aunque también pueden surgir en brazos, tórax, estoma o incluso cara. La PG empieza como una pústula que se extiende de manera concéntrica para socavar rápidamente la piel sana. Entonces las lesiones se ulceran, con bordes violáceos rodeados de un anillo de eritema. Centralmente contienen tejido necrótico con sangre y exudado. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y crecer hasta alcanzar los 30 cm. A veces es muy difícil tratar tales lesiones, y obligan a utilizar antibióticos y glucocorticoides por vía intravenosa, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina intravenosa o infliximab.

Otras manifestaciones dermatológicas comprenden la pioderma vegetans que aparece en áreas intertriginosas, la pioestomatitis vegetans que afecta las membranas mucosas, el síndrome de Sweet, la dermatosis neutrófila y CD metastásica, un trastorno raro que se caracteriza por la formación de granulomas cutáneos. La psoriasis afecta de 5 a 10% de los pacientes con IBD y no tiene relación con la actividad intestinal. Las manchas cutáneas perianales se encuentran en 75 a 80% de los pacientes con CD, en especial cuando hay afección del colon. Las lesiones de la mucosa bucal son frecuentes en los pacientes con CD y raras en los que padecen UC, y consisten en estomatitis aftosa y lesiones en "empedrado" de la mucosa bucal.

#### REUMATOLÓGICAS

Las artritis periféricas se presentan en 15 a 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, más a menudo con la enfermedad de Crohn, y empeoran con las exacerbaciones de la actividad intestinal. Son asimétricas, poliarticulares y migratorias, y afectan con mayor frecuencia las articulaciones grandes y las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento se dirige a reducir la inflamación intestinal. En la UC grave, la colectomía con frecuencia cura la artritis.

La espondilitis anquilosante (*ankylosingspondylitis*, AS) ocurre en 10% de los pacientes con IBD y es más frecuente en la CD que en la UC. Alrededor de dos tercios de los pacientes con IBD tienen una prueba de AS positiva para el antígeno HLA-B27. La actividad de la AS no se corresponde con la del intestino, y no remite con los glucocorticoides o la colectomía. Por lo común afecta la columna y la pelvis, produciendo síntomas de dolor lumbar difuso, dolor en las nalgas y rigidez matutina. Su evolución es continua y progresiva, causando lesiones permanentes y deformidades del esqueleto. El infliximab reduce la inflamación raquídea y mejora el estado funcional y la calidad de vida.

La sacroileítes es simétrica, aparece con igual frecuencia en la UC que en la CD, es muchas veces asintomática, no se corresponde con la actividad intestinal y no necesariamente avanza a AS. Otras manifestaciones reumáticas incluyen osteoartropatía hipertrófica, osteomielitis pélvica-femoral y policondritis recidivante.

#### OCULARES

La incidencia de complicaciones oculares en la IBD es de 1 a 10%. Las más frecuentes son conjuntivitis, uveítis-iritis anterior y epiescleritis. La uveítis se asocia tanto con la colitis de la UC como con la de la CD, puede ocurrir durante períodos de remisión y en ocasiones se produce después de la resección del intestino. Los síntomas consisten en dolor ocular, fotofobia, visión borrosa y cefalea. La intervención rápida, algunas veces con glucocorticoides generalizados, es esencial para prevenir la formación de cicatrices y el deterioro de la visión. La epiescleritis es un trastorno benigno que se presenta con síntomas de quemazón ocular leve. Aparece en 3 a 4% de los pacientes con IBD, sobre todo en la colitis de Crohn, y se trata con glucocorticoides por vía tópica.

#### HEPATOBILIARIAS

La esteatosis hepática es detectable en alrededor de la mitad de las biopsias hepáticas anormales de pacientes con CD y UC; clínicamente suele haber hepatomegalia. El hígado graso suele ser consecuencia de la combinación de una enfermedad crónica debilitante, malnutrición y tratamiento con glucocorticoides. La colelitiasis es más frecuente en la CD que en la UC, y ocurre en 10 a 35% de los pacientes con ileítes o resección ileal. La formación de cálculos biliares se debe a la malabsorción de los ácidos biliares a consecuencia del decremento de la cantidad total de sales biliares y la secreción de bilis litógena.

La colangitis esclerosante primaria (PSC) se caracteriza por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, y con fre-

cuencia desemboca en cirrosis biliar e insuficiencia hepática; de 1 a 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen PSC, mientras que de 50 a 75% de los pacientes con PSC padecen IBD. Aunque es posible que aparezca después del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, la colangitis esclerosante primaria se puede detectar antes o incluso años después de la proctocolectomía. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico; cuando éstos aparecen consisten en fatiga, ictericia, dolor abdominal, fiebre, anorexia y malestar general. La prueba diagnóstica de referencia tradicional es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP), pero la colangiopancreatografía mediante resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) también es sensible y específica. La MRCP es un estudio diagnóstico inicial razonable en los niños y permite visualizar irregularidades, estenosis multifocales y dilataciones en todos los niveles del árbol biliar. En los pacientes con PSC, tanto la ERCP como la MRCP demuestran múltiples estenosis en las vías biliares que alternan con segmentos relativamente normales.

El ácido ursodesoxicólico (ursodiol) reduce las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y aminotransferasa, pero la mejoría histológica ha sido limitada. Dosis elevadas (25 a 30 mg/kg por día) pueden disminuir el riesgo de displasia colorrectal y cáncer con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria. La aplicación endoscópica de una endoprótesis confiere un efecto paliativo en la colestasis consecutiva a obstrucción de las vías biliares. Los pacientes con afección sintomática presentan cirrosis e insuficiencia hepática en un lapso de cinco a 10 años y tarde o temprano requieren trasplante hepático. Diez por ciento de los enfermos con colangitis esclerosante primaria presentan colangiocarcinoma y en ellos no es posible el trasplante. Los individuos con IBD y PSC corren mayor riesgo de sufrir cáncer de colon y habrán de someterse a detección sistemática cada año mediante colonoscopia y biopsia. La pericolangitis es un subgrupo de colangitis esclerosante primaria que se encuentra en casi 30% de los pacientes con enteropatías inflamatorias, está circunscrita a las vías biliares pequeñas y por lo general es benigna.

#### UROLÓGICAS

Las complicaciones genitourinarias más frecuentes son cálculos, obstrucción uretral y fístulas. La máxima frecuencia de nefrolitiasis (10 a 20%) se da en pacientes con CD después de la resección del intestino delgado. Los cálculos de oxalato calcico se forman como consecuencia de la hiperoxaluria, debida al incremento de la absorción de oxalato de la dieta. En condiciones normales, el calcio de la dieta se combina con el oxalato intraluminal para formar sales insolubles de oxalato calcico, que se eliminan por las heces. Sin embargo, en los pacientes con disfunción del ileon los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio y dejan libre el oxalato. Éste pasa al colon, donde se absorbe con facilidad, especialmente cuando hay una inflamación de la mucosa.

#### OSTEOPATÍAS METABÓLICAS

La baja masa ósea ocurre en 3 a 30% de los pacientes con enteropatías inflamatorias. El riesgo aumenta con glucocorticoides, ciclosporina, metotrexato y nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN). La absorción deficiente y la inflamación mediadas por IL-1, IL-6 y TNF también contribuyen a una baja densidad ósea. Se ha observado un incremento en la incidencia de fracturas de cadera, columna vertebral, muñeca y costillas: 36% en la enfermedad de Crohn y 45% en la colitis ulcerosa. El riesgo absoluto de una fractura osteoporótica es de casi 1% por persona por año. Las tasas de fractura, sobre todo en la columna y la cadera, fueron máximas en los ancianos (mayores de 60 años de edad). En un estudio se advirtió un índice de probabilidades de fracturas vertebrales de 1.72 y de fracturas de cadera de 1.59. La gravedad de la enfermedad predijo el riesgo de una fractura. Sólo 13% de los pacientes con enteropatías inflamatorias que han sufrido una fractura reciben algún tipo de tratamiento para la misma. Hasta 20% de la masa ósea puede perderse por año con el empleo crónico de glucocorticoides. El efecto depende de la dosificación. El budesónido también suprime el eje hipofisario-suprarrenal y por tanto conlleva el riesgo de ocasionar osteoporosis.

La osteonecrosis se caracteriza por muerte de osteocitos y adipocitos y finalmente colapso óseo. El dolor es exacerbado por el movimiento y el edema de las articulaciones. Afecta las caderas con más frecuencia que las rodillas y hombros, y en una serie, 4.3% de los pacientes presentaron osteonecrosis al cabo de seis meses de comenzar con glucocorticoides. El diagnóstico se establece mediante gammagrafía ósea o resonancia magnética nuclear, y el tratamiento consiste en controlar el dolor, descomprimir la médula y realizar una artroplastia.

#### TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

Los pacientes con enteropatías inflamatorias tienen un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial aun cuando la enfermedad no se encuentre activa. Los

factores que intervienen en el estado de hipercoagulabilidad han incluido anomalías en la interacción de las plaquetas y el endotelio, hiperhomocisteinemia, alteraciones en la cascada de la coagulación, alteraciones en la fibrinólisis, afección de microvesículas portadoras del factor de los tejidos, alteraciones en el sistema de coagulación normal por los autoanticuerpos, así como una predisposición genética. Asimismo, se ha observado una gama de vasculitis que afecta a vasos sanguíneos pequeños, medianos y de gran calibre.

## OTROS TRASTORNOS

Las manifestaciones cardiopulmonares más frecuentes son endocarditis, miocarditis, pleuropericarditis y enfermedad pulmonar intersticial. En pacientes con IBD de larga evolución puede ocurrir amiloidosis secundaria o reactiva, especialmente en la enfermedad de Crohn. El material amiloide se deposita de manera generalizada y puede producir diarrea, estreñimiento e insuficiencia renal. Ésta se trata con éxito con colquicina. La pancreatitis es una manifestación extraintestinal rara de la IBD y se debe a fistulas duodenales, enfermedad de Crohn de localización ampollar, cálculos biliares, PSC, fármacos (como 6-mercaptopurina o azatioprina o, muy raras veces, agentes del tipo del 5-ASA), pancreatitis autoinmunitaria y enfermedad de Crohn primaria del páncreas.

## E9 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**FÁRMACOS 5-ASA.** La clave del tratamiento de la colitis por UC y CD leve a moderada son la sulfasalazina y los demás fármacos 5-ASA. Los agentes mencionados son eficaces para inducir la remisión en UC y CD y para conservarla en UC; no se ha dilucidado si son útiles para conservar la remisión en enfermedad de Crohn.

La sulfasalazina fue desarrollada originalmente como tratamiento antibacteriano (sulfapiridina) y antiinflamatorio (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA) de los tejidos conjuntivos de las articulaciones y la mucosa del colon. Su estructura molecular proporciona un adecuado acceso al colon permitiendo que la molécula intacta pase a través del intestino delgado después de sufrir tan sólo una absorción parcial, y que sea escindida en el colon por las azorreductasas bacterianas que rompen el puente azo que une las porciones sulfa y 5-ASA. La sulfasalazina es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la colitis e ileocolitis leve a moderada de la UC y la CD, aunque su elevada tasa de efectos secundarios limita su empleo. Si bien es más eficaz en dosis más altas, con 6 a 8 g/día hasta 30% de los pacientes experimentan reacciones alérgicas o efectos secundarios intolerables, como cefalea, anorexia, náusea y vómito, que son atribuibles a la porción sulfapiridínica. Las reacciones de hipersensibilidad, independientemente de las concentraciones de sulfapiridina, consisten en exantema, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis, empeoramiento de la colitis y alteraciones reversibles de los espermatozoides. La sulfasalazina puede alterar también la absorción de folato, por lo que es necesario administrar suplementos de ácido fólico durante el tratamiento.

Los preparados más modernos de aminosalicilato sin sulfamidas aportan mayores cantidades del componente farmacológicamente activo de la sulfasalazina (5-ASA, mesalamina) al lugar de actividad de la enfermedad intestinal, limitando la toxicidad general. El receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*, PPAR- $\gamma$ ) puede mediar la acción terapéutica del 5-ASA al regular NF-KB. Entre los preparados de aminosalicilato sin sulfamidas se incluyen los transportadores alternativos unidos a azo, los dímeros de 5-ASA, los comprimidos dependientes del pH y las preparaciones de liberación continua. Todos tienen la misma eficacia que la sulfasalazina cuando se utilizan en concentraciones equimolares. La olsalazina está compuesta por dos radicales 5-ASA unidos por un puente azo, que es escindido por reducción bacteriana en el colon y libera las dos moléculas 5-ASA. Su eficacia es similar a la de la sulfasalazina para el tratamiento de la CD y la UC, aunque hasta 17% de los pacientes experimentan diarrea no sanguinolenta por el incremento de la secreción de líquido en el intestino delgado. La balsalazida contiene un puente azo que une la mesalamina a la molécula transportadora 4-aminobenzoil-p-alanina; se activa en el colon. El claversal es una forma de 5-ASA con cubierta entérica que consiste en mesalamina rodeada de un polímero de resina de base acrílica y una cubierta de celulosa que libera la mesalamina a un pH >6, nivel que está presente a partir de la mitad del yeyuno hasta el colon distal.

El asacol es también una forma con cubierta entérica de mesalamina, aunque tiene un perfil de liberación ligeramente diferente, ya que el 5-ASA se libera a pH >7. La disgregación de Asacol es variable; la rotura completa del comprimido ocurre en muchas partes diferentes del intestino, desde el delgado hasta el ángulo esplénico, presenta

CUADRO 289-6 PREPARADOS ORALES DE 5-ASA

Preparados	Formulación	Liberación	Dosificación por día
<b>Con azo de enlace</b>			
Sulfasalazina (500 mg) (Azulfadine)	Sulfapiridina-5-ASA	Colon	3-6 g (agudo) 2-4 g (mantenimiento)
Olsalazina (250 mg) (Dipentum)	5-ASA-5-ASA	Colon	1-3 g
Balsalazida (750 mg) (Colazal)	Aminobenzoil-alanina-5-ASA	Colon	6.75-9 g
<b>De liberación retardada</b>			
Mesalamina (400,800 mg) (Asacol)	Eudragit S (pH 7)	ileon distal-colon	2.4-4.8 g (agudo) 1.6-4.8 g (mantenimiento)
Claversal/Mesasal/Salofalk (250, 500 mg)	Eudragit L (pH 6)	ileon-colon	1.5-3 g (agudo) 1.5-3 g (mantenimiento)
<b>De liberación persistente</b>			
Mesalamina (250,500,1 000 mg) (Pentasa)	Microgránulos de etilcelulosa	Estómago-colon	2-4 g (agudo) 1.5-4 g (mantenimiento)
<b>De liberación prolongada</b>			
Mesalamina (1.2 g) (bajo revisión por la FDA)	Mesalamina MMX (SPD476)	(leon-colon	2.4-4.8 (agudo) 2.4-4.8 (mantenimiento)

mayor permanencia gástrica cuando se toma con una comida. Se utiliza Asacol para desencadenar y mantener la remisión en la colitis ulcerosa y para lograr la remisión en la ileítis, la ileocolitis y la colitis de la enfermedad de Crohn, pero los metaanálisis no han demostrado que los medicamentos que contienen 5-ASA sean superiores al placebo para mantener la remisión en la enfermedad de Crohn. En el cuadro 289-6 se muestran las dosis adecuadas de Asacol y de los compuestos 5-ASA. Entre 50 y 75% de los pacientes con UC y CD leve a moderada mejoran cuando se tratan con 2 g/día de 5-ASA; la respuesta a la dosis se mantiene hasta al menos los 4.8 g/día. Las dosis de 1.5 a 4 g/día mantienen la remisión en 50 a 75% de los pacientes con colitis ulcerosa.

La pentasa es otra formulación de mesalamina que utiliza una cubierta de etilcelulosa para permitir la absorción de agua en los pequeños lechos que contienen la mesalamina. El agua disuelve el 5-ASA, que entonces se difunde fuera del lecho hacia la luz. La desintegración de la cápsula se produce en el estómago. Entonces las microesferas se dispersan por todo el tubo intestinal desde el intestino delgado hasta el colon distal tanto en ayunas como con alimento. Los estudios comparativos con Pentasa y Asacol en la CD activa demostraron mejoría clínica o remisión en 40 a 60% de los enfermos. Los agentes de 5-ASA pueden ser eficaces en la profilaxis posoperatoria de la enfermedad de Crohn.

Las enemas tópicas de mesalamina son eficaces en la UC y la CD distales leves a moderadas. Se obtiene respuesta clínica en 80% de los pacientes con UC que presentan colitis distal hasta el ángulo esplénico. El tratamiento combinado con mesalamina tanto en forma oral como enema es más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos por separado tanto en la colitis ulcerosa distal como en la difusa. Los supositorios de mesalamina son eficaces para tratar la proctitis.

**GLUCOCORTICOIDEOS.** La mayoría de los pacientes con UC moderada a grave se beneficia de la administración de glucocorticoides por vía oral o parenteral. La prednisona se inicia habitualmente en dosis de 40 a 60 mg/día para la UC activa que no responde al tratamiento con 5-ASA. Por vía parenteral se puede administrar hidrocortisona intravenosa en dosis de 300 mg/día o metilprednisolona, 40 a 60 mg/día. Ocasionalmente se prefiere utilizar corticotropina (ACTH) en los pacientes que no han recibido glucocorticoides, a pesar del riesgo de hemorragia suprarrenal. La ACTH tiene eficacia equivalente a la hidrocortisona por vía intravenosa en los pacientes con CD, tanto si han recibido previamente glucocorticoides como si no ha sido así.

Los glucocorticoides de aplicación tópica también son útiles para la colitis distal, y pueden servir como tratamiento coadyuvante en los pacientes con afección rectal además de enfermedad más proximal. Las enemas o espumas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de sostén. Estos glucocorticoides se absorben en grado significativo por el recto y pueden provocar supresión suprarrenal si se administran por tiempo prolongado. El tratamiento tópico con 5-ASA es más eficaz que el tratamiento tópico con esteroides en la colitis ulcerosa distal.

Los glucocorticoides son también eficaces para el tratamiento de la CD moderada a grave, e inducen una tasa de remisión de 60 a 70%, en comparación con 30% del placebo. Los efectos diseminados de las presentaciones corrientes de glucocorticoides obligaron a elaborar preparados más potentes que se absorben en menor grado y que

tienen un metabolismo más intenso de primer paso. Los estudios con budesónido de liberación ileal controlada han tenido resultados casi iguales a los que se logran con la prednisona en casos de CD ileocólica, con menores efectos corticoideos adversos. El budesónido se utiliza durante dos a tres meses en dosis de 9 mg/día que se disminuyen lentamente. El budesónido en dosis de 6 mg/día es eficaz para disminuir las tasas de recidiva a los tres a seis meses pero no a los 12 meses en pacientes con enfermedad de Crohn con una remisión lograda con medicamentos.

Los glucocorticoides no son eficaces en el tratamiento de sostén de la UC ni de la CD. Una vez que se ha inducido la remisión clínica se deben retirar de manera gradual según la actividad clínica, normalmente a un ritmo no superior a 5 mg/semana. Por lo común se pueden reducir hasta los 20 mg/día en cuatro o cinco semanas, aunque a veces se requieren varios meses para interrumpirlos totalmente. Los efectos secundarios son numerosos, como retención de líquidos, estrías abdominales, redistribución de grasa, hiperglucemia, cataratas subcapsulares, osteonecrosis, miopatías, trastornos emocionales y síntomas de supresión. La mayor parte de estos efectos secundarios, aparte de la osteonecrosis, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento.

**ANTIBIÓTICOS.** Los antibióticos no son útiles en el tratamiento de la UC activa o quiescente. Sin embargo, la inflamación de la bolsa ileal, que aparece en un tercio de los pacientes con UC después de la colectomía y de la anastomosis con la bolsa mencionada, suele responder al tratamiento con metronidazol o ciprofloxacina.

El metronidazol es eficaz en la CD activa inflamatoria, fistulosa y perianal, y puede evitar las recaídas después de la resección ileal. La dosis más eficaz es de 15 a 20 mg/kg/día divididos en tres dosis; normalmente se puede mantener por varios meses. Los efectos secundarios más comunes son náusea, sabor metálico y reacciones de tipo disulfiram. Es posible que ocurra neuropatía periférica con la administración prolongada (varios meses), y en raras ocasiones se vuelve permanente a pesar de interrumpir el tratamiento. La ciprofloxacina (500 mg/12 h) también es útil en el tratamiento de la CD inflamatoria, perianal y fistulosa. Estos dos antibióticos deben utilizarse como fármacos de segunda línea en la CD activa después de los fármacos con 5-ASA, y como primera línea en la CD perianal y fistulosa. La rifaximina tiene actividad modesta en la enfermedad de Crohn.

**AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA.** La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de purinas utilizados comúnmente para el tratamiento de la IBD dependiente de glucocorticoides. La azatioprina se absorbe con rapidez y se convierte en 6-MP, que entonces es metabolizada al producto final activo, el ácido tioguanínico, un inhibidor de la síntesis de ribonucleótidos de purina y de la proliferación celular. Estos fármacos también inhiben la respuesta inmunitaria. La eficacia del tratamiento se observa a las tres a cuatro semanas. Su cumplimiento puede vigilarse midiendo los valores de 6-tioguanina y 6-metil-mercaptopurina, un producto final del metabolismo de la 6-MP. La azatioprina (2 a 3 mg/kg/día) o la 6-MP (1 a 1.5 mg/kg/día) se han utilizado con éxito en lugar de los glucocorticoides hasta en dos tercios de los pacientes con UC y CD en los que no había sido posible suprimir los esteroides. Existe entusiasmo por el uso de estos fármacos inmunorreguladores en el tratamiento de sostén tanto de la UC como de la CD, y para tratar la enfermedad perianal activa y las fistulas en la CD. Además, 6-MP o azatioprina pueden ser eficaces en la profilaxis posoperatoria de la enfermedad de Crohn.

Aunque la azatioprina y la 6-MP suelen tolerarse bien, en 3 o 4% de los pacientes ocurre pancreatitis; normalmente se presenta en las primeras semanas del tratamiento, y es casi siempre reversible cuando se interrumpe el fármaco. Otros efectos secundarios son náusea, fiebre, exantema y hepatitis. La supresión de la médula ósea (en especial la leucopenia) es dependiente de la dosis, y con frecuencia tardía, por lo que es necesario vigilar con regularidad el hemograma. Además, uno de cada 300 individuos carece de la metiltransferasa de tiopurina, la enzima controladora del metabolismo del fármaco; otro 11% de la población es heterocigoto, con actividad intermedia de la enzima. Ambas poblaciones tienen mayor riesgo de toxicosis a causa de la acumulación de los metabolitos de la tioguanina. Aunque puede realizarse seguimiento de las concentraciones de 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina para determinar la dosificación correcta del medicamento y disminuir la toxicidad, la dosificación basada en el peso es una alternativa aceptable. Las biometrías hemáticas completas y las pruebas de funcionamiento hepático habrán de vigilarse con frecuencia sea cual sea el plan de dosificación. Los pacientes con enteropatías inflamatorias tratados con azatioprina/6-MP tienen un riesgo cuatro tantos mayor de presentar linfoma. Este aumento en el riesgo podría deberse a los medicamentos, la enfermedad subyacente, o a ambas cosas a la vez.

**METOTREXATO.** El metotrexato (MTX) inhibe la reductasa de dihidrofolato, lo que provoca una alteración de la síntesis del DNA. Otras propiedades antiinflamatorias pueden estar relacionadas con el decremento de la producción de IL-1. El MTX intramuscular o subcutáneo (25 mg/semana) es eficaz para inducir la remisión y reducir la dosis de glucocorticoides; una dosis de 15 mg/semana es eficaz como tratamiento de sostén en la CD activa. Los posibles efectos tóxicos de este fármaco son leucopenia y fibrosis hepática, por lo que periódicamente hay que hacer hemogramas de control y vigilar las enzimas hepáticas. El cometido de la biopsia hepática en los pacientes tratados a largo

plazo con MTX no está claro. La neumonitis por hipersensibilidad es una complicación rara aunque grave del tratamiento.

**CICLOSPORINA.** La ciclosporina (CSA) es un péptido lipofílico con un efecto inhibidor sobre los sistemas inmunitarios celular y humorales. La ciclosporina bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T cooperadores. La ciclosporina se une a la ciclofilina, y este complejo inhibe a la calcineurina, una enzima fosfatasa citoplasmática que interviene en la activación de los linfocitos T. La ciclosporina también inhibe en forma indirecta el funcionamiento de linfocito B al bloquear los linfocitos T cooperadores. Comienza a surtir efecto con más rapidez que la 6-MP y que la azatioprina.

La CSA es más eficaz administrada en dosis de 2 a 4 mg/kg/día IV en la UC grave resistente a los glucocorticoides por vía intravenosa, con una tasa de respuesta de 82%. Puede constituir una alternativa a la colectomía. El tratamiento a largo plazo con CSA por vía oral no es tan impresionante, aunque si el enfermo empezó el tratamiento con 6-MP o azatioprina en el momento de ser dado de alta del hospital, es posible mantener la remisión. La CSA por vía intravenosa es eficaz en 80% de los pacientes con fistulas rebeldes, aunque es necesario utilizar 6-MP o azatioprina para mantener la remisión. La CSA en monoterapia oral tan sólo resulta eficaz en las dosis más altas (7.5 mg/kg/día) para la enfermedad activa, y no es útil para mantener la remisión sin 6-MP ni azatioprina. Para la dosis de 2 mg/kg, las concentraciones se determinan mediante radioinmunoanálisis monoclonal o mediante el análisis de cromatografía líquida de gran rendimiento habrá de mantenerse entre 150 y 350 ng/mlilitro.

La CSA puede producir efectos tóxicos importantes y es necesario vigilar con frecuencia la función renal. Los efectos secundarios más comunes son hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis, parestesias, temblores, cefaleas y alteraciones de los electrólitos. El incremento de la creatinina obliga a reducir la dosis o suspender el fármaco. Otra posible complicación del tratamiento son las convulsiones, especialmente si los valores séricos de colesterol son inferiores a 3.1 mmol/L (<120 mg/100 ml). Se han descrito infecciones oportunistas, especialmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, con el tratamiento inmunosupresor combinado; por este motivo es necesario administrar profilaxis.

**TACROLIMUS.** El tacrolimus es un antibiótico macrólido con propiedades inmnomoduladoras similares a las de la ciclosporina. Es 100 veces más potente que esta última y no depende de la bilis o de la integridad de la mucosa para absorberse. Estas propiedades farmacológicas hacen que el tacrolimus tenga una absorción oral satisfactoria pese a la afección de la parte proximal del intestino delgado por enfermedad de Crohn. Ha mostrado eficacia en niños con enteropatía inflamatoria resistente y en adultos con afección difusa del intestino delgado. También es eficaz en adultos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn dependientes o resistentes a esteroides, lo mismo que en la enfermedad de Crohn fistulizante resistente al tratamiento.

**ANTICUERPOS ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL.** El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina inflamatoria esencial y mediadora de la inflamación intestinal. La expresión de TNF está elevada en la IBD. El infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico de ser humano y ratón contra el TNF que es extraordinariamente eficaz en la CD. Bloquea el TNF en el suero y en la superficie de las células, y probablemente lisa los macrófagos y las células T que lo producen mediante fijación del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpo. El 65% de los pacientes con CD activa resistente a glucocorticoides, 6-MP o 5-ASA responderán al infliximab por vía intravenosa (5 mg/kg); un tercio obtendrá una remisión completa. De los enfermos que presentan respuesta inicial, 40% conservarán la remisión cuando menos por un año con la administración repetida de infliximab por venoclisis cada ocho semanas.

El infliximab también es eficaz en sujetos con CD que tienen fistulas perianales y enterocutáneas de tratamiento difícil, con un índice de respuesta de 68% (disminución a la mitad del material drenado por la fistula) e índice de remisión completa de 50%. En muchos pacientes suele requerirse una nueva venoclisis cada ocho semanas para conservar los beneficios terapéuticos.

La aparición de anticuerpos contra infliximab (*antibodies to infliximab*, ATI) se acompaña de un mayor peligro de reacciones a la venoclisis y una menor respuesta al tratamiento. Existe una mayor posibilidad de que surjan ATI en individuos que reciben las venoclisis según las necesidades o en forma episódica, en vez de periódicamente (cada ocho semanas). Cuando se utiliza infliximab en forma episódica para las exacerbaciones, los pacientes deben utilizar inmunosupresión concomitante con AZA, 6-MP o metotrexato en dosis terapéuticas para disminuir las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad de los anticuerpos químicos. Asimismo, la profilaxis con hidrocortisona antes de cada infusión de infliximab también disminuirá la formación de anticuerpos a infliximab. Los anticuerpos a infliximab generalmente son la causa cuando la calidad de la respuesta o la duración de la misma a la infusión de infliximab disminuyen. El incrementar la dosificación a 10 mg/kg restablece la eficacia del medicamento.

En los ensayos sobre la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) se diagnosticaron seis linfomas en 4 148 años-paciente de seguimiento por contraposición contra ninguno para 691 años-paciente con placebo. Todos los linfomas

se presentaron en enfermos tratados con inmunosupresión concomitante. Otros problemas que conlleva el infliximab son las reacciones agudas a la infusión, la enfermedad grave por el suero y el mayor riesgo de infecciones, en particular la reactivación de la tuberculosis latente. Raras veces el infliximab se ha relacionado con neuritis óptica, convulsiones, inicio reciente o exacerbaciones de síntomas clínicos y datos radiográficos de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre los que se incluyen esclerosis múltiple. Puede exacerbar los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase funcional III/IV de la New York Heart Association.

Está demostrada la eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa. En dos ensayos extensos aleatorizados, comparados con placebo, 37 a 49% de los pacientes respondieron a infliximab y 22 y 20% de los enfermos pudieron mantener la remisión después de 30 y 54 semanas, respectivamente. Los enfermos recibieron infliximab en las semanas cero, dos y seis y luego cada ocho semanas, hasta el término del estudio.

**Tratamientos nutricionales.** Los antígenos de la dieta pueden estimular la respuesta inmunitaria de la mucosa. Los pacientes con CD activa responden al reposo intestinal, al igual que a la nutrición enteral o parenteral total (TPN). El reposo intestinal y la TPN son tan eficaces como los glucocorticoides para inducir la remisión de una CD activa, pero no son útiles como tratamiento de sostén. La nutrición enteral en forma de preparados elementales o basados en péptidos también es tan eficaz como los glucocorticoides o la TPN, aunque estas dietas no tienen buen sabor. Las dietas enterales proporcionan al intestino delgado los nutrientes vitales para el crecimiento celular y no tienen las complicaciones de la TPN. En contraste con la enfermedad de Crohn, la intervención en la dieta no disminuye la inflamación en la colitis ulcerosa. El tratamiento médico estándar de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn se muestra en la figura 289-9.

**NUEVOS AGENTES INMUNOSUPRESORES.** Se ha demostrado que la talidomida inhibe la producción de TNF por los monocitos y otras células. La talidomida es eficaz en la enfermedad de Crohn rebelde a los glucocorticoides y la fistulosa, pero se requieren estudios comparativos aleatorizados.

El adalimumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano recombinante que contiene sólo secuencias de péptido humano y que se inyecta por vía subcutánea; se une al TNF- $\alpha$  y neutraliza su función al bloquear la interacción entre el TNF y su receptor en la superficie celular. Por tanto, al parecer su mecanismo de acción es similar al del infliximab, pero es menor su immunogenicidad. El adalimumab está recién aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Ha demostrado perspectivas favorables en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en diversos estudios y es útil en pacientes alérgicos al infliximab.

El Certolizumab Pegol es una forma pegilada de anticuerpo anti-TNF que se administra por vía subcutánea una vez al mes; aplicado por vía SC fue eficaz para desencadenar una respuesta clínica en pacientes con enfermedad de Crohn con inflamación activa.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** Colitis ulcerosa. Casi la mitad de los pacientes con UC crónica extensa tendrán que ser sometidos a tratamiento quirúrgico en los primeros 10 años de la enfermedad. Las indicaciones de la cirugía se enumeran en el cuadro 289-7. La morbilidad es de alrededor de 20% en la cirugía programada, 30% en la urgente y 40% en la proctocolectomía de urgencia. Los riesgos son principalmente hemorragias, contaminación y sepsis y lesiones nerviosas. En la IAPAC la cirugía es el tratamiento de elección.

Dado que la UC es una enfermedad de la mucosa, es posible disechar la del recto y extraerla hasta la línea dentada del ano o 2 cm en sentido proximal a éste. El ileon se preparam dentro de una bolsa que sirve como neorrecto. Entonces se sutura circumferencialmente la bolsa ileal al ano de manera terminoterminal. Si se realiza con cuidado,

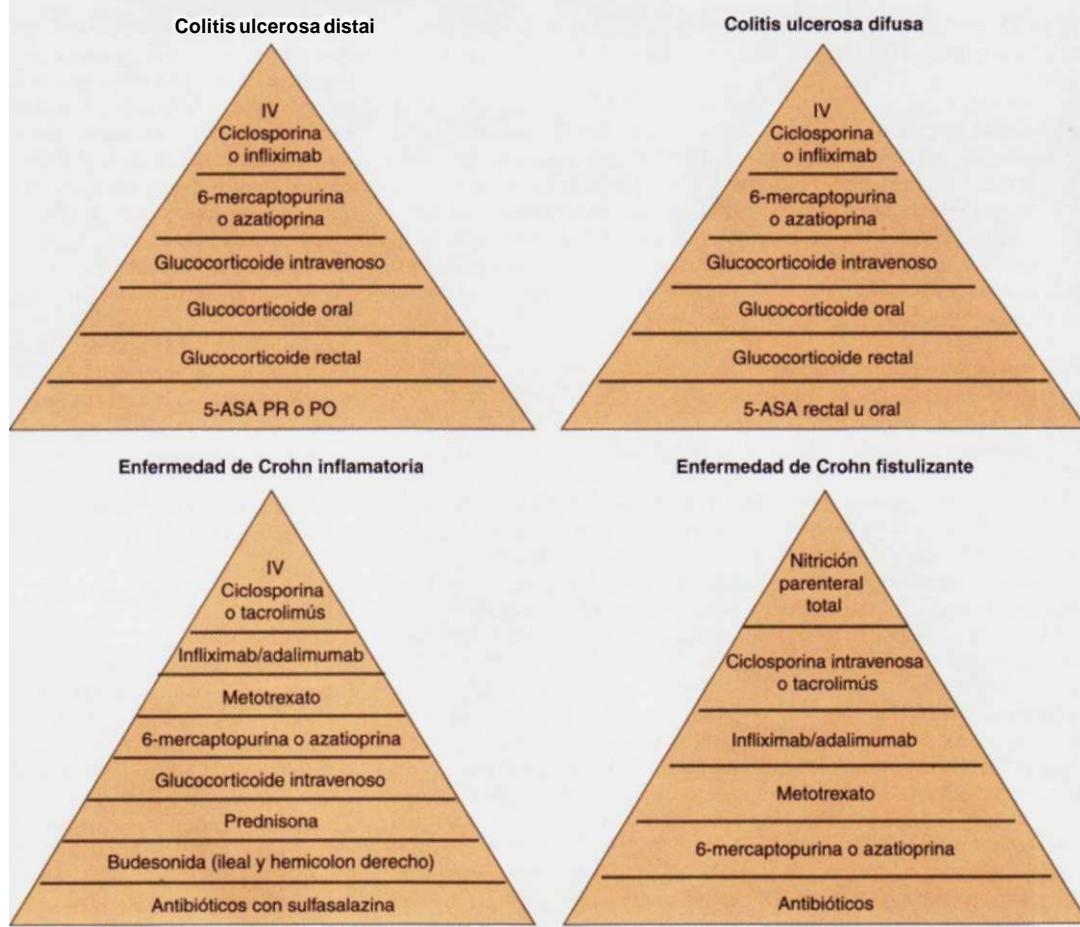


FIGURA. 289-9. Tratamiento médico de las enteropatías inflamatorias.

esta intervención conserva el esfínter anal y mantiene la continencia. La morbilidad operatoria global es de 10% y la principal complicación es la obstrucción intestinal. En 5 a 10% de los pacientes la técnica falla, haciendo necesaria una ileostomía permanente. Por lo común se deja alguna pequeña porción de mucosa rectal inflamada, por lo que es necesaria la vigilancia endoscópica. En raras ocasiones se ha producido una displasia primaria de la mucosa ileal de la bolsa.

Los pacientes en los que se realiza esta intervención suelen hacer de seis a ocho deposiciones diarias. Sin embargo, utilizando índices de calidad de vida validados, refieren mejor rendimiento en los deportes y en la actividad sexual que aquellos a los que se practica la ileostomía. La complicación tardía más frecuente de esta operación es la bolsitis, que ocurre en alrededor de un tercio de los pacientes con UC. Este síndrome consiste en incremento de la frecuencia de deposiciones, diarreas acuosas, retortijones, tenesmo, goteo nocturno de heces, artralgias, mialgias y fiebre. Por medio de los resultados de las biopsias de sacabocado se puede diferenciar entre la inflamación verdadera de la bolsa ileal y CD primaria. Por lo común la inflamación reacciona a los antibióticos, pero en 3 a 5% de los pacientes es rebelde al tratamiento y obliga a "desmantelar" la bolsa artificial. Un preparado probiótico

#### CUADRO 289-7 | INDICACIONES DE LA CIRUGÍA

##### Colitis ulcerosa

- Enfermedad intratable
- Enfermedad fulminante
- Megacolon tóxico
- Perforación de colon
- Hemorragia cólica masiva
- Enfermedad extracólica
- Obstrucción del colon
- Profilaxis de cáncer de colon
- Displasia o cáncer de colon

##### Enfermedad de Crohn

- De intestino delgado
  - Estenosis y obstrucción que no responden al tratamiento médico
  - Hemorragia masiva
  - Fistula resistente
  - Absceso
- De colon y recto
  - Enfermedad intratable
  - Enfermedad fulminante
  - Enfermedad perianal que no responde al tratamiento médico
  - Fistula resistente
  - Obstrucción del colon
  - Profilaxis del cáncer
  - Displasia o cáncer de colon

muy concentrado con cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres cepas de *Bifidobacterium* y una cepa de *Streptococcus salivarius* previene el inicio de la bolsitis cuando se toma diariamente.

**Enfermedad de Crohn.** La mayoría de los pacientes con CD precisan al menos una intervención quirúrgica durante su vida. La necesidad de la cirugía está relacionada con la duración de la enfermedad y el lugar afectado. Los pacientes con enfermedad en el intestino delgado tienen 80% de probabilidades de precisar intervención quirúrgica. En los que sólo tienen colitis el riesgo es de 50%. El tratamiento quirúrgico es una opción sólo cuando la farmacoterapia ha fracasado o las complicaciones obligan a su aplicación. En el cuadro 289-7 se muestran las indicaciones para el tratamiento quirúrgico.

**Enfermedad del intestino delgado.** Dado que la CD es crónica y recurrente, sin una curación quirúrgica clara, se debe resecar la menor cantidad posible de intestino delgado. Las alternativas quirúrgicas actuales del tratamiento de la CD obstructiva son la resección local del segmento afectado y la estenoplastia. La resección quirúrgica del segmento enfermo es la técnica que se aplica con mayor frecuencia, y en gran parte de los casos es posible realizar una anastomosis primaria para restituir la continuidad. Si se ha resecado ya una buena parte del intestino delgado y las estenosis son cortas, con zonas intermedias de mucosa normal, se debe realizar una estenoplastia para evitar un intestino de longitud funcionalmente insuficiente. El área estenosada se incide en sentido longitudinal y la incisión se sutura de manera transversal, ensanchando así la zona estenótica. Las complicaciones de esta técnica son ileo prolongado, hemorragias, fistulas, abscesos, goteo y reestenosis.

**Enfermedad colorectal.** Un gran porcentaje de pacientes con CD del colon precisan cirugía por enfermedad intratable, fulminante o anorrectal. Se dispone de diversas alternativas quirúrgicas, que oscilan entre una ileostomía temporal y la resección de los segmentos enfermos del colon, o incluso de todo el colon y el recto. En los pacientes con afección segmentaria es posible realizar resecciones cólicas segmentarias con anastomosis terminoterminales. En 20 a 25% de los pacientes que presentan una colitis extensa, el recto está suficientemente respetado para poder conservarlo. La mayoría de los cirujanos consideran que la bolsa ileal con anastomosis anal está contraindicada en la CD a causa de la elevada incidencia del fracaso de la bolsa. Una colostomía derivativa puede facilitar la cicatrización de una enfermedad perianal grave o de las fistulas rectovaginales, aunque la enfermedad casi siempre reaparece con la reanastomosis. Con frecuencia en estos pacientes es necesario realizar una proctocolectomía total con ileostomía.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

Las personas con las formas quiescentes de UC y CD tienen índices normales de fecundidad; en la CD las trompas de Falopio pueden mostrar cicatrices por el proceso inflamatorio, especialmente en el lado derecho, por la cercanía al fleon terminal. Además, los abscesos perirectales, perineales y rectovaginales y las fistulas pueden originar dispareunia. La infecundidad en los varones puede ser causada por la sulfasalazina, pero una vez que se interrumpe el tratamiento aquella se revierte.

En los casos leves o quiescentes de UC y CD, el pronóstico fetal es casi normal. Aumentan los índices de abortos espontáneos, óbitos fetales y defectos al intensificarse la actividad de la enfermedad pero no por acción de los fármacos. La evolución de CD y UC durante el embarazo más bien se relaciona con la actividad de la enfermedad en la fecha de la concepción. Las pacientes deben estar en fase de remisión durante seis meses antes de concebir. Casi todas las mujeres con CD pueden dar a luz por vía vaginal, pero la vía preferida del parto en aquellas con abscesos y fistulas anorrectales y perirectales puede ser la cesárea, para disminuir la posibilidad de que surjan fistulas o se extiendan a la cicatriz de episiotomía.

Sulfasalazina, mesalamina y balsalazida son seguras durante el embarazo y la lactancia, pero si se usa sulfasalazina habrá que complementar la terapia con ácido fólico. Los agentes tópicos a base de 5-ASA también son seguros en embarazo y lactancia. Por lo común los glucocorticoides son inocuos durante el embarazo y están indicados en mujeres con actividad moderada a intensa de la enfermedad. La cantidad de glucocorticoides que recibe el lactante por la leche materna es mínima. Los antibióticos más inocuos para utilizar contra la CD en el embarazo, por lapsos breves (semanas, no meses), son ampicilina y cefalosporina. El metronidazol puede usarse en el segundo o tercer trimestre. La ciprofloxacina origina lesiones de cartílago en animales inmaduros y es mejor no usarla, porque no se cuenta con datos de sus efectos en el crecimiento y el desarrollo humanos.

La 6-MP y la azatioprina plantean pocos o ningún riesgo durante el embarazo, aunque la experiencia con ellos es limitada. Si a la paciente no se le puede suprimir el tratamiento, o la enfermedad sufre una exacerbación que

hace necesario utilizar 6-MP/azatioprina durante la gestación, el tratamiento debe mantenerse con el consentimiento informado de la paciente. Sus efectos durante la lactancia son desconocidos.

Existen pocos datos sobre el empleo de la ciclosporina durante el embarazo. En un pequeño número de pacientes con IBD grave tratadas con ciclosporina por vía intravenosa durante el embarazo, 80% de las gestaciones llegaron a término sin toxicosis renal, malformaciones congénitas ni defectos del desarrollo. Sin embargo, a causa de la falta de datos, probablemente se debe evitar el empleo de la ciclosporina a menos que la única alternativa sea la cirugía. El metotrexato está contraindicado en el embarazo y la lactancia. No se ha observado con el infliximab un aumento en el riesgo de mortinatos o de abortos espontáneos.

La cirugía en la UC se debe aplicar sólo para las indicaciones de urgencia, como hemorragia grave, perforación y megacolon resistente al tratamiento médico. La colectomía total con ileostomía tiene 50 a 60% de riesgo de aborto espontáneo posoperatorio. La mortalidad fetal también es elevada en la cirugía de la CD. Las mujeres con IPAA tienen mayor frecuencia de defecaciones por la noche en el embarazo, pero esto se resuelve después del parto. Hasta en 8% de las personas con ileostomía se ha observado obstrucción o ileo adinámico transitorio de intestino delgado.

## CÁNCER EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### **COLITIS ULCEROSA**

Los pacientes con UC de larga evolución tienen mayor riesgo de presentar displasia epitelial del colon y carcinoma (fig. 289-9).

El riesgo de neoplasia en la UC crónica aumenta con la duración y extensión de la enfermedad. En los pacientes con pancolitis el riesgo de cáncer se incrementa de 0.5 a 1% por año después de los ocho a 10 años de enfermedad. El único estudio de vigilancia prospectivo comunicó una menor tasa de cáncer; 2.5% a 20 años de enfermedad, 7.6% a 30 años de la enfermedad y 10.8% a los 40 años. Las tasas de cáncer de colon son más altas que en la población general, y la vigilancia colonoscópica es la norma asistencial.

La colonoscopia anual o bianual con múltiples biopsias se recomienda en los pacientes con más de ocho a 10 años de pancolitis, o con 12 a 15 años de colitis del lado izquierdo, y se ha utilizado ampliamente para detectar y vigilar la aparición de displasia y carcinoma. Los factores de riesgo para el cáncer en la colitis ulcerosa incluyen enfermedad de duración prolongada, afección difusa, antecedente familiar de cáncer de colon, colangitis esclerosante primaria, una estenosis del colon y la detección de seudopólipos posinflamatorios en el examen colonoscópico.

### **ENFERMEDAD DE CROHN**

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer en la colitis de Crohn son afección de duración prolongada y difusa, segmentos colónicos derivados, estenosis del colon, colangitis esclerosante primaria y antecedente familiar de cáncer del colon. El riesgo de cáncer en la CD y en la UC probablemente es equivalente, con extensiones y duración de la enfermedad similares. En personas con colitis de Crohn extensa, 22% terminaron por mostrar displasia o cáncer en el cuarto examen de vigilancia después de que la colonoscopia de cribado no arrojó datos positivos. De esta manera, en personas con colitis crónica de Crohn se recomienda la misma vigilancia endoscópica utilizada en UC. Cabe utilizar un colonoscopio pediátrico para ir más allá de las estenosis angostas en personas con CD, pero hay que pensar en la práctica de una operación en pacientes sintomáticos con estenosis irreducibles, es decir, que no permiten el paso del colonoscopio.

### **TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA Y EL CÁNCER**

La displasia puede ser plana o polipoide. Si en la vigilancia colonoscópica se detecta displasia de alta gradación (*high-grade dysplasia*, HGD), el tratamiento ordinario de la UC es la colectomía, y en el caso de la CD es la colectomía o la ablación segmentaria. Si se detecta displasia plana de baja gradación (*low-grade dysplasia*, LGD) (fig. 289-10), casi todos los investigadores recomiendan la colectomía inmediata. Pueden coexistir adenomas en sujetos con UC y CD y colitis crónica, y habrá que extirparlos por el endoscopio, a condición de que en la biopsia de la mucosa circundante no se identifiquen signos de displasia.

Los pacientes con enteropatías inflamatorias también tienen un mayor riesgo de otras neoplasias malignas. Los individuos con enfermedad de Crohn corren un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, leucemia y síndromes mielodisplásicos. La afección perianal crónica grave y complicada en los pacientes con enfermedad de Crohn guarda relación con un mayor riesgo de cáncer en la parte baja del recto y en el conducto anal (cáncer de células escamosas). Si bien el riesgo absoluto de adenocarcinoma del intestino delgado en los pa-



FIGURA 289-10. Vista de displasia leve con resolución mediana en un paciente con colitis ulcerosa crónica. Las criptas con displasia leve se encuentran intercaladas entre criptas en regeneración. (Cortesía del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.)

cientes con enfermedad de Crohn es bajo (2.2% a 25 años en un estudio), los pacientes con afección crónica y difusa del intestino delgado habrán de someterse a detección sistemática.

#### CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante cometido en la evaluación y el tratamiento de los pacientes con **IBD**. Aunque los ensayos clínicos en general se basan en los índices tradicionales de actividad de la enfermedad, como el *Crohn's Disease Activity Index* para medir la eficacia terapéutica, estos marcadores no reflejan la calidad de vida.

El *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* es un instrumento validado específico de la enfermedad que se utiliza para medir la calidad de vida. Se trata de un cuestionario de 32 preguntas que mide la función global, los síntomas generales e intestinales, las limitaciones funcionales y sociales, y la función emocional. Cuando se comparan con la población general, los pacientes con IBD presentan un deterioro de su calidad de vida en las seis categorías. Las preocupaciones más frecuentes de los pacientes con UC son llevar una bolsa de ostomía, padecer un cáncer, los efectos de la medicación, la naturaleza incierta de su enfermedad y tener que someterse a una intervención quirúrgica. Los temores más frecuentes de los pacientes con CD son la naturaleza incierta de la enfermedad, el nivel de energía, los efectos de la medicación, tener que someterse a una intervención quirúrgica y llevar una bolsa de ostomía.

## 290 Síndrome de colon irritable

Chung Owyang

El síndrome de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS) es un trastorno digestivo caracterizado por alteración de los hábitos intestinales y dolor abdominal en ausencia de anomalías estructurales detectables. No existen marcadores diagnósticos claros para esta enfermedad, por lo que su diagnóstico se basa en la presentación clínica. En el año 2006 se revisaron los criterios Roma II para el diagnóstico de IBS (cuadro 290-1). Éste es uno de los trastornos más comunes en la práctica clínica, pero de los peor comprendidos. En todo el mundo, casi 10 a 20% de los adultos y adolescentes tienen síntomas compatibles con IBS y en la mayor parte de los estudios se encuentra predominio en mujeres. Los síntomas aparecen y desaparecen con el paso del tiempo y a menudo presentan superposición con otros trastornos funcionales como fibromialgias, cefaleas, dorsalgia o síntomas genitourinarios. La gravedad de los síntomas varía y puede alterar de manera significativa la calidad de vida, dando origen a altos costos por atención médica. Los avances en investigación básica, mecánica y clínica han mejorado la comprensión del trastorno y sus determinantes en psicología y fisiología. Hay participación variable en la alteración de la motilidad gastrointestinal (GI), hiperálgesia visceral, trastornos en la interacción entre encéfalo-intestino, procesamiento anormal en el sistema nervioso central, sucesos autonómicos y hormonales, factores genéticos y ambientales y trastornos psicosociales, lo que depende del individuo. Este progreso puede dar origen a mejores métodos de tratamiento.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El IBS es un trastorno que afecta a individuos de todas las edades, aunque la mayoría de los pacientes inician con síntomas antes de los 45 años de edad. Los individuos de mayor edad tienen menor frecuencia reportada. Se

establece el diagnóstico de IBS en mujeres dos o tres veces más que en varones y éstas constituyen hasta 80% de la población con IBS grave. Como se menciona en el cuadro 290-1, los síntomas fundamentales para el diagnóstico de IBS incluyen dolor o molestias abdominales. Estos síntomas mejoran con la defecación, o bien pueden relacionarse con cambios en la frecuencia de las evacuaciones o con la forma de las heces. El estreñimiento o la diarrea indolora no satisfacen los criterios diagnósticos para clasificarla como IBS. Los síntomas de apoyo que no son parte de los criterios diagnósticos incluyen esfuerzo durante la defecación, urgencia, tenesmo, evacuación de moco y distensión abdominal.

**Dolor abdominal.** Con base en los criterios diagnósticos actuales para IBS, el dolor o molestias abdominales son requisitos para el diagnóstico clínico de IBS. El dolor abdominal tiene intensidad y ubicaciones variables en gran medida. El dolor a menudo se ubica en el hipogastrio en 25% de los casos, del lado derecho en 20%, del lado izquierdo en 20% y en el epigastrio en 10% de los pacientes. Con frecuencia es episódico y de tipo retortijón, aunque es posible que se superponga a un fondo de molestia constante. Puede

#### WJMH'liBI CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DE COLON IRRITABLE<sup>a</sup>

Dolor o molestias abdominales recurrentes<sup>b</sup> por al menos tres días por mes en los últimos tres meses relacionados con dos o más de los siguientes datos:

1. Mejoría con la defecación
2. Inicio relacionado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones
3. Inicio relacionado con cambio en la forma de las heces (aspecto)

<sup>a</sup> Los criterios se satisfacen por al menos tres meses con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

<sup>b</sup> Molestia abdominal indica la sensación incómoda que no es descrita por el paciente, como dolor. En estudios clínicos e investigaciones de fisiopatología, es necesario como criterio de inclusión que la frecuencia de dolor/molestias abdominales tenga una duración de al menos dos días por semana durante el estudio.

Fuente: tomado y adaptado de Longstreth y colaboradores.

ser un dolor suficientemente leve para ser ignorado, o interferir en las actividades cotidianas. A pesar de ello, la malnutrición por ingesta inadecuada de calorías es extraordinariamente rara en el síndrome de colon irritable. La privación de sueño es también rara, porque el dolor abdominal aparece casi siempre durante las horas de vigilia. Sin embargo, los enfermos con IBS intenso suelen despertarse repetidas veces por la noche, y en consecuencia, el dolor nocturno es un factor poco útil para discriminar entre la enteropatía orgánica y la funcional. El dolor suele ser exacerbado por las comidas o el estrés emocional y aliviado por la expulsión de gases o excremento. Además, las mujeres con IBS suelen señalar que sus síntomas empeoran en las fases premenstrual y menstrual.

**Hábitos intestinales alterados.** La alteración de los hábitos intestinales es la característica clínica más constante del síndrome de colon irritable. Las características predominantes son el estreñimiento alternado con diarrea, por lo general con predominio de uno de los dos. Al principio, el estreñimiento suele ser episódico, pero con el tiempo se vuelve continuo y cada vez más intratable con laxantes. Por lo común las heces son duras y de calibre estrecho, posiblemente como reflejo de deshidratación excesiva provocada por retención prolongada en el colon y espasmo. La mayoría de los pacientes también experimentan una sensación de evacuación incompleta, lo que ocasiona intentos repetidos de defecación en un corto periodo. Los pacientes en los que el estreñimiento es el síntoma predominante pueden sufrirlo durante semanas o meses, interrumpido por breves lapsos de diarrea. En otros casos, es la diarrea el síntoma predominante, como deposiciones poco voluminosas de heces blandas, en general por debajo de 200 ml. En el síndrome de colon irritable no ocurre diarrea nocturna. La diarrea se puede agravar por el estrés o con la comida. A veces, la deposición se acompaña de grandes cantidades de moco; de ahí el término *colitis mucosa* utilizado con frecuencia para describir este trastorno. No obstante, es un nombre inadecuado, ya que no hay inflamación. El sangrado no es característico del síndrome de colon irritable a menos que haya hemorroides, y no ocurren malabsorción ni pérdida de peso.

Los subtipos de rasgos intestinales son muy inestables. En poblaciones de pacientes con tasas de prevalencia cercanas a 33% de IBS con predominio de la diarrea (IBS-D), IBS con predominio del estreñimiento (*IBS-constipation*, IBS-C) y IBS mixta (IBS-M) 75% de los pacientes cambiaron de subtipo y 29% cambiaron entre IBS-C y IBS-D en el lapso de un año. La heterogeneidad y evolución variable de las evacuaciones en IBS incrementa la dificultad de realizar estudios de fisiopatología y estudios clínicos.

**Gas y flatulencia.** Los pacientes con síndrome de colon irritable a menudo se quejan de distensión abdominal e incremento de los eructos o flatulencia, que atribuyen a un aumento del gas intestinal. Aunque algunos pacientes con estos síntomas realmente tienen mayor cantidad de gas, las determinaciones cuantitativas revelan que la mayoría de quienes expresan este síntoma no generan más cantidad de gas intestinal de la normal. Muchos de los pacientes con IBS tienen trastornos del tránsito de cargas de gases intestinales y menor tolerancia a éstas. Además, estos pacientes tienden a experimentar reflujo de gas desde la porción más distal del intestino hasta la más proximal, lo que podría explicar los eructos.

**Síntomas digestivos superiores.** Entre 25 y 50% de los pacientes con IBS se quejan de dispepsia, pirosis, náusea y vómito. Todo ello sugiere que pueden estar implicadas otras regiones intestinales además del colon. Los registros ambulatorios prolongados de la motilidad del intestino delgado en estos pacientes muestran una gran incidencia de alteraciones en dicho órgano durante el periodo de vigilia. Las pautas motoras nocturnas no son diferentes de las que se observan en los testigos sanos. Se advierte enorme superposición entre las características de la dispepsia y las del IBS. La prevalencia de IBS es mayor en sujetos dispépticos (31.7%) que entre quienes no señalan tales síntomas (7.9%). Por el contrario, 55.6% de individuos con IBS notifican síntomas de dispepsia. Además, los síntomas abdominales funcionales cambian con el paso del tiempo; las personas con dispepsia o IBS predominante pueden mostrar fluctuaciones entre los dos extremos. Así, dispepsia funcional y IBS pueden ser dos manifestaciones de un trastorno único más extenso del aparato digestivo. Además, los síntomas del IBS prevalecen en individuos con dolor retroesternal extracardíaco, lo cual sugiere superposición con otros trastornos intestinales funcionales.

## FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del IBS se conoce mal, aunque para explicarla se han propuesto la actividad normal motora y sensitiva del intestino, una disfunción nerviosa central, trastornos psicológicos, estrés y factores luminales.

Los estudios de la actividad mioeléctrica y motora del colon en una situación basal no estimulada no han indicado anomalías constantes en el IBS. En cambio, las anomalías motoras de dicho órgano son más notables en condiciones de estimulación en el caso de IBS. Las personas con este síndrome pueden presentar mayor actividad motora rectosigmae incluso 3 h después de consumir una comida. De modo similar, la inflación de bátones intrarrectales en individuos con IBS en que predominan la diarrea o el estreñimiento origina notable actividad contráctil desencadenada por la distensión, y dicha actividad puede ser prolongada. Los registros del colon transverso, descendente y sigmae muestran que el índice de motilidad y la amplitud máxima de las contracciones de propagación de alta amplitud (*high-amplitude propagated contractions*, HAPC) en pacientes con IBS propensos a la diarrea fueron más elevados en comparación con los de individuos sanos y se asoció con tránsito colónico rápido y se acompañó de dolor abdominal.

Al igual que sucede en los estudios de actividad motora, estos pacientes con frecuencia tienen respuestas sensitivas excesivas a los estímulos viscerales. El dolor posprandial se ha relacionado temporalmente con la entrada del bolo alimenticio en el ciego en 74% de los enfermos. El inflado de un globo rectal produce sensaciones tanto indoloras como dolorosas con volúmenes más bajos en pacientes con síndrome de colon irritable que en los testigos sanos, sin alterar la tensión rectal, lo que sugiere una disfunción aferente visceral. Estudios similares demuestran hipersensibilidad gástrica y esofágica en pacientes con dispepsia no ulcerosa y dolor cardíaco no torácico, lo que plantea la posibilidad de que todos estos trastornos tengan una base fisiopatológica similar. Los lípidos disminuyen el nivel límite (umbral) en que por vez primera el sujeto percibe gases, molestia y dolor en caso de IBS. Además, los sujetos con IBS tienen un área mayor de dolor referido después de ingerir lípidos que no se observa en sujetos sanos. Por consiguiente, los síntomas posprandiales en sujetos con IBS podrían ser explicados en parte por un componente sensitivo muy intensificado que depende de algunos nutrientes en la respuesta gastrocólica. A diferencia de la mayor sensibilidad del intestino, los enfermos con IBS no muestran dicha hipersensibilidad en otros sitios del cuerpo. Por tal razón, al parecer las perturbaciones de vías aferentes en el IBS muestran selectividad por la inervación visceral, y dejan indemnes vías somáticas. Actualmente se investigan los mecanismos que explicarían tal hipersensibilidad visceral. Se ha propuesto que estas respuestas excesivas podrían deberse a: 1) incremento de la sensibilidad del órgano final, con reclutamiento de nociceptores "silenciosos"; 2) hiperexcitabilidad espinal con activación de óxido nítrico, y posiblemente también de otros neurotransmisores; 3) regulación endógena (cortical y troncal) de la transmisión nociceptiva caudal, y 4) con el tiempo, posible desarrollo de una hiperalgesia a largo plazo a causa del desarrollo de neuroplasticidad, que provoca cambios permanentes o semi-permanentes en las respuestas nerviosas a la estimulación visceral crónica o recurrente (cuadro 290-2).

La participación de factores del sistema nervioso central (SNC) en la patogenia del síndrome de colon irritable es fuertemente sugerida por la asociación clínica de los trastornos emocionales y el estrés con la exacerbación de los síntomas, y la respuesta terapéutica a los tratamientos que actúan sobre la corteza cerebral. Los estudios de imagen funcional del encéfalo, como resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) mostraron que en respuesta a la estimulación colónica distal, la corteza del cíngulo, una región del cerebro que participa en los procesos de atención y en la selección de respuestas, presentó mayor activación en pacientes con IBS. La modulación de esta región se asocia con cambios en la sensación de dolor. Además, los pacientes con IBS muestran también activación preferencial del lóbulo prefrontal, el cual contiene la red de vigilancia en el encéfalo que incrementa el estado de alerta. Esto puede representar una forma de disfunción cerebral que ocasiona mayor percepción del dolor visceral.

Hasta en 80% de los sujetos con IBS se identifican rasgos psiquiátricos anormales, en particular en los atendidos en centros terciarios; sin embargo, no predomina alguna entidad psiquiátrica particular. Muchos de estos enfermos tienen síntomas demasiado intensos en reacción a la distensión visceral, anormalidad que persiste incluso después de descartar factores psi-

## CUADRO 290-2 MECANISMOS PROPUUESTOS PARA EXPLICAR LA HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

### Sensibilidad de órgano terminal

Nociceptores "silenciosos"

### Modulación del SNC

Corteza

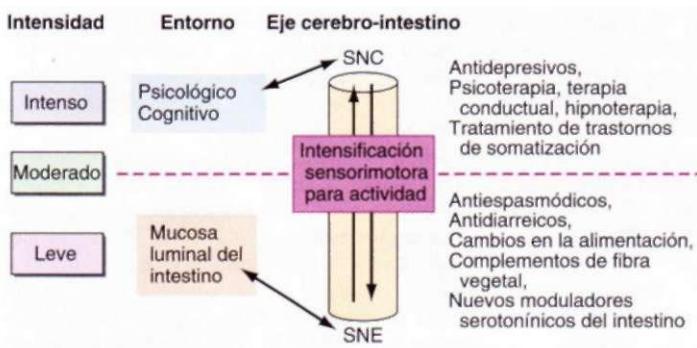
Tallo encefálico

### Hiperalgesia a largo plazo

Regulación cortical tónica

Neuroplasticidad

**Nota:** SNC. sistema nervioso central.



**FIGURA 290-1. Sitios en donde actuarían medidas terapéuticas en el síndrome de colon irritable.** Las personas con síntomas leves o moderados por lo común tienen manifestaciones intermitentes que guardan relación con alteraciones de las funciones intestinales. En estos casos el tratamiento incluye fármacos de acción intestinal como antiespasmódicos, antidiarreicos, complementos de fibra vegetal y moduladores serotonínicos de intestino. Los individuos con síntomas intensos por lo común tienen dolor constante y problemas psicosociales. Este grupo de pacientes se benefician más de antidepresivos y otros tratamientos psicológicos. SNC, sistema nervioso central; SNE, sistema nervioso entérico.

cológicos. Estos últimos factores también influyen en los umbrales del dolor en personas con IBS; el estrés altera los umbrales sensitivos. Se ha señalado un vínculo entre el abuso sexual o físico previo y la aparición de IBS. Se desconoce la relación fisiopatológica entre IBS y abuso sexual o físico. El abuso sexual no se vincula con un menor umbral del dolor en enfermos de síndrome de colon irritable.

Por lo expuesto, los enfermos de IBS suelen mostrar hiperreactividad motora de colon y yeyunofleón a diversos estímulos, y alteraciones de la sensación visceral acompañadas de decremento de los umbrales sensitivos; todo lo anterior puede ser consecuencia de disregulación del sistema nervioso central o entérico (fig. 290-1).

El IBS puede ser inducido por alguna infección de vías gastrointestinales. En un estudio de 544 enfermos con gastroenteritis bacteriana confirmada, 25% más tarde presentaron IBS. Por el contrario, alrededor de 33% de los pacientes con IBS experimentaron una enfermedad aguda "similar a gastroenteritis" desde el comienzo de su cuadro sintomático crónico de IBS; dicho IBS "posinfeccioso" afecta con mayor frecuencia a mujeres, pacientes jóvenes y personas que tienen por largo tiempo cuadros diarreicos agudos. Los microorganismos que intervienen en la infección inicial son *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*. Los individuos infectados de *Campylobacter* con positividad para sus toxinas tienen mayor predisposición a sufrir IBS posinfeccioso. Entre los cambios agudos posteriores a la enteritis por *Campylobacter* que podrían persistir un año o más y contribuir al IBS posinfeccioso están aumento de células enteroendocrinas en la mucosa del recto, de linfocitos T y de la permeabilidad intestinal.

El número de células enterocromafines del colon que contienen serotonina (5HT) aumenta en pacientes con IBS en quienes predomina la diarrea, en comparación con las personas sanas o con los enfermos de colitis ulcerosa. Además, en individuos con IBS en quienes predomina la diarrea son significativamente mayores los valores plasmáticos de 5HT posprandiales, en comparación con testigos sanos. La serotonina tiene un cometido importante en la regulación de la motilidad de las vías GI y la percepción visceral, de modo que el aumento en la liberación de 5HT podría contribuir a los síntomas posprandiales en tales enfermos y sentar la base teórica para utilizar antagonistas de 5HT en el tratamiento de tal trastorno.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Síndrome de colon irritable

Dado que el síndrome de colon irritable es un trastorno para el que no se han identificado alteraciones patognomónicas, su diagnóstico se basa en la identificación de las características clínicas positivas y la eliminación de otras enfermedades orgánicas. Con frecuencia son útiles para establecer el diagnóstico una historia clínica y una exploración física minuciosas. Las características clínicas sugerentes de síndrome de colon irritable son dolor abdominal bajo recurrente con alteración de los hábitos intestinales durante un lapso sin deterioro progresivo, inicio de los síntomas durante períodos de estrés o alteración emocional, ausencia de otros síntomas generales como fiebre y pérdida de peso, y heces de pequeño volumen sin indicios de sangre.

Por otra parte, la aparición del trastorno por primera vez en la senectud, su curso progresivo desde el comienzo, la diarrea persistente después de 48 h de ayuno y la presencia de diarrea nocturna o esteatorrea van en contra del diagnóstico de colon irritable.

Dado que la mayor parte de los síntomas de este trastorno (dolor abdominal, flatulencia y alteración del hábito intestinal) son molestias frecuentes de otros muchos trastornos orgánicos digestivos, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es larga. Calidad, localización y momento en que ocurre el dolor suelen ser útiles para sugerir un trastorno específico. El dolor debido a IBS que se produce en la región epigástrica o periumbilical debe diferenciarse de enfermedades del árbol biliar, úlcera péptica, isquemia intestinal y carcinoma de estómago y páncreas. Si el dolor aparece principalmente en el abdomen inferior es necesario descartar enfermedad diverticular del colon, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y carcinoma de colon. El dolor posprandial acompañado de flatulencia, náusea y vómito sugiere gastroparesia o una obstrucción intestinal parcial. La infestación intestinal por *Giardia lamblia* u otros parásitos puede producir síntomas similares. Cuando la diarrea es el principal síntoma se deben descartar déficit de lactasa, abuso de laxantes, malabsorción, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea infecciosa. Por otra parte, el estreñimiento puede ser un efecto secundario de múltiples fármacos, como anticolinérgicos, antihipertensivos y antidepresores. Las endocrinopatías como hipotiroidismo e hipoparatiroidismo también deben considerarse en el diagnóstico diferencial del estreñimiento, especialmente si están presentes otros signos o síntomas generales de estas endocrinopatías. Además, la porfiria aguda intermitente y la intoxicación por plomo pueden tener una presentación clínica similar al síndrome de colon irritable, con estreñimiento doloroso como principal síntoma. Estas posibilidades se sospechan por su presentación clínica y se confirman con los análisis de sangre y orina adecuados.

Se requieren pocos exámenes para pacientes con síntomas típicos de IBS y sin manifestaciones clínicas de alarma. Los estudios innecesarios pueden ser costosos e incluso peligrosos. La American Gastroenterological Association ha definido factores que deben ser tomados en cuenta cuando se seleccione la profundidad de la evaluación diagnóstica. Entre éstos se incluyen duración de los síntomas, cambio de éstos con el tiempo, edad y sexo del paciente, quién lo remite, estudios diagnósticos previos, antecedentes familiares de tumores malignos colorrectales y grado de disfunción psicosocial. De este modo, un individuo joven con síntomas leves precisa un mínimo estudio diagnóstico, mientras que una persona mayor o un individuo con síntomas rápidamente progresivos quizás deban ser sometidos a un estudio más detallado para descartar enfermedades orgánicas. En general, en la mayoría de los pacientes se realiza análisis completo de sangre y rectosigmoidoscopia; además, en quienes presentan diarrea es necesario analizar las heces en busca de huevos y parásitos. En los pacientes de más de 40 años también debe realizarse una enema de bario con doble contraste o una colonoscopia. Si los síntomas principales son diarrea y meteorismo (flatulencia), habrá que descartar la posibilidad de deficiencia de lactasa por medio de una prueba de hidrógeno en el aliento o mediante la evaluación después de consumir durante tres semanas una dieta sin lactosa. Algunos pacientes con IBS-D pueden padecer esprüne celiaco que no se diagnostica; sus síntomas responden a la dieta sin gluten y la realización de pruebas para su detección en pacientes con IBS puede evitar años de morbilidad y de costos relacionados con la atención médica. Estudios de análisis de toma de decisiones muestran que las pruebas serológicas para esprüne celiaco en pacientes con IBS-D tienen un costo aceptable cuando su prevalencia es mayor a 1% y es la estrategia dominante cuando se encuentra por arriba de 8%. En los pacientes con síntomas concurrentes de dispepsia puede ser aconsejable realizar una prueba de tránsito gastrointestinal superior o una esofagogastrroduodenoscopia. En los pacientes con dolor posprandial en el cuadrante superior derecho se debe hacer una ecografía para descartar la presencia de colelitiasis. Las pruebas de laboratorio que hacen poco probable el diagnóstico de síndrome de colon irritable son las que indican anemia, velocidad de sedimentación elevada, leucocitos o sangre en heces y un volumen de heces mayor de 200 a 300 ml/día. Estos datos sugieren otros diagnósticos posibles.

#### SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

##### ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y MODIFICACIONES DE LA DIETA.

Tranquilizar al paciente y explicarle con detalle la naturaleza funcional de este trastorno

y la manera de evitar los alimentos que lo desencadenen son primeros pasos importantes para orientarlo e introducir modificaciones en la dieta. A veces, una historia dietética meticulosa puede revelar cuáles son las sustancias (como café, disacáridos, leguminosas y col) que agravan los síntomas. El consumo excesivo de fructosa y de edulcorantes artificiales, como sorbitol o manitol, puede causar diarrea, distensión abdominal, cólicos o flatulencia. Debe recomendarse un ciclo terapéutico con eliminación de los alimentos que parecen producir los síntomas. No obstante, los pacientes deben evitar el consumo de alimentos con bajo valor nutricional.

**Agentes formadores de masa.** Los regímenes alimentarios ricos en fibra, como el salvado o los coloides hidrofílicos, a menudo se utilizan para el tratamiento de IBS. Hay estudios que sugieren que la fibra dietética tiene múltiples efectos sobre la fisiología del colon. La retención de agua por la fibra puede contribuir a aumentar el volumen de los excrementos, por la capacidad que tiene tal material inerte de incrementar la expulsión de bacterias en las heces. La fibra también acelera el tránsito por el colon en muchas personas. En pacientes propensos a la diarrea, el tránsito por todo el colon es más rápido que el promedio; sin embargo, la fibra vegetal de alimentos puede retrasar el tránsito. Además, por sus propiedades hidrófilas, los agentes voluminógenos fijan agua y así evitan la hidratación o deshidratación excesiva de las heces. Esta última observación podría explicar la experiencia clínica que indica que una dieta con abundante fibra vegetal alivia la diarrea en algunos individuos con IBS. En fecha reciente los complementos a base de psyllium (*Plantago*) han disminuido la percepción de distensión rectal de los pacientes, lo cual denota que la fibra pudiera tener un efecto positivo en la función aferente visceral.

Los efectos beneficiosos de la fibra alimentaria en las funciones del colon sugieren que ésta sería un tratamiento eficaz en individuos con IBS, pero los estudios comparativos con fibra alimentaria han originado resultados variables. Esto no debe causar sorpresa ya que el IBS es un trastorno heterogéneo en el cual algunos enfermos tienen estreñimiento y otros predominantemente diarrea. Muchas investigaciones han indicado incremento del peso de las heces, acortamiento de los tiempos de tránsito por colon y mejoría del estreñimiento. Otros han destacado los beneficios en individuos en que alternan la diarrea y el estreñimiento, con dolor y distensión abdominal; sin embargo, muchos de los estudios no han detectado respuestas en los individuos con IBS en que predominan la diarrea o el dolor. Los diferentes preparados de fibra pueden tener efectos disímiles en síntomas selectos del IBS. En una comparación cruzada de diferentes preparados de fibra se observó que psyllium produce mejoría más notable en la frecuencia de la defecación y en el dolor abdominal, en comparación con el salvado. Además, los preparados a base de psyllium tienden a originar distensión y timpanismo menos intensos. A pesar de los datos equivocados sobre la eficacia, muchos gastroenterólogos consideran que está justificado intentar en individuos con IBS-C el uso de agentes voluminógenos o hidrófilos.

**Espasmolíticos.** Los clínicos han observado que los anticolinérgicos pueden proporcionar un alivio temporal de los síntomas, como los retortijones dolorosos relacionados con los espasmos intestinales. Aunque los ensayos clínicos controlados han obtenido resultados variables, los datos en general apoyan el empleo de fármacos anticolinérgicos para el dolor. Un metaanálisis de 26 ensayos clínicos doble ciego con espasmolíticos en el síndrome de colon irritable demostró un mejor resultado en la mejoría global (62%) y la reducción del dolor abdominal (64%) en comparación con el placebo (35 y 45%, respectivamente). Los fármacos son más eficaces cuando se prescriben antes del dolor previsible. Los estudios fisiológicos demuestran que los anticolinérgicos inhiben el reflejo gastrocólico; por tanto, para el dolor posprandial es preferible administrar los espasmolíticos 30 min antes de las comidas, de modo que se alcancen concentraciones sanguíneas eficaces poco tiempo antes del momento en que previsiblemente empeorará el dolor. La mayor parte de los anticolinérgicos contienen alcaloides naturales de la belladona, que pueden producir xerostomía, dificultad urinaria y retención, visión borrosa y mareos. Deben usarse con cautela en ancianos. Algunos médicos prefieren utilizar anticolinérgicos sintéticos, como la dicicloamina, que actúan menos sobre las secreciones de las mucosas y por tanto producen menos efectos secundarios.

**Agentes antidiarreicos.** Los agentes a base de opiáceos con acción periférica son los fármacos iniciales más indicados en el IBS en que predomina la diarrea. Los estudios fisiológicos demuestran incremento de las contracciones segmentantes del colon, retraso del tránsito fecal, aumento de las presiones anales y decremento de la percepción rectal con estos fármacos. Cuando la diarrea es grave, en especial en la variante de diarrea indolora del síndrome de colon irritable, se pueden prescribir dosis bajas de loperamida, 2 a 4 mg cada 4 a 6 h hasta un máximo de 12 g/día. Estos fármacos son menos adictivos que el paregorico, la codeína o la tintura de opio. En general, el intestino no se hace tolerante a los efectos antidiarreicos de los opiáceos, y no es necesario incrementar las dosis para mantener su efecto. Estos fármacos son más útiles si se toman antes de los momentos de estrés previsibles que se sabe causan la diarrea. Otro fármaco antidiarreico que puede utilizarse en pacientes con IBS es la colestiramina, una resina fijadora de ácidos biliares.

**Antidepresivos.** Además de mejorar el estado de ánimo, los antidepresivos tienen diversos efectos fisiológicos que pueden ser benéficos en el síndrome de colon irritable.

En los pacientes en que predomina la diarrea el antidepresivo tricíclico imipramina identifica la propagación del complejo migratorio motor del tránsito yeyunal y retrase el tránsito bucocecal y de todo el intestino, lo que indica que tiene un efecto inhibidor motor. Algunos estudios sugieren además que los tricíclicos también pueden modificar la actividad nerviosa aferente visceral.

Varios estudios indican que los antidepresivos tricíclicos pueden ser eficaces en algunos pacientes con IBS. En un estudio de dos meses de duración con desipramina, hubo mejoría en el dolor en 86% de los pacientes en comparación con 59% en aquellos que recibieron placebo. Otro estudio de desipramina en 28 pacientes con IBS mostró mejoría en la frecuencia de las evacuaciones, el dolor, diarrea y depresión. Cuando se estratificó con base en el síntoma predominante se observó mejoría en los pacientes con IBS-D, sin mejoría percibida en pacientes con IBS-C. Los efectos beneficiosos de los compuestos tricíclicos en el tratamiento de IBS parecen ser independientes de sus efectos sobre la depresión. Los beneficios terapéuticos de los síntomas intestinales ocurren con mayor rapidez y con dosis más bajas. La eficacia de los fármacos antidepresivos de otras clases químicas en el tratamiento de IBS no está tan bien valorada. A diferencia de los fármacos tricíclicos, la paroxetina, un fármaco del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), aceleró el tránsito bucocecal, lo que incrementó la posibilidad de que este fármaco sea útil en pacientes con IBS-C. Citalopram es un SSRI que disminuye la percepción de distensión rectal y reduce la magnitud de la respuesta gastrocolónica en voluntarios sanos. Un estudio pequeño de citalopram con grupo testigo con placebo en pacientes con IBS reportó reducciones en el dolor. Mianserina es un fármaco antagonista de los receptores 5-HT2 y 5-HT3 de serotonina y es antagonista de los receptores adrenérgicos α<sub>1</sub>, que redujo el dolor, la angustia y la incapacidad funcional en comparación con el grupo testigo. Pese a estos resultados preliminares, la eficacia de los SSRI en el tratamiento del IBS necesita estudios adicionales.

**Tratamiento para la flatulencia.** Rara vez es satisfactorio el tratamiento para la producción excesiva de gas, excepto cuando existe aerofagia obvia o deficiencia de disacáridas. Se debe recomendar a los pacientes que coman con lentitud y no consuman goma de mascar o bebidas carbonatadas. La distensión puede ser de menor intensidad si se mejoran otros trastornos asociados como IBS o estreñimiento. Si la distensión abdominal se acompaña de diarrea y empeora después del consumo de lácteos, frutas frescas, vegetales o jugos, vale la pena realizar investigaciones adicionales o intentar períodos con eliminación de ciertos alimentos. Evitar los alimentos que producen flatus, el ejercicio, la pérdida de peso excesivo y el consumo de carbón activado son maniobras seguras, pero de eficacia no demostrada. Hay controversia con respecto al uso de tensoactivos como simeticona. Es poco probable que los antibióticos sean de utilidad, pero hay resultados alentadores de estudios con probióticos. Beano es una glucosidasa beta oral que se adquiere sin receta y que puede reducir la eliminación de gases a través del recto sin disminución de la distensión abdominal ni del dolor. Las enzimas pancreáticas reducen la distensión abdominal, el gas y la sensación de plenitud posprandial durante y después de la ingestión de comidas con alto contenido calórico y de grasas. Tegaserod mejora la distensión abdominal en algunas mujeres con IBS y estreñimiento.

**Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina.** LOS antagonistas de los receptores de serotonina han sido estudiados como productos terapéuticos para tratar el IBS en que predomina la diarrea. La serotonina actúa en los receptores de 5-HT3 y aumenta la sensibilidad de neuronas aferentes cuyas fibras reciben estímulos del intestino. En el ser humano, un antagonista del receptor de 5-HT3 como el alosetron aplaca la percepción de los estímulos viscerales dolorosos en el IBS. También induce la relajación rectal, incrementa la distensibilidad del recto y retrase el tránsito por el colon. En investigaciones de 12 semanas con gran número de participantes quienes recibieron alosetron y donde los testigos recibieron placebo, se observó disminución de las molestias y mejoría en la frecuencia de expulsión de heces, en su consistencia y en la urgencia para la defecación entre pacientes con IBS sin estreñimiento. Los datos de un estudio de vigilancia de 48 semanas confirmaron la eficacia a largo plazo del alosetron. Por razones poco claras, las mujeres con IBS obtuvieron mayor beneficio que los varones. Sin embargo, en la vigilancia después de la distribución comercial del fármaco se observaron 84 casos de colitis isquémica, incluidos 44 en quienes fue necesaria una intervención quirúrgica, y hubo cuatro fallecimientos. Como consecuencia, el propio fabricante retiró voluntariamente del mercado tal fármaco en 2000. Alosetron se ha introducido nuevamente bajo un nuevo programa de tratamiento de riesgo, donde se firma un acuerdo entre el paciente y el médico. Esto ha limitado de manera significativa su uso.

Los nuevos agonistas de receptor 5-HT4 como el tegaserod poseen actividad procinética al estimular el peristaltismo. En individuos con IBS y estreñimiento, el tegaserod acelera el tránsito intestinal y por el colon ascendente. Investigaciones en donde participaron más de 4 000 pacientes con IBS con predominio del estreñimiento han indicado disminución de las molestias y mejoría del estreñimiento y el meteorismo en comparación con los que recibieron placebo. La diarrea es el principal efecto secundario. No

	Leve	Moderado	Intenso
<b>Signos clínicos</b>			
Prevalencia	70%	25%	5%
Correlación con el cuadro funcional de intestinos	+++	++	+
Los síntomas son constantes	0	+	+++
Dificultades psicosociales	0	+	+++
Problemas de atención de salud	+	++	+++
Tipo de práctica	Primaria	Especialidad	Envío a atención terciaria

obstante, tegaserod fue retirado del comercio; un metaanálisis reveló un incremento en los eventos cardiovasculares graves.

**Activadores de los conductos de cloruro.** Lubiprostone es un ácido graso bíclico que estimula los conductos de cloruro en la membrana apical de las células del epitelio intestinal. La secreción de cloruro induce movimiento pasivo de sodio y agua hacia la luz intestinal y mejora la función intestinal. Los principales efectos incluyen náusea y diarrea. Lubiprostone es una nueva clase de compuesto por el tratamiento del estreñimiento crónico con o sin síndrome de intestino irritable.

#### mmi:tiM:Hq] POSIBLES FÁRMACOS CON BASE EN LOS SÍNTOMAS PREDOMINANTES EN IBS

Síntoma	Fármaco	Dosis
Diarrea	Loperamida	2-4 mg cuando sea necesario, dosis máxima de 12 g/día
	Colestiramina, resina	4 g con los alimentos
	Alosetron <sup>a</sup>	0.5-1 mg cada 12 h (para IBS grave, mujeres)
estreñimiento	Cascara de psyllium	3-4 g cada 12 h con los alimentos, después ajustar
	Metilcelulosa	2 g cada 12 h con los alimentos, después ajustar
	Policarbofilato calcico	1 g 1-4 veces al día
	Lactulosa, jarabe	10-20 g cada 12 h
	Sorbitol a 70%	15 mi cada 12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 mi de agua una vez al día
	Lubiprostone (Amitiza)	24 mg cada 12 h
	Hidróxido de magnesio	30-60 mi una vez al día
Dolor abdominal	Relajantes del músculo liso	1-4 veces al día
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar con 25-50 mg al ir a la cama por las noches y después ajustar la dosis
	Inhibidores selectivos en la recaptación de serotonina	Iniciar con dosis pequeñas, incrementar según sea necesario

<sup>a</sup> Disponible sólo en Estados Unidos

Fuente: tomado y adaptado de Longstreth GF y colaboradores.

**RESUMEN.** La estrategia terapéutica en el IBS depende de la intensidad del trastorno (cuadro 290-3). Muchos de los enfermos del síndrome en cuestión tienen síntomas de poca magnitud. Suelen ser atendidos por médicos familiares o generales, tienen escasas o nulas dificultades psicosociales y no solicitan frecuentemente los servicios de atención de la salud. El tratamiento por lo común incluye enseñanza, tranquilización verbal y cambios en la alimentación y el modo de vida. Una proporción menor presenta síntomas moderados, que suelen ser intermitentes y guardan relación con alteraciones funcionales de los intestinos, como empeoramiento con la ingestión de alimentos o con el estrés y mejoría con la defecación. El tratamiento incluye fármacos que actúan en el intestino como antiespasmódicos, antidiarreicos, complementos de fibra vegetal y los nuevos moduladores serotonínicos intestinales (cuadro 290-4). Una fracción pequeña de pacientes con IBS tienen síntomas graves y rebeldes. Por lo común se les atiende en centros terciarios y a menudo tienen dolor constante y problemas psicosociales (fig. 290-1). Los pacientes de este grupo se benefician más si se usan antidepresivos y otras terapias psicológicas (cuadro 290-4).

## LECTURAS ADICIONALES

DROSSMAN DA et al: AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123:2108, 2002

GERSHON MD, JACK J: The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 132:397, 2007

LONGSTRETH GF et al: Functional bowel disorders. Gastroenterology 130:1480, 2006

MAYER EA et al: Neuroimaging of the brain gut axis: From basic understanding to treatment of functional GI disorders. Gastroenterology 131:1925, 2006

MERTZ H: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 349:2136, 2003

OWYANG C: Irritable bowel syndrome, in *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed, T Yamada (ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003, pp 1817-42

SPIEGEL BM et al: Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: A cost effectiveness analysis. Gastroenterology 126:1721, 2004

TALLEY NJ: Evaluation of drug treatment for irritable bowel syndrome. Br J Clin Pharmacol 56:362, 2003

**291** **Diverticulosis y trastornos anorrectales comunes**

Susan L. Gearhart

**DIVERTICULOSIS**

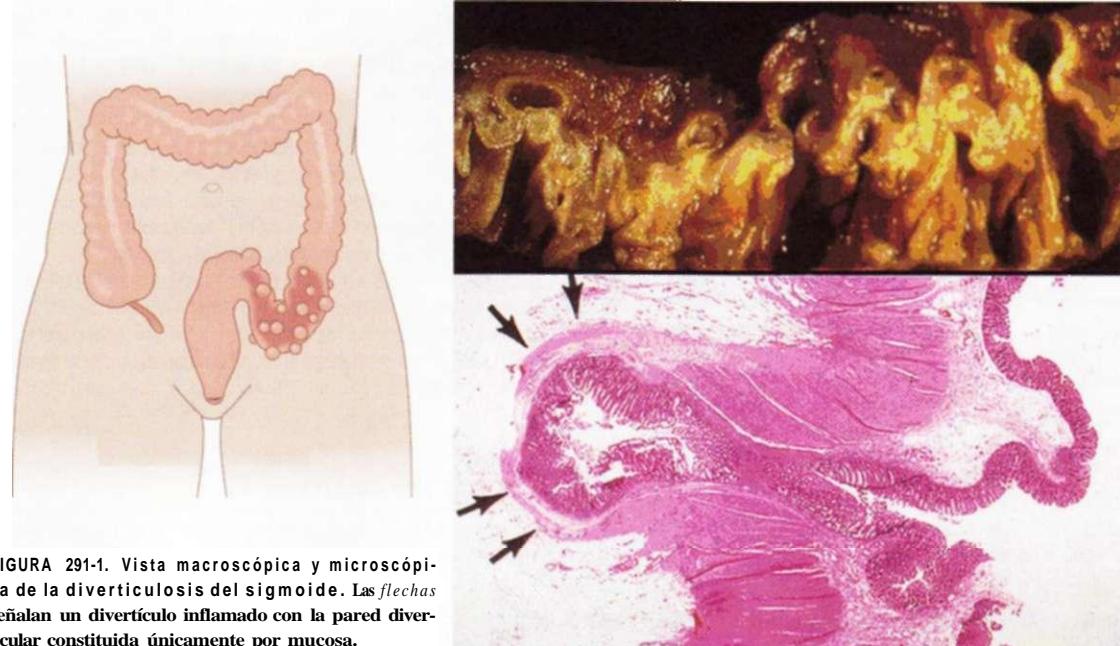
 **Incidencia y epidemiología.** Entre las poblaciones occidentales, la diverticulosis colónica afecta a casi la mitad de los individuos de más de 60 años. Por fortuna, sólo 20% de los afectados presentan síntomas. Sin embargo, en Estados Unidos, la diverticulosis produce más de 200 000 hospitalizaciones cada año, por lo cual representa el quinto trastorno gastrointestinal más costoso. La hospitalización media es de 9.7 días, con un costo promedio de 42 000 dólares por paciente. La mediana de edad a la que se presenta la enfermedad es 59 años. Si bien la prevalencia en mujeres y varones es similar, los varones tienden a presentarla a una edad más joven. La diverticulosis es rara en los países en vías de desarrollo, donde las dietas contienen más fibra y alimento no digerible. Sin embargo, poco después que migran a Estados Unidos, los inmigrantes presentan diverticulosis colónica con la misma frecuencia que los nativos estadounidenses.

**propria** del colon (fig. 291-1). El tipo de divertículo más común que afecta al colon es el seudodivertículo. La protrusión se presenta en un punto donde la arteria nutriente, o *vaso recto*, penetra a través de la *muscularis propria* y rompe la integridad de la pared colónica. Los divertículos suelen afectar al colon sigmoide y sólo 5% de los enfermos presentan divertículos pancócicos; ello quizás sea consecuencia de la zona de presión relativamente alta que existe en esta región del intestino grueso. Así, las contracciones de mayor amplitud, en combinación con el estreñimiento y el excremento con abundante grasa en el interior del colon sigmoide, crearían las condiciones idóneas para la aparición de divertículos. La *diverticulitis* o inflamación del divertículo nace de la retención de partículas dentro del saco y la formación de un fecalito. En consecuencia, hay compresión o erosión de algún vaso sanguíneo, que culmina en perforación o hemorragia.

**Cuadro inicial, evaluación y tratamiento de la hemorragia en los divertículos.** La pérdida de sangre en un divertículo del colon es la causa más frecuente de hematoquecia en personas mayores de 60 años, aunque sólo 20% de las personas con diverticulosis presentarán hemorragias gastrointestinales. Los individuos expuestos a un mayor peligro de sangrado tienden a ser los hipertensos, los que tienen ateroesclerosis y quienes consumen regularmente antiinflamatorios no esteroideos. Casi todas las pérdidas flemáticas ceden por sí solas y se cohíben de manera espontánea con el reposo o la inactividad intestinal. El riesgo permanente de nueva hemorragia es de 25 por ciento.

Para localizar la hemorragia diverticular se debe practicar una colonoscopia, que puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica en el tratamiento de la hemorragia leve a moderada de dichas anomalías. Si la persona se encuen-

**Anatomía y fisiopatología.** Se presentan dos tipos de divertículos en el intestino: verdaderos y falsos o seudodivertículos. Un divertículo verdadero es una herniación sacular de toda la pared intestinal, en tanto que un seudodivertículo implica sólo una proyección de la mucosa a través de la *muscularis*



**FIGURA 291-1.** Vista macroscópica y microscópica de la diverticulosis del sigma. Las flechas señalan un divertículo inflamado con la pared diverticular constituida únicamente por mucosa.

tra estable, la pérdida masiva de sangre se tratará mejor por angiografía. Por medio de la angiografía mesentérica se localiza el sitio sangrante y se ocluye satisfactoriamente con una espiral en 80% de los casos. Después se efectúa seguimiento del paciente mediante exámenes colonoscópicos iterativos, si es necesario, buscando datos de isquemia colónica. Como alternativa es posible llevar a cabo una resección segmentaria del colon para, eliminar el riesgo de hemorragia adicional. Esto representa una ventaja en pacientes que están recibiendo anticoagulantes en forma crónica. Sin embargo, gracias a las nuevas técnicas de embolización con espiral muy selectiva, la tasa de isquemia colónica es de menos de 10% y el riesgo de recidiva aguda de la hemorragia es <25%. Como alternativa, se puede administrar una infusión selectiva de vasopresina para detener la hemorragia aunque después se ha acompañado de complicaciones importantes, las cuales incluyen infarto miocárdico e isquemia intestinal. Asimismo, la hemorragia experimenta recidiva en 50% de los pacientes una vez que se interrumpe la infusión. Los estudios de localización indican que la hemorragia consecutiva a diverticulosis del colon es más frecuente en el hemicolon derecho. Por esta razón, los pacientes con supuesta hemorragia por diverticulosis que requieren tratamiento quirúrgico urgente sin localización del origen de la hemorragia habrán de someterse a una colectomía abdominal total. Si el enfermo se encuentra inestable o ha tenido una hemorragia de unas 6 U en un lapso de 24 h, las recomendaciones actuales indican cirugía. En pacientes que no tienen trastornos concomitantes graves, se puede llevar a cabo la resección quirúrgica con una anastomosis primaria. Se ha informado una tasa de filtración en las anastomosis que es más elevada en pacientes que recibieron más de 10 U de sangre.

**Representación, valoración y estadificación de la diverticulitis.** La diverticulitis aguda no complicada se caracteriza por fiebre, anorexia, dolor abdominal en el cuadrante inferior izquierdo y estreñimiento resistente al tratamiento (cuadro 291-1). En menos de 25% de los casos, los pacientes presentan peritonitis generalizada, que es un signo de perforación diverticular. En la exploración se pueden observar distensión del abdomen y signos de peritonitis localizada o generalizada. En los estudios de laboratorio se advertirá leucocitosis. En raras ocasiones, el paciente presenta un nivel hidroáereo en el cuadrante

#### CUADRO 291-1 PRESENTACIÓN DE LA DIVERTICULOSIS

**Diverticulosis no complicada, 75%**

Dolor abdominal

Fiebre

Leucocitosis

Anorexia/estreñimiento

**Diverticulosis complicada, 25%**

Absceso, 16%

Perforación, 10%

Estenosis, 5%

Fistula, 2%

inferior izquierdo en la radiografía simple de abdomen; se trata de un divertículo gigante del colon sigmoide y se corrige con ablación quirúrgica, para evitar la perforación inminente.

El diagnóstico de diverticulitis se hace mejor con la tomografía computadorizada (CT), en que se identifican los signos siguientes: divertículos en el colon sigmoide; engrosamiento de la pared del colon mayor de 4 mm; inflamación de la grasa pericólica ± acumulación de material de contraste o líquido. En 16% de los pacientes, se presenta un absceso abdominal. Los síntomas del síndrome de intestino irritable (*irritable bowel syndrome, IBS*) son similares a los de la diverticulitis. Por tanto, la diverticulitis sospechada que no cumple con los criterios en la CT o que no se acompaña de una leucocitosis o fiebre, no es una diverticulosis. Otros trastornos que semejan a la diverticulosis incluyen quiste ovárico, endometriosis, apendicitis aguda y enfermedad inflamatoria pélvica.

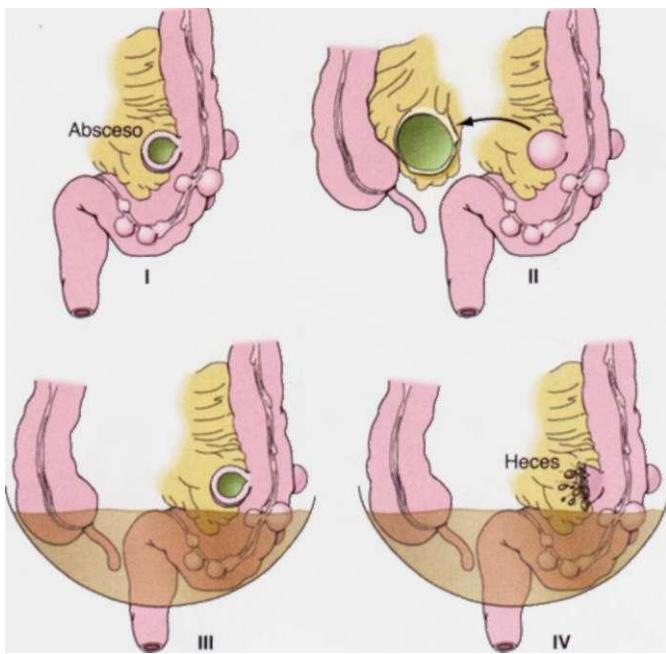
En casos agudos no se practican enema de bario ni colonoscopia, por el mayor riesgo de perforación del colon que surge con la insuflación o con la introducción del material de bario a presión. Un cáncer del colon puede simular enfermedad diverticular. Por tanto, se llevará a cabo un colon por enema o un examen colonoscópico aproximadamente seis semanas después de un ataque de diverticulosis.

La *diverticulosis complicada* se define como una diverticulosis que se acompaña de un absceso o perforación y con menor frecuencia de una fistula (cuadro 291-1). La diverticulosis perforada se estadifica utilizando el sistema de clasificación de Hinchey (fig. 291-2). Este sistema de estadificación fue ideado para predecir los desenlaces subsiguientes al tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. En la diverticulosis complicada con formación de fistula, los sitios comunes incluyen fistulas cutáneas, vaginales o vesiculares. Estos trastornos se manifiestan por la eliminación de heces a través de la piel o la vagina o la presencia de aire en el chorro urinario (neumaturia). Las fistulas colovaginales son más comunes en las mujeres que se han sometido a una hysterectomía.

#### J DIVERTICULOSIS

**TRATAMIENTO MÉDICO.** La diverticulosis asintomática que se descubre en estudios de imagen o durante un examen colonoscópico se trata mejor mediante modificaciones de la dieta. Se darán instrucciones a los pacientes para que consuman una dieta enriquecida en fibra que incluya 30 g de fibra cada día. Son útiles los productos de fibra complementarios como Metamucil, Fibercon o Citrucel. Al paciente también se le darán instrucciones para que evite nueces y palomitas de maíz, las cuales obstruyen la luz de un divertículo.

La enfermedad diverticular sintomática en la cual por medio de radiografías y estudios hematológicos se confirma la presencia de inflamación e infección en el colon, debe ser tratada al principio con antibióticos y reposo intestinales. Prácticamente 75% de personas hospitalizadas por diverticulitis aguda mejorarán con las medidas no quirúrgicas si siguen un régimen antimicrobiano idóneo. El régimen de protección recomendado con antimicrobianos incluye trimetoprim-sulfametoaxazol o ciprofloxacin



**FIGURA 291-2.** Clasificación de Hinchev de las diverticulitis. Estadio I: diverticulitis perforada con absceso paracólico tabicado. Estadio II: diverticulitis perforada que se cerró de modo espontáneo y a distancia se formó un absceso. Estadio III: diverticulitis perforada no comunicante, con peritonitis fecal (estómago distendido). Estadio IV: perforación y comunicación libre con peritoneo, de la cual surge peritonitis fecal.

y metronidazol, para combatir a los bacilos gramnegativos aerobios y a las bacterias anaerobias. Por desgracia, tal protección no abarca los enterococos y se recomienda agregar ampicilina al régimen en los enfermos que no mejoran con esa terapia. Como alternativa, el tratamiento con un solo agente, como una penicilina de tercera generación, por ejemplo piperacilina IV o penicilina/ácido clavulánico PO, es eficaz. La duración habitual de la antibioticoterapia es de siete a 10 días. La rifaxamina (un antibiótico de amplio espectro que no se absorbe bien) en combinación con fibra, conlleva síntomas recidivantes con menos frecuencia por la diverticulosis no complicada. Los pacientes habrán de mantenerse con una dieta limitada hasta que se resuelva su dolor. No se ha documentado la utilidad de la nutrición parenteral.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** Los factores de riesgo preoperatorios se incluyen en las fases de mortalidad posoperatoria e incluyen una clase más avanzada de la clasificación de la American Society of Anesthesia (*t&h*) y falla orgánica preexistente. A los pacientes que tienen bajo riesgo (ASA I y II) se les puede ofrecer el tratamiento quirúrgico en caso de que hayan ocurrido por lo menos dos ataques documentados de diverticulitis que requirieron operación o cuando no haya una mejoría rápida con el tratamiento médico. Los estudios indican que el tratamiento médico puede continuar durante más de dos ataques sin un mayor riesgo de perforación que requiera una colostomía, sobre todo en los enfermos de más de 50 años. En cambio, los pacientes más jóvenes pueden experimentar una forma más agresiva de la enfermedad; por tanto, no es recomendable esperar más de dos ataques. El tratamiento quirúrgico está indicado en todos los casos de bajo riesgo quirúrgico y de diverticulosis complicada.

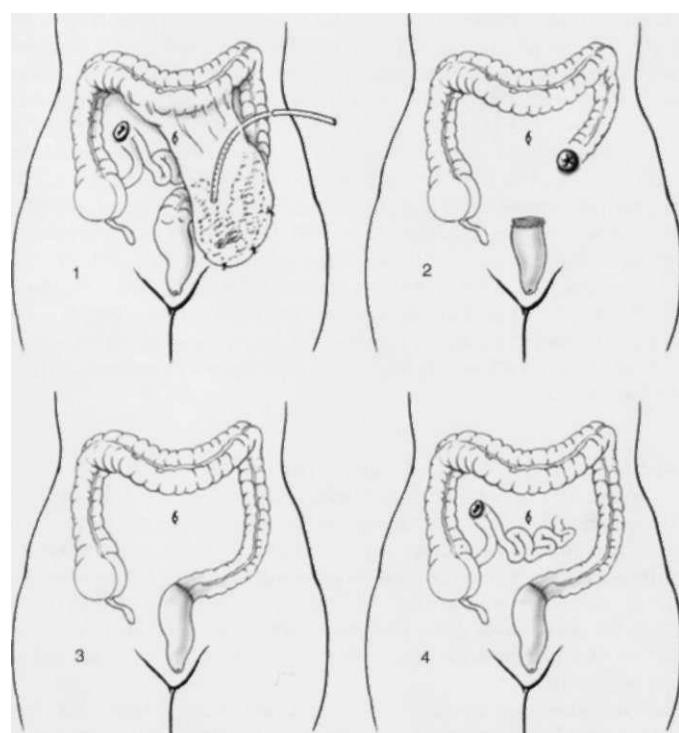
Entre los objetivos del tratamiento operatorio de la enfermedad diverticular está controlar la sepsis, eliminar complicaciones como fistulas u obstrucción, extirpar el segmento enfermo del colon y restaurar la continuidad intestinal. Aunque las metas en cuestión deben conseguirse, debe procurarse llevar a niveles mínimos la cifra de morbilidad, la duración de la hospitalización, los costos y procurar niveles máximos la supervivencia y de calidad de la vida. En el cuadro 291-2 se enumera la operación que más comúnmente está indicada con base en la clasificación de Hinchev y la morbilidad y mortalidad previstas. Los objetivos quirúrgicos incluyen la resección del sigma afectado hasta el nivel de la unión rectosigmaidea. Si no se realiza esta operación puede haber recidiva de la enfermedad. Las opciones actuales para la diverticulosis no complicada incluyen una resección sigmaidea abierta o una resección laparoscópica de sigma. Los beneficios de la resección laparoscópica respecto de las técnicas quirúrgicas abiertas incluyen el alta más rápida (por lo menos un día), el menor uso de narcótico y una reanudación más pronta del trabajo. Sin embargo, la resección laparoscópica implica un procedimiento operatorio más prolongado y es más costosa. Las tasas de complicación entre la cirugía abierta y la laparoscópica son similares.

**CUADRO 291-2 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DIVERTICULAR COMPLICADA**

Estadio de Hinchev	Método operatorio	Cifra (%) de fugas por la anastomosis	Morbilidad global, %
	Extirpación con anastomosis primaria, sin estoma de derivación	77	
	Extirpación con anastomosis primaria, +/- derivación	30	
	Procedimiento de Hartmann o colostomía de derivación y colocación de un injerto de epiplón		Mortalidad de 0 en comparación con 6
	Método de Hartmann o colostomía de derivación e injerto de pedículo epiploico		Mortalidad de 6 en comparación con 2

Las opciones para el tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada (fig. 291-3) incluyen las siguientes: 1) derivación proximal del contenido fecal con una ileostomía o una colostomía y sutura de un parche de epiplón con drenaje, 2) resección con colostomía y fistula de mucosa o cierre de la parte distal del intestino con la formación de un saco de Hartmann, 3) resección con anastomosis (coloproctostomía) o 4) resección con anastomosis y derivación (coloproctostomía con ileostomía de asa o colostomía). Se han utilizado las técnicas laparoscópicas en la diverticulosis complicada, sin embargo, se han comunicado mayores tasas de conversión a las operaciones abiertas.

Las personas con enfermedad en los estadios I y II de Hinchev son tratadas por medio de drenaje percutáneo, al que seguirán la ablación y práctica de anastomosis unas seis semanas después. Se recomienda el drenaje percutáneo en casos de abscesos que tengan 5 cm o más de diámetro y con una pared definida que sea accesible al tratamiento. Los abscesos paracólicos que tienen menos de 5 cm por lo común mostrarán resolución sólo con el reposo intestinal y los antibióticos. Entre las contraindicaciones para hacer el drenaje percutáneo están el neumoperitoneo y la peritonitis fecal. Se practicará una intervención operatoria de urgencia en caso de que aparezca una peritonitis generalizada, y muchos enfermos tendrán que ser tratados por medio de un procedimiento de Hartmann. En casos escogidos, cabe



**FIGURA 291-3.** M étodos de tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. (1) Drenaje, colgajo de pedículo de epiplón y derivación proximal. (2) Procedimientos de Hartmann. (3) Resección sigmaidea con coloproctostomía. (4) Resección sigmaidea con coloproctostomía y derivación proximal.

pensar en medidas no operatorias. En un estudio no aleatorizado, el tratamiento no quirúrgico de abscesos paracólicos aislados (estadio I de Hinchey) se acompañó de una cifra de recidiva de apenas 20% a los dos años. Más de 80% de las personas con abscesos distantes (estadio II de Hinchey) necesitan ablación quirúrgica por recurrencia de los síntomas.

La enfermedad en estadio III de Hinchey se trata por medio de un procedimiento de Hartmann o con anastomosis primaria y derivación proximal. Si coexisten otras enfermedades graves que tornen peligrosa la intervención operatoria, se podrá realizar una técnica limitada que comprenda lavado peritoneal transoperatorio (irrigación), colocación de un parche de epiplón sobre hilado a la perforación y desviación proximal de la corriente fecal por medio de ileostomía o colostomía del colon transverso. Nunca se intentará en la enfermedad en estadio IV de Hinchey la práctica de anastomosis de tipo alguno. La estrategia limitada en estos pacientes se acompaña de menor mortalidad.

**Síntomas recurrentes.** En 10% de los enfermos reaparecen los síntomas abdominales después de ablación quirúrgica de la enfermedad diverticular. La enfermedad recurrente aparece cuando la extirpación quirúrgica fue insuficiente. La retención de un segmento de colon rectosigmaido enfermo genera una incidencia doble de recidivas. El colon irritable también puede causar recidivas sintomáticas. Las personas a quienes se practica ablación quirúrgica por supuesta diverticulitis y síntomas de cólicos abdominales y defecaciones irregulares con expulsión de heces blandas compatibles con colon irritable tienen resultados funcionalmente más insatisfactorios.

## AFECCIONES COMUNES DE ANO Y RECTO

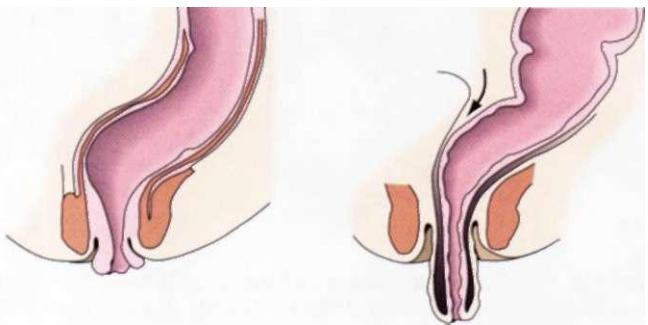
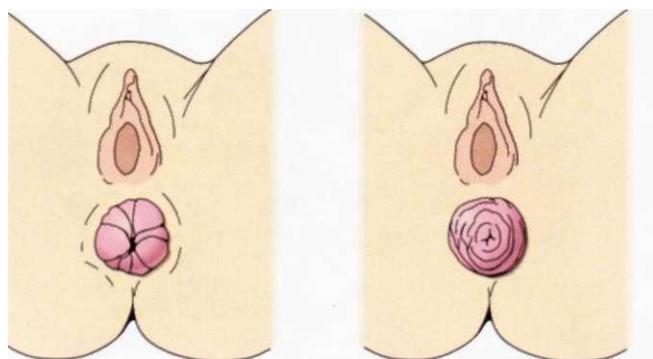
### PROLAPSO RECTAL (PROCIDENCIA)

**Incidencia y aspectos epidemiológicos.** El prolapso rectal es seis veces más frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más alta de prolapso rectal se encuentra en las mujeres mayores de 60 años. Las mujeres con dicho trastorno muestran una mayor incidencia de alteraciones del suelo pélvico que incluyen incontinencia urinaria, rectocele, cistocele y enterocele. Aproximadamente 20% de los niños con prolapso tendrán fibrosis quística. En todo menor con un cuadro inicial de prolapso se practicará la prueba de medición de cloruro en el sudor. Otras entidades asociadas con menor frecuencia comprenden el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de úlcera rectal solitaria, el hipotiroidismo congénito y la enfermedad de Hirschsprung.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** El prolapso rectal (procidencia) es la protrusión circunferencial de todas las capas de la pared rectal a través del orificio anal. Suele acompañarse de redundancia del colon sigmaido, laxitud pélvica y un saco de Douglas profundo. Al principio se consideraba que el prolapso rectal se debía a una intususcepción rectal interna incipiente, lo cual ocurre en el segmento superior a medio del recto. Se consideraba que este era el primer paso en una evolución inevitable al prolapso externo de todo el espesor de la pared. Sin embargo, solamente uno de 38 pacientes con prolapso interno vigilados por más de cinco años terminó por mostrar prolapso de todas las capas del recto. Otros autores han sugerido que el prolapso con esas características es consecuencia del daño de los nervios pudendos, por distensión repetida al pujar el sujeto en la defecación. La lesión de los nervios pudendos debilitaría los músculos del suelo de la pelvis, incluidos los esfínteres anales externos. La lesión bilateral del nervio pudente se asocia en grado más importante a prolapso e incontinencia que la lesión unilateral.

**Presentación y evaluación.** La mayor parte de las molestias del paciente consisten en una masa anal, rectorragia e higiene perianal deficiente. El prolapso del recto por lo general se presenta tras la defecación y se reducirá en forma espontánea o requerirá que el enfermo manualmente reduzca el prolapso. El estreñimiento se presenta en casi 30 a 67% de los pacientes con un prolapso rectal. Ocurren grados diferentes de incontinencia fecal en 50 a 70% de los casos. Otros datos asociados son obstrucción de la salida (anismus) en 30%, inercia colónica en 10% y síndrome de úlcera rectal solitaria en 12 por ciento.

La valoración en el consultorio se lleva a cabo mejor después que el paciente ha recibido un enema, lo cual permite la protrusión del prolapso. Es necesario hacer una distinción importante entre el prolapso rectal de espesor completo y el prolapso de la mucosa aislado que se asocia a hemoroides (fig. 291-4). El prolapso de la mucosa se reconoce por los surcos radiales más que por los pliegues circunferenciales alrededor del ano y se debe a un aumento



**FIGURA 291-4. Magnitud del prolapso rectal. Prolapso de la mucosa únicamente (A, B, vista sagital). Prolapso de todas las capas del recto, asociado a redundancia del colon rectosigmaido y fondo de saco de Douglas profundo (C, D, vista sagital).**

en la laxitud del tejido conjuntivo entre la submucosa y el músculo subyacente del conducto anal. La valoración del prolapso también incluirá cistoproctografía y colonoscopia. Estos exámenes permiten evaluar los trastornos concomitantes en el suelo pélvico y descartar un cáncer o un pólipos como la punta directriz del prolapso. Si el prolapso se acompaña de estreñimiento crónico, el paciente habrá de someterse a un proctograma durante la defecación y un estudio Sitzmark, el cual permitirá evaluar si hay anismus o inercia colónica. El anismus es resultado de tratar de defecar contra un suelo pélvico cerrado y también se conoce como *tubo rectal no relajante o discinergia del suelo pélvico*. Esto puede verse cuando no ocurre enderezamiento del recto en la fluoroscopia mientras el paciente trata de defecar. En la inercia colónica, un estudio Sitzmark demostrará retención >20% de los marcadores en la radiografía abdominal cinco días después de la deglución. En individuos con incontinencia fecal, habrá que realizar una evaluación ecográfica y manometría endoanal que incluya el estudio de los nervios pudendos y los músculos del esfínter anal que ellos inervan antes de intervención quirúrgica para tratar el prolapso (véase "Incontinencia fecal" más adelante en este capítulo).

### PROLAPSO RECTAL

Las estrategias médicas para tratar el prolapso rectal se limitan e incluyen agentes voluminógenos o suplementos de fibra para facilitar el proceso de evacuación. El elemento básico del tratamiento es la corrección quirúrgica del prolapso. Por lo común se utilizan dos vías de acceso, que son la transabdominal y la transperineal. La práctica de la primera vía se ha acompañado de menores cifras de recidiva, pero la segunda es más útil en algunos individuos que tienen otras enfermedades graves coexistentes.

La vía de acceso transperineal incluye la proctectomía transanal (método de Altmeier), la proctectomía de la mucosa (técnica de Delorme) o la colocación de un alambre Tirsch que rodee el ano. Con la vía de acceso transperineal se intenta extirpar el recto y el colon sigmaido redundante. Las técnicas transabdominales comunes comprenden la sutura presacra o la rectopexia con malla (Ripstein) con ablación del sigmaido redundante (Frykman-Goldberg) o sin ella. Se pueden realizar procedimientos transabdominales en forma eficaz con técnicas laparoscópicas sin que aumente la frecuencia de recidiva. Con la técnica transabdominal se pretende restaurar la anatomía normal, al eliminar el intestino redundante, y fijar de nuevo el tejido de apoyo del recto a la aponeurosis presacra. La alternativa final sería la proctectomía abdominal con colostomía sigmaidea terminal. En términos generales, se reserva la

ablación del colon para individuos con estreñimiento y obstrucción rectoanal. Si hay inercia total del colon, definida por el antecedente de estreñimiento y positividad en el estudio transrectal (estudio de Sitzmark), posiblemente se necesite en el momento de practicar la rectopexia hacer una colectomía subtotal junto con anastomosis ileo-sigmaide o rectal.

### INCONTINENCIA FECAL

**Incidencia y aspectos epidemiológicos.** La prevalencia de incontinencia fecal en Estados Unidos es de 0.5 a 11%. La mayoría de los enfermos pertenece al sexo femenino. En mujeres multiparas se observa una mayor incidencia de incontinencia. La mitad de los enfermos con dicho problema también tienen incontinencia urinaria. En la mayor parte de los casos este trastorno es consecuencia de una lesión obstétrica del suelo pélvico, producida durante el período de portar el feto o bien durante el parto. Los factores de riesgo durante el parto son el empleo de fórceps y la necesidad de una episiotomía. Otras causas incluyen anomalías congénitas como ano imperforado, traumatismo o prolapse rectal.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** El esfínter anal está compuesto de un anillo esfinteriano interno y otro externo. El anillo interno está formado por músculo de fibra lisa y es una continuación de las fibras circulares de la pared del recto. Recibe fibras del plexo mientérico intestinal y por ello está bajo control involuntario. El esfínter externo del ano es en realidad una continuación del músculo elevador del ano y está bajo control voluntario. Recibe inervación del nervio pudendo. La lesión obstétrica puede desgarrar las fibras musculares en sentido anterior en el momento de la expulsión del feto; ello origina un defecto anterior manifiesto que se advierte en la ecografía endoanal. La lesión también puede ser consecuencia del estiramiento de los nervios pudendos. La mayoría de las pacientes que tienen incontinencia fecal debida a una lesión obstétrica la presentan años después de haber nacido su último hijo.

**Cuadro inicial y evaluación.** Los afectados pueden mostrar grados diversos de incontinencia fecal. La menor o de poca intensidad incluye incontinencia para la expulsión de gases y a veces derrame de excrementos líquidos. La de tipo mayor incluye la incapacidad frecuente de controlar la expulsión de heces sólidas. Como resultado de la incontinencia, las personas tienen deficiente higiene perianal. Más allá de los problemas inmediatos que surgen con la incontinencia fecal, los enfermos suelen estar retraídos de su entorno y deprimidos. Por esta razón, componentes importantes de la evaluación de estos individuos con incontinencia fecal son los índices de calidad de vida.

La evaluación inicial de la incontinencia fecal debe comprender la anamnesis y exploración física minuciosas y estudios manometrómicos, valoración de la latencia motora terminal de nervio pudendo (*pudendal nerve terminal motor latency*, PNTML) y ecografía endoanal. Lamentablemente, todas estas investigaciones dependen del usuario. Los centros que atienden a los pacientes con incontinencia fecal tendrán un laboratorio de fisiología anorrectal que utiliza métodos estandarizados para valorar la fisiología anorrectal. Con la manometría anal se miden las presiones en reposo y de constricción en el conducto anal utilizando un catéter intraluminal irrigado con agua. Los estudios de los nervios pudendos valoran la función de las fibras que se distribuyen en el conducto mencionado. Las lesiones por estiramiento de los nervios en cuestión harán que la respuesta del músculo esfinteriano a un estímulo sea tardía y ello denotará una latencia prolongada. Por último, por la ecografía se valorará la magnitud de la lesión de los músculos del esfínter. Sólo por medio de PNTML se pueden predecir los resultados de una intervención operatoria.

Es raro que exista sólo un trastorno del suelo pélvico. La mayoría de los individuos con incontinencia fecal también tendrán incontinencia urinaria de algún grado. En forma semejante, la incontinencia fecal es parte de un espectro de prolapsos de órganos pélvicos. Por la razón comentada, el cuadro inicial incluye a veces síntomas de obstrucción de la defecación junto a la incontinencia fecal. Es importante hacer una evaluación cuidadosa que incluya la cinedefecografía en busca de otros defectos. La reparación operatoria de la incontinencia sin corrección de otros defectos acompañantes puede disminuir los buenos resultados de la reparación.

### INCONTINENCIA FECAL

El modelo de oro para tratar la incontinencia fecal con un defecto aislado esfinteriano es la esfinteroplastia por superposición. El cirujano diseña y libera del tejido adiposo y

el conjuntivo vecinos, en el plano anterior, los músculos del esfínter externo del ano y también el tejido cicatrizal y las fibras del esfínter interno identificables y hace una reparación por superposición para reconstruir el anillo muscular y recuperar su función. Otra estrategia nueva consiste en la aplicación de radiofrecuencia al conducto anal para permitir el desarrollo de fibras de colágeno que aporten potencia tensil a los músculos del esfínter. La estimulación del nervio sacro y el esfínter artificial son adaptaciones de técnicas creadas para combatir la incontinencia urinaria. La estimulación del nervio mencionado es idónea para las personas con esfínter anal intacto pero débil. Se coloca un estimulador de nervio transitorio en el tercer nervio sacro. Si hay una mejoría de por lo menos 50% en los síntomas, se coloca un estimulador de nervio permanente bajo la piel. El esfínter intestinal artificial es un manguito y un aparato de reservorio que permite la insuflación manual de un manguito colocado alrededor del ano, que aumenta el tono anal. Esto le permite al paciente cerrar manualmente el conducto anal hasta que sea necesario defecar.

Los resultados a largo plazo de la esfinteroplastia por superposición reflejan una cifra de ineficacia de 50% a los cinco años. Se han observado malos resultados en personas con PNTML duraderos. Son limitados los resultados a largo plazo de la estimulación sacra y del esfínter artificial. Sin embargo, este último dispositivo se ha acompañado de una cifra de infección de 30 por ciento.

### ENFERMEDAD HEMORROIDAL

**Incidencia y aspectos epidemiológicos.** Las hemorroides sintomáticas afectan en el mundo occidental cada año a más de un millón de personas. La prevalencia de dicho trastorno no muestra preferencia por edades ni sexos. Sin embargo, se sabe que el envejecimiento tiene un efecto nocivo para el conducto anal. La prevalencia de la enfermedad hemoroidal es menor en los países subdesarrollados. La típica alimentación occidental con poca fibra vegetal y abundantes grasas se acompaña de estreñimiento, de la maniobra de Valsalva (pujar) y de la aparición de hemorroides sintomáticas.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** Las almohadillas hemorroidales son parte normal del conducto anal. Los vasos que están dentro del tejido mencionado facilitan la continencia, al impedir que el músculo esfinteriano se lesione. Tres complejos hemorroidales principales atraviesan el conducto anal: el lateral izquierdo, el lateral derecho y el posterior derecho. La ingurgitación con sangre y el acto de pujar originan el prolapse de este tejido, que sobresale en el conducto anal. Con el paso del tiempo, se debilita el sistema de apoyo anatómico del complejo hemoroidal y el tejido sobresale incluso por fuera del conducto anal, donde es susceptible de sufrir lesión. Las hemorroides por lo común se clasifican en internas o externas. A pesar de que existen pequeñas almohadillas externas, la clasificación habitual de la enfermedad hemoroidal se basa en la evolución de las hemorroides desde su localización normal en posición interna hasta una posición externa de prolapse completo (cuadro 291-3).

**Cuadro inicial y evaluación.** El enfermo acude al médico a menudo por dos razones: hemorragia y protrusión. El dolor es menos frecuente que el que surge en las grietas anales, y en caso de aparecer, se describe como una molestia sorda por ingurgitación del tejido hemoroidal. El dolor intenso puede denotar la trombosis de una hemorroide. La hemorragia hemoroidal se describe como la expulsión de sangre roja viva, en el agua del retrete o en el material con que se limpia el ano la persona. Algunos pacientes tienen como cuadro inicial una hemorragia notable que a veces origina anemia; sin

### WILLMUM ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS HEMORROIDES

Estadio	Descripción de la clasificación	Tratamiento
I	Hipertrofia con hemorragia	Suplementos de fibra vegetal Supositorios de cortisona Escleroterapia
II	Protrusión y reducción espontánea	Suplementos de fibra vegetal Supositorio de cortisona
III	Protrusión que obliga a reducción manual	Suplementos de fibra vegetal Supositorio de cortisona Colocación de bandas elásticas Hemoroidectomía quirúrgica (con grapas o tradicional)
IV	Protrusión irreducible	Suplementos de fibra Supositorio de cortisona Hemoroidectomía quirúrgica

embargo, hay que descartar la presencia de una neoplasia en el colon. El individuo con un cuadro inicial de una masa prominente se queja de que no puede mantener la higiene perianal y suele preocuparse porque pudiera tener algún cáncer.

El diagnóstico de enfermedad hemorroidal se hace en la exploración física. El médico inspecciona la región perianal en busca de signos de trombosis o excoriación y después practica un tacto cuidadoso. Al realizar la endoscopia se presta atención particular a la posición sabida de la enfermedad hemorroidal. Se pide a la persona que puje; si le resulta difícil, podrá realizar la maniobra cuando esté sentada en el retrete, avisando al médico el momento en que sobresalgan los tejidos. Es importante diferenciar entre la imagen circumferencial de un prolapsus de todas las capas del recto y la naturaleza radial de las hemorroides que muestran prolapsus (véase "Prolapsus rectal", antes en este capítulo). Se definirán el estadio y la localización de los complejos hemorroidales.

## HEMORROIDES

El tratamiento de las hemorroides sangrantes se basa en el estadio de la enfermedad (cuadro 291-3). En toda persona que sangra hay que pensar en otras causas posibles. En individuos jóvenes sin el antecedente familiar de cáncer colorrectal, la enfermedad hemorroidal puede ser tratada en primer término y si persiste la hemorragia, se hará un examen colonoscópico. Los ancianos a quienes no se ha hecho un estudio de cribado en busca de cáncer colorrectal deben ser sometidos a colonoscopia o sigmoidoscopia con aparato flexible.

Con raras excepciones, las hemorroides con trombosis aguda pueden resecarse en las primeras 72 h llevando a cabo una escisión elíptica. Se emprenderán baños de asiento, consumo de fibra vegetal y reblandecedores de heces. Entre los métodos adicionales para tratar las hemorroides sangrantes están la colocación de una banda constrictiva, escleroterapia, hemoroidectomía por ablación y la misma técnica, pero con colocación de grapas. La sensibilidad comienza en la línea dentada, razón por la cual se podrá colocar una banda constrictiva o aplicar un agente esclerosante en el consultorio, sin causar molestias. Se colocan bandas elásticas alrededor del tejido ingurgitado, para que produzcan isquemia y fibrosis. Ambas son útiles para fijar el tejido en sentido proximal al conducto anal. Es posible que los pacientes manifiesten un dolor sordo durante las 24 h que siguen a la aplicación de las bandas. En la escleroterapia, se inyectan 1 a 2 ml del agente (por lo común sulfato sódico de tetradebol) con una aguja de calibre 25 en la submucosa del complejo hemoroidal. Se tendrá gran cuidado de no inyectar el agente en forma circumferencial en el conducto anal, porque si se hace tal maniobra originará estenosis. Las hemoroidectomías con sutura y con grapado tienen la misma eficacia en el tratamiento de las hemorroides sintomáticas de tercer y cuarto grados. Sin embargo, dado que la hemoroidectomía con sutura implica la resección de tejido redundante hasta el borde anal, también se resecan los mamelones anales desagradables. La hemoroidectomía con grapado conlleva menos molestia; sin embargo, este procedimiento no elimina los mamelones en la piel del ano. No deben realizarse procedimientos en hemorroides de pacientes inmunodeprimidos o que tienen proctitis activa. Asimismo, la hemoroidectomía de urgencia por hemorroides sangrantes conlleva una mayor tasa de complicaciones.

Entre las complicaciones agudas que surgen con el tratamiento de las hemorroides están dolor, infección, recidiva de la hemorragia y retención de orina. Se tendrá gran cuidado de colocar adecuadamente las bandas elásticas y evitar la hidratación excesiva en personas a quienes se practicará la hemoroidectomía operatoria. Entre las complicaciones tardías está la incontinencia fecal como consecuencia de la lesión del esfínter durante la disección. La estenosis del ano surge a veces por ablación excesiva y en ella se pierden los puentes de piel y mucosa necesarios para la nueva epitelización. Por último, puede surgir un *ectropión* (la mucosa del recto sobresale del conducto anal). Las personas con ectropión señalan "humedad" en el ano como consecuencia de que no pueden evitar la emisión de excrementos, una vez que la mucosa rectal queda al descubierto por debajo de la línea dentada.

## ABSCESOS ANORRECTALES

**Incidencia y aspectos epidemiológicos.** La aparición de un absceso perianal es más frecuente en varones que en mujeres, a razón de 3:1. Su incidencia máxima se localiza entre los 30 y los 59 años de edad. El dolor perianal por la presencia del absceso es el que origina 15% de las visitas al consultorio del cirujano colorrectal. El trastorno es más prevalente en inmunodeficientes como los diabéticos, los que tienen algún trastorno hematológico o una enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) y en individuos VIH-positivos. Es necesario pensar en los trastornos recién mencionados ante toda persona que muestre infecciones perianales repetitivas.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** Un absceso anorrectal es una cavidad anormal llena de líquido situada en la región mencionada. La apari-

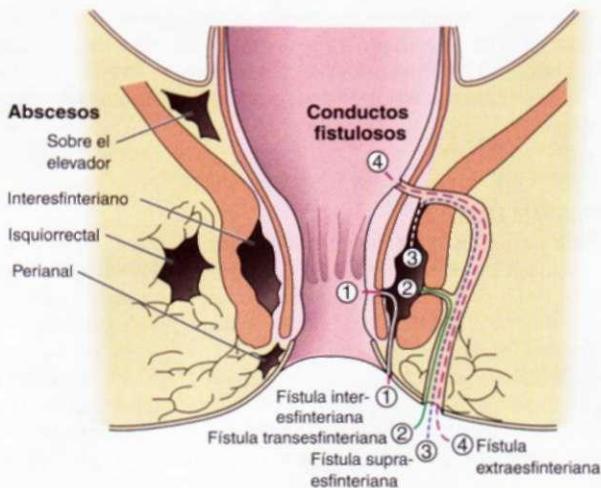


FIGURA 291-5. Localizaciones frecuentes de los abscesos anorrectales (izquierda) y de las fistulas anales (derecha).

ción del absceso es consecuencia de la infección de las glándulas que rodean el conducto anal. En circunstancias normales, estas glándulas liberan hacia el conducto un moco que facilita la defecación. Si, de forma accidental, penetra excremento en las glándulas comentadas, se infectarán y darán lugar a abscesos. Estos últimos están situados en el área perianal en 40 a 50% de los pacientes; son isquierrectales en 20 a 25%, interesfinterianos en 2 a 5% y proximales al elevador del ano en 2.5% de los casos (fig. 291-5).

**Cuadro inicial y evaluación.** El dolor perianal y la fiebre son los signos que definen el absceso. El individuo puede tener dificultad para orinar y expulsar sangre en sus excrementos. El cuadro inicial de un absceso prostático incluye signos similares, como la disuria. Las personas con el absceso prostático por lo común tienen el antecedente de enfermedades recurrentes de transmisión sexual. En la exploración física se advierte fácilmente una zona fluctuante grande. Los datos de los estudios habituales de laboratorio indican leucocitosis. Rara vez se necesitan métodos diagnósticos, salvo en la evaluación de un absceso recurrente. La tomografía computadora o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) tienen una exactitud de 80% para identificar el drenaje incompleto. Si hay preocupación por la presencia de una enteropatía inflamatoria, podrá hacerse una exploración con un sigmoidoscopio rígido o flexible en el momento de drenar el absceso, para valorar la inflamación de la región rectosigmoide. La evaluación más completa en busca de enfermedad de Crohn comprendería la práctica de una colonoscopia completa y una serie radiográfica en yeyunoileón.

## ABSCESO ANORRECTAL

El drenaje de un absceso anorrectal no complicado, en el consultorio, puede ser todo lo que se necesite. El cirujano hace una pequeña incisión cerca del borde anal e introduce en la cavidad del absceso una mecha de Mallenkon. En personas con complicaciones del absceso o que tienen diabetes o inmunodeficiencia, el drenaje se hará en el quirófano, bajo anestesia. Los pacientes con tales características están expuestos a un mayor peligro de sufrir fascitis necrosante. El ciclo de antibioticoterapia no es aceptado unánimemente, pero debe durar como mínimo dos semanas en inmunodeficientes, con prótesis valvulares cardíacas, articulaciones protésicas, diabetes o enteropatía inflamatoria.

## FÍSTULA ANAL (FÍSTULA INANO)

**Incidencia y aspectos epidemiológicos.** La incidencia y la prevalencia de los cuadros fistulosos de la zona perianal corresponden a las del absceso anorrectal. En promedio, 30 a 40% de los abscesos culminarán en la aparición de una fístula anal. La mayor parte de ellas tienen origen criptoglandular, pero 10% dependen de IBD, tuberculosis, cánceres y radiación.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** La fístula del ano se define como la comunicación anormal de una cavidad de absceso con un orificio interno identificable dentro del conducto anal. Dicho orificio suele estar situado al nivel de la línea dentada, donde las glándulas anales penetran en el conducto anal. Las personas que perciben la expulsión continua de material de drenaje

después de tratar un absceso perianal muy probablemente tienen una fistula anal. Estas fistulas se clasifican según su relación con los músculos del esfínter anal: **70 %** son interesfinterianas; **23 %**, transesfinterianas, **5 %** supraesfinterianas y **2 %** extraesfinterianas (fig. 291-5).

**Cuadro inicial y evaluación.** La persona con una fistula anal señala que percibe la salida constante de material de drenaje desde la región perianal, que se intensifica con la defecación. Es difícil conservar la higiene de dicha zona. La mejor forma de valorar a la persona y detectar una fistula es explorarla bajo anestesia. En el momento de la exploración, se practica una anoscopia en busca del orificio interno. La aplicación de peróxido de hidrógeno diluido facilitará la identificación del orificio. En vez de la anestesia, también se puede recurrir a la resonancia magnética con un electrodo endoanal que identificará el trayecto fistuloso en **80 %** de los casos. Después de drenar el absceso y colocar una sonda de Mallenot, conviene practicar un fistulograma a través de la misma en busca de algún conducto fistuloso oculto. La regla de Goodsall indica que la fistula externa posterior desembocará en el conducto anal en la línea media posterior y que la anterior lo hará en la cripta más cercana. Las fistulas con orificios de salida situados a más de **3 cm** del borde anal pueden tener una extensión ascendente como complicación y quizás no cumplan con la norma de Goodsall.

## FÍSTULA ANAL

La fistula con drenaje recién diagnosticada se trata mejor con la colocación de sedal, un asa de material de sutura para vasos o seda, colocados y anudados a través del trayecto fistuloso para así conservar el conducto abierto y amortiguar la inflamación vecina que surge con el bloqueo repetitivo del conducto anómalo. Una vez que se ha aplacado la inflamación, se podrá identificar la relación exacta del trayecto fistuloso con los esfínteres anales. En lo referente a la fistula interesfinteriana y en las transesfinterianas bajas (que abarquen menos de la tercera parte del músculo), se realiza una fistulotomía simple sin menoscabo de la continencia. En la fistula transesfinteriana más alta cabe practicar un colgajo por avance anorrectal, en combinación con drenaje con catéter o uso de fibrina como adhesivo. Los trayectos fistulosos muy largos (más de 2 cm) y angostos reaccionan mejor con la fibrina, en comparación con los más cortos. Es importante que la persona consuma agentes voluminógenos (formadores de bolo fecal), use analgésicos no narcóticos y pratique baños de asiento. Entre las complicaciones tempranas de los métodos en cuestión están la retención urinaria y la hemorragia. Las complicaciones tardías comprenden incontinencias temporal y permanente. La recidiva después de la fistulotomía es de 0 a 18% y después de colocar el colgajo por avance anorrectal, de 20 a 30%, y depende de que el cirujano no haya extirpado correctamente el orificio interno ni lo haya obturado.

## GRIETA ANAL (FISURA ANAL)

**Incidencia y aspectos epidemiológicos.** Las grietas anales afectan a personas de cualquier edad, pero son más frecuentes entre los **30** y los **59** años de edad. Constituye la causa más común de hemorragia rectal en los lactantes. Su prevalencia es igual en mujeres y varones; se asocia a estreñimiento, diarrea, infecciones causantes, traumatismo perianal y enfermedad de Crohn.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** Después de la defecación puede haber traumatismo del conducto anal, en su porción anterior o, con mayor frecuencia, en su mitad posterior. La irritación causada por el traumatismo en dicha estructura hace que aumente la presión en reposo del esfínter interno. Los vasos que riegan el esfínter y la mucosa del ano penetran en sentido late-

ral. Por esa razón, el mayor tono del esfínter origina una isquemia relativa en la región de la grieta, y dificulta la cicatrización después de la lesión. La grieta que no está en posición posterior o anterior debe plantear la sospecha de que depende de otras causas como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Crohn y cánceres.

**Cuadro inicial y evaluación.** Es fácil diagnosticar una grieta con los datos de la anamnesis solamente. El síntoma clásico es el dolor que está vinculado íntimamente con la defecación y que no cede. La expulsión de sangre roja viva en el caso de la grieta es menos abundante que la que se observa con las hemorroides. En la exploración se advierte que casi todas las grietas están en posición posterior o anterior. La que está en sentido lateral puede ser preocupante, porque quizás su naturaleza no sea tan benigna, y obliga a descartar trastornos generalizados. La grieta crónica se identifica por la presencia de una papila anal hipertrófica en el extremo proximal de la misma y una hemorroide centinela, o un papiloma cutáneo en el extremo distal. A menudo se observan dentro de la base de la grieta las fibras circulares del esfínter interno hipertrófico. Si se practica una manometría anal, signos patognomónicos serán el incremento en la presión de reposo y una deformidad "dentada" con contracciones paradójicas de los músculos esfinterianos.

## 1 FISURA ANAL

El tratamiento de las grietas agudas es conservador. En personas estreñidas cabe utilizar re blandecedores de heces, aumentar la cantidad de fibra vegetal en la alimentación y usar anestésicos locales, glucocorticoides y baños de asiento, con tales medidas, sanarán de 60 a 90% de ellas. Se considera que una grieta es crónica cuando ha persistido por más de seis semanas; en ella cabe probar modalidades orientadas a disminuir la presión de reposo del conducto anal como sería el ungüento de nifedipina o nitroglicerina aplicado tres veces al día, y la toxina botulínica de tipo A en dosis inclusa de 20 U inyectadas en el esfínter interno a cada lado de la grieta. El tratamiento quirúrgico comprende la dilatación anal y la esfinterotomía interna lateral. Por lo común, hay que seccionar un tercio del esfínter interno; los músculos se identifican fácilmente porque están hipertróficos. Las cifras de recidiva después del tratamiento médico son altas, pero es mayor el peligro de incontinencia después de la esfinterotomía. La esfinterotomía interna lateral más a menudo origina incontinencia en mujeres.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Cory Sandore las Uustraciones que suministró para este capítulo. El Dr. Gregory Bulkley contribuyó a este capítulo en la 16a. edición.

## LECTURAS ADICIONALES

- COLECCCHIA A et al: Diverticular disease of the colon: New perspectives in symptom development and treatment. *World J Gastroenterol* 9:1385, 2003
- JANES S et al: Elective surgery after acute diverticulitis. *Br J Surgery* 92:133, 2005
- KARULF R et al: Rectal prolapse. *Curr Probi Surg* 38:757, 2001
- LINDSEY I et al: A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 45:1608, 2002
- STEIN E: Botulinum toxin and anal fissure. *Curr Probi Dermatol* 30:218, 2002
- SUTHERLAND LM et al: A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. *Arch Surg* 137:1395, 2002
- WONG WD et al: Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis—supporting documentation. *Dis Colon Rectum* 43:290, 2000

## ISQUEMIA INTESTINAL

**Incidencia y epidemiología.** La isquemia intestinal es una enfermedad vascular rara que conlleva una elevada mortalidad. Se clasifica de acuerdo con su etiología en: 1) isquemia mesentérica arterioocclusiva (*arterioocclusive mesenteric ischemia*, AOMI), 2) isquemia mesentérica no oclusiva (*nonoocclusive mesenteric ischemia*, NOMI) y 3) trombosis venosa mesentérica (*mesenteric venous thrombosis*, MVT). La isquemia intestinal aguda es más común que su contraparte, la isquemia arterial crónica. Entre los factores de riesgo de isquemia intestinal aguda están la fibrilación auricular, el infarto reciente del miocardio, las valvulopatías cardíacas y el cateterismo reciente del corazón o los vasos. La mayor incidencia de isquemia intestinal en países del hemisferio occidental muestra correspondencia con la ateroesclerosis y con el número de ancianos en la población. Con excepción de la obstrucción estrangulada de intestino delgado, la colitis isquémica es la forma más común de isquemia aguda y el trastorno gastrointestinal más prevalente entre las complicaciones de la cirugía cardiovascular. La incidencia de colitis isquémica después de la reparación planeada de la aorta varía de 5 a 9%, cifra que se triplica en personas que han sido sometidas a una reparación de urgencia. Otras formas menos comunes de isquemia intestinal comprenden la angina mesentérica crónica que aparece en la enfermedad aterosclerótica y la trombosis venosa mesentérica. Esta última entidad se acompaña de la presencia de un estado de hipercoagulabilidad que comprende la deficiencia de las proteínas C y S, la deficiencia de antitrombina III, la policitemia verdadera y los carcinomas.

**Aspectos anatómicos y fisiopatológicos.** La isquemia intestinal aparece cuando el tejido intestinal no recibe suficiente riego, lo que produce la lesión isquémica del mismo. El riego sanguíneo de los intestinos se muestra en la figura 292-1. Para evitar la lesión por isquemia, existen abundantes vasos

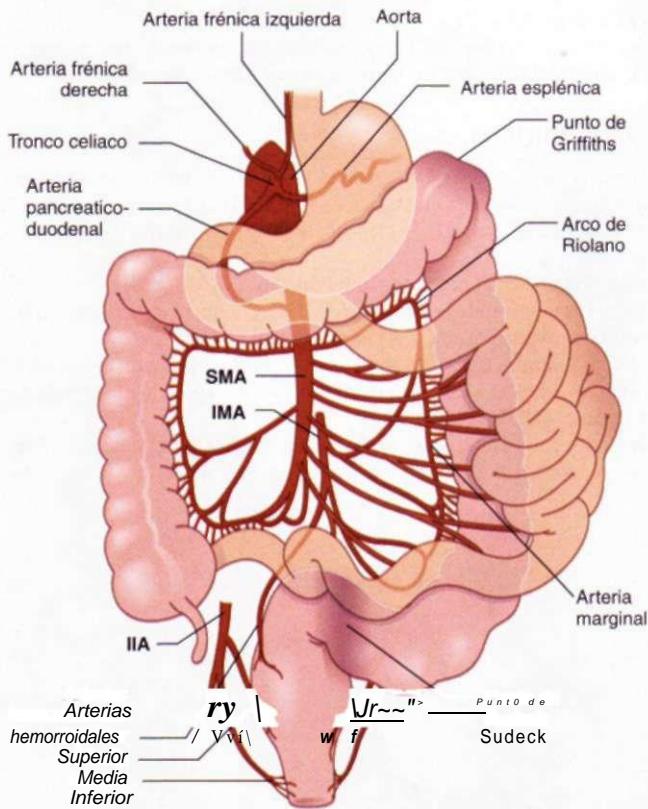


FIGURA 292-1. El riego sanguíneo de los intestinos procede del tronco celiaco, las arterias mesentéricas superior (SMA) e inferior (IMA) y ramas de la arteria iliaca interna (internal iliac artery, IIA). Los puntos de Sudeck y de Griffiths señalados por zonas sombreadas son áreas límitrofes dentro de la red de vasos del colon y localizaciones frecuentes de isquemia.

CUADRO 292-1 CORRIENTE COLATERAL DE LAS ARTERIAS INTESTINALES

Circulación implicada	Arteria mesentérica	Arteria vecina	Arteria colateral
Generalizada	Tronco celiaco	Aorta descendente	Frénica
Generalizada	IMA	Arteria hipogástrica	Hemoroidal media
Mesentérica	Tronco celiaco	SMA	Pancreaticoduodenal superior/inferior
Mesentérica	SMA	IMA	Arco de Riolano
Mesentérica	SMA	Tronco celiaco/IMA	Intramesentérica
Mesentérica	SMA	IMA	Marginal

*Nota:* IMA, arteria mesentérica inferior (*inferior mesenteric artery*); SMA, arteria mesentérica superior.

colaterales entre los principales troncos mesentéricos y ramas de las arcadas mesentéricas (cuadro 292-1). Los vasos colaterales del intestino delgado son abundantes y confluyen con los del duodeno y los del lecho del páncreas. Los que están en las paredes del colon confluyen al nivel del ángulo esplénico y las porciones descendente y sigmoide del colon. Las zonas en cuestión, inherentemente expuestas al peligro de disminución de flujo sanguíneo, se conocen como *puntos de Sudeck* y de *Griffiths*, respectivamente, y son las localizaciones más comunes de la isquemia cólica (fig. 292-1, *zona sombreada*). La circulación esplácnica recibe incluso 30% del gasto cardiaco. Las respuestas protectoras para evitar la isquemia intestinal comprenden abundantes colaterales, autorregulación del flujo de sangre y capacidad para incrementar la extracción de oxígeno.

La isquemia oclusiva es resultado de disminución o interrupción del flujo sanguíneo por un émbolo o por trombosis progresiva en una gran arteria que lleva sangre al intestino. Los émbolos nacen del corazón en más de 75% de los casos y se alojan sobre todo inmediatamente distales al punto en que nace la arteria cólica media de la arteria mesentérica superior. Se necesita la trombosis progresiva de dos de los grandes vasos (como mínimo) que llevan sangre a los intestinos para que surja la angina intestinal crónica. La isquemia no oclusiva es una constrictión exagerada de los vasos mesentéricos (vasoespasmo arteriolar) en reacción a sobrecargas fisiológicas graves como deshidratación o choque. Sin tratamiento, las úlceras tempranas agudas de la mucosa evolucionarán hasta una lesión que abarque todas las capas del intestino.

**Cuadro inicial, evaluación y tratamiento.** El diagnóstico de isquemia intestinal constituye uno de los más difíciles en la práctica clínica. La cifra de mortalidad por tal entidad rebasa 50%. El indicador más importante de la supervivencia es el carácter oportuno del diagnóstico y el tratamiento. En el cuadro 292-2 se incluye una revisión general del diagnóstico y el tratamiento de cada forma de isquemia intestinal.

La isquemia mesentérica aguda que proviene de un émbolo o una trombosis arterial tiene como manifestación inicial un dolor abdominal agudo e intenso que no cede y que no guarda proporción con los demás signos físicos. Los síntomas acompañantes pueden comprender náusea y vómito, diarrea transitoria y sangre en los excrementos. Con excepción de la mínima distensión abdominal y de la hipofunción de los ruidos intestinales, no son muy notorios los signos detectados en la exploración temprana del vientre. Signos ulteriores demostrarán la aparición de peritonitis y colapso cardiovascular. En la evaluación de la isquemia intestinal aguda habrá que practicar los métodos habituales de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, química sanguínea, perfil de coagulación, medición de gases en sangre arterial, niveles de amilasa, lipasa, ácido láctico, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas y enzimas de origen cardíaco. Sea cual sea la necesidad de una operación urgente se recomienda el internamiento inmediato a un lecho con monitores o a la unidad de cuidados intensivos, para fluidoterapia y evaluación más minuciosa. Si se piensa en la posibilidad de que exista isquemia intestinal deberá consultarse al servicio quirúrgico.

Otras modalidades diagnósticas que son útiles pero que no deben retrasar la práctica de la operación incluyen electrocardiograma (ECG), radiografías de abdomen, tomografía computadora (computed tomography, CT) y angiografía mesentérica. En tiempos más recientes, la ecografía dúplex del mesenteric y la espectroscopía de luz visible durante la colonoscopia han demostrado eficacia. En el ECG se puede identificar alguna arritmia que denota el posible punto de origen de los émbolos. En la radiografía simple de abdomen se advertirán signos como aire extraperitoneal libre, que denota la perforación de una viscosa hueca y la necesidad de una exploración quirúrgica de urgencia. Entre los signos más tempranos de isquemia intestinal que se iden-

CUADRO 292-2 RESUMEN DEL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA INTESTINAL AGUDA

Cuadro primario	Método esencial para el diagnóstico precoz	Tratamiento de la causa primaria	Tratamiento de la lesión específica	Tratamiento de consecuencias generalizadas
Embolia arterial	Laparotomía temprana	Anticoagulantes Cardioversión Trombectomía proximal Aneurismectomía	Laparotomía Embolectomía Derivación vascular Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar hidratación Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardíaco Tratar otros sitios embólicos No usar vasoconstrictores
Trombosis arterial	Ecografía dúplex Angiografía	Anticoagulantes Hidratación	Endoprótesis vascular Endarterectomía/trombectomía o derivación vascular Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardíaco No usar vasoconstrictores
Trombosis venosa	CT espiral	Anticoagulantes Hidratación masiva	Anticoagulantes +/— laparotomía/trombectomía/derivación portosistémica Valorar la viabilidad del intestino y extirpar las zonas desvitalizadas	Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardíaco No usar vasoconstrictores
Isquemia mesenterica no oclusiva	Vasoespasio: angiografía Deficiencia de riego: CT espiral, o colonoscopia	Asegurar la hidratación Apoyar el gasto cardíaco Evitar el uso de vasoconstrictores Anular el eje de renina/angiotensina	Vasoespasio: vasodilatadores por vía intraarterial Deficiencia de riego: laparotomía tardía Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar la hidratación Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardíaco No usar vasoconstrictores

Fuente: con autorización de GB Bulkley, en JL Cameron (ed): *Current Surgical Therapy*, 2d ed. Toronto, BC Decker, 1986

tifican en las radiografías de abdomen está el edema parietal intestinal, conocido como "signo de la huella digital". Al evolucionar la isquemia, se identifica aire dentro de la pared intestinal (*neumatosis intestinal*) y dentro del sistema venoso portal. Otros signos posibles son las calcificaciones de la aorta y sus tributarias que reflejan la presencia de enfermedad ateroesclerótica. Con la administración de un medio de contraste ingerido y por vía intravenosa, la CT dinámica con reconstrucción tridimensional es un método muy sensible para detectar la isquemia intestinal. En la enfermedad embólica aguda es mejor llevar a cabo la angiografía mesentérica durante la operación. Una ecografía dúplex mesentérica que demuestre una alta velocidad máxima de flujo en la arteria mesentérica superior (*superior mesenteric artery*, SMA) conlleva un valor diagnóstico, cuando es positiva, de aproximadamente 80% para la isquemia mesentérica. Lo que es más importante, una ecografía dúplex negativa prácticamente descarta el diagnóstico de isquemia mesentérica. Las imágenes dúplex sirven de estudio de detección; se requieren más investigaciones con angiografía. Pueden utilizarse técnicas endoscópicas mediante espectroscopía de luz visible para el diagnóstico de isquemia crónica.

El método de referencia para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedad oclusiva aguda arterial es la laparotomía. No se diferirá la exploración quirúrgica si es grande la sospecha de isquemia mesentérica oclusiva aguda o se identifican signos de deterioro clínico o peritonitis franca. Con la exploración operatoria se busca extirpar las asas desvitalizadas del intestino y restaurar la corriente sanguínea. La arteriografía hecha durante la operación o en el preoperatorio y la heparinización generalizada pueden ser métodos útiles para que el cirujano vascular restablezca el riego sanguíneo al intestino en peligro de desvitalizarse. Hay que valorar la longitud total del yeyunoileón y del colon, desde el ligamento de Treitz hacia abajo. Las características de la isquemia intestinal pueden señalar el nivel de la oclusión arterial. Si la oclusión se localiza en la arteria mesentérica superior, en que el émbolo por lo común está alojado proximal al nacimiento de la arteria cólica media, por lo regular la porción proximal del yeyuno estará indemne, en tanto que mostrará isquemia el resto del intestino delgado hasta el colon transverso. El tratamiento quirúrgico de la isquemia mesentérica aguda de yeyunoileón incluye los intentos de embolectomía a través de la angiografía o la arteriotomía transoperatoria. La trombosis aguda se puede tratar por medio de angioplastia con colocación de una endoprótesis vascular o sin ella, aunque tal método se usa más bien en la

enfermedad crónica. Si es infructuosa tal técnica se realizará una derivación que vaya de la aorta a la arteria mesentérica superior.

El cuadro inicial de la isquemia mesentérica que no es oclusiva ni vasospástica incluye dolor abdominal generalizado, anorexia, sangre en los excrementos y distensión abdominal. A menudo, estos pacientes están obnubilados y quizás los signos físicos no sean útiles para el diagnóstico. A fin de corroborar el diagnóstico de isquemia intestinal avanzada se buscan signos como leucocitosis, acidosis metabólica, mayores niveles de amilasa o creatinfosfocinasa, acidosis láctica o estas últimas manifestaciones juntas; sin embargo, todos los signos en cuestión quizás no reflejen la presencia de isquemia reversible o de necrosis franca. Los marcadores de isquemia intestinal que se están investigando son el D-dímero, la transferasa S de glutatión, el factor activador de plaquetas (*platelet-activatingfactor*, PAF) y la cuantificación del pH de la mucosa. Sea cual sea la necesidad de una cirugía de urgencia, se recomienda el internamiento inmediato para atención en un lecho con monitores o en una unidad de cuidado intensivo, para fluidoterapia y mayor evaluación. Las primeras manifestaciones de la isquemia intestinal son secuestro de líquido en la pared intestinal, lo que lleva a una pérdida del volumen intersticial. Se requiere la restitución intensiva de líquido. Para optimizar el aporte de oxígeno se ad-

ministra oxígeno por vía nasal y transfusiones sanguíneas. Se administran antibióticos de amplio espectro para lograr actividad suficiente contra microorganismos patógenos entéricos, entre los que se incluyen microorganismos gramnegativos y anaerobios. La medición frecuente de los signos vitales, la diuresis, los gases en sangre y los niveles de lactato son de máxima importancia y también la exploración frecuente del vientre. Es importante no utilizar agentes vasoconstrictores y dejar que la sola fluidoterapia conserve la función hemodinámica.

Si se teme una colitis isquémica habrá que realizar una colonoscopia para evaluar la integridad de la mucosa del colon. La visualización de la región rectosigma se señalará disminución de la integridad de la mucosa, que se acompaña más a menudo de isquemia mesentérica no oclusiva o a veces de enfermedad oclusiva como resultado de la pérdida inmediata del flujo de la arteria mesentérica inferior después de operaciones en la aorta. La clasificación de la isquemia de la mucosa del colon comprende *leve*, con mínimo eritema de la mucosa, o *moderada*, con úlceras pálidas de la mucosa y manifestaciones de extensión a la capa muscular de la pared intestinal. El cuadro inicial de la colitis isquémica grave incluye úlceras grandes que dan a la mucosa un color oscuro o verduzco compatible con la necrosis de todas las capas de la pared intestinal. El grado de reversibilidad se puede anticipar a partir de estos signos mucosos: el eritema leve se asocia a reversibilidad casi completa (100%); el moderado, es reversible en 50% en promedio y la necrosis franca denota simplemente la muerte del intestino. La colonoscopia puede realizarse como método de vigilancia para descartar la progresión de la colitis isquémica.

La laparotomía en la isquemia mesentérica no oclusiva estará justificada si surgen signos de peritonitis o empeoran las manifestaciones endoscópicas, o si el estado del enfermo no mejora con fluidoterapia intensiva. La colitis isquémica se trata en forma óptima con ablación de la porción desvitalizada de intestino y la elaboración de un estoma proximal. Es importante no realizar anastomosis primarias en pacientes con isquemia intestinal aguda.

El cuadro inicial de la trombosis venosa mesentérica puede comenzar en forma gradual o repentina. Entre sus síntomas están dolor abdominal impreciso, náusea y vómito. Los datos de la exploración comprenden distensión del vientre con dolor leve o moderado a la palpación y signos de deshidratación. El diagnóstico de trombosis mesentérica a menudo se establece mediante to-

mografía computadorizada espiral del abdomen con medio de contraste por vía oral e intravenosa. Los signos observados con este método comprenden engrosamiento de la pared intestinal y ascitis. Por medio del contraste intravenoso se observarán retraso de la fase arterial y un coágulo en la vena mesentérica superior. Con el tratamiento se intenta llevar a un nivel óptimo la hemodinámica y corregir las anomalías de los electrólitos, utilizando volúmenes masivos de soluciones. Hay que emprender la administración de antibióticos por vía intravenosa y también de anticoagulantes. Si se practica una laparotomía y se sospecha la trombosis de una vena mesentérica, se iniciará de inmediato la anticoagulación con heparina y se extirparán las asas de intestino claramente desvitalizadas. De todos los trastornos intestinales agudos, la insuficiencia venosa mesentérica es la que conlleva el mejor pronóstico.

La isquemia intestinal crónica se manifiesta por angina intestinal o dolor abdominal que depende de la necesidad de un mayor flujo sanguíneo a las asas del intestino. Las personas señalan cólicos y dolor abdominales después de ingerir alimentos. Pueden observarse pérdida ponderal y diarrea crónica. El dolor abdominal sin pérdida ponderal no corresponde a una angina mesentérica crónica. En la exploración física se detectará a menudo la presencia de un soplo abdominal y también otras manifestaciones de ateroesclerosis. Ha tenido gran aceptación la evaluación con ecografía dúplex de los vasos mesentéricos. En ausencia de obesidad y de intensificación de los niveles aéreos en el intestino, el radiólogo podrá identificar las perturbaciones de la corriente intravascular o la falta de respuesta vasodilatadora a los alimentos. Dicho recurso suele utilizarse como método de cribado en los pacientes con síntomas que sugieren isquemia mesentérica crónica. El método más indicado para confirmar que se encuentra presente oclusión en una arteria mesentérica es la angiografía mesentérica. La evaluación con dicho procedimiento permite identificar y emprender la posible intervención para tratar el trombo dentro del vaso y también valorar la permeabilidad de los vasos mesentéricos restantes. La angiografía mesentérica quizás no sea tan útil en caso de insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. La angiografía por resonancia magnética será otro método por utilizar si está contraindicada la administración del medio de contraste.

El tratamiento de la isquemia intestinal crónica comprende la corrección médica de la enfermedad ateroesclerótica por medio de fármacos hipolipemiantes, ejercicio y abstención de tabaco (cigarrillos). Habrá que hacer una evaluación cardiaca completa antes de la intervención. Los nuevos métodos endovasculares ahoran a la persona la intervención quirúrgica en poblaciones de enfermos escogidos. La angioplastia con colocación de endoprótesis vascular en el tratamiento de la isquemia mesentérica crónica se acompaña

con una cifra de 80% de buenos resultados a largo plazo. En individuos que necesitan exploración quirúrgica, la estrategia utilizada dependerá de los datos que aporte el angiograma mesentérico. El médico deberá valorar el yeyunoileón y el colon en toda su longitud, desde el ligamento de Treitz. Por medio de una derivación mesentérica se logra restaurar la corriente sanguínea en el momento de practicar la laparotomía.

Durante la operación puede ser muy difícil valorar con precisión la viabilidad intestinal en personas en quienes se sospecha la isquemia de intestino. Después de la revascularización habrá que observar la pared intestinal para advertir si reaparecen el color rosa y el peristaltismo. También se palparán las principales arterias y se aplicará un flujómetro Doppler en el borde antimesentérico de la pared intestinal, aunque ninguno de los dos métodos establece de manera definitiva la viabilidad hística. En casos equívocos, se aplica 1 g de fluoresceína sódica por vía intravenosa y se observa el perfil de reperfusión intestinal con luz ultravioleta emitida por una lámpara de Wood estándar (3 600 A). Una zona de falta de fluorescencia mayor de 5 mm de diámetro indica pérdida de la viabilidad. En caso de que persistan las dudas habrá que explorar de nuevo 24 a 48 h después de la primera intervención; en ese lapso se podrán delimitar las asas no viables. Siempre es motivo de preocupación la anastomosis intestinal primaria en sujetos con isquemia intestinal y es mejor diferir la reanastomosis para la fecha en que se haga la laparotomía de revisión.

#### AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Cory Sandore las ilustraciones que suministró para este capítulo. Gregory Bulkley participó en la elaboración de este capítulo en la 16a. edición.

#### LECTURAS ADICIONALES

- Hsu H et al: Impact of etiological factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcomes of acute intestinal ischemic disease after surgical treatment. *World J Surg* 30(12):2152, 2006
- MATSUMOTO AH et al: Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of chronic mesenteric ischemia: Results and long-term follow-up. *J Am Coll Surg* 194(Suppl):S22, 2002
- MITCHELL EL, MONETA GL: Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovas Ther* 18:175, 2006
- SHIH MC et al: CTA and MRA in mesenteric ischemia: Part 2, normal findings and complications after surgical and endovascular treatment. *AJR Am J Roentgenol* 188:462, 2007

## 293 Obstrucción intestinal aguda

Susan L. Gearhart, William Silen

#### ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

En 75% de los pacientes, la obstrucción intestinal aguda se debe a operaciones abdominales previas a causa de adherencias o hernias internas o externas. La frecuencia de obstrucción intestinal aguda que requiere hospitalización en las primeras semanas posoperatorias es de 5 a 25%, y 10 a 50% de estos pacientes requerirán intervención quirúrgica. La frecuencia de obstrucción intestinal posoperatoria es más baja tras intervenciones quirúrgicas laparoscópicas que después de procedimientos abiertos. Sin embargo, el procedimiento laparoscópico de derivación gástrica conlleva una tasa inesperadamente elevada de obstrucción intestinal, con una tasa de reintervención más alta y se desconoce la razón de esto. Otras causas de obstrucción intestinal no relacionadas con operaciones abdominales previas incluyen lesiones *intrínsecas* a la pared intestinal, por ejemplo, diverticulitis, carcinoma, enteritis regional; y obstrucción luminal, como es el caso de obstrucción por cálculo biliar o intususcepción.

Otros dos trastornos que deben distinguirse de la obstrucción intestinal aguda son el *ileo adinámico* y la *seudoobstrucción intestinal primaria*. El ileo adinámico es mediado por el componente hormonal del sistema simpático suprarrenal y puede presentarse luego de cualquier lesión peritoneal; su duración dependerá en cierto grado del tipo de lesión peritoneal. El ácido clorhídrico, el contenido colónico y las enzimas pancreáticas son sustancias muy irritantes, en tanto que la sangre y la orina irritan en menor grado. El ileo adinámico se presenta en cierto grado después de cualquier operación abdominal. El hematoma retroperitoneal, sobre todo el que se relaciona con fracturas vertebrales,

origina un ileo adinámico grave y este último puede presentarse en otros trastornos retroperitoneales, como cálculo ureteral o pielonefritis grave. Enfermedades torácicas, entre las que se encuentran neumonía de lóbulos inferiores, fracturas costales e infarto miocárdico, a menudo ocasionan ileo adinámico, lo mismo que trastornos electrolíticos, en particular la hipopotasemia. Por último, la isquemia intestinal, sea por oclusión vascular o por la distensión intestinal en sí, perpetúan un ileo adinámico. La seudoobstrucción intestinal es un trastorno crónico de la motilidad que a menudo produce manifestaciones similares a las de la obstrucción mecánica. Este trastorno suele exacerbarse con el empleo de narcóticos. Se evitarán las operaciones innecesarias en estos pacientes.

#### FISIOPATOLOGÍA

La distensión intestinal es causada por la acumulación de gas y líquido proximal en el segmento obstruido y en el interior del mismo. Entre 70 y 80% del gas intestinal consta de aire deglutido, y dado que éste consiste principalmente en nitrógeno, el cual no se absorbe bien en la luz intestinal, la eliminación del aire mediante la aspiración gástrica constante es una maniobra complementaria de utilidad en el tratamiento de la distensión intestinal. La acumulación de líquido proximal en el sitio de obstrucción no sólo se debe al líquido que se ingiere, la saliva deglutida, el jugo gástrico y las secreciones biliares y pancreáticas, sino a la interferencia en el transporte normal de sodio y agua. Durante las primeras 12 a 24 h de la obstrucción ocurre una reducción notable en el flujo de sodio desde la luz intestinal hasta la sangre y en consecuencia del agua, la cual queda en el intestino proximal y lo distiende. Después de 24 h, el sodio y el agua se desplazan hacia la luz intestinal y exacerbaban la distensión y la pérdida de líquido. La presión intraluminal aumenta desde la cifra normal de 2 a 4 hasta 8 a 10 cmH<sub>2</sub>O. La pérdida de líquidos y electrolíticos es extrema y a menos que se restituya con rapidez sobrevenirá hipovolemia, insuficiencia renal y choque. El vómito, la acumulación de líquidos en la luz

intestinal y el secuestro de líquidos hacia la pared intestinal edematosas y la cavidad peritoneal como resultado de las alteraciones en el retorno venoso desde el intestino, son factores que contribuyen a la pérdida masiva de líquido y electrólitos.

La complicación más temida de la obstrucción intestinal aguda es un "asa cerrada". La obstrucción de asa cerrada en el intestino delgado se presenta cuando la luz intestinal es ocluida en dos puntos por un solo mecanismo como una hernia aponeurótica o una banda adhesiva, lo cual produce un asa cerrada cuya vascularización a menudo es ocluida por la hernia o también por la banda. Durante el peristaltismo, cuando existe un "asa cerrada", se alcanzan presiones de 30 a 60 cmE<sup>1</sup>O. La estrangulación del asa cerrada es común y se acompaña de una notable distensión proximal al segmento intestinal afectado. Se presenta un tipo de obstrucción de asa cerrada cuando ocurre obstrucción completa del colon en un paciente con una válvula ileocecal competente (85% de los individuos). Aunque el aporte sanguíneo del colon no resulta afectado por el mecanismo de obstrucción, la distensión del ciego es extrema debido a su mayor diámetro (ley de Laplace), y es considerable la alteración del aporte sanguíneo intramural, con la gangrena subsiguiente de la pared del ciego. Una vez que se altera la irrigación del sistema gastrointestinal, sobreviene invasión bacteriana y peritonitis. Los efectos generales de la distensión extrema incluyen elevación del diafragma con restricción de la ventilación y atelectasia subsiguiente. También se altera el retorno venoso a través de la vena cava inferior.

### SÍNTOMAS

La *obstrucción intestinal mecánica* se caracteriza por dolor abdominal tipo calambre en la parte media del abdomen, que tiende a ser más grave cuanto más alta es la obstrucción. El dolor ocurre en paroxismos y el paciente se encuentra relativamente cómodo en los intervalos entre los accesos de dolor. A menudo el enfermo advierte borborígmpos audibles, los cuales son simultáneos a los paroxismos de dolor. Éste se vuelve menos intenso conforme avanza la distensión, lo que probablemente se debe a que se altera la motilidad en el intestino edematoso. Cuando hay estrangulación, el dolor suele ser más circunscrito y puede ser constante e intenso sin que tenga un componente cólico, un hecho que a menudo retarda el diagnóstico de obstrucción. El vómito es casi invariable, y aparece en una fase más temprana y en cantidad más abundante cuanto más alta sea la obstrucción. Al principio contiene bilis y moco y persiste como tal si la obstrucción se encuentra en un sitio elevado del intestino. Con la obstrucción ileal baja, el vómito se torna fecaloide, es decir, de color pardo naranja y de olor fétido, lo cual se debe a la proliferación de bacterias proximales a la obstrucción. Es común el hipo. Siempre se presenta estreñimiento e imposibilidad para expulsar gases por el recto cuando la obstrucción es completa, si bien al comenzar a instaurarse ésta algo de heces y gases pueden expulsarse en forma espontánea o tras una enema. En ocasiones se observa diarrea en caso de obstrucción parcial. La sangre en las heces es rara pero se da en pacientes con intususcepción.

En el *ileo adinámico* lo mismo que en la *seudoostrucción colónica*, no se presenta dolor cólico y únicamente se manifiesta malestar por la distensión. El vómito es frecuente pero raras veces abundante. No siempre hay estreñimiento. El hipo es común.

### DATOS FÍSICOS

La *distensión abdominal* es el dato distintivo de todos los tipos de obstrucción intestinal. Es menos intensa en casos de obstrucción elevada en el intestino delgado y muy intensa en la obstrucción colónica. En las primeras etapas de la obstrucción del intestino delgado y grueso, la hipersensibilidad y la rigidez suelen ser mínimas; la temperatura raras veces es >37.8°C. La aparición de choque, hipersensibilidad, rigidez y fiebre indican contaminación del peritoneo con contenido intestinal infectado. Siempre se examinarán cuidadosamente los orificios de hernias para detectar una masa. La auscultación revela borborígmpos agudos e intensos que coinciden con el dolor tipo cólico, pero este dato no suele encontrarse en la etapa tardía de la obstrucción con estrangulación o sin estrangulación. Un abdomen inerte no elimina la posibilidad de obstrucción, ni necesariamente confirma el diagnóstico de ileo adinámico. La presentación de una masa abdominal palpable por lo general significa una obstrucción de asa cerrada del intestino delgado con estrangulación; el asa llena de líquido a tensión es la lesión palpable.

### DATOS DE LABORATORIO Y RADIGRÁFICOS

Los estudios de laboratorio y radiográficos se utilizan para distinguir dos aspectos clínicos importantes de este trastorno: estrangulación o no estrangulación y obstrucción parcial por contraposición a compleja. Cuando hay estrangulación por lo general ocurre leucocitosis, con desviación a la izquierda, pero



**FIGURA 293-1. CT con medio de contraste oral e intravenoso** que demuestra (**A**) datos de dilatación del intestino delgado con niveles hidroaéreos compatibles con una obstrucción del intestino delgado; (**B**) una obstrucción parcial del intestino delgado por una hernia ventral con incarceración (flecha), y (**C**) intestino descompresionado distal a la hernia (flecha).

un recuento leucocítico normal no descarta estrangulación. El incremento en la concentración sérica de amilasa se encuentra en ocasiones en todas las formas de obstrucción intestinal. Las imágenes radiográficas que demuestran distensión de asas de intestino delgado llenas de líquido y de gas por lo general dispuestas en una imagen "escalonada" con niveles hidroaéreos y la falta o la escasez de gas en el colon son datos patognomónicos de la obstrucción del intestino delgado. La falta de expulsión de gas o de heces por el recto y el no observar gas en la parte distal del intestino en la radiografía son indicios de una obstrucción completa. Se observa una opacidad general debida a líquido peritoneal y a veces una masa en forma de "grano de café" en el caso de una

obstrucción de asa cerrada con estrangulación. Una serie gastrointestinal alta con bario diluido ayudará a distinguir la obstrucción parcial de la compleja. Sin embargo, el bario concentrado administrado por vía oral habrá de evitarse cuando se considere que la obstrucción es avanzada o completa, ya que puede espesarse el sulfato de bario retenido. El estudio de tomografía computadoraizada (CT) es la modalidad que más comúnmente se utiliza para valorar obstrucción intestinal en los pacientes posoperados debido a que permite distinguir ileo adinámico, obstrucción parcial y obstrucción completa (fig. 293-1). Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de la CT en la obstrucción con estrangulación son bajas (50 y 80%, respectivamente).

Las causas comunes de obstrucción colónica pueden detectarse en la serie radiográfica abdominal. Estas radiografías demuestran un signo de "pico de ave" cuando se ha producido un volvulo sigmaoide o cuando aumenta de tamaño el ciego por torsión o levantamiento. La obstrucción colónica con una válvula ileocecal competente es fácil de reconocer debido a que la distensión con gas está circunscrita principalmente al colon. La enema con Gastrografín ayuda a demostrar una obstrucción colónica completa. Por lo demás,  *nunca se administrará bario por vía oral a un paciente con una posible obstrucción colónica* hasta que tal posibilidad se haya descartado.

### OBSTRUCCIÓN INTESTINAL AGUDA

**OBSTRUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO.** La tasa de mortalidad global en la obstrucción del intestino delgado es de aproximadamente 10%. En tanto que la tasa de mortalidad en la obstrucción sin estrangulación es de 5 a 8%, la tasa de mortalidad en una obstrucción con estrangulación fluctúa entre 20 y 75%. Puesto que la obstrucción del intestino delgado con estrangulación debe ser completa, siempre se lleva a cabo la intervención quirúrgica en estos pacientes después de una preparación apropiada. Antes de la operación se restablecerá el equilibrio hidroelectrolítico y se instaurará descompresión por medio de una sonda nasogástrica. La restitución de potasio es muy importante debido a que la ingesta es nula y son considerables las pérdidas de líquido a través del vómito. Son pocas las indicaciones, en el mejor de los casos, para el empleo de una sonda intestinal larga. La intervención quirúrgica se lleva a cabo de manera satisfactoria mediante técnicas laparoscópicas con las cuales disminuye la frecuencia de complicaciones en la herida. Sin embargo, la lisis de adherencias por vía laparoscópica conlleva un tiempo de operación más prolongado y una frecuencia más alta de conversión de procedimiento en uno abierto en comparación con otros procedimientos laparoscópicos. Como alternativa, la lisis de adherencias puede llevarse a cabo mediante una incisión abdominal. En general, más de 50% de las adherencias formadas aparecen en el sitio de la incisión previa. El tratamiento puramente no quirúrgico es seguro sólo cuando la obstrucción es incompleta, y es mejor aplicarlo en pacientes en quienes no avanza la intensidad del dolor abdominal o la leucocitosis. La recidiva global de la obstrucción del intestino delgado es de 16%. Los estudios basados en la población demuestran que si bien el tratamiento quirúrgico de la obstrucción del intestino delgado conlleva hospitalizaciones más prolongadas, la tasa de readmisión por obstrucción es más baja. Sin embargo, sea cual sea el tipo de tratamiento que se aplique, tras la hospitalización índice, sólo 20% de los pacientes recibieron readmisión en un período de seguimiento de cinco años.

**OBSTRUCCIÓN COLÓNICA.** La tasa de mortalidad en la obstrucción colónica es de casi 20%. Al igual que en la obstrucción del intestino delgado, está contraindicado el tratamiento no quirúrgico, a menos que la obstrucción sea incompleta. La obstrucción incompleta puede tratarse mediante descompresión colonoscópica y colocación de una endoprótesis metálica si existe una lesión maligna. La tasa de éxito se acerca a 90%, lo cual depende del sitio de la obstrucción, de tal manera que las lesiones del lado izquierdo dan mejores resultados que las lesiones del lado derecho. En general, la endoprótesis colónica se considera una solución transitoria o un "puente a la operación", lo que permite la preparación colónica antes de la intervención quirúrgica. Cuando la obstrucción es completa, la intervención en fase temprana es indispensable, sobre todo si es suficiente la válvula ileocecal, por el problema de la perforación cecal. Esta complicación es más factible cuando el diámetro del ciego es mayor de 10 cm en una radiografía abdominal simple.

Las decisiones en torno al tratamiento quirúrgico de la obstrucción colónica se basan en la causa de la obstrucción y el bienestar general del paciente. En la obstrucción del lado izquierdo del colon, las estrategias de tratamiento quirúrgico incluyen descompresión mediante cecostomía y colostomía transversa o resección con formación de colostomía terminal (procedimiento de Hartmann). Se ha llevado a cabo sin riesgo la resección primaria de las lesiones obstructivas del lado izquierdo con un lavado del colon en la mesa de operaciones. En el caso de una lesión del hemicolon derecho o del colon transverso, se puede realizar la resección primaria con anastomosis sin riesgo ya que no suele haber distensión del ileón y la discrepancia consecutiva en el tamaño y el riesgo en la línea de sutura. Asimismo, el contenido bacteriano y fecal es menor en el lado derecho del colon, lo cual disminuye la posibilidad de infección.

**ÍLEO ADINÁMICO.** Este tipo de íleo suele responder a la descompresión no quirúrgica y al tratamiento de la enfermedad primaria. El pronóstico suele ser satisfactorio. Es necesario corregir las anomalías electrolíticas (es decir, potasio, magnesio). La descompresión satisfactoria de un íleo colónico se ha logrado mediante colonoscopia iterativa. La neostigmina también es eficaz en los casos de íleo colónico que no han respondido a otras medidas de tratamiento conservador. Raras veces la distensión colónica adinámica alcanza tal tamaño que es necesaria la cecostomía si se teme una gangrena cecal.

### LECTURAS ADICIONALES

- DUBOIS A et al: Postoperative ileus: Physiopathology, etiology and treatment. Ann Surg 178:781, 1973
- ESKELINEN M et al: Contributions of history-taking, physical examination, and computer assistance to diagnosis of acute small-bowel obstruction. A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Scand J Gastroenterol 29:715, 1994
- FEVANG BT et al: Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: A 35-year institutional experience. Ann Surg 231:529, 2000
- JACKSON BR: The diagnosis of colonic obstruction. Dis Colon Rectum 25:603, 1982
- SILEN W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 21st ed. London, Oxford, 2005

estable en Estados Unidos durante los últimos 30 años, en tanto que es mucho más baja en los países subdesarrollados, sobre todo partes de África, y en grupos socioeconómicos más bajos. La tasa de mortalidad en Estados Unidos disminuyó ocho tantos entre 1941 y 1970 pero se ha mantenido en menos uno por 100 000 a partir de entonces.

### PATOGENIA

Se considera que la apendicitis se presenta como resultado de obstrucción de la luz apendicular. La obstrucción muy comúnmente es causada por un fecalito, el cual se forma por la acumulación y el espesamiento de la materia fecal alrededor de fibras vegetales. Los folículos linfoides aumentados de tamaño a causa de infecciones víricas (p. ej., sarampión), espesamiento del bario, parásitos (p. ej., *Ascaris*, oxiuros y *Taenia*) o tumores (p. ej., carcinoma o carcinoma) también obstruyen la luz apendicular. Los datos anatopatológicos comunes incluyen ulceración apendicular. Se desconoce la causa de la ulceración, si bien se ha postulado una causa vírica. La infección con microorganismos del género *Yersinia* ocasiona la enfermedad, ya que se han encontrado concentraciones elevadas de anticuerpo de fijación de complemento hasta en 30% de los casos de apendicitis demostrada. Las bacterias

## 294 Apenicitis y peritonitis agudas

Susan L. Gearhan, William Silen

### APENDICITIS AGUDA



#### INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La apendicitis es la urgencia quirúrgica abdominal más común en Estados Unidos y cada año se llevan a cabo más de 250 000 appendectomías. La frecuencia máxima de la apendicitis aguda es en el segundo y el tercer decenios de edad; es relativamente rara en los extremos de edad. Sin embargo, la perforación es más común en la lactancia y en los ancianos, períodos durante los cuales las tasas de mortalidad son las más elevadas. Tanto varones como mujeres son afectados con la misma frecuencia, excepto entre la pubertad y los 25 años de edad, período en que predomina la afección de los varones en una relación de 3:2. La frecuencia de apendicitis se ha mantenido

luminosas se multiplican e invaden la pared del apéndice a medida que el aumento de la presión intraluminal produce congestión venosa y posterior afección arterial. Por último ocurren gangrena y perforación. Si el proceso evoluciona con lentitud, los órganos adyacentes, como el ileon terminal, el ciego o el epíplón, pueden cubrir el apéndice, con lo que se desarrolla un absceso localizado, mientras que si el avance es rápido la alteración vascular puede provocar una perforación con acceso libre a la cavidad peritoneal. La posterior rotura de un absceso apendicular primario puede producir fistulas entre el apéndice y la vejiga, el intestino delgado, el sigma o el ciego. En ocasiones, la apendicitis aguda es la primera manifestación de la enfermedad de Crohn.

Aunque es posible la infección crónica del apéndice por tuberculosis, amebosis o actinomicosis, un útil aforismo clínico establece que la inflamación crónica del apéndice no suele ser la causa de un dolor abdominal prolongado de semanas o meses de duración. Por el contrario, está claro que si existe la apendicitis aguda recidivante, a menudo con resolución completa de los síntomas y de la inflamación entre ataques. También puede ocurrir apendicitis aguda recidivante si se deja un muñón apendicular largo en la apendicectomía inicial.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sucesión de malestar abdominal y anorexia relacionados con la apendicitis aguda es patognomónica. El dolor se sitúa al principio en la región periumbilical y luego se desplaza hacia el cuadrante inferior derecho. La sucesión típica de síntomas ocurre únicamente en 66% de los pacientes. Sin embargo, en un varón estos síntomas son suficientes para recomendar la exploración quirúrgica. En el cuadro 294-1 se presenta el diagnóstico diferencial del dolor periumbilical y del cuadrante inferior derecho. El dolor abdominal periumbilical es de tipo visceral, como resultado de la distensión de la luz apendicular. Este dolor es transmitido por las fibras C de conducción lenta y suele tener una ubicación vaga en la región periumbilical o en la epigástrica. En general, este dolor visceral es leve, a menudo de tipo calambre y por lo general dura de 4 a 6 h, pero pueden no advertirlo los individuos estoicos. A medida que la inflamación se difunde hacia las superficies del peritoneo parietal, el dolor se torna somático, constante y más intenso y se exacerba con el movimiento o la tos. Los nervios aferentes parietales son fibras delta A, de conducción rápida y unilaterales. Estas fibras circunscriben el dolor al cuadrante inferior derecho. La anorexia es muy común; un paciente hambriento no tiene una apendicitis aguda. La náusea y el vómito ocurren en 50 a 60% de los casos, pero el vómito suele ceder en forma espontánea. Los cambios en el hábito intestinal son de escasa utilidad diagnóstica, ya que puede observarse cualquiera o ninguna alteración, si bien la presentación de diarrea causada por un apéndice inflamado que se encuentra en yuxtaposición al sigma puede ocasionar dificultades para el diagnóstico. La polaquiuria y la disuria se presentan cuando el apéndice yace adyacente a la vejiga.

Los datos físicos varían con la evolución de la enfermedad y la localización del apéndice, que puede estar situado profundamente en el saco de Douglas; en la fossa iliaca derecha, asociado a peritoneo, ciego o intestino delgado; en el hipocondrio derecho (sobre todo en el embarazo); o incluso en la fossa iliaca izquierda. No es posible establecer el diagnóstico a menos que pueda comprobarse el dolor a la palpación. Aunque éste puede faltar en los primeros

estadios viscerales de la enfermedad, siempre acaba por aparecer y puede presentarse en cualquier zona, según la situación del apéndice. Típicamente, se presenta dolor a la palpación en el punto de McBurney, situado anatómicamente en una línea imaginaria a un tercio de distancia entre la espina iliaca anterior y el ombligo. Si el apéndice es retrocecal o pérvico, puede faltar por completo la sensibilidad abdominal a la palpación, y en estos casos el único dato físico puede ser un dolor en la fossa renal o en la exploración rectal o ginecológica. El dolor de rebote referido suele presentarse y muy probablemente no ocurre en las primeras etapas de la enfermedad. La flexión de la cadera derecha y la necesidad de evitar los movimientos obedecen a la afección del peritoneo parietal. La hiperestesia de la piel de la fossa iliaca y un signo del psoas o del obturador positivos suelen ser datos tardíos y rara vez tienen valor diagnóstico.

La temperatura suele ser normal o ligeramente elevada (37.2 a 38°C), y una temperatura superior a 38.3°C debe hacer pensar en la posibilidad de una perforación. La taquicardia es proporcional al aumento de la temperatura. La rigidez y el dolor a la palpación se hacen más intensos a medida que la enfermedad avanza hacia la perforación y la peritonitis localizada o difusa. La distensión es infrecuente a menos que se establezca una grave peritonitis difusa. Si ocurre una perforación localizada puede desarrollarse una tumoreación que no suele detectarse sino hasta tres días después del comienzo de la enfermedad. La existencia precoz de una masa debe hacer pensar en carcinoma del ciego o en enfermedad de Crohn. La perforación es infrecuente en las primeras 24 h, pero puede llegar hasta 80% después de 48 horas.

Aunque resulta frecuente encontrar una moderada leucocitosis de 10 000 a 18 000 células/pl (con desviación proporcional a la izquierda), la ausencia de leucocitosis no excluye la posibilidad de apendicitis aguda. Una leucocitosis superior a 20 000 células/pl hace pensar en perforación. La anemia y la presencia de sangre en las heces sugieren un diagnóstico inicial de carcinoma del ciego, sobre todo en personas de edad avanzada. En los casos en que el apéndice se encuentra junto al uréter derecho o la vejiga, la orina puede contener algunos hematies o leucocitos, pero no bacterias. El análisis de orina es de la máxima utilidad para excluir enfermedades genitourinarias que pueden simular apendicitis aguda.

El estudio radiológico no suele ser útil, salvo que muestre un fecalito radiopaco en la fossa iliaca derecha (5% de los pacientes, sobre todo niños). Por tanto, no es necesario hacer radiografías de abdomen de manera sistemática, a menos que se sospechen otros cuadros, como obstrucción intestinal o un cálculo ureteral. El diagnóstico también se establece mediante la demostración ecográfica de un apéndice aumentado de tamaño y de pared gruesa. La ecografía es de gran utilidad para descartar quistes ováricos, embarazo ectópico o absceso tuboovárico. Diversos estudios han demostrado recientemente la utilidad de la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) intensificada con medio de contraste o no intensificada, en comparación con la ecografía y la radiografía simple, para diagnosticar apendicitis aguda. Los datos que se observan en un estudio de tomografía axial computadora incluyen un apéndice engrosado con filamentos perpendiculares y a menudo aunados a un fecalito (figs. 294-1 y 294-2). El valor diagnóstico comunicado cuando el estudio de CT es positivo es de 95 a 97% y la precisión global es de 90 a 98%. Asimismo, la falta de visualización del apéndice en la CT guarda relación con el hallazgo de un apéndice normal en 98% de los casos. El aire peritoneal libre es raro, incluso en la apendicitis con perforación.

Aunque en 50 a 60% de los casos la historia clínica y las manifestaciones físicas son características, es obvio que existe gran cantidad de modelos atípicos, sobre todo en los grupos de edades extremas y durante el embarazo. La incidencia de perforación y peritonitis generalizada en los niños menores de dos años es de 70 a 80%. Se piensa que se debe a demora en el diagnóstico. Debe sospecharse en todo lactante o niño con diarrea, vómito y dolor abdominal. La fiebre es mucho más frecuente en este grupo de edad y la distensión abdominal a menudo constituye el único signo físico. En los ancianos el dolor y la sensibilidad suelen ser poco intensos, lo que con frecuencia retrasa el establecimiento del diagnóstico y lleva a una incidencia de perforación de 30% en los pacientes mayores de 70 años. Estos pacientes suelen presentar al principio una masa ligeramente dolorosa (un absceso apendicular primario) o una obstrucción intestinal por adherencias, cinco o seis días después de una perforación no detectada del apéndice.

La apendicitis ocurre en alrededor de uno de cada 500 a 2 000 embarazos y es la alteración extrauterina que con más frecuencia requiere operación abdominal. El diagnóstico se pasa por alto o se retarda debido a la presentación frecuente de malestar abdominal leve y náusea y vómito durante el embarazo, y en virtud del desplazamiento gradual del apéndice desde el cuadrante inferior derecho, hasta el cuadrante superior derecho durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. La apendicitis tiende a ser más común

### CUADRO 294-1 ORIGEN ANATÓMICO DEL DOLOR PERUMBILICAL EN EL CUADRANTE INFERIOR DERECHO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APENDICITIS

#### Perumbilical

- Apendicitis**
- Obstrucción del intestino delgado**
- Gastroenteritis**
- Isquemia mesentérica**
- Cuadrante inferior derecho**

Causas gastrointestinales	Causas ginecológicas
<b>Apendicitis</b>	<b>Tumor/torsión del ovario</b>
<b>Enteropatía inflamatoria</b>	<b>Enfermedad inflamatoria pélvica</b>
<b>Diverticulitis del lado derecho</b>	<b>Causas renales</b>
<b>Gastroenteritis</b>	<b>Pielonefritis</b>
<b>Hernia inguinal</b>	<b>Absceso perinefrítico</b>
	<b>Nefrolitiasis</b>



**FIGURA 294-1. CT con medio de contraste oral e intravenoso en la apenicitis aguda. Se observa engrasamiento de la pared del apéndice y filamentos periapendiculares (flecha).**

durante el segundo trimestre. La ecografía es el mejor estudio diagnóstico y tiene una precisión de 80%; sin embargo, si ya ha ocurrido perforación, la exactitud de la ecografía disminuye a 30%. Es necesaria la intervención oportuna, ya que la frecuencia de mortalidad en caso de un apéndice normal es de 1.5%. En caso de perforación, la frecuencia de mortalidad es de 20 a 35 por ciento.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A la apenicitis aguda se le ha denominado la *enmascaradora* y el diagnóstico suele dificultarse más en mujeres jóvenes. El investigar muy bien los antecedentes, lo que incluye actividades sexuales y la presentación de secreción vaginal, ayudará a distinguir la apenicitis aguda de la enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID). Una secreción vaginal maloliente y diplococos intracelulares gramnegativos son patognomónicos de la enfermedad inflamatoria pélvica. El dolor al movimiento del cuello uterino es más específico de enfermedad inflamatoria pélvica pero se presenta en la apenicitis cuando ha ocurrido perforación o cuando el apéndice yace adyacente al útero o a los anexos. La *rotura de un folículo de de Graaf* (*mittelschmerz*) se presenta a la mitad del ciclo y ocasionará dolor e hipersensibilidad que son más difusos y por lo general de un grado menos intenso que en la apenicitis. La *rotura de un quiste del cuerpo lúteo* es idén-

tica desde el punto de vista clínico a la rotura de un folículo de de Graaf pero se presenta más o menos en el tiempo de la menstruación. La existencia de una masa en los anexos, los datos de hemorragia y una prueba de embarazo positiva ayudarán a distinguir al *embarazo tubario roto*. La *torsión de quiste ovárico* y la *endometriosis* en ocasiones son difíciles de distinguir de la apenicitis. En todos estos trastornos femeninos, la ecografía y la laparoscopia son de gran utilidad.

La *linfadenitis mesentérica aguda* y la *gastroenteritis aguda* son los diagnósticos que suelen establecerse cuando se encuentran ganglios linfáticos aumentados de tamaño, levemente enrojecidos en la raíz del mesenterio y un apéndice normal al operar a un paciente que por lo general tiene dolor en el cuadrante inferior derecho. En retrospectiva, estos pacientes posiblemente hayan tenido una elevación en la temperatura, diarrea, dolor e hipersensibilidad abdominal más difusos y linfocitosis. Entre los cónicos, el abdomen está completamente relajado. Los niños al parecer son afectados con más frecuencia que los adultos. Algunos de estos pacientes tienen infección por *Y. pseudotuberculosis* o *Y. enterocolitica*, en cuyo caso el diagnóstico se establece mediante el cultivo de los ganglios mesentéricos o con las titulaciones serológicas (cap. 152). En la gastroenteritis por *Salmonella*, los hallazgos abdominales son similares, si bien el dolor es más intenso y más circunscrito, y la fiebre y los calosfríos son comunes. La presentación de síntomas similares entre otros miembros de la familia es de utilidad. La *enteritis regional* (enfermedad de Crohn) suele acompañarse de un antecedente más prolongado, a menudo con exacerbaciones previas consideradas como episodios de gastroenteritis, a menos que se haya establecido previamente el diagnóstico. A menudo es palpable una masa inflamatoria. Además, la colecistitis aguda, la úlcera perforada, la pancreatitis aguda, la diverticulitis aguda, la obstrucción intestinal con estrangulación, el cálculo ureteral y la pielonefritis plantean dificultades diagnósticas.

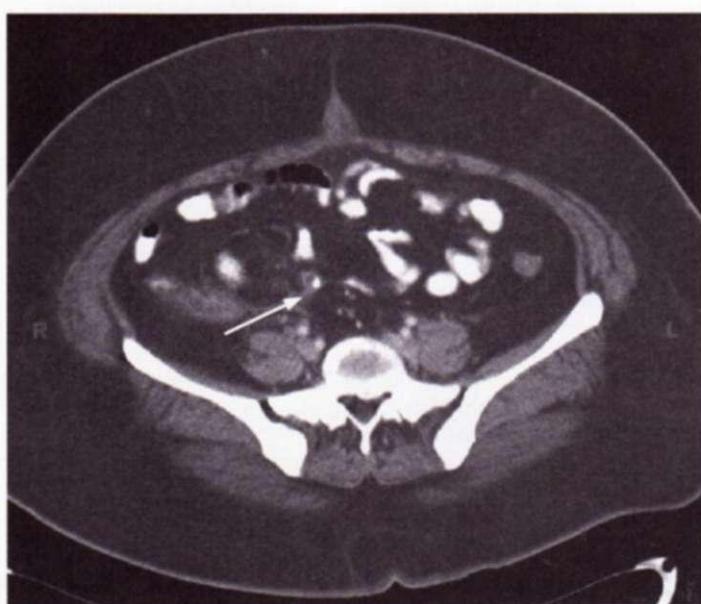
### 3 APENDICITIS AGUDA

Si hay dudas sobre el diagnóstico, el observar al paciente durante 4 a 6 h mediante exámenes abdominales en serie siempre resulta más beneficioso que nocivo. No se administran antibióticos cuando hay duda sobre el diagnóstico, ya que sólo encubrirán la perforación. El tratamiento de una supuesta apenicitis aguda es la operación en una fase inicial y la apendicectomía tan pronto pueda prepararse al paciente. La apendicectomía a menudo se lleva a cabo por vía laparoscópica y esta técnica conlleva menos empleo de narcóticos después de la operación y un alta más rápida. Es aceptable una frecuencia de apéndice normal de 15 a 20% en la apendicectomía, con objeto de evitar la perforación. El recurrir a una laparoscopía en las primeras etapas en vez de la observación clínica estrecha no ha demostrado un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con dolor abdominal no específico.

Es conveniente un esquema diferente cuando se encuentra una masa palpable tres a cinco días después de iniciados los síntomas. Este dato suele representar un flemón o un absceso, y el intentar la resección quirúrgica a menudo conlleva complicaciones. En estos pacientes el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, el drenaje de abscesos de más de 3 cm de diámetro, los líquidos parenterales y el reposo intestinal por lo general muestran resolución de los síntomas al cabo de una semana. La *apendicectomía diferida* puede realizarse seis a 12 semanas más tarde. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que los antibióticos en sí representan un tratamiento eficaz de la apenicitis aguda sin perforación en 86% de los pacientes del género masculino. Sin embargo, los antibióticos como única modalidad terapéutica se acompañaron de una tasa de recidiva más elevada que la intervención quirúrgica. Si la masa aumenta de tamaño o el paciente adopta un aspecto más tóxico, se drenará el absceso. La perforación se acompaña de peritonitis generalizada y sus complicaciones, entre las cuales se encuentran abscesos subfrénicos, pélvicos o en otros sitios, y se evita si el diagnóstico se documenta de manera oportuna. La tasa de mortalidad por apenicitis sin perforación es de 0.1%, es decir, un poco mayor que el riesgo de la anestesia general; en la apenicitis con perforación, la mortalidad es de 3% (y puede alcanzar cifras de 15% en los ancianos).

### PERITONITIS AGUDA

La peritonitis es la inflamación del peritoneo; puede ser circunscrita o difusa, según su ubicación; aguda o crónica en su evolución natural, e infecciosa o aséptica en su patogenia. El cuadro agudo muy a menudo es infeccioso y suele provenir de la perforación de una viscosa hueca (la llamada *peritonitis secundaria*). Si no se identifica un origen bacteriano, la peritonitis infecciosa se califica como *primaria* o *espontánea*. La peritonitis aguda se acompaña de hipoactividad motora de intestinos, con lo cual se distiende el interior de dichas viscera, con gases y líquidos. La acumulación de líquido en el interior del intestino, junto con la interrupción de la ingesta de líquidos, origina rápi-



**FIGURA 294-2. Fecalito apendicular (flecha).**

**CUADRO 294-2 SITUACIONES Y ENFERMEDADES QUE CULMINAN EN PERITONITIS BACTERIANA SECUNDARIA**

<b>Perforaciones de intestino</b>	<b>Perforaciones o derrame desde otros órganos</b>
<b>Traumatismos penetrantes o no penetrantes</b>	<b>Páncreas: pancreatitis</b>
<b>Inflamación</b>	<b>Vesícula: colecistitis</b>
<b>Apendicitis</b>	<b>Vejiga: traumatismo, rotura</b>
<b>Diverticulitis</b>	<b>Hígado: fuga de bilis después de biopsia</b>
<b>Úlcera péptica</b>	<b>Trompas de Falopio: salpingitis</b>
<b>Enteropatía inflamatoria</b>	<b>Hemorragia al interior de la cavidad peritoneal</b>
<b>Causas yatrógenas</b>	
<b>Perforación en endoscopia</b>	<b>Pérdida de la integridad de la cavidad peritoneal</b>
<b>Fugas por anastomosis</b>	<b>Traumatismo</b>
<b>Perforación por catéter</b>	<b>Diálisis peritoneal ambulatoria y continua (catéter a permanencia)</b>
<b>De origen vascular</b>	<b>Quimioterapia intraperitoneal</b>
<b>Émbolos</b>	<b>Absceso perirrenal</b>
<b>Isquemia</b>	<b>Yatrógena: posoperatoria, cuerpo extraño</b>
<b>Obstrucciones</b>	
<b>Adherencias</b>	
<b>Hernia estrangulada</b>	
<b>Volvulo</b>	
<b>Invaginación</b>	
<b>Neoplasias</b>	
<b>Ingestión de cuerpo extraño</b> (palillo de dientes, espina de pescado)	

damente agotamiento del volumen intravascular, que repercute en corazón, riñones y otros órganos y sistemas.

#### ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Los agentes infecciosos penetran en la cavidad peritoneal por una viscosa hueca perforada, por alguna herida penetrante del abdomen o por la introducción externa de un objeto extraño infectado o que se infecta (p. ej., un catéter para diálisis peritoneal colocado por largo tiempo). En caso de no haber deterioro inmunitario, las defensas del hospedador pueden erradicar contaminaciones leves. Los trastornos que más a menudo permiten la introducción de bacterias en el peritoneo son rotura o estallamiento del apéndice o de un divertículo, perforación de úlcera péptica, hernia encarcelada, gangrena vesicular, volvulo, infarto de intestino, cáncer, enteropatía inflamatoria u obstrucción intestinal. Sin embargo, mecanismos de muy diversa índole pueden intervenir (cuadro 294-2). La peritonitis bacteriana también suele ocurrir sin que haya una fuente identificable intraperitoneal de bacterias (peritonitis bacteriana primaria o espontánea). El cuadro en cuestión surge en casos de ascitis y cirrosis hepática en 90% de los casos, por lo común en individuos con ascitis e hipoproteinemia (<1 g/L) (cap. 302). La peritonitis bacteriana se expone en detalle en el capítulo 121.

La peritonitis aseptica puede deberse a irritación del peritoneo por la presencia anormal de líquidos fisiológicos (como jugo gástrico, bilis, enzimas pancreáticas, sangre u orina) o cuerpos extraños estériles (instrumentos o torundas quirúrgicas, almidón de guantes del cirujano) en la cavidad peritoneal o como complicación de enfermedades diseminadas raras, por ejemplo lupus eritematoso, porfiria y poliserositis familiar recurrente (cap. 323). La irritación

del peritoneo por sustancias químicas es máxima en caso de que sea causada por el jugo ácido del estómago y las enzimas pancreáticas. En la peritonitis química existe un grave riesgo de infección bacteriana secundaria. 1917

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones cardinales de la peritonitis son dolor agudo espontáneo y a la palpación en el abdomen, por lo común con fiebre. El sitio del dolor depende de la causa primaria y de si la inflamación es localizada o generalizada. La peritonitis localizada es más frecuente en la forma no complicada de la apendicitis y la diverticulitis, y los signos físicos se circunscriben al área de la inflamación. La peritonitis generalizada se acompaña de inflamación amplia y dolor abdominal difuso a la palpación y de rebote. La rigidez de la pared abdominal es frecuente en la peritonitis localizada y generalizada. Por lo común no se detectan ruidos intestinales. A menudo hay taquicardia, hipotensión y signos de deshidratación. Son datos de laboratorio comunes la leucocitosis y la acidosis. Las radiografías simples de abdomen señalan dilatación de los intestinos grueso y delgado, con edema de la pared intestinal. Se observa aire libre subdiafragmático en casos de viscosa hueca perforada. Por medio de CT, ecografía o ambas técnicas se puede identificar la presencia de líquido libre o de un absceso. En caso de ascitis es esencial practicar paracentesis con fines diagnósticos, y hacer recuento celular (>250 neutrófilos/pl es una cifra común en la peritonitis), medir proteínas y deshidrogenasa láctica, y practicar un cultivo. En los ancianos y en individuos inmunodeprimidos suele ser más difícil detectar los signos de irritación peritoneal.

#### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento incluye rehidratación, corrección de anomalías de electrolitos, administración de antibióticos y corrección quirúrgica del defecto básico. Las cifras de mortalidad son menores de 10% en caso de peritonitis no complicada que ocurre por úlcera perforada o rotura del apéndice vermiciforme o de un divertículo en una persona por lo demás sana. Se han informado tasas de mortalidad >40% en ancianos, en personas con enfermedades primarias y cuando la peritonitis ha persistido por más de 48 horas.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ANDERSON RE: The natural history and traditional management of appendicitis revisited: Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg* 31:86, 2007
- CHEADLE WG, SPAIN DA: The continuing challenge of intraabdominal infection. *Am J Surg* 186(Suppl 1):15, 2003
- FLUM DR et al: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA* 286:1748, 2001
- GANGULI S et al: Right lower quadrant pain: Value of the nonvisualized appendix in patients at multidetector CT. *Radiology* 214:175, 2006
- GRONROOS JM, GRONROOS P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 86:501, 1999
- MORINO M et al: Acute non-specific abdominal pain: A randomized controlled study comparing early laparoscopy vs. clinical observation. *Ann Surg* 241:881, 2006
- STYRUD J et al: Appendectomy vs. antibiotic treatment in acute appendectomy: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 30:1033, 2006

## SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

### 295 Estudio del paciente con enfermedad hepática

Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

En gran parte de los casos, el diagnóstico exacto de una enfermedad hepática se puede establecer por medio de una historia clínica cuidadosa, exploración física y algunas pruebas de laboratorio. En ciertas circunstancias, los estudios radiológicos son útiles o incluso diagnósticos. La biopsia hepática sigue siendo la piedra angular en el estudio de la enfermedad hepática, pero ahora es menos necesaria para el diagnóstico que para la determinación del grado y el estadio de la enfermedad. En este capítulo se presentan el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad hepática, revisando brevemente la estructura y la función del hígado, así como las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática y la aplicación de historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y biopsia hepática.

#### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL HÍGADO

El hígado es el órgano más grande del organismo, con un peso que oscila entre 1 y 1.5 kg, por lo que representa de 1.5 a 2.5% de la masa corporal magra. Su tamaño y aspecto varían y normalmente se ajustan a la forma general del cuerpo (largo y estrecho o corto y ancho). El hígado se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, por debajo de la parrilla costal derecha y apoyado sobre el diafragma, proyectándose de modo variable en el cuadrante superior izquierdo. Es mantenido en su posición por medio de fijaciones ligamentarias al diafragma, peritoneo, grandes vasos y órganos gastrointestinales superiores. Recibe un doble aporte sanguíneo: alrededor de 20% del flujo sanguíneo es sangre rica en oxígeno procedente de la arteria hepática y 80% es sangre rica en nutrientes que proviene de la vena porta que se origina en estómago, intestino, páncreas y bazo.

Gran parte de las células del hígado son hepatocitos, que constituyen dos tercios de la masa hepática. El resto de la celularidad está compuesto por células de Kupffer (miembros del sistema reticuloendotelial), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales y vasos sanguíneos, células de los conductillos biliares y estructuras de soporte. Observado al microscopio de luz, el hígado aparece bien organizado en lobulillos, con áreas portales en la periferia y venas centrales en el centro de cada lobulillo. Sin embargo, desde el punto de vista funcional el hígado está organizado en ácinos que reciben sangre de la arteria hepática y de la vena porta procedente de las áreas portales o porta (zona 1), que luego fluye por los sinusoides hasta las venas hepáticas terminales (zona 3); los hepatocitos que están en el área intermedia constituyen la zona 2. La ventaja de contemplar el ácido como unidad fisiológica del hígado es que ayuda a entender los patrones morfológicos de muchas enfermedades vasculares y biliares, que no se explican con la disposición lobulillar.

Las áreas portales del hígado están formadas por pequeñas venas, arterias y conductos biliares y linfáticos, organizados en un estroma formado por una matriz de soporte y pequeñas cantidades de colágeno. La sangre que fluye por las áreas portales es distribuida a través de los sinusoides, pasando de la zona 1 a la zona 3 de los ácinos y drenando en las venas hepáticas terminales ("venas centrales"). La bilis secretada fluye a contracorriente en sentido opuesto, en un patrón de contracorriente de la zona 3 a la zona 1. Los sinusoides están tapizados por células endoteliales únicas las cuales tienen prominentes fenestraciones de tamaño variable, lo que permite el flujo libre de plasma pero no de elementos celulares. Así, el plasma puede ponerse en contacto directo con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

Los hepatocitos tienen polaridades diferentes. El lado basolateral de los hepatocitos se alinea en el espacio de Disse y presenta en su superficie gran cantidad de microvellosidades; tiene actividad endocítica y pinocítica con captación pasiva y activa de nutrientes, proteínas y otras moléculas. El polo apical del hepatocito forma las membranas canaliculares a través de las cuales se secretan los componentes de la bilis. Los canalículos de los hepatocitos forman una fina red, que se funde con los elementos de los conductillos biliares cerca de las áreas portales. Las células de Kupffer habitualmente se sitúan entre

el espacio vascular sinusoidal y representan el principal grupo de macrófagos fijos en el cuerpo. Las células estrelladas están localizadas en el espacio de Disse, pero no son prominentes a menos que estén activadas y entonces producen colágeno y matriz. Los hematíes se mantienen en el espacio sinusoidal mientras la sangre fluye a través de los lobulillos, pero los leucocitos pueden migrar a través de las células endoteliales o alrededor de ellas hacia el espacio de Disse y desde ahí a las áreas portales, de donde pueden volver a la circulación a través de los linfáticos.

Los hepatocitos desempeñan numerosas y vitales funciones para mantener la homeostasis y la salud. Estas funciones son la síntesis de muchas de las proteínas séricas esenciales (albúmina, proteínas transportadoras, factores de coagulación, muchos factores hormonales y de crecimiento), la producción de bilis y sus transportadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolípidos), la regulación de los nutrientes (glucosa, glucógeno, lípidos, colesterol, aminoácidos) y el metabolismo y conjugación de los compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos por la bilis o la orina. Medir estas actividades para valorar la función hepática es complicado a causa de la multiplicidad y variabilidad de estas funciones. Las pruebas de "funcionamiento" hepático más utilizadas son las determinaciones de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina en suero. El valor sérico de bilirrubina representa una medida de la conjugación y excreción hepáticas, mientras que las concentraciones séricas de albúmina y el tiempo de protrombina miden la síntesis de proteínas. Las alteraciones en cualesquiera de estos tres parámetros son típicas de la disfunción hepática. La insuficiencia hepática masiva es incompatible con la vida y las funciones del hígado son demasiado complejas y diversas para poder ser sustituidas por una bomba mecánica, una membrana de diálisis o una infusión de una mezcla de hormonas, proteínas y factores de crecimiento.

#### ENFERMEDADES DEL HÍGADO

Aunque existen muchas causas de enfermedad hepática (cuadro 295-1), en la clínica generalmente se presentan agrupadas sólo en unos cuantos patrones, que por lo común se clasifican como hepatocelulares, colestáticos (obstructivos) o mixtos. En las *enfermedades hepatocelulares* (como las hepatitis víricas o la hepatopatía alcohólica) predominan lesión, inflamación y necrosis hepáticas.

En las *enfermedades colestáticos* (como colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria o muchas enfermedades hepáticas inducidas por fármacos) predominan las características de inhibición del flujo biliar. En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestática (como en las formas colestáticas de la hepatitis vírica y en muchos trastornos del hígado inducidos por fármacos). El patrón de inicio y el carácter llamativo de los síntomas pueden sugerir rápidamente el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y sexo del paciente y sus antecedentes de exposición o de conductas de riesgo.

Los síntomas típicos de presentación de la enfermedad hepática son ictericia, astenia, prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal y hemorragia intestinal. No obstante, en la actualidad en muchos casos se establece el diagnóstico de enfermedad hepática antes de que se manifiesten los síntomas porque se encuentran alteraciones en las pruebas de bioquímica hepática realizadas en forma sistemática o como técnica de detección (cribado) para donaciones de sangre, contratación de seguros o solicitudes de empleo. La amplia disponibilidad de pruebas hepáticas hace relativamente sencillo demostrar la presencia de una lesión en el hígado, así como descartarla en alguien en quien se sospeche.

El estudio de los pacientes con enfermedad hepática debe dirigirse a: 1) establecer el diagnóstico etiológico; 2) determinar la gravedad de la enfermedad (grado), y 3) establecer el estadio de la enfermedad (estadificación). El *diagnóstico* debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo lesión hepatocelular o colestática, así como en el diagnóstico etiológico específico. El *grado* se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva y leve, moderada o grave. En la *estadificación* se estima el punto de la evolución natural en que se encuentra la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, precirrótica o terminal.

El objetivo de este capítulo es introducir los conceptos generales más importantes sobre el estudio de un paciente con enfermedad hepática que

Hiperbilirrubinemia hereditaria	Sarcoidosis
Síndrome de Gilbert	Amiloidosis
Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II	Enfermedades por depósito de glucógeno
Síndrome de Dubin-Johnson	Esprue cefálico
Síndrome de Rotor	Tuberculosis
Hepatitis víricas	<i>Mycobacterium avium intracellular</i>
Hepatitis A	Síndromes colestáticos
Hepatitis B	Colestasis posoperatoria benigna
Hepatitis C	Ictericia de la sepsis
Hepatitis D	Nutrición parenteral total: ictericia inducida
Hepatitis E	Colestasis del embarazo
Otras (hepatitis por mononucleosis, herpes, adenovirus)	Colangitis y colecistitis
Hepatitis criptogena	Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis, cáncer)
Enfermedades hepáticas inmunitarias y autoinmunitarias	Atresia biliar
Cirrosis biliar primaria	Enfermedad de Caroli
Hepatitis autoinmunitaria	Cryptosporidiosis
Colangitis esclerosante	Enfermedad hepática inducida por fármacos
Síndromes de superposición	Patrones hepatocelulares (isoniazida, paracetamol)
Enfermedad de injerto contra hospedador	Patrones colestáticos (metiltestosterona)
Rechazo del aloinjerto	Patrones mixtos (sulfonamidas, fenitoína)
Enfermedades hepáticas genéticas	Esteatosis microvesicular y macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
Déficit de antitripsina a,	Lesión vascular
Hemocromatosis	Enfermedad venooclusiva
Enfermedad de Wilson	Síndrome de Budd-Chiari
Colestasis intrahepática recurrente benigna	Hepatitis isquémica
Colestasis intrahepática familiar progresiva, tipos I-III	Congestión pasiva
Otras (galactosemia, tirosinemia, fibrosis quística, enfermedad de Newman-Pick, enfermedad de Gaucher)	Trombosis de la vena porta
Hepatopatía alcohólica	Hiperplasia nodular regenerativa
Hígado graso agudo	Tumорaciones
Hepatitis alcohólica aguda	Carcinoma hepatocelular
Cirrosis de Laennec	Colangiocardnoma
Hígado graso no alcohólico	Adenoma
Esteatosis	Hiperplasia nodular focal
Esteatohepatitis	Tumores metastásicos
Hígado graso agudo del embarazo	Abscesos
Afección hepática en enfermedades generales	Quistes
	Hemangioma

pueden ayudar a entender los diagnósticos que se exponen en capítulos ulteriores.

#### HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica debe centrarse en los síntomas de la enfermedad hepática (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y en los posibles factores de riesgo. Los síntomas de enfermedad hepática pueden ser generales, como astenia, debilidad, náusea, pérdida de apetito y malestar general, o más específicos del hígado, como ictericia, coluria, acolia, prurito, dolor abdominal y flatulencia. Los síntomas pueden sugerir también la presencia de cirrosis, enfermedad hepática terminal o complicaciones de la cirrosis, como hipertensión portal. En términos generales, el conjunto de síntomas y su patrón de inicio, más que un síntoma específico, son los que orientan hacia la causa.

La astenia o fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la enfermedad hepática. Se describe de forma variable como letargo, debilidad, tata de atención, malestar general, aumento de la necesidad de dormir, falta de resistencia y poca energía. La astenia en la enfermedad hepática generalmente aparece después de la actividad o el ejercicio y rara vez se presenta o es grave por la mañana luego de un descanso adecuado (fatiga por la tarde en lugar de matinal). La astenia en la enfermedad hepática con frecuencia es intermitente y variable en su intensidad de una hora a otra y de un día a otro. En algunos pacientes no queda claro si la astenia se debe a la enfermedad hepática o a otros problemas como estrés, ansiedad, alteraciones del sueño o una enfermedad concurrente.

La náusea aparece en la enfermedad hepática de mayor gravedad y puede acompañar a la astenia o ser provocada por olores de los alimentos o por la ingestión de comidas grasosas. Puede haber vómito, pero rara vez es persistente o destacado. La falta de apetito con pérdida de peso es habitual en las enfermedades hepáticas agudas, pero rara en las crónicas, excepto en la cirrosis avanzada. La diarrea es poco frecuente en la enfermedad hepática, excepto cuando hay ictericia grave, en cuyo caso la falta de ácidos biliares en el intestino puede provocar esteatorrea.

La molestia o el dolor en el cuadrante superior derecho ("dolor de hígado") aparece en muchas enfermedades del hígado y suele estar marcado por la hiperestesia sobre el área hepática. El dolor se origina por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson, que rodea el hígado y tiene una rica inervación. El dolor intenso es más frecuente en enfermedades de la vesícula biliar, abscesos hepáticos y enfermedad venooclusiva grave, aunque algunas veces acompaña a la hepatitis aguda.

El prurito aparece con la enfermedad hepática aguda, rápidamente en el caso de la ictericia obstructiva (producida por obstrucción biliar o por colestasis inducida por fármacos) y algo más tarde en la enfermedad hepatocelular (hepatitis aguda). También existe prurito en las enfermedades hepáticas crónicas, generalmente en las formas colestáticas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, en la que muchas veces es el síntoma de presentación, incluso antes que la ictericia. No obstante, puede haber prurito en cualquier enfermedad hepática, en especial una vez que se ha establecido la cirrosis.

La ictericia es el síntoma fundamental de la enfermedad hepática y quizás el marcador más fiable de la gravedad. Los pacientes suelen referir un oscurecimiento de la orina antes de que aparezca una ictericia clara de la esclerótica. La ictericia rara vez es detectable cuando el valor de bilirrubina es inferior a 43 pmol/L (2.5 mg/100 mi). Con la colestasis grave ocurre también depuración del color de las heces y esteatorrea. La ictericia con coloración suele indicar hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) y es típica de la anemia hemolítica y de los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina, de los que la forma benigna y más frecuente es el síndrome de Gilbert y la más rara y grave el síndrome de Crigler-Najjar. El síndrome de Gilbert afecta hasta a 5% de la población; la ictericia es más notable después del ayuno y con el estrés.

---

Los principales factores de riesgo de enfermedad hepática que deben buscarse en la historia clínica son alcohol, fármacos (incluidos remedios herbarios, píldoras anticonceptivas y medicamentos de venta libre), hábitos personales, actividad sexual, viajes, exposición a personas ictericas o con otros factores de riesgo, empleo de drogas inyectadas, cirugía reciente, transfusiones antiguas o recientes de sangre y hemoderivados, ocupación, exposición accidental a sangre o a agujas y antecedentes familiares de enfermedad hepática.

Para valorar el riesgo de hepatitis aguda tiene particular importancia una historia cuidadosa de la actividad sexual, en la que se debe incluir el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y en los varones, los antecedentes de relaciones homosexuales. La exposición sexual es una vía frecuente de transmisión de la hepatitis B, aunque rara para la hepatitis C. También es importante el antecedente familiar de hepatitis, hepatopatía y cáncer hepático. Ocurre la transmisión materno-fetal en los dos tipos de hepatitis. La transmisión vertical de la hepatitis B puede ahora prevenirse por medio de la inmunización pasiva y activa del lactante en el momento del nacimiento. Por el contrario, la transmisión vertical de la hepatitis C es poco frecuente, aunque no existe un solo método conocido para evitarla. La transmisión es más común en madres infectadas simultáneamente con VIH y también tiene relación con el trabajo de parto prolongado y difícil, la rotura prematura de membranas y la vigilancia fetal con dispositivos internos. Los antecedentes de drogas inyectadas, incluso en un pasado remoto, son de gran importancia para valorar el riesgo de hepatitis B y C. La inyección de drogas es en la actualidad el factor de riesgo individual más frecuente de hepatitis C. La transfusión con sangre o hemoderivados ya no es un factor de riesgo importante para la hepatitis vírica aguda. Sin embargo, las transfusiones sanguíneas recibidas antes de la introducción de inmunoanálisis enzimáticos sensibles para los anticuerpos del virus de hepatitis C (*antibody to hepatitis C virus, anti-HCV*) en 1992 constituyen un factor de riesgo importante de hepatitis crónica C.

Las transfusiones de sangre anteriores a 1986, cuando se introdujo el cribado de anticuerpos para el antígeno central (*core*) de la hepatitis B (*antibody to hepatitis B core antigen, anti-HBc*) es también un factor de riesgo de la hepatitis B. El viaje a una región subdesarrollada del mundo, la exposición a personas con ictericia y la exposición a niños pequeños en guarderías son

factores de riesgo para la hepatitis A. La hepatitis E es rara en Estados Unidos; sin embargo, es una de las causas más frecuentes de ictericia en Asia y África. Los tatuajes y las perforaciones (factores de riesgo para las hepatitis B y C) y la ingestión de mariscos (factor de riesgo para la hepatitis A) se mencionan muchas veces, pero en realidad son formas poco frecuentes de exposición a las hepatitis adquiridas.

Los antecedentes de abuso de alcohol son importantes para valorar la causa de la enfermedad hepática, al igual que para planificar el tratamiento y las recomendaciones. En Estados Unidos, por ejemplo, al menos 70% de los adultos beben algo de alcohol, aunque el consumo intenso es menos frecuente; en los estudios de población sólo 5% toman más de dos copas al día y el consumo promedio se sitúa entre 11 y 15 g. La intensidad de consumo de alcohol asociado con un incremento de la tasa de hepatopatía alcohólica probablemente radique en más de dos copas (22 a 30 g) al día en las mujeres y tres copas (33 a 45 g) en los varones. La mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica presentan un consumo diario mucho mayor y han bebido en exceso durante 10 años o más antes de que aparezca la enfermedad hepática.

Para valorar el consumo de alcohol, la historia clínica debe centrarse también en si existe abuso o dependencia. El alcoholismo se define habitualmente a partir de los patrones de comportamiento y las consecuencias del consumo de alcohol, no en función de la cantidad de alcohol ingerida. El *abuso* se define por un patrón repetitivo de consumo de alcohol que tiene efectos adversos sobre las actividades sociales, familiares, laborales o de salud del individuo. Por su parte, la *dependencia* se define como una conducta de búsqueda de alcohol, a pesar de sus efectos adversos. Muchos alcohólicos muestran tanto dependencia como abuso y la dependencia se considera la forma más grave y avanzada de alcoholismo. Una estrategia clínicamente útil para diagnosticar dependencia y abuso de alcohol es el cuestionario CAGE (cuadro 295-2), que se recomienda aplicar en todas las historias clínicas.

Los antecedentes familiares pueden ser útiles para valorar la enfermedad hepática. Las causas familiares de alteración hepática son enfermedad de Wilson, hemocromatosis y déficit de antitripsina  $\alpha_1$  (AT), y enfermedades hepáticas pediátricas hereditarias poco frecuentes como colestasis intrahepática familiar, colestasis intrahepática recurrente benigna y síndrome de Alagille. La aparición de enfermedad hepática grave en la infancia o la adolescencia, con antecedentes familiares de enfermedad hepática o trastornos neuropsiquiátricos, debe llevar a investigar una posible enfermedad de Wilson. Una historia familiar de cirrosis, diabetes o insuficiencias endocrinas y la aparición de enfermedad hepática en la edad adulta deben sugerir hemocromatosis y motivar la investigación del estado del hierro. En los pacientes con estudios anormales del hierro se debe hacer un genotipo del gen HFE para buscar las mutaciones C282Y y H63D típicas de la hemocromatosis familiar. Los antecedentes familiares de enfisema deben llevar a investigar los valores de  $\alpha_1$  AT y si son bajos, el fenotipo Pi.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física rara vez muestra signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio y pocos signos de enfermedad hepática son específicos de un diagnóstico. Por ello, la exploración física en lugar de sustituir, complementa otras pruebas diagnósticas. En muchos pacientes, la exploración física es normal a menos que la enfermedad sea aguda o grave y avanzada. En cualquier caso, la exploración física es importante porque puede ser la primera prueba de insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además, la exploración física puede revelar signos que apunten a un diagnóstico específico, un factor de riesgo o una enfermedad asociada.

Los datos físicos típicos de enfermedad hepática son ictericia, hepatomeg-

lia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, telangiectasias (angiomas en araña), eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis, en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican a veces signos de hiperestrogenemia como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina.

La ictericia se aprecia mejor explorando la esclerótica del ojo bajo luz natural. En individuos de piel clara el color amarillo de la piel puede ser evidente, mientras que en los sujetos de piel oscura es posible detectar la ictericia en las mucosas debajo de la lengua. La ictericia rara vez es detectable si la concentración sérica de bilirrubina es menor de 43 pmol/L (2.5 mg/100 mi), aunque sí suele serlo por debajo de este valor durante el periodo de recuperación (a causa de la unión a las proteínas y los tejidos de la bilirrubina conjugada).

Las telangiectasias y el eritema plantar se producen tanto en la enfermedad hepática aguda como en la crónica y son especialmente notables en las personas con cirrosis, aunque pueden aparecer en individuos normales y son frecuentes durante el embarazo. Los angiomas en araña son arteriolas superficiales y tortuosas y a diferencia de las telangiectasias simples, generalmente se llenan desde el centro hacia la periferia. Ocurren sólo en brazos, cara y parte superior del torso; pueden ser pulsátiles y difíciles de detectar en individuos con piel oscura.

La hepatomegalia no es un signo muy fiable de enfermedad hepática, a causa de la variabilidad del tamaño y forma del hígado y de las dificultades físicas para valorar el tamaño hepático por medio de percusión y palpación. La hepatomegalia intensa es típica de cirrosis, enfermedad venooclusiva, metástasis o cánceres primarios de hígado y hepatitis alcohólica. La valoración cuidadosa del borde hepático también puede mostrar dureza inusual, irregularidad en su superficie o nodulos evidentes. Quizás el dato físico más fiable en la exploración sea la hiperestesia hepática. La molestia al tocar o presionar la región hepática debe investigarse cuidadosamente, comparando con percusión los dos cuadrantes superiores (derecho e izquierdo).

La esplenomegalia se presenta en muchos trastornos médicos, aunque puede ser un signo físico sutil pero importante en la enfermedad hepática. La disponibilidad actual de la ecografía (*ultrasound, US*) permite confirmar el dato físico.

Los signos de enfermedad hepática avanzada son pérdida de masa muscular y de peso, así como hepatomegalia, soplos, ascitis y edema. La ascitis se aprecia mejor al intentar detectar la matidez cambiante por medio de percusión. La ecografía permite confirmar la ascitis en los casos dudosos. Los edemas periféricos pueden aparecer con o sin ascitis. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada otros factores que contribuyen con frecuencia al edema son hipoalbuminemia, insuficiencia venosa, insuficiencia cardiaca y medicamentos.

La insuficiencia hepática se define como la aparición de signos y síntomas de encefalopatía hepática en la persona con enfermedad hepática aguda o crónica grave. El primer signo de encefalopatía puede ser sutil e inespecífico: cambios en el patrón de sueño, modificaciones de la personalidad, irritabilidad y torpeza mental. Despues aparecen confusión, desorientación, estupor y, finalmente, coma. En la insuficiencia hepática aguda puede haber hiperexcitabilidad y manía. Los datos físicos comprenden asterixis y temblor alterante en el cuerpo y la lengua. El *hedor hepático* hace referencia a un olor ligeramente dulce y amoniaco que es frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática, en especial si existe un cortocircuito portal-venoso o sangre alrededor del hígado. Es necesario excluir otras causas de coma y confusión, principalmente desequilibrios electrolíticos, empleo de sedantes e insuficiencia respiratoria o renal. La aparición de encefalopatía hepática durante la hepatitis aguda es el principal criterio para el diagnóstico de hepatitis fulminante e indica un pronóstico desfavorable. En la hepatopatía crónica, la encefalopatía suele ser desencadenada por una complicación médica, como hemorragia gastrointestinal, diuresis excesiva, uremia, deshidratación, desequilibrio electrolítico, infección, estreñimiento o empleo de analgésicos narcóticos.

Una medida útil en la encefalopatía hepática es hacer un examen cuidadoso del estado mental y utilizar una prueba de formación de series, que consiste en una serie de 25 círculos numerados que el paciente debe conectar entre sí tan rápidamente como le sea posible con un lápiz. En condiciones normales, la prueba se realiza en 15 a 30 s y se prolonga considerablemente en pacientes con encefalopatía hepática precoz. Otras pruebas son dibujar objetos abstractos o comparar una firma con otras previas. Estudios más refinados como la electroencefalografía y los potenciales evocados visuales permiten detectar formas leves de encefalopatía, pero raras veces son de utilidad clínica.

\* Una respuesta afirmativa debe despertar sospechas sobre problemas con el alcohol y más de una es clara indicación de que existe abuso o dependencia.

## JWiMJUMCUESTIONARIO CAGE\*

Acrónimo Pregunta

- |   |   |
|---|---|
| C | ¿Ha sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber (Cuf)?  |
| A | ¿Le han irritado ( <i>Annoyed</i> ) las críticas de las personas acerca de su modo de beber?  |
| G | ¿Se ha sentido alguna vez culpable ( <i>Guilty</i> ) o mal por lo que bebe?   |
| E | ¿Ha necesitado tomar una copa al levantarse para calmar los nervios o para quitarse una resaca [para "activarse" ( <i>Eyeopener</i> )]? |

Otros signos de enfermedad hepática avanzada son hernia umbilical por ascitis, venas prominentes en el abdomen y la *cabeza de medusa*, que son venas colaterales que se irradian desde el ombligo como consecuencia de la recanalización de la vena umbilical. En los pacientes con cirrosis a veces se observa ensanchamiento de la presión diferencial y signos de circulación hiperdinámica como consecuencia de retención de líquido y sodio, aumento del gasto cardíaco y reducción de las resistencias periféricas. Las personas con cirrosis e hipertensión portal prolongadas son propensas a desarrollar el síndrome hepatopulmonar, definido por la tríada de hepatopatía, hipoxemia y cortocircuitos arteriovenosos pulmonares. Este síndrome se caracteriza por platipnea y ortodesoxia, que representan dificultad para respirar y desaturación de oxígeno que, de manera paradójica, se presentan cuando el sujeto asume la posición errecta.

En la enfermedad hepática se producen diversos trastornos y cambios cutáneos. La hiperpigmentación es frecuente en las enfermedades colestáticas crónicas avanzadas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante. En estos mismos trastornos, como consecuencia de la retención y los elevados valores séricos de lípidos y colesterol se producen xantelasma y xantomas del tendón. En la hemocromatosis, si los valores de hierro permanecen elevados durante un periodo prolongado se produce también una pigmentación gris pizarra. Las vasculitis mucocutáneas con púrpura palpable, en especial de las extremidades inferiores, son típicas de la crioglobulinemia de la hepatitis C crónica, pero también pueden ocurrir en la hepatitis B crónica.

Algunos signos físicos apuntan a enfermedades hepáticas específicas. Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de cobre color dorado-marrón que se deposita en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea; se observa mejor con lámpara de hendidura. La contractura de Dupuytren y el crecimiento de la parótida sugieren alcoholismo crónico y hepatopatía alcohólica. En el hígado metatásico o en el carcinoma hepatocelular primario los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de enfermedad hepática se facilita en gran medida con las pruebas sensibles y fiables de función y lesión hepáticas actualmente disponibles. Una típica batería de pruebas sanguíneas utilizada como valoración inicial de enfermedad hepática es la determinación de los valores de aminotransferasas de alanina y aspartato (*alanine aminotransferase*, ALT) y (*aspartate aminotransferase*, AST), fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total, albúmina y tiempo de protrombina. El patrón de las alteraciones generalmente apunta a una enfermedad hepática hepatocelular o colestática y ayuda a decidir si la alteración es aguda o crónica y si hay cirrosis e insuficiencia hepática. Basándose en estos resultados se pueden solicitar pruebas diagnósticas adicionales. Otras pruebas de laboratorio de gran utilidad son determinación de glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma-glutamyl transpeptidase*, GGT), para establecer si las elevaciones de la fosfatasa alcalina se deben a enfermedad hepática; serología de hepatitis, para definir el tipo de hepatitis vírica y marcadores autoinmunitarios, para diagnosticar cirrosis biliar primaria (anticuerpos antimitocondrias [*lantimitochondrial antibody*, AMA]), colangitis esclerosante (anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear [*peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody*, P-ANCA]), hepatitis autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas hepáticos-renales). En el cuadro 295-3 se enumeran alteraciones de laboratorio y enfermedades hepáticas comunes. En el capítulo 296 se resume el empleo y la interpretación de las pruebas de funcionamiento hepático.

#### DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Se han producido grandes avances en la visualización del hígado, aunque ningún método es suficientemente exacto para demostrar una cirrosis subyacente. Existen muchas modalidades para visualizar el hígado. Ecografía, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) e imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son las más utilizadas y se complementan entre sí. En general, la ecografía y la CT tienen gran sensibilidad para detectar dilataciones de las vías biliares y son las técnicas de elección para investigar al paciente en quien se sospeche una ictericia obstructiva. Ambas detectan un hígado graso, que en ambos casos aparece brillante. Los métodos de elección para visualizar el árbol biliar son la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). El primero posee algunas ventajas en relación con el segundo; no necesita medio de contraste ni aplicación de radiación ionizante, las imágenes se generan con mayor rapidez, depende menos de los

**CUADRO 295-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS IMPORTANTES EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS MÁS FRECUENTES**

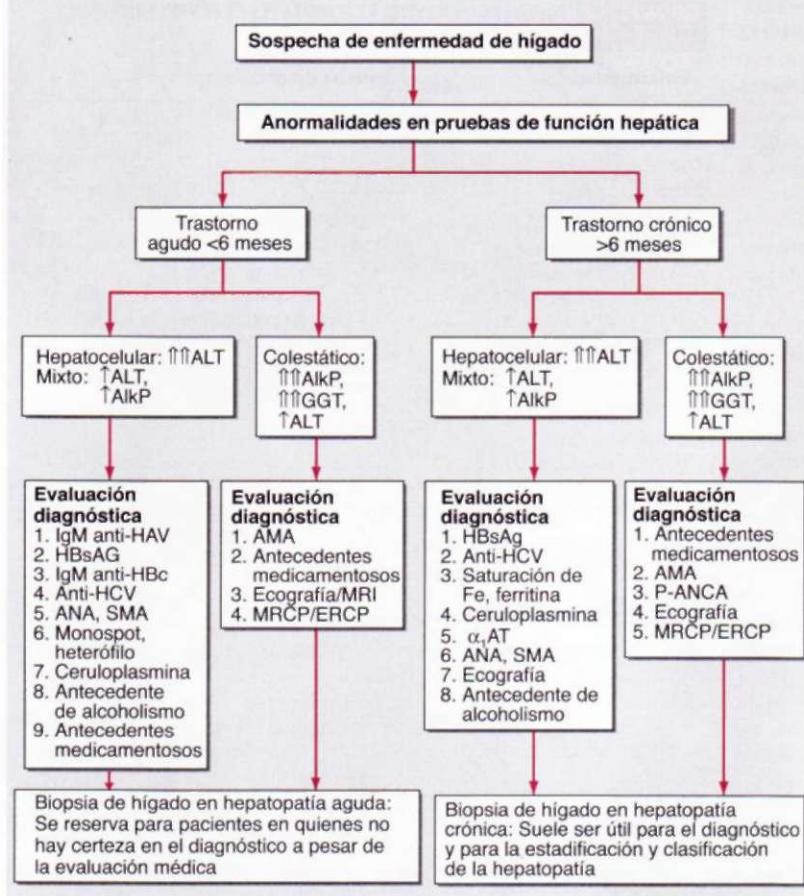
Enfermedad	Prueba diagnóstica
Hepatitis A	IgM anti-HAV
Hepatitis B	HBsAg e IgM anti-HBc
Aguda	HBsAg y HBeAg y/o DNA del HBV
Crónica	Anti-HCV y RNA del HCV
Hepatitis C	HBsAg y anti-HDV
Hepatitis D (delta)	Anti-HEV
Hepatitis E	ANA o SMA, valores elevados de IgG e histología compatible
Hepatitis autoinmunitaria	Anticuerpos antimitocondriales, valores de IgM elevados e histología compatible
Cirrosis biliar primaria	P-ANCA, colangiografía
Colangitis esclerosante primaria	Antecedente de ingestión de fármacos
Enfermedad hepática inducida por fármacos	Antecedente de consumo excesivo de alcohol e histología compatible
Hepatopatía alcohólica	Datos ecográficos o de CT de hígado graso e histología compatible
Esteatohepatitis no alcohólica	Valores reducidos de antitripsina a,, fenotipos PiZZ o PiSZ
Enfermedad por déficit de antitripsina a,	Disminución de ceruloplasmina sérica y elevación del cobre urinario; aumento del cobre hepático
Enfermedad de Wilson	Aumento de la saturación de hierro y la ferritina sérica; pruebas genéticas de mutaciones del gen HFE
Hemocromatosis	Valor de fetoproteína a >500; tumoración en ecografía o CT
Cáncer hepatocelular	

**Nota:** HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: virus de las hepatitis A, B, C, D o E; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc, anticuerpo contra antígeno central de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SMA, anticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle antibody*); P-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear.

operadores y no conlleva el riesgo de pancreatitis. La MRCP es mejor que la US y la CT para detectar coledocolitis, aunque es menos específica. Es útil en el diagnóstico de obstrucción de conductos biliares y anomalidades congénitas de estas vías, pero la ERCP es más útil para valorar las lesiones de la ampolla de Vater y la colangitis esclerosante primaria. La ERCP permite visualizar la ampolla y el colédoco y obtener muestras de biopsia en forma directa y también realizar ecografía intraductal. Asimismo, permite realizar diversas técnicas terapéuticas en pacientes con ictericia obstructiva, como esfinterotomía, extracción de cálculos y colocación de catéteres nasobiliarias y endoprótesis biliares. La ecografía Doppler y la MRI se utilizan para estudiar la vascularización y la hemodinámica hepática, así como para vigilar las derivaciones vasculares colocadas con técnicas quirúrgicas o radiológicas, como las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transjugulares. La CT y la MRI están indicadas para identificar, evaluar y estatificar tumoraciones hepáticas y hacer el estudio preoperatorio. Con respecto a las tumoraciones, la sensibilidad de las técnicas radiológicas sigue incrementándose; por desgracia, su especificidad sigue siendo un problema y con frecuencia se necesitan dos o más estudios antes de poder establecer un diagnóstico. En tiempos recientes, se han desarrollado métodos que utilizan la elastografía para determinar la rigidez hepática como un medio de evaluar la fibrosis hepática. La elastografía ecosonográfica en la actualidad se está evaluando para determinar su capacidad en la detección de diferentes grados de fibrosis hepática y evitar la necesidad de la biopsia hepática para valorar la etapa de la enfermedad. Si resulta fiable, la elastografía hepática será un medio apropiado para evaluar periódicamente la fibrosis y la evolución de la enfermedad. Finalmente, las técnicas de radiología intervencionista permiten realizar biopsias de lesiones solitarias, introducir drenajes en los abscesos hepáticos y crear derivaciones vasculares en pacientes con hipertensión portal. La elección de la técnica depende de factores como su disponibilidad, su costo y la experiencia del radiólogo con cada una de ellas.

#### BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática sigue siendo la piedra angular en la evaluación de los pacientes con enfermedad hepática, en particular con hepatopatías crónicas. En casos seleccionados, la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico, pero habitualmente es más útil para valorar la gravedad (grado) y el



**FIGURA 295-1. Algoritmo para evaluar pruebas anormales de función hepática.** En caso de sospechar hepatopatía, una estrategia adecuada para la evaluación sería la práctica inicial de las pruebas ordinarias de función hepática como cuantificaciones de bilirrubina, albúmina, aminotransferasa de alanina (ALT), aminotransferasa de aspartato (AST) y fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase*, AlkP). Los resultados obtenidos (complementados a veces por la medición de la glutamiltranspeptidasa gamma; GGT) determinarán si el perfil de las anomalías es hepatocelular, colestático o mixto. Además, la duración de los síntomas o las anomalías indicará si la enfermedad es aguda o crónica. Si el trastorno es agudo y si los datos de anamnesis, métodos de laboratorio y estudios imagenológicos no orientan en el diagnóstico, convendrá realizar biopsia de hígado para definir el diagnóstico. Si la enfermedad es crónica, la biopsia de hígado será útil no sólo para el diagnóstico, sino para establecer la actividad y el estado de evolución de la enfermedad. Esta estrategia se aplica en gran medida a personas sin deficiencias inmunitarias. En caso de pacientes infectados de VIH o después de un trasplante de médula ósea u órgano sólido, se valorará la búsqueda de infecciones por microorganismos oportunistas (adenovirus, citomegalovirus, coccidioidomicosis y otros) y también trastornos vasculares inmunitarios (enfermedad venooclusiva, enfermedad de rechazo inverso e injerto contra hospedador). HAV, HCV: virus de hepatitis A o C; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpo contra músculo de fibra lisa; MRI, imágenes por resonancia magnética; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; α<sub>1</sub>AT, antitripsina α<sub>1</sub>; AMA, anticuerpo antimitocondria (*antimitochondrial antibody*); P-ANCA, anticuerpo citoplasmático neutrófilico perinuclear.

estadio de la lesión hepática, predecir el pronóstico y supervisar la respuesta al tratamiento.

El tamaño de la biopsia hepática es un factor importante que determina su habilidad; es necesaria una longitud de 1.5 a 2 cm para la valoración exacta de la fibrosis. En lo futuro, los medios inciertos para valorar la actividad de la enfermedad (estudios sanguíneos) y fibrosis (elastografía y marcadores de fibrosis) reemplazarán la biopsia hepática en la evaluación de la etapa y el grado de la enfermedad.

#### DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍA

Las causas principales de hepatopatía y los signos diagnósticos clave se enumeran en el cuadro 295-3 y el algoritmo para evaluar a la persona de quien se sospecha la enfermedad de hígado, en la figura 295-1. En capítulos ulteriores se exponen puntos específicos del diagnóstico. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática aguda son hepatitis víricas (en particular las hepatitis

A, B y C), lesiones inducidas por fármacos, colangitis y hepatopatía alcohólica. La biopsia hepática no suele ser necesaria para diagnosticar y tratar las enfermedades hepáticas agudas, con la excepción de las situaciones en que el diagnóstico sigue sin aclararse a pesar de una investigación clínica y de laboratorio exhaustiva. La biopsia hepática puede ser útil para el diagnóstico de las enfermedades inducidas por fármacos y para diagnosticar la hepatitis alcohólica aguda.

Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en orden de frecuencia son hepatitis C crónica, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis y enfermedad de Wilson. No se han establecido criterios diagnósticos estrictos para gran parte de las enfermedades hepáticas, aunque la biopsia es importante para establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica y enfermedad de Wilson (con un valor hepático cuantitativo de cobre).

#### DETERMINACIÓN DEL GRADO Y ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El grado hace referencia a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad hepática, dividiéndola en aguda o crónica, activa o inactiva y leve, moderada o grave. La biopsia hepática es el método más exacto para valorar la gravedad, particularmente en la hepatopatía crónica. Se han utilizado los valores séricos de aminotransferasas como una forma conveniente y no invasora de vigilar la actividad de la enfermedad, pero no siempre reflejan de manera confiable su gravedad. Por ello, un valor sérico normal de aminotransferasas en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) en suero puede indicar el estado de portador inactivo del HBsAg o reflejar una hepatitis B crónica leve o una hepatitis B con actividad fluctuante. Las pruebas serológicas para el antígeno e de la hepatitis B y para el DNA del virus de la hepatitis B pueden ayudar a aclarar estos diferentes patrones, aunque estos marcadores también pueden fluctuar y cambiar con el tiempo. De modo similar, en la hepatitis C crónica las aminotransferasas séricas pueden ser normales a pesar de que exista una actividad moderada de la enfermedad.

Finalmente, tanto en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica, las aminotransferasas son poco fiables como reflejo de la gravedad. En estos trastornos la biopsia hepática es útil como guía del tratamiento y las recomendaciones terapéuticas, particularmente si el tratamiento es difícil, prolongado y costoso, como sucede en el caso de las hepatitis víricas crónicas. Existen diversas escalas numéricas bien verificadas para graduar la actividad de la hepatopatía crónica; las más utilizadas son el índice de actividad histológica y la escala histológica de Ishak.

La biopsia hepática es también el método más exacto para valorar el estadio de la enfermedad como precoz o avanzada, precirrótica y cirrótica. La estadificación es aplicable principalmente a las enfermedades hepáticas crónicas, en las que es posible el avance a cirrosis y enfermedad hepática terminal, que pueden tardar años o decenios en desarrollarse. Las características clínicas, los estudios bioquímicos y las técnicas de imagen son útiles para determinar el estadio, pero en general sólo son anormales en los estadios intermedios o finales de la cirrosis. Los métodos no cruentos que sugieren la presencia de fibrosis avanzada incluyen elevaciones pequeñas de la bilirrubina; prolongación del tiempo de protrombina; disminuciones leves de la albúmina sérica y trombocitopenia moderada (que suele ser el primer signo que denota el agravamiento de la fibrosis). Se han utilizado combinaciones de resultados de análisis de sangre para crear modelos que permitan predecir la hepatopatía avanzada, pero éstos no son tan fiables para utilizarse con regularidad y únicamente distinguen la afección avanzada de la incipiente. En tiempo reciente se ha propuesto la elastografía como un medio para detectar las primeras etapas de la fibrosis, pero aún no se ha documentado su habilidad y reproducibilidad. Por consiguiente, por el momento las etapas incipientes de la fibrosis son detectables sólo por medio de biopsia hepática. Para evaluar el estadio de la enfermedad, el grado de fibrosis suele usarse como un índice cuantitativo. Este grado suele clasificarse en 0 a 4+ (índice de actividad histológica) o 0 a 6+ (escala de Ishak). La estadificación es importante en ma-

yor medida para el pronóstico y para orientar el tratamiento de las complicaciones. Los pacientes con cirrosis son candidatos para métodos de cribado y vigilancia en busca de várices esofágicas y carcinoma hepatocelular. Los que no tienen cirrosis avanzada no necesitan someterse a cribado.

La cirrosis también se puede estandarizar desde el punto de vista clínico. Un sistema fiable es la clasificación modificada de Child-Pugh, que consiste en un sistema de puntuación de 5 a 15: puntuaciones de 5 y 6 corresponden a la clase A de Child-Pugh ("cirrosis compensada"), las puntuaciones de 7 a 9 indican clase B y las puntuaciones de 10 a 15, clase C (cuadro 295-4). Este sistema de puntuación inicialmente se diseñó para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo antes de someterlos a cirugía descompresiva portal. El sistema de puntuación de Child-Pugh es un método pronóstico razonablemente fiable de supervivencia en muchas enfermedades hepáticas y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como hemorragias por várices y peritonitis bacteriana espontánea. Se le utilizó para evaluar el pronóstico en la cirrosis y como criterio estándar para clasificar al paciente como candidato para trasplante de hígado (clase B, Child-Pugh). En fechas recientes ha sido sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (*model for end-stage liver disease*, MELD), que permite valorar la necesidad de trasplante hepático. La puntuación MELD es un sistema obtenido en forma prospectiva cuya finalidad es anticipar el pronóstico de individuos con hepatopatía e hipertensión portal. Se calcula a partir de tres variables obtenidas por métodos no invasores: el tiempo de protrombina expresado como razón normalizada internacional (*international normalized ratio*, INR) y la bilirrubina y la creatinina séricas (<http://www.unos.org/resources/meidPeldCalculator.asp>).

El MELD constituye un procedimiento más objetivo para evaluar la intensidad de la enfermedad, tiene menor variación interinstitucional que la puntuación de Child-Pugh y presenta un intervalo más amplio de valores. Se le utiliza actualmente para definir las prioridades en la lista de espera de trasplante de hígado en Estados Unidos. En los niños menores de 12 años de edad (PELD) se utiliza un sistema similar que se basa en factores como bilirrubina, índice internacional normalizado, albúmina en suero, edad y estado de nutrición.

Así, la biopsia hepática es útil no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para planificar el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas y para determinar el pronóstico. Dado que la biopsia hepática es una técnica cruenta y no carente de complicaciones, sólo debe realizarse cuando vaya a contribuir al tratamiento y a la toma de decisiones terapéuticas.

## ASPECTOS INESPECÍFICOS EN EL TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON HEPATOPATÍA

En capítulos ulteriores se consideran aspectos específicos del tratamiento de formas diferentes de enfermedad aguda o crónica del hígado, pero algunos puntos son aplicables por igual a cualquier individuo con hepatopatía; comprenden orientación en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, medicamentos, vacunas y vigilancia en busca de las complicaciones de la hepatopatía. La persona con hepatopatía debe consumir muy poco o nada de

**CUADRO 295-4 CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH DE LA CIRROSIS**

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	μmol/L mg/100 ml	<34 <2.0	34-51 2.0-3.0	>51 >3.0
Albúmina sérica	g/L g/100 ml	>35 >3.5	30-35 3.0-3.5	<30 <3.0
Tiempo de protrombina	INR prolongada al segundo	0-4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Ascitis		Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía de origen hepático		Ninguna	Mínima	Fase avanzada

**Nota:** la puntuación de Child-Pugh se calcula sumando las puntuaciones de los cinco factores y varía de 5 a 15 puntos. La clase de Child-Pugh es A (puntuación de 5 a 6); B (7 a 9), o C (10 o más). La descompensación denota la presencia de cirrosis con una puntuación de 7 o más de Child-Pugh (clase B). Este nivel ha sido el criterio aceptado para incluir al paciente en la lista de espera de trasplante de hígado.

alcohol. Todos los individuos cuya hepatopatía fue causada por el alcohol, cirróticos y pacientes que reciben terapia a base de interferón contra hepatitis B o C deben ser instados a abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas. En lo que se refiere a inmunizaciones, todo individuo con hepatopatía debe recibir la vacuna contra hepatitis A y los que presenten factores de riesgo, la vacuna contra hepatitis B. También hay que instar a que se apliquen vacunas contra influenza y neumococos. Las personas con hepatopatía deben tener gran cuidado en el uso de cualquier medicamento, salvo los más necesarios. Los efectos tóxicos farmacoinducidos en el hígado pueden simular muchas formas de hepatopatía y originar exacerbaciones de hepatitis y cirrosis crónicas; hay que sospechar el efecto de fármacos en cualquier situación en que se desconozca el origen de la exacerbación. Por último, hay que considerar la práctica de vigilancia en busca de complicaciones de la hepatopatía crónica, como hemorragia de várices y carcinoma hepatocelular. En los cirróticos está justificada la endoscopia de la porción superior del aparato digestivo para valorar la presencia de várices y recibirán por largo tiempo bloqueadores beta en caso que se detecten várices de grueso calibre. En los cirróticos también se justifica el cribado y la vigilancia a largo plazo para detectar la aparición de carcinoma hepatocelular. No se ha definido el régimen óptimo de esta vigilancia, pero una estrategia adecuada es realizar ecografía del hígado a intervalos de seis a 12 meses.

## LECTURAS ADICIONALES

- BOYER TD, WRIGHT TL, MANNS MP (eds): *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006
- CASTERA L et al: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128:343, 2005
- KAPLOWITZ N, DELEVE LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*. New York, Marcel Dekker, 2003
- KLEINER DE: The liver biopsy in chronic hepatitis C: A view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 25:52, 2005
- SAINI S: Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med* 336:1880, 1997
- WIESNER R et al: United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91:2003

# 296 Estudio de la función hepática

Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

Diversas pruebas bioquímicas son útiles para estudiar y tratar a los pacientes con alteración de la función hepática. Estas pruebas pueden utilizarse para: 1) detectar la presencia de enfermedad hepática; 2) distinguir algunos tipos de trastornos del hígado; 3) valorar la magnitud de una lesión hepática conocida, y 4) vigilar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones. Pueden ser normales en los pacientes con enfermedades hepáticas graves y anormales en individuos con trastornos que no afectan el hígado. Rara vez sugieren un diagnóstico espe-

cífico; en lugar de ello, hacen pensar en un grupo general de enfermedades hepáticas, como la hepatocelular o la colestática, lo que sirve para dirigir estudios posteriores.

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayoría no pueden ser fácilmente medidas con las pruebas sanguíneas. Por tanto, las pruebas de laboratorio tan sólo miden un número limitado de estas funciones. De hecho, muchas de estas pruebas, como las de aminotransferasas o la de fosfatasa alcalina, no miden la función hepática, sino que detectan la presencia de lesión celular hepática o interferencias en el flujo biliar. Por ello, no existe una sola prueba que permita al médico valorar con exactitud la capacidad funcional total del hígado.

Para incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de las pruebas de laboratorio de detección de enfermedad hepática es preferible utilizarlas

como una batería. Las más utilizadas en la práctica clínica son las pruebas de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. Cuando más de una de estas pruebas es anormal o cuando la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una enfermedad hepática es elevada. Si todos los resultados son normales, la probabilidad de haber pasado por alto una enfermedad hepática oculta es baja.

Al estudiar a un paciente con un trastorno hepático es útil agrupar estas pruebas en categorías generales. A continuación se presenta la clasificación que desde nuestro punto de vista resulta más útil.

### PRUEBAS BASADAS EN LAS FUNCIONES DE DESTOXIFICACIÓN Y EXCRETORIA

**Bilirrubina sérica.** (Véase también cap. 43.) La bilirrubina, un producto de la rotura del anillo de porfirina de las proteínas que contienen hemo, se encuentra en la sangre en forma de dos fracciones, conjugada y no conjugada. La fracción no conjugada, también conocida como *fracción indirecta*, es insoluble en agua y se une a la albúmina en sangre. La fracción de bilirrubina conjugada (directa) es hidrosoluble y por tanto puede ser eliminada por el riñón. Cuando se mide con el método original de van den Bergh, la cifra de bilirrubina sérica total normal es inferior a 17 pmol/L (1 mg/100 ml). Hasta 30%, o 5.1 pmol/L (0.3 mg/100 ml) de la bilirrubina total es directa (o conjugada).

El aumento de la fracción no conjugada de la bilirrubina rara vez se debe a una enfermedad hepática. Una elevación aislada puede observarse principalmente en los trastornos hemolíticos y en algunas enfermedades genéticas, como los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar (cap. 43). La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada (bilirrubina elevada, aunque por debajo de 15% de la directa) obliga a investigar la presencia de hemólisis (fig. 296-1). En ausencia de ésta, una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada puede atribuirse a síndrome de Gilbert y no se necesitan más estudios.

Por el contrario, la hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. El paso limitante de la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el transporte de la bilirrubina conjugada a los canalículos biliares. De este modo, el aumento de la fracción conjugada puede verse en cualquier tipo de enfermedad hepática. En muchas de ellas se elevan tanto la fracción conjugada como la no conjugada. Excepto cuando existe hiperbilirrubinemia no conjugada pura, el fraccionamiento de la bilirrubina rara vez es útil para determinar la causa de la ictericia.

**Bilirrubina Urinaria.** La bilirrubina no conjugada se une siempre a la albúmina en suero y no es filtrada por el riñón. Por tanto, cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina es conjugada; su presencia implica que existe enfermedad hepática. Una prueba de orina con tira reactiva teóricamente puede aportar la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina sérica. Esta prueba tiene exactitud de 100%. Las fenotiazinas pueden dar una lectura falsa positiva en la prueba con comprimidos Ictotest. En pacientes que se recuperan de ictericia, la bilirrubina urinaria desaparece antes que la bilirrubina sérica.

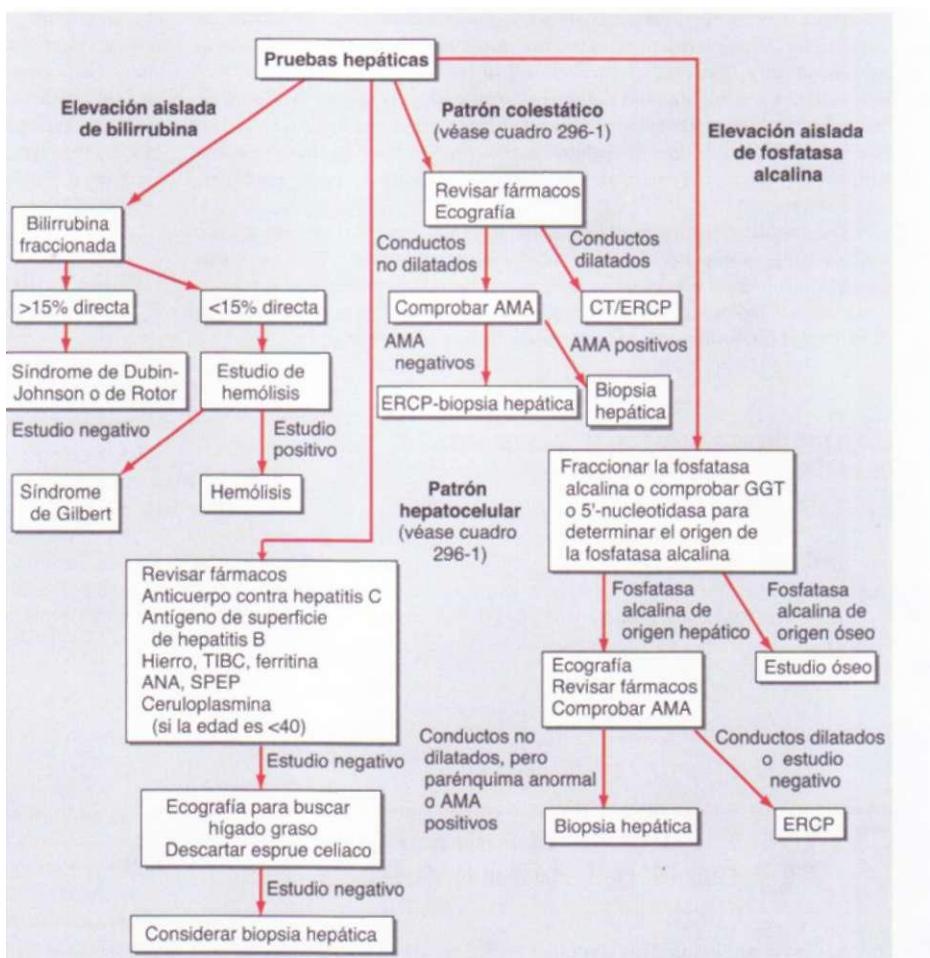
**Amoniaco sanguíneo.** El amoniaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas y también por las bacterias intestinales, principalmente las del colon. El hígado es esencial para destoxicificar el amoniaco y convertirlo en urea, que se elimina por los riñones. El músculo estriado también participa en la destoxicificación del amoniaco, que se combina con ácido glutámico para formar glutamina. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada por lo general tienen pérdida de masa muscular, lo que probablemente contribuye a su hiperamoniamia. Algunos médicos utilizan el amoniaco sanguíneo para detectar la presencia de

encefalopatía o para vigilar la función de síntesis hepática, aunque su empleo para cualesquier de estas indicaciones plantea algunos problemas. Apenas hay correlación entre la presencia o el grado de encefalopatía aguda y la elevación del amoniaco sanguíneo; ocasionalmente es útil para identificar hepatopatía oculta en pacientes con trastornos del estado mental. También hay poca correlación entre el amoniaco sérico en sangre y la función hepática. El amoniaco puede estar elevado en los pacientes con hipertensión portal grave y cortocircuitos portales que evitan el hígado, incluso con una función hepática normal o casi normal. Las concentraciones elevadas de amoniaco en sangre arterial se han correlacionado con el pronóstico en la insuficiencia hepática fulminante.

**Enzimas Séricas.** El hígado contiene miles de enzimas, algunas de las cuales están presentes en el suero en concentraciones muy bajas. Estas enzimas no tienen una función conocida en el suero y se comportan como otras proteínas séricas. Están distribuidas en el plasma y en el líquido intersticial y presentan vidas medias características, generalmente de días. Se sabe muy poco sobre el catabolismo de las enzimas séricas, aunque probablemente sean eliminadas por las células del sistema reticuloendotelial. La elevación de la actividad de una enzima determinada en el suero se considera principalmente un reflejo del incremento de su velocidad de entrada en el suero desde las células hepáticas dañadas.

Las pruebas de enzimas hepáticas se pueden agrupar en tres grupos: 1) enzimas cuya elevación sérica refleja lesión de los hepatocitos; 2) enzimas cuya elevación sérica refleja colestasis, y 3) enzimas que no siguen con exactitud ninguno de estos patrones.

**ENZIMAS QUE REFLEJAN DAÑO DE LOS HEPATOCITOS.** Las aminotransferasas (transaminasas) son indicadores sensibles de lesión de la célula hepática y son los



**FIGURA 296-1. Algoritmo para la evaluación de resultados crónicamente anormales de pruebas hepáticas.** ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*); CT, tomografía computadora (*computed tomography*); AMA, anticuerpos antimitocondria (*antimitochondrial antibody*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); TIBC, capacidad total de captación de hierro (*total iron-binding capacity*); GGT, glutamiltranspeptidasa gamma.

más útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas, como las hepatitis. Éstas son la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT). La AST se encuentra en hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. Por su parte, la ALT se localiza principalmente en el hígado. Las aminotransferasas suelen estar presentes en el suero en bajas concentraciones. Estas enzimas son liberadas a la sangre en mayores cantidades cuando se lesiona la membrana de la célula hepática, provocando aumento de su permeabilidad. No es necesario que se produzca necrosis de las células hepáticas para que se liberen las aminotransferasas, por lo que existe poca correlación entre el grado de lesión hepática celular y el valor de las aminotransferasas. Por ello, su elevación absoluta no tiene significado pronóstico en los trastornos hepatocelulares agudos.

Cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones ligeras de las aminotransferasas séricas. Valores de hasta 300 U/L son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier trastorno hepático. Las elevaciones mínimas de ALT en donadores de sangre asintomáticos raras veces indican hepatopatía grave; los estudios han demostrado que la esteatosis hepática es la explicación más probable. Las elevaciones intensas (es decir, por encima de 1 000 U/L) se producen casi exclusivamente en los trastornos asociados a lesión hepatocelular extensa, como: 1) hepatitis víricas, 2) lesión hepática isquémica (hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca aguda) o 3) lesiones hepáticas inducidas por toxinas o fármacos.

El patrón de elevación de las aminotransferasas puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico. En la mayor parte de los trastornos hepatocelulares agudos la ALT es más alta o igual que la AST. Una relación AST:ALT >2:1 es sugerente, mientras que una >3:1 hace muy probable una hepatopatía alcohólica. La AST rara vez supera las 300 U/L en la hepatopatía alcohólica, mientras que la ALT con frecuencia es normal. Un valor bajo de ALT en suero se debe al déficit de fosfato de piridoxal inducido por el alcohol.

En la ictericia obstructiva las aminotransferasas no suelen estar muy elevadas. Una excepción notable ocurre durante la fase aguda de la obstrucción biliar provocada por el paso de un cálculo al colédoco. En esta situación, las aminotransferasas pueden elevarse brevemente hasta las 1 000 a 2 000 U/L. Sin embargo, estos valores disminuyen con rapidez y las pruebas de función hepática evolucionan hacia un patrón de colestasis.

**ENZIMAS QUE REFLEJAN COLESTASIS.** En la colestasis, las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa y glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma glutamyl transpeptidase*, GGT) suelen estar elevadas. Las dos primeras se encuentran en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos o cerca de ella, mientras que la GGT se localiza en el retículo endotelial y en las células epiteliales de los conductos biliares. Como reflejo de su localización más difusa en el hígado, la elevación sérica de la GGT es menos específica de colestasis que la de las otras dos enzimas. Algunos han recomendado el empleo de la GGT para identificar a los pacientes que beben alcohol de manera oculta. Su falta de especificidad hace que su aplicación en este contexto sea dudosa.

La fosfatasa alcalina sérica normal está formada por muchas isoenzimas distintas procedentes de hígado, hueso, placenta y menos a menudo, intestino delgado. Los pacientes de más de 60 años pueden tener una elevación leve de la fosfatasa alcalina (una a 1.5 veces el valor normal), mientras que los individuos con los grupos sanguíneos O y B a veces presentan elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica después de ingerir una comida grasosa a causa del paso de la fosfatasa alcalina intestinal a la sangre. También está elevada de manera no patológica en los niños y adolescentes en crecimiento óseo rápido y en la última etapa de los embarazos normales a causa del influxo de fosfatasa alcalina placentaria.

La elevación de la fosfatasa alcalina de origen hepático no es totalmente específica de colestasis y un incremento inferior a tres veces el valor normal puede observarse en casi cualquier tipo de enfermedad hepática. Las elevaciones superiores a cuatro veces el valor normal se producen principalmente en los pacientes con trastornos hepáticos colestáticos; enfermedades hepáticas infiltrativas, como el cáncer y trastornos óseos caracterizados por un rápido recambio de hueso (p. ej., enfermedad de Paget). En las enfermedades óseas la elevación se debe a aumento de las isoenzimas óseas. En las enfermedades hepáticas la elevación casi siempre es secundaria al aumento de la isoenzima hepática.

Si una fosfatasa alcalina sérica elevada es el único dato anormal en una persona aparentemente sana o si el grado de elevación es mayor de lo esperado por el contexto clínico, es útil identificar el origen de la isoenzima elevada (fig. 296-1). Este problema se puede abordar de diversas formas. En primer

lugar, la más precisa es el fraccionamiento de la fosfatasa alcalina por medio de electroforesis. La segunda estrategia se basa en la observación de que las fosfatases alcalinas de los distintos tejidos difieren en cuanto a su sensibilidad a la inactivación por calor. El dato de una fosfatasa alcalina sérica elevada en un paciente con una fracción estable al calor es muy sugerente de que el origen es placentario o tumoral. La vulnerabilidad a la inactivación por calor se incrementa de manera progresiva en las fosfatases alcalinas de origen intestinal, hepático y óseo; esta última es la más sensible. El tercer método, que es además el que tiene sustento más sólido y el más extendido, consiste en medir la 5'-nucleotidasa o la GGT en suero. Estas enzimas rara vez se elevan en otros trastornos que no sean las enfermedades hepáticas.

En ausencia de ictericia o aminotransferasas elevadas, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen hepático con frecuencia sugiere colestasis temprana y con menor frecuencia, infiltración hepática por tumor o granulomas. Otros trastornos que causan elevaciones aisladas de la fosfatasa alcalina son enfermedad de Hodgkin, diabetes, hipertiroidismo, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad inflamatoria intestinal.

El valor sérico de fosfatasa alcalina no es útil para distinguir entre la colestasis intrahepática y la extrahepática. Esencialmente no hay diferencias entre los valores que se encuentran en la ictericia obstructiva producida por cáncer, un cálculo en el colédoco, colangitis esclerosante o estenosis del conducto biliar. Los valores se elevan de manera similar en los pacientes con colestasis intrahepática producida por hepatitis secundaria a fármacos, cirrosis biliar primaria, rechazo de trasplante hepático y, más raramente, esteatonecrosis inducida por alcohol. Los valores también están muy elevados en los trastornos hepatobilares que se observan en los pacientes con SIDA (p. ej., colangiopatía del SIDA a causa de citomegalovirus o infección por criptosporidiosis y tuberculosis con afección hepática).

## PRUEBAS QUE MIDEN LA FUNCIÓN BIOSINTÉTICA DEL HÍGADO

**Albúmina sérica.** La albúmina sérica se sintetiza casi exclusivamente en los hepatocitos. Es una proteína con semivida larga, de 18 a 20 días y se degrada alrededor de 4% por día. Dado su lento recambio, la albúmina sérica no es un buen indicador de distunción hepática aguda o leve; en los trastornos hepáticos agudos, como las hepatitis víricas, en la hepatotoxicidad producida por fármacos y en la ictericia obstructiva se observan cambios mínimos de la albúmina sérica. En la hepatitis, los valores de albúmina por debajo de 3 g/100 mi deben hacer pensar en la posibilidad de hepatopatía crónica. La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos hepáticos crónicos, como la cirrosis y habitualmente refleja lesión hepática grave y descenso de la síntesis de albúmina. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en quienes la síntesis puede ser normal o incluso estar elevada, pero los valores son bajos a causa del incremento del volumen de distribución. Sin embargo, la hipoalbuminemia no es específica de enfermedad hepática y puede producirse en la malnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico y las infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral en suero, que inhiben la síntesis de albúmina. La albúmina sérica no debe utilizarse como prueba de cribado en los pacientes en quienes no se sospecha enfermedad hepática. Un estudio clínico de pacientes consecutivos en los que no había indicaciones para medir la albúmina sérica determinó que mientras 12% tenían pruebas anormales, tan sólo se encontraron datos de importancia clínica en 0.4% de los casos.

**Globulinas séricas.** Las globulinas del suero son un grupo de proteínas formadas por globulinas gamma (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B y por globulinas alfa y beta, producidas principalmente en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están elevadas en las enfermedades hepáticas crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta el incremento de la concentración sérica de gammaglobulina se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente alcanzan el hígado a través de la circulación hepática.

Los incrementos en la concentración de isótipos específicos de gammaglobulinas con frecuencia son útiles para detectar determinadas enfermedades hepáticas crónicas. Las elevaciones polyclonales difusas de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria; los incrementos superiores a 100% deben alertar al médico sobre esta posibilidad. El incremento de los valores de IgM es frecuente en la cirrosis biliar primaria, mientras que la IgA se eleva en la enfermedad hepática alcohólica.

Tipo de trastorno	Bilirrubina	Aminotransferasas	Fosfatasa alcalina	Albúmina	Tiempo de protrombina
Hemólisis, síndrome de Gilbert	Normal hasta 86 u.mol/L (5 mg/100ml) 85% por fracciones indirectas No hay bilirrubinuria	Normal	Normal	Normal	Normal
Necrosis hepatocelular aguda (hepatitis vírica y por fármacos, hepatotoxinas, insuficiencia cardiaca aguda)	Ambas fracciones pueden estar elevadas El pico habitualmente sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Elevadas, con frecuencia >500 UI ALT >AST	Normal a <3 veces elevación normal	Normal	Generalmente normal. Si >5X sobre el control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Trastornos hepatocelulares crónicos	Ambas fracciones pueden estar elevadas Bilirrubinuria	Elevada, pero generalmente <300 UI	Normal a <3 veces elevación normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Hepatitis alcohólica	Ambas fracciones pueden estar elevadas	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólicas	Normal a <3 veces elevación normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado
Cirrosis	Bilirrubinuria				No se corrige con vitamina K parenteral
Colestasis intrahepática y extrahepática (Ictericia obstructiva)	Ambas fracciones pueden estar elevadas Bilirrubinuria	Elevación normal a moderada Raramente >500 UI	Elevada, con frecuencia >4 veces elevación normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si está prolongado se corregirá con vitamina K parenteral
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas); obstrucción parcial de vía biliar	Habitualmente normal	Normal o ligeramente elevada	Elevada, con frecuencia >4 veces elevación normal Fraccionar, o confirmar origen hepático con 5'-nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa gamma	Normal	Normal

#### FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Excepto por el factor VIII, los factores de la coagulación se producen exclusivamente en los hepatocitos. Sus semividas séricas son mucho más cortas que las de la albúmina, pues oscilan entre 6 h del factor VII y los cinco días del fibrinógeno. A causa de este rápido recambio, la determinación de los factores de la coagulación es la mejor técnica individual para medir la función de la síntesis hepática y resulta útil tanto para establecer el diagnóstico como para determinar el pronóstico de las enfermedades hepáticas parenquimatosas agudas. Para este propósito es útil la determinación del *tiempo de protrombina sérico*, que mide en conjunto los factores II, V, VII y X. La biosíntesis de los factores II, VII, IX y X depende de la vitamina K. El tiempo de protrombina puede estar elevado en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos que provocan un déficit de vitamina K, como la ictericia obstructiva o la malabsorción de grasas de cualquier causa. En las hepatitis víricas agudas y en otras enfermedades hepáticas agudas y crónicas, una prolongación considerable del tiempo de protrombina (superior a 5 s por encima del testigo) que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K es un signo de mal pronóstico.

#### OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque las pruebas pueden guiar al médico hacia un determinado grupo de enfermedades hepáticas, para realizar el diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas radiográficas y de otro tipo, como se muestra en la figura 296-1. A continuación se revisan las pruebas más utilizadas.

**Biopsia hepática percutánea.** La biopsia percutánea del hígado es una técnica segura que se puede realizar fácilmente en la cabecera del paciente con anestesia local. La biopsia del hígado tiene utilidad demostrada en las siguientes situaciones: 1) enfermedad hepatocelular de causa incierta; 2) hepatitis prolongada con posibilidad de transformación en hepatitis crónica activa; 3) hepatomegalia no explicada; 4) esplenomegalia no explicada; 5) defectos de llenado hepático en las técnicas radiográficas; 6) fiebre de origen desconocido, y 7) estadificación del linfoma maligno. La biopsia hepática es más exacta en los trastornos que producen cambios difusos en todo el hígado y es susceptible de errores de muestreo en los trastornos infiltrativos focales, como las metástasis hepáticas. La biopsia hepática no debe ser la primera técnica diagnóstica en el estudio de la colestasis. Primero es necesario valorar la situación del árbol biliar en busca de signos de obstrucción. Las contraindicaciones para llevar a cabo una biopsia hepática percutánea incluyen ascitis grave y prolongación del

índice internacional normalizado. En estas circunstancias se puede realizar la biopsia por medio de una vía de acceso transjugular.

**Ecografía.** La ecografía es la primera prueba que debe utilizarse en los pacientes en quienes se sospeche colestasis con base en las pruebas hepáticas, en busca de dilatación de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas o de cálculos. Además, esta técnica revela lesiones ocupativas dentro del hígado, permite al médico distinguir entre lesiones quísticas y tumoraciones sólidas y facilita la realización de biopsias percutáneas. La ecografía con Doppler permite determinar la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y las venas hepáticas, así como la dirección del flujo sanguíneo. Es la primera prueba que se debe realizar en los pacientes en quienes se sospeche síndrome de Budd-Chiari.

#### APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

Por tanto, la mejor manera de incrementar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio en la determinación de las enfermedades hepáticas es realizar una serie de pruebas que incluya las de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina, así como el empleo prudente de las demás pruebas descritas en este capítulo. En el cuadro 296-1 se muestra cómo los parámetros de las pruebas hepáticas pueden conducir al médico hacia una categoría de enfermedades, a partir de la cual realizar otros estudios. Sin embargo, es importante recordar que ningún grupo de pruebas hepáticas proporcionará necesariamente un diagnóstico. Con frecuencia, para que surja un patrón diagnóstico es necesario repetir estas pruebas en diferentes ocasiones a lo largo de días o semanas. La figura 296-1 es un algoritmo para la evaluación de las pruebas hepáticas crónicamente anormales.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BHATIA V et al: Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. Gut 55:98, 2006
- BOSMA PJ et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995
- PRATT DS, KAPLAN MM: Evaluation of abnormal liver-enzyme tests in the asymptomatic patient. N Engl J Med 342:1266, 2000
- Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003
- TOREZAN-FILHO MA et al: Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: A follow-up study. Liver International 24:575, 2004

# 297 Hiperbilirrubinemias

Allan W. Wolkoff

## METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Los detalles del metabolismo de la bilirrubina se describen en el capítulo 43, "Ictericia". Sin embargo, las hiperbilirrubinemias se entienden mejor si se les considera como alteraciones en aspectos específicos del metabolismo y transporte de este pigmento, lo que aquí se revisa de manera somera, como se muestra en la figura 297-1.

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo. Se ha observado que de 70 a 90% de ella proviene de la degradación de la hemoglobina de eritrocitos viejos. La bilirrubina producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma; aquí, debido a la insolubilidad de la bilirrubina en soluciones acuosas, está fuertemente unida a la albúmina. En circunstancias normales la bilirrubina abandona de manera rápida y eficaz la circulación, al ser extraída por los hepatocitos. Su transferencia de la sangre a la bilis comprende cuatro fases diferentes pero interrelacionadas (fig. 297-1):

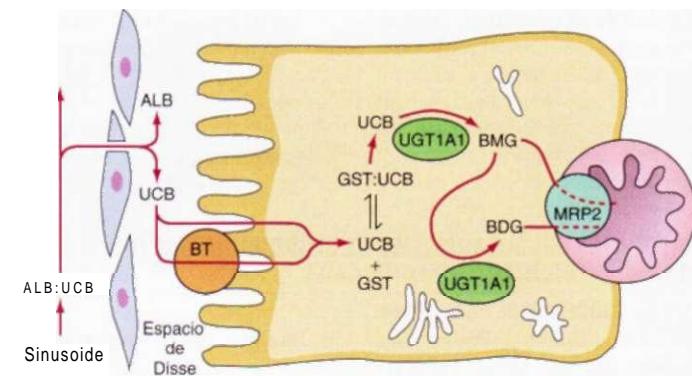
- Captación hepatocelular:** la captación de la bilirrubina por el hepatocito sigue una cinética regulada por el portador. Se han señalado diversos transportadores de bilirrubina como "candidatos posibles" pero no se ha identificado a la sustancia real.

- Unión intracelular:** dentro del hepatocito, la bilirrubina es mantenida en solución al unirse como ligando (no sustrato) a algunas de las glutatión-S-transferasas, llamadas anteriormente ligandinas.

- Conjugación:** la bilirrubina es conjugada con una o dos fracciones de ácido glucurónico por acción de un uridindifosfato (*uridine-diphosphate*, UDP)-glucuronosiltransferasa, para formar monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina, respectivamente. En la conjugación se rompe el enlace de hidrógeno interno que limita la solubilidad de la bilirrubina en las soluciones y los conjugados de glucurónido resultantes son muy solubles en agua. La conjugación es indispensable para la excreción de bilirrubina a través de la membrana del conductillo hepático y de ahí a la bilis. Las UDP-glucuronosiltransferasas han sido clasificadas en familias génicas con base en el grado de homología entre mRNA de diversas isoformas. Las variantes que conjugan la bilirrubina y otros sustratos han sido llamadas familia *UGT1*; son expresadas a partir de un complejo genético único por el uso de un promotor alternativo. Este complejo genético contiene múltiples primeros exones específicos de sustrato llamados A1, A2, etc. (fig. 297-2), cada uno de los cuales posee su propio promotor y cada uno codifica la mitad amino terminal de una isoforma específica. Además, se conocen cuatro exones comunes (exones 2 a 5) que codifican la mitad carboxilo terminal compartida por todas las isoformas de *UGT1*. Los primeros exones codifican los sitios específicos de unión del sustrato aglicónico para cada isoforma, en tanto que los exones compartidos codifican el sitio

de unión para el donante glúcido, el ácido UDP-glucurónico y el dominio transmembrana. El exón A1 y los cuatro exones comunes, llamados colectivamente gen *UGT1A1* (fig. 297-2), codifican la enzima de máxima importancia fisiológica, la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (*UGT1A1*). Un corolario funcional de la organización del gen *UGT1* es que la mutación de uno de los primeros exones modificará solamente una isoforma de enzima. En cambio, la mutación de los exones 2 a 5 alterará todas las isoformas codificadas por el complejo genético *UGT1*.

- Excreción en la bilis:** los monoglucuronidos y los diglucuronidos de bilirrubina son excretados a través de la membrana plasmática de los conductillos y de ahí pasan a los propios conductos biliares, por un fenómeno de transporte dependiente de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) regulado por una proteína de la membrana de los conductillos llamada *proteína 2 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos* (*multidrug resistance-associated protein 2*,

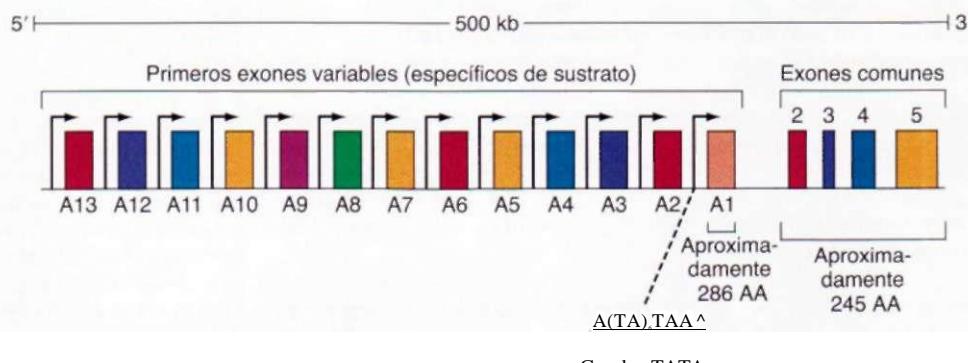


**FIGURA 297-1. Transporte hepatocelular de la bilirrubina.** La bilirrubina unida a albúmina en la sangre sinusoidal pasa a través de las células endoteliales fenestradas para alcanzar la superficie del hepatocito, entrando en la célula por medio de procesos de difusión facilitada y simple. Dentro de la célula se une a glutatión-S-transferasas y es conjugada por la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1) a monoglucuronidos y diglucuronidos, que son transportados activamente a través de la membrana canalicular hacia la bilis. ALB, albúmina; UCB, bilirrubina no conjugada (*unconjugated bilirubin*); UGT1A1, UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina; GST, glutatión-S-transferasa; MRP2, proteína asociada a multirresistencia a fármacos 2; BDG, diglucuronido de bilirrubina (*bilirubin diglucuronide*); BT, transportador de bilirrubina propuesto (*bilirubin transponer*).

MRP2). Las mutaciones de MRP2 ocasionan el síndrome de Dubin-Johnson (véase más adelante en este capítulo).

## ASPECTOS EXTRAHEPÁTICOS DE LA ELIMINACIÓN DE LA BILIRRUBINA

**Bilirrubina en los intestinos.** Después de su secreción en la bilis, la bilirrubina conjugada llega al duodeno y pasa por el tracto gastrointestinal sin ser reabsorbida por la mucosa intestinal. Una fracción importante es transformada por el metabolismo bacteriano en el intestino hasta formar urobilinógeno, un compuesto incoloro hidrosoluble. Éste pasa por ciclos enterohepáticos; el que no es captado por el hepatocito llega a la circulación general y una parte de él es eliminada por los riñones. Por lo común la bilirrubina no conjugada no llega al intestino, excepto en los neonatos o por vías alternativas poco conocidas, en casos de hiperbilirrubinemia no conjugada grave [como el síndrome de Crigler-Najjar tipo I (CN-I)]. La bilirrubina no conjugada que llega al intestino es reabsorbida parcialmente y así amplifica cualquier hiperbilirrubinemia subyacente. Informes recientes sugieren que la administración oral de fosfato de calcio con o sin el inhibidor de lipasa orlistat, constituye un medio eficiente para interrumpir la circulación enterohepática de bilirrubina y reduce las concentraciones séricas de bilirrubina en esta situación; sin embargo, esto aún no se ha validado en ensayos clínicos a mayor escala.



**FIGURA 297-2. Organización estructural del complejo genético *UGT1* humano.** Este gran complejo en el cromosoma 2 contiene como mínimo 13 primeros exones específicos de sustrato (A1, A2, etc.). Cuatro de ellos son seudogenes, por lo cual se expresan nueve isoformas de *UGT1* con diferentes especificidades de sustrato. Cada exón 1 posee su propio promotor y codifica los casi 286 aminoácidos con especificidad de sustrato en el extremo amino terminal de las diversas isoformas codificadas por *UGT1*, y los exones comunes 2 a 5 que codifican los 245 aminoácidos del extremo carboxilo terminal comunes a todas las isoformas. Los mRNA de las isoformas específicas se ensamblan por empalme de un primer exón particular (como sería el exón A1 específico de bilirrubina) a los exones 2 a 5. El mensaje resultante codifica una enzima completa, en este caso la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (*UGT1A1*). Las mutaciones del primer exón afectan sólo a una isoforma. Las que ocurren en los exones 2 a 5 afectan todas las enzimas codificadas por el complejo *UGT1*.

**Excreción de conjugados de bilirrubina por los riñones.** La bilirrubina no conjugada no es excretada en la orina porque está unida muy fuertemente a la albúmina para su filtración eficaz por los glomérulos y no existe un mecanismo tubular para que sea secretada por los riñones. En cambio, los conjugados de bilirrubina son filtrados fácilmente en el glomérulo y aparecen en la orina en enfermedades que se caracterizan por una mayor cantidad de estos conjugados en la circulación.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE BILIRRUBINA QUE ORIGINAN HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA

### MAYOR PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA

**Hemólisis.** La mayor destrucción de eritrocitos hace que aumente el recambio de bilirrubina y surja hiperbilirrubinemia no conjugada; en caso de que la función hepática sea normal, este signo suele ser poco intenso. En particular, la médula ósea sólo es capaz de incrementar de manera sostenida ocho veces la producción de eritrocitos en reacción a factores hemolíticos de sobrecarga. En consecuencia, la sola hemólisis no origina hiperbilirrubinemia sostenida de más de casi 68 pmol/L (4 mg/100 ml). Cifras más altas denotan la presencia de disfunción hepática concomitante. Cuando la hemólisis es la única alteración en un individuo por lo demás sano, el resultado es una hiperbilirrubinemia no conjugada pura, en la cual la fracción directa medida en un laboratorio clínico típico es <15% de la bilirrubina sérica total. En presencia de una enfermedad generalizada, que puede producir cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis puede dar lugar a un componente de hiperbilirrubinemia conjugada además de un incremento de la concentración sérica de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada provoca la precipitación de sales de bilirrubina en la vesícula o el árbol biliar, induciendo la formación de cálculos en los que la bilirrubina, en lugar del colesterol, es el principal componente. Estos cálculos pigmentarios pueden producir colecistitis aguda o crónica, obstrucción biliar o cualquier otra consecuencia sobre el árbol biliar de la enfermedad calculosa.

**Eritropoyesis ineficaz.** Durante la maduración de los eritrocitos se pueden perder pequeñas cantidades de hemoglobina en el momento de la extrusión nuclear y una fracción de los hematíes en desarrollo se destruye dentro de la médula. Estos procesos normalmente explican una pequeña proporción de la bilirrubina producida. En diversos trastornos, como talasemia mayor, anemias megaloblásticas por déficit de folato o vitamina B<sub>12</sub>, porfiria congénita eritropoyética, intoxicación por plomo y diversas anemias diseritropoyéticas congénitas y adquiridas, la fracción de bilirrubina total producida procedente de la eritropoyesis ineficaz se eleva, alcanzando hasta 70% del total, lo que puede ser suficiente para producir grados leves de hiperbilirrubinemia no conjugada.

**Varios.** La degradación de la hemoglobina de los cúmulos extravasculares de eritrocitos, como los que se producen en los infartos masivos de tejido o los grandes hematomas, puede provocar hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.

### DECREMENTO DE LA CAPTACIÓN DE BILIRRUBINA POR EL HÍGADO

**Menor captación por hepatocitos.** Se piensa que la menor captación de bilirrubina por el hígado contribuye a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert (*Gilbert syndrome*, GS), aunque no se ha dilucidado la base molecular de esta alteración (véase más adelante en este capítulo). Como ya se dijo, algunos fármacos inhiben la captación de bilirrubina como ácido flavaspídico, novobiocina y algunos medios de contraste usados en colecistografía. La hiperbilirrubinemia no conjugada resultantecede cuando se interrumpe el uso del medicamento.

**Menor conjugación • ICTERICIA NEONATAL FISIOLÓGICA.** La bilirrubina producida por el feto es eliminada por la placenta y también por el hígado de la madre. Inmediatamente después del nacimiento, el hígado del neonato asume la depuración y eliminación de la bilirrubina. Sin embargo, muchos aspectos de la fisiología hepática todavía no están del todo desarrollados en ese momento. Los valores de UGT1A1 son bajos y vías alternativas permiten el paso de bilirrubina no conjugada al intestino. Dado que la microflora intestinal que convierte la bilirrubina en urobilinógeno tampoco está todavía desarrollada, se produce una circulación enterohepática de bilirrubina no conjugada. En consecuencia, la mayoría de los neonatos experimenta una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre los días dos a cinco después del nacimiento. Los valores máximos generalmente son inferiores a 85 a 170 pmol/L (5 a 10 mg/100 ml) y disminuyen hasta las concentraciones norma-

les del adulto en el transcurso de dos semanas a medida que maduran los mecanismos de eliminación de la bilirrubina. La premadurez, en la cual la inmadurez de la función hepática es más profunda o existe hemólisis, como sucede en la eritroblastosis fetal, provoca concentraciones más altas de hiperbilirrubinemia no conjugada. Un rápido incremento de la concentración de bilirrubina no conjugada o valores absolutos superiores a 340 pmol/L (20 mg/100 ml), suponen para el lactante un riesgo de encefalopatía por bilirrubina o kernícterus, en el que la bilirrubina atraviesa la barrera hematoencefálica inmadura y se precipita en los ganglios básales y en otras áreas del encéfalo. Las consecuencias de este hecho varían desde daño neurológico grave y la muerte. Las principales opciones terapéuticas son la fototerapia, que convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que se eliminan fácilmente por la bilis sin conjugar y la exsanguinotransfusión. Los mecanismos canaliculares responsables de la excreción de bilirrubina también son inmaduros en el momento del nacimiento y en ocasiones su maduración ocurre más tarde que la propia de la UGT1A1. Esto puede producir hiperbilirrubinemia neonatal conjugada transitoria, en especial en los lactantes con hemólisis.

**DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LA CONJUGACIÓN.** En la hepatitis avanzada o la cirrosis se puede observar un ligero decremento de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto la conjugación se conserva mejor que otros aspectos de la eliminación de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Diversos fármacos, como pregnanediol, novobiocina, cloranfenicol y gentamicina, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al inhibir la actividad de UGT1A1. Por último, la conjugación de bilirrubina puede ser inhibida por algunos ácidos grasos presentes en la leche materna, pero no en el suero de madres cuyos lactantes tienen hiperbilirrubinemia neonatal excesiva (*"ictericia por leche materna"*). La patogenia de la ictericia de la lactancia materna parece ser diferente de la propia de la hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria (síndrome de Lucey-Driscoll), en la que el inhibidor de UGT1A1 está en el suero materno.

### DEFECTOS HEREDITARIOS EN LA CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA

Se han identificado tres trastornos familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. Las características clínicas que definen cada uno de ellos se exponen más adelante (cuadro 297-1). Aunque se sabe desde hace decenios que estos trastornos reflejan diferentes grados de déficit en la capacidad de conjugar la bilirrubina, los recientes avances en la biología molecular del complejo genético *UGT1* han aclarado sus interrelaciones y clarificado algunas características que antes eran desconcertantes.

**Síndrome de Crigler-Najjar tipo I** El CN-I es un trastorno que se caracteiza por una intensa hiperbilirrubinemia no conjugada de entre 340 y 765 pmol/L (20 a 45 mg/100 ml) que aparece en el periodo neonatal y persiste durante toda la vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas ordinarias, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, son normales, y no hay indicios de hemólisis. La histología hepática es también esencialmente normal, excepto en ocasiones por la presencia de cúmulos de bilis en los canalículos. Los glucurónidos de bilirrubina están muy reducidos o ausentes en la bilis y no hay expresión constitutiva detectable de la actividad de UGT1A1 en el tejido hepático. Ni la actividad de UGT1A1 ni la concentración sérica de bilirrubina responden a la administración de fenobarbital o de otros inductores enzimáticos. A falta de conjugación, la bilirrubina no conjugada se acumula en el plasma, del que se elimina muy lentamente por vías alternativas como el paso directo a la bilis y al intestino delgado. Esto favorece la presencia de pequeñas cantidades de urobilinógeno en heces. En la orina no se encuentra bilirrubina. Descrita por primera vez en 1952, esta enfermedad es rara (con prevalencia estimada de 0.6 a 1.0 por millón). Muchos pacientes proceden de comunidades geográficas o socialmente aisladas en que la consanguinidad es común y el análisis del árbol genealógico sugiere un patrón de herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes (tipo IA) tiene defectos de la conjugación de glucurónidos de diversos sustratos, además de la bilirrubina, como varios fármacos y otros xenobióticos. Estos individuos presentan una mutación en uno de los exones comunes (2 a 5) del gen *UGT1* (fig. 297-2). En un subgrupo más pequeño (tipo IB) el defecto está limitado principalmente a la conjugación de la bilirrubina y la mutación causante se sitúa en el exón 11 específico de la bilirrubina. La glucuronidación de estrógeno es regulada por UGT1A1 y es defectuosa en todos los pacientes con CN-I. Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes de *UGT1A1* responsables del CN-I, como delecciones (supresiones), inserciones, alteraciones en los sitios intrónicos de empalme entre donante y receptor, "salto" de exones y mutaciones puntuales que introducen codones de interrupción prematura o alteran aminoácidos

Síndrome de Crigler-Najjar			
Característica	Tipo I	Tipo II	Síndrome de Gilbert
Bilirrubina sérica total, u.mol/L [mg/100ml]	310-755 (comúnmente >345) [18-45 (comúnmente >20)]	100-430 (comúnmente <345) [6-25 (comúnmente ^20)]	Generalmente <70 pmol/L (<4 mg/100 mi) en ausencia de ayuno o hemólisis
Pruebas de función hepática habituales	Normal	Normal	Normal
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Disminuye la bilirrubina >25%	Disminuye la bilirrubina a la normalidad
Kernícterus	Común	Rara	No
Histología hepática	Normal	Normal	Comúnmente normal; aumento del pigmento lipofucsina en algunos casos
Características de la bilis			
Color	Pálida o incolora	Pigmentada	Color negro normal
Fracciones de bilirrubina	>90% no conjugada	Principal fracción (media: 57%) monoconjugados	Principalmente diconjugados, aunque los monoconjugados están elevados (media 23%)
Actividad de UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina	Por lo común ausente; vestigios en algunos pacientes	Intensamente reducida: 0 a 10% de lo normal	Reducida: generalmente 10-33% de lo normal
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Mutación promotora: recesiva Mutación de sentido erróneo: 7-8 dominantes; 1 se describió como recesiva

importantes. La característica común es que todos ellos codifican proteínas sin actividad enzimática de UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina o con actividad mínima.

Antes de que existiera la fototerapia, la mayoría de los pacientes con CN-I moría de encefalopatía bilirrubínica (*kernícterus*) en la lactancia o la infancia temprana. Algunos vivían hasta el principio de la edad adulta sin lesiones neurológicas manifiestas, aunque pruebas más sensibles solían indicar una lesión cerebral leve pero progresiva. En todos estos casos, en ausencia de trasplante hepático, la muerte era el desenlace a causa de una encefalopatía tardía por bilirrubina, con frecuencia después de una enfermedad febril inespecífica. Si bien se ha utilizado solamente el trasplante de hepatocitos en un pequeño número de casos de CN-I, el trasplante hepático en las primeras etapas (cap. 304) sigue ofreciendo la mejor esperanza para prevenir la lesión cerebral y la muerte.

**Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (CN-II).** En 1962 se reconoció a este trastorno como una entidad propia y se caracterizó por la presencia de hiperbilirrubinemia no conjugada intensa, sin que existieran anomalías detectadas por otras pruebas hepáticas comunes o estudios histológicos de hígado, ni hemólisis. Se diferencia del CN-I por varias características específicas (cuadro 297-1): 1) aunque existe considerable superposición, las concentraciones medianas de bilirrubina son más bajas en el CN-II; 2) por esta razón, el CN-II se asocia pocas veces con kernícterus; 3) la bilis está intensamente coloreada y están presentes glucurónidos de bilirrubina, con un intenso incremento de monoglucurónidos; 4) suele haber UGT1A1 en el hígado en concentraciones reducidas (generalmente <10% de lo normal), si bien puede ser indetectable con métodos más antiguos o menos sensibles, y 5) aunque habitualmente se detecta en la infancia, en algunos casos la hiperbilirrubinemia no se reconoce sino hasta etapas más tardías de la vida y en un caso, hasta los 34 años de edad. Al igual que en el CN-I, la mayor parte de los casos de CN-II muestra alteraciones en la conjugación de otros compuestos, como salicilamida y mentol, pero a veces el defecto se limita a la bilirrubina. La reducción de las concentraciones séricas de bilirrubina en más de 25% como respuesta a los inductores enzimáticos como el fenobarbital distingue al CN-II del CN-I, si bien esta respuesta puede no obtenerse en la infancia precoz y con frecuencia no se acompaña de una inducción cuantificable de UGT1A1. Las concentraciones de bilirrubina en la administración de fenobarbital no retornan a la normalidad, sino que es frecuente que se mantengan en el intervalo de 51 a 86 pmol/L (3 a 5 mg/100 mi). Aunque la incidencia de kernícterus en el CN-II es baja, se han producido algunos casos no sólo en lactantes sino también en adolescentes y adultos, con frecuencia en el contexto de enfermedad intercurrente, ayuno o cualquier otro factor que eleve temporalmente la concentración sérica de bilirrubina por encima del nivel basal y se reducen las concentraciones séricas de albúmina. Por esta razón, en general se recomienda utilizar fenobarbital; una dosis única en el momento de acostarse suele ser suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas de bilirrubina dentro de límites clínicamente seguros.

Se han identificado más de 77 mutaciones diferentes en el gen *UGT1* como causa de CN-I o CN-II. Se ha encontrado que las mutaciones sin sentido son más comunes en pacientes con CN-II de lo que cabría esperar en este fenotípico menos grave. Su característica común es que codifican UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina con actividad enzimática muy reducida, aunque

detectable. El espectro de actividad enzimática residual explica los diferentes niveles de gravedad fenotípica de la hiperbilirrubinemia resultante. El análisis molecular ha demostrado que una gran mayoría de los pacientes con CN-II es homocigota o heterocigota compuesta para las mutaciones CN-II y que los individuos portadores de un alelo mutado y otro completamente normal presentan concentraciones normales de bilirrubina.

**Síndrome de Gilbert.** Este síndrome se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada leve, valores normales del resto de las pruebas hepáticas e histología hepática normal, así como un ligero incremento del pigmento lipofucsina en algunos pacientes. Las concentraciones séricas de bilirrubina suelen ser menores de 51 pmol/L (<3 mg/100 mi), aunque son frecuentes valores tanto más altos como más bajos. El espectro de la hiperbilirrubinemia se superpone al del CN-II en los valores de 86 a 136 pmol/L (5 a 8 mg/100 mi). En el otro extremo de la escala, la diferencia entre los casos leves de síndrome de Gilbert (GS) y un estado normal con frecuencia son difíciles de determinar. Las concentraciones de bilirrubina fluctúan mucho en un mismo individuo y al menos 25% de los pacientes presentan concentraciones temporalmente normales durante un seguimiento prolongado. Las concentraciones más elevadas se asocian con situaciones de estrés, fatiga, consumo de alcohol, reducción de la ingesta calórica y enfermedades intercurrentes, mientras que el aumento de la ingesta calórica o la administración de inductores enzimáticos reduce los valores de bilirrubina. El síndrome de Gilbert suele diagnosticarse en la pubertad, poco después o durante la vida adulta por medio de estudios rutinarios en los que se incluyen análisis bioquímicos. La actividad de UGT1A1 está normalmente reducida de 10 a 35% de lo normal y los pigmentos biliares en la bilis muestran un característico aumento de monoglucurónidos de bilirrubina. Los estudios de cinética de radiobilirrubina indican que en promedio la depuración hepática de bilirrubina está reducida a un tercio de lo normal. La administración de fenobarbital normaliza tanto la concentración sérica de bilirrubina como la depuración hepática. Sin embargo, la falta de mejoría de la actividad de UGT1A1 en muchos casos sugiere la posible coexistencia de un defecto adicional. El análisis compartimental de los datos de la cinética de la bilirrubina sugiere que los pacientes con síndrome de Gilbert tienen un defecto tanto en la captación como en la conjugación de bilirrubina. En algunos pacientes se observan defectos de la captación hepática de otros aniones orgánicos, que al menos parcialmente comparten un mecanismo de captación con la bilirrubina, como la sulfobromoftaleína y el verde indocianina (*indocyanine green*, ICG). El metabolismo y el transporte de ácidos biliares, que no utilizan el mecanismo de captación de la bilirrubina, son normales. La magnitud de los cambios en la concentración plasmática de bilirrubina inducida por las pruebas de provocación, como el ayuno de 48 h o la administración intravenosa de ácido nicotínico, se ha descrito como una ayuda para distinguir a los pacientes con síndrome de Gilbert de los individuos normales. Otros estudios, sin embargo, contradicen esta afirmación. Además, desde el punto de vista teórico, los resultados de estos estudios no deberían proporcionar más información que las simples determinaciones de las concentraciones plasmáticas báseales de bilirrubina. Los estudios familiares indican que el síndrome de Gilbert y las anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis hereditaria, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y el rasgo talasémico beta se distribuyen de manera independiente. Los informes de hemólisis hasta en 50% de los pa-

cientes con síndrome de Gilbert probablemente reflejen una mejor detección de casos, ya que los pacientes que comparten estos dos trastornos presentan concentraciones más altas de bilirrubina y es más probable que estén ictericos que los pacientes que sólo tienen uno de los dos defectos.

El síndrome de Gilbert es frecuente y muchas series sitúan su prevalencia en 8% o más. El predominio masculino sobre el femenino se describe entre 1.5:1 y más de 7:1. Sin embargo, estas proporciones pueden ser en buena medida artefactos, ya que los varones normales tienen valores medios de bilirrubina más altos que las mujeres normales y el diagnóstico del síndrome de Gilbert con frecuencia se basa en la comparación con los valores normales establecidos para los varones. La gran prevalencia de esta enfermedad en la población general puede explicar la frecuencia descrita de hiperbilirrubinemia no conjugada leve en los receptores de trasplante hepático. En gran parte de los estudios publicados, la distribución, metabolismo y eliminación de la mayor parte de los xenobióticos metabolizados por glucuronización parecen ser normales en el síndrome de Gilbert, al igual que el metabolismo oxidativo de fármacos. La principal excepción es el metabolismo del antitumoral irinotecán (CPT-11). Su metabolito activo (SN-38) es glucuronizado específicamente por la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina. La administración de CPT-11 a pacientes con síndrome de Gilbert ha provocado diversos efectos tóxicos como diarrea intratable y mielosupresión. Algunos artículos sugieren también que la eliminación de mentol, benzoato de estradiol, paracetamol, tolbutamida y rifampicina SV en esta enfermedad puede ser anormal. Aunque algunos de estos estudios han sido criticados y no se han comunicado complicaciones clínicas por el empleo de esas sustancias en estos pacientes, se debe ser prudente al prescribir las (así como cualquier otro fármaco metabolizado principalmente por glucuronización) a pacientes con síndrome de Gilbert. También se debe hacer notar que los inhibidores de la proteasa de VIH indinavir y atazanavir (cap. 182) inhiben la UGTTA1, lo que produce hiperbilirrubinemia más acentuada en pacientes con GS preexistente.

Los primeros estudios de árboles genealógicos en el síndrome de Gilbert eran congruentes con una transmisión autosómica dominante con expresividad variable. Sin embargo, los estudios del gen *UGT1* en esta enfermedad han señalado diversas bases genéticas moleculares para el trastorno fenotípico y distintos tipos de herencia. Los estudios realizados con pacientes europeos y estadounidenses detectaron que la mayoría de los pacientes con síndrome de Gilbert tenían regiones de codificación normales de UGTTA1, aunque era homocigota para la inserción de un TA extra (es decir, A[TA]<sub>n</sub>TAA en lugar de A[TA]<sub>n</sub>TAA) en la región promotora del primer exón. Esta base genética parece ser necesaria, aunque no suficiente, para la expresión clínica de la enfermedad, ya que 15% de los testigos normales también eran homocigotos para esta variante. Aunque normales conforme a los criterios habituales, estos individuos presentaban concentraciones ligeramente más altas de bilirrubina que los demás testigos estudiados. Los heterocigotos para esta anomalía tenían concentraciones de bilirrubina idénticas a los homocigotos para el alelo A[TA]<sub>n</sub>TAA. La prevalencia del alelo A[TA]<sub>n</sub>TAA en la población general occidental es de 30%, en cuyo caso 9% sería homocigota. Esta proporción es un poco mayor que la prevalencia de la enfermedad en función de parámetros puramente fenotípicos. Se ha sugerido que otras variables, como una hemolisí leve o un defecto en la captación de bilirrubina, podrían intervenir potenciando la expresión fenotípica del defecto.

La expresión fenotípica de la enfermedad de Gilbert debida sólo a una anomalía del promotor A[TA]<sub>n</sub>TAA se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Se han identificado varias cohortes de CN-II en las que existe también un alelo que contiene una región codificadora normal pero la anomalía del promotor A[TA]<sub>n</sub>TAA. Los heterocigotos para CN-II que tienen el promotor A[TA]<sub>n</sub>TAA son fenotípicamente normales, mientras que los que poseen A[TA]<sub>n</sub>TAA expresan el trastorno fenotípico de la enfermedad de Gilbert. El síndrome de Gilbert en estos niños podría ser también el resultado de la homocigosisidad para la anomalía del promotor A[TA]<sub>n</sub>TAA. En individuos japoneses se han encontrado siete mutaciones diferentes con sentido erróneo en el gen *UGT1* que producen síndrome de Gilbert con patrón de herencia dominante. Otra paciente japonesa con hiperbilirrubinemia no conjugada leve era homocigota para la mutación de sentido erróneo en el exón 5. El síndrome de Gilbert parecía ser recesivo en la familia de esta paciente. Las mutaciones de sentido erróneo que provocan síndrome de Gilbert no se han descrito fuera de determinadas poblaciones asiáticas.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA QUE PROVOCAN HIPERBILIRRUBINEMIA MIXTA O PREDOMINANTEMENTE CONJUGADA

En la hiperbilirrubinemia producida por enfermedad hepática adquirida (p. ej., hepatitis aguda, cálculos en el colédoco) suele haber elevaciones de las concentraciones séricas tanto de bilirrubina conjugada como no conjugada.

Aunque la obstrucción del árbol biliar o la lesión colestásica hepatocelular en ocasiones pueden presentarse con una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, en general no es posible distinguir las causas de ictericia intrahepáticas de las extrahepáticas basándose en los valores séricos o las proporciones relativas de bilirrubina no conjugada y conjugada. La principal razón para determinar las cantidades de ambos tipos de bilirrubina en suero es hacer una diferenciación inicial de los trastornos parenquimatosos hepáticos y obstructivos (que cursan con hiperbilirrubinemia mixta conjugada y no conjugada) de los trastornos hereditarios y hemolíticos, antes expuestos, que se asocian con hiperbilirrubinemia no conjugada.

## DEFECTOS FAMILIARES EN LA FUNCIÓN EXCRETORA HEPÁTICA

**Síndrome de Dubin-Johnson.** Este trastorno benigno, más o menos raro, se caracteriza por una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada de baja intensidad (cuadro 297-2). Las concentraciones totales de bilirrubina generalmente se sitúan entre 34 y 85 pmol/L (2 y 5 mg/100 ml), aunque en algunas ocasiones son normales o alcanzan valores de hasta 340 a 430 pmol/L (20 a 25 mg/100 ml) y pueden fluctuar mucho en cada paciente. El grado de hiperbilirrubinemia puede aumentar por la presencia de enfermedades intercurrentes, anticoncepción oral y embarazo. Dado que la hiperbilirrubinemia se debe predominantemente a un incremento de la bilirrubina conjugada, por lo general hay bilirrubinuria. Aparte del incremento de los valores séricos de bilirrubina, el resto de los parámetros bioquímicos hepáticos son normales. La exploración física suele ser normal, excepto por la presencia de ictericia, aunque ocasionalmente hay hepatosplenomegalia.

Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson (*Dubin-johnson syndrome*, DJS) suelen encontrarse asintomáticos, aunque algunos refieren síntomas generales vagos. Es común que estos últimos pacientes ya hayan sido sometidos a extensos (y con frecuencia innecesarios) estudios diagnósticos por una ictericia no explicada y presentan gran ansiedad. En las mujeres el trastorno puede ser subclínico hasta que se embarazan o empiezan a tomar anticonceptivos orales, momento en que la hiperbilirrubinemia bioquímica se convierte en ictericia manifiesta. Incluso en estas situaciones son normales el resto de las pruebas de función hepática, incluidas las de fosfatasa alcalina y actividades de transaminasas.

Una característica esencial del síndrome de Dubin-Johnson es que en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulares se acumula un pigmento granular muy negro. En consecuencia el hígado también puede verse negro a simple vista. Se cree que este pigmento procede de los metabolitos de la adrenalina que no se excretan normalmente. Puede desaparecer durante los brotes de hepatitis vírica, para volver a acumularse poco a poco después de la recuperación.

En el síndrome de Dubin-Johnson está afectada la excreción biliar de una serie de compuestos amónicos, como varias sustancias colecistográficas, así como de la sulfobromoftaleína (*Bromsulphalein*, BSP), un colorante sintético utilizado antiguamente en una prueba de (unción hepática). En esta prueba se determinaba la tasa de desaparición de la BSP después de administrar un bolo intravenoso. La BSP se conjuga con glutatión en el hepatocito; en condiciones normales el conjugado resultante se excreta con rapidez en el canalículo. Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson muestran un incremento característico de su concentración plasmática 90 min después de la inyección, a causa del reflujo de la BSP conjugada hacia la circulación desde los hepatocitos. Colorantes como el verde de indocianina (ICG), que son captados por los hepatocitos pero que no sufren ninguna metabolización antes de su excreción biliar, no muestran este fenómeno de reflujo. Los estudios con infusión continua de BSP sugieren que existe una reducción del 1/3 de excreción biliar. También en este síndrome es normal la eliminación de ácidos biliares, incluida la captación hepatocelular y la excreción biliar. Estos pacientes tienen concentraciones séricas y biliares normales de ácidos biliares y no presentan prurito.

Por analogía con lo observado en diversas cepas de ratas mutantes, se ha descubierto que el defecto selectivo en la excreción biliar de los conjugados de bilirrubina y de algunos otros compuestos orgánicos (pero no de los ácidos biliares) que caracteriza al síndrome de Dubin-Johnson refleja expresiones defectuosas de MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP. Varias mutaciones diferentes del gen *MRP2* producen el fenotipo de Dubin-Johnson, que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque sin duda el MRP2 es importante en la excreción biliar de bilirrubina conjugada, el hecho de que el pigmento siga excretándose en ausencia del transportador sugiere que otras proteínas transportadoras, todavía desconocidas, intervienen de manera secundaria en este proceso.

Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson también tienen una anomalía diagnóstica en la eliminación urinaria de coproporfirina. Existen dos isómeros naturales de coproporfirina, I y III. En condiciones normales, alrededor de 75% de la coproporfirina en orina es el isómero III. Sin embargo, en la

DJS	Rotor	PFIC1	BRIC1	PFIC2	BRIC2	PFIC3
Gen	ABCCA	?	ATP8B1	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Proteína	MRP2	?	FIC1	FIC1	BSEP	MDR3
Colestasis	No	No	Sí	Episódico	Sí	Sí
Glutamiltransferasa gamma en suero	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑↑
Ácidos biliares en suero	Normal	Normal	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑	↑↑ durante los episodios
Manifestaciones clínicas	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás función hepática normal; pigmento oscuro en el hígado, valores característicos de coproporfirinas urinarias	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás funcionamiento hepático normal; hígado sin pigmentación anormal	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad
						Colestasis grave que inicia en la infancia; disminución en los fosfolípidos biliares

**Nota:** DJS, síndrome de Dubin-Johnson; PFIC, colestasis intrahepática familiar progresiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*); MRP2, proteína 2 relacionada con resistencia

a múltiples medicamentos; BSEP, proteína excretora de sales biliares; BRIC, colestasis intrahepática recidivante benigna; ↑↑, aumentada.

orina de los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson, aunque el contenido total de coproporfirina es normal, más de 80% es isómero I. Los heterocigotos para el síndrome muestran un patrón intermedio. La base molecular de este fenómeno sigue sin dilucidarse.

**Síndrome de Rotor.** Este trastorno autosómico recesivo benigno es clínicamente similar al síndrome de Dubin-Johnson, aunque se observa todavía con menos frecuencia (cuadro 297-2). Una de las principales diferencias fenotípicas es que el hígado de los pacientes con síndrome de Rotor no presenta aumento de la pigmentación y su aspecto es totalmente normal. La única anomalía en las pruebas habituales de laboratorio es un incremento de la bilirrubina sérica total debido a un aumento predominante de la bilirrubina conjugada. Esto se acompaña de bilirrubinuria. Existe otras características que diferencian los síndromes de Rotor y Dubin-Johnson. En el de Rotor, la vesícula biliar suele visualizarse con la colecistografía oral, al contrario de lo que sucede en el síndrome de Dubin-Johnson. El patrón de eliminación urinaria de coproporfirina también es diferente. El del síndrome de Rotor es similar al de muchos trastornos adquiridos de la función hepatobiliar, en los que la coproporfirina I, el principal isómero en la bilis, reflujo del hepatocito hacia la circulación y se elimina por la orina. Así, en el síndrome de Rotor, la eliminación urinaria total de coproporfirina está muy incrementada, en contraste con los valores normales que se observan en el síndrome de Dubin-Johnson. Aunque la fracción de coproporfirina I está elevada en la orina, suele ser menor de 70% del total, en comparación con 80% o más del síndrome de Dubin-Johnson. Ambas enfermedades pueden distinguirse también por sus patrones de excreción de BSP. Aunque el aclaramiento de la BSP del plasma en el síndrome de Rotor está retrasado, no hay reflujo de BSP conjugada hacia la circulación como se observa en el síndrome de Dubin-Johnson. Los análisis cinéticos de los estudios de infusión plasmática de BSP sugieren la presencia de un defecto en el almacenamiento intrahepatocelular de este compuesto. Esto nunca se ha demostrado directamente y la base molecular del síndrome de Rotor sigue siendo desconocida.

**Colestasis intrahepática recurrente benigna.** La colestasis intrahepática recurrente benigna (*benign recurrent intrahepatic cholestasis*, BRIC) es un trastorno poco común que se caracteriza por crisis recurrentes de prurito e ictericia. El episodio típico comienza con malestar leve e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, seguido rápidamente de aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina y aparición de ictericia y prurito. Los primeros episodios pueden diagnosticarse erróneamente como hepatitis vírica aguda. Los episodios colestásicos, que pueden comenzar en la infancia o en la vida adulta, tienen duración variable entre varias semanas y algunos meses, después de los cuales la resolución clínica y bioquímica es completa. Los intervalos entre las crisis pueden variar desde varios meses hasta varios años. Entre los episodios la exploración física es normal, al igual que los valores séricos de ácidos biliares, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. El trastorno es familiar y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La BRIC se considera una enfermedad benigna en tanto que no produce cirrosis ni enfermedad hepática terminal. Sin embargo, los episodios de ictericia y prurito pueden ser prolongados y debilitantes y muchos pacientes han sido sometidos a trasplante hepático para aliviar los síntomas intratables e invalidantes. El tratamiento durante el episodio colestásico es sintomático; no existe un tratamiento específico para evitar o acortar la aparición de los episodios.

Recientemente se identificó un gen denominado *FIC1*, que se ha descubierto se encuentra mutado en los pacientes con esta enfermedad. Resulta curioso que este gen se expresa intensamente en el intestino delgado, pero tan sólo de forma débil en el hígado. La proteína codificada por *FIC1* tiene poca similitud con los genes que son importantes en la excreción canalicular biliar de diversos compuestos. Por el contrario, parece ser miembro de una familia de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de tipo P que transporta aminofosfolípidos de la cara externa a la interna en diversas membranas celulares. No se ha dilucidado la relación que guarda con la biopatología de la enfermedad. Se ha descrito una segunda forma de BRIC genotípicamente idéntica, denominada BRIC tipo 2, que resulta de mutaciones en la proteína excretora de sales biliares (*bile salt excretory protein*, BSEP), la proteína se encuentra defectuosa en la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (cuadro 297-2). Se desconoce de qué manera algunas mutaciones en esta proteína producen el fenotipo de BRIC episódico.

**Colestasis intrahepática familiar progresiva.** El término colestasis intrahepática familiar (*familial intrahepatic cholestasis*, FIC) progresiva se aplica a tres síndromes fenotípicamente relacionados (cuadro 297-2). El tipo 1 (enfermedad de Byler) se presenta en la infancia temprana en forma de colestasis que inicialmente puede ser episódica. Sin embargo, en contraste con la BRIC, la enfermedad de Byler avanza a malnutrición, retraso del crecimiento y hepatopatía terminal durante la infancia. Este trastorno es también consecuencia de una mutación en *FIC1*. La relación funcional entre la proteína de *FIC1* y la patogenia de la colestasis en estos trastornos es desconocida. Se han descrito otros dos tipos de FIC progresiva (tipos 2 y 3). El tipo 2 se asocia a una mutación en la proteína denominada *hermano de la p-glucoproteína*, que es el principal exportador canalicular biliar de ácidos biliares y se conoce también como *proteína excretora de sales biliares* (BSEP). Como se mencionó con anterioridad, algunas mutaciones de esta proteína tienen relación con BRIC tipo 2, más que con el fenotipo FIC progresivo tipo 2. El tipo 3 se ha asociado a una mutación en MDR3, una proteína que es esencial para la excreción canalicular biliar normal de los fosfolípidos. Aunque los tres tipos de FIC tienen fenotipos clínicos similares, sólo el tipo 3 se vincula a valores séricos elevados de glutamíltransferasa gamma. Por el contrario, la actividad de esta enzima es normal y sólo está ligeramente elevada en la BRIC y en los tipos 1 y 2 de FIC progresiva.

## LECTURAS ADICIONALES

- BOSMA P et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilberts syndrome. *N Engl J Med* 333:1171, 1995
- BURCHELL B: Genetic variation of human UDP-glucuronosyltransferase: Implications in disease and drug glucuronidation. *Am J Pharmacogenomics* 3:37, 2003
- HARRIS MJ et al: Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol* 20:807, 2005
- JANSEN PL: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Fur J Pediatr* 158:S89, 1999
- VAN MIL SW et al: Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 127:379, 2004

La hepatitis vírica aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo al hígado. Casi todos los casos de hepatitis vírica aguda son causados por uno de estos cinco microorganismos víricos: virus de la hepatitis A (*hepatitis A virus*, HAV), virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV), virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), microorganismo delta asociado al HBV o virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV) y virus de la hepatitis E (*hepatitis E virus*, HEV). También se han identificado otros microorganismos transmitidos por transfusiones, por ejemplo, los virus de la "hepatitis G" y el virus "TT", pero no producen hepatitis. Todos estos virus de las hepatitis humanas son virus de RNA, excepto el de la hepatitis B, que es un virus de DNA. Aunque se diferencian por sus propiedades antigenicas y moleculares, desde el punto de vista clínico todos los virus de la hepatitis producen enfermedades similares. Éstas oscilan, por una parte, entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida y la infección aguda fulminante y fatal en todos los tipos y por otra, en las infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica rápidamente progresiva, con cirrosis e incluso hepatocarcinoma, en el de los tipos transmitidos por vía hematológica (HBV, HCV y HDV).

#### VIROLOGÍA Y ETIOLOGÍA

**Hepatitis A.** El virus de la hepatitis A es un virus de RNA sin cubierta, de 27 nm y resistente al calor, ácido y éter, que se integra dentro del género hepatovirus de la familia picornavirus (fig. 298-1). Su virión contiene cuatro polipéptidos en la cápside, denominados VP1 a VP4, que se generan por escisión posttransduccional desde el producto poliproteínico de un genoma de 7 500 nucleótidos. La actividad vírica se anula por medio de ebullición durante 1 min, por contacto con formaldehído o cloro o con radiación ultravioleta. A pesar de que existe una variación de hasta 20% en la secuencia de nucleótidos de diferentes especímenes de HAV, todas las cepas de este virus son indistinguibles desde el punto de vista inmunológico y forman un solo serotipo. La hepatitis A tiene un periodo de incubación aproximado de cuatro semanas. El virus sólo se reproduce en el hígado, pero está presente en hígado, bilis, heces y sangre durante la fase final del periodo de incubación y en la fase aguda preictérica de la enfermedad. A pesar de la persistencia del virus en el hígado, su paso a las heces, la viremia y la infecciosidad disminuyen rápidamente una vez que la ictericia se hace evidente. El HAV puede cultivarse *in vitro* de manera reproducible.

Se pueden detectar anticuerpos contra el HAV (anti-HAV) durante la enfermedad aguda, cuando está elevada la actividad de las aminotransferasas séricas y aún hay virus en las heces. Esta respuesta precoz se debe sobre todo a los anticuerpos de tipo IgM y se mantiene durante varios meses, raras veces más de seis a 12. Durante la convalecencia, sin embargo, los anticuerpos anti-HAV que predominan son de tipo IgG (fig. 298-2). Por tanto, el diagnóstico de hepatitis A durante la fase aguda de la enfermedad se basa en la demo-

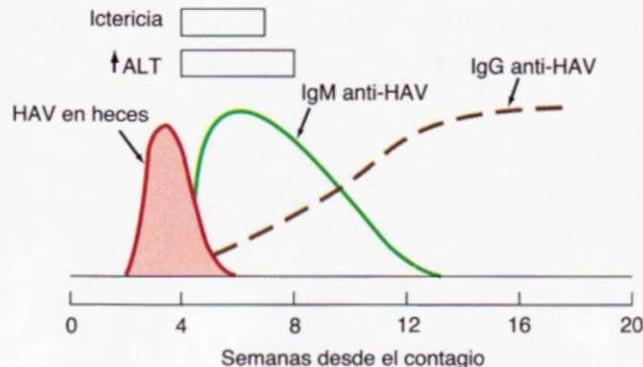


FIGURA 298-2. Esquema de los datos clínicos y de laboratorio típicos de la hepatitis vírica A.

tracción de anti-HAV de tipo IgM. Una vez superada la enfermedad aguda, los anti-HAV de tipo IgG se detectan en forma indefinida y los pacientes con anti-HAV son inmunes a la reinfección. La actividad de anticuerpos neutralizantes es paralela a la aparición de anti-HAV y la IgG anti-HAV presente en las inmunoglobulinas es responsable de la protección que éstas confieren contra la infección por virus de la hepatitis A.

**Hepatitis B.** El virus de la hepatitis B es un virus DNA con estructura genómica muy compacta; a pesar de su pequeño tamaño, de 3 200 pares de bases dispuestos en forma circular, el DNA del HBV codifica la síntesis de cuatro grupos de productos víricos y tiene una compleja estructura multi-particulada. El HBV consigue su economía genómica gracias a una eficaz estrategia de codificación de proteínas por cuatro genes superpuestos: S, C, P y X (fig. 298-3), como se explicará más adelante. Aunque antes se consideraba que el HBV era un virus singular, ahora se incluye dentro de una familia de virus de animales, los hepadnavirus (virus DNA hepatotropos) y se clasifica como hepadnavirus de tipo 1. Hay virus similares que infectan algunas especies de marmotas, ardillas terrestres y arbóreas y al pato de Pekín, por citar sólo los más conocidos. Lo mismo que el HBV, todos estos virus muestran las tres variedades morfológicas características, tienen equivalentes de los antígenos de la envoltura y de la nucleocápside del HBV, se multiplican dentro del hígado pero están presentes fuera de él, contienen su propia polimerasa de DNA endógena, tienen genomas que en parte son bicatenarios y en parte monocatenarios, se asocian con hepatitis agudas y crónicas, así como con carcinoma hepatocelular y disponen de una estrategia de multiplicación única entre los virus DNA pero característica de los retrovirus. En lugar de duplicar directamente su DNA a partir de una plantilla de DNA, los hepadnavirus dependen de una transcripción inversa (efectuada por la polimerasa de DNA) de una cadena de DNA de polaridad negativa a partir de un RNA pregenómico intermedio. Después, la polimerasa de DNA dependiente de DNA transcribe una cadena de DNA de polaridad positiva desde la plantilla de polaridad negativa y en el núcleo del hepatocito esa cadena positiva es convertida en DNA circular cerrado por un enlace covalente. A su vez, ese DNA circular sirve de plantilla para el RNA mensajero y el RNA pregenómico. Las proteínas víricas son traducidas por el RNA mensajero y las proteínas y el genoma son empacados en viriones y secretados fuera del hepatocito. Aunque el HBV es difícil de cultivar *in vitro* según el procedimiento tradicional a partir de muestras clínicas, se ha conseguido transfectar varias líneas celulares con DNA del virus de la hepatitis B. Estas células transfectadas favorecen la multiplicación *in vitro* del virus completo y de sus proteínas constituyentes.

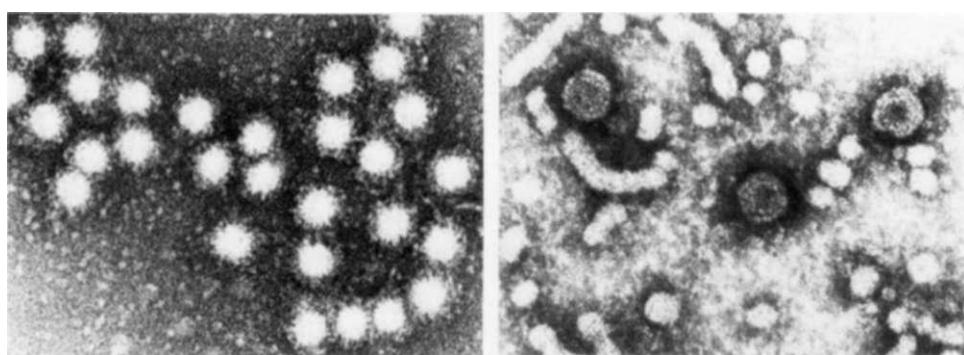
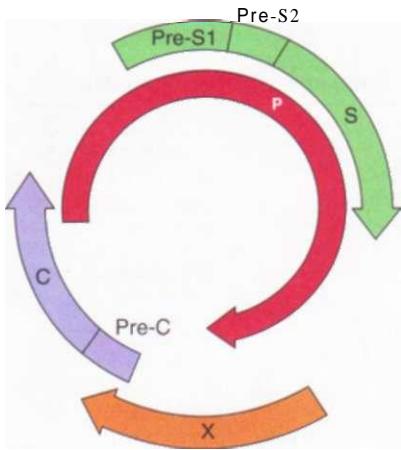


FIGURA 298-1. Microfotografías electrónicas de partículas de virus de la hepatitis A y suero de un paciente con hepatitis B. **Izquierda:** partículas de virus de la hepatitis A de 27 nm purificadas de las heces de un paciente con hepatitis A aguda y agregadas por medio de anticuerpos al virus de la hepatitis A. **Derecha:** suero concentrado de un paciente con hepatitis B, que demuestra los viriones de 42 nm, con formas tubulares y partículas esféricas de 22 nm de antígeno de superficie de la hepatitis B. 132 000 x. (La hepatitis D semeja a los viriones de 42 nm de la hepatitis B pero es más pequeña, 35 a 37 nm; la hepatitis E se semeja al virus de la hepatitis A pero es levemente más grande, de 32 a 34 nm; se ha visualizado la hepatitis C como una partícula de 55 nm.)

**PROTEÍNAS Y PARTÍCULAS VÍRICAS.** De los tres tipos de partículas del HBV (cuadro 298-1), las más abundantes son las partículas de 22 nm, que pueden presentar forma esférica o de filamentos largos; antigenicamente no difieren de la proteína superficial externa o la proteína de la envoltura del HBV y se considera que re-



**FIGURA 298-3. Estructura genómica compacta del HBV.** Esta estructura, con genes superpuestos, permite al HBV codificar la síntesis de múltiples proteínas. El gen 5 codifica la proteína "mayor" de la envoltura, HBsAg. Los genes pre-S1 y pre-S2, situados antes ("corriente arriba") del gen S, se combinan con éste para codificar dos proteínas muy grandes, la proteína "intermedia", producto de pre-S2 + S y la proteína "grande", producto de pre-S1 + pre-S2 + S. El gen de mayor tamaño es el P, que codifica la polimerasa de DNA. El gen C codifica dos proteínas de la nucleocápside: HBeAg, una proteína soluble secretada (inicio a partir de la región pre-C del gen) y HBcAg, la proteína intracelular del núcleo (inicio después de pre-C). El gen X codifica la síntesis de HBxAg, que puede transactivar la transcripción de genes víricos y celulares; su importancia clínica se desconoce, pero puede contribuir a la carcinogenia al unirse a p53.

presentan un exceso de proteína de la envoltura vírica. En una proporción en suero 100 o 1 000 veces menor que las esferas y túbulos, se encuentran unas partículas más grandes (de 42 nm), esféricas, con doble cubierta, que son viriones íntegros del HBV (fig. 298-1). La proteína de la envoltura que se expresa en la superficie externa del virión y en las estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño se denomina *antígeno de superficie de la hepatitis B (hepatitis B surface antigen, HBsAg)*. La concentración de HBsAg y de partículas víricas en la sangre puede alcanzar 500 pg/ml y 10 trillones de partículas/ml, respectivamente. La proteína de la envoltura o HBsAg es el producto del gen S del virus de la hepatitis B.

Se han identificado varios subdeterminantes del HBsAg. Existe un antígeno reactivo de grupo en común, el a, presente en todos los especímenes de HBsAg. Además, el HBsAg puede contener uno de varios antígenos específicos de subtipo, denominados d o y, w o r, así como otros identificados más recientemente. Las cepas de hepatitis B forman uno de al menos ocho subtipos y ocho genotipos (A-H). La distribución geográfica de genotipos y sus subtipos es variable: los genotipos A (que corresponden al subtipo adw) y D (ayw) predominan en Estados Unidos y en Europa, en tanto que los genotipos B (adw) y C (adr) predominan en Asia. La evolución clínica y el pronóstico son independientes del subtipo, pero informes preliminares sugieren que el genotipo B se vincula con una hepatopatía de evolución menos rápida y una menor posibilidad (o la aparición tardía) de carcinoma hepatocelular, en comparación con el genotipo C. Los pacientes con genotipo A parecen tener más posibilidades de eliminar la viremia y lograr la seroconversión de HBsAg, tanto en forma espontánea como en respuesta al tratamiento antivírico. Además, las mutaciones "prenucleares" son favorecidas por determinados genotipos (véase más adelante en este capítulo).

Antes del gen S se encuentran los genes pre-S (fig. 298-3), que codifican los productos génicos pre-S, entre los que figuran los receptores de superficie del HBV para la albúmina sérica humana polimerizada y para las proteínas de la membrana hepatocítica. La región pre-S en realidad está constituida por dos componentes, pre-S1 y pre-S2. Dependiendo de dónde se inicie el proceso de traducción del gen pueden sintetizarse tres productos diferentes del gen HBsAg. El producto proteínico del gen S es el HBsAg (*proteína mayor*), el producto de la región S más la región adyacente pre-S2 es la *proteína intermedia* y el producto de las regiones pre-S1 más pre-S2 más S es la *proteína grande*. En comparación con las partículas pequeñas, esféricas y tubulares, del HBV, el virión completo de 42 nm contiene una mayor proporción de proteína grande. Durante la infección por el HBV se pueden detectar tanto las proteínas pre-S como sus respectivos anticuerpos y el periodo de antigenemia pre-S parece coincidir con la síntesis de otros marcadores de multiplicación vírica, como se explicará más adelante.

El virión intacto de 42 nm contiene una partícula interna de la nucleocápside, de 27 nm. La síntesis de las proteínas de la nucleocápside es codificada por el gen C. El antígeno que se expresa en la superficie de la nucleocápside se denomina *antígeno central del virus de la hepatitis B (hepatitis B core antigen, HBcAg)*, cuyo anticuerpo correspondiente es el anti-HBc. Un tercer antígeno del HBV es el *antígeno e del virus de la hepatitis B (hepatitis B e antigen, HBeAg)*, una proteína soluble de la nucleocápside que no forma partículas y que difiere inmunológicamente del HBcAg, aunque también es un producto del gen C. El gen C tiene dos codones iniciadores, una región precentral y una región central (fig. 298-3). Si la traducción se inicia en la región precentral, el producto proteínico es el HBeAg, que tiene un péptido señalizador que lo fija al retículo endoplásmico liso y permite la secreción del antígeno a la circulación. Si la traducción se inicia en la región central, el producto proteínico es el HBcAg, que carece de péptido señalizador y no se secreta, sino que se ensambla dentro de las partículas de la nucleocápside que se unen al RNA, incorporándolo y que finalmente contienen el DNA del HBV. En la nucleocápside también se acomoda una polimerasa de DNA que controla la multiplicación y la reparación del DNA del HBV. Cuando se completa el empaque dentro de las proteínas víricas cesa la síntesis de la cadena de polaridad positiva incompleta; este hecho explica la zona discontinua monocatenaria y las variaciones en la longitud de esta zona. Las partículas del HBcAg permanecen en el hepatocito, donde fácilmente se identifican por medio de tinciones histoquímicas y son exportadas tras su encapsulamiento por una cubierta de HBsAg. Por tanto, en el suero no circulan partículas centrales desnudas. La proteína de la nucleocápside que sí se secreta, el HBeAg, constituye un marcador cualitativo conveniente y fácilmente detectable de multiplicación del HBV y del grado de infecciosidad relativa.

Un suero HBsAg-positivo que contenga HBeAg tiene muchas más probabilidades de ser muy infeccioso y de acompañarse de la presencia de viriones de hepatitis B y de DNA del HBV, como se explicará más adelante, que un suero HBeAg-negativo o anti-HBe-positivo. Por ejemplo, las mujeres embarazadas portadoras de HBsAg que son HBeAg-positivas transmiten de manera casi constante (en más de 90% de los casos) la infección por el virus de la hepatitis B a sus hijos, mientras que las mujeres portadoras de HBsAg con anti-HBe lo hacen en raras ocasiones (10 a 15% de los casos).

En los primeros momentos de la evolución de la hepatitis B aguda aparece HBeAg de manera transitoria; su desaparición augura una mejoría clínica y la resolución de la infección. En una infección aguda, la persistencia del HBeAg en el suero durante más de tres meses puede indicar que se va a desarrollar una infección crónica, mientras que su presencia durante la hepatitis B crónica se asocia a multiplicación vírica activa, infecciosidad y lesión inflamatoria del hígado.

El tercero de los genes del HBV, el gen P (fig. 298-3), es el más grande y codifica la síntesis de la polimerasa de DNA; como ya se dijo, esta enzima posee actividades de la polimerasa del DNA dependiente de DNA y de transcriptasa inversa dependiente del RNA. El cuarto gen es el X, que codifica la síntesis de una proteína pequeña que no forma partículas, *antígeno x de hepatitis B (hepatitis B x antigen, HBxAg)* y que ha mostrado su capacidad de transactivar la transcripción de genes víricos y celulares (fig. 298-3). En el citoplasma, el HBxAg efectúa la liberación de calcio (posiblemente de la mitocondria), que activa las vías de transducción de señales que a fin de cuentas estimulan la transcripción inversa del HBV y la réplica del DNA del HBV. La transactivación mencionada quizás intensifique la réplica del HBV, lo cual ocasiona la "asociación" clínica observada entre la expresión del HBxAg y los anticuerpos contra este antígeno en individuos con hepatitis crónica grave y carcinoma hepatocelular. La actividad transactivadora puede intensificar la transcripción y la réplica de otros virus además del HBV, como el VIH. Los elementos celulares transactivados por X incluyen el gen del interferón gamma humano y los genes de histocompatibilidad mayor de clase I; existe la posibilidad de que tales efectos contribuyan a la mayor susceptibilidad de los hepatocitos infectados por HBV a la acción de linfocitos T citolíticos. La expresión de X también induce la muerte celular programada (apoptosis).

**MARCADORES SEROLÓGICOS Y VÍRICOS.** Posterior a la infección con HBV, el primer marcador vírico detectable en el suero en las primeras 12 semanas, por lo general entre las ocho y las 12 semanas, es el HBsAg (fig. 298-4). La presencia de HBsAg circulante precede a las elevaciones de la actividad de aminotransferasas séricas y a los síntomas clínicos por dos a seis semanas y se sigue detectando durante toda la fase icterica o sintomática de la hepatitis B aguda e incluso después. En los casos típicos, el HBsAg deja de detectarse al cabo de uno o dos meses de la aparición de la ictericia y raras veces persiste más de seis meses. Una vez que desaparece el HBsAg, se detecta en el suero el an-

CUADRO 298-1 NOMENCLATURA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

Tipo de hepatitis	Partícula vírica, nm	Morfología	Genoma <sup>a</sup>	Clasificación	Antígeno(s)	Anticuerpos	Datos destacables
HAV	27	Icosaédrico, sin envoltura	RNA de 7.5 kb, lineal, ss, +	Hepadrovirus	HAV	Anti-HAV	Excreción temprana por las heces Diagnóstico: IgM anti-HAV Infección previa: IgG anti-HAV
HBV	42	Virión de doble capa (superficie y núcleo) esférico	DNA de 3.2 kb circular, ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Virus transmitido por la sangre; estado de portador Diagnóstico fase aguda: HBsAg, IgM anti-HBc Diagnóstico fase crónica: IgG anti-HBc, IgM anti-HBc, HBsAg Marcadores de multiplicación: HBeAg, DNA del HBV Hígado, linfocitos, otros órganos La nucleocápside contiene DNA y polimerasa de DNA; presente en el núcleo de los hepatocitos; el HBcAg no circula; el HBeAg (soluble, no forma partículas) y el DNA del HBV circulan: correlación con la infecciosidad y con viriones completos
	27	"Núcleo" y nucleocápside			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	Hígado, linfocitos, otros órganos La nucleocápside contiene DNA y polimerasa de DNA; presente en el núcleo de los hepatocitos; el HBcAg no circula; el HBeAg (soluble, no forma partículas) y el DNA del HBV circulan: correlación con la infecciosidad y con viriones completos
	22	Esférico y filamento; representa material en exceso de la cubierta vírica			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable en >95% de los pacientes con hepatitis B aguda; se encuentra en suero, líquidos corporales y citoplasma de los hepatocitos; el anti-HBs aparece después de la infección: anticuerpo protector
HCV	40-60, aproximadamente	Con envoltura	RNA de 9.4 kb, lineal, ss, +	Hepacivirus	HCV C100-3 C33c C22-3 NS5	Anti-HCV	Microorganismo de transmisión sanguínea, anteriormente denominado virus de la hepatitis no A, no B Diagnóstico fase aguda: anti-HCV (C33c, C22-3, NS5), RNA del HCV Diagnóstico fase crónica: anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, NS5) y RNA del HCV; localización citoplásica en los hepatocitos
HDV	35-37	Partícula híbrida con envoltura de HBsAg y centro del HDV	RNA de 1.7 kb, circular, ss, -	Se parece a los viroides ya los virus satélites de las plantas	HBsAg Antígeno del HDV	Anti-HBs Anti-HDV	Virus RNA defectuoso, necesita la función auxiliar del HBV (hepadnavirus); el antígeno del HDV está presente en el núcleo de los hepatocitos Diagnóstico: anti-HDV, RNA del HDV; coinfección HBV-HDV; IgM anti-HBc y anti-HDV; sobreinfección por HDV: IgG anti-HBc y anti-HDV
HEV	32-34	Icosaédrico sin envoltura	RNA de 7.6 kb, lineal, ss, +	Hepevirus	Antígeno del HEV	Anti-HEV	Microorganismo de hepatitis de transmisión entérica; raro en Estados Unidos; se detecta en Asia, países mediterráneos y Centroamérica Diagnóstico: IgM-IgG anti-HEV (métodos en desarrollo); virus en heces, bilis, citoplasma de los hepatocitos

<sup>a</sup>ss, monocatenario (*single-strand*); ss/ds, parcialmente monocatenario, parcialmente bicatenario (*single-strand/double strand*); -, polaridad negativa; +, polaridad positiva.

ticuerpo contra HBsAg (anti-HBs), que a partir de entonces persiste indefinidamente. Dado que el HBcAg está enclaustrado dentro de una cubierta del HBsAg, no se detecta con los métodos habituales en el suero de los pacientes con infección por el HBV. Por otra parte, el anti-HBc es fácil de detectar en el suero al cabo de una a dos semanas de la aparición del HBsAg y semanas o meses antes de que existan concentraciones detectables de anti-HBs. Dado que existe variabilidad en el momento de aparición de anti-HBs tras la infección por el HBV, en ocasiones hay un espacio de varias semanas o mayor, entre la desaparición del HBsAg y la aparición de anti-HBs. Durante este periodo de "discontinuidad" o "ventana", el anti-HBc puede constituir una prueba serológica de infección actual o reciente por HBV; de hecho, la sangre con anti-HBc en ausencia de HBsAg o de anti-HBs ha transmitido la hepatitis B postrasfusional. Sin embargo, debido en parte a que la sensibilidad de los inmunoanálisis para HBsAg y anti-HBs ha mejorado, este periodo de ventana es raro en la actualidad. En algunas personas, transcurridos varios años desde la infección por el HBV el anti-HBc puede persistir en la sangre durante más tiempo que el anti-HBs. Por tanto, la detección aislada de anti-HBc no indica necesariamente multiplicación vírica activa; la mayor parte de las veces en que se detecta sólo anti-HBc, la infección por el virus de la hepatitis B ocurrió en un pasado lejano. En raras ocasiones, sin embargo, la presencia aislada de anti-HBc es signo de un bajo nivel de viremia de hepatitis B en el que el HBsAg está por debajo del umbral de detección; a veces el anti-HBc representa una reactividad inmunitaria cruzada o falsa positiva. La diferenciación entre infección reciente o antigua por el HBV puede lograrse determinando el tipo de inmunoglobulina que constituye el anti-HBc. El anti-HBc de tipo IgM (IgM anti-HBc) predomina más o menos los seis primeros meses des-

pués de producida la infección aguda, mientras que la IgG anti-HBc es el tipo predominante de anti-HBc transcurrido este periodo. Por tanto, los pacientes con hepatitis B actual o reciente, incluidos los que están en la fase de ventana de anti-HBc, tienen IgM anti-HBc en el suero. En aquellos pacientes que se

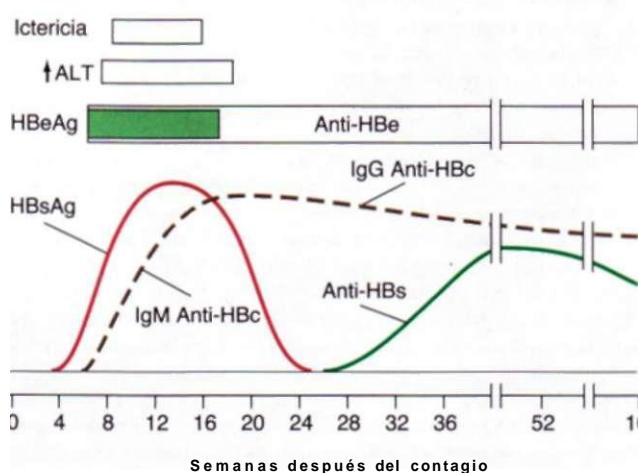


FIGURA 298-4. Esquema de los rasgos clínicos y de laboratorio característicos de la hepatitis vírica aguda de tipo B.

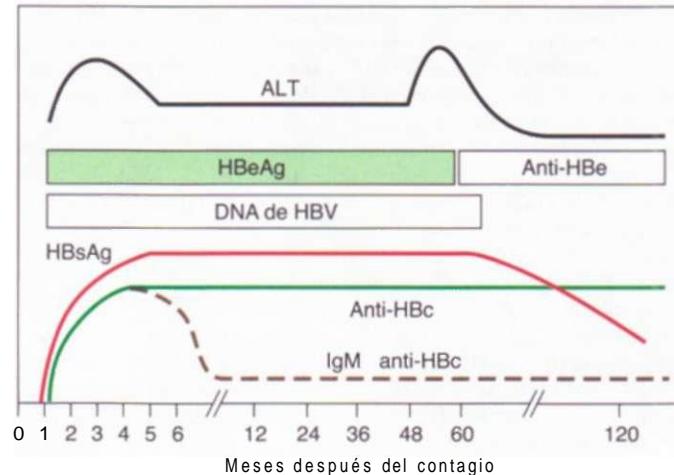
recuperaron de hepatitis B en un pasado lejano y en los portadores de infección crónica por el HBV, el anti-HBc es sobre todo de tipo IgG. En raras ocasiones (en no más de 1 a 5% de los enfermos con infección aguda por el HBV), la concentración de HBsAg resulta demasiado baja para ser detectada; en estos casos, la presencia de IgM anti-HBc sirve para establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda. En los escasos pacientes con hepatitis B crónica en los que aparece anti-HBc de forma aislada porque la concentración de HBsAg se halla por debajo del umbral de sensibilidad de los inmunoanálisis disponibles (portadores de bajo nivel), el anti-HBc es de tipo IgG. En general, la positividad de anti-HBs y anti-HBc en las personas que se han recuperado de hepatitis B persiste indefinidamente.

La asociación temporal entre la aparición de anti-HBs y la resolución de la infección por el HBV, junto con la observación de que las personas con anti-HBs en el suero están protegidas contra la reinfección por el HBV, sugiere que el *anticuerpo protector es el anti-HBs*. Por tanto, las estrategias de prevención de la infección por el HBV se basan en dotar a las personas vulnerables de anti-HBs circulante (véase más adelante en este capítulo). En ocasiones, en 10 a 20% de los pacientes con hepatitis B crónica se detectan anti-HBs de baja afinidad en bajas concentraciones. Este anticuerpo está dirigido contra un determinante de subtipo diferente del que presenta el HBsAg que porta el paciente; se considera que su presencia refleja el estímulo de un clón relacionado de células productoras de anticuerpos, pero carece de significado clínico y no es un anuncio de la resolución inminente de la hepatitis B. Estos pacientes con HBsAg y los anti-HBs no neutralizantes se deben clasificar como portadores de una infección de HBV crónica.

El otro marcador serológico fácilmente detectable de la infección por HBV, HBeAg, aparece en forma concomitante a HBsAg o poco después. Su aparición coincide temporalmente con los altos grados de replicación del virus y refleja la presencia de viriones intactos en la circulación y DNA de HBV detectable (con la notable excepción de pacientes con mutaciones prenucleares que no pueden sintetizar HBeAg, véase más adelante en este capítulo "Variantes moleculares"). Durante los períodos de máxima multiplicación también se expresan las proteínas pre-S1 y pre-S2, pero los métodos de detección de estos productos genéticos no están disponibles de manera sistemática. En las infecciones de evolución limitada por el HBV, el HBeAg deja de detectarse poco tiempo después de que el aumento de la actividad de aminotransferas alcance el máximo y antes de que desaparezca el HBsAg; a continuación aparece el anti-HBe, coincidiendo con un período de infecciosidad relativamente más bajo (fig. 298-4). Dado que los marcadores de multiplicación del HBV aparecen de manera transitoria durante la infección aguda, la determinación de estos marcadores tiene poca utilidad en los casos típicos de infección aguda por el HBV. Por el contrario, los marcadores de multiplicación vírica proporcionan valiosa información en los pacientes con infecciones prolongadas.

Tomando como punto de partida el perfil típico de marcadores de las infecciones agudas por el HBV, en la infección crónica el HBsAg continúa detectándose más de seis meses, el anti-HBc es sobre todo del tipo IgG y el anti-HBs no se detecta o sólo en concentraciones reducidas (véase "Datos de laboratorio" más adelante en este capítulo) (fig. 298-5). Durante el período inicial de la infección crónica por el HBV se puede observar DNA del HBV tanto en el suero como en los núcleos de los hepatocitos, donde está presente en forma libre o episómica. Esta fase multiplicativa de la infección por el HBV corresponde al período de mayor infecciosidad y de máxima lesión hepática; el HBeAg es un marcador cualitativo y el DNA del HBV un marcador cuantitativo de esta fase multiplicativa, durante la cual circulan las tres formas de HBV, incluidos los viriones íntegros. Con el paso del tiempo, la fase multiplicativa de la infección crónica por el HBV da cabida a una fase relativamente no multiplicativa. Esto ocurre a un ritmo de aproximadamente 10% anual y se acompaña de seroconversión del HBeAg-positivo a anti-HBe-positivo.

En la mayoría de los casos, esta seroconversión coincide con un aumento agudo y transitorio, similar a una hepatitis aguda, de la actividad de las aminotransferasas, que se atribuye a la eliminación regulada por inmunidad celular de los hepatocitos infectados por el virus. En la fase no multiplicativa de la infección crónica, si se detecta el DNA del HBV en el núcleo de los hepatocitos, suele estar integrado en el genoma del hospedador. En esta fase sólo circulan formas esféricas y tubulares del HBV, pero *no viriones íntegros* y el daño hepático tiende a mejorar. Muchos de estos pacientes serían clasificados como *portadores asintomáticos del HBV*. En realidad, las designaciones *replicativa* y *no replicativa* son relativas; aun en la fase no replicativa, puede detectarse replicación del HBV a niveles de aproximadamente  $<10^3$  viriones con sondas de amplificación muy sensibles como la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR); por debajo de este umbral de replicación, la lesión hepática y la infecciosidad del HBV se limitan a un grado insignificante. Aún así, las distinciones son significativas desde el pun-



**FIGURA 298-5. Esquema de los rasgos de laboratorio típicos de la hepatitis vírica B crónica.** El HBeAg y el DNA del HBV se pueden detectar en el suero durante la fase multiplicativa de la infección crónica, que se acompaña de infecciosidad y lesión hepática. La seroconversión de la fase multiplicativa en la fase no multiplicativa se produce a un ritmo aproximado de 10% al año y va precedida de una elevación de la actividad de ALT similar a la de la hepatitis aguda; durante la fase no multiplicativa, la infecciosidad y el daño hepático son limitados. En la hepatitis B crónica, negativa para HBeAg y asociada a mutaciones en la región precentral del genoma del HBV, la hepatitis B crónica replicativa ocurre sin que haya antígeno e de hepatitis B (HBeAg).

to de vista fisiopatológico y clínico. En ocasiones, la infección no replicativa por HBV se convierte de nuevo en infección replicativa. Tales reactivaciones espontáneas se acompañan de la reexpresión del HBeAg y el DNA del HBV y en ocasiones IgM anti-HBc, lo mismo que por exacerbaciones de la lesión hepática. En virtud de que pueden reaparecer altos títulos de IgM anti-HBc durante las exacerbaciones agudas de la hepatitis crónica B, no siempre es fiable basarse en la IgM anti-HBc por contraposición a la IgG anti-HBc para distinguir entre la infección por hepatitis B aguda y crónica, respectivamente; en tales casos, son muy útiles los antecedentes del paciente para ayudar a distinguir entre la hepatitis B aguda *de novo* y la exacerbación aguda de una infección por hepatitis B crónica.

**VARIANTES MOLECULARES.** Ocurren variaciones en cualquier punto del genoma del HBV y las variantes del HBV aisladas en casos clínicos en que no se expresan proteínas víricas típicas se han atribuido a mutaciones únicas o múltiples de diversos loci genéticos. Por ejemplo, se han identificado variantes que carecen de proteínas de la nucleocápside, de la envoltura o de ambas. Hay dos tipos de mutaciones del HBV que han merecido una atención especial; una de ellas se identificó inicialmente en los países mediterráneos, en pacientes con un perfil serológico poco habitual. Estos enfermos padecían una infección crónica grave por el HBV y el DNA del virus era detectable, pero tenían anti-HBe en lugar de HBeAg. Se comprobó que estos pacientes estaban infectados por un HBV mutado que albergaba una mutación en la región precentral que hacía que el virus fuera incapaz de codificar la síntesis de HBeAg. Aunque se conocen varios puntos de posible mutación en la región pre-C, la región del gen C necesaria para que se exprese el HBeAg (véase antes en este capítulo "Virología y etiología"), la más frecuente en estos enfermos es una sustitución de una única base, G por A, en el nucleótido 1896 del antepenúltimo codón del gen pre-C. Esta sustitución origina el cambio de codón TGG para el triptófano por el codón de detención (TAG), lo cual impide que se traduzca el HBeAg. Otra mutación en la región promotora del centro ("núcleo" o core) impide que se transcriba la región que codifica la síntesis del HBeAg y da lugar a un fenotipo negativo para el HBeAg. Los pacientes con estas mutaciones en la región precentral, incapaces de segregar HBeAg, tienden a sufrir una enfermedad hepática grave que evoluciona rápidamente hacia la cirrosis. En un mismo paciente pueden coexistir un HBV "tipo normal" con un HBV con mutaciones en la región precentral o puede emergir un HBV mutado durante la infección por el HBV normal. Además, en Israel y Japón se han producido brotes epidémicos de hepatitis B fulminante atribuidos a una fuente común de infección por un mutante precentral. Sin embargo, en Estados Unidos y en Europa occidental la hepatitis B fulmi-

nante se produce en pacientes infectados por el tipo normal del HBV, sin que haya mutantes precentrales y tanto éstos como otros virus con mutaciones en otras regiones del genoma del HBV aparecen con cierta frecuencia en los pacientes con formas más leves, típicas y de evolución limitada de infección por el HBV. La hepatitis crónica negativa para HBeAg con mutaciones en la región prenuclear es en la actualidad la forma de hepatitis B más frecuente en países del Mediterráneo y Europa. En Estados Unidos, donde prevalece el genotipo A del HBV (menos propenso a la mutación G1896A), el HBV mutante prenuclear es mucho menos común; sin embargo, como resultado de la inmigración desde Asia y Europa, la proporción de individuos infectados con hepatitis B negativos para HBeAg ha aumentado en Estados Unidos y hoy en día representan alrededor de 33% de los pacientes con hepatitis B crónica. Es característico de la hepatitis B crónica negativa para HBeAg la menor concentración de DNA de HBV (por lo general S10<sup>6</sup> réplicas/ml) y uno de varios tipos de actividad de aminotransferasa, elevaciones persistentes, fluctuaciones periódicas por arriba del intervalo normal y fluctuaciones periódicas en el intervalo normal y elevado.

La segunda variedad importante de mutantes del HBV son los *mutantes de escape*, en los que ocurre la sustitución de un solo aminoácido, arginina por glicina, en la posición 145 del determinante inmunodominante *a*, compartido por todos los subtipos de HBsAg. Esta modificación del HBsAg tiene como consecuencia un cambio crítico en la conformación, que da lugar a la pérdida de la actividad neutralizante del anti-HBs. Este mutante específico HBV/IJ se ha observado en dos situaciones, de inmunización activa y pasiva, en las que la presión inmunitaria humoral puede favorecer una modificación evolutiva ("escape") en el virus en un pequeño número de receptores de vacuna de la hepatitis B que adquieren la infección por el HBV a pesar de la aparición previa de anti-HBs neutralizante y en receptores de un trasplante hepático que fueron sometidos a éste como consecuencia de una hepatitis B y que fueron tratados con una preparación muy potente de anti-HBs monoclonal humano. Aunque estas mutaciones no se han observado con frecuencia, el que ocurran hace temer que puedan complicar las estrategias de vacunación y el diagnóstico serológico. Diferentes tipos de mutaciones surgen durante el tratamiento antivírico de la hepatitis B crónica con análogos nucleosídicos; tales mutaciones "YMDD" y otras similares en el motivo de polimerasa de HBV se describen en el capítulo 300.

**LOCALIZACIONES EXTRAHEPATICAS.** Los antígenos de la hepatitis B y el DNA del HBV se han identificado fuera del hígado, en sitios como ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes, bazo y páncreas. Aunque el virus no parece asociarse a lesión hística (tisular) en cualesquier de estas localizaciones extrahepáticas, se ha aducido su presencia en estos reservónos "remotos" para explicar la recurrencia de la infección por el HBV después de un trasplante hepático ortotópico. No se sabe aún lo suficiente sobre la importancia clínica del HBV extrahepático.

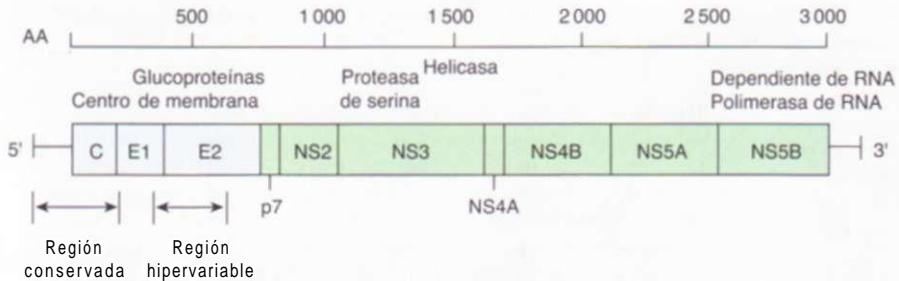
**Hepatitis 0.** El microorganismo delta de la hepatitis, o HDV, es un virus de RNA defectuoso que coinfecta con el HBV (o con otros hepadnavirus) y que necesita de su ayuda funcional para multiplicarse y expresarse. El microorganismo delta es un virus sensible al formol ligeramente más pequeño que el HBV (mide 35 a 37 nm) y tiene estructura híbrida. Su nucleocápside expresa el antígeno delta, que no muestra analogía con ninguno de los antígenos del HBV y contiene el genoma vírico. El núcleo del virus delta está "encapsulado" dentro de un envoltorio externo del HBsAg que no se diferencia del de HBV, salvo por la proporción de las proteínas mayor, intermedia y grande del HBsAg. El genoma es pequeño (1 700 nucleótidos), circular, constituido por RNA monocatenario (de polaridad negativa), sin analogía con el DNA del HBV (excepto en una pequeña zona del gen de la polimerasa), pero con características propias del modelo de multiplicación circular giratoria frecuente en los genomas de los virus satélites de las plantas o viroides. El RNA del HDV contiene muchas zonas de complementariedad interna; por tanto, puede plegarse sobre sí mismo por medio de pareado interno de bases para formar una estructura alargada, poco común y muy estable. El RNA del HDV necesita de la polimerasa II de RNA del hospedador para multiplicarse, vía la síntesis de RNA dirigida por RNA, por transcripción del RNA genómico en un RNA antigenómico complementario (cadena positiva); a su vez, el RNA antigenómico sirve de plantilla para la síntesis ulterior del RNA genómico. Entre los RNA genómico y antigenómico del HDV se identifican regiones codificadoras de nueve proteínas. El antígeno delta, producto de la cadena antigenómica, existe en dos formas, una especie pequeña con 195 aminoácidos que facilita la réplica del RNA de HDV y otra especie grande de 214 aminoácidos que al parecer suprime la réplica, pero que se necesita para el ensamblado del antígeno

en los viriones. Se ha demostrado que los antígenos delta se unen directamente a la polimerasa II del RNA y con ello estimulan la transcripción. Aunque el apoyo funcional del HBV resulta esencial para que se originen los viriones completos de hepatitis D y se produzca el daño hepático, la multiplicación intracelular del RNA del HDV es posible sin que haya HBV. Se ha descrito la existencia de heterogeneidad genómica en muestras de HDV, pero no se ha señalado que esta diversidad genética tenga algunas consecuencias fisiopatológicas o clínicas.

El HDV puede infectar a una persona simultáneamente con el HBV (*co-infección*) o sobreinfectar a un individuo que ya está infectado por el HBV (*sobreinfección*); cuando la infección por el HDV es transmitida por un individuo con un subtipo HBsAg determinado a un receptor positivo para HBsAg que tiene un subtipo diferente, el HDV asume el subtipo de HBsAg del receptor y no el del donante. Dado que el HDV depende por completo del HBV, la duración de la infección por el HDV es determinada por la duración de la infección por el HBV (y no puede rebasarla). El antígeno del HDV se expresa sobre todo en los núcleos de los hepatocitos y ocasionalmente aparece en el suero. Durante la fase aguda de la infección por el HDV predomina el anti-HDV de tipo IgM y pueden transcurrir 30 a 40 días desde la aparición de los síntomas antes de que pueda detectarse anti-HDV. En la infección de curación espontánea, el anti-HDV está presente en títulos bajos y de manera transitoria; raras veces continúa tras la desaparición del HBsAg y del antígeno del HDV. En la infección crónica por el HDV, el anti-HDV circula en concentraciones elevadas y se detectan anti-HDV de tipo IgM e IgG. Durante la multiplicación del HDV se pueden detectar antígeno del HDV en el hígado y RNA del HDV en el suero y el hígado.

**Hepatitis C.** El virus de la hepatitis C, que antes de ser identificado se denominaba "de la hepatitis no A, no B", es un virus de RNA de 9 600 nucleótidos, con "sentido positivo", monocatenario y lineal, cuyo genoma es semejante en organización al de los flavivirus y pestivirus; es el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia Flaviviridae. El genoma del HCV contiene un solo marco de lectura abierto de gran tamaño (gen) que codifica una poliproteína vírica de aproximadamente 3 000 aminoácidos, la cual es desdobladade después de la traducción para generar 10 proteínas víricas. El extremo 5' del genoma consiste en una región no traducida (que contiene un sitio de entrada en el ribosoma interno) adyacente a los genes para cuatro proteínas estructurales, la proteína central de la nucleocápside, C; dos glucoproteínas de membrana, E1 y E2; y una proteína de membrana, p7. La región 5' no traducida y el gen central se conservan en alto grado entre los genotipos, pero las proteínas de membrana son codificadas por la región hipervariante, que varía de una cepa a otra y que permite al virus evadir la contención inmunitaria del hospedador dirigida a las proteínas de membrana del virus que son accesibles. El extremo 3' del genoma también incluye una región no traducida y contiene los genes de seis proteínas no estructurales (*nonstructural*, NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La proteasa de cisteína de NS2 desdobra NS3 a partir de NS2 y la proteasa de serina NS3-4A desdobra todas las proteínas previas a la poliproteína. Las proteínas NS importantes que intervienen en la replicación del virus incluyen la helicasa de NS3, la proteasa de serinas NS3-NS4A y la polimerasa de RNA dependiente NS5B RNA (fig. 298-6). Dado que el HCV no se replica por medio de un intermediario de DNA, no se integra en el genoma del hospedador. Puesto que el HCV tiende a circular en títulos relativamente bajos, 10<sup>3</sup> a 10<sup>7</sup> viriones/ml, sigue siendo difícil visualizar las partículas de virus, que se estiman en un diámetro de 40 a 60 nm. Sin embargo, la tasa de replicación del HCV es muy elevada, 10<sup>12</sup> viriones por día, y su semivida es de 2.7 h. El chimpancé es un modelo de animal útil pero de difícil manejo. Aunque se carece de un modelo de animal pequeño robusto y reproducible, se ha documentado la replicación del HCV en un modelo de ratón inmunodeficiente que contiene trasplantes de hígado humano y en ratón transgénico y modelos de rata. Aunque ha sido difícil la replicación *in vitro* se han descrito linajes celulares derivados de carcinoma hepatocelular (sistemas de replicón) que apoyan la replicación del RNA del HCV genéticamente manipulada, truncada o de longitud completa (pero no viriones intactos). En tiempos recientes se ha descrito la replicación completa del HCV y de viriones de 55 nm intactos en sistemas de cultivo celular. Datos preliminares sugieren que las ganancias del HCV entran en el hepatocito a través del receptor de CD81.

Por medio de secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes del HCV y más de 50 subtipos. Los genotipos difieren uno de otro en su homología de secuencia en 30% o más. Como las divergencias entre los especímenes del HCV pertenecientes a un genotipo o un subtipo y aislados en un mismo hospedador pueden no ser suficientes para definir un genotipo diferente, estas diferencias intragenotípicas se denominan *cusiespecies* y difieren en su homología de secuencia tan sólo en un pequeño



**FIGURA 298-6.** Organización del genoma del virus de la hepatitis C y sus proteínas de 3 000 aminoácidos (AA) relacionadas. Los tres genes estructurales en el extremo 5' son la región central, C, que codifica la nucleocápside y las regiones de la membrana, E1 y E2, que codifican las glucoproteínas de membrana. La región 5' no traducida y la región C se conservan en alto grado entre las cepas, en tanto que el dominio de membrana E2 contiene la región hipervariante. Adyacente a las proteínas estructurales se encuentra p7, una proteína de membrana que al parecer funciona como un canal iónico. En el extremo 3' se encuentran seis regiones no estructurales (NS), NS2, que codifica una proteasa de cisteína; NS3, que codifica una proteasa de serina y una helicasa de RNA; NS4 y NS4B; NSSA y NSSB, que codifica una polimerasa de RNA dependiente de RNA. Despues de la traducción de toda la poliproteína, las proteínas individuales son desdobladas por proteasas del hospedador y víricas.

porcentaje. La diversidad de genotipos y cuasiespecies del HCV, debida a su elevada tasa de mutación, interfiere en una inmunidad humoral eficaz. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el HCV, pero suelen ser de breve duración y no se ha probado que la infección por el HCV induzca inmunidad duradera contra la reinfección por diferentes especímenes víricos o incluso por el mismo espécimen. Por tanto, tras la infección aguda por el HCV no parece que se desarrolle inmunidad *lieteróloga* ni *homologa*. Algunos genotipos del HCV están presentes en todo el mundo, mientras que otros muestran una mayor limitación geográfica (véase más adelante en este capítulo "Epidemiología y manifestaciones globales"). Además, existen diferencias en los genotipos en cuanto a su capacidad de reacción a los antivíricos; sin embargo, no han sido corroborados los primeros informes de diferencias en la capacidad patógena de un genotipo a otro.

Los inmuunoanálisis de tercera generación actualmente disponibles, que incorporan proteínas del núcleo, NS3 y regiones NS5, detectan anticuerpos anti-HCV durante la infección aguda. El indicador más sensible de la infección por HCV es la presencia de RNA del HCV, que requiere amplificación molecular por medio de PCR o amplificación regulada por transcripción (*transcription-mediated amplification*, TMA) (fig. 298-7). Para permitir la estandarización de la cuantificación de RNA del HCV en los análisis de laboratorio y comerciales, el RNA del HCV se notifica en unidades internacionales (UI) por mililitro; se dispone de análisis cuantitativos que permiten detectar RNA del HCV con una sensibilidad de hasta 5 UI/ml. El RNA del HCV se puede detectar al cabo de pocos días de haber sufrido la exposición al virus, mucho antes de que aparezca el anti-HCV y tiende a persistir mientras dure la infección por el HCV; sin embargo, en los pacientes con infección crónica por el HCV es posible que el RNA del HCV se detecte sólo de manera intermitente. La utilización de sondas moleculares sensibles para el RNA del HCV ha puesto de manifiesto la existencia del HCV con actividad multiplicativa en los linfocitos de la sangre periférica de personas infectadas; sin embargo, igual que ocurre con la presencia del HBV en los linfocitos, se ignora la trascendencia clínica de la infección linfocítica por el virus de la hepatitis C.

**Hepatitis E.** La hepatitis por HEV, anteriormente denominada *no A, no B, epidémica* o *de transmisión entérica*, es una enfermedad infecciosa transmitida por vía entérica que ocurre principalmente en India, Asia, África y Centroamérica; en estas zonas geográficas, el HEV es la causa más común de hepatitis aguda. Este microorganismo, que tiene características epidemiológicas que se parecen a las de la hepatitis A, es un virus semejante al HAV de 32 a 34 nm, sin membrana, con un genoma de 7 600 nucleótidos, de una sola tira de RNA de sentido positivo. El HEV tiene tres marcos de lectura (*open reading frames*, ORE) (genes), de los cuales el de mayor tamaño, *ORF1*, codifica la síntesis de proteínas no estructurales que intervienen en la replicación del virus. Un gen de tamaño intermedio, *ORF2*, codifica la proteína de la nucleocápside y el más pequeño, *ORF3*, codifica una proteína estructural cuya función aún no se ha determinado. Todas las cepas de HEV al parecer pertenecen a un solo serotipo, pese a la heterogeneidad genómica de hasta 25% y la existencia de cinco genotipos, de los cuales sólo cuatro se han detectado en seres humanos; los genotipos 1 y 2 al parecer son más virulentos, en tanto que los genotipos 3 y 4 son más atenuados y contribuyen a las infecciones asintomáticas. Los

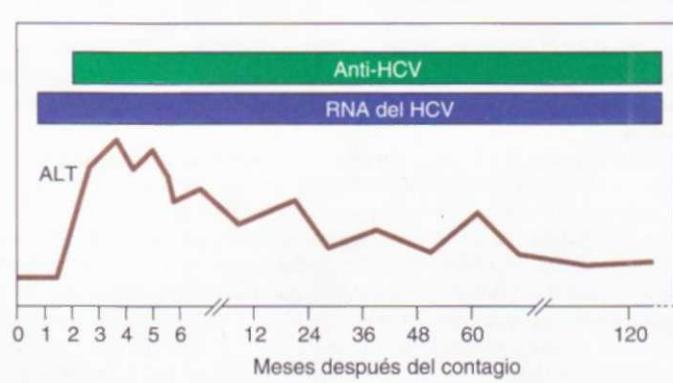
reservorios animales contribuyen a perpetuar este virus, más notablemente los cerdos. Sin embargo, no hay homología genómica o antigenética entre HEV y HAV u otros picornavirus; y el HEV, aunque semeja a los calicivirus, tiene diferencias respecto de cualquier microorganismo conocido que merece una nueva clasificación por sí mismo como un género único, *Hepeviridae*, dentro de la familia Hepeviridae. El virus se ha detectado en heces, bilis e hígado y se excreta por las heces en la fase final del período de incubación; se producen respuestas inmunitarias contra antígenos víricos desde fases muy tempranas de la infección aguda. Se detectan anticuerpos anti-HEV IgM e IgG, pero disminuyen rápidamente tras la infección aguda hasta alcanzar valores muy bajos al cabo de nueve a 12 meses. En la actualidad no hay métodos serológicos para detectar la infección por el HEV disponibles en la práctica clínica habitual.

#### PATOGENIA

En circunstancias normales, no hay constancia de que ninguno de los virus de la hepatitis sea directamente citopático para los hepatocitos. Los datos disponibles sugieren que las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda propia de una hepatitis vírica son determinadas por las respuestas inmunitarias del hospedador. De las hepatitis víricas se ha estudiado más ampliamente la inmunopatogénesis de las hepatitis B y C.

**Hepatitis B.** Para el HBV, la existencia de portadores de hepatitis B inactivos con características histológicas y función hepáticas normales sugiere que el virus no es directamente citopático. El hecho de que pacientes con deficiencias en la inmunocompetencia celular sean más proclives a permanecer infectados crónicamente que a eliminar el virus, respalda la importancia de las respuestas inmunitarias celulares en la patogenia de la lesión hepática secundaria al virus de la hepatitis B. El modelo con mayor base experimental está constituido por células T citolíticas sensibilizadas específicamente para reconocer antígenos del hospedador y del virus B de la hepatitis en la superficie de las células hepáticas. Algunos datos de laboratorio hacen pensar que son proteínas de la nucleocápside (HBeAg y posiblemente, HBcAg), presentes en la membrana celular en mínimas cantidades, los antígenos diana víricos que, junto con antígenos del hospedador, inducen a las células T citolíticas a destruir los hepatocitos infectados por el HBV. Se han invocado diferencias en la intensidad de la respuesta de las células T citolíticas CD8+ y en la elaboración de las citocinas antivíricas por las células T para explicar las diferencias evolutivas en los pacientes que se recuperan tras sufrir una hepatitis aguda y aquéllos que evolucionan hacia una hepatitis crónica y las existentes en los que sufren una hepatitis leve y los afectados por una forma grave (fulminante) de infección aguda por el virus de hepatitis B.

Aunque durante la hepatitis B aguda se produce una intensa reacción citolítica T que elimina las células hepáticas infectadas por el virus, en chimpancés infectados experimentalmente se ha encontrado que más de 90% del DNA del HBV desaparece del hígado y de la sangre antes de que se produzca la infiltración máxima del hígado por las células T y antes de que aparezcan la mayor parte de los indicios bioquímicos e histológicos de lesión hepática.



**FIGURA 298-7.** Esquema de los datos de laboratorio característicos de la hepatitis C aguda con evolución hacia la cronicidad. El RNA del HCV es el dato inicial, que precede a la elevación de la ALT y a la aparición de antígeno del virus de hepatitis C.

- 1938** Esta observación sugiere que las citocinas inflamatorias, independientemente de los mecanismos antivíricos citopáticos, participan en la inmunorreacción temprana a la infección por el HBV; se ha demostrado que este efecto representa la eliminación de los productos intermedios multiplicativos del HBV del citoplasma y del DNA vírico circular (cerrado por enlace covalente) del núcleo de los hepatocitos infectados. Por último, se considera que las respuestas de linfocitos T citolíticos específicos de HBV-antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) del sistema inmunitario adaptativo son las que intervienen en la recuperación después de la infección por virus de hepatitis B (HBV).

Continúa el debate sobre la importancia relativa de los factores víricos y del hospedador en la patogenia de la lesión hepática asociada con el HBV y su evolución. Como ya se dijo, las mutaciones genéticas del HBV en la región precentral se han vinculado con las formas evolutivas más graves de la infección por el HBV (hepatitis crónica grave y hepatitis fulminante), lo que sugiere que, en determinadas circunstancias, el grado de capacidad patógena depende del virus, no del hospedador. El hecho de que la infección concomitante por el HDV y el HBV se asocie a una lesión hepática más grave que la infección aislada por el HBV y que las células transfectadas *in vitro* con el gen del antígeno del HDV (delta) expresen el antígeno del HDV y a continuación sufran necrosis en ausencia de cualquier influencia inmunitaria, son argumentos a favor de un efecto vírico sobre la capacidad patógena. Del mismo modo, en los pacientes sometidos a trasplante hepático por infección crónica por el HBV en fase terminal, a veces se produce una lesión hepática rápidamente progresiva en el nuevo hígado. Esta evolución clínica se asocia con un aspecto histológico poco habitual del nuevo hígado, la *hepatitis colestática fibrosante*, que, desde el punto de vista ultraestructural, representa un rebosamiento celular por cantidades ingentes de HBsAg. Esta observación sugiere que, bajo la influencia de los potentes fármacos inmunodepresores necesarios para impedir el rechazo del injerto, el HBV puede tener un efecto citopático directo sobre las células del hígado, independiente del sistema inmunitario.

Aunque no se conoce todavía el mecanismo exacto de la lesión hepática en la infección por el HBV, los estudios sobre las proteínas de la nucleocápside han arrojado cierta luz sobre la profunda tolerancia inmunológica al HBV en los niños nacidos de madres con infección crónica por el HBV con alta tasa de multiplicación (positivas para el HBeAg). En ratones transgénicos que expresan el HBeAg, la exposición intrauterina al HBeAg, que es lo suficientemente pequeño como para atravesar la placenta, induce tolerancia en las células T a las dos proteínas de la nucleocápside. A su vez, esto puede explicar por qué, cuando la infección se produce a una edad tan temprana de la vida, no tiene lugar la eliminación inmunitaria y se origina una infección larvada o indefinida.

Es preciso establecer una distinción importante entre la infección por HBV adquirida al nacimiento, común en zonas endémicas, como el Lejano Oriente y la infección adquirida en la vida adulta, común en Occidente. La infección en el periodo neonatal tiene relación con la adquisición de tolerancia inmunitaria al HBV, la falta de presentación de una hepatitis aguda, pero el establecimiento casi invariable de infección crónica a menudo de por vida. La infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal puede culminar decenios más tarde en cirrosis y carcinoma hepatocelular (véase más adelante en este capítulo "Complicaciones y secuelas"). En contraste, cuando la infección por HBV se adquiere durante la adolescencia o las primeras etapas de la vida adulta, la respuesta inmunitaria del hospedador a los hepatocitos infectados por HBV tiende a ser intensa, una enfermedad semejante a la hepatitis aguda es la regla y la falta de recuperación es la excepción. Después de la infección adquirida en la vida adulta, es rara la cronicidad y el riesgo de carcinoma hepatocelular es muy bajo. Con base en estas observaciones, algunos expertos clasifican la infección por HBV en una fase "inmunotolerante", una fase "inmunorreactiva" y una fase inactiva.

Esta formulación un poco simplista no es aplicable del todo al adulto típico en Occidente con la hepatitis B aguda autolimitada, en quien no ocurre un periodo de tolerancia inmunitaria. Incluso entre aquellos con infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal, en quienes la intolerancia inmunitaria se establece en forma definitiva, los brotes intermitentes de actividad necroinflamatoria hepática puntualizan el periodo durante los primeros decenios de vida en el cual la lesión hepática parece encontrarse quiescente (designada por algunos autores como la fase "inmunotolerante"). Además, aun cuando en los decenios ulteriores surja lesión hepática clínicamente manifiesta y fibrosis progresiva (la llamada fase inmunorreactiva o de inmunotolerancia), sigue siendo sustancial el grado de tolerancia inmunitaria al HBV. Con más precisión, en los pacientes con infección por HBV adquirida durante la fase neonatal, existe un equilibrio dinámico entre la

tolerancia y la intolerancia, cuyo desenlace determina la expresión clínica de la infección crónica.

**Hepatitis C.** Las inmunorreacciones celulares y la elaboración por los linfocitos T de citocinas antivíricas contribuyen a contener la infección y la patogenia de la lesión hepática asociada con la hepatitis C. Quizá la infección por el HCV de las células linfoides también participe en la moderación de la respuesta inmunitaria al virus. En los pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado la presencia intrahepática de células citolíticas T restringidas al antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I dirigidas contra los antígenos de la nucleocápside, la envoltura y la proteína vírica no estructural. Sin embargo, estas respuestas de los linfocitos T citolíticos específicas contra el virus no se corresponden adecuadamente con el grado de lesión hepática o con la recuperación. Aun así, ha surgido un consenso en pro de la participación, en la patogenia de la lesión de hígado vinculada con HCV, de las células T auxiliadoras CD4 activadas por virus, que a través de las citocinas que elaboran estimulan a las células T citotóxicas CD8 específicas de HCV. Las respuestas mencionadas al parecer son más intensas en sujetos que se recuperan del ataque de HCV que en quienes tienen infección crónica. Diversos alelos del HLA se han asociado con la hepatitis C de evolución limitada, aunque estas asociaciones no son de aplicación universal. Se ha prestado atención también a la inmunidad adaptativa; el establecimiento de una infección persistente se correlaciona con la deficiencia de las respuestas inmunitarias adaptativas al HCV. Asimismo, está demostrado que las proteínas del HCV interfieren en la inmunidad innata al ocasionar bloqueo de las respuestas de interferón tipo 1 e inhibir la señalización de interferón y de las moléculas efectoras en la cascada de señalización del interferón. También se ha demostrado que contribuyen a limitar la infección por HCV las células citocidas del sistema inmunitario innato, que entran en función cuando no se expresan en grado suficiente las moléculas de HLA de clase 1 necesarias para la inmunidad adaptativa satisfactoria. Se debe notar que el surgimiento de la diversidad de cuasiespecies víricas sustanciales permite

al virus evadir los intentos del hospedador de contener inmunitariamente la infección por virus de hepatitis C (HCV).

Por último, se ha invocado la reactividad cruzada entre los antígenos víricos (HCV NS3 y NS5A) y los autoantígenos del hospedador (citocromo P450 2D6) para explicar la relación entre la hepatitis C y un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos al antígeno microsomia) hepato-renal (*liver-kidney microsomal*, LKM) (anti-LKM) (cap. 300).

## MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

La lesión hística regulada por inmunocomplejos parece tener un efecto patógeno en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda. El síndrome ocasional prodrómico similar a la enfermedad del suero observado en la hepatitis B aguda al parecer depende del depósito de inmunocomplejos circulantes del HBsAg-anti-HBs en las paredes de vasos sanguíneos de los tejidos, lo cual activa el sistema de complemento y disminuye sus valores séricos.

Los pacientes con hepatitis B crónica pueden sufrir otras enfermedades por inmunocomplejos. Ocasionalmente se detecta una glomerulonefritis con síndrome nefrótico; en la membrana basal glomerular se han hallado depósitos de HBsAg, immunoglobulinas y C3. Aunque la poliarteritis nudosa ocurre en mucho menos de 1% de los enfermos con infección por el HBV, de 20 a 30% de los enfermos con poliarteritis nudosa tienen HBsAg en el suero (cap. 319). En estos pacientes se ha comprobado que las arteriolas afectadas de mediano y pequeño tamaño contienen HBsAg, immunoglobulinas y componentes del complemento. Otra manifestación extrahepática de la hepatitis vírica, la crioglobulinemia mixta esencial (*essential mixed cryoglobulinemia*, EMC), al principio se consideró asociada con la hepatitis B. Este trastorno se caracteriza clínicamente por artritis y vasculitis cutánea (púrpura palpable) y serológicamente por la presencia de inmunocomplejos circulantes capaces de precipitar en frío, que contienen más de un tipo de inmunoglobulina (caps. 277 y 319). Muchos sujetos con el síndrome tienen enfermedad crónica de hígado, pero es poco el vínculo con la infección por HBV; en vez de ello, una proporción sustancial muestra infección crónica por HCV, con complejos inmunitarios circulantes que contienen RNA de HCV. Otra manifestación extrahepática identificada de la hepatitis C crónica es la glomerulonefritis por inmunocomplejos.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones morfológicas típicas de todos los tipos de hepatitis vírica son similares y consisten en infiltrado panlobulillar de células mononucleares,

necrosis de hepatocitos, hiperplasia de las células de Kupffer y grados variables de colestasis. Hay regeneración de hepatocitos, que se pone de manifiesto por numerosas figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de "rosetas" o "seudoácinos". El infiltrado mononuclear está constituido sobre todo por linfocitos pequeños, aunque ocasionalmente se observan células plasmáticas y eosinófilos. La lesión celular hepática consiste en degeneración y necrosis de los hepatocitos, colapsos celulares, abombamiento de las células y degeneración acidófila de los hepatocitos (que forman los denominados cuerpos de Councilman). En la infección crónica por el HBV, pero no en la aguda, pueden observarse hepatocitos grandes con citoplasma de aspecto similar al vidrio esmerilado; se ha comprobado que estas células contienen HBsAg y se les puede identificar histoquímicamente con orceína o fucsina aldehídica. En la hepatitis vírica no complicada, la red de reticulina está conservada.

En la hepatitis C, la lesión histológica destaca a menudo por la escasa presencia de inflamación, el marcado incremento de la activación de las células del revestimiento sinusoidal, la existencia de cúmulos linfoides y de grasa (frecuente en el genotipo 3 y ligado al aumento de fibrosis) y a veces, por lesiones de los conductos biliares cuyas células epiteliales parecen estar apiladas sin interrupción de la membrana basal. En la hepatitis D ocasionalmente se detecta esteatosis microvesicular. Un rasgo histológico frecuente en la hepatitis E es la presencia de colestasis intensa. También se ha descrito una variante colestática de hepatitis A aguda que se resuelve de manera muy lenta.

En algunos pacientes con hepatitis aguda se observa una lesión histológica más grave, la *necrosis hepática en puentes*, también denominada *necrosis subaguda o confluente o hepatitis de interfase*. La formación de "puentes" entre los lóbulos se debe a la desaparición de amplios grupos de células hepáticas, con colapso de la red de reticulina. De manera característica, el puente está formado por retículo condensado, detritos inflamatorios y células hepáticas en degeneración y une entre sí espacios portales adyacentes, espacios portales con venas centrolobulares o estas venas en sí. Se ha considerado que esta lesión tiene significado pronóstico; muchos de los pacientes en los que se describió inicialmente siguieron una evolución subaguda que terminó en la muerte al cabo de unas semanas o meses con una hepatitis crónica grave o en una cirrosis posnecrótica. Investigaciones más recientes no han podido confirmar la asociación entre la necrosis en puentes y un pronóstico tan nefasto en los pacientes con hepatitis aguda. Por tanto, aunque la presencia de esta lesión

en los pacientes con hepatitis crónica posee significado pronóstico (cap. 300), su demostración durante la hepatitis aguda tiene menos significado y ya no se realizan biopsias hepáticas en forma sistemática para identificar esta lesión en los pacientes con hepatitis aguda. En la *necrosis hepática masiva* (hepatitis fulminante, atrofia aguda amarilla), el dato más llamativo en la necropsia es la presencia de un hígado pequeño, retráido y blando. El estudio histológico pone de manifiesto necrosis masiva y desaparición de hepatocitos en la mayor parte de los lobulillos, con colapso amplio y condensación de la red de reticulina. Si se necesita corroboración histológica en el tratamiento de la hepatitis fulminante o muy grave, se debe obtener tejido para biopsia por la vía transyugular guiada angiográficamente, que se puede llevar a cabo incluso en presencia de alguna coagulopatía grave.

Por medio de estudios inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica se han localizado HBsAg en el citoplasma y la membrana plasmática de hepatocitos infectados. A diferencia de ello, el HBeAg predomina en el núcleo, pero ocasionalmente se han identificado cantidades pequeñas en el citoplasma y en la membrana celular. El antígeno de HDV se localiza en el núcleo del hepatocito, en tanto que los antígenos de HAV, HCV y HEV se detectan en el citoplasma.

#### EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES GLOBALES

Antes de que se dispusiera de pruebas serológicas para la identificación de los virus de la hepatitis, todos los casos de hepatitis vírica se etiquetaban como hepatitis "sérica" o "infecciosa". Sin embargo, los mecanismos de transmisión se superponen y la diferenciación clara entre los distintos tipos de hepatitis vírica no puede basarse solamente en las características clínicas o epidemiológicas (cuadro 298-2). La forma más segura de diferenciar entre los distintos tipos de hepatitis vírica se basa en los análisis serológicos específicos.

**Hepatitis A.** Este microorganismo se transmite casi exclusivamente por la vía fecal-oral. La diseminación del HAV de una persona a otra aumenta con la higiene personal deficiente y el hacinamiento y se han detectado brotes epidémicos así como casos individuales en relación con alimentos, agua, leche, frambuesas y fresas congeladas, cebollas verdes importadas de México y mariscos. También es frecuente la diseminación intrafamiliar e intraintitucional.

**CUADRO 298-2 | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS HEPATITIS VÍRICAS**

Característica	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubación (días)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Comienzo	Agudo	Gradual o agudo	Gradual	Gradual o agudo	Agudo
Edad más frecuente	Niños, adultos jóvenes	Adultos jóvenes (vía sexual y percutánea), niños de hasta 3-4 años	Cualquier edad, pero más frecuente en adultos	Cualquier edad (como el HBV)	Adultos jóvenes (20-40 años)
Transmisión					
Fecal-oral	+++				+++
Percutánea	Infrecuente	+++	+++	+++	
Perinatal		+++	±°	+	
Sexual		++	±°	++	
Clínica					
Gravedad	Leve	A veces grave	Moderada	A veces grave	Leve
Fulminante	0.1%	0.1-1%	0.1%	5-20%*	1-2%*
Progresión a la cronicidad	No	Ocasional (1-10%) (90% en recién nacidos)	Frecuente (85%)	Frecuente^	No
Estado de portador	No	0.1-30%'	1.5-3.2%	Variable'	No
Cáncer	No	+ (infección neonatal)	+	Agudo, favorable	No
Pronóstico	Excelente	Empeora con la edad y la debilidad	Reservado	Crónico, adverso	Favorable
Profilaxis	IG	HBIG Vacuna recombinante	No	Vacuna del HBV (ninguna en portadores de HBV)	Vacuna
Tratamiento	Vacuna inactivada	Interferón Lamivudina Adefovir Interferón pegilado	Interferón pegilado más ribavirina	Interferón ±	No
	No	Entecavir Telbivudina			

\* Sobre todo con coinfección por el VIH y con viremia elevada en el caso inicial; el riesgo es de aproximadamente el 5 por ciento.

\* Hasta 5% en la coinfección aguda HBV/HDV; hasta 20% en la sobreinfección por el HDV de la infección crónica por el virus de hepatitis B.

' Varía considerablemente en distintas zonas del mundo y en subpoblaciones dentro de cada país; véase el texto.

\* En la coinfección aguda HBV/HDV, la frecuencia de cronicidad es la misma que para el HBV; en la sobreinfección por el HDV la cronicidad es constante.

^ 10-20% en mujeres embarazadas.

^ Frecuente en países mediterráneos; rara en Estados Unidos y Europa occidental.

Las primeras observaciones epidemiológicas sugirieron que la hepatitis A se manifiesta más al final del otoño y a comienzos del invierno. En las zonas templadas se han registrado brotes epidémicos cada cinco a 20 años, conforme emergían nuevos segmentos de población no inmune; sin embargo, en los países desarrollados la incidencia de la hepatitis de tipo A está disminuyendo, quizás como consecuencia de la mejoría de las condiciones sanitarias y ya no se observa este esquema cíclico. No se ha identificado un estado de portador de HAV después de la hepatitis aguda; la perpetuación del virus en la naturaleza depende supuestamente de la infección subclínica no epidémica y no manifiesta o de la contaminación vinculada con reservorios ambientales o de ambos factores a la vez.

En la población general, la prevalencia del anti-HAV, un marcador excelente de infección previa por el HAV, se incrementa con la edad y el estado socioeconómico bajo. En el decenio de 1970 se detectaban indicios serológicos de infección previa por HAV en casi 40% de la población urbana de Estados Unidos sin que la mayoría de estos sujetos recordara haber padecido una hepatitis sintomática. En los decenios siguientes, sin embargo, la prevalencia de anti-HAV ha ido disminuyendo en Estados Unidos. En los países en vías de desarrollo, la exposición, la infección y la consiguiente inmunidad son casi universales en la infancia. Conforme disminuye en los países desarrollados la frecuencia de infecciones subclínicas en la infancia, emerge una cohorte de adultos predisponentes. La hepatitis A tiende a ser más sintomática en los adultos; por tanto y paradójicamente, a medida que disminuye la frecuencia de la infección por el HAV, las enfermedades clínicamente evidentes e incluso graves causadas por él aumentan en la población adulta predispuesta. El viaje a áreas endémicas constituye una fuente habitual de infección en adultos de zonas no endémicas. Otros focos epidemiológicos de infección por el HAV identificados más recientemente son las guarderías, las unidades de cuidados intensivos neonatales, los varones homosexuales promiscuos y los adictos a drogas por vía intravenosa. Aunque la hepatitis A se contagia raras veces a través de la sangre, se han identificado varios brotes en receptores de concentrados de factores de coagulación. En Estados Unidos, la introducción de los programas de vacunación contra la hepatitis A en los niños que radican en estados con alta frecuencia, han logrado una reducción de más de 70% en la incidencia anual de nuevas infecciones por HAV y ha modificado la prevalencia de nuevas infecciones desde niños hasta adultos jóvenes.

**Hepatitis B.** Se sabe desde hace mucho tiempo que la vía percutánea es una de las más importantes en la transmisión de la hepatitis B, pero la denominación anticuada de "hepatitis sérica" no es adecuada para el espectro epidemiológico de la infección por HBV que hoy conocemos. Como se verá, gran parte de las hepatitis transmitidas por transfusión sanguínea no son causadas por el HBV; además, en aproximadamente dos tercios de los pacientes con hepatitis aguda de tipo B no hay antecedentes de ninguna exposición percutánea identificable. En la actualidad se acepta que muchos casos de hepatitis de tipo B se deben a formas menos evidentes de transmisión no percutánea o percutánea encubierta. Se ha detectado HBsAg en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas y al menos algunos de estos líquidos corporales (en especial semen y saliva) se han revelado infecciosos, aunque menos que el suero, cuando se administran por vía percutánea o no percutánea a animales de experimentación. Entre las vías no percutáneas de transmisión del HBV se ha demostrado que la oral es una ruta de contagio potencial pero ineficaz. Por otra parte, las dos vías no percutáneas cuyo impacto se considera más importante son el contacto íntimo (especialmente si es sexual) y la transmisión perinatal.

En el África subsahariana se considera que el contacto estrecho entre los niños pequeños es básico para el mantenimiento de la elevada frecuencia de hepatitis B en la población. La transmisión perinatal ocurre en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg o de madres que padecen hepatitis B aguda durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato. La transmisión perinatal es rara en Estados Unidos y en Europa occidental, pero muy frecuente en el Lejano Oriente y en los países en desarrollo, donde supone la principal forma de perpetuación del HBV. Aunque no se conoce el modo exacto en que se produce la transmisión perinatal y a pesar de que casi 10% de las infecciones pueden ser de adquisición intrauterina, los datos epidemiológicos sugieren que la mayor parte de las infecciones se presentan en el momento del parto y no tienen relación con la lactancia materna. La probabilidad de transmisión perinatal del HBV depende de la presencia de HBeAg: 90% de las madres positivas para HBeAg transmiten la infección a sus hijos, en contraste con sólo 10 a 15% de las madres anti-HBe-positivas. En casi todos los casos, la infección aguda en el recién nacido es asintomática, pero es muy probable que el niño se convierta en un portador de antígeno de superficie de hepatitis B.

Hay más de 350 millones de portadores de HBsAg en el mundo, que constituyen el principal reservorio de hepatitis B en la especie humana. La presencia de HBsAg en suero es poco frecuente (0.1 a 0.5%) en las poblaciones normales de Estados Unidos y de Europa occidental; sin embargo, en el Lejano Oriente y en algunos países tropicales se ha detectado una prevalencia de 5 a 20%, lo mismo que en las personas con síndrome de Down, lepra lepromatosa, leucemias, enfermedad de Hodgkin, poliarteritis nudosa, pacientes con nefropatías crónicas en tratamiento con hemodiálisis y drogadictos que utilizan agujas.

Otros grupos con tasas elevadas de infección por el HBV son cónyuges de personas con infección aguda, personas sexualmente promiscuas (en especial los varones homosexuales con múltiples parejas), profesionales sanitarios que están expuestos a sangre, personas que precisan transfusiones repetidas, especialmente de concentrados obtenidos de donaciones múltiples (p. ej., hemofílicos), personas que trabajan o residen en centros para pacientes con deficiencias del desarrollo, presidiarios y, en menor medida, familiares de los pacientes con infección crónica. En los donantes altruistas de sangre, la prevalencia de anti-HBs, que refleja infección previa por el HBV, oscila entre 5 y 10%, pero esta tasa es más elevada en estratos de nivel socioeconómico bajo, en ancianos y en personas (incluyendo las anteriores mencionadas) que están expuestas a sangre y sus derivados. Gracias a la detección sistemática del virus en la sangre de donadores que es tan sensible, el riesgo de adquirir infección por HBV a través de una transfusión sanguínea es de uno en 230 000.

La prevalencia de la infección, sus modos de transmisión y la conducta humana cooperan para regular patrones geográficos diferentes desde el punto de vista epidemiológico de la infección por el HBV. En el Lejano Oriente y en África, la hepatitis B es una enfermedad de recién nacidos y niños pequeños que se perpetúa por medio de un ciclo de transmisión materno-neonatal. En Estados Unidos y en Europa occidental, la hepatitis B es fundamentalmente una enfermedad de la adolescencia y de las primeras etapas de la vida adulta, períodos de la vida en que suelen ser más frecuentes los contactos sexuales y la exposición percutánea recreacional o laboral. La introducción de la vacuna de la hepatitis B a principios del decenio de 1980 y la adopción de políticas universales para la vacunación infantil en muchos países, originó una declinación espectacular de aproximadamente 90% en la frecuencia de nuevas infecciones por HBV en esos países, lo mismo que en las consecuencias graves de la infección crónica.

**Hepatitis D.** La infección por el HDV tiene distribución mundial, pero existen dos patrones epidemiológicos. En los países mediterráneos (África del norte, Europa del sur y Cercano Oriente), la infección por HDV es endémica en los sujetos con hepatitis B y se transmite sobre todo por rutas no percutáneas, en especial el contacto personal íntimo. En zonas no endémicas, como Estados Unidos y norte de Europa, la infección por el HDV está restringida a personas con exposición frecuente a sangre y sus productos, en particular drogadictos y hemofílicos. La infección por el HDV puede ser introducida en una población por drogadictos o por emigración desde zonas endémicas a otras que no lo son. Por tanto, los movimientos migratorios y las conductas humanas que facilitan el contacto percutáneo intervienen de modo importante en la introducción y propagación de la infección por el HDV. A veces, la epidemiología migratoria de la hepatitis D se pone de manifiesto a través de brotes explosivos de hepatitis grave, como los que han ocurrido en pueblos remotos de Sudamérica o en algunas ciudades de Estados Unidos. A la larga, estos brotes de hepatitis D (ya sean en coinfección con hepatitis B aguda o por sobreinfección de sujetos ya infectados por el HBV) pueden desdibujar los límites entre zonas endémicas y no endémicas. A escala global se observa un decremento en la frecuencia de infección por HDV. Incluso en Italia, área endémica de esta forma de hepatitis, las medidas de salud pública introducidas para desterrar la infección por HBV originaron en el decenio de 1990 un descenso de 1.5%/año en la prevalencia de infección por virus de hepatitis D.

**Hepatitis C.** La búsqueda sistemática de HBsAg en donantes de sangre y la eliminación de las donaciones retribuidas de sangre a principios del decenio de 1970 redujo la frecuencia de las hepatitis secundarias a transfusiones, pero no las eliminó. Durante ese decenio, la probabilidad de adquirir hepatitis tras recibir sangre procedente de donantes altruistas analizada para identificar HBsAg era de casi 10% para cada paciente (hasta 0.9% por unidad transfundida); 90 a 95% de estos casos se clasificaban como hepatitis "no A, no B" tomando como base criterios de exclusión serológica de las hepatitis A y B. En los pacientes que precisaban transfusión de derivados obtenidos de múltiples donaciones, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo era aún mayor, de hasta 20 a 30 por ciento.

Durante el decenio de 1980, la autoexclusión voluntaria como donantes de sangre de las personas con factores de riesgo para el SIDA y la introducción del análisis de anti-VIH en los donantes redujo aún más la probabilidad de sufrir una hepatitis secundaria a transfusión hasta límites inferiores a 5%. A finales del decenio de 1980 y comienzos del de 1990 la aplicación, primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B (aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y anti-HBc, que identifican donantes de sangre con mayor probabilidad de transmitir la hepatitis no A no B a los receptores] y después, cuando se descubrió el HCV, de los inmunoonálisis de primera generación para el anti-HCV, redujo aún más la frecuencia de hepatitis asociada a transfusiones. Un análisis prospectivo de la hepatitis secundaria a transfusiones realizado entre 1986 y 1990 puso de manifiesto que la incidencia de hepatitis asociada a transfusión en un hospital universitario urbano había descendido desde una tasa inicial de 3.8% por paciente (0.45% por unidad transfundida) hasta 1.5% por paciente (0.19% por unidad) tras introducir los marcadores indirectos y a 0.6% por paciente (0.03% por unidad) tras la aparición de los análisis para el anti-HCV de primera generación. La introducción de los análisis anti-HCV de segunda generación redujo la frecuencia de hepatitis C relacionada con transfusiones a niveles casi imperceptibles, uno en 100 000 y estos logros se complementaron con la aplicación de pruebas de PCR automatizadas en sangre donada para determinar RNA de HCV, lo cual ha traído consigo una disminución en el riesgo de la infección con HCV por transfusiones a uno en 2.3 millones de transfusiones.

Además de contagiarse por las transfusiones, la hepatitis C puede transmitirse por medio de otras vías percutáneas, como el uso de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, este virus también se contrae por exposición laboral a la sangre y la probabilidad de resultar infectado aumenta en las unidades de hemodiálisis. Aunque la frecuencia de hepatitis C secundaria a transfusión disminuyó gracias al control de los donantes de sangre, la frecuencia global de la hepatitis C permaneció estable hasta comienzos del decenio de 1990, momento a partir del cual la frecuencia global disminuyó 80%, paralelamente a la disminución del número de nuevos casos entre los adictos a drogas por vía intravenosa. Después la eliminación de las unidades de plasma positivas para anti-HCV del colectivo de donaciones, se han producido algunos casos esporádicos de hepatitis C en receptores de preparados de inmunoglobulinas (IG) para uso intravenoso, aunque no intramuscular.

Los datos serológicos de infección por HCV se presentan en 90% de los pacientes con un antecedente de hepatitis relacionada con transfusiones (casi todos ocurrieron antes de 1992, cuando se introdujeron los análisis para detección de HCV de segunda generación); en los hemofílicos y otros pacientes tratados con factores de la coagulación; en los usuarios de drogas intravenosas; en 60 a 70% de los pacientes con hepatitis "no A, no B" esporádicas que carecen de factores de riesgo identificables; en 0.5% de los donadores de sangre voluntarios; y según la encuesta más reciente realizada en Estados Unidos entre 1999 y 2000, en 1.6% de la población general en Estados Unidos, lo que se traduce en 4.1 millones de personas (3.2 millones con viremia). En gran parte de los países se detectan frecuencias similares de infección por HCV, es decir, 170 millones de personas infectadas, pero en algunos, como Egipto, hay una prevalencia extraordinariamente grande de infección por HCV y en él están infectadas más de 20% de las personas en algunas ciudades. La elevada frecuencia en Egipto es atribuible a uso de equipo contaminado en procedimientos médicos y a prácticas de inyección riesgosas. En Estados Unidos, los afroestadounidenses y los mexicoadounidenses tienen mayores frecuencias de infección por HCV que los blancos. Entre 1988 y 1994, los varones adultos de 30 a 40 años de edad tuvieron la prevalencia más alta de infección por HCV; sin embargo, en una encuesta realizada entre 1999 y 2000, el decil de edad máxima se había modificado para los individuos de 40 a 49 años de edad. Por consiguiente, pese a una reducción de 80% en las nuevas infecciones por HCV durante el decenio de 1990, la prevalencia de la infección por HCV en la población fue mantenida por una cohorte envejecida que había adquirido sus infecciones 20 o 30 años antes, durante los decenios de 1960 y 1970, como resultado predominante de la autoinoculación con drogas. La hepatitis C comprende 40% de las hepatopatías crónicas, es la indicación más frecuente para trasplante de hígado y se estima que es la causa de 8 000 a 10 000 fallecimientos al año en Estados Unidos.

La distribución de los genotipos de HCV varía en las diferentes partes del mundo. En todo el mundo, el genotipo 1 es el más común. En Estados Unidos, el genotipo 1 contribuye con 70% de las infecciones por HCV, en tanto que los genotipos 2 y 3 contribuyen al 30% restante; entre los afroestadounidenses, la frecuencia del genotipo 1 es aún más alta, es decir, de 90%. El genotipo 4 predomina en Egipto; el genotipo 5 está ubicado en Sudáfrica y el genotipo 6 en Hong Kong.

La mayoría de los donantes asintomáticos de sangre que resultan tener anticuerpos contra HCV y aproximadamente 20 a 30% de los casos notificados de hepatitis C aguda no corresponden a algún grupo reconocido de riesgo; sin embargo, muchos donantes de sangre con esas características recordaron haber seguido comportamientos de riesgo cuando se les interrogó cuidadosamente.

Por ser una infección transmitida por la sangre, el HCV se puede transmitir también por vía sexual y perinatal; sin embargo, ambos modos de transmisión son ineficaces en el caso de la hepatitis C. Aunque de 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C aguda refieren un posible contagio sexual, la mayor parte de los estudios no han podido demostrar la transmisión sexual de este microorganismo. La posibilidad de transmisión sexual y perinatal se ha estimado en casi 5%, tasas muy por debajo de las que se observan en las infecciones por VIH y HBV. Además, la transmisión sexual parece estar limitada a subgrupos como las personas con múltiples parejas sexuales y con enfermedades de transmisión sexual; la transmisión de la infección por el HCV es rara entre las parejas sexuales estables y monógamas. La lactancia materna no incrementa el riesgo de infección por el HCV entre una madre infectada y su hijo. La infección de los trabajadores sociales no es notablemente más alta que la de la población general; sin embargo, estos trabajadores tienen más probabilidades de adquirir la infección a través de punciones accidentales con agujas; la eficacia de esta vía es alrededor de 3%. La infección de los contactos domésticos del paciente también es rara.

Otros grupos que presentan frecuencia creciente de infección por HCV son los pacientes en hemodiálisis y los receptores de trasplantes de órganos, así como los que necesitan transfusiones a causa de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. En los individuos inmunodeprimidos, los valores de anti-HCV pueden ser indetectables y para establecer el diagnóstico tal vez sea necesario recurrir a la determinación del RNA del HCV. Aunque los nuevos casos agudos de hepatitis C son raros, son frecuentes los casos de nuevo diagnóstico entre personas por lo demás sanas que experimentaron brevemente con la administración de drogas por vía intravenosa dos o tres decenios antes. Estos casos pasan inadvertidos durante años, hasta que son descubiertos por pruebas de detección de laboratorio realizadas como parte de un examen médico sistemático para adquirir un seguro o cuando van a donar sangre.

**Hepatitis E.** La forma enteral de hepatitis no A no B identificada en India, Asia, África y Centroamérica se parece a la hepatitis A en su mecanismo de diseminación enteral. Los casos que se detectan habitualmente se producen por contaminación del suministro de agua, como ocurre tras las lluvias monzónicas, pero también ocurren casos esporádicos aislados. Un rasgo epidemiológico que diferencia al HEV de otros microorganismos de transmisión entérica es la baja frecuencia de la transmisión interpersonal desde los sujetos infectados a los que están en contacto estrecho con ellos. Las infecciones surgen en poblaciones inmunes al HAV y muestran predilección por los adultos jóvenes. En zonas endémicas, la prevalencia de anticuerpos para HEV es <40%. En zonas no endémicas del mundo, como en Estados Unidos, la hepatitis E aguda clínicamente manifiesta es muy rara; sin embargo, la prevalencia de anticuerpos a HEV puede alcanzar cifras de hasta 20% en estas regiones. En zonas no endémicas, el HEV no contribuye a alguno de los casos esporádicos de hepatitis "no A, no B"; sin embargo, en Estados Unidos se han encontrado casos importados de zonas endémicas. Diversos informes sugieren un reservorio zoonótico para HEV en cerdos.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

**Síntomas y signos.** La hepatitis vírica aguda aparece tras un periodo de incubación que varía con el virus responsable. Por lo general el periodo de incubación de la hepatitis A oscila entre 15 y 45 días (media de cuatro semanas), el de las hepatitis B y D entre 30 y 180 días (media de ocho a 12 semanas), el de la hepatitis C entre 15 y 160 días (media de siete semanas) y el de la hepatitis E entre 14 y 60 días (media de cinco a seis semanas). Los síntomas prodrómicos de la hepatitis vírica aguda son generales y bastante variables. Los síntomas que indican afección general, como anorexia, náusea, vómito, fatiga, malestar, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza, pueden preceder en una a dos semanas a la aparición de la ictericia. La náusea y el vómito, así como la anorexia, con frecuencia se acompañan de alteraciones del olfato y el gusto. La fiebre baja, de entre 38 y 39°C, es más frecuente en las hepatitis A y E que en las formas B o C, salvo cuando la hepatitis B va precedida de un síndrome similar a la enfermedad del suero; en raras ocasiones los síntomas generales se acompañan de fiebre de 39.5 a 40°C. El paciente puede observar orina oscura y heces del color de la arcilla uno a cinco días antes de que aparezca clínicamente la ictericia.

Al aparecer la *ictericia clínica* suele disminuir los síntomas generales prodrómicos, aunque algunos pacientes experimentan una ligera pérdida de peso (de 2.5 a 5 kg) que se mantiene durante toda la fase icterica. El hígado está agrandado, es doloroso y pueden existir dolor y molestias en el hipocondrio derecho. En raras ocasiones, los pacientes presentan colestasis que sugiere una obstrucción biliar extrahepática. De 10 a 20% de los pacientes con hepatitis vírica presentan esplenomegalia y adenopatías cervicales. También en ocasiones poco frecuentes durante la fase icterica aparecen algunos angiomás en araña que desaparecen durante la convalecencia. Durante la *fase de recuperación* los síntomas generales ceden pero aún suelen persistir una ligera hepatomegalia y ciertas alteraciones en la bioquímica hepática. La duración de la fase posictérica es variable, entre dos y 12 semanas y generalmente es mayor en las hepatitis B y C agudas. Es de esperar la recuperación clínica y bioquímica completa uno a dos meses después de todos los casos de hepatitis A y E y de tres a cuatro meses después del inicio de la ictericia en 75% de los casos autolimitados, no complicados, de hepatitis B y C (en adultos sanos, la hepatitis B aguda cede espontáneamente en 95 a 99% de los casos, en tanto que la hepatitis C lo hace sólo en aproximadamente 15%). En los restantes se retrasa la recuperación bioquímica. Una proporción sustancial de pacientes con hepatitis vírica nunca experimenta ictericia.

La infección por el HDV puede ocurrir en presencia de infección aguda o crónica por el HBV; la duración de la infección por el HBV determina la duración de la infección por el HDV. Cuando las infecciones agudas por el HBV y el HDV se establecen simultáneamente, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden no diferir de las de la infección por el HBV aislada, aunque en ocasiones son más graves. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con infección *aguda* por el HBV, los pacientes con infección *crónica* por el HBV pueden mantener indefinidamente la multiplicación del HDV. Esto sucede cuando la infección aguda por el HDV se produce en el seno de una infección aguda por el HBV que no remite. Es más frecuente que la infección aguda por el HDV se haga crónica si se superpone a una infección crónica preexistente por el HBV. En estos casos, la sobreinfección por el HDV se parece a una exacerbación clínica o a un episodio similar a una hepatitis vírica aguda en un sujeto que ya está infectado en forma crónica con el HBV. La sobreinfección con el HDV de un paciente con hepatitis B crónica suele inducir deterioro clínico (véase más adelante en este capítulo).

Los episodios clínicos similares a una hepatitis aguda en las personas con hepatitis B crónica no sólo se deben a sobreinfecciones por otros microorganismos causantes de hepatitis, sino que pueden acompañar la seroconversión espontánea del HBeAg a anti-HBe o ser consecuencia de una reactivación espontánea, es decir, del retroceso desde una infección no multiplicativa a otra multiplicativa. Estas reactivaciones pueden ocurrir también en los pacientes sometidos a inmunodepresión con fines terapéuticos en caso de infección crónica por el HBV cuando se interrumpe la administración de los medicamentos citotóxicos-inmunodepresores; en estos casos, se considera que la restauración de la competencia inmunitaria permite el restablecimiento de la citólisis regulada por células de los hepatocitos infectados por el HBV, que anteriormente estaba inhibida. En ocasiones las exacerbaciones clínicas agudas de hepatitis B crónica representan la aparición de un muñante precentral (véase antes "Virología y etiología" en este capítulo) y la evolución ulterior de estos enfermos puede caracterizarse por exacerbaciones periódicas.

**Datos de laboratorio.** Las aminotransferasas séricas aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST] y ALT (llamadas anteriormente transaminasa sérica glutámica oxalacética [*serum glutamic oxalo-acetic transaminase*, SGOT] y transaminasa sérica glutámica pirúvica [*serum glutamic pyruvic transaminase*, SGPT]) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis vírica aguda que precede al aumento de la concentración de bilirrubina (figs. 298-2 y 298-4). Sin embargo, la elevación aguda de estas enzimas no se correlaciona bien con el grado de lesión hepatocítica. La máxima elevación oscila entre 400 y 4 000 UI o más; estas concentraciones suelen alcanzarse cuando el enfermo presenta ictericia clínicamente evidente y disminuyen de manera progresiva durante la fase de recuperación de la hepatitis aguda. El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en las manifestaciones clínicas y en la elevación de las aminotransferasas.

La ictericia suele apreciarse en la esclerótica o en la piel cuando la concentración sérica de bilirrubina supera los 43 pmol/L (2.5 mg/100 ml). Cuando aparece ictericia, lo habitual es que la concentración de bilirrubina se eleve hasta límites que fluctúan entre 85 y 340 pmol/L (5 a 20 mg/100 ml). La bilirrubina sérica puede seguir elevándose a pesar de que se inicie un descenso de las concentraciones de aminotransferasas séricas. En la mayor parte de los casos la bilirrubina total se reparte de manera equitativa entre las fracciones conjugada y no conjugada. Las concentraciones de bilirrubina por encima de

los 340 pmol/L (20 mg/100 ml) que persisten durante largo tiempo en el curso de la enfermedad suelen asociarse a formas graves de ésta. Sin embargo, en algunos pacientes con anemia hemolítica subyacente, como los afectados de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o de anemia drepanocítica, es frecuente que se detecten concentraciones elevadas de bilirrubina sérica, debido a la hemólisis sobreañadida. En estos pacientes se han observado concentraciones de bilirrubina superiores a 513 pmol/L (30 mg/100 ml), que no implican necesariamente un pronóstico desfavorable.

La neutropenia y la linopenia son transitorias y van seguidas de linfocitosis relativa. Durante la fase aguda son frecuentes los linfocitos atípicos (entre 2 y 20%). En los pacientes con hepatitis vírica aguda es importante determinar el tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), porque un aumento de este parámetro puede poner de manifiesto un grave trastorno de la función de síntesis, que a su vez indica la existencia de una necrosis hepatocelular extensa e implica un pronóstico peor. A veces puede detectarse un aumento del PT con sólo ligeras elevaciones de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de bilirrubina. La náusea y el vómito prolongados, la ingestión insuficiente de hidratos de carbono y las reservas insuficientes de glucógeno hepático son factores que pueden contribuir a la hipoglucemias que se observa ocasionalmente en los pacientes con hepatitis vírica grave. La fosfatasa alcalina sérica puede ser normal o estar sólo ligeramente elevada, mientras que en la hepatitis vírica aguda no complicada es raro que descienda la albúmina sérica. En algunos pacientes se ha constatado esteatorrea leve y transitoria, así como ligera microhematuria y proteinuria mínima.

Durante la hepatitis vírica aguda es frecuente una difusa y ligera elevación de la globulina gamma. Durante la fase aguda de la hepatitis, las IgG e IgM séricas están aumentadas en alrededor de la tercera parte de los pacientes, aunque la elevación de IgM es más característica de la hepatitis A aguda. Durante el periodo agudo de la hepatitis vírica pueden detectarse anticuerpos contra el músculo liso y contra otros elementos celulares y ocasionalmente se comprueban títulos bajos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpo heterófilo. En las hepatitis C y D pueden aparecer anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón (anti-LKM); sin embargo, la clase de anticuerpos anti-LKM es diferente en cada tipo de hepatitis y en ambos casos también difiere de los que se detectan en la hepatitis crónica autoinmunitaria de tipo 2 (cap. 300). Los autoanticuerpos presentes en la hepatitis vírica son inespecíficos y pueden aparecer en el curso de otras enfermedades víricas y generales. Por el contrario, los anticuerpos específicos de virus, que aparecen durante la infección por virus de hepatitis o después de ésta, son marcadores serológicos con utilidad diagnóstica.

Como ya se dijo, actualmente se dispone de pruebas serológicas que permiten establecer el diagnóstico de hepatitis A, B, D y C, pero en la práctica clínica habitual no se dispone de pruebas para detectar el HAV en heces o en suero. Por tanto, el diagnóstico de hepatitis de tipo A se basa en la identificación de anti-HAV IgM durante la fase aguda de la enfermedad (fig. 298-2). En este análisis, el factor reumatoide puede originar falsos positivos.

Se puede diagnosticar una infección por HBV detectando HBsAg en el suero. En raras ocasiones, la concentración de HBsAg es demasiado baja para ser detectada durante la infección aguda por el virus de la hepatitis B, incluso con la actual generación de inmunoanálisis de alta sensibilidad. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse por la presencia de IgM del antígeno central de hepatitis B.

El título del HBsAg tiene poca relación con la gravedad clínica de la enfermedad. Es más, puede existir una correlación inversa entre la concentración sérica de HBsAg y el grado de lesión hepatocelular. Por ejemplo, los títulos son más altos en pacientes inmunodeprimidos, más bajos en la hepatopatía crónica (aunque más altos en las formas leves de hepatitis crónica que en las graves) y muy bajos en la hepatitis aguda fulminante. Estas observaciones sugieren que, en la hepatitis B, el grado de lesión hepatocelular y la evolución clínica guardan quizás más relación con las variaciones en la respuesta inmunitaria del paciente frente al HBV que con la cantidad de HBsAg circulante. Sin embargo, en las personas inmunocompetentes existe una correlación entre los marcadores de multiplicación del HBV y la lesión hepática (véase más adelante en este capítulo).

Otro marcador serológico que puede ser valioso en los pacientes con hepatitis B es el HBeAg, que encuentra su principal utilidad clínica como índice del grado de infecciosidad. Como el HBeAg está presente de modo constante durante la fase temprana de la hepatitis B aguda, su determinación está indicada sobre todo en el seguimiento de la infección crónica.

En los pacientes con antigenemia de superficie del HBV de duración desconocida, por ejemplo donantes de sangre en los que se detecta positividad para HBsAg y que son remitidos al médico para estudio, la determinación de la IgM anti-HBc puede ser útil para diferenciar entre una infección aguda o reciente (IgM anti-HBc positiva) o una infección crónica por el HBV (IgM

CUADRO 298-3 CARACTÉRISTICAS SEROLÓGICAS MÁS COMUNES DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS B

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretación
+	-	IgM	+	-	Hepatitis B aguda de alta infectividad
+	-	IgG	+	-	Hepatitis B crónica de alta infectividad
+	-	IgG	-	+	1. Hepatitis B aguda tardía o crónica de baja infectividad 2. Hepatitis B sin el antígeno HBeAg ("mutante precentral") (crónica o rara vez aguda)
+	+	+	+/-	+/-	1. HBsAg de un subtipo y anti-HBs heterotípica (común) 2. Proceso de seroconversión de HBsAg a anti-HBs (rara)
-	-	IgM	+/-	+/-	1. Hepatitis B aguda 2. "Ventana" anti-HBc
-	-	IgG	-	+/-	1. Portador de bajo nivel de hepatitis B 2. Hepatitis B en el pasado remoto
-	+	IgG	-	+/-	Recuperación de hepatitis B
-	+	-	-	-	1. Inmunización con HBsAg (después de vacunación) 2. Hepatitis B en el pasado remoto (?) 3. Resultado positivo falso

anti-HBc negativa, IgG anti-HBc positiva). En los pacientes con títulos elevados de factor reumatoide puede existir falsa positividad para IgM del antígeno central de hepatitis B.

En los pacientes con hepatitis B *aguda* es raro detectar anti-HBs en presencia de HBsAg, pero de 10 a 20% de las personas con infección *crónica* por el HBV pueden presentar concentraciones bajas de anti-HBs. Este anticuerpo no está dirigido contra el determinante *a* común de grupo, sino contra el determinante de subtipo heterotípico (p. ej., HBsAg del subtipo *ad* con anti-HBs del subtipo *y*). En casi todos los casos este espectro serológico no puede atribuirse a infección por dos subtipos diferentes del HBV y la presencia de este anticuerpo no puede interpretarse como un anuncio de la depuración inminente del HBsAg. Cuando se detecta este anticuerpo, su presencia carece de significado clínico conocido (véase antes en este capítulo "Virología y etiología").

Tras la inmunización con la vacuna de la hepatitis B, que está compuesta sólo por HBsAg, el único marcador serológico que aparece es el anti-HBs. El cuadro 298-3 muestra un resumen de los patrones serológicos que suelen encontrarse en relación con la hepatitis B y cómo interpretarlos. Ya se dispone de métodos para detectar DNA del HBV en el hígado y en el suero. Al igual que el HBeAg, el DNA del HBV es un indicador de multiplicación del HBV, pero los análisis de DNA del HBV son más sensibles y cuantitativos. Los análisis de hibridación de primera generación para DNA del HBV tuvieron una sensibilidad de  $10^3$  a  $10^4$  viriones/ml, un umbral relativo por debajo del cual la infecciosidad y la lesión hepática son limitadas y por lo general no es detectable HBeAg. En la actualidad, los análisis de DNA del HBV se han modificado desde la hibridación insensible hasta los análisis de amplificación, por ejemplo, el análisis basado en la PCR, que permite detectar un mínimo de 10 o 100 viriones/ml; entre los análisis de PCR disponibles en el comercio, los más útiles son aquellos con una sensibilidad más alta (5 a 10 UI/ml) y el intervalo dinámico más grande ( $10^3$  a  $10^6$  UI/ml). Con el aumento de la sensibilidad, los análisis de amplificación siguen siendo positivos muy por debajo de los niveles de infectividad y lesión hepática. Estos marcadores son útiles para el seguimiento de la multiplicación del HBV en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben quimioterapia antivírica, por ejemplo con interferón o análogos de nucleósido (cap. 300). En las personas inmunocompetentes parece existir una correlación general entre el grado de multiplicación del HBV, puesto de manifiesto por la tasa de DNA del HBV en el suero y la intensidad de la lesión hepática. Hay un paralelismo entre los títulos elevados de DNA del HBV, la expresión marcada de antígenos víricos y la actividad necroinflamatoria en el hígado, salvo que una inmunodepresión interfiera en las respuestas de las células T citolíticas frente a las células infectadas por el virus; el decremento de la multiplicación del HBV con medicamentos antivíricos tiende a asociarse a una mejora de la histología hepática. En los pacientes con hepatitis B crónica, la concentración elevada de DNA del HBV aumenta el riesgo de cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (véase más adelante en este capítulo "Complicaciones y secuelas").

En los pacientes con hepatitis C es frecuente la elevación intermitente de las aminotransferasas. Se puede realizar un diagnóstico serológico específico de hepatitis C demostrando la presencia de anti-HCV en el suero. Si se utilizan inmunoanálisis de segunda o tercera generación, se puede detectar

anti-HCV en la hepatitis C aguda ya durante la fase inicial de elevación de la actividad de las aminotransferasas. Este anticuerpo puede no detectarse nunca en 5 a 10% de los pacientes con hepatitis C aguda y la concentración de anti-HCV puede hacerse indetectable tras la recuperación de una hepatitis C aguda. En los pacientes con hepatitis C crónica, el anti-HCV se detecta en más de 95% de los casos. La falta de especificidad puede ocasionar confusión en los inmunoanálisis para anti-HCV, sobre todo en personas con una baja probabilidad de infección previa, como son los donadores de sangre voluntarios o en personas con factor reumatoide en la circulación, que puede unirse de manera no específica a los reactivos del análisis; en estas circunstancias se puede utilizar análisis para RNA de HCV el cual permitirá distinguir entre las determinaciones positivas verdaderas y las positivas falsas de anti-HCV. Éste es el análisis más sensible para detectar una infección por el HCV y constituye la norma para establecer un diagnóstico de hepatitis C. El RNA del HCV puede detectarse ya antes de que se produzca la elevación de la actividad de las aminotransferasas y de la aparición del anti-HCV en los pacientes con hepatitis C aguda. Además, en los pa-

cientes con hepatitis C crónica (incluso en algunas personas con pruebas de función hepática normal, es decir, en portadores asintomáticos) el RNA del HCV sigue detectándose indefinidamente, en la mayor parte de las ocasiones de modo continuo y en otras de modo intermitente. En la pequeña minoría de pacientes con hepatitis C carentes de anti-HCV el diagnóstico puede basarse en la detección de RNA del HCV. Si todos estos análisis son negativos y el paciente presenta hepatitis tras una exposición percutánea a sangre o a sus derivados, se debe sospechar el diagnóstico de hepatitis originada por otro microorganismo aún no identificado.

Para detectar el RNA del HCV se necesitan técnicas de amplificación; actualmente se dispone de dos. Una es el análisis del DNA complementario de cadena ramificada (*branched-chain complementary DNA*, bDNA), en el que se amplifica la señal de detección (una enzima detectable colorimétricamente unida a una sonda de DNA complementario). La otra técnica entraña la amplificación del segmento en estudio, es decir, la síntesis de múltiples copias del genoma vírico; lo anterior se puede hacer con PCR o amplificación mediada por transcripción (TMA), en el cual el RNA vírico es transcrita en forma inversa en DNA complementario, para ser amplificado en ciclos repetidos de síntesis de DNA. Ambos se pueden utilizar como análisis cuantitativos y como una medida de la "carga vírica" relativa; PCR y TMA, con una sensibilidad de  $10^1$  a  $10^3$  UI/ml, son más sensibles que el bDNA, con una sensibilidad de  $10^3$  UI/ml; se dispone de análisis con un amplio intervalo dinámico (10 a  $10^6$  UI/ml). La determinación del valor del RNA del HCV no constituye un marcador fiable de la intensidad de la enfermedad o del pronóstico, pero es útil para anticipar la reactividad relativa a los antivíricos. Lo mismo es válido para la cuantificación del genotipo del HCV (cap. 300).

Algunos pacientes con hepatitis C tienen anti-HBc aislado en sangre, algo que pone de manifiesto la frecuencia con que determinados grupos de población están expuestos a diversos microorganismos productores de hepatitis y transmitidos por la sangre. En estos casos, el anti-HBc es casi invariablemente del tipo IgG y suele indicar una infección por HBV ocurrida en un pasado remoto (DNA de HBV indetectable) y raras veces una infección actual por el HBV con un nivel bajo de viremia.

La existencia de infección por el HDV puede identificarse demostrando en el hígado el antígeno del HDV o lo que es más práctico, poniendo de manifiesto la seroconversión del anti-HDV (aumento del título o aparición *de novo* de anti-HDV). El antígeno del HDV circulante, también diagnóstico de infección aguda, sólo es detectable, si acaso, durante un breve periodo. Dado que el anti-HDV deja de detectarse una vez que desaparece el HBsAg, es difícil realizar un diagnóstico serológico retrospectivo de infección aguda autolimitada simultánea por HBV y HDV. El diagnóstico precoz de la infección aguda se puede ver dificultado por el retraso en la aparición de anti-HDV, que quizás sea de hasta 30 o 40 días.

Cuando un paciente con hepatitis aguda tiene HBsAg y anti-HDV en el suero, la determinación del tipo de anti-HBc es útil para establecer la relación entre las infecciones por el HBV y el HDV. Aunque la IgM anti-HBc no diferencia de manera *absoluta* la infección aguda por el HBV de la crónica, su presencia es un índice fiable de infección reciente y su ausencia, de infección en un pasado remoto. En la infección aguda simultánea por el HBV y el HDV

**CUADRO 298-4 ESTUDIO DIAGNÓSTICO SIMPLIFICADO EN PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA**

**Análisis serológicos en el suero del paciente**

HBsAg	IgM anti-HAV	IgM anti-HBc	Anti-HCV	Interpretación diagnóstica
				Hepatitis B aguda
				Hepatitis B crónica
				Hepatitis A aguda superpuesta a hepatitis B crónica
				Hepatitis A y B agudas
				Hepatitis A aguda
				Hepatitis A y B agudas (HBsAg por debajo del umbral de detección)
				Hepatitis B aguda (HBsAg por debajo del umbral de detección)
				Hepatitis C aguda

se detectará IgM anti-HBc, mientras que en la infección aguda por el HDV sobreañadida a infección crónica por el HBV, el anti-HBc será del tipo inmunglobulina G.

Los análisis para detectar RNA del HDV ayudan a establecer si existe multiplicación activa del HDV y el grado de infecciosidad. En algunos países fuera de Estados Unidos se dispone en el comercio de métodos diagnósticos de hepatitis E; en ese país las técnicas diagnósticas se realizan en los *Centers for Disease Control and Prevention*.

Raras veces se precisa o está indicada la biopsia hepática en la hepatitis vírica aguda, salvo cuando hay dudas diagnósticas o clínicas sugerentes de una hepatitis crónica.

Para evaluar la hepatitis vírica aguda se puede aplicar un algoritmo diagnóstico. Un paciente con hepatitis aguda debe ser sometido a cuatro pruebas serológicas: HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc y anti-HCV (cuadro 298-4). La presencia de HBsAg, con o sin IgM anti-HBc, indica infección por HBV. Si hay IgM anti-HBc, la infección por el HBV es aguda. Si no existe IgM anti-HBc, la infección por el HBV se considera crónica. Se puede establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda en ausencia de HBsAg si se detecta IgM anti-HBc. El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la presencia de IgM anti-HAV. Si la IgM anti-HAV coexiste con HBsAg puede establecerse el diagnóstico de infección simultánea por el HAV y el HBV. Si se detecta IgM anti-HBc (con o sin HBsAg), el paciente padece simultáneamente hepatitis A y B agudas, mientras que si no se detecta IgM anti-HBc el paciente padece una hepatitis A aguda sobreañadida a una infección crónica por el HBV. Si se detecta y se confirma la presencia de anti-HCV hay bases para diagnosticar una hepatitis C aguda. En ocasiones, para establecer el diagnóstico es necesario determinar el RNA del HCV o repetir los análisis de anti-HCV a lo largo de la evolución de la enfermedad. La ausencia de cualquier marcador serológico apoya el diagnóstico de hepatitis "no A, no B, no C" si el contexto epidemiológico es el adecuado.

En los pacientes con hepatitis crónica, los análisis iniciales deben ser HBsAg y anti-HCV. La presencia de anti-HCV apoya y la determinación del RNA del HCV confirma, el diagnóstico de hepatitis C crónica. Si se establece un diagnóstico serológico de hepatitis B crónica, para valorar el grado de infecciosidad está indicado realizar análisis de HBeAg y anti-HBe. La determinación de DNA del HBV en estos pacientes proporciona un método más sensible y cuantitativo para valorar la multiplicación vírica y resulta, por tanto, muy útil durante el tratamiento antivírico (cap. 300). En pacientes con hepatitis B crónica, sin HBeAg y actividad normal de aminotransferasa, a menudo se requieren análisis seriados para distinguir entre la portación inactiva y la hepatitis B crónica negativa para HBeAg con actividad vírica y necroinflamatoria fluctuante. En los pacientes con hepatitis B, la determinación de anti-HDV parece útil en las siguientes circunstancias: casos graves y fulminantes, casos crónicos graves, casos de exacerbación similar a una hepatitis aguda en los pacientes con hepatitis B crónica, personas con exposiciones percutáneas frecuentes y personas que viven en zonas donde la infección por HDV es endémica.

### PRONÓSTICO

Casi todos los pacientes previamente sanos con hepatitis A se recuperan por completo de su enfermedad sin ninguna secuela clínica. Del mismo modo, en

la hepatitis B aguda, de 95 a 99% de los pacientes siguen una evolución favorable y se recuperan por completo. Existen no obstante determinados rasgos clínicos y de laboratorio que anuncian una evolución más complicada y prolongada. Los pacientes de edad avanzada y con enfermedades subyacentes graves pueden seguir una evolución prolongada y tienen más probabilidades de sufrir una hepatitis grave. La aparición como rasgos clínicos iniciales de ascitis y edema periférico o de síntomas de encefalopatía hepática sugiere un mal pronóstico. Además, el alargamiento del PT, la concentración baja de albúmina sérica, la hipoglucemia o tasas muy elevadas de bilirrubina, sugieren afección hepatocelular grave. Los pacientes con estas características clínicas y de laboratorio requieren ingreso hospitalario inmediato. La mortalidad en las hepatitis A y B es muy baja (casi 0.1%) pero aumenta en los pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes subyacentes. La tasa de mortalidad en los pacientes con hepatitis B aguda cuya situación clínica requiere su ingreso es de 1%. La hepatitis C es menos grave durante la fase aguda que la hepatitis B y la posibilidad de que sea anictérica es mayor; la mortalidad es infrecuente pero se desconoce su tasa exacta. En epidemias de hepatitis E transmitidas a través del agua en India y en el resto de Asia la tasa de mortalidad es de 1 a 2% y hasta de 10 a 20% en mujeres embarazadas. Los pacientes con hepatitis B y D agudas simultáneas no presentan necesariamente una mayor tasa de mortalidad que los afectados sólo por hepatitis B aguda; sin embargo, en varios brotes epidémicos recientes de infección aguda simultánea por HBV y HDV en drogadictos, la tasa de mortalidad ha sido de aproximadamente 5% del total de casos. En los casos de sobreinfección por HDV en una persona con hepatitis B crónica, la probabilidad de sufrir una hepatitis fulminante y de morir aumenta en grado considerable. Aunque la tasa de mortalidad de la hepatitis D no se ha definido con exactitud, en brotes epidémicos de sobreinfección grave por el HDV de poblaciones concretas con alta tasa de portadores de hepatitis B, la tasa de mortalidad ha superado el 20 por ciento.

### COMPLICACIONES Y SECUELAS

Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis A sufre una *recaída de la hepatitis* al cabo de semanas o meses de haberse recuperado aparentemente de la hepatitis aguda. Las recaídas se caracterizan por recurrencia de los síntomas, elevación de las aminotransferasas, en ocasiones ictericia y eliminación fecal del HAV. Otra forma poco habitual de hepatitis A es la *hepatitis colestática*, caracterizada por ictericia colestática prolongada y prurito. En raras ocasiones las alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas persisten durante muchos meses, incluso más de un año; pero aunque se produzcan estas complicaciones, la hepatitis A es una enfermedad limitada que no evoluciona a hepatopatía crónica. Durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, aparece en 5 a 10% de los pacientes un síndrome similar a la enfermedad del suero que se caracteriza por artralgias o artritis, erupción, angioedema y en raras ocasiones, hematuria y proteinuria. Este síndrome se produce antes de que emerja clínicamente la ictericia y con frecuencia se diagnostica de manera errónea como enfermedades reumatólogicas. El diagnóstico se establece determinando la concentración de aminotransferasas séricas, que prácticamente siempre están elevadas y el HBsAg en el suero. Como ya se dijo, la EMC es un trastorno por inmunocomplejos que complica la hepatitis C crónica y es parte del espectro de las enfermedades linfoproliferativas por linfocitos B, que en raras situaciones evolucionan hasta transformarse en linfoma de células B (cap. 105). También se ha concedido atención a los vínculos entre la hepatitis C y los trastornos cutáneos como la porfiria cutánea tarda y el liquen plano. Se desconoce si existe algún mecanismo de tales vínculos.

La complicación más temible de la hepatitis vírica es la *hepatitis fulminante* (necrosis masiva del hígado), que por fortuna es rara. Se observa predominantemente en las hepatitis B y D y también en la E, pero algunos casos fulminantes raros de hepatitis A ocurren más a menudo en adultos mayores y en personas con alguna hepatopatía crónica subyacente, que incluye, según algunas notificaciones, hepatitis B y C crónicas. La hepatitis B comprende más de 50% de los casos de hepatitis fulminante y una proporción considerable de ellos están vinculados con la infección por HDV y otros casos, con la hepatitis C crónica subyacente. La hepatitis fulminante es rara en la hepatitis C, pero como ya se dijo complica 1 a 2% de todos los casos de hepatitis E y hasta 20% de los casos en mujeres gestantes. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas precoces de encefalopatía hepática que puede desembocar en coma profundo. El hígado suele ser pequeño y el PT está muy aumentado. La combinación de decremento rápido del tamaño del hígado, aumento muy rápido de la concentración de bilirrubina y prolongación marcada del PT, incluso con decremento de la concentración de aminotransferasas, junto

con signos clínicos de confusión, desorientación, somnolencia, ascitis y edema, indica que el paciente sufre insuficiencia hepática con encefalopatía. Es frecuente el edema cerebral. Los acontecimientos terminales habituales son compresión del tronco encefálico, hemorragia digestiva, sepsis, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. La mortalidad es muy elevada (superior a 80% en los pacientes en coma profundo), pero los enfermos que sobreviven pueden experimentar una recuperación bioquímica e histológica completas. Si se localiza a tiempo un hígado de donante, el trasplante hepático puede salvar la vida a los enfermos con hepatitis fulminante (cap. 304).

Es muy importante documentar la desaparición del HBsAg después de la aparente recuperación de una hepatitis B aguda. Antes de que se dispusiera de métodos de laboratorio adecuados para distinguir entre hepatitis aguda y exacerbaciones agudas de una hepatitis B crónica (*reactivaciones espontáneas*), los datos disponibles sugerían que alrededor de 10% de los pacientes mantenían la positividad del HBsAg durante más de seis meses desde el comienzo clínicamente aparente de una hepatitis B aguda. En la mitad de estas personas, en los años siguientes se comprobaba la desaparición del antígeno de la circulación, pero el otro 5% seguía siendo HBsAg positivo de forma crónica. Observaciones más recientes sugieren que la tasa real de infección crónica posterior a una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta es de 1% en adultos jóvenes, normales e inmunocompetentes. Es posible que las estimaciones más elevadas de antes hayan estado sesgadas por la inclusión inadvertida de casos de exacerbación aguda en pacientes infectados crónicamente; estos pacientes con positividad crónica para HBsAg antes de sufrir la exacerbación raras veces experimentan tras ella la seroconversión a la negatividad del HBsAg. Independientemente de que la tasa de cronicidad sea de 10 o 1%, estos pacientes tienen anti-HBc en el suero; el anti-HBs puede no detectarse o detectarse sólo en títulos bajos dirigidos contra el subtipo antigenético de especificidad opuesta (véase antes "Datos de laboratorio", en este capítulo). Estos pacientes pueden 1) ser portadores asintomáticos; 2) presentar una hepatitis crónica leve, o 3) padecer una hepatitis moderada a grave, con o sin cirrosis. La probabilidad de convertirse en portador de HBsAg después de haber sufrido una infección aguda por el HBV es especialmente elevada en recién nacidos, personas con síndrome de Down, pacientes en hemodiálisis crónica y sujetos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

La hepatitis crónica es una complicación tardía importante de la hepatitis B aguda que se presenta en una pequeña proporción de los pacientes con afección aguda pero que es más común en quienes presentan infección crónica sin haber experimentado una enfermedad aguda, como ocurre típicamente después de una infección neonatal o tras una infección en un hospedador inmunodeprimido (cap. 300). Hay ciertos datos clínicos y de laboratorio que sugieren la progresión de una hepatitis aguda hacia una hepatitis crónica: 1) ausencia de resolución completa de síntomas clínicos como anorexia, pérdida de peso y fatiga, así como persistencia de hepatomegalia; 2) presencia de necrosis en puentes o multilobular en la biopsia hepática coincidiendo con una hepatitis prolongada y grave; 3) ausencia de normalización completa de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas en el suero en los seis a 12 meses que siguen a la enfermedad aguda, y 4) presencia mantenida de HBeAg por más de tres meses y de HBsAg durante más de seis meses después de iniciada la hepatitis aguda.

Aunque la hepatitis D aguda no aumenta el riesgo de paso a la cronicidad de una hepatitis B aguda simultánea, la hepatitis D puede incrementar la gravedad de la hepatitis B crónica. La sobreinfección por hepatitis D puede transformar una hepatitis B crónica asintomática o leve en una hepatitis crónica grave y progresiva y cirrosis; también puede acelerar la evolución de la hepatitis B crónica. Algunas sobreinfecciones por el HDV en pacientes con hepatitis B crónica originan hepatitis fulminante. Aunque las infecciones por el HDV y el HBV se asocian con afección hepática grave, en algunos pacientes solamente producen una hepatitis leve e incluso un estado de portador asintomático y la enfermedad puede volverse indolente después los primeros años de la infección.

Después de infección aguda por HCV, la posibilidad de que persista en la forma de *infección crónica* va de 85 a 90%. Muchos pacientes con hepatitis C crónica no tienen síntomas, pero puede surgir cirrosis hasta en 20% luego de 10 a 20 años de acaecida la enfermedad aguda; en algunas series de casos se notificó cirrosis incluso en la mitad de los enfermos de hepatitis C crónica. A pesar de que esta última forma de la enfermedad comprende como mínimo 40% de los casos de hepatopatía crónica y de enfermos a quienes se realiza un trasplante del hígado por hepatopatía terminal en Estados Unidos y Europa, en la mayoría de los enfermos de hepatitis C crónica las cifras de morbilidad y mortalidad son limitadas en los primeros 20 años de

haber comenzado la infección. Es posible que la evolución de la hepatitis mencionada sea influída por genotipos de la hepatitis C, fecha de contagio, duración de la infección, inmunodepresión, consumo excesivo de bebidas alcohólicas como trastorno coexistente, otras infecciones por virus de hepatitis y coinfección por VIH. De hecho, en sujetos con infección por VIH (cap. 182) se identifican con frecuencia cada vez mayor casos de hepatitis B y C crónicas de evolución rápida. En cambio, el HAV o HEV no originan hepatopatía crónica.

Algunas *complicaciones raras* de la hepatitis vírica son pancreatitis, miocarditis, neumonía atípica, anemia aplásica, mielitis transversa y neuropatía periférica. Las personas con hepatitis B crónica, en especial aquéllas que adquirieron la infección durante los primeros años de su vida y en especial quienes son portadores de HBeAg y altas concentraciones de DNA de HBV, tienen un riesgo elevado de padecer carcinoma hepatocelular. El riesgo de carcinoma hepatocelular está también incrementado en los pacientes con hepatitis C crónica, en los cuales está restringido prácticamente a los que tienen cirrosis y aparece varios decenios, casi siempre tres, después del comienzo de la enfermedad (cap. 88). En los niños, la hepatitis B cursa en raras ocasiones como una hepatitis anictérica con una erupción papulosa no pruriginosa en cara, nalgas y extremidades, junto con linfadenopatía (acrodermatitis papular de la infancia o síndrome de Gianotti-Crosti).

Raras veces la hepatitis autoinmunitaria (cap. 300) es desencadenada por un ataque de hepatitis aguda que cede espontáneamente, como sucede después de una hepatitis A, B y C agudas.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ciertas enfermedades víricas, como la mononucleosis infecciosa o las debidas a citomegalovirus, herpes simple y virus coxsackie, así como la toxoplasmosis, pueden compartir determinadas características clínicas con la hepatitis vírica y originar una elevación de las aminotransferasas séricas y con menor frecuencia, de la concentración de bilirrubina sérica. Análisis como la determinación de anticuerpos heterófilos y las pruebas serológicas para identificar estos microorganismos pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial si las determinaciones de HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HAV y anti-HCV son negativas. Casi todas las infecciones víricas generales pueden producir elevaciones de las aminotransferasas; otras causas raras de lesión hepática que se confunden con hepatitis vírica son las infecciones por *Lepospira*, *Candida*, *Brucella*, *Mycobacteria* y *Pneumocystis*. Es muy importante recoger con cuidado los antecedentes de toma de medicamentos, puesto que muchos fármacos y algunos anestésicos pueden producir hepatitis aguda o colestasis (cap. 299). La misma importancia tienen los antecedentes inexplicables de "episodios repetidos" de hepatitis aguda, que deben alertar al médico sobre la posibilidad de que el trastorno subyacente sea una hepatitis crónica.

También se requiere tener presente la hepatitis alcohólica, aunque las concentraciones de aminotransferasas séricas no suelen estar tan elevadas y se observan otros estigmas de alcoholismo. La presencia en la biopsia hepática de infiltración grasa, reacción inflamatoria neutrófila y "halina alcohólica" son datos que apoyan un origen alcohólico de la lesión hepática más que vírica. Dado que la hepatitis aguda puede manifestarse con dolor en el hipocondrio derecho, náusea, vómito, fiebre e ictericia, es frecuente confundirla con colestitis aguda, coledocolitis o colangitis ascendente. Los pacientes con hepatitis aguda toleran mal la cirugía y por tanto es importante excluir este diagnóstico, y en casos poco claros, puede ser necesario realizar una biopsia hepática percutánea antes de la laparotomía. En los ancianos, la hepatitis vírica a menudo se diagnostica como ictericia obstructiva secundaria a coledocolitis o a carcinoma del páncreas. Dado que la hepatitis aguda en el anciano puede ser bastante grave y que la mortalidad operatoria es elevada, es necesario realizar un estudio exhaustivo que incluya análisis bioquímicos, estudios radiográficos del árbol biliar e incluso una biopsia hepática para excluir una hepatopatía parenquimatosa primaria. Otra situación clínica que puede remediar una hepatitis aguda es la insuficiencia ventricular derecha con congestión hepática pasiva o los síndromes de hipoperfusión, como el que acompaña a choque, hipotensión grave o insuficiencia ventricular izquierda. En esta amplia gama de trastornos hay que incluir también todos aquellos que interfiern en el retorno venoso al corazón, como el mixoma auricular, la pericarditis constrictiva, la obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o la enfermedad venooclusiva. Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar estos trastornos vasculares de la hepatitis vírica. Durante el embarazo pueden confundirse con la hepatitis vírica el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis del embarazo, la eclampsia y el síndrome HELLP

ES  
B5f1  
J  
•«»]  
RH  
|M  
WEM  
^  
TD  
zT.  
<^  
;=•  
^  
io  
^

(hemólisis, alteración de los análisis hepáticos *elevated liver tests*) y descenso (low) de las plaquetas). En muy raras ocasiones, los tumores con metástasis hepáticas pueden remediar una hepatitis vírica aguda e incluso fulminante. En ocasiones se confunden con la hepatitis trastornos genéticos o metabólicos del hígado (como la enfermedad de Wilson o la deficiencia de antitripsina a.) y también el hígado graso no alcohólico.

## 0 HEPATITIS VÍRICA AGUDA

En la hepatitis B, casi 99% de los adultos previamente sanos que presentan un cuadro clínico evidente de hepatitis aguda se recuperan completamente; por lo tanto, es poco probable que el tratamiento antivírico mejore las tasas de recuperación y no es necesario emplearlo. En los casos raros de hepatitis B aguda grave, se ha intentado con éxito el tratamiento con lamivudina (en dosis de 100 mg/día por vía oral), uno de los análogos de nucleósido empleados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (cap. 300). Aunque no se han realizado estudios clínicos para documentar la eficacia de este método y a pesar de que la hepatitis B aguda grave no representa una indicación aprobada para el tratamiento y no se ha determinado la duración de éste, la mayoría de los expertos recomienda instaurar tratamiento antivírico en la hepatitis B aguda grave, pero no en la leve a moderada. En los casos típicos de hepatitis C aguda, la recuperación es rara y la evolución a la hepatitis crónica es la norma,- los metaanálisis de pequeños estudios clínicos sugieren que el tratamiento con interferón alfa (tres millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana) es benéfico, pues reduce considerablemente la tasa de cronicidad al inducir respuestas mantenidas en 30 a 70% de los pacientes. En un estudio multicéntrico de 44 sujetos con hepatitis C sintomática aguda en Alemania, la administración intensiva de interferón alfa (cinco millones de unidades en plano subcutáneo todos los días durante cuatro semanas, para seguir con la misma dosis tres veces por semana, otras 20 semanas) en un promedio de tres meses después de la infección, produjo un índice de respuesta virológica sostenida de 98%. En este estudio se recomienda tratar la hepatitis C aguda, pero no se precisa la duración del tratamiento ni el momento para iniciarla. Muchos expertos optan por el régimen de 24 semanas (iniciando dos a tres meses después del inicio) identificado como el mejor tratamiento de la hepatitis C crónica, que es la administración de interferón pegilado de larga acción más ribavirina, un análogo de nucleósido. La eficacia de esta combinación es mayor que la de la monoterapia estándar a base de interferón (véanse las dosis en el cap. 300). Dada la intensa reducción que se ha producido en los dos últimos decenios en la frecuencia de la hepatitis C aguda, ya son raras las oportunidades para identificar y tratar a los pacientes con esta enfermedad, excepto en usuarios de drogas injectadas. No obstante, los epidemiólogos de los hospitales todavía deberán atender a profesionales sanitarios que se pinchan accidentalmente con agujas contaminadas con hepatitis C; vigilando la elevación de los niveles de ALT y del RNA del HCV después de estos accidentes es posible identificar la aparición de la hepatitis C aguda (riesgo de casi 3%) y en este caso debe iniciarse el tratamiento.

A parte de estas consideraciones terapéuticas específicas, en gran parte de los casos de hepatitis vírica aguda típica no suele ser necesario ningún tratamiento específico. Aunque las formas clínicas graves exigen hospitalización, la mayoría de los pacientes no precisa atención hospitalaria. El reposo en cama estricto y prolongado no es esencial para la recuperación total, pero muchos pacientes mejoran con una restricción de la actividad física. Es deseable que la dieta sea hipercalórica y dado que muchos pacientes sienten náusea al final del día, el aporte calórico principal se tolera mejor por la mañana. La nutrición intravenosa es necesaria en la fase aguda si el paciente sufre vómito persistente y no puede alimentarse adecuadamente por vía oral. Hay que evitar los medicamentos que causan reacciones adversas, como colestasis y aquéllos que son metabolizados por el hígado. Si surge prurito intenso es útil la colestiramina, resina que secuestra sales biliares. El tratamiento con glucocorticoides no es de utilidad en la hepatitis vírica aguda, incluso en los casos graves que se acompañan de *necrosis conectora* y puede ser nocivo e incluso aumentar el riesgo de cronicidad (p. ej., para la hepatitis C aguda).

Casi nunca es necesario el aislamiento físico de los pacientes con hepatitis en una habitación y baño individual, salvo en los casos de hepatitis A o E con incontinencia fecal o de hepatitis B (con o sin hepatitis D concomitante) o C con hemorragia profusa y no controlada. Debido a que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hepatitis A no excretan el HAV por las heces o lo hacen en muy pequeña cantidad, la posibilidad de que transmitan el HAV durante su ingreso es baja. Por tanto, las incómodas *precauciones enterales* no se recomiendan actualmente. Deben utilizarse guantes para manejar los cómodos o la materia fecal de los pacientes con hepatitis A, pero estas precauciones no difieren de las que se recomiendan en todos los pacientes hospitalizados. En los pacientes con hepatitis B y C hay que hacer hincapié en las precauciones con la sangre, evitando el contacto directo con sangre y otros líquidos corporales por medio del uso de guantes. No son necesarias las precauciones enterales. Nunca se

insistirá lo suficiente en la importancia de las precauciones higiénicas sencillas, como el lavado de manos. Las precauciones que se toman con todos los pacientes deben aplicarse a los que tienen hepatitis vírica.

Los pacientes hospitalizados deben ser dados de alta cuando se haya producido una mejoría clínica apreciable, acompañada de un descenso significativo de las cifras de aminotransferasas y de bilirrubina sérica y la normalización del PT. Una elevación ligera de las aminotransferasas no contraindica que el paciente reanude gradualmente su actividad normal.

En la *hepatitis fulminante*, el objetivo del tratamiento es mantener al paciente con vida a través del control del equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo circulatorio y respiratorio, el control de la hemorragia, la corrección de la hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones de la situación de coma, en la esperanza de que se produzca la regeneración y la recuperación del hígado. Se debe restringir el consumo de proteínas y administrar lactulosa o neomicina. Los estudios controlados han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. Asimismo, la exsanguinotransfusión, plasmáferesis, circulación cruzada, perfusión cruzada de hígado porcino, hemoperfusión y los dispositivos de asistencia hepática extracorpórales, no han demostrado mejorar las tasas de sobrevida; sin embargo, los cuidados intensivos minuciosos como la antibioticoterapia profiláctica representan un factor que parece mejorarla. Se recurre al trasplante hepático ortotópico cada vez con más frecuencia y los resultados son excelentes en pacientes con hepatitis fulminante (cap. 304).

## PROFILAXIS

Ya que las posibilidades terapéuticas en la hepatitis vírica aguda son limitadas y que el tratamiento antivírico de la hepatitis vírica crónica sólo resulta eficaz en algunos enfermos (cap. 300), el énfasis se centra en la prevención por medio de la inmunización. El planteamiento de la profilaxis es diferente para cada tipo de hepatitis vírica. En el pasado, la inmunoprofilaxis se basaba únicamente en la inmunización pasiva con preparaciones de globulinas que contenían anticuerpos y que habían sido sometidas a purificación por medio de fraccionamiento con etanol en frío a partir del plasma de centenares de donantes normales. En la actualidad, las vacunas para la inmunización activa contra las hepatitis A y B son el método preferido de prevención.

**Hepatitis A.** Se dispone de inmunización pasiva con inmunoglobulina (Ig) y de inmunización activa con una vacuna de virus muertos. Todas las preparaciones de Ig contienen una concentración suficiente de anti-HAV para ser protectoras. Cuando se administra antes de la exposición o durante la fase inicial del periodo de incubación, la Ig previene la hepatitis A clínicamente manifiesta. Para la profilaxis posexposición de contactos íntimos (en el hogar, la actividad sexual o en instituciones) de personas con hepatitis A, se recomienda administrar 0.02 ml/kg tan pronto como sea posible después de la exposición; este proceder es eficaz hasta dos semanas después de la exposición. No es necesario establecer una profilaxis para los contactos ocasionales (oficina, fábrica, colegio u hospital), en la mayoría de las personas mayores, que probablemente serán inmunes, ni en los portadores conocidos de anti-HAV en suero. En guarderías (centros de atención diurna), la detección de casos de hepatitis A en los niños o el personal debe estimular la aplicación de inmunoprofilaxis en el centro y en los familiares de los niños. Cuando se detecta la mayor parte de los brotes epidémicos de hepatitis A que tienen un mismo origen, el periodo de incubación suele estar demasiado avanzado para que la Ig sea eficaz; sin embargo, la profilaxis puede reducir la frecuencia de casos secundarios. En las personas que viajan a zonas tropicales, países en desarrollo o a otras zonas que no forman parte de las rutas turísticas habituales, antes de que se dispusiera de una vacuna se recomendaba la profilaxis con Ig. Cuando el viaje duraba menos de tres meses se administraban 0.02 ml/kg; para viajes más largos, o cuando la residencia se fijaba en estas zonas, se recomendaba una dosis de 0.06 ml/kg cada cuatro a seis meses. La administración de globulina derivada de plasma es inocua; todos los lotes contemporáneos de Ig se someten a procedimientos de inactivación vírica y deben estar libres de RNA de HCV, según lo indiquen los métodos de PCR. La administración intramuscular del lote de Ig no se ha acompañado de transmisión de HBV, HCV ni virus de inmunodeficiencia humana.

Se ha comprobado que una vacuna inactivada con formol, obtenida a partir de una cepa del HAV atenuada en cultivo de tejidos, es inocua, inmunógena y eficaz para prevenir la hepatitis A. Está aprobado su empleo en personas de al menos un año de edad y parece conferir protección adecuada al cabo de cuatro semanas de la primera dosis. Si puede administrarse al menos cuatro semanas antes de que se vaya a producir una posible exposición, como

un viaje a una zona endémica, la vacuna contra la hepatitis A constituye el método de elección para la inmunoprofilaxis *preexposición*. Si el viaje es más inminente, debe administrarse Ig (0.02 ml/kg) en un punto de inyección distinto, junto con la primera dosis de vacuna. Dado que la vacuna proporciona una protección muy duradera (pueden mantenerse concentraciones protectoras de anti-HAV hasta 20 años después de la vacunación), las personas en riesgo permanente (p. ej., que viajan con frecuencia a áreas endémicas o que residen en ellas durante períodos prolongados) deben vacunarse; la vacuna elimina la necesidad de administrar inyecciones repetidas de Ig. Poco después de su introducción, la vacuna de la hepatitis A se recomendaba en los niños que vivían en comunidades con una alta frecuencia de infección por HAV; en 1999, esta recomendación se extendió para incluir a todos los niños que vivían en estados, países y comunidades con elevadas tasas de infección por HAV. Ya desde 2006, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del U.S. Public Health Service recomendaba la vacunación sistemática para la hepatitis A en todos los niños. Otros candidatos a recibir la vacuna de la hepatitis A son personal militar, poblaciones con brotes epidémicos cílicos de hepatitis A (p. ej., los nativos de Alaska), empleados de centros de atención diurna, cuidadores de primates, trabajadores de laboratorio expuestos a la hepatitis A o a muestras de heces, niños de comunidades con gran frecuencia de hepatitis A y pacientes con hepatopatía crónica.

Dado el incremento del riesgo de hepatitis A fulminante (observada en algunas experiencias, pero no confirmada por otras) en los pacientes con hepatitis C crónica, este grupo también se ha señalado como candidato para recibir la vacuna de la hepatitis A. Otros grupos de población que presenten un aumento del riesgo de sufrir la infección también deben ser vacunados, como los varones homosexuales, los adictos a drogas por vía parenteral y los pacientes con trastornos de la coagulación que precisan de la administración frecuente de concentrados de factores de coagulación. Las recomendaciones en cuanto a dosis y frecuencia varían según los dos preparados disponibles (cuadro 298-5); ambos se administran por vía intramuscular. Se ha descrito que la vacuna de la hepatitis A es eficaz para prevenir los casos secundarios de hepatitis A aguda en los contactos domésticos (convivientes) del paciente, aunque su utilidad como profilaxis en otras situaciones posexposición todavía no se ha demostrado.

**Hepatitis B.** Hasta 1982, la prevención de la hepatitis B se basaba en la inmunoprofilaxis pasiva, ya fuera con Ig ordinaria, con bajo contenido de anti-HBs o con inmunoglobulina de la hepatitis B (*hepatitis B immune, globulin, HBIG*), con título elevado de anti-HBs. Nunca se ha demostrado y sigue siendo cuestionable, la eficacia de la Ig ordinaria; se ha puesto incluso en duda la eficacia de la HBIG, demostrada en varios ensayos clínicos y su contribución parece limitarse a reducir la frecuencia de la *enfermedad clínica*, no a prevenir la *infección*. La primera vacuna para la inmunización *activa*, que apareció en 1982, se obtuvo a partir de partículas esféricas de 22 nm purificadas no infecciosas de HBsAg, extraídas del plasma de portadores sanos de HBsAg. En 1987, la vacuna obtenida del plasma fue sustituida por una vacuna obtenida por ingeniería genética a partir de una levadura recombinante. Esta última vacuna está formada por partículas de HBsAg no glucosiladas, pero por lo demás indistinguibles del HBsAg natural; en Estados Unidos existen dos vacunas recombinantes autorizadas. Las recomendaciones actuales para su empleo profiláctico pueden dividirse en función de que se apliquen antes o después de la exposición.

#### CUADRO 298-5 CALENDARIO DE VACUNACIÓN CONTRA HEPATITIS A

Edad en años	Núm. de dosis	Calendario en meses
<b>HAVRIX (GlaxoSmithKline)</b> *		
1-18	2	720 ELU* (0.5 ml) <b>0,6-12</b>
>19	2	1 440 ELU (1.0 ml) <b>0,6-12</b>
<b>VAQTA (Merck)</b>		
1-18	2	25 U (0.5 ml) <b>0,6-18</b>
>19	2	50 U (1.0 ml) <b>0,6-18</b>

\* Una combinación de esta vacuna de hepatitis A y la vacuna de la hepatitis B, TWINRIX, está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad >18 años). Cada dosis de 1.0 ml contiene 720 ELU\* de vacuna de la hepatitis A y 20 pg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis son recomendadas en los meses cero, uno y seis.

† Unidades de enzimoinmunoanálisis (enzyme-linked immunoassay units).

#### ESQUEMAS DE VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS B DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN

Edad en años	Número de dosis	Dosis	Esquema, meses
<b>RECOMBIVAX-HB (Merck)†</b>			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3	5 ug (0.5 ml)	<b>0,1-2,4-6</b>
Adolescentes (11-19 años)	3 o 4	5 ug (0.5 ml)	<b>0-2, 1-4,4-6 o</b> <b>0, 12, 24 o</b> <b>0,1,2, 12</b>
	0		
Adultos (>20 años)	2	10 pg (1.0 ml)	<b>0,4-6 (edad 11-15)</b>
Pacientes en hemodiálisis*	3	10 pg (1.0 ml)	<b>0-2, 1-4,4-6</b>
<20 años	3	5 pg (0.5 ml)	<b>0, 1,6</b>
>20 años	3	40 pg (4.0 ml)	<b>0,1,6 †</b>
<b>ENGERIX-B (GlaxoSmithKline)</b>			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3 o 4	10 (jg (0.5 ml)	<b>0, 1-2,4-6 0</b> <b>0, 1,2, 12</b>
Adolescentes (10-19 años)	3 o 4	10ug (0.5 ml)	<b>0, 1-2,4-6 o</b> <b>0, 12, 24 o</b> <b>0, 1,2, 12</b>
Adultos (>20años)	3 o 4	20 pg(1.0 ml)	<b>0-2, 1-4,4-6</b> <b>0, 1,2, 12</b>
Pacientes en hemodiálisis^			
<20 años	4	10Oug (0.5 ml)	<b>0, 1,2,6</b>
>20 años	4	40 pg (2.0 ml)	<b>0, 1,2,6</b>

\* Este laboratorio fabrica una combinación autorizada de vacuna de la hepatitis B y vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*, Comvax, para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Sírvase consultar en el instructivo del producto la dosis y el esquema.

† Este grupo también incluye otras personas inmunodeficientes.

^ Este laboratorio fabrica dos vacunas de la hepatitis B combinada: 1) Twinrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más vacuna de la hepatitis A inactivada, que está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad >18 años). Cada dosis de 1.0 ml contiene 720 ELU\* de vacuna de la hepatitis A y 20 pg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis se recomiendan en los meses cero, uno y seis. 2) Pediatrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más difteria y toxido tetánico, tos ferina y poliovirus inactivado, está indicada para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Sírvase consultar en el instructivo del producto dosis y esquemas.

La profilaxis contra la hepatitis B *previa a la exposición* en situaciones de exposición frecuente (profesionales sanitarios con riesgo de contacto con sangre, pacientes y personal de unidades de hemodiálisis, personas que viven o trabajan en instituciones dedicadas a la atención de minusválidos, drogadictos por vía parenteral, presos con largas condenas de reclusión, varones homosexuales y personas heterosexuales promiscuas, enfermos que, como los hemofílicos, precisan tratamiento prolongado con cantidades elevadas de derivados sanguíneos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, personas que viven en zonas endémicas o que viajan con frecuencia a éstas, niños menores de 18 años que no hayan sido vacunados y niños no vacunados nativos de Alaska o de las islas del Pacífico o que convivan con inmigrantes de la primera generación procedentes de países endémicos) debe realizarse con tres inyecciones intramusculares (en el deltoides, no en el glúteo) de vacuna contra la hepatitis B en los meses cero, uno y seis (en el cuadro 298-6 se resumen otros programas opcionales). El embarazo *no* supone una contraindicación para recibir la vacuna. En zonas poco endémicas para HBV, como Estados Unidos, la estrategia de vacunar a las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo no se ha mostrado eficaz a pesar de que se dispone de vacunas contra la hepatitis B seguras y eficaces. La incidencia de nuevos casos de hepatitis B continúa aumentando en Estados Unidos después de la introducción de las vacunas; menos de 10% de las personas incluidas en los grupos de alto riesgo han sido vacunadas realmente y casi 30% de las personas que contraen hepatitis B aguda esporádica no pertenecen a ningún grupo de alto riesgo. Por tanto, para influir sobre la frecuencia de la infección por el HBV en una zona poco endémica, como Estados Unidos, se aconseja la vacunación universal en la infancia. En los niños no vacunados nacidos después de la implantación de la vacunación universal en la primera infancia se aconseja vacunar al comienzo de la adolescencia, a los 11 o 12 años de edad; esta recomendación se ha extendido hasta incluir a todos los niños no vacunados entre los cero y 19 años. En áreas en que es hiperendémico el HBV, como Asia, la vacunación universal de los niños ha originado una disminución notable (10 a 15 años) en el índice de hepatitis B y sus complicaciones.

Hay dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B que son comparables. Una de ellas contiene 10 pg de HBsAg (Recombivax-HB) y la otra, 20 pg de HBsAg (Engerix-B). Las dosis recomendadas para cada inyección difieren en-

**1948** tre ambos preparados (cuadro 298-6). También se dispone de combinaciones de vacuna de la hepatitis B con otras vacunas infantiles (cuadro 298-6).

En las personas no vacunadas que se exponen al HBV se recomienda realizar profilaxis *después de la exposición* por medio de una combinación de HBIG (para obtener rápidamente títulos elevados de anti-HBs circulante) y de vacuna contra la hepatitis B (para conseguir una inmunidad duradera y aprovechar la posible eficacia de la vacuna para atenuar la enfermedad clínica si se administra tras el contagio). En el caso de la exposición *perinatal* de niños nacidos de madres HBsAg-positivas se debe administrar por vía intramuscular una dosis única de 0.5 ml de HBIG en el músculo *inmediatamente después del nacimiento*, seguida de un tratamiento completo con tres inyecciones de vacuna recombinante contra la hepatitis B (véanse antes en este capítulo las dosis), la primera de las cuales se administrará dentro de las primeras 12 h de vida. En las personas que hayan sufrido una inoculación percutánea directa o una exposición transmucosa a sangre o líquidos corporales positivos para HBsAg (p. ej., *pinchazos accidentales con aguja*, otras inoculaciones a través de una mucosa o ingestión), se administrará lo antes posible una dosis única intramuscular de 0.06 ml/kg de HBIG, seguida de un tratamiento completo de vacunación contra la hepatitis B que se iniciará antes de que transcurra una semana. En las personas que hayan sufrido una exposición por *contacto sexual* con un enfermo con hepatitis B aguda, debe administrarse una dosis única por vía intramuscular de 0.06 ml/kg de HBIG antes de que hayan pasado 14 días desde la exposición, seguida de un tratamiento completo de vacunación. Si se recomienda aplicar HBIG y vacuna contra la hepatitis B pueden administrarse simultáneamente pero en lugares separados.

No se sabe cuánto dura exactamente la protección de la vacuna contra la hepatitis B; sin embargo, alrededor de 80 o 90% de los sujetos inmunocompetentes que han sido vacunados conservan tasas protectoras de anti-HBs durante al menos cinco años y de 60 a 80% durante 10 años. Despues, incluso si deja de detectarse el anti-HBs, persiste la protección contra la hepatitis B clínicamente manifiesta, contra la antigenemia de superficie de la hepatitis B y contra la infeccción crónica por el HBV. En la actualidad no se recomienda administrar de forma sistemática dosis de *refuerzo*, salvo en las personas immunodeprimidas en las que no se detecte anti-HBs o en las personas inmunocompetentes que sigan expuestas a posibles inoculaciones con material HBsAg-positivo tras la desaparición de anti-HBs. En concreto, en el caso de los pacientes en hemodiálisis se recomienda la determinación anual de anti-HBs tras la vacunación; se aconseja administrar dosis de recuerdo cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo de 10 mUI/ml. Como ya se dijo, para personas expuestas al riesgo de presentar hepatitis A y B, se cuenta con una vacuna combinada que contiene 720 U de enzimoinmunoensayo ligado a enzima de HAV inactivada y 20 pg de HBsAg obtenido por bioingeniería (se aplica en los meses cero, uno y seis).

**Hepatitis D.** La infección por hepatitis D puede prevenirse vacunando contra la hepatitis B a las personas predisponentes. No hay un solo producto disponible para realizar inmunoprofilaxis de la sobreinfección por el HDV en los portadores de HBsAg; en estos casos se recomienda evitar las exposiciones percutáneas y excluir los contactos íntimos con personas que padeczan la infección por el virus de hepatitis D.

**Hepatitis C.** Se ha comprobado que la Ig no previene eficazmente la hepatitis C y ya no se recomienda su uso en la profilaxis poexposición en casos de exposición perinatal, por pinchazo o por vía sexual. Aunque se ha obtenido un prototipo de vacuna que induce anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del HCV, actualmente en la práctica no se debe utilizar ninguna vacunación contra la hepatitis C. La heterogeneidad marcada por el genotipo y las cuasiespecies, así como la celeridad con que este virus evade los anticuerpos neutralizantes a consecuencia de la rapidez de sus mutaciones, hacen que este virus constituya un objetivo difícil para conseguir la inmunoprofilaxis con una vacuna. Se ha logrado prevenir la hepatitis C postransfusional por medio de una serie de medidas aplicadas a lo largo del tiempo: exclusión de los donantes retribuidos y utilización del suministro proporcionado por donantes voluntarios; estudio sistemático de la sangre donada con marcadores sustitutos, como la ALT (que ya no se recomienda) y el anti-HBc, que son marcadores que identifican un segmento de la población de donantes con un riesgo elevado de sufrir infecciones de transmisión sanguínea; exclusión de donantes pertenecientes a grupos de alto riesgo de SIDA y aplicación de pruebas de cribado de anti-VIH y análisis progresivamente más sensibles para detectar infecciones por virus de hepatitis C.

En ausencia de inmunización activa o pasiva, la prevención de la hepatitis C se basa en cambios de conducta y toma de precauciones para limitar la exposición a personas infectadas. Las recomendaciones emitidas para identificar a los pacientes con hepatitis clínicamente asintomática como candidatos a recibir tratamiento médico tiene como beneficio secundario el permitir identificar a las personas cuyos contactos podrían estar en riesgo de infectarse. Se ha recomendado un programa para identificar a las personas que fueron transfundidas antes de 1992 con sangre de donantes en los que posteriormente se detectó hepatitis C. Además, se aconseja realizar una determinación de anti-HCV en cualquier persona que recibiera una transfusión de sangre o fuera sometida a un trasplante de órgano antes de la introducción de las pruebas de cribado de segunda generación en 1992, en las personas adictas a drogas parenterales, en los pacientes en hemodiálisis crónica, en quienes presentan trastornos de la coagulación tratados antes de 1987 con factores de coagulación obtenidos de múltiples donantes, en las personas con valores elevados de aminotransferasas, en los profesionales sanitarios expuestos a sangre o agujas contaminadas HCV-positivas y en los niños nacidos de madres HCV-positivas.

En el caso de las parejas sexuales monógamas y estables, la transmisión sexual de la hepatitis C es poco probable y no se recomienda emplear métodos preventivos de barrera. En las personas con múltiples parejas sexuales o con enfermedades de transmisión sexual, el riesgo de adquirir la hepatitis C es mayor, por lo que se recomienda el empleo de métodos de barrera (preservativos de látex). Una persona con hepatitis C no debe compartir con sus parejas sexuales y los miembros de su familia instrumentos como navajas de afeitar, cepillos de dientes y cortauñas. No se recomiendan precauciones especiales en el caso de los niños nacidos de madres con hepatitis C y no es necesario restringir la lactancia materna.

**Hepatitis E.** No se ha dilucidado si la Ig evita la hepatitis E. Se ha elaborado una vacuna por bioingeniería y está en fase de evaluación en seres humanos.

## LECTURAS ADICIONALES

- BLUM HE, MARCELLIN P: EASI. Consensus Conference on Hepatitis B. I Hepatol 39(Suppl 1): 1, 2003
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR50(RR-11):1,2001
- : General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 51(RR-2):1, 2002
- CHEN CJ et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 295:65, 2006
- CHU C-J et al: Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 122:1756, 2002
- CONSENSUS STATEMENT: EASI. International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 30:956, 1999
- DIENSTAG JL, MCHUTCHISON JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:231, 2006
- FERRARI C et al: Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1): S36, 2003
- GISH RG, LOCARNINI SA: Chronic hepatitis B: Current testing strategies. Clin Gastroenterol Hepatol 4:666, 2006
- HADZIYANNIS SJ, VASSILOPOULOS D: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 34:617, 2001
- JAECKEL E et al: Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 345:1452, 2001
- LAUER GM, WALKER BD: Medical progress: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 345:41, 2001
- LOK ASF, MCMAHON BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 34:1225, 2001
- MARGOLIS HS et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Atlanta/London, International Medical Press, 2002
- PAWLOTSKY J-M: Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 122:1554, 2002
- REHERMANN B: Immune response in hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis 23:21,2003
- SCHREIBER GB et al: The risk of transfusion-transmitted viral infection. N Engl J Med 334:1685, 1996

## 299

# Hepatitis por sustancias tóxicas y medicamentos

Jules L. Dienstag

La inhalación, ingestión o administración parenteral de muchos fármacos y productos químicos pueden causar lesión hepática. Algunos de estos productos son sustancias tóxicas industriales (p. ej., tetracloruro de carbono, tricloroetileno y fósforo amarillo), octapéptidos termoestables bicíclicos tóxicos de determinadas especies de *Amonita* y *Galerina* (envenenamiento por setas hepatotóxicas) y lo que es más frecuente, medicamentos utilizados para tratar algunas enfermedades. Es fundamental interrogar con detalle a todo paciente con ictericia o alteraciones de la bioquímica hepática sobre el posible contacto con productos químicos en el trabajo o en casa, sobre el uso de medicamentos con o sin receta médica y de remedios herbales o medicina alternativa. Los productos hepatotóxicos dañan al hepatocito de manera directa, por ejemplo, a través de un radical libre o un producto intermedio del metabolismo que causa peroxidación de los lípidos de la membrana y lesionan a la célula. Otra posibilidad es que el fármaco o alguno de sus metabolitos distorsionan la membrana celular u otras moléculas de la célula, bloquean vías bioquímicas o alteran la integridad celular. La interrupción de las bombas de los canalículos biliares permite la acumulación de ácidos biliares endógenos, que lesionan al hígado. Estas lesiones, a su vez, producen necrosis de los hepatocitos; lesionan a los conductos biliares, provocando colestasis o bloquean las vías en las que se desplazan los lípidos, inhiben la síntesis de proteínas o alteran la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, causando acumulación de triglicéridos (lo que se traduce desde el punto de vista histológico en esteatosis microvesicular). En algunos casos, el fármaco sensibiliza a los hepatocitos lábiles a ciertas citocinas tóxicas y las diferencias entre receptores sensibles e insensibles al medicamento se pueden atribuir a polimorfismos en la elaboración de citocinas protectoras que compiten, como se sugirió en el caso de los efectos hepatotóxicos del paracetamol (véase más adelante en este capítulo). Se ha postulado que la lesión hepática gobernada por factores inmunitarios representa otro mecanismo de los efectos tóxicos medicamentosos (véase más adelante en este capítulo). Además, se ha demostrado que la activación de los transportadores nucleares, como el receptor de androstano constitutivo (*constitutive androstane receptor*, CAR), participa en la inducción de los efectos hepatotóxicos de los fármacos. En términos generales se han identificado dos grandes tipos de hepatotoxicidad química: 1) tóxica directa y 2) idiosincrásica.

La mayor parte de los fármacos, que son insolubles en agua, sufren una serie de pasos de transformación metabólica que culminan en una forma hidrosoluble adecuada para su eliminación renal o biliar. Este proceso comienza con la oxidación o la mediación, regulada inicialmente por las oxigenasas de función mixta del citocromo P450 (reacción de fase I), seguida de la glucuro-

nización o sulfatación (reacción de fase II) o la inactivación por el glutatión. La mayor parte de la hepatotoxicidad producida por fármacos es regulada por un metabolito tóxico de la fase I, aunque también puede contribuir la disminución de glutatión, lo que impide la inactivación de compuestos nocivos por la S-transferasa de glutatión.

Según se muestra en el cuadro 299-1, la hepatitis por toxicidad directa se manifiesta de manera predecible en los individuos expuestos a la sustancia tóxica y depende de la dosis. El periodo de latencia entre la exposición a la sustancia tóxica y la lesión hepática suele ser corto (a menudo unas cuantas horas), aunque las manifestaciones clínicas tardan a veces hasta 24 o 48 h. Los productos que causan hepatitis tóxicas suelen ser venenos o son transformados en el hígado en metabolitos tóxicos. Las sustancias hepatotóxicas directas originan alteraciones morfológicas que son relativamente características y reproducibles para cada uno. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno generalmente originan una necrosis zonal centrolobulillar, mientras que la lesión típica de la intoxicación por fósforo amarillo es periportal. Los octapéptidos hepatotóxicos de *Amonita phalloides* suelen producir necrosis hepática masiva. La dosis letal de esta toxina es de 10 mg, aproximadamente la cantidad contenida en el sombrerillo de una sola seta. La tetraciclina, administrada en dosis superiores a 1.5 g/día por vía intravenosa, origina cúmulos microvesiculares de grasa en el hígado. La alteración hepática, que a menudo sólo es una parte de la toxicosis producida por las sustancias hepatotóxicas directas, puede no detectarse sino hasta que aparece la ictericia.

De las reacciones idiosincrásicas por medicamentos, la hepatitis suele ser poco frecuente (uno en 10<sup>4</sup> a 10<sup>5</sup> pacientes) e impredecible, la respuesta no tiene relación con la dosis y puede suceder en cualquier momento durante la exposición o al poco tiempo después de ella. Además de la dificultad de predecir o identificar la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos, está la aparición de incrementos leves y transitorios no progresivos de aminotransferasas séricas, que muestran resolución si se continúa el uso del fármaco. Esta "adaptación", que sucede por un mecanismo desconocido, se observa en fármacos como isoniazida, valproato, fenilhidantoína e inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima A (HMG-CoA) (estatinas). En cerca de 25% de los pacientes con reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas a medicamentos se producen manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad, como erupción cutánea, fiebre, leucocitosis y eosinofilia; este hecho, junto con la imposibilidad de predecir la hepatotoxicidad idiosincrásica de los medicamentos, refuerza la hipótesis de que este tipo de reacciones inducidas por fármacos son reguladas inmunitariamente. Sin embargo, datos más recientes sugieren que, en la mayor parte de los casos, incluso las reacciones idiosincrásicas se deben a hepatotoxicidad directa, en este caso de los metabolitos de los medicamentos y no del compuesto original. Los prototipos de las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas, la hepatitis por halotano y la hepatitis por isoniazida, que con cierta frecuencia se acompañan de manifestaciones de hipersensibilidad, se consideran actualmente reguladas por metabolitos tóxicos que lesionan de manera directa los hepatocitos. En la actualidad, se considera que gran parte de las reacciones idiosincrásicas se deben a diferencias en la reactividad

**CUADRO 299-1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LOS SÍNDROMES DE GILBERT Y DE CRIGLER-NAJJAR**

Características	Modelos de efecto tóxico directo <sup>a</sup>		Modelos de reacción idiosincrásica <sup>a</sup>			Otros <sup>a</sup> (Anticonceptivos orales)
	(Tetracloruro de carbono)	(Paracetamol)	(Halotano)	(Isoniazida)	(Clorpromazina)	
Toxicidad predecible y dependiente de la dosis	+	+	0	0	0	+
Periodo de latencia	Corto	Corto	Variable	Variable	Variable	Variable
Artralgias, fiebre, erupción cutánea, eosinofilia	0	0	+ 0	+ 0	+ 0	0
Morfología hepática	Necrosis, infiltración grasa	Necrosis centrolobulillar	Similar a hepatitis vírica	Similar a hepatitis vírica	Colestasis con inflamación portal	Colestasis sin inflamación portal, lesiones vasculares

<sup>a</sup> Los fármacos enumerados son ejemplos típicos.

metabólica a sustancias específicas; la susceptibilidad del hospedador es mediada por la cinética de la generación de metabolitos tóxicos, que difiere entre los individuos, probablemente mediada por polimorfismos genéticos en las vías que metabolizan fármacos. Sin embargo, a veces es difícil pasar por alto la existencia de manifestaciones clínicas de una reacción alérgica (eosino-filia hística intensa, autoanticuerpos, etc.). Se han descrito modelos *in vitro* de citotoxicidad linfocítica contra hepatocitos de conejo alterados por medio de incubación con el medicamento potencialmente lesivo. Además, diversos casos de hepatotoxicidad mediada por fármacos se asocian con la aparición de autoanticuerpos, incluido un tipo de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales, los anti-LKM2, dirigidos contra una enzima del citocromo P450. De modo similar, en algunos casos se ha demostrado que un medicamento o su metabolito se unen a un componente celular del individuo afectado para formar un hapteno; se considera que la respuesta inmunitaria contra este "neoantígeno" interviene en la patogenia de la lesión hepática. Por tanto, algunos expertos subdividen la hepatotoxicosis idiosincrásica por medicamentos en dos tipos: por hipersensibilidad (alérgica) y "metabólica". No obstante, salvo algunas excepciones, es difícil admitir que en la mayor parte de los casos idiosincrásicos de lesión hepática inducida por medicamentos exista una auténtica alergia a fármacos.

Las reacciones idiosincrásicas originan un espectro morfológico más variable que las debidas a tóxicos directos; con frecuencia un mismo medicamento es capaz de originar diferentes lesiones, aunque algunas predominan. Dependiendo del producto implicado, la hepatitis idiosincrásica puede consistir en un cuadro clínico y morfológico indistinguible de la hepatitis vírica (p. ej., halotano) o simular una obstrucción extrahepática de las vías biliares con datos morfológicos propios de colestasis. La colestasis inducida por fármacos oscila entre los siguientes tipos, ordenados por gravedad creciente: 1) colestasis en banda con lesión hepatocelular limitada (p. ej., los estrógenos andrógenos 17,α-sustituidos); 2) colestasis inflamatoria (p. ej., fenotiazinas amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina, eritromicina estolato); 3) colangitis esclerosante (p. ej., después de la infusión intrahepática del quimioterapéutico fluxoridina para el tratamiento de las metástasis hepáticas del carcinoma primitivo de colon), y 4) desaparición de los conductos biliares, colestasis "ductopénica", similar a la que se observa en el rechazo crónico después del trasplante hepático (p. ej., carbamazepina, clorpromazina, antidepresivos tricíclicos). La colestasis puede surgir al unirse los fármacos a transportadores de membrana de los conductillos, al acumularse ácidos biliares tóxicos como consecuencia de la ineficacia de la bomba canalicular o provenir de defectos genéticos en las proteínas de los transportadores canaliculares. También se pueden encontrar alteraciones morfológicas a manera de necrosis hepática confluyente (p. ej., metildopa) o, más raramente, granulomas hepáticos (p. ej., sulfamidas). Hay sustancias que provocan esteatosis macrovesicular o microvesicular o esteatohepatitis, que en algunos casos se asocia con disfunción mitocondrial y peroxidación de lípidos. La hepatotoxicosis grave asociada a la esteatohepatitis, muy probablemente producida por toxicosis mitocondrial, se está identificando con frecuencia creciente entre los pacientes que reciben tratamiento antirretrovírico con inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., zidovudina, didanosina) o inhibidores de proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir) para la infección por el VIH (cap. 182). En términos generales es reversible la hepatotoxicidad mitocondrial de estos antirretrovíricos, pero la hepatotoxicidad no reversible e impresionante acompañada de lesión mitocondrial (inhibición de la polimerasa gamma de DNA) fue la causa de insuficiencia hepática aguda detectada en los primeros estudios de fialuridina en seres humanos, un análogo pirimidínico fluorado con potente actividad contra el virus de la hepatitis B. Otro "punto" en que puede surgir la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos son las células del revestimiento sinusoidal; si son lesionadas, como después de usar dosis altas de quimioterapéuticos (como la ciclofosfamida, el melfalán y el busulfán) administradas antes del trasplante de médula ósea, puede surgir enfermedad venooclusiva.

No todas las reacciones adversas a medicamentos pueden clasificarse como tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales que combinan estrógenos y progestágenos en ocasiones alteran los análisis hepáticos y ocasionalmente producen ictericia. Sin embargo, no causan necrosis ni infiltración grasa, suelen faltar las manifestaciones de hipersensibilidad y la vulnerabilidad a la colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada genéticamente. Esta colestasis inducida por estrógenos es más común en mujeres con colestasis gravídica, trastorno vinculado con defectos genéticos en las proteínas del transportador canicular vinculado con resistencia a múltiples fármacos. Se han identificado otros casos de hepatotoxicidad por fármacos determinada genéticamente. Por ejemplo, alrededor de 10% de la población tiene un rasgo autosómico recesivo asociado con la ausencia de la enzima 2D6 en el citocromo P450 y presenta un trastorno de la actividad de la enzima debrisoquina-4-hidroxilasa. Como consecuencia

de ello, no pueden metabolizar ciertos compuestos como la desipramina, el propranolol y la quinidina, por lo que tienen mayor riesgo de sufrir hepatotoxicosis por estos compuestos.

Algunas formas de hepatotoxicosis medicamentosa son tan raras, es decir, surgen en menos de un caso por 10 000 receptores, que no se manifiestan en estudios clínicos que abarcan sólo algunos miles de receptores y se realizan para lograr el registro de un medicamento. Un ejemplo de hepatotoxicosis medicamentosa idiosincrásica rara pero grave surgió después de la aprobación y el uso generalizado de la troglitazona (un agonista de receptores activador gamma y proliferador peroxisómico), que fue la primera sustancia sensibilizadora a insulina de la familia de la tiazolidinediona en comercializarse. Esta situación de hepatotoxicidad medicamentosa se identificó sólo después que se introdujo en el mercado al fármaco, lo cual destaca la importancia de la vigilancia después de la comercialización, para identificar fármacos tóxicos y tener la opción de retirarlos del mercado. Por fortuna, esta hepatotoxicidad no es característica de las sustancias sensibilizantes a la insulina de segunda generación derivadas de la tiazolidinediona, rosiglitazona y pioglitazona. En estudios clínicos, la secuencia de elevaciones en la aminotransferasa en pacientes tratados con estos medicamentos no fue diferente de la observada en receptores de placebo y los informes aislados de lesión hepática en los pacientes que reciben el medicamento son muy raros.

Debido a que el diagnóstico de hepatitis inducida por medicamentos suele ser de presunción y ya que hay otros muchos trastornos que inducen un cuadro clínico y anatómopatológico similar, puede ser difícil establecer con seguridad la relación causal entre el uso de un medicamento y la aparición subsiguiente de lesión hepática. Esta relación es más convincente en el caso de las hepatotoxinas directas, que con gran frecuencia originan una alteración hepática después de un periodo de latencia breve. En algunas ocasiones pueden reproducirse las reacciones idiosincrásicas administrando de nuevo el medicamento tras un periodo asintomático y comprobando la recurrencia de los síntomas y los signos, así como las alteraciones morfológicas y bioquímicas. Sin embargo, esta medida es éticamente inviable por las reacciones graves potenciales.

En términos generales, la hepatotoxicosis medicamentosa no es más frecuente en personas con hepatopatía crónica subyacente. Las excepciones notificadas son los casos de ácido acetilsalicílico, metotrexato, isoniazida (sólo en algunos casos) y antirretrovíricos contra la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

## II HEPATOPATÍA TÓXICA Y POR MEDICAMENTOS

El tratamiento en gran parte es de apoyo, excepto en la hepatotoxicidad por paracetamol (véase más adelante en este capítulo). El trasplante hepático salva la vida de pacientes con hepatitis fulminante consecutiva a hepatotoxicidad medicamentosa (cap. 304). Ante las primeras manifestaciones de una reacción adversa se debe interrumpir la administración del medicamento sospechoso. En el caso de sustancias hepatotóxicas directas, la afección hepática no debe hacer que se pase por alto la función del riñón o la de otros órganos, que también pueden poner en riesgo la vida. Nunca se ha demostrado la eficacia de los glucocorticoides para combatir la hepatotoxicosis medicamentosa con signos alérgicos; de la silibinina en casos de intoxicación hepatotóxica por setas y del ácido ursodesoxicólico para tratar la hepatotoxicosis por fármacos colestásicos y por ello no se les recomienda.

En el cuadro 299-2 se enumeran varios tipos de productos químicos junto con ejemplos del tipo de lesión hepática que producen. Algunos medicamentos provocan lesiones hepáticas tanto agudas como crónicas. Así, oxifenisatina, metildopa e isoniazida se han relacionado con hepatitis crónica moderada o grave y el halotano y metotrexato con algunos casos de cirrosis. Después del tratamiento con clorpromazina, metiltestosterona, tolbutamida y otros fármacos, se ha descrito un síndrome similar a la cirrosis biliar primaria. Las alteraciones de la estructura hepática producidas por la vitamina A, la intoxicación por arsénico, la exposición industrial a cloruro de vinilo o la administración de dióxido de torio pueden causar hipertensión portal en ausencia de cirrosis. Estos tres últimos productos se han relacionado también con el angiosarcoma hepático. Los anticonceptivos orales se han visto implicados en la aparición de adenomas hepáticos y en raras ocasiones, de carcinoma hepatocelular y obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Se ha observado otra lesión poco frecuente, la púrpura hepática (quistes de contenido hemático dentro del hígado), en algunos pacientes tratados con esteroides anabólicos. La existencia de estas alteraciones en el hígado amplía el espectro de las lesiones hepáticas inducidas por productos químicos y refuerza la necesidad de realizar una anamnesis exhaustiva de la toma de medicamentos en todos los pacientes con disfunción hepática.

**CUADRO 299-2 PRINCIPALES ALTERACIONES EN LA MORFOLOGÍA HEPÁTICA QUE PRODUCEN ALGUNOS MEDICAMENTOS DE USO COMÚN Y SUSTANCIAS QUÍMICAS<sup>a</sup>**

Principal cambio morfológico	Clase de fármaco	Ejemplo
Colestasis	Esferoides anabólico	Metiltestosterona
	Antibiótico	Estolato de eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina
	Anticonvulsivo	Carbamazina
	Antidepresor	Duloxetina, mirtazapina, antidepresivos tricíclicos
	Antiinflamatorio	Sulindac
	Antiplaquetario	Clopidogrel
	Antihipertensivo	Irbesartán
	Antitiroideo	Metimazol
	Bloqueador de los canales del calcio	Nifedipina, verapamilo
	Inmunosupresor	Ciclosporina
	Lipidorreductor	Ezetimibe
	Oncoterapéutico	Esteroides anabólicos, busulfán, tamoxifen, irinotecán
	Anticonceptivo oral	Noretinodrel con mestranol
	Hipoglucemiente oral	Clorpropamida
	Tranquilizante	Clorpromazina <sup>b</sup>
	Antiarritmico	Amiodarona
	Antibiótico	Tetraciclina (dosis elevada, intravenosa)
Esteatosis hepática	Anticonvulsivo	Ácido valproico
	Antivírico	Didesoxinucleósidos (p. ej., zidovudina), inhibidores de proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir)
	Oncoterapéutico	Asparaginasa, metotrexato
	Anestésico	Halotano <sup>c</sup>
	Antiandrógeno	Flutamida
	Antibiótico	Isoniazida, <sup>d</sup> rifampidna, nitrofurantoína, telitromicina, minociclina, pirazinamida, trovafloxacina <sup>e</sup>
	Anticonvulsivo	Difenilhidantoína, carbamazina
	Antidepresivo	Iproniazida, amitriptilina, imipramina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodona <sup>f</sup>
	Antimicótico	Cetoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antihipertensivo	Metildopa, <sup>g</sup> Captopril, enalapril, lisinopril, losartán
Hepatitis	Antiinflamatorio	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, sulindaco, bonfenaco
	Antipsicótico	Risperidona
	Antivírico	Zidovudina, didanosina, estavudina, nevirapina, ritonavir, indinavir
	Bloqueador de los canales del calcio	Nifedipina, verapamilo, diltiazem
	Inhibidor de la colinesterasa	Tacixina
	Diurético	Clorotiazida
	Laxante	Oxifenisalina <sup>h</sup>
	Inhibidor de la recaptura de noradrenalina	Atomoxetina
	Hipoglucemiente oral	Troglitazona, acarbosa
	Antibiótico	Amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxzol
Hepatitis/colestasis mixta	Antimicótico	Terbinafina
	Inmunosupresor	Azatioprina
	Lipidorreductores	Ácido nicotínico, lovastatina, ezetimida
	Analgésicos	Paracetamol
	Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono
	Metales	Fósforo amarillo
	Hongos	Amanita phalloides
	Solventes	Dimetilformamida
	Antiarritmicos	Quinidina, diltiazem
	Antibióticos	Sulfonamidas
Tóxico (necrosis)	Anticonvulsivos	Carbamazina
	Antiinflamatorios	Fenilbutazona
	Inhibidor de la xantina oxidasa	Alopurinol
Granulomas		

<sup>a</sup> Algunos fármacos producen más de un tipo de lesión hepática y aparecen bajo más de una categoría.

<sup>b</sup> Raras veces se asocia a lesión semejante a la cirrosis biliar primaria.

<sup>c</sup> En ocasiones se relaciona con hepatitis crónica o necrosis hepática conectora o cirrosis.

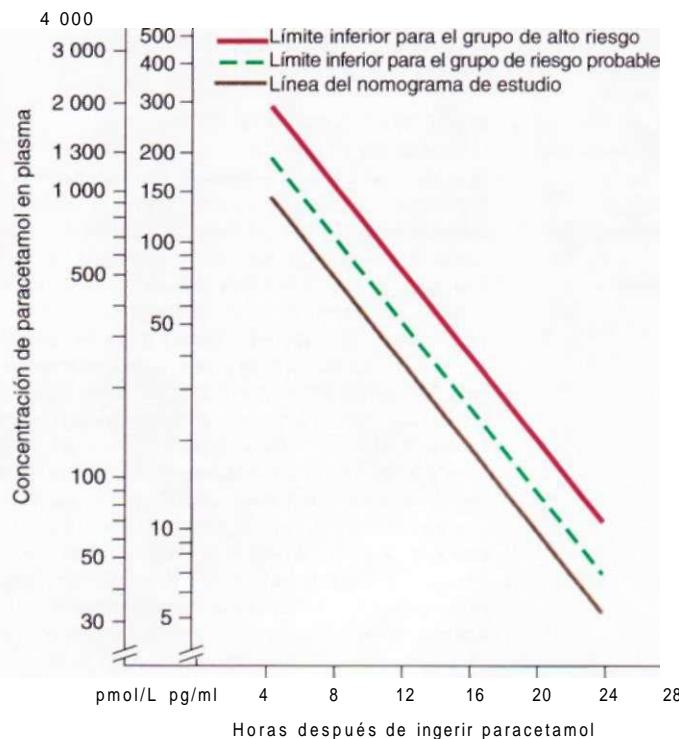
<sup>d</sup> Ya no se utiliza debido a que produce hepatotoxicidad grave.

A continuación se describen los tipos de reacciones adversas hepáticas causadas por algunos medicamentos.

#### HEPATOTOXICOSIS POR PARACETAMOL (FÁRMACO TÓXICO DIRECTO)

El paracetamol produce necrosis hepática centrolobular grave cuando se ingieren grandes cantidades en intentos de suicidio o de manera accidental por los niños; en Estados Unidos y en Inglaterra, la hepatotoxicidad por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática aguda. Una sola dosis de 10 a 15 g, en ocasiones menos, produce datos clínicos de lesión hepática. Para que se produzca un trastorno letal y fulminante se requieren 25 g o más, aunque no necesariamente. La concentración sanguínea de paracetamol está relacionada con la intensidad del daño hepático (una concentración superior a 300 pg/ml a las 4 h de la ingestión anuncia lesión grave, mientras que una concentración por debajo de 150 pg/ml indica que la probabilidad de que se produzca lesión hepática es muy baja). En 4 a 12 h después de la ingestión, aparecen manifestaciones como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y choque. Transcurridas 24 a 48 h, cuando estos síntomas iniciales están desapareciendo, se hace evidente el daño hepático. Las anomalías máximas y la insuficiencia hepática pueden manifestarse hasta cuatro a seis días después de la ingestión y no son raras las concentraciones de aminotransferasa cercanas a 10 000 U, es decir, concentraciones que sobrepasan con mucho a las observadas en pacientes con hepatitis vírica. Puede haber insuficiencia renal y lesión miocárdica.

El paracetamol se metaboliza principalmente por una reacción de fase II a metabolitos sulfato y glucurónido inocuos; sin embargo, una pequeña proporción se metaboliza en una reacción de fase I a un metabolito hepatotóxico formado a partir del compuesto inicial por CYP2E1 del citocromo P450. Este metabolito, la N-acetyl-benzoquinona-imida (NAPQI), se neutraliza cuando se une al glutatión "hepatoprotector" para convertirse en el inocuo e hidrosoluble ácido mercaptúrico, que se elimina por la orina. Cuando se forman cantidades excesivas de NAPQI o cuando las concentraciones de glutatión son bajas, se agotan estas últimas y permiten la unión covalente a las macromoléculas del hepatocito nucleofílico que forman aductos de paracetamol y proteína. Estos aductos, que pueden determinarse en suero por medio de cromatografía líquida de gran sensibilidad y ofrecen perspectivas favorables como marcadores diagnósticos de la hepatotoxicidad por paracetamol. La fijación de paracetamol a las macromoléculas del hepatocito se considera que ocasionan necrosis hepatocítica; se desconocen la secuencia y el mecanismo precisos. La lesión hepática es agravada por la administración previa de alcohol, fenobarbital, isoniazida u otros fármacos; por trastornos que estimulan el sistema de la oxidasa de función mixta o por trastornos como la consunción que reduce las concentraciones hepáticas de glutatión. Se ha demostrado que el receptor xenobiótico (ambiental, sustancia exógena) CAR en un modelo de ratón con hepatotoxicidad al paracetamol, produce enzimas que metabolizan paracetamol y de esta manera, regula y aumenta la hepatotoxicidad. La cimetidina, que inhibe las enzimas del sistema P450, reduce la generación del metabolito tóxico. El alcohol induce a la enzima CYP2E1 del citocromo P450; en consecuencia, las mayores concentraciones del metabolito tóxico NAPQI se producen en alcohólicos crónicos tras la ingestión de paracetamol. Además, el alcohol suprime la producción hepática de glutatión. Por tanto, en alcohólicos crónicos, la dosis tóxica de paracetamol puede ser de un mínimo de 2 g y habrá que advertirles a los pacientes alcohólicos es-



**FIGURA 299-1.** Nomograma para definir el riesgo de toxicidad del paracetamol en hígado, según la concentración inicial plasmática de este fármaco. (Con permiso de BH Rumack, H Matthew, Pediatrics 55:871, 1975.)

pecíficamente sobre los riesgos incluso de dosis estándar de este medicamento. Estos "percances terapéuticos" también se presentan en ocasiones en pacientes con enfermedades febres graves o síndromes dolorosos; en estas circunstancias, varios días de anorexia y casi ayuno aunados a la administración regular de paracetamol de potencia adicional dan lugar a una combinación de agotamiento de glutatión y concentraciones relativamente elevadas de NAPQI sin que haya un antecedente de sobredosis de paracetamol. En tiempos recientes se identificaron elevaciones de la aminotransferasa en 31 a 44% de sujetos normales tratados durante 14 días con la dosis máxima recomendada de paracetamol, 4 g/día (administradas solas o como parte de una combinación de paracetamol/opiáceos). Resulta irónico que en los pacientes con hepatopatía no alcohólica, el paracetamol administrado en las dosis recomendadas sea el analgésico/antipirético más seguro.

### El SOBREDOSIS DE PARACETAMOL

El tratamiento de la sobredosis de paracetamol consiste en lavado gástrico, medidas de sostén y administración oral de carbón activado o de colestiramina para impedir la absorción del medicamento residual. Ninguna de estas medidas parece eficaz si se emprenden más de 30 min después de la ingestión del paracetamol; si se aplican, el lavado gástrico debe realizarse antes de la administración oral de los productos citados. A partir de un nomograma (fiable en todo servicio de urgencias) (fig. 299-1) de los valores de paracetamol en plasma, en función de las horas transcurridas desde la ingestión es posible deducir si la hepatotoxicidad es posible, probable o de alto riesgo. En los pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de paracetamol ( $>200$  pg/ml a las 4 h o  $>100$  pg/ml a las 8 h después de la ingestión), la administración de compuestos con grupos sulfhidrilo (p. ej., cisteamina, cisteína o A'-acetilcisteína) parece reducir la intensidad de la necrosis hepática. Estos productos proporcionan una reserva de grupos sulfhidrilo que se unen a los metabolitos tóxicos o estimulan la síntesis y la recuperación del glutatión hepático. El tratamiento debe iniciarse antes de transcurridas 8 h desde la ingestión, pero puede ser eficaz incluso si se administra al cabo de 24 o 36 h de la sobredosis. La administración más tardía de compuestos sulfídricos es de dudosa eficacia. El empleo sistemático de A'-acetilcisteína ha reducido en grado sustancial la frecuencia de la hepatotoxicidad letal por paracetamol. Si se administra por vía oral, la A'-acetilcisteína se diluye como solución al 5%. Se debe dar una dosis inicial de 140 mg/kg, seguida de otra de 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de 15 a 20 dosis. Siempre que se sospeche que un paciente puede tener hepatotoxicosis por paracetamol, se debe buscar ayuda en el centro de toxicología local. El tratamiento debe interrumpirse cuando la concentración plasmática de paracetamol indica que el riesgo de lesión hepática es bajo. Si surgen signos de insuficiencia hepática (como ictericia progresiva, coagulopatía o confusión) a pesar de administrar

A'-acetilcisteína para contrarrestar los efectos tóxicos del paracetamol, quizás la única opción será el trasplante hepático. Datos preliminares sugieren que las concentraciones iniciales de lactato en sangre arterial en los pacientes con insuficiencia hepática aguda permitirán diferenciar a quienes tienen mayor probabilidad de requerir un trasplante de hígado (valores de lactato  $>3.5$  mmol/L) de aquéllos que es probable que sobrevivan sin necesitarlo.

Los que sobreviven a una sobredosis aguda de paracetamol no muestran indicios de secuelas hepáticas. En un pequeño número de pacientes, la administración prolongada o repetida de paracetamol en dosis terapéuticas causa hepatitis crónica y cirrosis.

### EFEKTOS TÓXICOS DEL HALOTANO EN HÍGADO (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Los efectos tóxicos de este anestésico, aunque ahora son muy raros, constituyeron uno de los ejemplos mejor estudiados y prototípicos de las reacciones tóxicas idiosincrásicas a medicamentos. La administración de halotano, un hidrocarburo anestésico fluorado no explosivo de estructura similar al cloroformo, puede originar necrosis hepática grave en una pequeña proporción de sujetos, muchos de los cuales ya habían estado expuestos a este producto. La imposibilidad de inducir lesiones hepáticas similares en animales, la rareza de la afección hepática en los seres humanos y la aparición tardía de la lesión hepática sugieren que el halotano no es un gas tóxico hepático directo, sino un producto sensibilizante. Sin embargo, las manifestaciones de hipersensibilidad sólo se dan en menos de 25% de los casos. Se ha sugerido la existencia de una predisposición genética que origina reactividad metabólica idiosincrásica y éste parece el mecanismo más verosímil de la hepatotoxicidad por halotano. Los adultos (más que los niños), las personas obesas y las mujeres parecen estar particularmente predisponentes. Durante la semana que sigue a la administración de halotano pueden aparecer fiebre, leucocitosis moderada y eosinofilia. La ictericia suele detectarse al cabo de siete a 10 días después, pero puede aparecer antes en pacientes ya expuestos con anterioridad. La aparición de la ictericia va precedida de náusea y vómito. La hepatomegalia suele ser ligera, pero es frecuente que el hígado sea doloroso a la palpación. Las concentraciones de las aminotransferasas séricas están elevadas. Las alteraciones anatomo-patológicas detectadas en la necropsia no difieren de la necrosis masiva del hígado secundaria a hepatitis vírica. La tasa de mortalidad de la hepatitis por halotano se desconoce, pero en los casos con afección grave del hígado oscila entre 20 y 40%. Los pacientes que presentan fiebre elevada de origen no identificado, especialmente si es de aparición tardía o ictericia después de recibir halotano, no deben volver a utilizar este producto. Ya que se han comunicado reacciones cruzadas entre el halotano y el metoxifluorano, este último tampoco debe utilizarse después de las reacciones por halotano. Los hidrocarburos anestésicos halogenados de última generación, que han sustituido al halotano, salvo en contadas excepciones (p. ej., ciertos tipos de cirugía torácica) se asocian con un riesgo menor de hepatotoxicidad.

### HEPATOTOXICOSIS POR METILDOPA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

Alrededor de 5% de los pacientes tratados con este antihipertensivo presentan alteraciones hepáticas leves. Es habitual que estas alteraciones triviales desaparezcan a pesar de seguir administrando el fármaco. En menos de 1% de los pacientes y de una a 20 semanas después de iniciado el tratamiento, se observa una forma aguda de alteración hepática que se parece a una hepatitis vírica crónica o en raras ocasiones, a una reacción colestásica; en la mitad de los casos, el intervalo es de menos de cuatro semanas. En los días que preceden a la ictericia puede haber fiebre, anorexia y malestar general. Es raro que haya erupción cutánea, linfadenopatías, artralgias y eosinofilia. Pocas veces se detectan marcadores serológicos de autoinmunidad y menos de 5% de los pacientes presentan anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. Alrededor de 15% de los enfermos con hepatotoxicidad por metildopa presentan rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos propios de una hepatitis crónica moderada o grave, con o sin necrosis en puentes y cirrosis macronodular. Al suspender el medicamento, el trastorno suele remitir. En la actualidad se usa poco la metildopa, pero se han definido con toda exactitud sus efectos tóxicos en el hígado. Algunos antihipertensivos de uso difundido, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) como el captopril y el enalapril se han considerado la causa de efectos tóxicos en el hígado (predominantemente colestasis y hepatitis colestásica, pero también lesión hepatocelular). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, como el losartán, probablemente no tengan efectos tóxicos en el hígado, aunque existen informes de que podrían tenerlos.

## HEPATOTOXICOSIS POR ISONIAZIDA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

En aproximadamente 10% de los adultos que reciben el fármaco antituberculoso isoniazida, durante las primeras semanas del tratamiento se producen elevaciones de las aminotransferasas séricas; este fenómeno parece representar una respuesta de adaptación a un metabolito tóxico del medicamento. Ya sea que se mantenga o se interrumpa la administración de isoniazida, estas cifras (casi siempre por debajo de 200 U) se normalizan en pocas semanas. En alrededor de 1% de los pacientes tratados se produce una enfermedad indistinguible de una hepatitis vírica; cerca de 50% de estos episodios aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento, mientras que en los demás la enfermedad clínicamente manifiesta puede tardar muchos meses. La biopsia hepática pone de manifiesto alteraciones morfológicas similares a las de la hepatitis vírica o a las de la necrosis hepática. La enfermedad puede ser grave, con una tasa de mortalidad de 10%. La gravedad de la lesión hepática parece relacionarse con la edad y aumenta en grado notable a partir de los 35 años; la mayor frecuencia se da en quienes rebasan los 50 años y la más baja, en los menores de 20. Incluso en los pacientes mayores de 50 años vigilados cuidadosamente durante el tratamiento, sólo en cerca de 2% de los casos se produce hepatotoxicidad, muy por debajo del riesgo estimado en las primeras experiencias. La hepatotoxicidad por isoniazida se ve potenciada por alcohol, rifampicina y pirazinamida. Son raras las manifestaciones de alergia a fármacos, como fiebre, erupción cutánea, eosinofilia u otras. La lesión hepática puede ser producida por un metabolito reactivo de la acetilhidrazina, que a su vez es un metabolito de la isoniazida. Los pacientes que acetilan el medicamento en forma rápida serían más propensos a esta alteración. Contra lo que podría intuirse, en algunos informes se menciona que ocurre lo opuesto; hay mayor probabilidad de que los enfermos que acetilan en forma lenta el fármaco presenten efectos tóxicos en hígado y que éstos sean mucho más graves que los observados en los acetiladores rápidos. A diferencia de lo señalado en reportes anteriores, algunas investigaciones recientes sugieren que los efectos tóxicos en hígado de la isoniazida, así como de las combinaciones de antituberculosos que incluyan a este fármaco, surgen con mayor frecuencia en individuos con hepatitis B crónica subyacente. En unos cuantos pacientes se ha observado una enfermedad que se asemeja a la hepatitis crónica. En individuos que reciben isoniazida es conveniente la vigilancia cuidadosa por medio de estudios de función hepática.

## HEPATOTOXICOSIS POR VALPROATO SÓDICO (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

El valproato sódico, un anticonvulsivo útil en el tratamiento del *petit mal* y de otros trastornos convulsivos, se ha relacionado con la aparición de toxicidad hepática grave y en raras ocasiones con muertes, principalmente en niños pero también en adultos. Hasta en 45% de la población de pacientes tratados se han observado elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas séricas. Sin embargo, estos cambios "adaptativos" parecen no tener importancia clínica puesto que en la mayoría de los pacientes no se produce hepatotoxicidad grave aunque se continúa el tratamiento. En los pocos pacientes que manifiestan ictericia, encefalopatía y signos de insuficiencia hepática, el estudio del tejido hepático muestra depósito microvesicular de grasa y necrosis hepática en puentes, que son más marcados en la zona centrolobulillar. También puede observarse lesión de los conductos biliares. Lo más probable es que el valproato sódico no sea directamente hepatotóxico, sino que el causante de la lesión hepática sea un metabolito suyo, el ácido 4-pentenoico. Los efectos tóxicos del valproato en el hígado son más comunes en personas con deficiencias de enzimas mitocondriales, y pueden mejorar si se administra carnitina por vía intravenosa, aminoácido que se agota con la administración de valproato.

## HEPATOTOXICOSIS POR FENITOÍNA (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

La fenitoína (antes difenilhidantoína) es fundamental en el tratamiento de los trastornos convulsivos y en raras ocasiones se ha relacionado con una lesión hepática similar a la hepatitis grave que causa insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes la hepatitis se acompaña de fiebre elevada, linfadenopatía, erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad regulado inmunitariamente. A pesar de estas observaciones hay datos que orientan a que la idiosincrasia metabólica puede ser la causa de la lesión hepática. En el hígado, la fenitoína es transformada por el sistema del citocromo P450 en metabolitos, entre los que figuran óxidos de hidrocarburos aromáticos, electrófilos y muy reactivos. Estos metabolitos son normalmente procesados a su vez por las hidrolasas de epóxido. Una deficiencia (genética o adquirida) de la actividad de estas enzimas permitiría la formación de enlaces covalentes entre óxidos de arena y macromoléculas hepáticas, lo que provo-

caría la lesión hepática. Independientemente del mecanismo, la alteración hepática suele presentarse antes de dos meses desde el comienzo del tratamiento con fenitoína. Con excepción de la abundancia de eosinófilos en el hígado, el cuadro clínico, bioquímico e histológico se parece al de la hepatitis vírica. En raras ocasiones, el aspecto más destacado de la hepatotoxicosis por fenitoína es la lesión de los conductos biliares, con rasgos llamativos de colestasis intrahepática. En una proporción significativa de pacientes que reciben tratamiento prolongado con fenitoína se han observado elevaciones asintomáticas de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina. Algunos consideran que estas alteraciones hepáticas reflejan la gran capacidad que tiene la fenitoína de inducir las enzimas hepáticas y se acompañan histológicamente de tumefacción de los hepatocitos en ausencia de actividad necroinflamatoria o de signos de alteración hepática crónica.

## HEPATOTOXICOSIS POR AMIODARONA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

De 15 a 50% de los pacientes tratados con este potente antiarrítmico presentan ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas, que permanecen estables o disminuyen aunque se mantenga el tratamiento. Estas alteraciones pueden presentarse al cabo de unos días de iniciado el tratamiento o muchos meses más tarde. Parte de los pacientes con elevación de aminotransferasas sufren hepatomegalia y en menos de 5% ocurre una hepatopatía clínica. El rasgo indicativo de un efecto directo del medicamento sobre el hígado, frecuente en la mayoría de los sujetos tratados durante períodos prolongados, es la fosfolipidosis ultraestructural, que no se acompaña de hepatopatía clínica e interferencia en el metabolismo hepático de otros medicamentos, cuando es catalizado por el sistema de oxidases de función mixta. El fármaco anfifílico catiónico y su principal metabolito, la desetilamiodarona, se acumula en los lisosomas y las mitocondrias de los hepatocitos y en el epitelio de los conductos biliares. La elevación relativamente frecuente de la concentración de aminotransferasas séricas se considera también un efecto hepatotóxico directo, predecible y dependiente de la dosis. Por otra parte, en los raros casos en que ocurre una enfermedad hepática clínicamente evidente y sintomática, se observa una lesión hepática similar a la de la hepatopatía alcohólica. La también llamada lesión hepática seudoalcohólica puede oscilar de la esteatosis a la cirrosis, pasando por una infiltración por neutrófilos con presencia hialina de Mallory, parecida a la hepatitis alcohólica. La identificación por medio de microscopía electrónica de cuerpos laminares lisosómicos cargados de fosfolípidos puede ayudar a distinguir la hepatotoxicidad por amiodarona de la hepatitis alcohólica típica. Este tipo de lesión hepática parece deberse a una idiosincrasia metabólica que motiva la generación de metabolitos hepatotóxicos. Es poco frecuente que sobrevenga un cuadro de lesión hepatocelular aguda de tipo idiosincrásico parecido a hepatitis vírica o colestásica. A veces se han observado granulomas hepáticos. Dado que la amiodarona tiene una semivida muy prolongada, la lesión hepática puede persistir durante meses una vez después de suspender el medicamento.

## HEPATOTOXICOSIS POR ERITROMICINA (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA COLESTÁSICA)

El efecto adverso más importante relacionado con la eritromicina, más frecuente en los niños que en los adultos, es una reacción colestásica rara. Aunque la mayor parte de estas reacciones se han asociado con el estolato de eritromicina, existen otros compuestos de eritromicina que también pueden ser la causa. La reacción suele comenzar la segunda o tercera semana del tratamiento y consiste en náusea, vómito, fiebre, dolor en hipocondrio derecho, ictericia, leucocitosis y elevación moderada de las concentraciones de aminotransferasas. El cuadro clínico recuerda una colecistitis aguda o a una colangitis bacteriana. La biopsia hepática pone de manifiesto un grado variable de colestasis, inflamación portal con linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos, así como focos dispersos de necrosis de hepatocitos. Los síntomas y las alteraciones de laboratorio suelen ceder al cabo de pocos días de suspendido el tratamiento y durante el seguimiento posterior no se ha apreciado evolución hacia una hepatopatía crónica. El mecanismo exacto de esta reacción no se conoce bien.

## HEPATOTOXICOSIS POR ANTICONCEPTIVOS ORALES (REACCIÓN COLESTÁSICA)

La administración de anticonceptivos orales basados en combinaciones de esteroides estrogénicos y progestágenos, origina en una pequeña proporción de pacientes, colestasis intrahepática con prurito e ictericia al cabo de semanas o meses de uso. La predisposición aumenta en las pacientes con ictericia recurrente idiopática del embarazo y prurito intenso del embarazo o con antecedentes familiares de estos trastornos. Los análisis de laboratorio son normales, salvo las pruebas de función hepática y no hay manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad. La biopsia hepática revela colestasis con

trombos biliares dentro de los canalículos dilatados y una llamativa coloración por bilirrubina de las células hepáticas. Al contrario de lo que sucede en la colestasis inducida por clorpromazina, no hay inflamación portal. La lesión reverte al suspender el medicamento. Los dos componentes esteroideos parecen actuar de manera sinérgica sobre la función hepática, aunque el fármaco responsable principal parece ser el estrógeno. Los anticonceptivos orales están contraindicados en las pacientes con antecedentes de ictericia recurrente del embarazo. Otros procesos relacionados con el tratamiento con anticonceptivos orales son las neoplasias primarias del hígado, casi siempre benignas pero en algunas ocasiones malignas, así como la obstrucción de las venas suprahepáticas y la dilatación periférica de los sinusoides. La hiperplasia nodular focal del hígado no es más frecuente entre mujeres que consumen anticonceptivos.

#### **ESTEROIDES ANABÓLICOS SUSTITUTOS DEL 17,(*I*-ALQUIL (REACCIÓN COLESTÁSICA)**

En la mayoría de los pacientes que utilizan estos fármacos (cuya principal indicación terapéutica es la insuficiencia de la médula ósea, pero que son usados subrepticiamente y sin prescripción médica por deportistas con el fin de mejorar su rendimiento) aparecen alteraciones hepáticas leves. El trastorno predominante afecta la función excretoria, pero su mecanismo exacto se desconoce. La ictericia, que parece estar relacionada con la dosis, sólo ocurre en una pequeña proporción de pacientes y puede ser la única manifestación clínica de hepatotoxicidad, aunque pueden observarse también anorexia, náusea y malestar general. El prurito no constituye un síntoma destacado. Las aminotransferasas séricas suelen estar por debajo de 100 U y la concentración de fosfatasa alcalina puede ser normal, estar ligeramente elevada o en menos de 5% de los casos, ser del triple o más del límite máximo de la normalidad. La histología hepática revela colestasis sin inflamación ni necrosis. En algunos pacientes se ha observado dilatación de los sinusoides hepáticos y púrpura hepática. El trastorno colestásico suele corregirse al suspender el tratamiento, aunque se han producido muertes secundarias a la peliosis. Se ha vinculado con adenomas hepáticos y carcinomas hepatocelulares.

#### **HEPATOTOXICOSIS POR TRIMETOPRIM-SULFAMETOZAZOL (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)**

Este antibiótico es de uso común en las infecciones del aparato urinario en personas inmunocompetentes y en la profilaxis y el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en personas inmunodeprimidas (receptores de trasplantes, enfermos de SIDA). Conforme se ha incrementado su empleo, ha aumentado también la frecuencia con que se detecta su hepatotoxicidad ocasional. El riesgo es impredecible, pero cuando aparece hepatotoxicidad por trimetoprim-sulfametozazol, se observa un periodo de latencia relativamente constante de varias semanas y, más tarde, eosinofilia, erupción cutánea y otras características de una reacción de hipersensibilidad. Predomina la necrosis aguda hepatocelular, tanto bioquímica como histológicamente, pero los rasgos de colestasis son bastante frecuentes. A veces se detecta colestasis sin necrosis y muy rara vez, una lesión hepática con colangiolitis intensa. En la mayor parte de los casos la lesión hepática cura de manera espontánea, pero se han comunicado algunas muertes. Esta hepatotoxicidad es atribuible al sulfametozazol incluido en el medicamento y es de características similares a la que se observa con otras sulfamidas; pueden apreciarse eosinofilia hística y granulomas. El riesgo de efectos tóxicos de trimetoprim-sulfametozazol en el hígado aumenta en sujetos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

#### **INHIBIDORES DE LA REDUCTASA DE HIDROXI-METILGLUTARIL-COENZIMA A (HMG-COA) (ESTATINAS) (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA MIXTA HEPATOCELULAR Y COLESTÁSICA)**

Entre 1 y 2% de los pacientes que toman lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o alguna de las estatinas actuales para el tratamiento de la hipercolesterolemia experimentan elevaciones (más de tres veces) asintomáticas y reversibles de la actividad de la aminotransferasa. En varios casos se han descrito alteraciones histológicas del tipo de la hepatitis aguda, necrosis centrolobular y colestasis centrolobular. En una proporción mayor de pacientes, durante las primeras semanas de tratamiento aparecen elevaciones menores de la aminotransferasa. La vigilancia cuidadosa por medio de pruebas de laboratorio permite distinguir a los pacientes con cambios transitorios menores, que pueden continuar el tratamiento, de los que presentan alteraciones más profundas y mantenidas, que deben suspenderlo. Dado que las elevaciones clínicamente significativas de la aminotransferasa son tan raras después del empleo de una estatina, un grupo de hepatólogos expertos recomendó a la National Lipid Association's Safety Task Force que no era necesaria

la vigilancia por medio de pruebas hepáticas en pacientes tratados con estatina y que no era necesario suspender el tratamiento en pacientes que solamente presentaban elevaciones asintomáticas de la aminotransferasa durante el tratamiento. La hepatotoxicidad de las estatinas no es más acentuada en enfermos con hepatitis C crónica o esteatosis hepática y las estatinas se pueden utilizar sin riesgo en estos casos.

#### **NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (ESTEATOSIS, COLESTASIS)**

Con frecuencia la nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition, TPN*) se complica con hepatitis colestásica atribuible a esteatosis, colestasis o colelitiasis (o barro biliar). La esteatosis o la esteatohepatitis puede deberse a un exceso de calorías procedentes de los hidratos de carbono en estos preparados nutricionales y es la forma predominante de hepatopatía asociada a la TPN en los adultos. La frecuencia de esta complicación se ha reducido sustancialmente con la introducción de fórmulas de TPN más equilibradas, que como fuente alternativa de calorías contienen lípidos. La colestasis y la colelitiasis, producidas por la falta de estímulo de la secreción y el flujo biliar que produce la alimentación oral, es la forma predominante de hepatopatía asociada a TPN en los niños, en especial los neonatos prematuros. Con frecuencia, la colelitiasis en estos neonatos es multifactorial y contribuyen a ella otros factores como sepsis, hipoxemia e hipotensión; ocasionalmente, la colestasis inducida por la TPN en neonatos culmina en hepatopatía crónica e insuficiencia hepática. Cuando se producen alteraciones en las pruebas de función hepática asociadas a la TPN en los adultos, la primera intervención debe ser corregir la fórmula de la TPN para aumentar la proporción de lípidos. En los lactantes con colestasis asociada a TPN la adición de alimentación oral puede aliviar el problema. Otras acciones terapéuticas sugeridas, pero de eficacia no comprobada, son la administración de colecistocinina, ácido ursodesoxicólico, S-adenosilmetionina y taurina.

#### **"MEDICINA ALTERNATIVA"**

##### **(HEPATITIS IDIOSINCRÁSICA, ESTEATOSIS)**

La popularidad equívoca de productos fitoterapéuticos cuya eficacia no ha sido probada científicamente y la falta de supervisión prospectiva y segura por organismos normativos han dado como resultado casos ocasionales de efectos tóxicos en el hígado; entre algunos de los remedios herbales que pueden ocasionar hepatitis tóxica están Jin Bu Huan (cap. 10), xiao-chai-hu-tang, camedrio, caminera, sen, muérdago, escutelaria, genciana, consuelo (que contiene alcaloides pirrolizídnicos), Ma huang, polen de abeja, raíz de valeriana, aceite de poleo, kawa, celidonia, Impila (*Callilepis laureola*), LipoKinetix, Hyroxycut e infusiones herbales. Están bien caracterizadas las lesiones histológicas agudas similares a las de la hepatitis después del consumo de Jin Bu Huan: necrosis hepatocelular focal, infiltración mixta de la tríada porta por mononucleares, necrosis coagulativa, degeneración apoptótica de hepatocitos, eosinofilia hística y esteatosis microvesicular. Las megadosis de vitamina A lesionan el hígado y también lo hacen los alcaloides pirrolizídicos que suelen contaminar los preparados chinos fitoterapéuticos y que pueden originar una lesión venoocluyente que culmina en obstrucción de los sinusoides de la vena hepática. Algunos medicamentos alternativos inducen efectos tóxicos por medio de sus metabolitos activos, razón por la cual el alcohol y los fármacos que estimulan las enzimas del citocromo P450 pueden intensificar la toxicidad de algunos de estos productos. Por el contrario, algunos medicamentos alternativos también estimulan la acción del citocromo P450 y como consecuencia pueden causar o intensificar los efectos tóxicos de hepatotoxinas medicamentosas reconocidas. Dado el uso generalizado de preparados fitoterapéuticos de los que no se tienen especificaciones precisas es posible que ocurra hepatotoxicidad con frecuencia cada vez mayor; por esta razón, el interrogatorio en busca de los antecedentes medicamentosos en individuos con hepatopatía aguda o crónica debe incluir el uso de estos "productos alternativos" y otros preparados que se adquieren sin receta en las llamadas tiendas naturistas.

#### **TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVÍRICOS MUY ACTIVOS CONTRA LA INFECCIÓN POR VIH (EFECTOS TÓXICOS MITOCONDRIALES, IDIOSINCRÁSICOS Y ESTEATOSIS; HEPATOCELULARES, COLESTÁSICOS Y MIXTOS)**

La identificación de los efectos tóxicos en el hígado de personas con infección por VIH es complicada, por las otras causas de daño hepático (hepatitis vírica crónica, infiltración grasa, trastornos infiltrativos, infección por micobacterias, etc.), pero la hepatotoxicidad por fármacos que se usan en el tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy, HAART*) es un tipo cada vez más frecuente de daño de la glándula en personas afectadas por VIH (cap. 182). No se ha identificado algún antivírico individual como hepatotoxina potente, pero los regímenes combinados, que

incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa, ocasionan hepatotoxicidad en alrededor de 10% de los pacientes tratados. Los medicamentos implicados con más frecuencia son combinaciones de los inhibidores de análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa, zidovudina, didanosina y en menor grado, estavudina; inhibidores de proteasa ritonavir e indinavir (y amprinavir cuando se utiliza junto con ritonavir); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa nevirapina y en menor grado, efavirenz. Estos medicamentos producen sobre todo lesión hepatocelular debido también a la lesión colestática y el empleo prolongado (más de seis meses) de los inhibidores de la transcriptasa inversa se ha relacionado con lesión mitocondrial, esteatosis y acidosis láctica. La hiperbilirrubinemia indirecta, como resultado de la inhibición directa de la actividad conjugadora de bilirrubina por uridindifosfato (*uridine-diphosphate*, UDP)-glucuroniltransferasa, por lo general sin elevación de la aminotransferasa o de las actividades de fosfatasa alcalina, se presenta en casi 10% de los pacientes tratados con el inhibidor de la proteasa indinavir. Es un reto distinguir la repercusión de la hepatotoxicidad por HAART en pacientes con infección por VIH e infección simultánea por virus de la hepatitis a causa de lo siguiente: 1) tanto la hepatitis B crónica como la hepatitis C afectan la evolución natural de la infección por VIH y la respuesta a HAART y 2) HAART tiene una influencia importante en la hepatitis vírica crónica. Por ejemplo, la reconstitución inmunitaria con HAART produce lesión hepatocítica mediada por factores inmunitarios en pacientes que tienen una infección concomitante por hepatitis B crónica si se retira el tratamiento con un antirretrovírico para la hepatitis B, por ejemplo, el análogo nucleósido lamivudina o si surge resistencia al análogo nucleósido. La infección por VIH, sobre todo con bajos recuentos de linfocitos T CD4+, aumenta la frecuencia de fibrosis hepática relacionada con hepatitis C crónica y el tratamiento con HAART incrementa las concentraciones de aminotransferasa sérica y de RNA del virus de la hepatitis C en pacientes que tienen una infección concomitante con hepatitis C.

#### AGRADECIMIENTO

*Kurt J. Isselbacher, MD, colaboró en este capítulo en ediciones previas de la obra de Harrison.*

#### LECTURAS ADICIONALES

- BISSELL DM et al: Drug-induced liver injury: Mechanisms and test systems. *Hepatology* 33:1009, 2001
- FARRELL GC, LIDDLE C (guest eds.): Hepatotoxicity in the twenty-first century. *Semin Liver Dis* 22:109, 2002
- KAPLOWITZ N, DELEVE LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*. New York, Marcel Dekker, 2002
- LEEW M: Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 349:474, 2003
- NAVARRO VJ, SENIOR JR: Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 354:731, 2006
- NOLAN CM et al: Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 281:1014, 1999
- SCHMIDT LE et al: Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 35:876, 2002
- SULKOWSKI MS et al: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 283:74, 2000
- ZHANG J et al: Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science* 298:422, 2002
- ZIMMERMAN HJ et al: Drug-induced liver disease, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 8th ed, E Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, p973

## 300 Hepatitis crónica

Jules L. Dienstag

La hepatitis crónica comprende a varios trastornos hepáticos de causa y gravedad variables que se caracterizan por inflamación y necrosis hepáticas que persisten durante más de seis meses. Las variedades leves no avanzan o lo hacen lentamente, en tanto que las más graves se acompañan de cicatrización y organización estructural que, en fases avanzadas, culminan en cirrosis. Se han identificado varios tipos de hepatitis crónica: vírica, medicamentosa (cap. 299) y autoinmunitaria. En muchos casos los datos clínicos y de laboratorio son insuficientes para clasificar un caso dentro de una de estas tres categorías; estos casos "idiopáticos" se asignan también al grupo de hepatitis crónica autoinmunitaria. Por último, ocasionalmente se observan rasgos clínicos y de laboratorio propios de una hepatitis crónica en los pacientes con trastornos hereditarios o metabólicos como enfermedad de Wilson (exceso de cobre) e incluso en los pacientes con hepatopatía alcohólica (cap. 301). Si bien todas las variedades de hepatitis crónica comparten algunas características clínicas, bioquímicas e histopatológicas, las hepatitis crónicas víricas y autoinmunitarias difieren entre sí lo suficiente como para describirse por separado. Véase la descripción de la hepatitis aguda en el capítulo 298.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS

Las hepatitis crónicas comparten una serie de características histopatológicas según el sitio y la extensión de la lesión. La lesión varía desde las formas más leves, antiguamente denominadas *hepatitis crónica persistente* y *hepatitis crónica lobulillar*, hasta la forma más grave, antes conocida como *hepatitis crónica activa*. Cuando se propusieron estas denominaciones se pensaba que tenían importancia para el pronóstico, lo que ha sido cuestionado por observaciones más recientes. La clasificación de la hepatitis crónica basada principalmente en las características histopatológicas ha sido sustituida por una clasificación más informativa que se basa en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. La clasificación de las hepatitis

crónicas se basa en: 1) la *causa*, 2) la actividad histológica o *grado* y 3) la magnitud del avance o *estadio*. Por lo tanto, ni las características clínicas ni los rasgos histológicos (que requieren de una biopsia hepática) considerados por separado bastan para definir y diferenciar las distintas categorías de hepatitis crónica.

#### CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CAUSA

Las características clínicas y serológicas permiten establecer el diagnóstico de *hepatitis vírica crónica* causada por virus de hepatitis B, hepatitis B más D o hepatitis C; *hepatitis autoinmunitaria*, que comprende dos subcategorías, I y II (tal vez III), con base en sus características serológicas; *hepatitis crónica medicamentosa*; y una categoría de causa desconocida o *hepatitis crónica criptogénica* (cuadro 300-1). Más adelante se describen éstas con más detalle.

#### Clasificación en grados

El grado de actividad necroinflamatoria histológica se basa en el examen de la biopsia hepática. Los rasgos histológicos hepáticos más importantes son el grado de *necrosis periportal* y la rotura de la placa limitante de hepatocitos periportales por células inflamatorias (denominada *necrosis en sacabocados* o *hepatitis de interfaz*); el grado de necrosis confluyente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares (entre venas porta o, lo que es más importante, entre venas porta y venas centrolobulillares) y que se denomina *necrosis en puentes*; el grado de degeneración y necrosis focal hepatocítica en el seno del lobulillo hepático y el grado de *inflamación portal*. Se han ideado varios sistemas de clasificación que toman en cuenta estas características histológicas y los más difundidos son el índice de actividad histológica (*histologic activity index*, HAI) y la calificación METAVIR (cuadro 300-2). Teniendo en cuenta la presencia y la intensidad de estos aspectos de la actividad histológica, la hepatitis crónica puede clasificarse como leve, moderada o grave.

#### CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS

Para establecer el estadio de la hepatitis crónica, que refleja el grado de avance de la enfermedad, se toma en consideración el grado de fibrosis. Cuando la fibrosis es tan extensa que los tabiques fibrosos delimitan nódulos de

Tipos de hepatitis	Estudio(s) para el diagnóstico(s)	Autoanticuerpos	Tratamiento
Hepatitis B crónica	HBsAg, IgG anti-HBC, HBeAg, DNA del HBV	Raros	IFN-a, PEG IFN-a, lamivudina, adefovir, entecavir
Hepatitis C crónica	Anti-HCV, RNA del HCV	Anti-LKMT <sup>a</sup>	PEG IFN-a más ribavirina
Hepatitis D crónica	Anti-HDV, RNA del HDV, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-a, PEG IFN-a <sup>b</sup>
Hepatitis autoinmunitaria	ANA <sup>c</sup> (homogéneos), anti-LKMI ( $\pm$ ), hiperglobulinemia	ANA, anti-LKMI, anti-SLA <sup>d</sup>	Prednisona, azatioprina
Medicamentosa		Raros	Suspensión de medicamento
Criptógena	Todos negativos	Ninguno	Prednisona (?), azatioprina (?)

<sup>a</sup> Anticuerpos contra microsomas hepáticos tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria tipo II y algunos casos de hepatitis C)

<sup>b</sup> Los estudios clínicos sugieren eficacia del tratamiento con IFN-a o con interferón alfa pegilado.

<sup>c</sup> Anticuerpo antinuclear (hepatitis autoinmunitaria tipo I).

<sup>d</sup> Anticuerpos contra antígeno hepático soluble (hepatitis autoinmunitaria tipo III).

**Nota:** HBC, núcleo de hepatitis B (*hepatitis B core*); HBeAg, antígeno de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; HDV, virus de la hepatitis D; IFN-a, interferón alfa; IgG, inmunoglobulina G; LKM, microsoma hepatorenal; PEG IFN-a, interferón alfa pegilado; SLA, antígeno hepático soluble (*sóluble liver antigen*).

sificaban como portadores de hepatitis crónica persistente degeneró en variedades más graves de hepatitis crónica y cirrosis a lo largo de un seguimiento de uno a 13 años.

En los pacientes con hepatitis B crónica la velocidad de reproducción del virus de hepatitis B (*hepatitis B virus, HBV*) es más importante que las características histológicas. Tal y como se describió en el capítulo 298, la infección crónica por HBV no siempre se acompaña de antígeno de hepatitis B en el suero (*hepatitis B e antigen, HBeAg*) y, en general, en el caso de la hepatitis B crónica con HBeAg y sin HBeAg la concentración de DNA del HBV se correlaciona con la lesión hepática y el riesgo de avance. En la *hepatitis B crónica con HBeAg* se han reconocido dos fases con base en el grado relativo de reproducción del HBV. La *fase relativamente reproductiva* se caracteriza por una concentración sérica del HBeAg y DNA del HBV superior a los 10<sup>5</sup> a 10<sup>6</sup> viriones/ml, por la presencia en el hígado de antígenos identificables de la nucleocápside intrahepatocítica [principalmente antígeno central de la hepatitis B (*hepatitis B core antigen, HBcAg*)], por ser muy contagiosa y por la lesión hepática concomitante. En cambio, la *fase relativamente no reproductiva* se caracteriza por la ausencia del marcador sérico ordinario de la reproducción del HBV (HBeAg), la aparición de anticuerpos anti-HBe, concentraciones de DNA del HBV por debajo de un umbral de aproximadamente 10<sup>5</sup> viriones/ml y la ausencia de lesión hepática.

parénquima y alteran la estructura normal del lobulillo hepático la lesión histológica se define como *cirrosis*. La estadificación se basa en el grado de fibrosis según se clasifica en una escala numérica de 0 a 6 (HAI) o de 0 a 4 (METAVIR) (cuadro 300-2).

## HEPATITIS CRÓNICA VÍRICA

Ambas variedades de hepatitis vírica de transmisión fecal-oral, las variantes A y E, curan de manera espontánea y no causan hepatitis crónica (a pesar de que existen informes de casos aislados en que la hepatitis A ha desencadenado una hepatitis autoinmunitaria en pacientes con predisposición genética). Por el contrario, en los pacientes con hepatitis B y C crónicas, así como en los portadores de hepatitis D crónica superpuesta a una hepatitis B crónica, se observa toda la gama clinicopatológica de la variedad crónica.

## HEPATITIS B CRÓNICA

La probabilidad de que una hepatitis B aguda se convierta en hepatitis crónica varía con la edad. La infección adquirida al nacer es una hepatitis aguda asintomática, pero la probabilidad de que se transforme en una infección crónica es de 90%, mientras que la infección de un adulto joven e inmunocompetente casi siempre causa una hepatitis aguda con manifestaciones clínicas claras pero con riesgo de cronicidad de tan sólo 1%. Sin embargo, la mayor parte de los casos de hepatitis B crónica en adultos se da en pacientes que nunca han padecido un episodio clínicamente manifiesto de hepatitis vírica aguda. La dimensión de la lesión hepática (grado) en los pacientes con hepatitis B crónica es variable y fluctúa desde la ausencia de lesión en los portadores asintomáticos hasta un daño leve o incluso grave. Los datos histológicos en los adultos con hepatitis B crónica son importantes para el pronóstico. En un estudio extenso de pacientes con hepatitis B crónica, los investigadores establecieron que la supervivencia a los cinco años era de 97% en las personas con hepatitis persistente (hepatitis crónica leve), de 86% en los pacientes con hepatitis crónica activa (hepatitis crónica moderada o grave) y de sólo 55% en quienes presentaban hepatitis crónica activa con cirrosis posnecrótica. La supervivencia a 15 años en este grupo fue de 77, 66 y 40%, respectivamente. Por otra parte, varios estudios más recientes impiden ser tan optimistas respecto del pronóstico de los pacientes con hepatitis crónica leve: más de 25% de los pacientes que antigüamente se cla-

CUADRO 300-2 GRADOS HISTOLÓGICOS Y ESTADIFICACIÓN DE LA HEPATITIS CRÓNICA

Característica histológica	Gravedad	índice de actividad histológica (HAI) <sup>e</sup>		Calificación	METAVIR <sup>f</sup>
		Actividad necroinflamatoria (grado)	Gravedad		
Necrosis periportal, que comprende necrosis en sacabocados (PN) y/o necrosis en puentes (BN)	Ninguna Leve Leve/moderada Moderada Grave	0 1 2 3 4	Ninguna Leve Moderada Grave	Ninguna Leve Moderada Grave	0 1 2 3
Necrosis intralobulillar Confluente	-Ninguna -Focal -Zona 3 algunos -Zona 3 la mayoría -Zona 3 + BN pocos -Zona 3 + BN múltiples -Panacinar/multiacinar	0 1 2 3 4 5 6	Ninguna o leve Moderada Grave	Puentes de necrosis Si No	0
	Focal	-Ninguna -<1 foco/10 x campo -2-4 focos/10 X campo -5-10 focos/10 x campo ->10 focos/10 X campo	0 1 2 3 4	Ninguna o leve Moderada Grave	1 1 2 2
	Inflamación portal	Ninguna Leve Moderada Moderada/intensa Intensa	0 1 3 3 4		
	Total	0-18			A0-A3 <sup>g</sup>
Fibrosis (etapa)	Ninguna	0			F0
	Fibrosis portal-algunos	1			F1
	Fibrosis portal-la mayoría	2			F1
	Puentes de fibrosis-escasos	3			F2
	Puentes de fibrosis-muchos	4			F3
	Cirrosis incompleta	5			F4
	Cirrosis	6			F4
	Total	6			4

<sup>e</sup> J Hepatol 22:696,1995.

<sup>f</sup> Hepatology 24:289, 1996.

<sup>g</sup> Grado de necroinflamación: AO-ninguno; A1, leve; A2, moderada; A3, grave.

damente  $10^3$  viriones/ml, la ausencia de HBcAg intrahepatocítico, por ser poco contagiosa y por la lesión hepática mínima. Durante la fase reproductiva la hepatitis crónica tiende a ser más grave, en tanto que en la fase no reproductiva es mínima o leve e incluso algunos pacientes son portadores inactivos; sin embargo, las diferencias de la reproducción del HBV y la categoría histológica no siempre coinciden. La probabilidad de que un paciente con hepatitis B crónica con HBeAg experimente conversión espontánea de la fase relativamente reproductiva a la fase sin reproducción es de casi 10 a 15% anual. En los pacientes con infección por HBV crónica con HBeAg, principalmente cuando se adquiere al nacer o en los primeros años de vida, como sucede con frecuencia en Asia, es común observar una dicotomía entre reproducción profusa del HBV y una lesión hepática insignificante. A pesar del carácter relativamente inmediato y en apariencia benigno de la hepatopatía por muchos decenios en esta población, los individuos con infección por HBV adquirida en la infancia son los que finalmente tienen un mayor riesgo ulterior de padecer cirrosis y carcinoma hepatocelular (*hepatocellular carcinoma, HCC*) (cap. 88). En el capítulo 298 se muestra un análisis de la patogenia **de** la lesión hepática en los pacientes con hepatitis B crónica.

**T** La hepatitis B crónica sin HBeAg, es decir, la infección crónica por **M** HBV con reproducción vírica activa, DNA del HBV fácilmente **A** | **A** identificable pero sin HBeAg (anticuerpos anti-HBe positivos) es más común que la hepatitis B crónica con HBeAg en los países del Mediterráneo, Europa y Asia (y, de manera correspondiente, de otros genotipos del HBV diferentes al A). Frente a los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, los sujetos con hepatitis B crónica sin HBeAg tienen concentraciones de DNA del HBV que son varias decenas de unidades menores (no más que  $10^3$  a  $10^6$  viriones/ml) que las observadas en el subgrupo positivo para HBeAg. Gran parte de estos casos representan mutaciones prenucleares o del promotor central que se adquieren en una etapa tardía de la historia natural de la enfermedad (principalmente de inicio precoz; intervalo de edad de 40 a 55 años, a una edad más avanzada que en la hepatitis B crónica con HBeAg); estas mutaciones impiden la traducción del HBeAg del componente prenuclear del genoma del HBV (mutantes prenucleares) o se caracterizan por la transcripción del mRNA prenuclear (mutantes de promotor nuclear; cap. 298) moderada por descenso. Aunque la concentración de DNA del HBV tiende a ser menor que la que se observa en los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, los enfermos con hepatitis B crónica sin HBeAg manifiestan una lesión hepática progresiva (complicada por cirrosis y HCC) y experimentan reactivación episódica de la hepatopatía que se refleja en los niveles fluctuantes de la actividad de la aminotransferasa ("brotes"). La actividad bioquímica e histológica de la infección sin HBeAg tiende a correlacionarse íntimamente con los grados de reproducción del HBV, a diferencia del caso antes mencionado de los pacientes asiáticos con hepatitis B crónica con HBeAg durante los primeros decenios de su infección por HBV. Un aspecto importante que vale la pena reiterar es la observación de que el grado de reproducción del HBV es el factor de riesgo más importante para la manifestación final de cirrosis y HCC en pacientes tanto con HBeAg como sin él. A pesar de que la concentración de DNA del HBV es menor y se desvanece con mayor facilidad hasta alcanzar una cifra indetectable en la hepatitis B crónica sin HBeAg (frente a la que se acompaña del HBeAg), es menor la probabilidad de suspender el tratamiento antivírico ante una respuesta persistente en los pacientes sin HBeAg (véase más adelante en este capítulo). Los portadores inactivos son individuos con antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen, HBsAg*) circulantes, concentración sérica normal de aminotransferasa, HBeAg no identificable y DNA del HBV indetectable o < $10^3$  viriones/ml. Estas características serológicas aparecen no sólo en los portadores inactivos sino también en pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg durante períodos de inactividad relativa; para distinguir entre ambas es necesario realizar un seguimiento bioquímico y virológico durante muchos meses.

El espectro de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis B crónica es amplio y va desde la infección asintomática hasta una enfermedad debilitante que degenera incluso en insuficiencia hepática terminal y fatal. Como ya se dijo, el comienzo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes suele ser insidioso, con las muy contadas excepciones en las que la enfermedad crónica representa el fracaso terapéutico de una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta. Las características clínicas **y** de laboratorio que acompañan la conversión **de** una hepatitis 1<sup>a</sup> aguda en la variedad crónica se analizan en el capítulo 298.

La astenia es un síntoma frecuente y en los casos más graves o avanzados también lo es la ictericia continua o intermitente. Estos pacientes tienen fases intermitentes de ictericia pronunciada, recrudecimiento del malestar general y la anorexia y aumento de la astenia que recuerdan a la hepatitis aguda; estas exacerbaciones aparecen de manera espontánea y a menudo coinciden con

signos de reactivación virológica, aceleran la evolución de la lesión hepática y, si se trata de un sujeto con cirrosis establecida, originan descompensación hepática. En la fase final de la hepatitis crónica aparecen complicaciones de la cirrosis como ascitis, edema, várices gastroesofágicas hemorrágicas, encefalopatía hepática, coagulopatía o hiperesplenismo. En ocasiones son estas complicaciones las que llevan al paciente a buscar atención médica por primera vez. Las complicaciones extrahepáticas de la hepatitis B crónica, similares a las que se observan durante la fase prodromica de la hepatitis B aguda, son directamente proporcionales al depósito de inmunocomplejos circulantes formados por antígenos del virus B y sus anticuerpos correspondientes. Estas alteraciones comprenden artralgias y artritis, que son bastante frecuentes, y menos a menudo lesiones purpúreas cutáneas (vasculitis leucocitoclástica), glomerulonefritis por inmunocomplejos y vasculitis generalizada (poliarteritis nudosa) (caps. 298 y 319).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis B crónica no permiten diferenciar adecuadamente las variedades histológicas más peligrosas de las menos graves. En la variedad B crónica la elevación de las aminotransferasas suele ser discreta, pero en ocasiones oscila entre 100 y 1 000 U. Lo mismo que en la hepatitis B aguda, la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase, ALT*) suele elevarse más que la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase, AST*); sin embargo, una vez que se ha establecido la cirrosis, la AST tiende a superar a la ALT. La actividad de la fosfatasa alcalina suele ser normal o ligeramente elevada. En los casos graves se detecta una elevación moderada de la bilirrubina sérica [51.3 a 171 pmol/L (3 a 10 mg/100 mi)]. En los casos graves o terminales aparecen hipalbuminemia y alargamiento del tiempo de protrombina. Al contrario de lo que sucede en la hepatitis autoinmunitaria, en la hepatitis B crónica es característica la ausencia de hiperglobulinemia y autoanticuerpos circulantes identificables. Los marcadores víricos de la infección crónica por el HBV se describen con detalle en el capítulo 298.

## HEPATITIS B CRÓNICA

Es más probable que la hepatitis B avance hasta llegar a cirrosis crónica grave que las variedades leves o moderadas, pero todas las variedades de esta hepatitis crónica pueden ser progresivas, principalmente en individuos con reproducción activa del HBV. Además, en las poblaciones de enfermos con hepatitis B crónica con riesgo de padecer carcinoma hepatocelular (cap. 88) el riesgo es mayor en aquellos que muestran una reproducción incesante y profusa del HBV. Por esta razón, la finalidad del tratamiento de la hepatitis B crónica es suprimir la velocidad de reproducción de los virus. Hasta la fecha se han autorizado cinco medicamentos para tratar la hepatitis B crónica: el interferón (INF) alfa inyectable; el interferón pegilado [IFN de acción prolongada unido a polietilenglicol (PE6), conocido como *PEO IFN*]; y los fármacos orales lamivudina, adefovir, dipivoxil y entecavir. Otros medicamentos, como emtricitabina, tenofovir, telbivudina, pradefovir y clevudina se están sometiendo a estudios clínicos de eficacia.

El tratamiento antivírico de la hepatitis B ha evolucionado rápidamente desde mediados del decenio de 1990, lo mismo que la sensibilidad de las pruebas para DNA del HBV. Cuando se investigaron el IFN y la lamivudina en estudios clínicos, se midió el DNA del HBV por medio del análisis de hibridación intensivo con umbrales de detección de  $10^3$  a  $10^6$  viriones/ml; al investigar al adefovir, entecavir y PEG IFN se midió el DNA del HBV por medio del análisis de amplificación sensible (reacción en cadena de la polimerasa [*polymerase chain reaction, PCR*]) con umbrales de detección de  $10^3$  a  $10^6$  viriones/ml. Es útil reconocer estas diferencias para comparar los resultados de los estudios clínicos que establecieron la eficacia de estos tipos de tratamiento (descritos más adelante en orden cronológico de publicación de los estudios de eficacia).

**INTERFERON.** El IFN- $\alpha$  fue el primer medicamento aprobado para la hepatitis B crónica. En los adultos inmunocompetentes con hepatitis B crónica con HBeAg (que tiende a acompañarse de una concentración elevada de DNA del HBV [ $>10^6$  viriones/ml] y datos histológicos de hepatitis crónica en la biopsia hepática), un esquema de interferón por vía subcutánea durante 16 semanas a una dosis diaria de 5 millones de U o de 10 millones de U tres veces por semana, logra un descenso del HBeAg y del DNA del HBV identificable por medio de hibridación (es decir, una reducción a valores por debajo de  $10^3$  a  $10^6$  viriones/ml) aproximadamente en 30% de los pacientes con una mejoría concomitante en los datos histológicos hepáticos. Se observa seroconversión del HBeAg a anti-HBe en casi 20% y en los primeros estudios el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) desaparecía aproximadamente en 8% de los enfermos. Los buenos resultados con el interferón y la seroconversión a menudo se acompañan de un aumento repentino en la actividad de aminotransferasa similar al que se observa en la hepatitis aguda; se dice que la causa es que se fomenta a los linfocitos T citolíticos para que fagociten los hepatocitos infectados por HBV. Después

de un tratamiento exitoso rara vez se producen recidivas (1 o 2%). La posibilidad de reaccionar al interferón es mayor en los individuos con una menor concentración de DNA del HBV y elevación considerable de ALT. Los niños reaccionan igual que los adultos, la administración de IFN en pequeños de corta edad infectados al nacer los resultados son poco satisfactorios. Asimismo, el tratamiento con IFN no ha sido eficaz en sujetos inmunodeprimidos, en asiáticos con elevación mínima o leve de ALT o en individuos con hepatitis B crónica descompensada (en quienes este tratamiento incluso puede ser nocivo puesto que algunas veces desencadena descompensación y se acompaña de efectos adversos graves). En los pacientes en quienes desaparece el antígeno HBe durante el tratamiento, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que 80% terminan por perder el antígeno de superficie (HBsAg), es decir, todos los marcadores serológicos de infección, y su ALT se normaliza en un lapso de nueve años después del tratamiento. Además, entre los que mejoran con el interferón se ha corroborado una supervivencia más prolongada sin complicaciones, así como una menor frecuencia de carcinoma hepatocelular, lo que refuerza la conclusión de que el tratamiento con interferón mejora el curso natural de la hepatitis B crónica.

**CD**  
**3**  
**CD**  
**Q**  
**Cu**  
**CD**  
**CD**  
**IS\***  
**ex.**  
**CD**

La repetición del tratamiento a base de interferón en los pacientes que no mejoran, es decir, la aplicación de otro ciclo del producto terapéutico, acentúa en cierta forma los índices de la respuesta; sin embargo, en la actualidad muchos de los especialistas optan por ofrecer a los que no mejoran con IFN alguno de los tratamientos nuevos administrados por vía oral.

Los resultados de los primeros estudios con la administración breve de IFN en sujetos con *hepatitis B crónica sin antígeno HBe* (*Ag-negativos*) fueron desalentadores; durante el tratamiento se suprimió la reproducción del HBV en forma transitoria, pero casi nunca se obtuvieron respuestas antiviricas sostenidas. No obstante, en las investigaciones nuevas con interferón en individuos con el mismo tipo de hepatitis sin el antígeno HBe se informa que los tratamientos más largos, hasta de 18 meses, produjeron remisiones sostenidas con supresión del DNA del HBV y la actividad de aminotransferasa aproximadamente en 20% de los enfermos.

Algunas de las complicaciones del tratamiento con IFN son síntomas generalizados similares a la gripe, supresión de la médula ósea, labilidad emocional (por lo general irritabilidad y pocas veces depresión), reacciones autoinmunitarias (en particular tiroditis autoinmunitaria) y efectos adversos varios como alopecia, erupciones, diarrea, insensibilidad y hormigueo de las extremidades. Con la posible excepción de la tiroditis autoinmunitaria, todos esos efectos adversos son reversibles al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Ya sea que el interferón compita o no con la nueva generación de antiviricos, fue el primer antivírico que obtuvo buenos resultados y se convirtió en la norma con la que se comparan los fármacos nuevos: obtención de respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas duraderas; consolidación del beneficio virológico y bioquímico en los años que siguieron a su administración y mejoría en el curso natural de la hepatitis B crónica. Para fines prácticos, el IFN ordinario ha sido sustituido por el PEG IFN de acción prolongada (véase más adelante en este capítulo).

**LAMIVUDINA.** El primero de los análogos de nucleósido que fue aprobado, el didesoxinucleósido lamivudina, inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH y HBV y es un fármaco potente y eficaz en los pacientes con hepatitis B crónica. En estudios clínicos realizados en pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, el tratamiento con 100 mg diarios de lamivudina durante 48 a 52 semanas suprimió el DNA del HBV en una mediana de casi 5.5 log<sub>10</sub> réplicas/ml y logró concentraciones no identificables, según se determinó por medio de análisis de amplificación de PCR, en casi 40% de los pacientes. El tratamiento redujo el HBeAg en 32 a 33% de los casos, la seroconversión del HBeAg (es decir, la conversión de positivo para HBeAg a anti-HBe positivo) en 16 a 21%; normalización de la ALT en 40 a 75%; mejora en las características histológicas en 50 a 60%; retraso en la aparición de fibrosis en 20 a 30%; y prevención del avance hacia cirrosis.

Se observan respuestas del HBeAg aun en subgrupos que muestran resistencia a IFN (p. ej., aquellos con altas concentraciones de DNA del HBV) o que no respondieron con anterioridad al mismo. De la misma manera que para el tratamiento de la hepatitis B crónica con IFN, los pacientes con una actividad de ALT casi normal no tienden a experimentar respuestas del HBeAg (pese a la supresión del DNA del HBV) y aquellos con niveles de ALT cinco veces mayores que el límite superior normal pueden esperar tasas de seroconversión del HBeAg a un año de 50 a 60%. En general, la seroconversión del HBeAg está limitada a pacientes que logran la supresión del DNA del HBV a <10<sup>4</sup> genomas/ml. En la gran mayoría (>80) de los pacientes con una respuesta del HBeAg durante el tratamiento de un año de duración y en quienes la respuesta persiste durante cuatro a seis meses después de suspender el tratamiento, la respuesta es perdurable a partir de entonces; por lo tanto, la respuesta del HBeAg constituye un momento idóneo para suspender el tratamiento. En algunos estudios de pacientes asiáticos se habla de una durabilidad reducida; sin embargo, en casi todos los grupos de pacientes estudiados en Occidente y Asia la regla es observar respuestas perdurables del HBeAg lo cual, por lo menos en los individuos occidentales, se acompaña de un índice de seroconversión del HBsAg después del tratamiento comparable al que se observa después de las

respuestas del HBeAg obtenidas con interferón. Cuando el HBeAg no se modifica con la lamivudina, la tendencia actual es continuar el tratamiento hasta que ocurra una respuesta del HBeAg, pero algunas veces se necesita un tratamiento prolongado para suprimir la reproducción del HBV y, a su vez, limitar la lesión hepática; la seroconversión del HBeAg aumenta hasta 50% después de cinco años de tratamiento. El restablecimiento histológico persiste con el tratamiento después del primer año, tras un esquema acumulado de tres años de tratamiento con lamivudina, la actividad necroinflamatoria disminuye en la mayoría de los pacientes y se ha demostrado que incluso la cirrosis retrocede a etapas precirróticas.

Durante el primer año de tratamiento con lamivudina la reducción del HBsAg ha sido mínima y esta observación se considera como una ventaja del interferón frente a la lamivudina; sin embargo, al comparar directamente al interferón ordinario y la monoterapia con lamivudina se observó una reducción del HBsAg poco frecuente en ambos grupos. Los estudios administrando lamivudina e interferón combinados no mostraron ninguna ventaja del tratamiento combinado frente a la monoterapia con lamivudina ni en los pacientes que nunca habían recibido tratamiento ni en los que previamente no habían respondido al interferón.

En los enfermos con *hepatitis B crónica sin HBeAg*, es decir, en aquellos con mutaciones prenucleares y de promotor nuclear del HBV, el tratamiento con lamivudina durante un año suprime al DNA del HBV y normaliza la ALT en 75% de los pacientes y provoca recuperación histológica en casi dos tercios. Está demostrado que el tratamiento suprime al DNA del HBV aproximadamente 4.5 log<sub>10</sub> réplicas/ml (las cifras de DNA del HBV de referencia son menores que en los pacientes con hepatitis B positiva para HBeAg) y a cifras no identificables en 70%, según análisis sensibles de amplificación de PCR. Al carecer del HBeAg desde el principio, los pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg no pueden alcanzar una respuesta del HBeAg, que es el punto en el que se suspende el tratamiento en los pacientes con HBeAg; invariablemente, cuando se suspende el tratamiento, la enfermedad se reactiva. Por tanto, estos pacientes necesitan un tratamiento prolongado; en los años sucesivos aumenta la proporción con DNA del HBV suprimido y con ALT normal.

Los efectos adversos de la lamivudina tanto en la clínica como en los análisis son insignificantes, prácticamente idénticos a los observados en quienes reciben placebo. Durante la administración de dicho fármaco, 25% de los pacientes exhibe elevación transitoria de la ALT similar a la que se observa durante la administración de IFN y durante las seroconversiones espontáneas del HBeAg a anti-HBe. Estas elevaciones de ALT quizás son consecuencia de la reactivación de los linfocitos T citolíticos al suprimir la reproducción del HBV. Sin embargo, se observan elevaciones similares en esta enzima con frecuencia idéntica en quienes reciben placebo, pero las elevaciones de ALT que acompañan a la seroconversión del HBeAg se limitan sólo a los sujetos que reciben lamivudina. Cuando se suspende la administración de lamivudina un año después de utilizarla, entre 20 y 30% de los pacientes exhiben elevaciones de dos o tres tantos de la ALT, lo cual representa una "renovación" de la lesión del hepatocito conforme el HBV se reproduce de nuevo. Estas exacerbaciones después del tratamiento casi siempre son transitorias y leves, aunque se han observado exacerbaciones pronunciadas en unos cuantos casos, especialmente en cirróticos, lo que obliga al seguimiento clínico y virológico minucioso y constantemente después de interrumpir el tratamiento. Varios expertos opinan que no se debe suspender el tratamiento en los cirróticos puesto que las exacerbaciones resultantes pueden desencadenar una descompensación.

La monoterapia a largo plazo con lamivudina se acompaña de mutaciones de metionina a valina (M204V) o de metionina a isoleucina (M204I), principalmente en el aminoácido 204 del motivo tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD) de la polimerasa de DNA del HBV, de manera análoga a las mutaciones que ocurren en los pacientes con VIH que reciben este medicamento. Durante un año de tratamiento, entre 15 y 30% de los pacientes exhiben estas mutaciones de YMDD; la frecuencia aumenta con cada año de tratamiento y alcanza 70% en el quinto año. Si bien la resistencia a la lamivudina no desencadena una anulación inmediata del efecto antivírico, los pacientes con mutantes YMDD finalmente experimentan degradación de las respuestas químicas, bioquímicas e histológicas. Por estas razones, si el tratamiento consta exclusivamente de lamivudina, la aparición de YMDD variante, que se refleja en clínica por elevación del DNA del HBV y de ALT que se encontraban a nivel de supresión, se combate agregando otro antivírico al que sean sensibles los YMDD variantes (como adefovir, véase más adelante en este capítulo).

En la actualidad, si bien la lamivudina es muy segura y todavía se utiliza ampliamente en otras partes del mundo, en Estados Unidos y Europa ha sido sustituida por otros antiviricos más potentes que tienen mejores características de resistencia (véase más adelante en este capítulo). No obstante, como primer antivírico oral eficaz contra la hepatitis B, la lamivudina ha demostrado que los inhibidores de la polimerasa producen beneficios virológico, serológico, bioquímico e histológico. Además, está demostrado que la lamivudina es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis B descompensada (en quienes está contraindicado el IFN), en algunos de los cuales mejora la descompensación. Asimismo, en pacientes cirróticos o con fibrosis avanzada, se ha comprobado que la lamivudina es eficaz para disminuir el riesgo de avance hacia descompensación hepática y, en cierto grado, el riesgo de carcinoma hepatocelular.

La administración de lamivudina aislada provoca invariablemente la aparición rápida de YMDD variantes en los pacientes con infección por el VIH, por lo cual habrá que buscar en todo sujeto con hepatitis B crónica anticuerpos anti-VIH antes del tratamiento; si se identifica esta infección, está contraindicado administrar la lamivudina aislada a dosis diaria de 100 mg que se usa contra el HBV. Estos pacientes deben recibir tres antirretrovíricos que incluyan una dosis diaria de 300 mg de lamivudina (cap. 182). Todavía no se sabe si la lamivudina es segura durante el embarazo, pero no es teratógena en roedores y se ha utilizado sin peligro en mujeres embarazadas con infección por el VIH y el HBV. Algunos estudios incluso sugieren que la administración de lamivudina durante el último mes de la gestación a madres con gran viremia por hepatitis B reduce la posibilidad de transmisión perinatal de la infección.

**DIPIVOXILO DE ADEFOVIR.** El dipivoxilo de adefovir, nucleótido análogo acíclico, es el profármaco del adefovir y es un potente antivírico que en dosis diarias orales de 10 mg reduce el DNA del HBV de 3.5 a 4 log<sub>10</sub> viriones/ml y es igualmente eficaz en personas que no han recibido tratamiento y en quienes no reaccionan al interferón. En el caso de la hepatitis B crónica con HBeAg, utilizando un ciclo de 48 semanas a base de dipivoxilo de adefovir se obtuvo mejoría histológica (reducción del avance hacia fibrosis) y normalización de la ALT en la mitad de los pacientes; seroconversión del HBeAg en 12%; desaparición del antigeno HBe en 23% y supresión del DNA del HBV a nivel no identificable en 20 a 30% de los casos, calculado por medio de PCR. El dipivoxilo de adefovir, a semejanza del IFN y la lamivudina, probablemente origina una respuesta del HBeAg en los pacientes que desde el primer análisis tienen una ALT elevada; por ejemplo, en 25% de los individuos que recibieron adefovir y tienen una ALT cinco veces mayor que el límite normal superior se observó seroconversión del HBeAg. La permanencia de las respuestas del HBeAg provocadas por el adefovir es prolongada (91% en un estudio); por tanto, se puede confiar en la respuesta del HBeAg como un punto de referencia para suspender el tratamiento con adefovir. Aunque la información sobre la repercusión del tratamiento adicional después de un año es limitada, los desenlaces bioquímicos, serológicos y virológicos mejoran paulatinamente a medida que se prolonga el tratamiento.

En los pacientes con *hepatitis B crónica sin HBeAg*, la administración de 10 mg diarios de dipivoxilo de adefovir durante 48 semanas produjo mejoría histológica en 66%, normalización de la ALT en 75% y supresión del DNA del HBV hasta niveles no identificables por PCR en 50%. Como ocurrió con la lamivudina, ante la imposibilidad de obtener en este grupo respuestas del HBeAg (punto para suspender el tratamiento), cuando se interrumpe la administración de adefovir la infección se reactiva, por lo que es necesario prolongar el tratamiento por tiempo indefinido. Después del primer año, el tratamiento consolida los logros obtenidos durante este lapso, después de cinco años de tratamiento se ha observado mejoría en la inflamación hepática y la resolución de la fibrosis en 75% de los pacientes; la concentración de ALT fue normal en 70% y no se detectó DNA del HBV en casi 70 por ciento.

El adefovir contiene un enlazador acíclico flexible en lugar del anillo i-nucleósido de la lamivudina y así se evita el bloqueo estérico que originan los aminoácidos mutados. Además, la estructura molecular del adefovir fosforilado es muy similar a la de su sustrato natural; por esta razón, las mutaciones para el adefovir también afectarían la unión del sustrato natural, el DATR Supuestamente éstas son algunas de las razones por las que es menos probable la resistencia al dipivoxilo de adefovir que a la lamivudina; durante un año de tratamiento en un estudio clínico no se observó resistencia. Sin embargo, en los siguientes años posteriores empezó a surgir resistencia al adefovir [asparagina a treonina en el aminoácido 236 (N236T) y alanina a valina o treonina en el aminoácido 181 (A181V/T) principalmente], con una frecuencia de 2.5% después de dos años pero de 29% después de cinco años de tratamiento. Entre los pacientes infectados simultáneamente con el HBV y el VIH y que tienen recuentos normales de linfocitos T CD4+, el dipivoxilo de adefovir suprimió eficazmente al HBV (5 log<sub>10</sub> en un estudio). Además, el dipivoxilo de adefovir es eficaz en los pacientes infectados con mutantes YMDD del HBV resistentes a la lamivudina y se puede utilizar cuando surgen estas variantes desencadenadas por la lamivudina. Ante la resistencia a la lamivudina, los expertos no se han puesto de acuerdo si se debe adicionar adefovir o cambiar a adefovir; sin embargo, la adición de este medicamento conservando la lamivudina para prevenir la resistencia al adefovir, aparentemente es el método preferido. En este contexto, los pacientes con infección por el HBV mutante al adefovir casi siempre responden a la lamivudina. Antiguamente, cuando se estudiaba el adefovir como tratamiento de la infección por el VIH, se necesitaban dosis de 60 a 120 mg para suprimir al VIH y a estas dosis el medicamento era nefrotóxico. Incluso a dosis de 30 mg/día la creatinina se elevó hasta 44 u.mol/L (0.5 mg/100 ml) en 10% de los pacientes; sin embargo, si se utiliza una dosis eficaz contra HBV de 10 mg rara vez la creatinina se eleva. Los efectos nefrotóxicos, cuando aparecen, lo hacen antes de que transcurran los primeros seis a ocho meses de tratamiento. Si bien la lesión de los túbulos renales es un efecto secundario raro y se recomienda vigilar la creatinina durante el tratamiento, el índice terapéutico del dipivoxilo de adefovir es elevado y sus efectos nefrotóxicos en los estudios clínicos a dosis más elevada fueron reversibles. En los pacientes con nefropatía de fondo se recomienda reducir la dosis de dipivoxilo de adefovir: en los

pacientes con depuración de creatinina de 20 a 49 ml/min se redujo la administración hasta cada 48 h; hasta cada 72 h cuando la depuración de creatinina era de 10 a 19 ml/min y una vez por semana después de la diálisis en los sujetos sometidos a hemodiálisis. El dipivoxilo de adefovir es bastante bien tolerado y las elevaciones de la ALT durante el tratamiento y después de suspenderlo son similares a las observadas y descritas antes en los estudios clínicos de la lamivudina. La ventaja del adefovir son sus características de resistencia relativamente favorables; sin embargo, no es tan potente como los demás fármacos orales aprobados, no suprime el DNA del HBV con la misma rapidez o uniformidad que los otros y una pequeña proporción de los pacientes carece de respuestas demostrables al medicamento (pacientes que no responden bien al tratamiento).

**INTERFERÓN PEGILADO.** Una vez que se demostró la eficacia del PEG IFN de acción prolongada en el tratamiento de la hepatitis C (véase más adelante en este capítulo) se le evaluó en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Los estudios preliminares demostraron que el PEG IFN administrado una vez por semana es más eficaz que el IFN ordinario administrado con más frecuencia, después de lo cual se realizaron diversos estudios a gran escala en pacientes con hepatitis B crónica con y sin HBeAg.

En la hepatitis B crónica con HBeAg se llevaron a cabo dos estudios a gran escala, uno con PEG IFN-cc2b (100 u.g cada semana durante 32 semanas, luego 50 p.g cada semana durante otras 20 semanas hasta completar un total de 52 semanas y el grupo testigo recibió una combinación de PEG IFN con lamivudina oral) en 307 sujetos; en el otro estudio, 814 pacientes principalmente asiáticos con una concentración de ALT >2 x el límite superior normal, recibieron PEG IFN-a2a (180 u.g cada semana durante 48 semanas), y el grupo testigo recibió únicamente lamivudina y una combinación de PEG IFN más lamivudina. Al final del tratamiento (48 a 52 semanas), los grupos que recibieron exclusivamente PEG IFN, mostraron reducción del HBeAg en casi 30%, seroconversión del HBeAg en 22 a 27%, DNA del HBV no identificable (<400 réplicas/ml por medio de PCR) en 10 a 25%, valores normales de ALT en 34 a 39% y una reducción media de DNA del HBV de 2 log<sub>10</sub> réplicas/ml (PEG IFN-cc2b) a 4.5 log<sub>10</sub> réplicas/ml (PEG IFN-a2a). Seis meses después de concluir el tratamiento a base de PEG IFN en estos estudios se observó reducción del HBeAg en casi 35%, seroconversión del HBeAg en casi 30%, DNA del HBV no identificable en 7 a 14%, ALT normal en 32 a 41% y reducción media del DNA del HBV de 2 a 2.4 log<sub>10</sub> réplicas/ml. Si bien la combinación de PEG IFN y lamivudina fue superior al final del tratamiento en una o más variables serológicas virológicas o bioquímicas, ni el grupo que recibió la combinación de medicamentos (en ambos estudios) ni el grupo de pacientes que recibió únicamente lamivudina (en el estudio de PEG IFN-a2a) mostró algún beneficio frente a los grupos que recibieron monoterapia a base de PEG IFN seis meses después del tratamiento. Asimismo, ocurrió seroconversión para HBsAg en 3 a 7% de los pacientes que recibieron PEG IFN (con o sin lamivudina); algunas de estas seroconversiones se identificaron hacia el final del tratamiento, pero muchas se observaron durante el periodo de seguimiento después del tratamiento. La posibilidad de reducir el HBeAg en los pacientes con este antígeno que reciben PEG IFN es directamente proporcional al genotipo del HBV A > B > C > D.

Con base en estos resultados, algunos expertos llegaron a la conclusión de que la monoterapia a base de PEG IFN debe ser el tratamiento de primera elección en la hepatitis B crónica con HBeAg; sin embargo, esta conclusión ha provocado incertidumbre. Si bien un esquema limitado de un año de PEG IFN obtiene un mayor índice de respuesta persistente (seis meses después del tratamiento) que la que se logra con el tratamiento a base de análogos nucleosídicos/nucleótidos orales, la comparación se confunde por el hecho de que los fármacos orales no se suspendieron al final de un año. En cambio, los medicamentos orales carecen de efectos secundarios y el tratamiento se puede extender por tiempo indefinido o hasta después de que ocurre la respuesta del HBeAg. El índice de respuesta del HBeAg después de dos años de tratamiento con fármacos orales es cuando menos tan elevada, o incluso mayor, que la que se obtiene con PEG IFN después de un año; otro factor a favor de los fármacos orales son la ausencia de inyecciones y de efectos secundarios difíciles de tolerar, así como los costos médicos directos e indirectos más reducidos y la comodidad de la administración. Las respuestas del HBsAg que origina el tratamiento con PEG IFN son tan insignificantes que se cuestiona si todos deben recibir PEG IFN por su utilidad tan limitada en relación con las respuestas del HBsAg durante el tratamiento o inmediatamente después. Además, varios años después del tratamiento aparecen respuestas del HBsAg en una proporción comparable de pacientes que reciben nucleosídicos/nucleótidos. Desde luego, tal resistencia no es un problema durante el tratamiento con PEG IFN, pero el riesgo de resistencia es mucho menor con los nuevos fármacos (ninguna después de dos años en pacientes que recibieron entecavir y que previamente no habían recibido tratamiento; véase más adelante en este capítulo). Por último, el grado de inhibición del DNA del HBV que se puede alcanzar con los fármacos más nuevos, incluso con la lamivudina, supera o se puede lograr con PEG IFN, en algunos casos en varias decenas de unidades.

En la hepatitis B crónica sin HBeAg, un estudio sobre el PEG IFN-a2a (180 u.g cada semana durante 48 semanas frente a 564 testigos que recibieron monoterapia a base

CUADRO 300-3 COMPARACIÓN DE INTERFERÓN (PEG IFN), LAMIVUDINA, ADEFOVIR Y ENTECAVIR EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA<sup>a</sup>

Característica	PEG IFN <sup>b</sup>	Lamivudina	Adefovir	Entecavir
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral
Duración del tratamiento <sup>c</sup>	48-52 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Mal tolerado	Bien tolerada	Bien tolerado; se recomienda vigilar la creatinina	Bien tolerado
Reducción del HBeAg a un año	29-30%	20-33%	23%	22%
Seroconversión a HBeAg				
Un año de Rx	18-20%	16-21%	12%	21%
>1 año de Rx	NA	Hasta 50% a 5 años	43% a 3 años <sup>d</sup>	31% a 2 años
Seroconversión a HBeAg si ALT es >5 × normal	No comunicado	>50%	21%	No comunicado
Reducción de DNA del HBV en log <sub>10</sub> (media de réplicas/ml)				
Con HBeAg	4.5	5.5	Mediana 3.5-5	6.9
Sin HBeAg	4.1	4.4-4.7	Mediana 3.5-3.9	5.0
DNA del HBV negativa en PCR (<300-400 réplicas/ml; <1 000 réplicas/ml para adefovir) al final de un año				
Con HBeAg	10-25%	36-40%	12-21%	69% (80% a 2 años)
Sin HBeAg	63%	39-73%	51% (79% a 3 años)	90%
Normalización de ALT al término del primer año				
Con HBeAg	39%	41-75%	58% (81% a 3 años)	78%
Sin HBeAg	34-38%	62-79%	48% (69% a 3 años)	78%
Reducción del HBsAg durante el primer año	0-7%	0-4%	0% (1-2% a 2 años)	2% (5% a 2 años)
Reducción del HBsAg después del tratamiento	3-7% después de 6 meses	23% después de 2 años	No comunicada	No comunicada
Mejoría histológica (reducción de ≥2 puntos en HAI) al primer año				
Con HBeAg	38% 6 meses después	51-62%	53%	62%
Sin HBeAg	48% 6 meses después	61-66%	64%	70%
Resistencia al tratamiento antivírico	Ninguno	15-30% a un año 70% a 5 años	Ninguno a 1 año 29% a 5 años	Ninguno a 2 años <sup>e</sup>
Durabilidad de la respuesta 4-6 meses después del tratamiento <sup>f</sup>	Datos limitados	70-80%	91%	82%
Con HBeAg	36%	23-35%	Baja	48%
Costo (dólares estadounidenses) por un año	~ 18 000	~ 2 500	~ 6 500	~ 8 700 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> En general estas comparaciones están basadas en datos sobre cada medicamento analizado en forma individual comparado con placebo en los estudios clínicos que se realizan para la autorización del medicamento. Con raras excepciones, estas comparaciones no están basadas en análisis directos de estos medicamentos y de ahí que deban interpretarse con precaución las ventajas y desventajas relativas.

<sup>b</sup> Si bien el interferón alfa ordinario administrado diariamente o tres veces por semana está autorizado como tratamiento de la hepatitis B crónica, ha sido reemplazado por el interferón pegilado (PEG IFN), el cual se administra una vez por semana y es más eficaz. El interferón ordinario no ofrece ventajas frente al interferón pegilado.

<sup>c</sup> Duración del tratamiento en estudios sobre eficacia clínica; su uso en la práctica es variable.

<sup>d</sup> Debido a un error de aleatorización generado por la computadora que dio origen a la asignación errónea del medicamento por contraposición al placebo durante el segundo

año del tratamiento en el estudio clínico, la frecuencia de seroconversión para HBeAg después del primer año es un estimado (análisis de Kaplan-Meier) basal en el pequeño subgrupo en el que se administró correctamente el adefovir.

<sup>e</sup> 7% durante un año de tratamiento (9% durante dos años) en pacientes resistentes a lamivudina.

<sup>f</sup> En pacientes con HBeAg, la durabilidad de la seroconversión para HBeAg; en pacientes sin HBeAg, la durabilidad de la respuesta virológica (DNA del HBV no identificable por medio de PCR) y bioquímica (ALT normal).

<sup>g</sup> Casi 17 400 para los pacientes resistentes a lamivudina.

**Nota:** ALT, aminotransferasa de alanina; HAI, índice de actividad histológica; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; NA, no aplicable; Rx, tratamiento; PCR, reacción en cadena de polimerasa.

de lamivudina o tratamiento combinado) demostró que la monoterapia con PEG IFN al final del tratamiento producía supresión de DNA del HBV en una media de 4.1 log<sub>10</sub> réplicas/ml, DNA del HBV no identificable (<400 réplicas/ml por medio de PCR) en 63% y ALT normal en 38%. Si bien la monoterapia con lamivudina o el tratamiento combinado a base de lamivudina y PEG IFN fueron superiores al PEG IFN al final del tratamiento, no se demostró una sola ventaja de la monoterapia con lamivudina o de la terapéutica combinada frente a la monoterapia con PEG IFN seis meses después del tratamiento en cuanto a supresión de DNA del HBV en una media de 2.3 log<sub>10</sub> réplicas/ml, DNA del HBV no identificable en 19% y ALT normal en 59%. Al igual que en el tratamiento de pacientes sin HBeAg con IFN ordinario, después de un periodo más prolongado de observación tras el tratamiento con PEG IFN, los índices de respuesta persistente disminuyeron considerablemente, lo que ha llevado a cuestionar la utilidad de un tratamiento con PEG IFN durante un tiempo limitado en estos pacientes.

**ENTECAVIR.** El entecavir es un análogo de la guanosina inhibidor de la polimerasa que se administra por vía oral, al parecer es el más potente de los antiviricos contra el HBV y su tolerancia es similar a la de la lamivudina. En un estudio clínico de 709 sujetos seleccionados entre pacientes con HBeAg, se comparó la administración oral de 0.5 mg/día de entecavir con la de 100 mg/día de lamivudina. A las 48 semanas, el entecavir resultó ser superior a la lamivudina para suprimir el DNA del HBV un promedio 6.9 frente a 5.5 log<sub>10</sub> réplicas/ml y para reducir el DNA del HBV no identificable (<300 réplicas/ml por medio de PCR) en 67 frente a 36%; una recuperación histológica (>2 puntos en la calificación de HAI necroinflamatoria) de 72 frente a 62%; y una concentración normal de ALT (68 frente a 60%). El resultado de ambos tratamientos fue idéntico en cuanto al porcentaje de reducción del HBeAg (22 frente a 20%) y seroconversión (21 frente a 18%). En 80% de los pacientes que recibieron entecavir durante 96 semanas no se detectó DNA del HBV en forma acumulada (mientras que en los que recibieron lamivudina esta cifra fue de 39%) y se produjo seroconversión para HBeAg en 31% (frente a

26% de los que recibieron lamivudina). Asimismo, en un estudio clínico de 638 sujetos seleccionados entre pacientes sin HBeAg, a la semana 48 la administración de 0.5 mg/día de entecavir oral resultó ser superior a la de 100 mg/día de lamivudina para suprimir el DNA del HBV, con una media de 5.0 frente a 4.5 log<sub>10</sub> réplicas/ml y en el porcentaje de DNA del HBV no identificable, que fue de 90 frente a 72%; recuperación histológica, 78 frente a 71% y concentración normal de ALT, 68 frente a 60%. Durante las 96 semanas de tratamiento no se observaron mutaciones de resistencia en los pacientes que recibieron entecavir y que no se habían tratado con anterioridad.

El entecavir también es eficaz contra la infección por HBV resistente a la lamivudina. En un estudio de 286 pacientes con resistencia a la lamivudina, el entecavir, a una dosis diaria más elevada de 1.0 mg, resultó ser superior a la lamivudina a las 48 semanas para suprimir el DNA del HBV (media de 5.1 frente a 0.48 log<sub>10</sub> réplicas/ml). DNA del HBV no identificable en 72 frente a 19%; concentración normal de ALT, de 61 frente a 15%; reducción del HBeAg en 10 frente a 3%; y seroconversión del HBeAg en 8 frente a 3%. No obstante, en este grupo de pacientes tratados anteriormente con lamivudina apareció resistencia al entecavir en 7% a las 48 semanas y en 9% a las 96 semanas. Por tanto, el entecavir no es una opción tan atractiva como el adefovir (o el tenofovir con indicación extraoficial) en los pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina.

Al término de dos años de tratamiento con entecavir en los estudios clínicos de pacientes con HBeAg, se observó seroconversión del HBsAg en 5% (<2% durante el primer año). Además, en los pacientes que reciben entecavir es raro observar brotes de ALT elevada, que suelen ser leves.

En el cuadro 300-3 se muestra una comparación de los cuatro antiviricos que se utilizan en la actualidad.

**TRATAMIENTO COMBINADO.** Si bien la combinación de lamivudina y PEG IFN suprime mejor al DNA del HBV que la monoterapia con cualquiera de AMBOS medicamentos por separado (y tiene menos probabilidades de acompañarse de resistencia

CUADRO 300-4 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

Estado del HBsAg	Clínicas	DNA del HBV (réplicas/ml)	ALT	Recomendación
Positivo para HBeAg	a	<10 <sup>5</sup>	Normal ( $\leq 2$ por ULN) <sup>b</sup>	Mismo tratamiento, vigilancia
	Hepatitis crónica	$\geq 10^5$	Normal ( $\leq 2$ por ULN) <sup>b,c</sup>	Ningún tratamiento, tratamiento actual de eficacia limitada (algunos sugieren biopsia hepática y tratamiento si resulta anormal)
	Hepatitis crónica	$\geq 10^5$	Elevada ( $> 2$ por ULN) <sup>b</sup>	Tratamiento <sup>d</sup>
	Cirrosis compensada	+ o - <sup>e</sup>	Normal o elevada	Tratamiento <sup>e</sup> con fármacos orales, <sup>f</sup> no PEG IFN
	Cirrosis descompensada	+ p - <sup>e</sup>	Normal o elevada	Tratamiento <sup>e</sup> con fármacos orales, <sup>g</sup> no PEG IFN; remisión para trasplante hepático
Negativo para HBeAg	a	<10 <sup>4</sup> o 10 <sup>5h</sup>	Normal ( $\leq 2$ por ULN) <sup>b</sup>	Portador inactivo; no es necesario el trasplante
	Hepatitis crónica	$\geq 10^4$ o 10 <sup>5h</sup>	Normal	Considérese biopsia hepática; tratamiento si la biopsia es anormal
	Hepatitis crónica	$\geq 10^4$ o 10 <sup>5h</sup> ( $> 2$ por ULN) <sup>b</sup>	Elevada	Tratamiento <sup>i</sup>
	Cirrosis compensada	+ o -	Elevada o normal	Tratar con fármacos orales/no PEG IFN (algunos expertos recomiendan el seguimiento o el tratamiento de pacientes con DNA del HBV <10 <sup>4</sup> réplicas/ml)
	Cirrosis descompensada	+ o -	Elevada o normal	Tratar con fármacos orales/ no PEG IFN (algunos expertos harían seguimiento sin tratamiento para DNA del HBV no identificable; remitir para trasplante hepático)

<sup>a</sup> La hepatopatía puede ser leve o clínicamente inactiva, muchos de estos pacientes no se someten a biopsia hepática.

<sup>b</sup> Según algunas directrices, las categorías de ALT son normales o están elevadas; en otras, las categorías de ALT son  $10 > 2$  campos el límite superior de lo normal.

<sup>c</sup> Patrón típico en la infección adquirida durante la infancia, común en poblaciones asiáticas.

<sup>d</sup> Cualesquiera de los medicamentos orales (lamivudina, adefovir, entecavir) o PEG IFN se puede utilizar como tratamiento de primera elección (véase texto); aunque todavía se utiliza ampliamente en algunas partes del mundo, la lamivudina ha sido reemplazada en algunos países como tratamiento de primera elección en virtud de sus características de resistencia. Los fármacos orales, pero no PEG IFN habrán de utilizarse en los pacientes que no toleran o que son resistentes al interferón o en los inmunodeficientes. Se administra PEG IFN cada semana por medio de una inyección subcutánea durante un año; se administran los fármacos orales diariamente durante al menos un año y se continúan por tiempo indefinido o hasta por lo menos seis meses después de la seroconversión para antígeno e de hepatitis B.

<sup>e</sup> El tratamiento o la vigilancia sin tratamiento son opciones para los pacientes con DNA del HBV <10<sup>4</sup> o <10<sup>5</sup> réplicas/millilitro.

<sup>f</sup> Algunos expertos observarían al paciente sin darle tratamiento si el DNA del HBV no fuera identificable (<10<sup>4</sup> réplicas/ml), en tanto que otros darian tratamiento sea cual sea el estado del DNA del HBV. La monoterapia con lamivudina no es una opción atractiva debido a sus características de resistencia.

<sup>g</sup> Algunos expertos recomiendan el tratamiento sea cual sea el estado del DNA del HBV, en tanto que otros sugieren remitir al paciente para trasplante hepático sin tratamiento, para aquellos con un DNA del HBV no identificable (<10<sup>4</sup> réplicas/ml). La lamivudina es una opción menos atractiva debido a sus características de resistencia. Dado que el surgimiento de resistencia puede originar la pérdida de la eficacia antitratamiento antivírico y un mayor deterioro en la cirrosis descompensada, algunos expertos recomiendan el tratamiento combinado (p. ej., lamivudina o entecavir más adefovir) en los pacientes con cirrosis descompensada.

<sup>h</sup> Algunos autores se basan en un umbral de 10<sup>5</sup> réplicas/ml, en tanto que otros optan por un valor de 10<sup>6</sup> réplicas/millilitro.

<sup>i</sup> Dado que la seroconversión para HBeAg no es una opción, el objetivo del tratamiento es suprimir el DNA del HBV y mantener una ALT normal. Aunque cualesquiera de los fármacos orales o el PEG IFN pueden utilizarse como tratamiento de primera línea, la lamivudina es menos recomendada debido a su característica de resistencia y la necesidad, en la gran mayoría de los casos, de tratamiento a largo plazo. El PEG IFN se administra por medio de inyección subcutánea cada semana durante un año (es necesario tener precaución al basarse en un intervalo de seis meses después del tratamiento para definir una respuesta persistente; la mayoría de estas respuestas se pierden a partir de entonces). El adefovir y el entecavir se administran diariamente, en general por tiempo indefinido o hasta que las respuestas virológicas y bioquímicas se acompañan de una seroconversión para HBsAg, 10<sup>4</sup> la cual ocurre muy raras veces.

<sup>j</sup> Se recomienda el esquema de baja resistencia (es decir, adefovir o entecavir, no lamivudina) por tiempo indefinido.

**Nota:** ALT, aminotransferasa de alanina; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; ULN, límites superiores de lo normal (*upper limits of normal*); PEG IFN, interferón pegilado.

a la lamivudina), esta combinación utilizada durante un año no es mejor que el tratamiento con PEG IFN durante el mismo periodo para lograr respuestas persistentes. Hasta el momento, las combinaciones de nucleósidos/nucleótidos orales no han superado la eficacia virológica, serológica o bioquímica del más potente de los medicamentos combinados administrados en forma individual. Por otra parte, al combinar fármacos que no producen resistencia cruzada (p. ej., lamivudina y adefovir) existe la posibilidad de reducir el riesgo o incluso de prevenir la resistencia medicamentosa. Probablemente en el futuro el paradigma terapéutico cambie de la monoterapia secuencial utilizada

en la actualidad a un tratamiento combinado preventivo; se requieren estudios clínicos.

**RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS.** Diversos países desarrollados y grupos de médicos expertos han emitido recomendaciones terapéuticas para los pacientes con hepatitis B crónica. Si bien las recomendaciones difieren en algunos aspectos, existe cierto consenso en relación con los más importantes (cuadro 300-4). No existe un tratamiento recomendable o disponible para los portadores de hepatitis B inactiva "sin reproducción" (HBeAg no identificable con una concentración normal de ALT y DNA del HBV <10<sup>4</sup> réplicas/ml, documentadas en forma sucesiva). En los pacientes con HBeAg identificable y DNA del HBV >10<sup>4</sup> réplicas/ml se recomienda administrar tratamiento cuando la ALT es elevada (algunos expertos consideran que una elevación del doble del límite superior normal es obligatoria). En los pacientes con ALT normal (o <2 x el límite superior normal), en quienes no es probable obtener una respuesta persistente y que requerirán tratamiento por varios años, actualmente no se recomienda administrar tratamiento antivírico. En los pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg, ALT elevada (>2 x el límite superior normal según algunos expertos) y DNA del HBV >10<sup>4</sup> (o 10<sup>5</sup> según algunos expertos) réplicas/ml, se recomienda administrar tratamiento antivírico. Cuando los valores de DNA del HBV son <10<sup>4</sup> a 10<sup>5</sup> y la concentración de ALT es normal (o casi normal) no es recomendable administrar tratamiento, sin embargo, si los valores de DNA del HBV son >10<sup>4</sup> réplicas/ml pero la concentración de ALT es normal o casi normal, algunos recomiendan considerar la biopsia hepática y basar la decisión terapéutica en la presencia de lesión hepática sustancial.

Puesto que se ha demostrado que el tratamiento antivírico retarda la evolución clínica de la cirrosis, en los pacientes con cirrosis compensada muchos expertos optarían por dar tratamiento sean cuales sean el estado del HBeAg, los valores de DNA del HBV y las concentraciones de ALT; sin embargo, algunos expertos prefieren recurrir al seguimiento sin tratamiento en los pacientes con valores de DNA del HBV <10<sup>4</sup> réplicas/ml. En los pacientes con cirrosis descompensada, algunos expertos recomiendan administrar tratamiento sea cual sea el estado serológico, virológico y bioquímico; sin embargo, otros expertos no recomiendan el tratamiento si el DNA del HBV no es identificable o si es reducido (<10<sup>4</sup> réplicas/ml). Al mismo tiempo, estos pacientes deben ser estudiados como posibles candidatos de un trasplante hepático.

De los cinco medicamentos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B, el PEG IFN ha sustituido al IFN ordinario. Dado que el entecavir ha resultado superior a la lamivudina en los estudios clínicos, en algunos países el primero ha sustituido a la segunda. Tanto el PEG IFN como la lamivudina, el adefovir y el entecavir se pueden utilizar cada uno como tratamiento de primera elección (cuadro 300-3). El PEG IFN se administra durante un tiempo limitado, logra la tasa más alta de respuesta del HBeAg después de un año de tratamiento y no favorece las mutaciones víricas, pero requiere de inyecciones subcutáneas, es incómodo de aplicar y no es bien tolerado. La lamivudina, el adefovir y el entecavir se administran durante un tiempo prolongado en la mayoría de los pacientes; si se administran solos, la lamivudina es la que favorece más el surgimiento de mutaciones víricas, el adefovir mucho menos y el entecavir raras veces, excepto en pacientes que ya han recibido lamivudina. Estos fármacos orales no se inyectan, son bastante bien tolerados, mejoran la recuperación histológica en 50 a 90% de los pacientes, suprimen mejor al

DNA del HBV que el PEG IFN y son eficaces incluso en pacientes que no responden al tratamiento a base de IFN. Aunque es menos probable obtener una respuesta del HBeAg durante el primer año de tratamiento con estos fármacos orales, en comparación con el PEG IFN, este tipo de terapia tiende a extenderse más allá del primer año y, hacia el final del segundo año, logra respuesta de HBeAg (e incluso respuestas a HBsAg) comparables a las que se obtienen después de un año con PEG IFN (y sin sus efectos secundarios). Si bien el adefovir es seguro, es recomendable vigilar la creatinina. La experiencia obtenida hasta ahora con lamivudina durante el embarazo

(véase antes en este capítulo) no ha detectado efectos teratógenos. Al parecer, el IFN ordinario no causa anomalías congénitas, pero no se dispone de datos sobre la seguridad del PEG IFN durante el embarazo. El adefovir durante el embarazo no se ha acompañado de defectos congénitos; sin embargo, existe mayor riesgo de producir un aborto espontáneo. No se han publicado datos sobre la seguridad del entecavir durante el embarazo. En general, durante el embarazo no se deben utilizar antivíricos para la hepatitis B con excepción quizás de lamivudina o se utilizarán con extrema precaución.

Como se mencionó antes, algunos médicos prefieren comenzar con PEG IFN, en tanto que otros galenos y pacientes prefieren recurrir a los fármacos orales como tratamiento de primera elección. En los pacientes con cirrosis descompensada, la posibilidad de resistencia provoca deterioro adicional y pérdida de la eficacia antivírica. Por lo tanto, en este subgrupo de enfermos, el umbral para optar por una terapéutica con características de resistencia muy favorables (p. ej., entecavir) o por el tratamiento combinado (p. ej., lamivudina o entecavir con adefovir o tenofovir, que aún no ha sido aprobado) es bajo. No se debe utilizar PEG IFN en pacientes con cirrosis compensada o descompensada.

En los pacientes con hepatitis B crónica terminal que se someten a un trasplante hepático, la infección del hígado trasplantado casi siempre reincide cuando no se da tratamiento antivírico. La mayoría de los pacientes se convierte en portador virémico de alto grado con lesión hepática mínima. Antes de que existiera el tratamiento antivírico, una proporción impredecible experimentaba lesión hepática grave por hepatitis B, en ocasiones por una hepatitis similar a la fulminante y otras veces por la repetición rápida de la hepatitis B crónica grave original (cap. 304). Sin embargo, en la actualidad se ha logrado prevenir la hepatitis B recidivante después del trasplante de hígado gracias a la combinación de inmunoglobulina de hepatitis B con uno de los análogos nucleósidos o nucleótidos orales (lamivudina, adefovir o entecavir) (cap. 304).

Algunos pacientes con infección concomitante por HBV-VIH exhiben una hepatopatía progresiva por HBV y, en ocasiones, una exacerbación grave de la hepatitis B como resultado de la reconstitución inmunitaria subsiguiente al tratamiento antirretrovírico de gran actividad. No se debe utilizar la lamivudina como monoterapia en los pacientes con infección por HBV-VIH puesto que rápidamente surge resistencia para ambos virus. Por otro lado, el adefovir y el entecavir se han utilizado a satisfacción para tratar la hepatitis B crónica en pacientes infectados simultáneamente con HBV-VIH. Tanto el tenofovir como la combinación de tenofovir y emtricitabina en un solo comprimido constituyen fármacos autorizados para el tratamiento de la infección por VIH y representan opciones excelentes para tratar la infección por HBV en los pacientes con infección por HBV y virus de la inmunodeficiencia humana.

Los pacientes con hepatitis B crónica que se someten a quimioterapia citotóxica como tratamiento de neoplasias malignas experimentan una mayor reproducción del HBV y una mayor expresión vírica en las membranas de los hepatocitos durante la quimioterapia acompañada de supresión de la inmunidad celular. Cuando se retira la quimioterapia, estos pacientes corren el riesgo de sufrir una reactivación de la hepatitis B, a menudo grave y en ocasiones fatal. Tal reactivación de rebote representa el restablecimiento de la función del linfocito T citolítico contra un órgano diana enriquecido en la expresión del HBV. Se ha demostrado que el tratamiento preventivo con lamivudina antes de iniciar la quimioterapia reduce el riesgo de tal reactivación. Con toda probabilidad, los antivíricos más nuevos y potentes que se utilizan por vía oral funcionarán con la misma eficacia y con menor riesgo de resistencia al antivírico. Se desconoce la duración óptima del tratamiento antivírico tras concluir la quimioterapia, pero algunos expertos sugieren que es de tres meses.

**ANTIVÍRICOS NUEVOS Y PLANES DE TRATAMIENTO.** Además de los cinco antivíricos autorizados para el tratamiento de la hepatitis B se están evaluando otros en diversos estudios clínicos, según se menciona en el cuadro 300-5. La telbivudina, análogo de la citosina, al parecer es tan eficaz como el entecavir, pero su potencia es ligeramente menor al suprimir el DNA del HBV y conlleva un cierto grado de resistencia (M204I, sin mutaciones M204V). El uso de este medicamento fue autorizado en octubre de 2006. Aproximadamente en 20% de los casos aparecen mutaciones que producen resistencia después de dos años de tratamiento. El tenofovir, análogo de nucleótido, es similar al adefovir pero más potente para suprimir el DNA del HBV y lograr respuestas de HBeAg; tiene una gran actividad contra el HBV de tipo silvestre, también es resistente a la lamivudina y es activo en pacientes sin una respuesta primaria al adefovir. Sus características de seguridad y resistencia también son muy favorables, con toda probabilidad

reemplazará al adefovir una vez que concluyan los estudios clínicos comparativos. La emtricitabina es un análogo fluorado de la citosina con estructura, eficacia y perfil de resistencia muy similares a los de la lamivudina. El uso de una combinación de emtricitabina y tenofovir está aprobada para el tratamiento de la infección por VIH y es un tratamiento combinado atractivo para la hepatitis B; sin embargo, ni la emtricitabina ni la combinación han sido autorizadas todavía para aplicarse en la hepatitis B. La clevudina es un análogo nucleósido de la pirimidina cuya potencia en el modelo de hepatitis B en marmota es mayor que la de cualquier otro antivírico; sin embargo, en estudios con seres humanos, la supresión máxima de DNA del HBV ha sido de 5 log<sub>2</sub>, réplicas/ml; después del tratamiento con clevudina, el DNA del HBV experimental rebota con más lentitud que tras la suspensión de otros fármacos. Dado que los antivíricos de acción directa han tenido tanto éxito en el tratamiento de la hepatitis B crónica, es poco probable que otros métodos menos estandarizados (p. ej., manipulación inmunitaria o genética) representen una competencia. Por último, inicialmente la evolución del tratamiento antivírico de la hepatitis B se concentraba sobre todo en la monoterapia; sin embargo, en el futuro es probable que los esquemas de tratamiento combinado que previenen la resistencia se conviertan en la norma, con o sin eficacia aditiva o sinérgica.

## HEPATITIS D CRÓNICA (HEPATITIS DELTA)

Algunas veces la hepatitis D crónica es consecutiva a la coinfección aguda por el HBV, pero no con más frecuencia que en el caso de la infección aislada por el HBV. Es decir, aunque la coinfección por el virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus, HDV*) aumenta la gravedad de la hepatitis B aguda, el HDV no acelera el avance hacia la cronicidad. Sin embargo, cuando ocurre sobreinfección por el HDV en una persona con infección crónica previa por el HBV, la regla es una infección prolongada por HDV y su consecuencia lógica es el recrudecimiento de la hepatopatía. Salvo por su mayor gravedad, las hepatitis B y D crónicas comparten características clínicas y de laboratorio similares a las que se observan en la hepatitis B. La hepatitis por lo general es crónica y relativamente grave con o sin cirrosis y la excepción es la hepatitis crónica leve. En ocasiones se observa hepatitis leve y en algunos casos raros se produce un estado de portador inactivo en sujetos con hepatitis B y D crónicas y observaciones recientes sugieren que la enfermedad puede tornarse insidiosa después de varios años de infección. Un rasgo serológico que distingue a la hepatitis D crónica es la presencia en la circulación de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (*antibodies to liver-kidney microsomes, anti-LKM*); sin embargo, los anti-LKM detectados en la hepatitis D se denominan anti-I.KM3, están dirigidos contra la glucuronosiltransferasa de uridindifosfato y difieren de los anti-LKM1 que se observan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en un subgrupo de pacientes con hepatitis C crónica (véase más adelante en este capítulo). Las características clínicas y de laboratorio de la infección crónica por el virus de la hepatitis D (HDV) se exponen en el capítulo 298.

## I HEPATITIS D CRÓNICA

El tratamiento no está bien establecido. Los glucocorticoides son ineficaces y no se emplean. Los estudios clínicos preliminares con interferón alfa sugieren que las dosis habituales administradas durante el tiempo acostumbrado sólo reducen los índices de RNA del HDV y la actividad de las aminotransferasas mientras dura el tratamiento, pero carecen de efecto sobre la evolución de la enfermedad. Por el contrario, las dosis elevadas de interferón alfa (9 millones de U tres veces por semana) durante 12 meses se acompaña del cese persistente de la reproducción del HDV y de mejoría clínica hasta en 50% de los pacientes. Asimismo, se ha observado que la eficacia del tratamiento persiste durante 15 años y que esto conlleva una reducción en el grado de necrosis e inflamación hepáticas, resolución de la fibrosis avanzada (mejora en la etapa) y eliminación de RNA del HDV en algunos pacientes. Uno de los métodos terapéuticos recomendados es el interferón en dosis elevadas y a largo plazo cuando menos durante un año y, en quienes responden, el tratamiento se prolonga hasta eliminar al RNA del HDV y al HBsAg. La experiencia con interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis D crónica es muy limitada, pero si los estudios en lo futuro confirman su equivalencia o superioridad respecto del interferón ordinario, es probable que el interferón pegilado se convierta en un sustituto más cómodo del interferón ordinario. Ninguno de estos nuevos antivíricos para la hepatitis B (lamivudina, adefovir, entecavir) es eficaz en la hepatitis D; sin embargo, los resultados preliminares en el modelo de marmota de hepatitis B indican que quizás es la clevudina. El trasplante hepático ha tenido éxito en los pacientes con hepatopatía terminal secundaria a hepatitis D crónica. Si la hepatitis D recurre en el hígado nuevo sin que se exprese la hepatitis B (un perfil serológico poco habitual en las personas inmunocompetentes pero frecuente en los pacientes trasplantados), la lesión hepática será limitada. De hecho, los resultados del trasplante en la hepatitis D crónica son mejores que los que se obtienen en la hepatitis B crónica (cap. 304).

**CUADRO 300-5 NUEVOS ANTIVÍRICOS QUE SE ESTÁN ESTUDIANDO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA**

Telbivudina*	Emtricitabina (FTC)
Tenofovir*	Clevudina (LMFAU)

\* Aprobada en octubre de 2006.

† Activa contra la mutante YMDD del HBV por lamivudina. (YMDD, tirosina-metionina-aspartato-aspartato).

## HEPATITIS C CRÓNICA

Independientemente del mecanismo epidemiológico por medio del cual se adquiere la infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), en 50 a 70% de los casos la hepatitis crónica es consecutiva a una hepatitis aguda; a pesar de que la aminotransferasa se normalice después de una hepatitis C aguda, a menudo surge una infección crónica, que aumenta la probabilidad hasta en 85% de una infección crónica por el HCV después de una hepatitis C aguda. Además, aproximadamente en 20% de los pacientes con hepatitis crónica secundaria a una transfusión que han permanecido estables durante 10 a 20 años la infección degenera en cirrosis. Esto se da incluso en los pacientes con hepatitis crónica relativamente leve desde el punto de vista clínico, incluso en los que no tienen síntomas y sólo muestran ligeras elevaciones de la actividad de las aminotransferasas y una hepatitis crónica leve en la biopsia hepática. De hecho, en los grupos de pacientes con hepatitis C crónica compensada (sin complicaciones propias de las hepatopatías crónicas y con una síntesis hepática normal), la prevalencia de cirrosis alcanza hasta 50%. La mayoría de los casos de hepatitis C se diagnostica en pacientes asintomáticos sin antecedente de hepatitis C aguda. Es el caso de los que se descubren cuando el sujeto desea donar sangre, adquirir un seguro de vida o se somete a una serie de análisis de rutina. En muchos de estos casos el origen de la infección por HCV se desconoce, aunque en una gran proporción de pacientes es posible establecer el antecedente de exposición percutánea, tan olvidado en el pasado, y probablemente contribuye a la mayor parte de las infecciones; casi todas estas infecciones fueron adquiridas en los decenios de 1960 y 1970, pero recibieron atención clínica varios decenios después.

Aproximadamente en 33% de las personas con hepatitis C crónica la actividad de la aminotransferasa es normal o casi normal; a pesar de que de 33 a 50% de estos pacientes exhiben hepatitis crónica en la biopsia de hígado, en general la magnitud de la lesión hepática y el estadio de la fibrosis tienden a ser reducidos. En algunos casos la lesión hepática es más grave e incluso puede degenerar en cirrosis, probablemente como resultado de la actividad histológica previa. En las personas que han demostrado una actividad normal de la aminotransferasa durante cinco a 10 años o más se ha demostrado que la patología histológica no avanza; sin embargo, alrededor de 25% de estos pacientes finalmente cursan con elevación de la aminotransferasa y daño histológico progresivo una vez que se reanuda la actividad bioquímica anormal. Por lo tanto, se recomienda el seguimiento clínico constante, incluso en los pacientes con actividad normal de la aminotransferasa.

Pese a este índice tan elevado de avance de la hepatitis C crónica y de que ésta puede degenerar en insuficiencia hepática, el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los pacientes es relativamente benigno. La mortalidad a los 10 y 20 años de los pacientes con hepatitis C crónica por una transfusión no difiere de la que se observa en una población comparable de pacientes transfundidos que no sufrieron hepatitis C. Aunque en el grupo de hepatitis es mayor la probabilidad de muerte por insuficiencia hepática y alrededor de 15% de estos pacientes sufre descompensación hepática en un periodo de 10 años, la mayoría (casi 60%) de los enfermos permanecen asintomáticos y compensados, sin secuelas clínicas de hepatopatía crónica.

De esta manera, las hepatitis C crónicas consideradas como grupo tienden a avanzar de manera lenta e insidiosa en la gran mayoría de los pacientes, pero en 25% de los casos degenera en cirrosis avanzada. De hecho, en virtud de la prevalencia tan importante de la infección por HCV y de que una parte de los pacientes evoluciona inexorablemente hacia la hepatopatía terminal, la hepatitis C es la indicación más frecuente para el trasplante hepático (cap. 304). El sesgo de remisión explica los desenlaces más graves descritos en cohortes de pacientes denunciados por los centros de atención terciaria (evolución a 20 años de 20%), frente a los desenlaces más benignos en cohortes de pacientes vigilados desde el principio de la hepatitis aguda por productos hemáticos o identificados en la comunidad (evolución a 20 años de sólo 4 a 7%). Sin embargo, aún no se explican los márgenes tan amplios del avance hacia cirrosis que se han descrito y que varían desde 2% en 17 años en una población de mujeres con hepatitis C por inmunoglobulina anti-D contaminada, hasta 30% en un periodo igual o menor de 11 años en receptores de inmunoglobulina intravenosa contaminada.

Se ha publicado que es más probable que la hepatopatía en los pacientes con hepatitis C crónica avance a mayor edad, cuando su duración es más prolongada, su etapa y grado histológico son avanzados, en el genotipo 1, ante una diversidad de semiespecies más complejas, a mayor hierro hepático, en presencia de trastornos hepáticos concomitantes (hepatopatía alcohólica, hepatitis B crónica, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina ctj y esteatohepatitis), en presencia de infección por VIH y obesidad. Sin embargo, entre las variables la principal es la duración de la infección y muchas otras pro-

bablemente reflejan en cierta medida la duración de la enfermedad (p. ej., la diversidad de las semiespecies, la acumulación hepática de hierro). Ninguna otra característica epidemiológica o clínica de la hepatitis C crónica (p. ej., gravedad de la hepatitis aguda, grado de actividad de la aminotransferasa, cantidad de RNA del HCV, presencia o ausencia de ictericia durante la hepatitis aguda) permite predecir el desenlace final. Pese al carácter relativamente benigno de la hepatitis C crónica en muchos pacientes, la cirrosis sucesiva se ha vinculado con la aparición tardía (varios decenios después) de HCC (cap. 88); la tasa anual de HCC en los pacientes cirróticos con hepatitis C es de 1 a 4% y ocurre principalmente en enfermos que han tenido infección por HCV durante 30 años o más.

Quizá el mejor indicador pronóstico en la hepatitis C crónica son las características histopatológicas del hígado; la velocidad con que aparece la fibrosis hepática puede ser lenta, moderada o rápida. Los pacientes con necrosis e inflamación leve, así como los que presentan fibrosis limitada, tienen un pronóstico excelente y avance limitado hacia la cirrosis. Por el contrario, en los pacientes con actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada o grave (que comprende puentes o tabiques fibrosos) es muy probable que la infección degenera en cirrosis en el transcurso de 10 a 20 años. Entre los pacientes con cirrosis compensada por hepatitis C la supervivencia a 10 años es cercana a 80%; la tasa anual de mortalidad es de 2 a 6% anual, la de descompensación es de 4 a 5% anual y, como ya se dijo, la de carcinoma hepatocelular es de 1 a 4% anual.

Las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis C crónica son similares a las de la hepatitis B crónica. En general, el síntoma más frecuente es la *astenia*; la ictericia es rara. En la hepatitis C crónica son menos frecuentes las complicaciones extrahepáticas gobernadas por inmunocomplejos que en la hepatitis B crónica (a pesar de que en los pacientes con hepatitis C crónica los análisis para inmunocomplejos suelen ser positivos), con la excepción de la crioglobulinemia mixta esencial (cap. 298). Además, la hepatitis C crónica se ha vinculado con complicaciones extrahepáticas independientes de la lesión por complejos inmunitarios. Éstas comprenden al síndrome de Sjögren, al liquen plano y la porfiria cutánea tardía.

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis C crónica son similares a los que se observan en los pacientes con hepatitis B crónica, pero la concentración de la aminotransferasa tiende a fluctuar más (el perfil característico intermitente de la actividad de la aminotransferasa) y es más baja, especialmente en los pacientes con hepatitis de larga evolución. Un dato interesante y que en ocasiones induce a error en los pacientes con hepatitis C crónica es la presencia de autoanticuerpos. En raras ocasiones, los pacientes con hepatitis autoinmunitaria (véase más adelante en este capítulo) e hiperglobulinemia exhiben resultados falsamente positivos en los inmuunoanálisis con anti-HCV. Por otra parte, algunos pacientes con hepatitis C crónica confirmada por métodos serológicos poseen anticuerpos anti-LKM circulantes. Estos anticuerpos son de tipo anti-LKM 1, como los que se detectan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) y están dirigidos contra una secuencia de 33 aminoácidos del P450 IID6.

La aparición de anti-LKM 1 en algunos pacientes con hepatitis C crónica obedece a la analogía parcial de la secuencia entre el epitopo reconocido por los anti-LKM 1 y dos segmentos de la poliproteína del HCV. Además, la presencia de este autoanticuerpo en algunos pacientes con hepatitis C crónica sugiere que quizás la autoinmunidad contribuye a la patogenia de la hepatitis C crónica. Los rasgos histopatológicos de la hepatitis C crónica, especialmente aquellos que la diferencian de la hepatitis B, se describen en el capítulo 298.

## HEPATITIS C CRÓNICA

En los 15 años que han transcurrido desde que se introdujo el interferón alfa para combatir a la hepatitis C crónica, la terapéutica de la enfermedad ha evolucionado sustancialmente. Una vez que se aprobó el uso del interferón se administraba por inyección subcutánea tres veces por semana durante seis meses, obteniendo una respuesta virológica sostenida en menos de 10% de los casos (reducción de RNA del HCV a valores no detectados por PCR cuando se media seis meses o más después de haber completado el tratamiento). La duplicación y la duración del tratamiento (sin aumentar la dosis ni cambiar los preparados de IFN) incrementaron la respuesta virológica sostenida a casi 20% y la adición diaria de ribavirina (un nucleósido oral de guanosina) aumentó las respuestas virológicas sostenidas a 40%. La ribavirina aislada carece de eficacia y no reduce la concentración de RNA del HCV, pero acentúa la eficacia del interferón al disminuir la posibilidad de recidiva virológica una vez que se ha alcanzado la respuesta final al tratamiento (respuesta evaluada durante el tratamiento y que se conservó hasta el final de éste). Los mecanismos propuestos para explicar la acción de la ribavirina

comprenden la reducción directa sutil de la reproducción del HCV, inhibición de la actividad del monoíosfato de inosina del hospedador (y el vaciamiento concomitante de los depósitos de guanosina), inmunomodulación e inducción de una catástrofe mucosal virológica.

De la experiencia con el uso de interferón solo y en combinación con ribavirina se obtuvieron varias enseñanzas en cuanto al uso de antivíricos contra la hepatitis C crónica. Incluso en ausencia de respuestas bioquímicas y virológicas se observa mejoría histológica aproximadamente en 75% de los pacientes que reciben tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en la hepatitis B, en la hepatitis C crónica las reacciones al tratamiento no se acompañan de elevación transitoria de la aminotransferasa similar a la de la hepatitis aguda; en su lugar, la ALT disminuyó repentinamente durante el tratamiento. Casi 90% de las respuestas virológicas se observan en las primeras 12 semanas del tratamiento y posteriormente son ocasionales. La mayor parte de las recurrencias ocurre en las 12 semanas que siguen al tratamiento. Las respuestas virológicas sostenidas son duraderas, de cinco a seis años después del tratamiento exitoso se ha corroborado que la ALT es normal, el cuadro histológico mejoró, no se detectó ácido ribonucleico del HCV en el suero y el hígado y prácticamente no han aparecido recidivas dos años después de la respuesta sostenida. Por ello, las respuestas virológicas sostenidas a los antivíricos en caso de hepatitis C crónica equivalen a la curación.

Las variables del paciente que tienden a correlacionarse con una reactividad virológica persistente al interferón son el genotipo favorable (genotipos 2 y 3, frente a los genotipos 1 y 4), una concentración inicial reducida de RNA del HCV (<2 millones de réplicas/ml, lo cual equivale aproximadamente a 800 000 UI/ml, que es el valor de referencia utilizado en la actualidad), la hepatitis leve y la fibrosis mínima en el examen histológico, edad menor de 40 años, ausencia de obesidad y sexo femenino. Los individuos con cirrosis pueden reaccionar, aunque es muy poco probable. Los resultados de los estudios con la combinación de IFN-ribavirina demostraron de manera concluyente que en personas con el genotipo 1, el tratamiento se debe prolongar como mínimo un año, en tanto que en los enfermos con los genotipos 2 y 3 basta un ciclo de seis meses de tratamiento. El índice de respuesta de los afroestadounidenses es asombrosamente pequeño por razones desconocidas. Por último, es probable que aparezca una respuesta sostenida si el enfermo cumple fielmente el régimen medicamentoso, es decir, si recibe 80% o más de las dosis de IFN y ribavirina y si prolonga el tratamiento durante 80% o más de la duración prevista. Otras variables que se han relacionado con un mayor índice de respuesta son la duración breve de la infección, la diversidad reducida de cuasiespecies del HCV, la inmunocompetencia y el contenido bajo de hierro en el hígado. La concentración elevada de RNA del HCV, una hepatopatía más evolucionada desde el punto de vista histológico y una gran diversidad de cuasiespecies actúan en conjunto con la duración prolongada de la infección, que es la variable individual más importante al predecir la capacidad de respuesta al interferón. Lo más irónico es que los pacientes cuya enfermedad corre menos riesgo de avanzar son los que más probabilidades tienen de responder al interferón y viceversa. Por último, en los pacientes con genotipo 1b, la respuesta al interferón aumenta en los portadores de mutaciones por sustitución de aminoácidos en el gen de la proteína no estructural 5A.

Los efectos adversos del interferón se describieron en la sección sobre tratamiento de la hepatitis B crónica. El más prominente es la hemólisis; es posible predecir que la hemoglobina descenderá hasta 2 o 3 g y el hematocrito entre 5 y 10%. Una fracción pequeña e impredecible de pacientes manifiesta hemólisis pronunciada y profunda que origina anemia sintomática; por esta razón es importante realizar biometrías hemáticas seriadas y conviene evitar la ribavirina en los pacientes con anemia, hemoglobinopatías y arteriopatía coronaria o enfermedad vascular cerebral, en quienes la anemia puede desencadenar un problema isquémico. Ante una anemia sintomática la dosis del antivírico se reduce o se agrega eritropoyetina para mejorar las cifras eritrocíticas. Además, puesto que la ribavirina se excreta por vía renal no se debe usar en personas con insuficiencia renal; también es teratógena y por tal motivo es imposible usarla durante el embarazo y se necesitan medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento en mujeres.

La ribavirina provoca también congestión nasal y del pecho, prurito y desencadena gota. La combinación de interferón y ribavirina es más difícil de tolerar que el interferón aislado. En un estudio grande en seres humanos en que se utilizó la combinación y se le comparó con la monoterapia, de los que formaron el grupo terapéutico durante un año, 21% de los que recibieron la combinación (pero sólo 14% del grupo con monoterapia) debió interrumpir el tratamiento, en tanto que 26% del grupo que recibió la combinación (sólo 9% del grupo sometido a monoterapia) requirió de una dosis menor.

Los estudios sobre cinética vírica han demostrado que a pesar de que la semivida del virión en suero es de sólo 2 o 3 h, la concentración del HCV se mantiene por un índice elevado de reproducción de  $10^{12}$  viriones de hepatitis C por día. El interferón alfa bloquea la reproducción o liberación del virión con una eficacia que se incrementa con la dosis; además, la mortalidad calculada a partir de las células infectadas durante el tratamiento con interferón es inversamente proporcional a la viremia: los pacientes con una mortalidad más rápida de los hepatocitos infectados son los que tienen más probabilidad de reducir el RNA del HCV hasta cifras no identificables a los tres meses; el

hecho de lograr este objetivo no supone que la respuesta posterior vaya a mantenerse. Por tanto, para eliminar rápidamente al virus del suero y el hígado se ha propuesto el *tratamiento de inducción con dosis elevadas*. Sin embargo, en la práctica esta estrategia no ha conseguido un índice de respuestas sostenidas más elevado.

**TRATAMIENTO DE ELECCIÓN.** En el tratamiento de la hepatitis C crónica los interferones ordinarios han sido reemplazados ahora por los interferones pegilados. La eliminación de éstos es hasta siete veces más prolongada que la de los interferones ordinarios, es decir, tienen una semivida sustancialmente más prolongada y alcanzan concentraciones duraderas, que permiten administrarlo una vez por semana (en lugar de tres veces). Los interferones de acción breve se administran con frecuencia, originando una concentración máxima frecuente (que es directamente proporcional a los efectos secundarios) y una concentración mínima (cuando no se encuentra medicamento), mientras que la administración de los interferones pegilados da lugar a concentraciones que son más estables y consistentes en el tiempo. La monoterapia a base de interferón pegilado una vez por semana es dos veces más eficaz que la monoterapia con interferón ordinario y casi tan eficaz como la combinación de interferón ordinario y ribavirina; son tolerados casi igual que los interferones ordinarios pero sin la trombocitopenia y leucopenia difíciles de corregir que acompañan a los interferones ordinarios. Sin embargo, la norma actual es una combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Existen dos tipos de interferones pegilados, oc2b y a2a. En el estudio inicial para el registro de la combinación de IFN-cx2b pegilado y ribavirina, el mejor régimen resultó ser el de 48 semanas a base de 15 µg de interferón pegilado/kg de peso una vez a la semana y además 800 mg diarios de ribavirina. El análisis ulterior demostró que hubiera sido más eficaz usar dosis de ribavirina basadas en el peso y no la dosis fija de 800 mg en el estudio. El primer estudio para el registro de la combinación de INF-cx2a pegilado y ribavirina, el mejor régimen comprendió 48 semanas utilizando 180 µg de IFN pegilado y además 1 000 mg de ribavirina para pacientes que pesaban menos de 75 kg (hasta 1 200 mg para personas que pesaban 75 kg o más). En ambos estudios se observaron respuestas virológicas sostenidas, de 54 y 56%, respectivamente; otro estudio ulterior de IFN-cx2a pegilado y ribavirina indicó que en el caso de sujetos con genotipos 2 y 3 bastó que el tratamiento se prolongara durante seis meses con una dosis de ribavirina de 800 mg. En los tres estudios, para los pacientes en el grupo terapéutico óptimo, los índices de respuesta sostenida de individuos con genotipo 1 fueron de 42 a 51% y en pacientes con genotipos 2 y 3, de 76 a 82%. Los estudios subsiguientes han demostrado que, en los pacientes con genotipos 2 y 3, si el RNA del HCV no es identificable a las cuatro semanas ("respuesta virológica rápida"), la duración total del tratamiento que se requiere para lograr una respuesta virológica sostenida puede ser desde 12 hasta 16 semanas, principalmente en pacientes con genotipo 2 (menos que para aquellos con genotipo 3). Sin embargo, estos estudios clínicos utilizando un tratamiento corto fueron realizados con dosis completas de ribavirina según el peso de los pacientes más que en la norma actual de la posología uniforme y simple de 800 mg, aún no se han realizado estudios de un tratamiento corto con dosificación simple de ribavirina en pacientes con genotipos 2 y 3. De los genotipos 2 y 3, el genotipo 3 es un poco más resistente y algunos expertos prolongarían el tratamiento durante otras 48 semanas en los pacientes con este genotipo, en especial si tienen fibrosis o cirrosis hepática avanzada, una concentración elevada de RNA del HCV o ambos.

En los estudios iniciales para el registro de la combinación de IFN pegilado y ribavirina, ambos regímenes combinados se compararon con el de interferón cx2b ordinario y ribavirina. Los efectos adversos del régimen combinado (IFN-a2b pegilado) fueron similares a los obtenidos con el régimen combinado con interferón ordinario; sin embargo, cuando se comparó la combinación del régimen de IFN-a2a pegilado con el de IFN-cx2b ordinario en combinación, la frecuencia de síntomas gripales y depresión fue menor en el grupo que recibió la combinación con IFN pegilado. Los dos regímenes combinados con este tipo de interferón no fueron sometidos a comparaciones directas, pero cada uno fue comparado con la combinación de IFN-cx2b ordinario y ribavirina; sin embargo, al parecer la combinación de IFN-cx2a pegilado y ribavirina se toleró mejor. En el cuadro 300-6 se muestran las dosis recomendadas de ambos interferones pegilados y la ribavirina y otras combinaciones entre ambos tratamientos.

Salvo que esté contraindicada la ribavirina (véase antes en este capítulo), el ciclo recomendado de tratamiento comprende la combinación de IFN pegilado y ribavirina (24 semanas en los genotipos 2 y 3 y 48 semanas en el genotipo 1). Es conveniente medir el RNA del HCV a las 12 semanas para orientar el tratamiento; si para esa fecha se ha reducido 2 log<sub>10</sub>, la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida es mínima. Si el RNA del HCV a las 12 semanas ha descendido 2 log<sub>10</sub> ("respuesta virológica incipiente"), la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida al final del tratamiento es de dos tercios aproximadamente; si el RNA del HCV no es identificable a las 12 semanas, la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida es mayor de 80%. Si el objetivo es lograr esta respuesta, el hecho de que no se logre la disminución de 2 log<sub>10</sub> de RNA del HCV a las 12 semanas puede tomarse como señal para interrumpir el tratamiento, en especial en personas que no toleran satisfactoriamente los fármacos. Como cabe pensar, aun algunos enfermos pueden lograr beneficio histológico sin que se obtenga una respuesta virológica y algunos clínicos se

**CUADRO 300-6 INTERFERÓN- $\alpha$ 2a Y  $\alpha$ -2b PEGILADO EN LA HEPATITIS C CRÓNICA**

	<b>PEG IFN-<math>\alpha</math>2b</b>	<b>PEG IFN-<math>\alpha</math>2a</b>
Tamaño de la molécula de PEG	12 kD lineal	40 kD ramificada
Semivida de eliminación	54 h	65 h
Semivida	725 ml/h	60 ml/h
Monoterapia con dosis mejorada <sup>a</sup>	1.0 $\mu$ g/kg (según el peso)	180 $\mu$ g
Tratamiento combinado con dosis mejorada	1.5 $\mu$ g/kg (según el peso)	180 $\mu$ g
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dosis de ribavirina		
Genotipo 1	800 mg <sup>b</sup>	1 000-1 200 mg <sup>c</sup>
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas <sup>d</sup>	24 semanas
Eficacia de la combinación Rx <sup>e</sup>	54%	56%
Genotipo 1	42%	46-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%

<sup>a</sup> Se reserva para los pacientes en quienes está contraindicada la ribavirina o que no la toleran.

<sup>b</sup> En el estudio para la autorización de PEG IFN-a2b con ribavirina, el esquema óptimo fue de 1.5  $\mu$ g de PEG IFN más 800 mg de ribavirina; sin embargo, el análisis posterior de este estudio sugiere que conviene utilizar dosis más elevadas de ribavirina. Además, los resultados del estudio de PEG IFN-a2a apoyaron la posología según el peso, 1 000 mg (en pacientes que pesan menos de 75 kg) y 1 200 mg (en pacientes que pesan >75 kg) para el genotipo 1. Por tanto, se recomienda utilizar dosis más elevadas de ribavirina en ambos tipos de PEG IFN en pacientes con genotipo 1.

<sup>c</sup> 1 000 mg en pacientes que pesan <75 kg; 1 200 mg en pacientes que pesan >75 kilogramos.

<sup>d</sup> En el estudio para la autorización de PEG IFN-a2b y ribavirina, los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas; sin embargo, los resultados de otros estudios sobre interferones ordinarios y los demás PEG IFN demostraron que basta un período de 24 semanas en los pacientes con genotipos 2 y 3. En los enfermos con genotipo 3 y fibrosis avanzada/cirrosis y/o RNA del HCV elevado, es preferible un período completo de 48 semanas.

<sup>e</sup> Hasta la fecha no se han comunicado comparaciones directas de ambos PEG IFN.

Los intentos por comparar ambos preparados de PEG IFN con base en el resultado de los estudios clínicos para su autorización se confunden por las diferencias entre los estudios de los dos fármacos en cuanto a detalles metodológicos (diferentes dosis de ribavirina, diferentes métodos para registrar la depresión y otros efectos secundarios) y la composición de los grupos estudiados (diferente proporción con puentes de fibrosis/cirrosis, proporción de estadounidenses frente a otras nacionalidades, peso medio, proporción con genotipo 1 y proporción de RNA del HCV elevado).

**Nota:** RNA del HCV, RNA del virus de la hepatitis C; PEG, polietilenglicol; PEG IFN, interferón pegilado.

deciden por continuar el tratamiento incluso sin que a las 12 semanas haya disminuido 2 log.<sub>10</sub> el RNA del HCV. Están en marcha estudios para dilucidar si pese a la ausencia de una respuesta virológica la terapia de mantenimiento con interferón pegilado reduce la velocidad de la evolución histológica y clínica de la hepatitis C.

Varios estudios sugieren que la frecuencia de las respuestas virológicas persistentes al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina mejoran aumentando la dosis de ribavirina (si es tolerada o complementada con eritropoyetina) o ajustando el tratamiento antivírico según la respuesta del virus al prolongar la eliminación vírica antes de suspender el tratamiento antivírico, es decir, extendiendo el tratamiento de 48 a 72 semanas en los pacientes con genotipo 1 y una respuesta virológica lenta, o sea, aquellos cuyo RNA del HCV no ha descendido rápidamente a valores no identificables en un lapso de cuatro semanas (ausencia de una "respuesta virológica rápida"). Se esperan estudios que confirmen estos datos. El tratamiento también se ajusta según la cinética de la reducción del RNA del HCV para acortar el tratamiento en pacientes con genotipo 1. Los resultados de diversos estudios clínicos sugieren que en los pacientes con genotipo 1 y una respuesta virológica rápida a las cuatro semanas pero únicamente en el subgrupo con un RNA del HCV de referencia reducido, bastan 24 semanas de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina según el peso del paciente y se obtienen tasas de respuesta persistente equiparables a las logradas con el tratamiento de 48 semanas. De nuevo, si bien los organismos oficiales en Europa han adoptado este método de tratamiento, se requieren estudios que confirmen su eficacia para adoptar más ampliamente este enfoque.

**INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO.** En los pacientes con hepatitis C crónica con RNA del HCV en suero y hepatitis crónica de grado y etapa por lo menos moderados (fibrosis portal o puentes de fibrosis) es adecuado el tratamiento antivírico con interferón pegilado más ribavirina. La mayoría de los expertos recomiendan administrar 800 mg de ribavirina en los pacientes con genotipos 2 y 3 y de 1 000 a 1 200 mg con base en el peso en los sujetos con genotipo 1 (y 4) para ambos tipos de interferón pegilado, a menos que esté contraindicada la

**CUADRO 300-7 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA**
**Indicaciones ordinarias para el tratamiento**

RNA del HCV identificable (con o sin elevación de la ALT)

Fibrosis portal, puentes de fibrosis y hepatitis moderada a grave en la biopsia hepática

**Se recomienda repetir el tratamiento**

Recaídas después de un esquema previo de monoterapia con interferón ordinario o tratamiento combinado con interferón ordinario más ribavirina

Un esquema de PEG IFN más ribavirina

Pacientes que no respondieron a un esquema previo de monoterapia ordinaria con IFN o tratamiento combinado a base de IFN ordinario más ribavirina

Un esquema de PEG IFN más ribavirina, más factible de alcanzar una respuesta virológica sostenida en pacientes caucásicos sin tratamiento previo con ribavirina, con valores de referencia bajos de RNA del HCV, con una reducción en el RNA del HCV de 2 log.<sub>10</sub> durante el tratamiento previo, con genotipos 2 y 3 y sin reducción en la dosis de ribavirina

**No se recomienda sistemáticamente el tratamiento antivírico pero las decisiones terapéuticas son individuales**

Niños (edad <18 años)

Edad >60

Hepatitis leve en la biopsia hepática

**Es recomendable el tratamiento de mantenimiento a largo plazo**

Vasculitis cutánea y glomerulonefritis asociada a hepatitis C crónica

El tratamiento de mantenimiento a largo plazo se está evaluando en estudios clínicos

Pacientes con recaídas

Pacientes que no responden

**No se recomienda el tratamiento antivírico**

Cirrosis descompensada

Embarazo (teratogenicidad de la ribavirina)

**Esquemas terapéuticos**

**Tratamiento de primera elección:** PEG IFN por vía subcutánea una vez a la semana más ribavirina diaria por vía oral

Genotipos del HCV 1 y 4: 48 semanas de tratamiento

PEG IFN-a2a, 180 p.g cada semana más ribavirina, 1 000 mg/día (peso <75 kg) a 1 200 mg/día (peso >75 kg) o

PEG IFN-a2b 1.5  $\mu$ g/kg cada semana más ribavirina, 800 mg/día (la dosis utilizada en los estudios clínicos para su autorización, pero se recomienda utilizar dosis más elevadas de ribavirina según el peso del paciente antes mencionadas para ambos tipos de PEG IFN)

Genotipos del HCV 2 y 3: 24 semanas de tratamiento

PEG IFN-a2a, 180 p.g cada semana más ribavirina, 800 mg/día o

PEG IFN-a2b, 1.5 pg/kg cada semana más ribavirina, 800 mg/día (en pacientes con genotipo 3 que tienen fibrosis avanzada y/o RNA del HCV elevado se prefiere utilizar un esquema complejo de tratamiento durante 48 semanas)

**Esquema alternativo:** PEG IFN (a2a, 180 u.g o a2b, 1.0 u.g/kg) por vía subcutánea una vez por semana (principalmente en pacientes en quienes está contraindicada o no es bien tolerada la ribavirina) durante 24 (genotipos 2 y 3) o 48 (genotipos 1 y 4) semanas

**En pacientes con infección simultánea por HCV-HIV:** 48 semanas, sea cual sea el genotipo, de tratamiento semanal de PEG IFN-a2a (180 u.g) o PEG IFN-a2b (1.5 u.g/kg) más una dosis diaria de ribavirina por lo menos de 600-800 mg, hasta completar una dosificación de 1 000-1 200 mg según el peso si es que se tolera

**Características vinculadas a una respuesta reducida**

Genotipo 1

RNA del HCV muy elevado (>2 millones de réplicas/ml o >800 000 UI/ml)

Fibrosis avanzada (puentes de fibrosis, cirrosis)

Enfermedad de larga duración

Edad >40

Gran diversidad de semiespecies del HCV

Inmunosupresión

Afroestadounidenses

Obesidad

Esteatosis hepática

Menor cumplimiento terapéutico (menores dosis de medicamento y menor duración del tratamiento)

**Mota:** ALT, aminotransferasa de alanina; HCV, virus de la hepatitis C; IFN, interferón; PEG IFN, interferón pegilado; UI, unidades internacionales (1 UI/ml equivale aproximadamente a 25 réplicas/ml).

ribavirina (**cuadro 300-7**). Si bien los pacientes con actividad de ALT constantemente normal no tienden a evolucionar desde el punto de vista histológico, responden al tratamiento antivírico igual que los individuos con elevación de la ALT; por lo tanto, aunque pueden permanecer bajo observación sin tratamiento, conviene administrar tratamiento antivírico. Se ha demostrado que el tratamiento con interferón alarga la supervivencia con y sin complicaciones y reduce la velocidad con que la infección avanza hacia fibrosis.

Antes del tratamiento se debe establecer el genotipo del HCV, lo que define la duración del tratamiento: un año (48 semanas) para los pacientes con genotipo 1; seis meses (24 semanas) para los individuos con genotipos 2 y 3 y quizás entre 12 y 16 semanas para los enfermos con genotipo 2 cuyo RNA del HCV es identificable en un término de cuatro semanas. Como ya se dijo, el hecho de que el RNA del HCV no descienda 2 log<sub>10</sub> hacia la semana 12 (*respuesta virológica temprana*) constituye un elemento de gran peso que merma la posibilidad de obtener una respuesta virológica sostenida incluso prolongando el tratamiento durante el año restante; por tal razón, se recomienda medir sistemáticamente el RNA del HCV en la primera sesión y a las 12 semanas, especialmente en los sujetos con genotipo 1. Según los expertos, el tratamiento se debe interrumpir cuando no se obtiene una respuesta virológica temprana; sin embargo, se pueden obtener algunos beneficios histológicos incluso sin una respuesta virológica. Además, si las investigaciones actuales demuestran que la terapia de sostén reduce la velocidad con que avanza la hepatitis C crónica, será posible identificar a las personas que carecen de una respuesta virológica temprana para excluirlos como posibles candidatas para terapéutica de sostén; existe interés por conocer los resultados de dichos estudios. Los índices de respuesta son menores en los individuos que manifiestan ciertas variables previas al tratamiento, pero la selección de los candidatos no se debe basar en los síntomas, el genotipo, el RNA del HCV, el mecanismo de contagio de la hepatitis C o la presencia de fibrosis hepática avanzada. Los cirróticos pueden reaccionar aún y no se les debe descartar como candidatos terapéuticos.

En los pacientes con recaídas después de un esquema de monoterapia a base de interferón se recomienda repetir el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina (es decir, se requiere un esquema de tratamiento más eficaz). En las personas que no han mejorado con un ciclo previo de interferón aislado probablemente no se obtendrá una respuesta virológica sostenida repitiendo el tratamiento con interferón solo o combinado con ribavirina; sin embargo, quizás conviene intentar la administración de interferón pegilado y ribavirina. En estas situaciones se observan a veces respuestas virológicas típicas de final del tratamiento, incluso de 40%, pero en menos de 15 a 20% de los enfermos se obtiene una respuesta virológica sostenida. Este tipo de respuesta es más frecuente en los sujetos que no recibieron ribavirina en el pasado, en quienes poseen genotipos 2 y 3 y en los pacientes con RNA del HCV reducido antes del tratamiento y es menos frecuente en afroestadounidenses, personas que no mostraron una reducción sustancial del RNA del HCV en el ciclo previo de tratamiento y en individuos que necesitaron disminuciones de la dosis de ribavirina. Las opciones para mejorar la respuesta al PEG IFN y ribavirina en los pacientes sin mejoría previa son un tratamiento más prolongado; dosis más altas de interferón pegilado, ribavirina o de ambos fármacos a la vez, y un preparado distinto de interferón. Sin embargo, ninguno de estos métodos tiene una eficacia demostrada.

El tratamiento anticipado está indicado en las personas con hepatitis C aguda (cap. 298). La hepatitis C crónica que es leve desde el punto de vista bioquímico e histológico avanza con lentitud, de manera que una opción terapéutica es el seguimiento sin tratamiento; sin embargo, estos pacientes responden a la combinación de interferón pegilado más ribavirina igual que los que manifiestan elevación de la ALT o hepatitis más grave desde el punto de vista histológico. Por lo tanto, en estos casos se debe contemplar la posibilidad de administrar tratamiento con base en una serie de factores tales como motivación del paciente, genotipo, etapa de la fibrosis, edad y trastornos concomitantes. Una biopsia hepática previa al tratamiento para valorar el grado y la etapa histológicos brindan información sustancial sobre la evolución previa de la hepatitis C y es de utilidad para pronosticar el avance futuro. A medida que ha mejorado el tratamiento de los pacientes con grados histológicos diversos conforme se han difundido los marcadores inciertos de fibrosis, algunos expertos le han otorgado menos utilidad a las biopsias hepáticas previas al tratamiento. Por otra parte, los marcadores séricos de fibrosis no se consideran lo suficientemente precisos y los datos histológicos proporcionan información importante para el pronóstico tanto para el médico como para el paciente. Por lo tanto, en gran parte de los casos todavía se recomienda realizar una biopsia hepática previa al tratamiento.

Algunas personas con cirrosis compensada mejoran con el tratamiento, aunque la posibilidad de obtener respuesta sostenida es menor que en los que carecen de cirrosis. Todavía no se establece si en los cirróticos se prolonga la supervivencia después del tratamiento satisfactorio con antivíricos. Asimismo, a pesar de que algunos estudios retrospectivos sugieren que la administración de antivíricos en los cirróticos con hepatitis C crónica reduce la frecuencia de carcinoma hepatocelular (HCC), la infección menos avanzada en los pacientes con cirrosis que reciben tratamiento, mas no el tratamiento mismo, es quizás el factor que explica mejor la menor frecuencia de dicho carcinoma observado en este grupo; se están llevando a cabo estudios prospectivos para dilucidar

este dilema. Los pacientes con cirrosis descompensada no son candidatos para recibir antivíricos a base de interferón, sino que deben someterse a un trasplante de hígado. En algunos centros de trasplante hepático se ha estudiado el tratamiento a base de dosis reducidas de antivírico que se aumentan gradualmente para erradicar la viremia de la hepatitis C antes del trasplante; sin embargo, los datos apoyando este método son muy limitados. Después del injerto la hepatitis C suele recurrir y avanza con más rapidez que en personas inmunocompetentes (cap. 304). En casi todos los pacientes el tratamiento actual con IFN pegilado y ribavirina es poco satisfactorio, pero los intentos de reducir al mínimo la inmunodepresión son provechosos. La vasculitis cutánea y renal de la crioglobulinemia mixta esencial que acompaña al HCV (cap. 298) responde al interferón, aunque las respuestas sostenidas son raras después de interrumpir el tratamiento; por tanto, en este grupo se recomienda un tratamiento prolongado y quizás por tiempo indefinido. Algunas publicaciones aisladas sugieren que los antivíricos pueden ser eficaces en la porfiria cutánea tardía o el liquen plano que acompaña a la hepatitis C.

En los pacientes con una infección concomitante por HCV/VIH, la hepatitis C es más progresiva y grave que en los que sólo padecen del HCV. Aunque los enfermos con infección concomitante por HCV y VIH responden al tratamiento antivírico de la hepatitis C, no responden tan bien como los que sólo padecen HCV. En cuatro estudios nacionales e internacionales a gran escala sobre el tratamiento antivírico de pacientes con infección simultánea por HCV y VIH se demostró que el interferón pegilado (tanto a2a como a2b) más ribavirina (dosis diarias que fluctuaron desde 600-800 mg hasta 1 000/1 200 mg según el peso del paciente) es superior a los esquemas de interferón ordinario; sin embargo, los índices de respuesta sostenida fueron menores que en los pacientes con mono-infección por HCV, fluctuando entre 14 y 38% para los enfermos con genotipos 1 y 4 y entre 44 y 73% para los pacientes con genotipos 2 y 3. En los tres estudios más grandes todos los sujetos, incluso aquellos con genotipos 2 y 3, recibieron tratamiento durante un total de 48 semanas. Además, la tolerancia al tratamiento fue menor que en los individuos mono-infectedos con HCV; en estos estudios clínicos se suspendió el tratamiento en virtud de los efectos secundarios en 12 a 39% de los pacientes. Con base en estos estudios se recomienda administrar interferón pegilado cada semana combinado con ribavirina a dosis diaria de 600 a 800 mg hasta dosis completas según el peso del paciente durante 48 semanas, sea cual sea el genotipo de la persona. La Conferencia Europea para Consenso emitió una recomendación alternativa para las dosis de ribavirina la cual consta de 1 000 a 1 200 mg, según el peso, para los genotipos 1 y 4, pero de 800 mg para los genotipos 2 y 3. En los pacientes infectados por HCV y VIH, la ribavirina resalta los efectos adversos de la didanosina, por lo que no se deben combinar.

La hepatitis crónica de los drogadictos y alcohólicos puede tratarse satisfactoriamente, de preferencia combinada con programas terapéuticos para su problema de fondo. Dado que la ribavirina es excretada por vía renal, los pacientes con nefropatía terminal, incluso los que se someten a diálisis (que no elimina la ribavirina), no son candidatos para recibir tratamiento con ribavirina. Algunos informes esporádicos sugieren que se pueden utilizar dosis reducidas de ribavirina, pero la frecuencia de anemia es muy elevada y los datos sobre su eficacia son limitados. Además, el laboratorio que fabrica el interferón pegilado a2a recomienda reducir la dosis desde 180 hasta 135 pg/día en pacientes con insuficiencia renal. En esta población no se han documentado ni el esquema óptimo ni la eficacia del tratamiento.

**ANTIVÍRICOS NUEVOS.** Uno de los métodos antivíricos más modernos es el que utiliza antivíricos directos (la llamada terapéutica antivírica con destinatario específico) que comprenden a los inhibidores orales de la polimerasa y proteasa. Por ejemplo, en estudios preliminares con unos cuantos sujetos, se demostró que uno de los inhibidores de la proteasa utilizado como monoterapia suprime al RNA del HCV 4 log<sub>10</sub> en 14 días, combinado con inyecciones de interferón pegilado suprime al RNA del HCV 5.5 log<sub>10</sub> en 14 días y en 12 de 12 sujetos tratados durante 28 días con interferón pegilado y ribavirina suprime al RNA del HCV a concentraciones no identificables. Puesto que se ha previsto y observado resistencia a estos fármacos orales cuando se utilizan solos, se están evaluando los inhibidores de la polimerasa y la proteasa combinados con interferón pegilado (con o sin ribavirina) para prevenir el surgimiento de resistencia. Es posible que en el futuro se utilicen combinaciones de antivíricos con destinatarios moleculares específicos en combinaciones farmacoterapéuticas que tal vez reemplacen por completo a los esquemas a base de interferón.

## HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

### DEFINICIÓN

La hepatitis autoinmunitaria (antiguamente llamada hepatitis crónica activa autoinmunitaria) es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular sostenida e inflamación, por lo general con fibrosis, que tiende a degenerar en cirrosis e insuficiencia hepática. Cuando reúne todos los criterios de gravedad, este tipo de hepatitis crónica alcanza una tasa de mortalidad a

seis meses hasta de 40%. Con base en los estimados actuales de la historia natural de la hepatitis autoinmunitaria tratada, los índices de supervivencia a 10 años son de 80 a 90%. La importancia de las manifestaciones extrahepáticas de la autoinmunidad, al igual que las anomalías seroautoinmunitarias de este trastorno, apoyan un proceso inmunitario como base de su patogenia; este concepto se refleja en los calificativos de *hepatitis lúpica*, de *células plasmáticas o autoinmunitaria*. Sin embargo, no siempre aparecen autoanticuerpos y otras características típicas de la autoinmunidad; muchas de las categorías más amplias de hepatitis crónica "idiopática" o criptógena, quizás la mayoría, probablemente son de origen autoinmunitario. Los casos en que se ha excluido la posibilidad de un virus hepatotrópico, trastornos metabólicos o genéticos y fármacos hepatotóxicos representan una gama de trastornos hepáticos heterogéneos de origen desconocido, gran parte de los cuales posiblemente corresponden a hepatitis autoinmunitaria.

### INMUNOPATOGENIA

La contundencia de las pruebas sugiere que la lesión hepática gradual en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria es resultado de un ataque inmunitario gobernado por células y dirigido contra los hepatocitos. Con toda probabilidad, la predisposición a la autoinmunidad es heredada, en tanto que la especificidad hepática de esta lesión se desencadena por factores ambientales (p. ej., químicos o víricos). En este sentido, se han comunicado casos de pacientes en que episodios de hepatitis A, B o C aguda aparentemente benignos desembocaron en una hepatitis autoinmunitaria, quizás por predisposición genética. Las pruebas que apoyan que este tipo de hepatitis tiene una patogenia autoinmunitaria son las siguientes: 1) las lesiones histopatológicas hepáticas constan principalmente de células T citotóxicas y células plasmáticas; 2) son frecuentes los autoanticuerpos circulantes (antinucleares, antifibrilla lisa, antitíroideos, etc.; véase más adelante en este capítulo), el factor reumatoide y la hiperglobulinemia; 3) la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias (como tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus juvenil y síndrome de Sjögren) es mayor en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en sus familiares; 4) en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria son frecuentes determinados haplotipos de histocompatibilidad que acompañan a ciertas enfermedades autoinmunitarias, como antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B1, B8, DR3 y DR4 y DRB1, y 5) este tipo de hepatitis crónica responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores, que son eficaces en numerosos trastornos autoinmunitarios.

En la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria al parecer son importantes los mecanismos de inmunidad celular. Estudios *in vitro* han sugerido que, en los pacientes con esta enfermedad, los linfocitos se sensibilizan frente a proteínas de la membrana de los hepatocitos y destruyen las células hepáticas. Quizás también influyen determinadas alteraciones de la inmunorregulación de los linfocitos citotóxicos (alteraciones de las influencias reguladoras de las células T CD4+ CD25+). Los estudios sobre la predisposición genética a la hepatitis autoinmunitaria han demostrado que existen determinados haplotipos que se asocian con este trastorno, como ya se mencionó. Todavía no se definen bien los factores desencadenantes, las influencias genéticas, ni los mecanismos citotóxicos e inmunorreguladores que participan en este tipo de lesión hepática.

En los pacientes con hepatitis crónica se ha observado una prevalencia elevada de autoanticuerpos circulantes, lo que ha originado una serie de interrogantes sobre la patogenia de esta enfermedad. Entre los anticuerpos detectados en estos pacientes figuran los dirigidos contra los núcleos [los denominados anticuerpos antinucleares (ANA), generalmente con un patrón homogéneo] y el músculo liso (denominados anticuerpos antifibrilla lisa, dirigidos contra la actina), los antiLKM (véase más adelante en este capítulo), los anticuerpos contra el "antígeno hepático/hepático-pancreático soluble" (dirigido contra la proteína supresora de RNA de transferencia de uracilo-guanina-adenina), así como los anticuerpos contra el receptor de asialoglucoproteína específica del hígado (o "lectina hepática") y contra otras proteínas de la membrana hepatocítica. Aunque algunos de estos anticuerpos son marcadores útiles para el diagnóstico, su participación en la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria no está establecida.

Se ha comprobado que los mecanismos de inmunidad humoral intervienen en la génesis de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis autoinmunitaria-idiopática. Las artralgias, artritis, vasculitis cutáneas y glomerulonefritis que ocurren en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria parecen ser gobernadas por el depósito de inmunocomplejos circulantes en los vasos del tejido afectado, seguido de la activación del complemento, inflamación y lesión his-

tica. Mientras que en la hepatitis vírica aguda y crónica se pueden identificar complejos víricos antígeno-anticuerpo específicos, en la hepatitis autoinmunitaria no se ha establecido la naturaleza de los inmunocomplejos.

Muchas de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a las descritas en la hepatitis vírica crónica. El comienzo de la enfermedad puede ser gradual o brusco; la enfermedad inicialmente puede comportarse como una hepatitis aguda y confundirse con ella y no es raro recoger una historia de brotes recurrentes que habían sido calificados de *hepatitis aguda*. Un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria manifiesta características diferentes. Estos enfermos suelen ser mujeres jóvenes o de edad madura con hiperglobulinemia pronunciada y una concentración elevada de ANA circulantes. Éste es el grupo con fenómeno de lupus eritematoso (LE) positivo (hepatitis inicialmente denominada "lupoide") en el que son frecuentes otras manifestaciones de autoinmunidad. A menudo se acompaña de astenia, malestar general, anorexia, amenorrea, acné, artralgias e ictericia. Algunas veces aparecen artritis, erupciones maculopapulosas (como vasculitis cutáneas), eritema nudoso, colitis, pleuritis, pericarditis, anemia, hiperazolemia y síndrome seco (queratoconjuntivitis, xerostomía). En otros casos, la causa que obliga al paciente a solicitar atención médica es una complicación de la cirrosis, como ascitis o edema (por hipoalbuminemia), encefalopatía, hiperesplenismo, coagulopatía o várices sangrantes.

La evolución de la hepatitis autoinmunitaria es variable. En los pacientes con enfermedad leve o con lesiones histológicas limitadas (p. ej., necrosis en sacabocados sin puentes), el avance hacia cirrosis es poco frecuente. En los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria sintomática y grave (concentración de aminotransferasa 10 veces mayor que lo normal; hiperglobulinemia marcada; lesiones histológicas "agresivas", como necrosis en puentes, colapso multilobular o cirrosis), la mortalidad a los seis meses sin tratamiento puede alcanzar 40%. Este nivel de gravedad sólo se da en 20% de los casos; la evolución de la enfermedad leve es variable, a veces marcada por remisiones y exacerbaciones espontáneas. Entre los signos que implican un mal pronóstico figuran la presencia de colapso multilobular cuando se establece el diagnóstico y la bilirrubina que no desciende al cabo de dos semanas de tratamiento. El paciente muere por insuficiencia hepática, coma hepático, otras complicaciones de la cirrosis (p. ej., hemorragia por várices esofágicas) o una infección intercurrente. En los pacientes con cirrosis ya establecida, el carcinoma hepatocelular constituye una complicación tardía (cap. 88).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a los que se observan en la hepatitis vírica crónica. Las determinaciones de la bioquímica hepática están siempre alteradas, pero no guardan relación con la gravedad clínica o los datos histopatológicos de cada caso concreto. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen resultados normales de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y globulinas gamma, con elevación mínima de la aminotransferasa. La concentración sérica de AST y ALT es elevada y oscila entre 100 y 1 000 U. En los casos graves, la bilirrubina sérica se eleva moderadamente [51 a 171 pmol/L (3 a 10 mg/100 ml)]. En los pacientes con hepatitis muy activa o avanzada aparece hipoalbuminemia. La concentración sérica de la fosfatasa alcalina se eleva ligeramente o es casi normal. En un pequeño porcentaje de pacientes la actividad de la fosfatasa alcalina aumenta considerablemente; en ellos, los datos clínicos y de laboratorio se superponen con los de la cirrosis biliar primaria (cap. 302). El tiempo de protrombina con frecuencia se acelera, especialmente en las fases avanzadas o activas de la enfermedad.

En la hepatitis autoinmunitaria es frecuente encontrar hipergammaglobulinemia ( $>2.5 \text{ g}/100 \text{ ml}$ ), factor reumatoide y, como ya se dijo, autoanticuerpos circulantes. Los más característicos son los ANA, con un patrón de tinción homogéneo. Los anticuerpos antimúsculo liso son menos específicos, pues también se detectan con frecuencia en la hepatitis vírica crónica. La gran concentración de gammaglobulinas en la sangre de algunos pacientes con hepatitis autoinmunitaria provoca que reaccionen inespecíficamente con los inmunanálisis de fase sólida para detectar anticuerpos víricos. Esto ha ocurrido sobre todo en los análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, como ya se señaló. En la práctica, los estudios de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmunitaria han permitido identificar nuevas variedades de esta enfermedad. La *hepatitis autoinmunitaria tipo 1* es el síndrome típico, aparece en mujeres jóvenes y se acompaña de hiperglobulinemia pronunciada, manifestaciones lúpicas y ANA en la circulación, además de que se acompaña de los haplotipos HLA-DR3 o HLA-DR4. La hepatitis autoinmunitaria tipo 1 también se acompaña de autoanticuerpos contra la actina y anticuerpos anticitoplasma neutrófilicos perinucleares (*perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*, pANCA) atípicos.

La hepatitis autoinmunitaria tipo II, frecuente en los niños y las poblaciones del Mediterráneo, se acompaña de los haplotipos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 y está vinculada con los anti-LKM, no con los ANA. De hecho, los anticuerpos anti-LKM representan un grupo heterogéneo de anticuerpos. En la hepatitis autoinmunitaria tipo II el anticuerpo es anti-LKM1 dirigido contra el citocromo P450 2D6. Éste es el mismo anticuerpo anti-LKM que se observa en algunos pacientes con hepatitis C crónica. En la hepatitis medicamentosa se observa el anticuerpo anti-LKM2 y en los pacientes con hepatitis D crónica aparece el anti-LKM3. Otro autoanticuerpo que se identifica en la hepatitis autoinmunitaria tipo II se dirige contra la ciclodesaminasa de formiminotransferasa del citosol hepático (anti-citosol hepático 1). Se ha reconocido otro tipo de hepatitis autoinmunitaria, la hepatitis autoinmunitaria tipo III. Estos pacientes carecen de anticuerpos ANA y anti-LKM1 pero poseen anticuerpos circulantes contra el antígeno hepático soluble y el antígeno hepatopancreático. La mayoría de estas personas son mujeres y tienen manifestaciones clínicas similares, quizás más graves, que las de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo I. Todavía no se sabe si la hepatitis autoinmunitaria tipo III representa en realidad una categoría distintiva o forma parte de la gama de trastornos representados por la hepatitis autoinmunitaria tipo I y esta subcategoría no ha sido adoptada por un consenso de expertos internacionales.

Las anomalías histopatológicas de la biopsia hepática son similares a las descritas en la hepatitis vírica crónica. Se observa un infiltrado a base de mononucleares que expande la triada portal y que va más allá de la lámina de los hepatocitos periportales hasta penetrar en el parénquima (la llamada hepatitis de interfaz o necrosis segmentaria) y en la hepatitis autoinmunitaria comprende la presencia de plasmacitos. La actividad necroinflamatoria es el signo que caracteriza al parénquima lobular y las pruebas de regeneración hepatocelular se reflejan en la formación de "rosetas", engrosamiento de las láminas de hepatocitos y "seudolobulillos" regenerativos. Con frecuencia se observa fibrosis septal y fibrosis que forma puentes y cirrosis. Rara vez se identifica lesión de los conductos biliares y granulomas; sin embargo, un subgrupo de enfermos con hepatitis autoinmunitaria exhibe signos histológicos, bioquímicos y serológicos que se superponen con los de la cirrosis biliar primaria (cap. 302).

#### CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Un grupo internacional ha propuesto un conjunto de criterios para corroborar el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. La exclusión de trastornos hepáticos causados por alteraciones genéticas, hepatitis vírica, efectos hepatotóxicos de los medicamentos y alcoholismo se vincula con criterios de diagnóstico de inclusión como hiperglobulinemia, autoanticuerpos y signos histológicos característicos. Dicho grupo internacional también ha propuesto un sistema integral de calificación diagnóstica que rara vez se necesita en los casos típicos pero que puede ser de gran utilidad cuando no existen estos rasgos típicos. Los factores que favorecen el diagnóstico son: sexo femenino; elevación predominante de la aminotransferasa; elevación de las globulinas; presencia de autoanticuerpos antinucleares, contra músculo de fibra lisa y LKM1; coexistencia con otras enfermedades autoinmunitarias; signos histológicos característicos (hepatitis de interfaz, plasmacitos y rosetas); marcadores de HLA DR3 o DR4 y respuesta al tratamiento (véase más adelante en este capítulo). Algunos de los elementos que no confirman el diagnóstico son elevación predominante de la fosfatasa alcalina, anticuerpos antimitocondriales, marcadores de hepatitis vírica, uso de fármacos hepatotóxicos o abuso de bebidas alcohólicas; cambios biliares histológicos o algunos signos histológicos atípicos como infiltración grasa, sobrecarga de hierro e inclusiones víricas.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En sus fases iniciales, la hepatitis crónica es similar a una hepatitis vírica aguda típica. Sin un estudio histológico es difícil distinguir únicamente con base en los criterios clínicos o analíticos a una hepatitis crónica grave de otra variedad más leve. En la adolescencia, la enfermedad de Wilson puede manifestarse con los rasgos propios de una hepatitis crónica mucho antes de que aparezcan las manifestaciones neurológicas y los anillos de Kayser-Fleischer; en este grupo de edad, ceruloplasmina sérica y el cobre sérico y urinario, además de la concentración hepática de cobre, permiten establecer correctamente el diagnóstico. La cirrosis posnecrótica o criptogénica y la cirrosis biliar primaria comparten rasgos clínicos con la hepatitis autoinmunitaria; el estudio bioquímico, serológico e histológico suele bastar para distinguir a estas patologías de la hepatitis autoinmunitaria. Por supuesto, la diferenciación entre hepatitis crónica autoinmunitaria ("idiopática") y vírica no siempre es sencilla, en especial cuando se detectan anticuerpos antivíricos en pacientes con enfermedad auto-

inmunitaria o cuando aparecen autoanticuerpos en pacientes con enfermedad vírica. Además, la presencia de alteraciones extrahepáticas como artritis, vasculitis cutánea o pleuritis (por no mencionar la presencia de autoanticuerpos circulantes) provoca cierta confusión con algunas *enfermedades reumáticas* como artritis reumatoide o lupus eritematoso diseminado. Los datos clínicos y bioquímicos de lesión necroinflamatoria progresiva del hígado permiten distinguir la hepatitis crónica de estas otras enfermedades, que no se acompañan de afección grave del hígado.

Por último, en ocasiones los signos de hepatitis autoinmunitaria se superponen con los de algunos trastornos biliares autoinmunitarios como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o, incluso en casos más raros, colangitis autoinmunitaria sin anticuerpos antimitocondriales. Estos síndromes de "superposición" son difíciles de clasificar y a menudo el factor diferenciador que permite confirmar el diagnóstico es su respuesta al tratamiento.

#### HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La base del tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria o idiopática (no vírica) son los glucocorticoides. Varios estudios clínicos han demostrado que este tratamiento induce una mejoría sintomática, clínica, bioquímica e histológica y prolonga la supervivencia. En 80% de los pacientes cabe esperar una respuesta terapéutica. Por desgracia, la terapéutica no evita la evolución final hasta la cirrosis, pero se han señalado casos de reversión de la fibrosis y la cirrosis en individuos que reaccionan y mejoran con el tratamiento. Aunque algunos expertos recomiendan utilizar prednisolina, que es el metabolito hepático de la prednisona, esta última es igualmente eficaz y es la preferida por la mayoría de los autores. El tratamiento puede iniciarse con 20 mg/día, pero en Estados Unidos el esquema más común consiste en una dosis inicial de 60 mg/día. Esta dosis se va reduciendo gradualmente a lo largo de un mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. Otra opción igualmente eficaz es comenzar con la mitad de la dosis de prednisona (30 mg/día) y azatioprina (50 mg/día). La azatioprina se administra a razón de 50 mg/día mientras se reduce la prednisona a lo largo de un mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. La ventaja de este esquema combinado es que se reducen las complicaciones graves del tratamiento con esteroides (que en ocasiones ponen en peligro la vida) de 66 a menos de 20% de los casos a lo largo de los 18 meses previstos de tratamiento. Cuando se utilizan esquemas combinados, la 6-mercaptopurina puede sustituir a su profármaco azatioprina, pero rara vez es necesario. La azatioprina aislada no induce la remisión, ni tampoco el tratamiento con esteroides en días alternos. Se ha demostrado que es eficaz contra la hepatitis autoinmunitaria grave (AST >10 veces mayor que el límite superior normal o cinco veces mayor que el límite superior normal con una globulina sérica del doble o más de lo normal; necrosis en puentes o multilobular en la biopsia hepática; presencia de síntomas), pero no está indicada en las variedades leves de hepatitis crónica (las llamadas antes hepatitis persistente y lobular crónica) y no se ha definido su eficacia en la hepatitis autoinmunitaria leve o asintomática.

Al cabo de pocos días o semanas de iniciado el tratamiento mejoran la astenia, anorexia, malestar general e ictericia; la mejoría bioquímica comienza en un lapso de varias semanas o meses, con descenso de la bilirrubina y gammaglobulinas séricas y elevación de la albúmina sérica. La concentración sérica de la aminotransferasa suele disminuir pronto, pero el descenso aislado de la AST o ALT no constituye un indicio fiable de recuperación; la mejoría histológica, caracterizada por disminución del infiltrado mononuclear y de la necrosis hepatocelular, se demora entre seis y 24 meses. Sin embargo, la concentración de la aminotransferasa, interpretada con precaución, es un indicador válido del grado de actividad de la enfermedad y muchos autores evitan las biopsias hepáticas seriadas para confirmar el éxito del tratamiento, modificarlo o suspenderlo. El tratamiento debe durar al menos 12 a 18 meses. Tras reducirlo gradualmente hasta su suspensión, la probabilidad de una recaída asciende, como mínimo, a 50%, incluso aunque la histología hepática haya mejorado hasta mostrar sólo hepatitis crónica leve y la mayoría de los pacientes precisa un tratamiento de mantenimiento indefinido. La administración aislada de azatioprina (2 mg/kg de peso corporal al día) tras suspender el tratamiento con prednisona reduce la frecuencia de las recaídas.

En los pacientes refractarios a las medidas médicas el tratamiento se refuerza con dosis elevadas de glucocorticoides como monoterapia (60 mg/día) o combinados (30 mg/día), y dosis elevadas de azatioprina (150 mg/día). Después de un mes la dosis de prednisona se reduce 10 mg mensuales y la de azatioprina se reduce 50 mg mensuales hasta alcanzar las dosis de mantenimiento ordinarias finales. Las personas que no mejoran con dicho régimen pueden ser tratadas con ciclosporina, tacrolimus o mofetil de micofenolato, -sin embargo, hasta la fecha sólo existen algunas publicaciones esporádicas apoyando estos métodos. Si el tratamiento médico resulta ineficaz o si la hepatitis crónica evoluciona a cirrosis y se acompaña de complicaciones potencialmente fatales por descompensación hepática, la única opción es el trasplante hepático.

(cap. 304); si la bilirrubina no mejora después de dos semanas de tratamiento se deberá contemplar la posibilidad de un trasplante hepático. La recidiva de la hepatitis autoinmunitaria en el hígado nuevo es rara en la mayor parte de las publicaciones, pero en algunas alcanza hasta 35-40 por ciento.

#### AGRADECIMIENTO

*Kurt J. Isselbacher, MD, colaboró en este capítulo en ediciones previas de la obra de Harrison.*

#### LECTURAS ADICIONALES

- BENHAMOU Y, SALMON D (guest ed): Proceedings of the 1st European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 44(Suppl 1):S1, 2006
- CHANG T-T et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354:1001, 2006
- CZAJA AJ, FREESE DK: AASLD practice guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 36:479, 2002
- DIENSTAG JL, MCHUTCHISON JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 130:231, 2006
- : American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 130:225, 2006
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER: EASL Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 39(Suppl 1):S1, 2003
- FUNG SK, LOK ASF: Treatment of chronic hepatitis B: Who to treat, what to use, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:839, 2004
- KRAWITT EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 354:54, 2006
- LAU C-L et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354:1011, 2006
- LIAW Y-F et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2005 update. *Liver International* 25:472, 2005
- LOCARNINI SA (guest ed): The control of hepatitis B: The role for chemoprevention. *Semin Liver Dis* 26:1, 2006
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Management of hepatitis C. *Hepatology* 36(Suppl 1):1S, 2002
- PAWLOTSKY J-M: Therapy of hepatitis C: From empiricism to eradication. *Hepatology* 43:S207, 2006
- PEARLMAN BL: Chronic hepatitis C therapy: Changing the rules of duration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:963, 2006
- STRADER DB et al: AASLD practice guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39:1147, 2004

## 301 Hepatopatía alcohólica

Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

El consumo excesivo y prolongado de bebidas alcohólicas es una de las principales causas de hepatopatía. Los signos patológicos de la hepatopatía alcohólica comprenden tres lesiones importantes que rara vez ocurren de manera aislada: 1) esteatosis hepática (hígado graso); 2) hepatitis alcohólica, y 3) cirrosis. El primero de estos signos aparece en más de 90% de quienes beben intensamente y lo han hecho por largos períodos (crónicos). Un porcentaje mucho menor de estos bebedores evolucionarán hasta presentar hepatitis alcohólica, que se piensa es precursora de la cirrosis. El pronóstico de la hepatopatía alcohólica grave es sombrío; la mortalidad de los sujetos que tienen la hepatitis alcohólica y cirrosis es de alrededor de 60% a los cuatro años. Se considera al alcohol una hepatotoxina directa, pero sólo de 10 a 20% de los alcohólicos terminarán por mostrar hepatitis alcohólica. No se ha dilucidado esta paradoja, pero entraña la interacción de factores facilitadores y coexistentes como género (sexo), herencia e inmunidad.

#### ETIOLOGÍA Y PATOGÉNIA

La cantidad y la duración de la ingesta de alcohol son los factores de riesgo más importantes implicados en el desarrollo de la hepatopatía alcohólica (cuadro 301-1). El tipo de bebida y patrón de consumo son menos claros. El avance hacia la lesión hepática más allá del estadio de hígado graso parece requerir de factores de riesgo adicionales que todavía no están claramente definidos. Las mujeres están más predispuestas a la lesión hepática alcohólica que los varones; desarrollan enfermedad hepática avanzada con un consumo de alcohol sustancialmente menor que los varones. Los varones hispanoamericanos tienen una tasa de mortalidad ajustada a la edad mucho más alta en Estados Unidos por cirrosis alcohólica que los blancos no hispanoamericanos y los negros. En general, el tiempo que tarda en desarrollarse la enfermedad hepática está directamente relacionado con la cantidad de alcohol consumido. Es útil estimar el consumo de alcohol para entender que una cerveza, 113.6 mi de vino o 28.4 mi de licor con 80% de alcohol contienen todos aproximadamente 12 g de alcohol. El umbral para desarrollar una enfermedad hepática alcohólica grave en los varones es un consumo superior a los 60 a 80 g/día de alcohol durante 10 años, mientras que las mujeres tienen mayor riesgo de experimentar niveles similares de lesión hepática consumiendo tan sólo de 20 a 40 g/día. La ingestión de 160 g/día se acompaña de un incremento en el riesgo de 25 veces para desarrollar cirrosis alcohólica. Las diferencias entre los géneros en el metabolismo gástrico y hepático del alcohol, junto con factores hormonales mal conocidos, probablemente contribuyan a esta mayor predis-

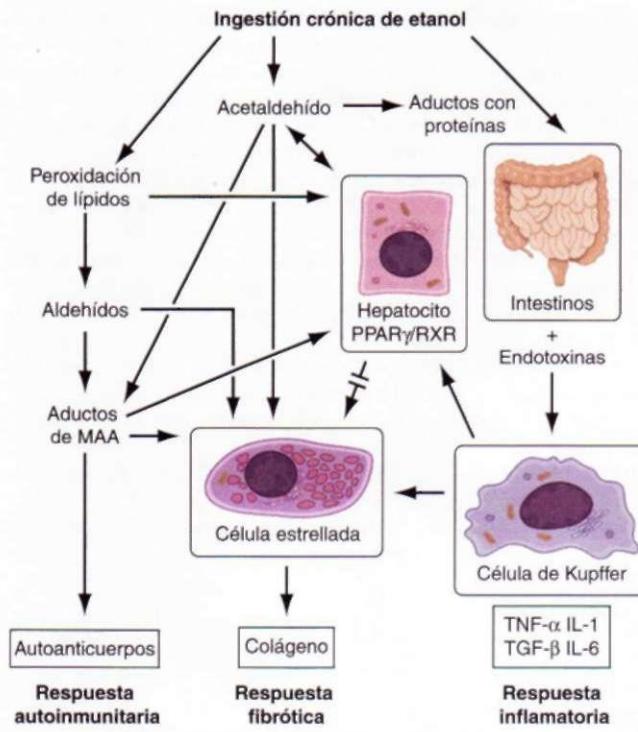
#### CUADRO 301-1 FACTORES DE RIESGO DE HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

Factor de riesgo	Comentarios
Cantidad	En los varones, 40-80 g de etanol/día originan hígado graso; 160 g/día durante 10-20 años causan hepatitis o cirrosis. Solamente 15% de los alcohólicos terminan por sufrir hepatopatía por alcohol.
Género	Las mujeres presentan mayor susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica si consumen más de 20 g de alcohol/día; dos bebidas al día probablemente no son dañinas.
Hepatitis C	La Infección por HCV que coexiste con hepatopatía alcohólica se asocia a edad más temprana de inicio de signos de gravedad, daño citoestructural más avanzado y acortamiento de la supervivencia.
Aspectos genéticos	Los polimorfismos génicos pueden incluir a deshidrogenasa alcohólica, citocromo P4502E1 y los asociados a alcoholismo (estudios en gemelos).
Malnutrición	El daño por alcohol no necesita de la malnutrición, pero pudieran intervenir la obesidad y el hígado graso por el efecto de los carbohidratos en el control transcripcional de la síntesis y el transporte de lípidos. El paciente debe recibir atención absoluta al apoyo nutricional.

posición de las mujeres a la lesión hepática inducida por el alcohol. Se han propuesto factores sociales, nutricionales, inmunológicos y del hospedador para explicar en parte el desarrollo de este proceso patógeno.

La infección crónica por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) (cap. 300) es una enfermedad coexistente importante en la evolución de la hepatopatía alcohólica hasta originar cirrosis en personas que beben crónicamente en exceso. La ingesta de alcohol incluso moderada de 20 a 50 g/día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en individuos infectados con HCV. Los pacientes con lesión hepática alcohólica e infección por HCV desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una sobrevida global más desfavorable. El incremento en las reservas hepáticas de hierro y raras veces, la porfiria cutánea tardía, se presentan como consecuencia de los procesos nocivos superpuestos secundarios al consumo excesivo de alcohol y la infección por HCV. Además, la ingesta de alcohol >50 g/día por los pacientes infectados con HCV disminuye la eficacia del tratamiento antivírico a base de interferón.

Nuestro conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica es incompleto. El alcohol es una hepatotoxina directa, pero su ingestión inicia diversas reacciones metabólicas que influyen en la respuesta hepatotóxica final. El concepto inicial de la malnutrición como un mecanismo patógeno



**FIGURA 301-1. Patogenia biomédica y celular de la lesión del hígado que es consecuencia del consumo prolongado de etanol.** MAA, malondialdehído-acetaldehído; TNF, factor de necrosis tumoral; TGF, factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*); IL, interleucina; PPAR, receptor de peroxisoma activado por proliferador (*peroxisome proliferator-activated receptor*); RXR, receptores X de ácido retinoico.

importante ha dado lugar al concepto actual de que el metabolismo del alcohol por el hepatocito inicia una cascada de acontecimientos que implican producción de conglomerados de proteína-aldehído, peroxidación de lípidos, acontecimientos inmunitarios y liberación de citocinas (fig. 301-1). La compleja interacción de diferentes tipos de hepatocitos es crucial en la hepatopatía mediada por alcohol. El factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ) y la endotoxemia derivada del intestino favorece la apoptosis y necrosis del hepatocito. La activación de células estrelladas y la producción de colágeno son fenómenos fundamentales en la fibrogénesis hepática. La fibrosis resultante es el elemento que rige la magnitud de las perturbaciones citoestructurales del hígado después de la ingestión de bebidas alcohólicas por largo tiempo.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hígado tiene un repertorio limitado de reacciones a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial más frecuente al incremento del consumo de alcohol. La acumulación de grasa en los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa de alcohol, la principal enzima responsable del metabolismo de esta sustancia. El consumo continuo de alcohol da lugar a la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar de los extensos cambios grasos y de la distorsión de los hepatocitos con grasa macrovesicular, la interrupción del consumo de alcohol normaliza la estructura hepática y el contenido de grasa del hígado. La hepatopatía alcohólica tradicionalmente se ha considerado como completamente benigna, pero al igual que en la gama de trastornos que representa la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 303), la aparición de esteatohepatitis y determinadas características patológicas como mitocondrias gigantes, fibrosis perivenular y grasa macrovesicular, se relacionan con una lesión hepática progresiva.

La transición entre el hígado graso y el desarrollo de hepatitis alcohólica es poco clara. La característica fundamental de la hepatitis alcohólica es la lesión de los hepatocitos, que se manifiesta por degeneración en balón, necrosis en placas, infiltración polimorfonuclear y fibrosis en los espacios perivenular y perisinusoidal de Disse. En los casos floridos, los cuerpos de Mallory están presentes con frecuencia pero ni son específicos ni representan una condición necesaria para establecer el diagnóstico. Se piensa que la hepatitis alcohólica es la precursora del desarrollo de la cirrosis. No obstante, al igual que el hí-

do graso, es potencialmente reversible cuando se interrumpe el consumo de alcohol. Ocurre cirrosis hasta en 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del hígado graso alcohólico son sutiles y generalmente se detectan como consecuencia de la visita al médico por un problema no relacionado. Con frecuencia el único dato físico es una hepatomegalia previamente no sospechada, aunque en ocasiones los pacientes con hígado graso presentan molestias en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia sensible, náusea e ictericia. La distinción entre el hígado graso alcohólico y no alcohólico es difícil a menos que pueda verificarse el consumo de alcohol. En todos los casos en que existe enfermedad hepática es necesario hacer un interrogatorio cuidadoso y exhaustivo sobre el consumo de alcohol. Por medio de preguntas estándares se detectan de manera precisa los problemas relacionados con alcohol. La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Se piensa que la producción de citocinas es el elemento que rige las manifestaciones generalizadas de la hepatitis por alcohol. El extremo del espectro está representado por fiebre, arañas vasculares, ictericia y dolor abdominal que simula abdomen agudo, aunque muchos pacientes se encuentran completamente asintomáticos. La hipertensión portal, la ascitis o la hemorragia por varices se presenta en pacientes no cirróticos. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica es central para el inicio de una estrategia diagnóstica y terapéutica eficaz y apropiada. Es importante reconocer que los pacientes con cirrosis alcohólica a menudo tienen manifestaciones clínicas idénticas a otras causas de cirrosis.

#### CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO

Los pacientes con hígado graso alcohólico con frecuencia se identifican a través de las pruebas de cribado habituales. Las alteraciones típicas de laboratorio son inespecíficas y consisten en elevaciones ligeras de las amiotransferasas de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST), de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y la glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma-glutamyl transpeptidase*, GGT), acompañadas de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y, ocasionalmente, hiperbilirrubinemia. En la hepatitis alcohólica, al contrario de lo que sucede en el hígado graso, la AST y la ALT suelen estar elevadas entre dos y siete veces. Rara vez superan las 400 U/L y la relación AST/ALT es mayor de uno (cuadro 301-2). La hiperbilirrubinemia es frecuente y se acompaña de incrementos moderados de la fosfatasa alcalina. Las alteraciones en la función sintética del hepatocito indican una enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la enfermedad hepática avanzada. La ecografía es útil para detectar la infiltración grasa del hígado y su tamaño. La demostración por medio de ecografía de inversión del flujo venoso portal, ascitis y presencia de collaterales abdominales indica lesión hepática grave, con menor capacidad de recuperación completa.

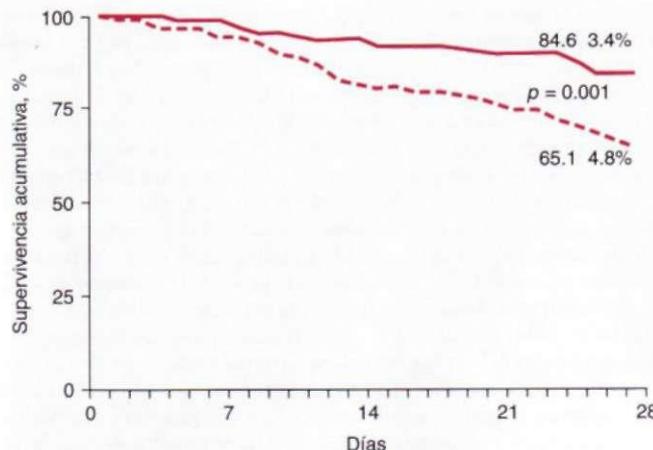
#### PRONÓSTICO

Los individuos en estado crítico que tienen hepatitis por alcohol presentan índices de mortalidad a breve plazo (30 días) >50%. La hepatitis grave por alcohol es antecedida por coagulopatías (tiempo de protrombina >5 s), anemia, concentraciones de albúmina sérica menores de 25 g/L (2.5 mg/100 ml)

#### DIAGNÓSTICO DEL HÍGADO GRASO ALCOHÓLICO Y LA HEPATITIS I ALCOHÓLICA CON BASE EN DATOS DE LABORATORIO

Estudio	Comentario
AST	Aumento de dos a siete veces, menor de 400 U/L; aumento mayor que ALT
ALT	Aumento dos a siete veces, menor de 400 U/L
AST/ALT	Por lo común es mayor de uno
GGT	No es específico del alcohol, se puede inducir fácilmente y aumenta en todas las formas de hígado graso
Bilirrubina	Puede haber incremento extraordinario en la hepatitis alcohólica a pesar de aumento leve en el valor de fosfatasa alcalina
PMN	Si el número excede de 5 500 células/ul anticipa la presencia de hepatitis alcohólica grave cuando la función discriminativa rebasa los 32 puntos

**Nota:** AST, aminotransferasa de aspartato; ALT, aminotransferasa i i alanina; GGT, glutamiltranspeptidasa gamma; PMN, polimorfonucleares.



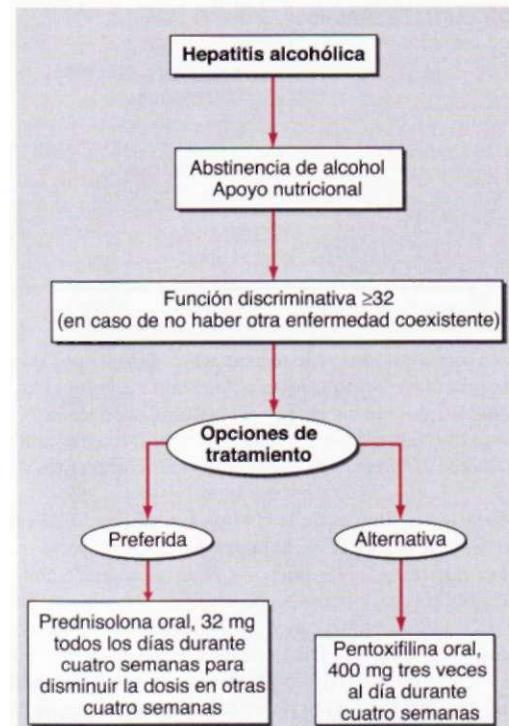
**FIGURA 301-2.** Efecto de la corticoterapia en la supervivencia a corto plazo en la hepatitis alcohólica intensa: resultado de un metaanálisis de datos individuales obtenidos de tres investigaciones. La prednisona está señalada por la línea continua y el placebo, por la discontinua. (Adaptada de Mathurin et al., con autorización de Elsevier Science.)

y de bilirrubina sérica mayores de 137 pmol/L (8 mg/100 mi), insuficiencia renal y ascitis. Una función discriminatoria, calculada por medio de la fórmula  $4.6 \times [\text{tiempo de protrombina testigo (segundos)}] + \text{bilirrubina sérica (mg/100 mi)}$ , permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminatoria >32). La presencia de ascitis, hemorragias por varices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorenal predice un pronóstico ominoso. El estado patológico de la lesión puede ser útil como factor pronóstico. La biopsia hepática debe realizarse siempre que sea posible para confirmar el diagnóstico, establecer la capacidad de reversión de la enfermedad hepática y como guía para tomar decisiones terapéuticas.

## 0 HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

La abstinencia completa del alcohol es la clave del tratamiento de la hepatopatía alcohólica. La abstinencia absoluta mejora las tasas de supervivencia y la capacidad de reversión de las lesiones histológicas, independientemente de la presentación clínica. Es esencial remitir a estos pacientes a consejeros con experiencia en alcoholismo o a programas de tratamiento de alcohólicos. Durante la evaluación y el tratamiento la atención debe dirigirse a los estados nutricional y psicológico. Dado que los datos sugieren que los mecanismos patógenos de la hepatitis alcohólica implican la liberación de citocinas y la perpetuación de la lesión por medio de procesos inmunitarios, se ha estudiado extensamente la utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica. En un estudio realizado en pacientes con hepatitis alcohólica grave, definida como una función de discriminación >32, se administró prednisona, 40 mg/día y prednisolona, 32 mg/día durante cuatro semanas, siguiendo luego con un régimen descendente (fig. 301-2). Los criterios de exclusión fueron hemorragia digestiva activa, sepsis, insuficiencia renal o pancreatitis. Las mujeres con encefalopatía por hepatitis alcohólica grave son candidatas para recibir glucocorticoides.

Los nuevos conocimientos sobre la importancia de la expresión del TNF- $\alpha$  en la hepatopatía alcohólica y la experiencia reciente con la inhibición del factor de necrosis tumoral por pentoxyfilina, han originado que se incluya en fecha reciente a este fármaco en vez de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave (fig. 301-3). Los ensayos preliminares del anticuerpo monoclonal neutralizante espe-



**FIGURA 301-3.** Algoritmo del tratamiento de la hepatitis alcohólica. Como se ha identificado por la función discriminativa calculada mayor de 32 (consúltense el texto), los individuos con hepatitis alcohólica grave que no presentan hemorragia o infección de vías gastrointestinales son candidatos para recibir glucocorticoides o pentoxyfilina.

cífico para TNF han sido desalentadores en virtud del incremento en las defunciones a consecuencia de infección. Debido a las tasas anormales de mortalidad quirúrgica y los elevados porcentajes de recidiva después del trasplante, los pacientes con hepatitis alcohólica no son candidatos al trasplante hepático inmediato. Para llegar a serlo deben ser estudiados de nuevo después de un período definido de abstinencia.

## LECTURAS ADICIONALES

- AKRIVIADIS E et al: Pentoxyfylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 119:1637, 2000
- BELL H et al: Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: A 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 9: 858, 2004
- LEVITSKY J, MAILLIARD ME: Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 24:233, 2004
- MATHURIN P et al: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 36:480, 2002
- SAFDAR K, SCHIFF ER: Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 24:305, 2004

# 302 Cirrosis y sus complicaciones

Bruce R. Bacon

La cirrosis es un trastorno que se define por sus características histopatológicas y tiene muchas manifestaciones clínicas y complicaciones, algunas de las cuales son potencialmente fatales. En el pasado se consideraba que la cirrosis

nunca era reversible; sin embargo, es evidente que cuando se elimina la agresión fundamental que ha producido la cirrosis, se puede resolver la fibrosis. Esto es más evidente con el tratamiento satisfactorio de la hepatitis C crónica; sin embargo, la resolución de la fibrosis también se observa en pacientes con hemocromatosis que se han tratado satisfactoriamente y enfermos con hepatopatía alcohólica que han suspendido el consumo de alcohol.

Sea cual sea la causa de la cirrosis, las características patológicas consisten en la aparición de fibrosis de un grado tal que se produce una distorsión

<b>Alcoholismo</b>	<b>Cirrosis cardiaca</b>
<b>Hepatitis vírica crónica</b>	<b>Hepatopatía metabólica hereditaria</b>
Hepatitis B	Hemocromatosis
Hepatitis C	Enfermedad de Wilson
<b>Hepatitis autoinmunitaria</b>	Deficiencia de antitripsina a,
<b>Esteatohepatitis no alcohólica</b>	Fibrosis quística
<b>Cirrosis biliar</b>	<b>Cirrosis criptógena</b>
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	
Colangiopatía autoinmunitaria	

estructural y se forman nódulos de regeneración. Esto da por resultado una disminución en la masa hepatocelular y por tanto en la función, lo mismo que alteraciones en el flujo sanguíneo. La estimulación de la fibrosis ocurre cuando se activan las células estrelladas hepáticas lo cual conlleva la formación de mayores cantidades de colágeno y otros compuestos de la matriz extracelular.

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son resultado de cambios patológicos y reflejan la gravedad de la hepatopatía. La mayoría de los hepatólogos valoran el grado y la estadificación de la lesión analizando muestras de biopsia hepática. Estos esquemas de clasificación por grados y etapas varían entre los estados patológicos y se han ideado para la mayoría de los trastornos, como la hepatitis vírica crónica, la hepatopatía no alcohólica y la cirrosis biliar primaria. La fibrosis avanzada por lo general presenta puentes de fibrosis con formación de nódulos que se designan como etapa 3 y la cirrosis que se designa como etapa 4. Los pacientes con cirrosis tienen grados variables de compensación en la función hepática y es preciso distinguir entre los que presentan una cirrosis estable y compensada y los que tienen una cirrosis descompensada. Los enfermos que han desarrollado complicaciones de su hepatopatía y que se han descompensado deben considerarse para un trasplante hepático. Muchas de las complicaciones de la cirrosis requerirán tratamiento específico. La *hipertensión portal* es una complicación importante de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de la ascitis y la hemorragia por várices esofagogastricas, dos complicaciones que significan una cirrosis descompensada. La disfunción hepatocelular origina ictericia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía portosistémica. Las complicaciones de la cirrosis básicamente son las mismas sea cual sea la causa. No obstante, es útil clasificar a los pacientes según la causa de su hepatopatía (cuadro 302-1); a los enfermos se les divide en los siguientes grupos generales: cirrosis alcohólica, cirrosis debida a hepatitis vírica crónica, cirrosis biliar y otras causas menos comunes como cirrosis cardiaca, cirrosis criptógena y demás causas diversas.

## CIRROSIS ALCOHOLICA

El consumo crónico y excesivo de bebidas alcohólicas ocasiona diferentes tipos de hepatopatía crónica, como la hepatopatía alcohólica, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica. Asimismo, el consumo excesivo de alcohol contribuye a la lesión hepática en pacientes con otras hepatopatías, como hepatitis C, hemocromatosis y en los enfermos con esteatosis hepática relacionada con la obesidad. El consumo crónico de alcohol produce fibrosis sin que ocurra inflamación o necrosis concomitantes. La fibrosis puede ser centrolobillar, pericelular o periportal. Cuando la fibrosis alcanza cierto grado, se destruye la estructura normal del hígado y se reemplazan los hepatocitos con nódulos regenerativos. En la cirrosis alcohólica, los nódulos suelen tener un diámetro <3 mm; esta forma de cirrosis se conoce como *micronodular*. Al suspender el consumo de alcohol se pueden formar nódulos de mayor tamaño, dando origen a una cirrosis micronodular y macronodular mixta.

**Patogenia.** El alcohol es la droga que más comúnmente se utiliza en Estados Unidos y más de 66% de los adultos lo consumen cada año. Treinta por ciento han tenido una ingestión alcohólica en el último mes y más de 7% de los adultos consumen con regularidad más de dos bebidas por día. Lamentablemente, más de 14 millones de adultos en Estados Unidos cumplen con los criterios diagnósticos de abuso o dependencia alcohólica. En Estados Unidos, la hepatopatía crónica es la décima causa más común de defunción en los adultos y la cirrosis alcohólica contribuye a casi 40% de los decesos por cirrosis.

El etanol se absorbe principalmente por el intestino delgado y en menor grado, a través del estómago. La deshidrogenasa alcohólica gástrica (*alcohol dehydrogenase*, ADH) inicia el metabolismo del alcohol. Tres sistemas enzimáticos contribuyen al metabolismo del alcohol en el hígado e incluyen ADH citosólica, el sistema microsómico oxidante de etanol (*microsomal ethanol-oxidizing system*, MEOS) y la catalasa peroxisómica. La mayor parte de la oxidación del etanol ocurre por medio de la ADH para formar acetaldehído, el cual es una molécula muy reactiva que puede tener múltiples efectos. Finalmente, el acetaldehído es metabolizado a acetato por la deshidrogenasa de aldehído (*aldehyde dehydrogenase*, ALDH). La ingesta de etanol incrementa la acumulación intracelular de triglicéridos al aumentar la captación de ácidos grasos y reducir la oxidación de ácidos grasos y la secreción de lipoproteína. Se altera la síntesis de proteína, la glucosilación y la secreción. La lesión oxidativa de las membranas del hepatocito ocurre a consecuencia de la formación de especies de oxígeno reactivo; el acetaldehído es una molécula muy reactiva que se combina con proteínas para formar aductos de proteína y acetaldehído, los cuales interfieren en las actividades enzimáticas específicas, entre las que se incluyen la formación de microtúbulos y el tránsito de proteína hepática. Despues de la lesión del hepatocito mediada por acetaldehído, determinadas especies de oxígeno reactivo desencadenan la activación de las células de Kupffer. En consecuencia, se producen citocinas profibrinógenas que inician y perpetúan la activación de la célula estrellada, con la producción resultante de un exceso de colágeno y matriz extracelular. El tejido conjuntivo aparece en las zonas periportales y pericentrales y tarde o temprano conecta las tríadas portales con venas centrales formando nódulos regenerativos. Se produce una lisis de hepatocitos y con el aumento en la producción y depósito de colágeno, aunado a una destrucción constante del hepatocito, el hígado se contrae y se retrae. Este proceso generalmente tarda de años a decenios y requiere de lesiones repetidas.

**Manifestaciones clínicas.** El diagnóstico de hepatopatía alcohólica requiere de un interrogatorio preciso respecto a la cantidad y duración del consumo de alcohol. Los pacientes con hepatopatía alcohólica presentan síntomas no específicos como dolor vago en el cuadrante superior derecho, fiebre, náusea y vómito, diarrea, anorexia y malestar. Otra posibilidad es que presenten complicaciones más específicas de la hepatopatía crónica, como son ascitis, edema o hemorragia de la porción superior del aparato digestivo. Muchos casos se descubren en forma incidental en la necropsia o durante una cirugía electiva. Otras manifestaciones clínicas comprenden el desarrollo de ictericia o encefalopatía. La instauración súbita de cualesquier de estas complicaciones puede ser el fenómeno que orilla al paciente a procurar atención médica. A otros enfermos se les identifica durante el curso de una valoración de los estudios de laboratorio sistemáticos que se encuentran anormales. En la exploración física, el hígado y el bazo suelen estar aumentados de tamaño y el borde hepático es firme y nodular. Otros datos frecuentes incluyen ictericia de la esclerótica, eritema palmar, hemangiomas aracniformes, crecimiento de la glándula parótida, hipocratismo digital, emaciación muscular o la aparición de edema y ascitis. Los hombres pueden tener una disminución del pelo corporal y ginecomastia lo mismo que atrofia testicular, lo cual es consecuencia de anomalías hormonales o de un efecto tóxico directo del alcohol sobre los testículos. En las mujeres con cirrosis alcohólica avanzada, suelen ocurrir irregularidades menstruales y algunas mujeres pueden presentar amenorrea. Los cambios suelen ser reversibles después que se suspende el consumo de alcohol.

Los estudios de laboratorio son normales en pacientes con cirrosis alcohólica compensada en fase incipiente. Como otra posibilidad, en la hepatopatía avanzada suelen presentarse muchas anomalías. Es posible que ocurra anemia por hemorragia gastrointestinal crónica, deficiencias nutricionales o hiperesplenismo causado por la hipertensión portal o como un efecto supresor directo del alcohol sobre la médula ósea. Una forma singular de anemia hemolítica (con células en espolón y acantocitos) denominado *síndrome de Zieve* puede presentarse en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Los recuentos de plaquetas suelen estar reducidos en las primeras etapas de la enfermedad, lo que refleja la hipertensión portal con hiperesplenismo. La bilirrubina total sérica es normal o está elevada en caso de enfermedad avanzada. La bilirrubina directa a menudo se encuentra un poco elevada en pacientes con bilirrubina total normal, pero es típico que la anomalía evolucione conforme se agrava la enfermedad. Los tiempos de protrombina a menudo están prolongados y por lo general no responden a la administración de vitamina K parenteral. Las concentraciones séricas de sodio suelen ser normales a no ser que los pacientes tengan ascitis, en cuyo caso están reducidas, lo cual en gran parte se debe a la ingestión de un exceso de agua libre. Es típica la elevación de las aminotransferasas séricas (aminotransferasa de alanina

[alanine aminotransferase, ALT], aminotransferasa de aspartato [aspartate aminotransferase, AST]), sobre todo en enfermos que siguen bebiendo, de manera que las concentraciones de AST son más elevadas que las de ALT, por lo general con una relación de 2:1.

**Diagnóstico.** Los pacientes que tienen alguna de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, datos de la exploración física o estudios de laboratorio, se considerarán como portadores de una hepatopatía alcohólica. Sin embargo, para el diagnóstico es necesario el conocimiento preciso de que el paciente continúa utilizando y consumiendo alcohol en forma excesiva. Asimismo, es necesario considerar o descartar otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis vírica crónica, enfermedades hepáticas metabólicas o autoinmunitarias) o si ya existe, valorar una relación causal con el consumo de alcohol. La biopsia hepática es útil para confirmar un diagnóstico, pero por lo general cuando los pacientes presentan hepatitis alcohólica y todavía continúan su hábito alcohólico, se pospone la biopsia hepática hasta que se haya mantenido la abstinencia por lo menos durante seis meses, a fin de determinar si hay una enfermedad residual no reversible.

En los pacientes que han tenido complicaciones de cirrosis y que siguen bebiendo, la sobrevida a cinco años es <50%. En cambio, en los que pueden conservar la abstinencia, el pronóstico es significativamente más favorable. En los individuos con hepatopatía avanzada, el pronóstico sigue siendo desfavorable; sin embargo, en los que logran mantenerse abstemios, el trasplante hepático es una opción viable.

## CIRROSIS ALCOHÓLICA

La abstinencia es parte fundamental del tratamiento de pacientes con hepatopatía alcohólica. Además, los enfermos requieren un buen estado de nutrición y supervisión médica a largo plazo a fin de tratar las complicaciones subyacentes que puedan presentarse. Complicaciones como la ascitis y el edema, la hemorragia por varices o la encefalopatía portosistémica requieren atención y tratamiento específicos. En ocasiones, cuando no hay infección, se utilizan glucocorticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Se ha demostrado mejoría de la sobrevida en algunos estudios. El tratamiento se restringe a los pacientes con un valor de función discriminante (*discriminant function, DF*) >32. La DF se calcula como la bilirrubina total sérica más la diferencia en el tiempo de protrombina del paciente en comparación con el testigo (en segundos) multiplicado por 4.6. En los pacientes en quienes este valor es >32 hay una mejor sobrevida a los 28 días con el empleo de glucocorticoides.

Otros tratamientos que se han utilizado son la pentoxifilina oral, que disminuye la producción del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha, TNF-α*) y otras citocinas proinflamatorias. En contraste con los glucocorticoides, que se acompañan de complicaciones, la pentoxifilina es relativamente fácil de administrar y tiene escasos efectos secundarios. Se han intentando diversos tratamientos nutricionales con alimentación parenteral o enteral; sin embargo, no está claro si cualesquiera de estas modalidades ha mejorado en grado importante la sobrevida.

En estudios recientes se han utilizado inhibidores del TNF-α administrados por vía parenteral, como infliximab o etanercept. Los primeros resultados no han demostrado efectos adversos; no obstante, no se observó una mejoría en la sobrevida. Se han utilizado esteroides anabólicos, propiltiouracilo, antioxidantes, colquicina y penicilamina pero no muestran alguna ventaja clara y no se recomiendan.

Como se mencionó con anterioridad, la parte fundamental del tratamiento es suspender el consumo de alcohol. Experiencias recientes con medicamentos que disminuyen la avidez por el alcohol, como el acamprosato calcico, han sido favorables. Muchos pacientes pueden tomar otros medicamentos necesarios aun cuando tengan cirrosis. El empleo de paracetamol no suele ser recomendable en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, si se consumen no más de 2 g de este fármaco al día, en general no hay problemas.

## CIRROSIS DEBIDA A HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA B O C

 De los pacientes expuestos al virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus, HCV*), casi 80% llegan a presentar hepatitis C crónica y de ellos, cerca de 20 a 30% presentarán cirrosis en un lapso de 20 a 30 años. Muchos de estos individuos han consumido bebidas alcohólicas en forma concomitante de manera que se desconoce la verdadera incidencia de la cirrosis consecutiva únicamente a hepatitis C. No obstante, ésta representa un número importante de pacientes. Se debe esperar que un porcentaje incluso más alto continúe y desarrolle cirrosis en un periodo largo. En Estados Unidos, aproximadamente cinco millones de personas han estado expuestas

al virus de la hepatitis C y casi 3.5 a cuatro millones tienen viremia crónica. En todo el mundo, casi 170 millones de individuos tie-nen hepatitis C y en algunas zonas del mundo (p. ej., Egipto) llega hasta 15% la población infectada. El virus de la hepatitis C es un virus no citopático y la lesión hepática posiblemente es regulada por factores inmunitarios. El avance de la hepatopatía consecutiva a hepatitis C crónica se caracteriza por fibrosis de base portal con puentes de fibrosis y formación de nódulos, que culmina tarde o temprano en la aparición de la cirrosis. En la cirrosis debida a hepatitis C crónica, el hígado se encuentra pequeño y retráido y en la biopsia hepática se ven las manifestaciones características de una mezcla de cirrosis micronodular y macronodular. Además del aumento en la fibrosis que se observa en la cirrosis consecutiva a la hepatitis C se encuentra un infiltrado inflamatorio en zonas portales con hepatitis de la interfaz y en ocasiones lesión e inflamación hepatocelular de los lóbulos. En los pacientes con genotipo 3 del HCV, a menudo se presenta esteatosis.

Se observan datos similares en pacientes con cirrosis debida a hepatitis B crónica. De los pacientes expuestos a la hepatitis B, casi 5% presentan hepatitis B crónica y cerca de 20% de estos pacientes desarrollarán cirrosis. Las tinciones especiales para antígeno HBe (antígeno central de la hepatitis B [*hepatitis B core*]) y HBs (superficie de la hepatitis B [*hepatitis B surface*]) serán positivas y se encontrarán hepatocitos en vidrio esmerilado que representan HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B [*hepatitis B surface antigen*]). En Estados Unidos hay cerca de 1.25 millones de portadores de la hepatitis B, en tanto que en otras partes del mundo donde el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus, HBV*) es endémico (es decir, sureste de Asia, África subsahariana), hasta 15% de la población está infectada y ha adquirido la infección en forma vertical al momento del nacimiento. Por consiguiente, se considera que entre 300 y 400 millones de individuos tienen hepatitis B en todo el mundo. Alrededor de 25% de estas personas finalmente desarrollarán cirrosis.

**Manifestaciones Clínicas y diagnóstico.** Los pacientes con cirrosis debida a hepatitis C o B crónica presentan los síntomas y signos habituales de la hepatopatía crónica. Son manifestaciones frecuentes: fatiga, malestar, dolor vago en el cuadrante superior derecho y anomalías de laboratorio. Para el diagnóstico es necesaria una valoración de laboratorio meticulosa, que incluye pruebas de RNA de HCV cuantitativas y análisis de genotipo de HCV, o estudios serológicos de la hepatitis B que incluyen HBsAg, anti-HBs, HBcAg (antígeno e de la hepatitis B [*hepatitis B e antigen*]), anti-HBe y determinación cuantitativa de las concentraciones de DNA del virus de hepatitis B.

## 1 CIRROSIS DEBIDA A HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA B O C

El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis gira en torno al tratamiento específico de la que se presente, se trate de hemorragia por varices esofágicas, ascitis y edema o encefalopatía. En pacientes con hepatitis B crónica, múltiples estudios han demostrado efectos benéficos del tratamiento antivírico, el cual es eficaz para la supresión vírica, según se manifiesta por una disminución en las concentraciones de DNA de HBV y una mejora en las características histológicas al disminuir la inflamación y la fibrosis. Diversos estudios clínicos y series de casos han demostrado que los pacientes con hepatopatía descompensada pueden compensarse con el empleo del tratamiento antivírico orientado contra la hepatitis B. En la actualidad el tratamiento disponible incluye lamivudina, adefovir, entecavir y tenofovir. También se utiliza interferón alfa para tratar la hepatitis B, pero no debe utilizarse en cirróticos.

El tratamiento de los pacientes con cirrosis debida a hepatitis C es un poco más difícil en virtud de que los efectos secundarios del interferón pegilado y del tratamiento con ribavirina a menudo son difíciles de tratar en los cirróticos. Las citopenias que limitan las dosis (de plaquetas, leucocitos y eritrocitos) o los efectos secundarios graves pueden obligar a suspender el tratamiento. No obstante, si los pacientes pueden tolerar el tratamiento y éste tiene éxito, el beneficio es mayor y se reduce la evolución de la enfermedad.

## CIRROSIS POR HEPATITIS AUTOINMUNITARIA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Otras causas de cirrosis poshepatítica son la hepatitis autoinmunitaria y la cirrosis consecutiva a esteatohepatitis no alcohólica. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria (*autoimmune hepatitis, AIH*) presentan cirrosis ya establecida. Es típico que no se beneficien del tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides o azatioprina en virtud de que la AIH se ha "extinguido". En estos casos, la biopsia hepática no demuestra un infiltrado inflamatorio im-

portante. El diagnóstico requiere de marcadores inmunitarios positivos como anticuerpo antinuclear (ANA) o anticuerpos contra músculo liso (*anti-smooth-muscle antibody*, ASMA). Cuando los pacientes con AIH presentan cirrosis e inflamación activa acompañada de elevación en las enzimas hepáticas, el empleo de inmunosupresores conlleva un beneficio considerable.

Cada vez es más frecuente que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica evolucionen a la cirrosis. Dada la epidemia de obesidad que continúa en los países occidentales, se identifica a un número mayor de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. De éstos, un subgrupo importante padece esteatohepatitis no alcohólica y evolucionan a una fibrosis y cirrosis acentuadas. En los últimos años, cada vez se ha reconocido más que muchos enfermos que se consideraban portadores de cirrosis criptógena de hecho tienen esteatohepatitis no alcohólica. A medida que avanza su cirrosis se tornan catabólicos y luego pierden los signos indicativos de esteatosis que se observan en la biopsia. El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis consecutiva a AIH o de la esteatohepatitis no alcohólica es similar al de otras formas de cirrosis.

### **CIRROSIS BILIAR**

La cirrosis biliar tiene características patológicas que son diferentes de la cirrosis alcohólica o de la cirrosis poshepatítica y, sin embargo, las manifestaciones de la hepatopatía terminal son las mismas. La hepatopatía colestásica es resultado de lesiones necroinflamatorias, procesos congénitos o metabólicos o compresión externa de las vías biliares. Por consiguiente, dos categorías reflejan los sitios anatómicos de la retención anormal de bilis: *intrahepatic* < i>y *extrahepática*. Es importante la distinción por razones terapéuticas evidentes. La obstrucción extrahepática se beneficia de la descompresión quirúrgica o endoscópica de las vías biliares, en tanto que los procesos colestásicos intrahepáticos no mejorarán con estas intervenciones y requieren un enfoque diferente.

Las principales causas de los síndromes de colestasis crónica son la cirrosis biliar primaria (*primary biliary cirrhosis*, PBC), la colangitis autoinmunitaria, la colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC) y la ductopenia idiopática del adulto. Estos síndromes por lo general se distinguen clínicamente entre sí por las pruebas de anticuerpos, los datos colangiográficos y la presentación clínica. Sin embargo, todos comparten las manifestaciones histopatológicas de la colestasis crónica, como estasis de colato, depósito de cobre, transformación xantomatoso de los hepatocitos y fibrosis biliar irregular. Además, puede haber inflamación portal crónica, actividad de la interfaz e inflamación lobular crónica. La ductopenia es resultado de esta enfermedad progresiva ya que los pacientes desarrollan cirrosis.

### **CIRROSIS BILIAR PRIMARIA**

La PBC se presenta en casi 100 a 200 individuos por millón y hay una fuerte preponderancia en las mujeres con una mediana de edad de casi 50 años al momento del diagnóstico. Se desconoce la causa de la cirrosis biliar primaria; se caracteriza por inflamación y necrosis portal de los colangiocitos en las vías biliares de calibre pequeño y mediano. Prevalecen las manifestaciones colestásicas y la cirrosis biliar se caracteriza por una elevación en la concentración de bilirrubina e insuficiencia hepática progresiva. El trasplante hepático es el tratamiento indicado en pacientes con cirrosis descompensada debida a PBC. Se han propuesto diversos tratamientos, pero el ácido ursodesoxicólico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) es el único tratamiento aprobado que tiene cierto grado de eficacia ya que reduce la rapidez de avance de la enfermedad.

Los anticuerpos antimitocondriales (*antimitochondrial antibodies*, AMA) se presentan en casi 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria. Estos autoanticuerpos reconocen proteínas de la membrana intermitocondrial que son enzimas del complejo de la deshidrogenasa de piruvato (*pyruvate dehydrogenase complex*, PDC), el complejo enzimático de la 2-oxoácido deshidrogenasa de cadena ramificada y el complejo de la 2-oxoglutarato deshidrogenasa. La mayor parte se relacionan con la deshidrogenasa de piruvato. Estos autoanticuerpos no son patógenos sino más bien marcadores útiles para establecer un diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

**Anatomía patológica.** Los análisis histopatológicos de las biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis biliar primaria han resultado en la identificación de cuatro etapas distintivas de la enfermedad. La lesión incipiente se denomina *colangitis destructiva no supurante crónica* y es un proceso inflamatorio necrosante de las vías portales. Las vías biliares medianas y pequeñas son infiltradas con linfocitos y experimentan destrucción de los conductos. Puede ocurrir fibrosis leve y a veces estasis biliar. Conforme avanza, el infiltrado inflamatorio se vuelve menos intenso, pero se reduce el número de vías biliares y hay proliferación de conductillos biliares más pequeños. El aumento de la fibrosis

sobreviene con la expansión de la fibrosis periportal hacia la fibrosis conectora. Finalmente, sobreviene cirrosis, que puede ser micronodular o macronodular.

**Manifestaciones clínicas.** En la actualidad, a la mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria se les establece el diagnóstico mucho antes de las manifestaciones terminales de la enfermedad y la mayoría de ellos en realidad no presentan síntomas. Cuando ocurren éstos, los más destacados consisten en un grado importante de fatiga desproporcionada a lo que cabría esperar por la gravedad de la enfermedad hepática o la edad del paciente. Se presenta prurito en casi 50% de los enfermos al momento del diagnóstico y llega a ser debilitante. Puede ser intermitente y por lo general es muy molesto por las noches. En algunos casos, el prurito se desarrolla hacia el término del embarazo y hay casos a los que se les ha diagnosticado colestasis gestacional más que cirrosis biliar primaria. El prurito que se presenta antes de la aparición de la ictericia indica enfermedad grave y un pronóstico desfavorable.

La exploración física puede mostrar ictericia y otras complicaciones de la hepatopatía crónica que incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y edema. Otras manifestaciones que son específicas de la PBC incluyen hiperpigmentación, xantelasma y xantoma, que están relacionados con las alteraciones en el metabolismo del colesterol que se observan en esta enfermedad. La hiperpigmentación se manifiesta en el tronco y en los brazos y se observa en zonas de exfoliación y liquenificación relacionadas con el rascado progresivo a causa del prurito. La ostalgia resultante de la osteopenia o la osteoporosis a veces se presenta al momento del diagnóstico.

**Datos de laboratorio.** Los datos de laboratorio en la cirrosis biliar primaria muestran anomalías colestásicas en las enzimas hepáticas con elevación en la glutamiltranspeptidasa gamma y la fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase*, ALP) junto con elevación leve en las aminotransferasas (ALT y AST). Las inmunoglobulinas típicamente están elevadas, en particular la IgM. La hiperbilirrubinemia por lo general se presenta una vez que ha aparecido la cirrosis. La trombocitopenia, la leucopenia y la anemia se observan en pacientes con hipertensión portal e hiperesplenismo. La biopsia hepática muestra las manifestaciones antes descritas y resultan evidentes a todo hepatólogo experimentado. Hasta 10% de los pacientes con cirrosis biliar primaria característica tendrán manifestaciones de AIH también y se definen como portadores de un síndrome "superpuesto". A estos enfermos se les trata como a los pacientes con cirrosis biliar primaria y pueden evolucionar a la cirrosis con la misma frecuencia que los pacientes típicos con cirrosis biliar primaria.

**Diagnóstico.** La cirrosis biliar primaria habrá de considerarse en pacientes con anomalías crónicas en las enzimas hepáticas colestásicas. A menudo se presenta en mujeres de mediana edad. Los estudios de anticuerpos antimitocondriales (AMA) son negativos y habrá de recordarse que hasta en 10% de los sujetos con PBC son negativos los AMA. La biopsia hepática es muy importante en estos pacientes con cirrosis biliar primaria negativa para AMA. En los que son negativos para AMA con enzimas hepáticas colestásicas se descartará colangitis esclerosante primaria por medio de una colangiografía.

### **CIRROSIS BILIAR PRIMARIA**

El tratamiento de las manifestaciones típicas de la cirrosis es diferente para la cirrosis biliar primaria que para otras formas de cirrosis. Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico mejora las manifestaciones bioquímicas e histológicas de la enfermedad. La mejoría es mayor cuando el tratamiento se instaura en una etapa incipiente; la posibilidad de una mejoría importante con el ácido ursodesoxicólico es reducida en pacientes con cirrosis biliar primaria que presentan manifestaciones de cirrosis. El ácido ursodesoxicólico se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg por día; no suele tolerarse bien el medicamento y algunos enfermos tienen prurito que se agrava con el inicio del tratamiento. Una pequeña proporción presentará diarrea o cefalea como efecto secundario del medicamento. Está demostrado que el ácido ursodesoxicólico reduce la velocidad de la evolución de la cirrosis biliar primaria, pero no la resuelve ni cura la enfermedad. Los pacientes con cirrosis biliar primaria requieren seguimiento a largo plazo por un médico experimentado en la enfermedad. En algunos pacientes se considera el trasplante hepático en caso de descompensación hepática.

Los principales síntomas de la cirrosis biliar primaria son fatiga y prurito y es importante el tratamiento sintomático. Se han intentado diferentes formas de tratar la fatiga, pero ninguna de ellas ha dado resultado; se fomentarán las siestas frecuentes. El prurito se trata con antihistamínicos, antagonistas de receptores opiáceos (naltrexona) y rifampicina. La colestiramina, un medicamento fijador de sales biliares, ha sido de utilidad en algunos pacientes pero es difícil de tomar. Se ha utilizado la plasmaférésis algunas veces en pacientes con prurito intratable grave. Hay una mayor frecuencia de

osteopenia y osteoporosis en pacientes con hepatopatía colestásica y deben realizarse estudios de la densidad ósea. El tratamiento con un bisfosfonato se instaurará cuando se identifique la enfermedad ósea.

#### **COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA**

Al igual que en la cirrosis biliar primaria, aún se desconoce la causa de la colangitis esclerosante primaria. Este trastorno es un síndrome colestásico crónico que se caracteriza por inflamación difusa y fibrosis que afecta a todo el árbol biliar y que origina una colestasis crónica. Este proceso patológico tarde o temprano produce obstrucción del árbol biliar intrahepático y extrahepático, lo que desencadena cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Todavía no se conoce la causa de la colangitis esclerosante primaria pese a muchas investigaciones sobre los diversos mecanismos relacionados con infecciones bacterianas y víricas, toxinas, predisposición genética y mecanismos inmunitarios, todos los cuales se ha postulado que contribuyen a la patogenia y la evolución de este síndrome.

Los cambios patológicos que se presentan en la colangitis esclerosante primaria muestran proliferación de las vías biliares lo mismo que ductopenia y colangitis fibrosa (pericolangitis). A menudo, los cambios de la colangitis esclerosante primaria que se observan en la biopsia hepática no son patognomónicos y para establecer el diagnóstico deben obtenerse estudios de imágenes de biopsia y es de gran utilidad para establecer el diagnóstico. A medida que avanza la enfermedad, la cirrosis biliar es la manifestación terminal final de la colangitis esclerosante primaria.

**Manifestaciones Clínicas.** Las manifestaciones clínicas habituales de la colangitis esclerosante primaria son las que se encuentran en la hepatopatía colestásica y consisten en fatiga, prurito, esteatorrea, deficiencias de vitaminas liposolubles y las consecuencias relacionadas. Al igual que en la cirrosis biliar primaria, la fatiga es intensa y no específica. El prurito a veces es debilitante y está relacionado con la colestasis. La intensidad del prurito no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Se puede presentar osteopatía metabólica, como la que se observa en la cirrosis biliar primaria **y** debe tratarse (véase antes en este capítulo).

**Datos de laboratorio.** Es típico que a los pacientes con colangitis esclerosante primaria se les identifique durante el curso de una evaluación de las enzimas hepáticas anormales. La mayoría de los enfermos tienen un incremento mínimo del doble en los valores de ALP y también pueden tener elevación en las aminotransferasas. Las concentraciones de albúmina están reducidas y los tiempos de protrombina prolongados en una proporción sustancial de los casos al momento del diagnóstico. Puede corregirse en cierto grado el tiempo de protrombina prolongado con la vitamina K parenteral. Un pequeño subgrupo de enfermos tiene elevaciones en la aminotransferasa de más de cinco tantos el límite superior de lo normal y en ocasiones manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria en la biopsia. Se considera que estos individuos aquejan un síndrome superpuesto de colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmunitaria. Los autoanticuerpos a menudo son positivos en pacientes con el síndrome superpuesto pero es típico que sean negativos en los que sólo tienen colangitis esclerosante primaria. Un autoanticuerpo, el anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*, P-ANCA) es positivo en casi 65% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria. Más de 50% de los individuos con esta última enfermedad también presentan colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC); por consiguiente, una vez que se establece un diagnóstico de colangitis esclerosante primaria se llevará a cabo la colonoscopia para buscar datos de colitis ulcerosa.

**Diagnóstico.** El diagnóstico definitivo de colangitis esclerosante primaria requiere estudios colangiográficos. Durante los últimos años, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) se ha utilizado como el estudio de preferible para la evaluación inicial. Una vez que se detecta a los pacientes de esta manera, algunos investigadores consideran que también debe realizarse la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) para asegurarse de si existe o no una estenosis dominante. Los datos colangiográficos típicos en la colangitis esclerosante primaria son la formación de estenosis multifocales y la formación de cuentas que afectan tanto las vías biliares intrahepáticas como las extrahepáticas. Sin embargo, aunque la afección puede ser únicamente de las vías biliares intrahepáticas o de las extrahepáticas, lo común es que ambas resulten afectadas. Por lo general estas estenosis son cortas y con segmentos interpuestos de vías biliares normales

O levemente dilatadas que tienen una distribución difusa y que producen el aspecto típico de rosario. La vesícula biliar y el cístico pueden estar afectados hasta en 15% de los casos. Los pacientes con estenosis difusa de las vías biliares intrahepáticas de grado avanzado tienen un pronóstico global desfavorable. En forma gradual sobreviene cirrosis biliar y los enfermos evolucionan a una hepatopatía descompensada con todas las manifestaciones de la ascitis, la hemorragia por várices esofágicas y la encefalopatía.

#### **COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA**

No hay un tratamiento específico para la colangitis esclerosante primaria, aunque en la actualidad se están realizando estudios con el empleo de ácido ursodesoxicólico en dosis elevadas (20 mg/kg por día) para determinar su beneficio. La dilatación endoscópica de las estenosis dominantes es de utilidad, pero el tratamiento final es el trasplante hepático. Una complicación temida de la colangitis esclerosante primaria es el desarrollo de colangiocarcinoma, que es una contraindicación relativa al trasplante hepático. Son comunes los síntomas de prurito y el enfoque de tratamiento es el mencionado con anterioridad para este problema en pacientes con cirrosis biliar primaria (véase antes en este capítulo).

#### **CIRROSIS CARDIACA**

**Definición.** Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica del lado derecho desarrollan lesiones hepáticas crónicas y cirrosis cardiaca. Ésta es una causa cada vez más rara de hepatopatía crónica dados los adelantos logrados en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Etiología y patología.** En el caso de la insuficiencia cardiaca derecha prolongada se presenta una elevación en la presión venosa que se transmite por la vena cava inferior **y** las venas hepáticas a los sinusoides hepáticos, los cuales se dilatan y se congestionan de sangre. El hígado aumenta de tamaño y se edematiza y con la congestión pasiva prolongada y la isquemia relativa a causa de la deficiente circulación, los hepatocitos centrolobulares experimentan necrosis, lo cual ocasiona una fibrosis pericentral. La fibrosis puede extenderse hacia la periferia del lóbulo hasta que ocurre una fibrosis de distribución similar que ocasiona cirrosis.

**Manifestaciones clínicas.** Es típico que los pacientes tengan signos de insuficiencia cardiaca congestiva y presenten un hígado firme y aumentado de tamaño en la exploración física. Las concentraciones de ALP se elevan en forma característica y las aminotransferasas pueden estar normales o levemente aumentadas de manera que la AST por lo general está más elevada que la ALT. Es poco probable que los pacientes presenten hemorragia por várices o encefalopatía.

**Diagnóstico.** El diagnóstico suele establecerse en una persona con enfermedad cardiaca clara que tiene elevación de la ALP y hepatomegalia. La biopsia hepática muestra un patrón de fibrosis que puede reconocer un hepatólogo experimentado. Se puede diferenciar del síndrome de Budd-Chiari (*Budd-Chiari syndrome*, BCS) al observar la extravasación de eritrocitos en este último síndrome, pero no en la hepatopatía cardiaca. La flebopatía obstructiva también afecta el flujo de salida hepático y tiene manifestaciones características en la biopsia de hígado. La flebopatía obstructiva puede observarse en circunstancias de preparación para el trasplante de médula ósea con radioterapia y quimioterapia; también puede verse con la ingestión de determinados preparados herbáceos lo mismo que con alcaloides de la pirrolizidina. Es típico que esto se observe en países del Caribe y raras veces en Estados Unidos. El tratamiento se basa en la atención de la enfermedad cardiaca subyacente.

#### **OTROS TIPOS DE CIRROSIS**

Hay otras causas menos comunes de hepatopatía crónica que pueden evolucionar a la cirrosis e incluyen hepatopatías metabólicas hereditarias como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina OC (ex, AT) y la fibrosis quística. En todos estos trastornos, las manifestaciones de la cirrosis son similares, con algunas variaciones menores a las observadas en otros pacientes con otras causas de cirrosis.

La *hemocromatosis* es un trastorno hereditario del metabolismo del hierro que produce un aumento progresivo en el depósito hepático de este metal, lo cual, con el tiempo, desencadena una fibrosis portal que evoluciona a la cirrosis, la insuficiencia hepática y el cáncer hepatocelular. Si bien la frecuencia de hemocromatosis es relativamente común, con una susceptibilidad genética

que ocurre en uno de cada 250 individuos, la frecuencia de las manifestaciones terminales debidas a la enfermedad es relativamente baja y menos de 5% de los pacientes que son genotípicamente susceptibles evolucionarán a la hepatopatía grave por hemocromatosis. El diagnóstico se establece con los estudios séricos de hierro que muestran una elevación en la saturación de transterrina y un aumento en la concentración de ferritina, aunados a anomalidades identificadas por medio del análisis de la mutación de *HFE*. El tratamiento es simple y consiste en flebotomías terapéuticas que se realizan con regularidad.

La *enfermedad de WUson* es un trastorno hereditario de la homeostasis del cobre con incapacidad para excretar cantidades excesivas de cobre, lo que lleva a su acumulación en el hígado. Este trastorno es relativamente raro y afecta a uno de cada 30 000 individuos. Es típico que afecte a adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico rápido, antes que las manifestaciones terminales se vuelvan irreversibles, puede llevar a una mejoría clínica significativa. Para establecer el diagnóstico es necesario determinar las concentraciones de ceruloplasmina, las cuales se encuentran bajas; las concentraciones de cobre en orina de 24 h, que están elevadas; los datos típicos en la exploración física, como son los anillos corneales de Kayser-Fleischer y los datos característicos en la biopsia hepática. El tratamiento es con medicamentos que producen quiebrío del cobre.

La *deficiencia de a<sub>1</sub>AT* se debe a un trastorno hereditario que produce un plegamiento anormal de la proteína CX|AT, lo que imposibilita la secreción de esta proteína por el hígado. No se sabe cómo la proteína retenida desencadena hepatopatía. Los pacientes con deficiencia de ct|AT con máximo riesgo para desarrollar hepatopatía crónica tienen el genotipo ZZ, pero sólo 10 a 20% de estos individuos la manifestará. El diagnóstico se establece determinando las concentraciones de Ct|AT y el genotipo. En la biopsia hepática se observan glóbulos característicos resistentes a la diastasa que son positivos para la tinción del ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS). El único tratamiento eficaz es el trasplante hepático, que es curativo.

La *fibrosis quística* es un trastorno hereditario raro que afecta a caucásicos que descienden de europeos del norte. Se puede presentar una cirrosis tipo biliar y algunos pacientes obtienen el beneficio del empleo crónico del ácido ursodesoxicólico.

## **PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS**

La evolución clínica de los pacientes con cirrosis avanzada a menudo se complica por el número de secuelas importantes que puede ocasionar la enfermedad, sea cual sea la causa fundamental de la hepatopatía. Éstos incluyen hipertensión portal y sus consecuencias de hemorragia por várices gastroesofágicas, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea (*spontaneous bacterial peritonitis*, SBP), síndrome hepatorenal y carcinoma hepatocelular (cuadro 302-2).

### **HIPERTENSIÓN PORTAL**

La *hipertensión portal* se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática (*hepatic venous pressuregradient*, HVPG) a >5 mmHg. La hipertensión portal es causada por una combinación de dos procesos hemodinámicos que ocurren en forma simultánea: 1) un aumento en la resistencia intrahepática al paso del flujo sanguíneo a través del hígado como consecuencia de cirrosis y nódulos regenerativos y 2) un incremento en el flujo sanguíneo esplácneo consecutivo a vasodilatación en el lecho vascular esplácneo. La hipertensión portal es la causa directa de las dos principales complicaciones de la cirrosis, la hemorragia por várices y la ascitis. La *hemorragia por várices* es un problema potencialmente fatal inmediato con una mortalidad de 20 a 30% asociada a cada episodio hemorrágico. El sistema venoso portal normalmente drena la sangre de estómago, intestino, bazo, páncreas y vesícula biliar,

## **CUADRO 302-2 COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS**

Hipertensión portal	Coagulopatía
Várices gastroesofágicas	Deficiencia de factor
Gastropatía hipertensiva portal	Fibrinólisis
Esplenomegalia, hiperesplenismo	Trombocitopenia
Ascitis	Osteopatía
Peritonitis bacteriana espontánea	Osteopenia
Síndrome hepatorenal	Osteoporosis
Tipo 1	Osteomalacia
Tipo 2	Anormalidades hematológicas
Encefalopatía hepática	Anemia
Síndrome hepatopulmonar	Hemolisis
Hipertensión portopulmonar	Trombocitopenia
Desnutrición	Neutropenia

## **CUADRO 302-3 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL**

Prehepática	Trombosis de la vena porta
	Trombosis de la vena esplénica
	Esplenomegalia masiva (síndrome de Banti)
Hepática	
Presinusoidal	Esquistosomosis
	Fibrosis hepática congénita
Sinusoidal	Cirrosis: muchas causas
	Hepatitis alcohólica
Postsinusoidal	Obstrucción sinusoidal hepática (síndrome venooclusivo)
Poshepática	
	Síndrome de Budd-Chiari
	Membranas en la vena cava inferior
	Causas cardíacas
	Miocardiopatía restrictiva
	Pericarditis constrictiva
	Insuficiencia cardiaca congestiva grave

en tanto que la vena porta se forma por la confluencia de las venas mesentérica superior y esplénica. La sangre desoxigenada del intestino delgado drena hacia la vena mesentérica superior junto con la sangre de la cabeza del páncreas, el colon ascendente y parte del colon transverso. A la inversa, la vena esplénica drena el bazo y el páncreas y a ella se une la vena mesentérica superior, que trae sangre del colon transverso y de la porción descendente del colon y también de los dos tercios superiores del recto. Por consiguiente, la vena porta normalmente recibe sangre de casi todo el sistema digestivo.

Las causas de la hipertensión portal suelen subclasicarse como prehepáticas, intrahepáticas y poshepáticas (cuadro 302-3). Las causas prehepáticas de la hipertensión portal son las que afectan al sistema venoso portal antes que entre en el hígado; incluyen trombosis de la vena porta y trombosis de la vena esplénica. Las causas poshepáticas comprenden las que afectan las venas hepáticas y el drenaje venoso del corazón; incluyen síndrome de Budd-Chiari, flebopatía obstructiva y congestión cardiaca crónica del lado derecho. Las causas intrahepáticas contribuyen a más de 95% de los casos de hipertensión portal y están representadas por las principales formas de la cirrosis. Las causas intrahepáticas de la hipertensión portal pueden subdividirse en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales. Estas últimas comprenden flebopatía obstructiva, en tanto que las presinusoidales comprenden fibrosis hepática congénita y esquistosomosis. Las causas sinusoidales están relacionadas con la cirrosis por diversas causas.

La cirrosis es la causa más común de hipertensión portal en Estados Unidos y se encuentra hipertensión portal clínicamente significativa en >60% de los cirróticos. La obstrucción de la vena porta puede ser idiopática o presentarse junto con cirrosis o con infección, pancreatitis o traumatismo abdominal.

Los trastornos de la coagulación que pueden originar trombosis de la vena porta son policitemia verdadera; trombocitosis idiopática; deficiencias en proteína C, proteína S, antitrombina 3 y factor V de Leiden, así como anomalías en el gen que regula la producción de protrombina. Algunos pacientes tienen un trastorno mieloproliferativo que no llega a producir síntomas.

**Manifestaciones clínicas.** Las tres principales complicaciones de la hipertensión portal son las várices gastroesofágicas con hemorragia, ascitis e hipersplenismo. Por consiguiente, los pacientes pueden presentar hemorragia gastrointestinal alta causada por várices esofágicas o gástricas identificadas en el examen endoscópico, con la aparición de ascitis y edema periférico o esplenomegalia y plaquetopenia y leucopenia concomitantes en los estudios de laboratorio sistemáticos.

**VÁRICES ESOFÁGICAS.** En el último decenio se ha acostumbrado la detección sistemática de várices esofágicas en cirróticos conocidos por medio del examen endoscópico. Estos estudios de detección sistemática han demostrado que casi 33% de los pacientes con cirrosis confirmada en el examen histopatológico presentan várices. Aproximadamente 5 a 15% de los cirróticos por año desarrollan várices y se estima que gran parte de ellos presentarán várices durante su vida. Asimismo, se prevé que casi 33% de los pacientes con várices presentarán hemorragia. Diversos factores predicen el riesgo de hemorragia y entre ellos figuran la gravedad de la cirrosis (clase de Child); la intensidad de la presión en cuña de la vena hepática, el tamaño de las várices, la ubicación de las mismas y determinados estigmas endoscópicos, como signos de verdugones, manchas

hematocíticas, eritema difuso, color azulado, manchas de color rojo cereza o manchas blancas en pezón. Los pacientes con ascitis a tensión también tienen un mayor riesgo de hemorragia por várices.

**Diagnóstico.** En los cirróticos en quienes se realiza un seguimiento crónico, la aparición de hipertensión portal suele manifestarse por trombocitopenia, presentación de esplenomegalia o surgimiento de ascitis, encefalopatía o várices esofágicas con o sin hemorragia. En pacientes previamente no diagnosticados, cualesquiera de estas manifestaciones será motivo para la evaluación adicional a fin de determinar si existe hipertensión portal y hepatopatía. Las várices se identificarán por medio del examen endoscópico. Los estudios de imágenes abdominales, sean tomografía computadora (computed tomography, CT) o imágenes por resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI), son de utilidad para demostrar un hígado nodular y encontrar cambios de hipertensión portal con circulación colateral intraabdominal. Si es necesario se pueden realizar procedimientos de radiología intervencionista para determinar las presiones en cuña y libre de la vena hepática, las cuales permitirán el cálculo del gradiente de presión en cuña a presión libre, el cual es equivalente a la presión portal. El gradiente promedio normal de presiones en cuña libre es de 5 mmHg y los pacientes con un gradiente >12 mmHg corren el riesgo de hemorragia por várices.

## HEMORRAGIA POR VARICES

El tratamiento de la hemorragia por várices como una complicación de la hipertensión portal se divide en dos categorías principales: 1) profilaxis primaria y 2) prevención de la recidiva de la hemorragia una vez que se ha presentado una hemorragia por várices. La profilaxis primaria requiere de la detección sistemática por medio de endoscopia de todos los pacientes con cirrosis. Una vez que se identifican las várices con mayor riesgo de sangrar, se puede efectuar la profilaxis primaria a través del bloqueo adrenérgico beta selectivo por medio de la ligadura de las várices con bandas elásticas. Se han comunicado en la literatura múltiples ensayos clínicos comparativos con placebo sobre el propranolol o el nadolol. Los estudios más rigurosos fueron los que sólo incluyeron a los pacientes con un incremento significativo en las várices o con gradientes de presión de la vena hepática >12 mmHg. Los enfermos tratados con bloqueadores beta adrenérgicos tienen un menor riesgo de hemorragia por várices que los tratados con placebo en un periodo de uno y dos años de seguimiento. También hay una disminución en la mortalidad relacionada con la hemorragia por várices. Lamentablemente, la sobrevida global mejoró en sólo un estudio. Estudios adicionales han demostrado que el grado de reducción de la presión portal es una característica significativa para determinar el éxito del tratamiento. Por tanto, se ha sugerido que se puede recurrir a las mediciones repetidas de la presión de la vena hepática como guía para la farmacoterapia; sin embargo, esto tiene un costo demasiado alto. En diversos estudios se ha valorado la ligadura de las várices con bandas elásticas y la escleroterapia de las várices como métodos para efectuar la profilaxis primaria.

La ligadura endoscópica de las várices (*endoscopic variceal ligation*, EVL) ha alcanzado un nivel de éxito y comodidad entre la mayoría de los gastroenterólogos que atienden a pacientes con estas complicaciones de la hipertensión portal. Por consiguiente, es recomendable que los cirróticos que se someten a detección sistemática de hipertensión portal y se encuentran con várices de gran tamaño, reciban bloqueo adrenérgico beta o profilaxis primaria por medio de ligadura endoscópica de las várices.

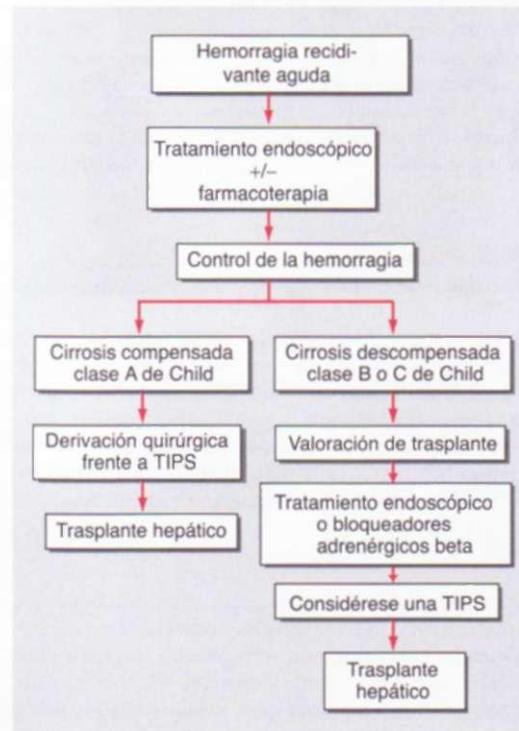
El enfoque en los pacientes una vez que han presentado hemorragia por várices estriba primero en tratar la hemorragia aguda, que puede ser letal y después prevenir la hemorragia adicional. La prevención de la hemorragia adicional suele lograrse con la ligadura de las várices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las várices. El tratamiento de la hemorragia aguda requiere restitución de líquido y de productos flemáticos así como la prevención de la hemorragia subsiguiente con ligadura endoscópica de las várices.

El tratamiento de la hemorragia aguda por várices implica el empleo de vasoconstrictores, por lo general somatostatina u octreótido. La vasopresina se utilizó con anterioridad pero ya no suele emplearse. El taponamiento con globo (sonda de Sengstaken-Blakemore o sonda de Minnesota) se puede utilizar en pacientes que no se someten a tratamiento endoscópico inmediato o que requieren estabilización previa al tratamiento endoscópico. El control de la hemorragia se logra en la gran mayoría de los casos; sin embargo, la hemorragia recidiva en casi todos los pacientes si no se ha instaurado el tratamiento endoscópico definitivo. El octreótido, un vasoconstrictor esplácnico directo, se administra en dosis de 50 a 100 pg/h en infusión continua. La cirugía endoscópica se utiliza como tratamiento de primera opción para controlar la hemorragia aguda. Algunos endoscopistas utilizan la escleroterapia como tratamiento inicial, sobre todo cuando la hemorragia es abundante. La ligadura de las várices con banda se utiliza para controlar la hemorragia aguda en >90% de los casos y se repetirá hasta que se haya logrado la obliteración de todas las várices. Cuando las

várices esofágicas se extienden hacia la parte proximal del estómago, la ligadura con banda tiene menos éxito. En estas situaciones, cuando se aplique la hemorragia de las várices gástricas, se considerará la derivación portosistémica intrahepática transyugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS). Con esta técnica se crea una derivación portosistémica por medio de un acceso percutáneo utilizando una endoprótesis metálica expansible, que se avanza bajo control angiográfico hasta las venas hepáticas y luego a través del parénquima hepático para crear un cortocircuito portocaval directo. Esto ofrece una alternativa al tratamiento quirúrgico de la descompresión aguda de la hipertensión portal. La encefalopatía puede presentarse hasta en 20% de los pacientes después de la TIPS y es muy problemática en pacientes de edad avanzada y en los que ya han tenido encefalopatía. La derivación portosistémica intrahepática transyugular se reservará para los individuos en quienes el tratamiento endoscópico o médico no da resultados o en aquellos que representan un riesgo quirúrgico elevado. A veces se utiliza como una medida transitoria mientras se realiza el trasplante. La transección esofágica quirúrgica es un procedimiento que raras veces se utiliza y que en general se acompaña de un pronóstico desfavorable.

**PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA RECIDIVANTE.** (Fig. 302-1.) Una vez que los pacientes han presentado una hemorragia aguda y se han tratado satisfactoriamente, se prestará atención a la prevención de la hemorragia recidivante. Para esto suele requerirse una ligadura de las várices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las várices. El bloqueo adrenérgico beta confiere un beneficio complementario en los pacientes que se están sometiendo de manera recurrente a ligaduras de las várices con banda; sin embargo, una vez que se han obliterado las várices, disminuye la necesidad de bloqueo adrenérgico beta. Pese a la obliteración satisfactoria de las várices, muchos enfermos tendrán gastropatía hipertensiva portal que se complica con hemorragia. El bloqueo adrenérgico beta no selectivo es útil para prevenir la hemorragia adicional por gastropatía hipertensiva portal después que se han obliterado las várices.

El procedimiento de derivación portosistémica se realiza con menos frecuencia desde el advenimiento de la derivación portosistémica intrahepática transyugular; no obstante, este procedimiento se considerará en los pacientes con una función de síntesis hepática satisfactoria que podrían beneficiarse de una cirugía de descompresión portal.



**FIGURA 302-1. Tratamiento de la hemorragia recidivante por várices.** Este algoritmo describe un enfoque al tratamiento de los pacientes con hemorragias recidivantes por várices esofágicas. El tratamiento inicial generalmente implica a la endoscopia a menudo complementada con farmacoterapia. Con el control de la hemorragia es necesario tomar la decisión respecto a si los pacientes deberán someterse a una derivación quirúrgica o a una TIPS (si corresponden a la clase A de Child) y considerarse para trasplante o si deberán someterse a una TIPS y considerarse para trasplante (si son clase B o C de Child). TIPS, derivación portosistémica intrahepática transyugular.

## ESPLENOMEGLIA E HIPERESPLENISMO

La esplenomegalia congestiva es común en pacientes con hipertensión portal. Las manifestaciones clínicas incluyen la presentación de esplenomegalia en la exploración física y la aparición de trombocitopenia y leucopenia en cirróticos. Algunos enfermos tendrán dolor abdominal importante en el cuadrante superior izquierdo o en el lado izquierdo a causa de la esplenomegalia con ingurgitación del bazo. La esplenomegalia por sí misma no suele requerir tratamiento específico, si bien la esplenectomía se puede realizar satisfactoriamente en circunstancias muy especiales.

El hiperesplenismo con la aparición de trombocitopenia es una manifestación común en los cirróticos y suele ser el primer signo de hipertensión portal.

### ASCITIS

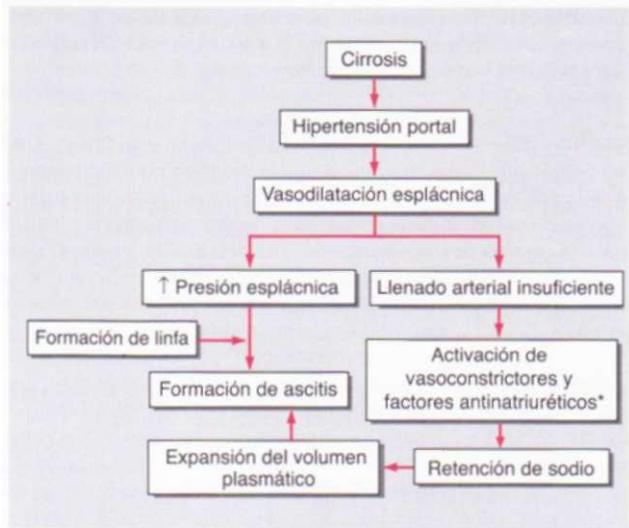
**Definición.** La ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Resulta sorprendente que con mucho la causa más común de ascitis es la hipertensión portal relacionada con cirrosis; sin embargo, habrá que recordar que también pueden concurrir las causas malignas o infecciosas de la ascitis y naturalmente la diferenciación cuidadosa de otras causas es importante en la asistencia al paciente.

**Patogenia.** La presencia de hipertensión portal contribuye a la aparición de ascitis en los cirróticos (fig. 302-2). Hay un incremento en la resistencia intrahepática, que produce un aumento en la presión portal, pero también hay vasodilatación del sistema arterial esplácnico, lo cual, a su vez, produce un aumento en la afluencia venosa portal. Estas dos anormalidades ocasionan un aumento en la producción de linfa esplácnica. Los factores vasodilatadores como el óxido nítrico son causa del efecto vasodilatador. Estos cambios hemodinámicos originan retención de sodio al desencadenar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la aparición de hiperaldosteronismo. Los efectos renales de un aumento en la aldosterona que conduce a la retención de sodio también contribuyen a la aparición de la ascitis. La retención de sodio produce acumulación de líquido y expansión del volumen de líquido extracelular, lo cual conlleva la formación de edema periférico y ascitis. La retención de sodio es la consecuencia de la respuesta homeostática causada por el llenado insuficiente de la circulación arterial a consecuencia de la vasodilatación arterial en el lecho vascular esplácnico. Debido a que el líquido retenido constantemente se está filtrando fuera del compartimiento intravascular hacia la cavidad peritoneal, no se logra la sensación de llenado vascular y continúa el proceso. La hipoalbuminemia y la reducción en la presión oncótica plasmática también contribuyen a la difusión de líquido del compartimiento vascular hacia la cavidad peritoneal. La hipoalbuminemia se debe a una merma en la función sintética del hígado cirrótico.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes típicamente advierten un incremento en el perímetro abdominal que a menudo se acompaña de la aparición de edema periférico. La aparición de ascitis suele ser insidiosa y es muy sorprendente que algunos enfermos esperen tanto tiempo y se distiendan tanto antes de buscar atención médica. Los pacientes por lo general tienen un mínimo de 1 a 2 L de líquido en el abdomen antes de percibirlo que está aumentando su perímetro abdominal. Si el líquido ascítico es masivo se altera la función respiratoria y los individuos se quejan de disnea. También puede ocurrir hidrotórax hepático en estas circunstancias y contribuir a los síntomas respiratorios. Los pacientes con ascitis masiva a menudo están desnutridos y presentan emaciación muscular y fatiga y debilidad excesiva.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de ascitis se realiza por medio de la exploración física y a menudo se complementa con los estudios de imágenes abdominales. Los pacientes tendrán flancos prominentes, pueden tener una onda líquida o presentar matidez cambiante. Esto se determina haciendo que los enfermos desde una posición supina se volteen sobre su lado izquierdo o derecho y observando el movimiento de la matidez con la percusión. Se pueden detectar grados sutiles de ascitis por medio de ecografía o tomografía computadoraizada (CT). El hidrotórax hepático es más común en el lado derecho e implica una abertura en el diafragma con el flujo libre de líquido ascítico hacia la cavidad torácica.

Cuando los pacientes presentan ascitis por primera vez se recomienda llevar a cabo una paracentesis diagnóstica a fin de caracterizar el líquido. Esto incluirá la determinación del contenido de proteína total y de albúmina, recuentos eritrocíticos con cuenta diferencial y cultivos. En las condiciones apropiadas se determina la amilasa y se lleva a cabo el estudio

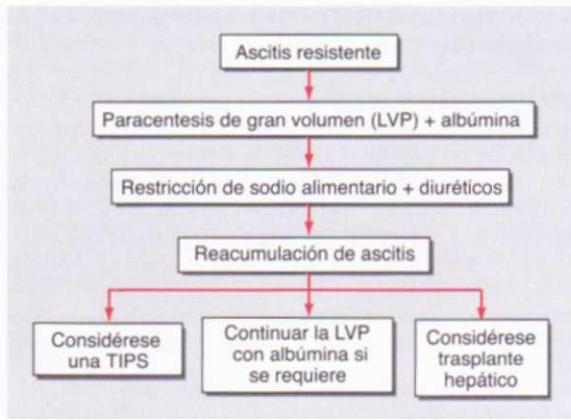


**FIGURA 302-2. Aparición de la ascitis en la cirrosis.** Este flujograma ilustra la importancia de la hipertensión portal con la vasodilatación esplácnica en la patogenia de la ascitis. \*Factores antinatriuréticos incluyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático.

citológico. En los cirróticos, la concentración de proteína del líquido ascítico es muy baja y la mayoría de los enfermos tienen una concentración de proteína en líquido ascítico  $<1$  g/100 ml. La aparición del gradiente de albúmina entre suero y ascitis (*serum ascites-to-albumin gradient*, SAAG) ha reemplazado a la descripción del líquido exudativo o trasudativo. Cuando el gradiente entre la concentración sérica de albúmina y la concentración de albúmina en líquido ascítico  $>1.1$  g/100 ml, entonces la causa de la ascitis muy probablemente es la hipertensión portal; esto suele ser el caso en los cirróticos. Cuando el gradiente es  $<1.1$  g/100 ml se considerarán las causas infecciosas o malignas de la ascitis. Si las concentraciones de proteína en líquido ascítico son muy bajas, los pacientes corren un mayor riesgo de desarrollar una peritonitis bacteriana espontánea (SBP). Una alta concentración de eritrocitos en el líquido ascítico significa una punción traumática, un cáncer hepatocelular o rotura de una vérice epiploica. Cuando el valor absoluto de leucocitos polimorfonucleares  $>250$  mm<sup>3</sup> se considerará la posibilidad de infección de líquido de ascitis. Se obtienen cultivos del líquido ascítico utilizando la inoculación de los medios de cultivo a la cebecera del enfermo.

### O ASCITIS

Los pacientes con pequeños volúmenes de ascitis por lo general pueden tratarse con restricción de sodio de la dieta. Gran parte de las dietas promedio en Estados Unidos contienen 6 a 8 g de sodio por día y si los pacientes comen en restaurantes o en restaurantes de comida rápida, la cantidad de sodio de su dieta sobrepasa esta cantidad. Por consiguiente, es muy difícil que los enfermos modifiquen sus hábitos alimentarios para ingerir  $<2$  g de sodio por día, que es la cantidad recomendable. Los pacientes a menudo se sorprenden de darse cuenta la cantidad de sodio que contiene la dieta estándar estadounidense y por consiguiente es importante hacerles llegar folletos didácticos. A menudo, una recomendación sencilla radica en consumir alimentos frescos o congelados, evitar alimentos enlatados o procesados, que por lo general se conservan con sodio. Cuando hay una cantidad moderada de ascitis, por lo general se requiere de diuréticos. Tradicionalmente, se inicia la espironolactona a dosis de 100 a 200 mg/día en una sola toma y se puede añadir furosemida a una dosis de 40 a 80 mg/día sobre todo en caso de edema periférico. En los enfermos que nunca antes han recibido diuréticos, la ineficacia de las dosificaciones antes mencionadas sugiere que no están cumpliendo con una dieta baja en sodio. Si se confirma el cumplimiento de la prescripción y no se está movilizando el líquido ascítico se aumenta la espironolactona a 400 a 600 mg/día y se incrementa la furosemida a 120 a 160 mg/día. Si todavía persiste la ascitis con estas dosificaciones de diuréticos en quienes cumplen con una dieta baja en sodio, entonces se considera que se trata de una *ascitis refractaria* y se contemplarán otros tratamientos como paracentesis repetidas de gran volumen o un procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular (fig. 302-3). Estudios recientes han demostrado que este procedimiento, si bien permite controlar la ascitis, no mejora la sobrevida en estos pacientes, lamentablemente, la TIPS suele acompañarse de una mayor frecuencia de



**FIGURA 302-3. Tratamiento de la ascitis refractaria.** De los pacientes que presentan hiperazófemia durante el curso de la administración de diuréticos en el tratamiento de su ascitis, algunos requerirán paracentesis de gran volumen (*large-volume paracentesis*, LVP) repetidas, algunos pueden considerarse para la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) y en otros más el trasplante hepático sería una opción adecuada. Todas estas decisiones habrán de individualizarse.

encefalopatía hepática y debe considerarse cuidadosamente analizando cada caso. El pronóstico en los cirróticos con ascitis es desfavorable y algunos estudios han demostrado que menos de 50% de los pacientes sobreviven dos años después de iniciada la ascitis. Por consiguiente se considerará el trasplante hepático en los enfermos que comienzan con ascitis.

#### PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La peritonitis bacteriana espontánea es una complicación común y grave de la ascitis que se caracteriza por infección espontánea del líquido ascítico sin un origen intraabdominal. En los cirróticos con ascitis tan grave que requieren hospitalización, la peritonitis bacteriana espontánea puede presentarse hasta en 30% de los individuos y conllevar una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 25%. La translocación bacteriana es el supuesto mecanismo del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea y consiste en que la microflora intestinal atraviesa el intestino hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y esto ocasiona bacteriemia y siembra bacteriana en el líquido ascítico. Los microorganismos más comunes son *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales; sin embargo, también se encuentran bacterias grampositivas como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y especies del género *Enterococcus*. Si se identifican más de dos microorganismos se considerará la peritonitis bacteriana secundaria debida a una viscosa perforada. El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece cuando la muestra de líquido tiene una cuenta absoluta  $>250/\text{mm}^3$ . Se obtendrán cultivos a la cabecera del paciente cuando se obtenga líquido ascítico por medio de punción. Los enfermos con ascitis presentan fiebre, alteraciones en el estado mental, elevación en el recuento leucocítico y dolor o malestar abdominal o pueden no presentar alguna de estas manifestaciones. Por tanto, es necesario tener un alto grado de sospecha clínica y las punciones peritoneales son importantes para establecer el diagnóstico. El tratamiento es con una cefalosporina de segunda generación, de manera que la cefotaxima es el antibiótico que se utiliza con más frecuencia. En los pacientes con hemorragia por várices aumenta la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea y se recomienda la profilaxis cuando un enfermo presente hemorragia de la porción superior del aparato gastrointestinal. Asimismo, en los individuos que han tenido uno o varios episodios de peritonitis bacteriana espontánea y que se han recuperado, se utiliza la administración de antibióticos una vez por semana en caso de peritonitis bacteriana espontánea.

#### SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorrenal (*hepatorenal syndrome*, HRS) es una forma de insuficiencia renal funcional sin patología renal que ocurre en casi 10% de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se presentan alteraciones notables en la circulación renal arterial en los sujetos con el síndrome hepatorrenal; éstas incluyen un aumento en la resistencia vascular que se acompaña de una reducción en la resistencia vascular periférica. La causa de la vasoconstricción renal probablemente es multifactorial y no se ha dilucidado bien. El diagnóstico suele establecerse cuando hay una gran cantidad de ascitis en personas que tienen un aumento progresivo en la creatinina. El síndrome

hepatorrenal tipo 1 se caracteriza por una alteración gradual en el funcionamiento renal y una disminución importante en la depuración de creatinina en una a dos semanas después de la presentación. El síndrome hepatorrenal tipo 2 se caracteriza por una disminución en la tasa de filtración glomerular y una elevación en la concentración sérica de creatinina, pero es muy estable y conlleva un mejor pronóstico que el síndrome hepatorrenal tipo 1.

El síndrome hepatorrenal suele presentarse en pacientes con ascitis resistente y requiere la exclusión de otras causas de insuficiencia renal aguda. Lamentablemente el tratamiento ha sido difícil y en el pasado se utilizaban dopamina o análogos de la prostaglandina como medicamentos vasodilatadores renales. Los estudios cuidadosamente realizados no han logrado demostrar un beneficio claro con estos enfoques terapéuticos. En la actualidad, los pacientes se tratan con midodrina, un agonista alfa, junto con octreótido y albúmina intravenosa. El mejor tratamiento para el síndrome hepatorrenal es el trasplante hepático; la recuperación del funcionamiento renal es típica en estas circunstancias. En los sujetos con el síndrome hepatorrenal tipo 1 o tipo 2, el pronóstico es desfavorable, a menos que se lleve a cabo el trasplante en un periodo breve.

#### ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía portosistémica es una complicación grave de la hepatopatía crónica y se define en términos generales como una alteración en el estado mental y en el funcionamiento cognitivo que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática. En la lesión hepática aguda con insuficiencia hepática fulminante, la aparición de encefalopatía es un requisito para el diagnóstico de una insuficiencia fulminante. La encefalopatía es mucho más común en sujetos con hepatopatía crónica. Las neurotoxinas derivadas del intestino que no son eliminadas por el hígado debido a los cortocircuitos vasculares y la disminución en la masa hepática llegan al cerebro y ocasionan los síntomas que conocemos como encefalopatía hepática. Es típico encontrar elevadas las concentraciones de amoniaco en pacientes con encefalopatía hepática, pero la correlación entre la gravedad de la hepatopatía y la magnitud de elevación de las concentraciones de amoniaco a menudo no es satisfactoria y la mayoría de los hepatólogos no se basan en las concentraciones de amoniaco para establecer un diagnóstico. Otros compuestos y metabolitos que contribuyen a la aparición de encefalopatía incluyen algunos neurotransmisores falsos y mercaptanos.

**Manifestaciones clínicas.** En la insuficiencia hepática aguda, los cambios en el estado mental ocurren en un lapso de semanas a meses. Se observa edema cerebral en estos pacientes, con encefalopatía grave que se acompaña de edema de la sustancia gris. La herniación cerebral es una complicación temida del edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda y el tratamiento tiene como propósito disminuir el edema con manitol y la administración prudente de líquidos intravenosos.

Los cirróticos a menudo presentan encefalopatía como resultado de fenómenos desencadenantes como hipopotasemia, infección, un incremento en la carga de proteína alimentaria o trastornos electrolíticos. Los pacientes pueden estar confusos o mostrar un cambio en la personalidad. De hecho se muestran muy violentos y difíciles de tratar; como alternativa, pueden estar soñolientos y difíciles de estimular. Debido a que son tan comunes los episodios desencadenantes deben investigarse minuciosamente. Si los pacientes tienen ascitis se efectuará punción para descartar la infección. Se buscarán datos de hemorragia gastrointestinal y se hidratará en forma apropiada a los enfermos. Los electrólitos deben determinarse y las anomalías corregirse. En los enfermos con encefalopatía, suele haber asterixis. Ésta se desencadena haciendo que el paciente extienda los brazos y doble las muñecas hacia atrás. Con esta maniobra, los pacientes con encefalopatía presentan asterixis, es decir, el movimiento súbito de la muñeca hacia delante. Para esto se requiere que los pacientes cooperen con el médico que los examina y obviamente no se puede realizar en pacientes con encefalopatía grave o que se encuentran en coma hepático.

El diagnóstico de encefalopatía hepática es clínico y requiere de un médico experimentado para reconocer y conjuntar todas las manifestaciones. A menudo cuando los pacientes tienen encefalopatía por primera vez, no se percatan de lo que ocurre, pero una vez que han pasado por la experiencia pueden identificar cuándo esto se está desarrollando y a menudo se automedican para modificar el desarrollo o el agravamiento de la encefalopatía.

#### ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El tratamiento es multifactorial e incluye tratar los factores desencadenantes mencionados con anterioridad. A veces lo único que se requiere es la hidratación y la corrección

ción del desequilibrio electrolítico. Antiguamente, se consideraba la restricción de la proteína alimentaria en individuos con encefalopatía; sin embargo, se considera que la repercusión negativa de esta medida en la nutrición global supera el beneficio de tratar de la encefalopatía y por tanto no es recomendable. Puede obtenerse cierto beneficio con reemplazar la proteína animal con proteína vegetal en algunos pacientes con encefalopatía difícil de tratar. La parte fundamental del tratamiento de la encefalopatía, además de corregir los factores desencadenantes, es utilizar lactulosa, un disacárido no absorbible, que produce acidificación del medio colónico. Sobreviene catarsis, la cual contribuye al desarrollo de la encefalopatía. La meta del tratamiento con lactulosa es fomentar dos a tres deposiciones blandas por día. Se les pide a los pacientes que ajusten la cantidad de lactulosa que ingieren para lograr el efecto adecuado. Los antibióticos que no se absorben bien a menudo se utilizan como fármacos complementarios en pacientes que han tenido dificultades con la lactulosa. La administración de neomicina y metronidazol se ha empleado para reducir los efectos secundarios individuales de cada uno: la neomicina para la insuficiencia renal y la ototoxicidad y el metronidazol por la neuropatía periférica. En tiempos más recientes, la rifaximina ha sido muy eficaz para tratar la encefalopatía sin que se acompañe de los efectos secundarios conocidos del metronidazol o de la neomicina. La complementación con cinc a veces es útil en pacientes con encefalopatía y es relativamente inocua. La aparición de encefalopatía en enfermos con hepatopatía crónica es un signo de pronóstico desfavorable, pero puede tratarse en la mayor parte de los casos.

#### DESUTRICIÓN EN LA CIRROSIS

Dado que el hígado interviene principalmente en la regulación del metabolismo proteínico y energético del organismo, no es de sorprender que los pacientes con hepatopatía avanzada suelen presentar desnutrición. Una vez que los enfermos presentan cirrosis, son más catabólicos y se metaboliza la proteína muscular. Existen múltiples factores que contribuyen a la desnutrición en la cirrosis, como la deficiente ingesta de alimentos, las alteraciones en la absorción intestinal de nutrientes y los trastornos en el metabolismo de las proteínas. La complementación alimentaria en los cirróticos es útil para evitar el catabolismo.

#### ANORMALIDADES EN LA COAGULACIÓN

La coagulopatía se presenta en casi todos los cirróticos. Disminuye la síntesis de los factores de la coagulación y se altera la depuración de anticoagulantes. Además, es posible que ocurra trombocitopenia por el hiperesplenismo consecutivo a la hipertensión portal. Los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K son los factores II, VII, IX y X. La vitamina K requiere excreción biliar para su absorción subsiguiente; por consiguiente, en los pacientes con síndromes colestásicos crónicos, a menudo disminuye la absorción de esta vitamina y su administración intravenosa o intramuscular puede corregir rápidamente esta anomalía. Es más común que disminuya la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K debido a una disminución en la masa hepática y en estas circunstancias, la administración de vitamina K por vía parenteral no mejora los factores de la coagulación ni el tiempo de protrombina. La función plaquetaria suele ser anormal en pacientes

con hepatopatía crónica, además de disminuir la concentración a consecuencia del hiperesplenismo.

#### OSTEOPATÍA EN LA CIRROSIS

La osteoporosis es común en pacientes con hepatopatía colestásica crónica debido a la absorción deficiente de vitamina D y a una disminución en la ingestión de calcio. La tasa de resorción ósea sobrepasa la de formación de hueso nuevo en los cirróticos y produce una pérdida de hueso. La absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (*dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA*) es un método útil para documentar osteoporosis u osteopenia en pacientes con hepatopatía crónica. Cuando una DEXA muestra disminución de la masa ósea, el tratamiento consistirá en administrar bisfosfonatos que son eficaces para inhibir la resorción de hueso y para el tratamiento de la osteoporosis.

#### ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS EN LA CIRROSIS

Existen múltiples manifestaciones hematológicas en la cirrosis, como anemia por diversas causas como hiperesplenismo, hemólisis, deficiencia de hierro y tal vez deficiencia de folato por desnutrición. La macrócitosis es una anomalía común en la morfología eritrocítica que se observa en pacientes con hepatopatía crónica y puede verse neutropenia como resultado del hiperesplenismo.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ARROYO V, COLMENERO J:** Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 38: S69, 2003
- BLEI AT, CORDOBA J:** Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96:1968, 2001
- CÁRDENAS A, ARROYO V:** Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:607, 2003
- DE FRANCHIS R:** Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 33:846, 2000
- FERNANDEZ J et al:** Diagnosis, treatment, and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14:975, 2000
- GINES P et al:** Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646, 2004
- \_\_\_\_\_ et al: Hyponatremia in cirrhosis: From pathogenesis to treatment. *Hepatology* 28:851, 1998
- HALSTED CH:** Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 24:289, 2004
- KROWKA MJ et al:** Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 10:174, 2004

de elevación de las enzimas hepáticas en la población estadounidense. Dada la epidemia de obesidad existente en Estados Unidos se estima que 20% de la población tiene anormalidades en las enzimas hepáticas a causa de la NAFLD y es posible que 30% padezcan esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis, NASH*). Los trastornos infiltrantes del hígado son relativamente raros.

#### ENFERMEDADES HEPÁTICAS GENÉTICAS

**Hemocromatosis hereditaria.** La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno hereditario común que afecta el metabolismo del hierro (cap. 351). Nuestros conocimientos de la enfermedad y su expresión fenotípica se han modificado desde 1996 cuando se identificó el gen para HH, denominado *HFE*, lo cual permitió realizar análisis genéticos de las dos principales mutaciones (C282Y, H63D) que intervienen en la hemocromatosis hereditaria relacionada con la *HFE*. Ulteriormente se han identificado diversos genes/proteínas adicionales que intervienen en la regulación de la homeostasis del hierro, contribuyendo a un mejor conocimiento de la captación y la li-

## 303 Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado

Bruce R. Bacon

Existen diversos trastornos hepáticos que encajan en las categorías de las enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes. Algunos de los trastornos hereditarios son la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina a, (ctfAT) y la fibrosis quística. La hemocromatosis es el trastorno más común que afecta a poblaciones caucásicas y la susceptibilidad genética a la enfermedad se identifica en uno de cada 250 individuos. En los últimos 10 años, cada vez ha resultado más evidente que la esteatosis hepática no alcohólica (*nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD*) es la causa más común

#### CUADRO 303-1 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE HEMOCROMATOSIS

##### Hemocromatosis hereditaria (HH)

###### Relacionada con HFE (tipo 1)

C282Y/C282Y

C282Y/H63D

Otras mutaciones de HFE

###### No relacionada con HFE

HH juvenil

HJV-hemojuvelina (tipo 2a)

HAMP-hepcidina (tipo 2b)

HH relacionada con TfR2 (tipo 3)

HH relacionada con ferroportina (tipo 4)

Hemocromatosis africana

##### Hemocromatosis secundaria

Anemias por hemocromatosis

Hemocromatosis parenteral

Hepatopatía crónica

##### Diversos

Sobrecarga de hierro neonatal

Aceruloplasminemia

Atransferrinemia congénita

**Nota:** HJV, hemojuvelina; HAMP, hepcidina; TfR2, receptor 2 a la transferrina.

de alguna familia, en un paciente con un estudio genético anormal o en la evaluación de un enfermo con alguno de los síntomas o datos clínicos, típicos, el diagnóstico definitivo es relativamente simple. Se deben obtener los valores de saturación de transferrina en ayuno [hierro sérico dividido entre la capacidad total de fijación de hierro (*total iron-binding capacity*, TIBC) o transferrina, por 100%] y las concentraciones de ferritina. Ambos se encuentran elevados en pacientes sintomáticos. Hay que recordar que la ferritina es un reactivo de fase aguda y puede aumentar en otros trastornos inflamatorios diversos, como artritis reumatoide o en diversas enfermedades neoplásicas, como linfoma u otras neoplasias malignas. Asimismo, la ferritina sérica se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes con NASH, aun cuando no haya hemocromatosis.

En la actualidad, si los pacientes tienen una elevación en la saturación de transferrina o en la concentración de ferritina, se llevarán a cabo pruebas genéticas; si son homocigotos C282Y o heterocigotos compuestos (C282Y/H63D) se confirma el diagnóstico. Si la ferritina tiene valores de más de 1 000 pg/L se considerará al paciente para biopsia hepática, ya que es más frecuente la fibrosis avanzada en estos individuos. Cuando se lleva a cabo una biopsia hepática se encuentra depósito de hierro en una distribución periférica con un gradiente periportal a pericentral; se detecta hierro predominantemente en células parenquimatosas y las células de Kupffer se encuentran ileas.

#### HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria es relativamente simple y consiste en flebotomías semanales para reducir las reservas de hierro, sabiendo que cada unidad de sangre contiene 250 mg de hierro. Si se diagnostica y se trata a los pacientes antes que presenten fibrosis hepática, se podrán evitar todas las complicaciones de la enfermedad. Es necesaria la flebotomía de mantenimiento en gran parte de los afectados y por lo general se logra extrayendo una unidad de sangre cada dos a tres meses. Es necesario llevar a cabo estudios de la familia los cuales consisten en saturación de transferrina, ferritina y pruebas genéticas que se ofrecen a todos los pacientes de primer grado.

**Enfermedad de Wilson.** La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario de la homeostasis del cobre descrito inicialmente en 1912 (cap. 354). El gen de la enfermedad de Wilson se identificó en 1993 con la identificación de *ATP7B*. Esta trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) tipo P interviene en el transporte del cobre y es necesaria para la extracción del cobre desde el hepatocito. Por consiguiente, en los pacientes con mutaciones del gen de *ATP7B*, el cobre es retido en el hígado, lo cual lleva a un mayor almacenamiento de cobre y finalmente hepatopatía consecutiva. Si bien la hemocromatosis se encuentra en uno de cada 250 individuos, la enfermedad de Wilson es mucho menos común, observándose en uno de cada 30 000 individuos.

La presentación clínica de la enfermedad de Wilson es variable e incluye hepatitis crónica, esteatosis hepática y cirrosis en adolescentes y adultos jóvenes. Las manifestaciones neurológicas indican que existe enfermedad hepática e incluyen trastornos del lenguaje y diversas alteraciones en el movimiento. El diagnóstico comprende la demostración de una concentración reducida de ceruloplasmina, un aumento en la excreción urinaria de cobre, la presentación de anillos de Kayser-Fleischer en la córnea de los ojos y una elevación en la concentración hepática de cobre, en el contexto clínico apropiado. Si bien las pruebas genéticas son de utilidad para establecer el diagnóstico de hemocromatosis es difícil el diagnóstico genético de enfermedad de Wilson en virtud de que se han descrito más de 200 mutaciones.

beración de este elemento por las células y la caracterización de las causas adicionales de la hemocromatosis (**cuadro 303-1**). Todos estos síndromes hereditarios producen una absorción inadecuadamente elevada de hierro en la mucosa gastrointestinal, lo que lleva al depósito excesivo de hierro en las células parenquimatosas de hígado, corazón, páncreas y otros órganos. Por último, el depósito parenquimatoso de hierro origina lesión celular e hística y la aparición de fibrosis e insuficiencia funcional. El hígado siempre es el principal sitio donde se deposita la mayor parte del exceso de hierro que se absorbe y este órgano siempre interviene en la hemocromatosis sintomática. Estudios recientes han demostrado la importancia central de la hepcidina, un péptido de 25 aminoácidos que interviene en la regulación de la captación de hierro por los enterocitos y del hierro liberado por las células reticulointerdigitales.

La mayoría de los pacientes con hemocromatosis hereditaria son asintomáticos; sin embargo, cuando presentan síntomas, a menudo no son específicos e incluyen debilidad, fatiga, letargo y adelgazamiento. Los síntomas relacionados con órganos específicos comprenden dolor abdominal, artralgias y síntomas y signos de hepatopatía crónica. Cada vez es más frecuente que la mayoría de los pacientes se identifiquen antes que tengan síntomas, ya sea a través de estudios familiares o por medio de los análisis para la detección sistemática de hierro. Diversos estudios de población prospectivos han demostrado que la homocigosidad C282Y se encuentra en casi uno de cada 250 individuos que descienden de personas originarias del norte de Europa y la frecuencia de heterocigotos se observa en casi uno de cada 10 individuos (**cuadro 303-2**). Cuando en los estudios sistemáticos de las clínicas de artritis o de diabetes se ha investigado específicamente la hemocromatosis hereditaria, se han identificado casos antes no diagnosticados, a menudo para la sorpresa del clínico. Estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de considerar este padecimiento en pacientes con síntomas y signos que se presentan en la hemocromatosis hereditaria documentada. En series más antiguas de enfermos con hemocromatosis hereditaria, cuando se identificaba a los sujetos por los síntomas o por los datos objetivos de la enfermedad, las mujeres típicamente se presentaban unos 10 años después que los varones y con una frecuencia casi 10 veces mayor en los varones que en las mujeres, tal vez por el efecto "protector" de la hemorragia menstrual y la pérdida de hierro durante el embarazo.

En tiempos más recientes, en los que se han identificado mayores proporciones de pacientes por medio de los análisis sanguíneos para la detección sistemática o con los estudios de detección familiar, la edad a la que se establece el diagnóstico en las mujeres se encontró más o menos equivalente a la de los varones y el número que se identificó de éstos fue más o menos equivalente al de las mujeres.

Ante la presencia de estudios de hierro en suero anormales, no hay que esperar a que se presenten síntomas o datos típicos de la hemocromatosis hereditaria antes de considerar el diagnóstico. Sin embargo, una vez sospechado éste, ya sea por estudios anormales en la detección de hierro, en el contexto de estudios

**CUADRO 303-2 PREVALENCE DE HOMOCIGOTOS C282Y SIN HEMOCROMATOSIS EN ESTUDIOS PARA LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA POBLACIÓN**

Muestra de población	País	n	Prevalencia de homocigotos	Homocigotos C282Y con una ferritina normal, %
Registro electoral	Nueva Zelanda	1 064	1 en 213	40
Atención primaria	Estados Unidos	1 653	1 en 276	50
Encuesta epidemiológica	Australia	3 011	1 en 188	25
Donadores de sangre	Canadá	4211	1 en 327	81
Público general	Estados Unidos	41 038	1 en 270	33
Atención primaria	Norteamérica	44 082	1 en 277	25
		Total:	Promedio:	
		95 059	1 en 250	42

## ENFERMEDAD DE WILSON

El tratamiento consiste en administrar medicamentos para la quelación del cobre como o-penicilamina y trientina. También se ha comprobado la utilidad del cinc, el cual compite con la absorción del cobre en el intestino e induce a la formación de una metalotioneína en el intestino que luego secuestra cobre. El tratamiento médico es de por vida y suelen presentarse recaídas graves que desencadenan insuficiencia hepática y muerte cuando se suspende el tratamiento. El trasplante hepático es curativo con respecto al defecto metabólico subyacente y restablece el fenotipo normal con relación a la homeostasis del cobre.

**Deficiencia de antitripsina Ctg.** La deficiencia de α<sub>1</sub>AT fue descrita inicialmente a finales del decenio de 1960 en pacientes con neumopatía grave. Poco después se descubrió que era una causa de hepatopatía neonatal y en la actualidad se sabe que es causa de enfermedad hepática en la lactancia, en las primeras etapas de la infancia, en la adolescencia y en los adultos. La historia natural de la hepatopatía en la deficiencia de α<sub>1</sub>AT es muy variable. Muchos individuos con el genotipo ZZ nunca presentan la enfermedad durante toda su vida. La deficiencia de α<sub>1</sub>AT se pone de manifiesto en los adultos debido a la detección sistemática de enfermedades hepáticas en individuos que presentan anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático. El único indicio del diagnóstico es la neumopatía concomitante a una edad relativamente joven o un antecedente familiar de hepatopatía o neumopatía o de ambas a la vez. El diagnóstico se establece determinando una concentración sérica reducida de α<sub>1</sub>AT y también por medio de la determinación del genotipo α<sub>1</sub>AT. El genotipo ZZ se encontró en casi uno de cada 2 000 individuos; sin embargo, hay que recordar que la hepatopatía puede encontrarse en personas con el genotipo SZ y en ocasiones en aquellos con el genotipo MZ. La biopsia hepática en una enfermedad por α<sub>1</sub>AT muestra en la periferia del lóbulo hepático los típicos glóbulos resistentes a la diastasa que son positivos para el ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS).

## DEFICIENCIA DE ANTITRIPSINA α<sub>1</sub>

El tratamiento de la α<sub>1</sub>AT no es específico y consiste en medidas de apoyo. El trasplante hepático logra la curación. Se ha utilizado AT recombinante administrada por vía intravenosa en pacientes con neumopatía crónica debida a deficiencia de α<sub>1</sub>AT pero no se obtiene beneficio en pacientes con hepatopatía por antitripsina α<sub>1</sub>.

**Fibrosis quística.** La fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF) también debe considerarse como una forma hereditaria de hepatopatía crónica, si bien las principales manifestaciones de la CF incluyen neumopatía crónica e insuficiencia pancreática (cap. 253). Un pequeño porcentaje de los pacientes con CF que sobreviven a la adultez tienen un tipo de fibrosis biliar que se caracteriza por anormalidades colestásicas en las enzimas hepáticas y el desarrollo de hepatopatía crónica. El ácido ursodesoxicólico en ocasiones es útil para mejorar las anormalidades en las pruebas hepáticas y para reducir los síntomas. La enfermedad es de evolución lenta.

## ENFERMEDADES HEPÁTICAS METABÓLICAS

**Esteatosis hepática no alcohólica.** La NAFLD fue descrita inicialmente en el decenio de 1950 cuando se caracterizó la esteatosis en un grupo de pacientes obesos. En 1980, Ludwig *et al.* en la Clínica Mayo, describieron 20 enfermos obesos, diabéticos, no alcohólicos que tuvieron datos similares en la biopsia hepática a los de individuos con hepatopatía alcohólica y se introdujo el término esteatohepatitis no alcohólica. La prevalencia de NAFLD en Estados Unidos y en Europa fluctúa entre 14 y 20%. Esta mayor prevalencia tiene una relación directa con la epidemia de obesidad que se observa en estas poblaciones. En Estados Unidos se considera que la NASH se presenta en casi 3% de la población general y la fibrosis debida a NASH se presenta en >40% de los pacientes con obesidad importante. La gama de trastornos que constituyen la NAFLD incluye esteatosis hepática simple, que con el tiempo evoluciona a la NASH y la aparición subsiguiente de fibrosis y cirrosis. En el cuadro 303-3 se enumeran las causas de esteatosis macrovesicular. En la actualidad se sabe que muchos pacientes con fibrosis "criptógena" hasta ahora identificados tienen de hecho enfermedad hepática con base en la NASH y la esteatosis se

## CUADRO 303-3 CAUSAS DE ESTEATOSIS MICROVESICULAR

### Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia

Obesidad centípeta

Diabetes tipo 2

### Medicamentos

Glucocorticoides

Estrógenos

Tamoxifén

Amiodarona

### Nutricional

Inanición

Deficiencia de proteína (kwashiorkor)

Deficiencia de colina

### Enfermedades hepáticas

Enfermedad de Wilson

Hepatitis crónica C: genotipo 3

Cirrosis infantil de los indios

Derivación yeyunoileal

resuelve una vez que los pacientes experimentan catabolismo a consecuencia de la fibrosis.

La mayoría de los enfermos que acuden a atención médica con NAFLD se identifican como resultado del descubrimiento incidental de las enzimas hepáticas elevadas (aminotransferasa de alanina [*alanine aminotransferase*, ALT], aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]). Cuando los pacientes manifiestan síntomas, éstos incluyen fatiga o un malestar vago en el cuadrante superior derecho. La ALT en general está más elevada que la AST y las aminotransferasas sólo presentan una elevación leve (uno y medio a dos tantos del límite superior normal). Estudios recientes han demostrado que muchos pacientes tienen NASH avanzada e incluso cirrosis debida a NASH de manera que las enzimas hepáticas normales indican que la prevalencia de la enfermedad puede incluso ser mayor que lo sospechado con anterioridad. La NASH a menudo se presenta junto con otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión, diabetes mellitus, elevación de los lípidos y obesidad), considerándose la NAFLD la manifestación hepática de este síndrome (cap. 236). La resistencia a la insulina es el vínculo fundamental entre los diversos trastornos y múltiples estudios han demostrado que prácticamente todos los pacientes con NASH muestran resistencia a la insulina. Se observan valores de ferritina anormales en casi 50% de los individuos con NASH y una elevación en la concentración de ferritina es un indicador de resistencia a la insulina en la esteatohepatitis no alcohólica.

Para el diagnóstico de NAFLD se requiere investigar con cuidado los antecedentes para determinar la cantidad de alcohol que se consume. La mayoría de los investigadores en el campo de la esteatosis hepática considera que es obligatorio el consumo <20 g/día de alcohol para excluir esteatosis hepática alcohólica. Asimismo se llevarán a cabo estudios de laboratorio para identificar hepatitis B y C, análisis de hierro y exámenes serológicos autoinmunitarios. Los estudios de imágenes permiten demostrar las manifestaciones características de la esteatosis hepática, pero el diagnóstico final de esteatosis hepática o NASH requiere biopsia hepática. La biopsia hepática muestra esteatosis macrovesicular característica y en ocasiones se identifica grasa en microvesículas. Se encuentra un infiltrado inflamatorio mixto con una distribución lobular. Las características histológicas de la NASH son muy similares a las observadas en la hepatopatía alcohólica; puede observarse hialina de Mallory en ambos trastornos, si bien el número de hepatocitos que contienen hialina de Mallory a menudo es mayor en la hepatopatía alcohólica que en la NASH. La fibrosis que ocurre en esta última tiene una distribución perivenular y perisinusoidal característica. La mayoría de los estudios demuestra que hasta 30 a 40% de los pacientes con NASH presentan fibrosis avanzada, identificándose cirrosis en 10 a 15% de los individuos. Cada vez se identifica más pacientes con cirrosis criptogena que muy probablemente tuvieron NASH por decenios. Estos enfermos presentan insuficiencia hepática y requieren trasplante hepático y algunos evolucionan hacia el cáncer hepatocelular.

## ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

La parte fundamental del tratamiento de la esteatosis hepática es la reducción de peso y el ejercicio, que a menudo es difícil de lograr en este grupo de pacientes. Como un auxiliar para la reducción de peso, el orlistat, que es un inhibidor reversible de la lipasa gástrica y pancreática, ha logrado un pequeño decremento en el peso corporal y por lo general es muy bien tolerado. Se han utilizado los procedimientos de cirugía bariátrica y sus resultados son muy favorables, pero desde luego son una medida relativamente

drástica para inducir la reducción de peso. Estudios recientes se han enfocado a la presentación de la resistencia a la insulina como centro de los mecanismos fisiopatológicos de la NAFLD. Los medicamentos derivados de la tiazolidinediona son inhibidores del receptor gamma activador prolíférador de peroxisoma (*peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR), que mejoran la sensibilidad a la insulina en el adipocito y en el músculo esquelético al regular por incremento de cinasas de proteína específicas que intervienen disminuyendo la síntesis de ácidos grasos. En la actualidad se dispone de dos medicamentos (la pioglitazona y la rosiglitazona) y se están valorando como opciones terapéuticas potenciales en el tratamiento de la NASH. También se han empleado antioxidantes y estudios a pequeña escala han demostrado un beneficio con la vitamina E complementaria. Está demostrado que el tratamiento de la hiperlipidemia con fármacos del tipo de las estatinas mejora las enzimas hepáticas, pero no se han valorado sus efectos en el aspecto histológico. Se ha utilizado el ácido ursodesoxicólico y mejora las enzimas hepáticas en pacientes con múltiples hepatopatías, pero no ha sido de utilidad definida en la esteatosis hepática. En la actualidad, las medidas habrán de enfocarse a motivar a los pacientes con NAFLD para que adelgacen.

**Lipodosis.** Hay una serie de lipodosis que afectan al hígado, algunas de las cuales son trastornos hereditarios como de la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick (cap. 356). Otros trastornos raros incluyen abetalipoproteinemia, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry e hiperlipoproteinemia tipos I y V. La hepatomegalia se presenta a causa de un aumento en el depósito de grasas y se encuentra un incremento de glucógeno en el hígado.

**Porfirias.** Las porfirias representan un grupo de trastornos metabólicos en los cuales hay defectos en la biosíntesis del grupo hemo, necesario para la incorporación de múltiples hemoproteínas como hemoglobina, mioglobina, catalasa y los citocromos (cap. 352). Las porfirias pueden presentarse como enfermedades agudas o crónicas y el trastorno agudo produce ataques recidivantes de dolor abdominal, en tanto que los trastornos crónicos se caracterizan por lesiones cutáneas dolorosas. La porfuria cutánea tardía (PCT) es la porfuria más frecuente. Los pacientes presentan lesiones vesiculares características en zonas de la piel expuestas al sol, principalmente el dorso de las manos, los vértices de las orejas o los carrillos. Alrededor de 40% de los enfermos de PCT presentan mutaciones en el gen de la hemocromatosis (*HFE*) y casi 50% aquejan hepatitis C; por consiguiente, los estudios del hierro y el análisis de la mutación de *HFE* al igual que los análisis de hepatitis C habrán de considerarse en todos los pacientes con porfuria cutánea tardía, la cual también se relaciona con un exceso de consumo de alcohol y algunos medicamentos, muy notablemente estrógenos.

## PORFIRIAS

El aspecto fundamental del tratamiento de la PCT es la reducción de hierro por medio de flebotomía terapéutica, que da resultado para resolver las lesiones cutáneas en la mayoría de los pacientes. Si se presenta hepatitis C, también se debe tratar. La porfiria intermitente aguda se manifiesta por dolor abdominal y el diagnóstico se establece evitando determinados factores desencadenantes como la inanición o algunas dietas. Se ha utilizado para tratamiento el hemo de la hematina por vía intravenosa.

## TRASTORNOS INFILTRANTES

**Amiloidosis.** La amiloidosis es una tesaurosis metabólica que origina el depósito de proteínas insolubles que tienen plegamiento anómalo y que se ensamblan y luego se depositan en diversos tejidos (cap. 324). La amiloidosis se divide en dos tipos, primaria y secundaria, dependiendo de los conceptos

amplios de la asociación a mieloma (primario) o enfermedades inflamatorias crónicas (secundarias). La enfermedad en general se considera rara, aunque es más común en determinados estados patológicos o en algunas poblaciones. Por ejemplo, cuando se relaciona con fiebre mediterránea familiar, se observa con una elevada frecuencia en judíos sefarítas y en armenios que viven en Armenia y con menor frecuencia en judíos asquenazies, turcos y árabes. La amiloidosis a menudo afecta a pacientes que sufren de tuberculosis y lepra y se diagnostica hasta en 10 a 15% o más de los pacientes con espondilitis anquilosante, artritis reumatoide o enfermedad de Crohn. En una serie de casos de patología quirúrgica se encontró amiloide en <1% de los casos. El hígado suele resultar afectado en individuos con amiloidosis generalizada, pero a menudo no resulta clínicamente evidente y sólo se documenta en la necropsia. Los datos patológicos en el hígado incluyen positividad con la tinción histoquímica roja del Congo, observándose una birrefringencia de color verde manzana bajo la luz polarizante.

**Granulomas.** Los granulomas a menudo se encuentran en el hígado al evaluar a los pacientes por anomalías en las enzimas hepáticas colestáticas. Pueden verse granulomas en la cirrosis biliar primaria, pero hay otros datos clínicos y de laboratorio característicos que permiten un diagnóstico definitivo de este trastorno. La infiltración granulomatosa también se observa como la principal manifestación hepática de la sarcoidosis y ésta es la presentación más común de los granulomas hepáticos (cap. 322). La gran mayoría de estos enfermos no requiere tratamiento específico, a no ser por lo que normalmente se utilizaría para el tratamiento de la sarcoidosis. Sin embargo, un pequeño subgrupo presenta una reacción desmoplásica muy molesta, con un incremento importante en la fibrosis, que puede evolucionar a la cirrosis y a la insuficiencia hepática. Estos pacientes requieren tratamiento inmunosupresor y pueden requerir trasplante hepático. En los enfermos con granulomas hepáticos no relacionados con sarcoidosis, raras veces es necesario el tratamiento.

Para el diagnóstico se necesita la biopsia hepática y es importante establecer de manera que se pueda identificar con cuidado una causa de la elevación en las enzimas hepáticas. Algunos medicamentos ocasionan infiltración granulomatosa del hígado, de los cuales el más notable es el allopurinol.

**Linfoma.** La afección hepática por linfoma a veces consiste en tumoraciones voluminosas pero también puede ser un trastorno infiltrante difícil de diagnosticar que no muestra algún dato característico en los estudios de imágenes abdominales (cap. 105). Los pacientes presentan hepatopatía grave, ictericia, hipalbuminemia, elevación leve a moderada en las aminotransferasas y una elevación en la fosfatasa alcalina.

Se requiere biopsia hepática para el diagnóstico y se considerará cuando las pruebas sanguíneas sistemáticas no permiten establecer un diagnóstico de la disfunción hepática.

## LECTURAS ADICIONALES

- ALA A, SCHILSKY ML: Wilson disease: Pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. Clin Liver Dis 8:787, 2004
- FLEMING R, BACON BR: Orchestration of iron homeostasis. N Eng J Med 352:1741, 2005
- HARRISON SA, NEUSCHWANDER-TETRI BA: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 8:861, 2004
- O'NEILL J, POWELL L: Clinical aspects of hemochromatosis. Semin Liver Dis 25:381, 2005
- PERLMUTTER DH: Alpha-1-antitrypsin deficiency: Diagnosis and treatment. Clin Liver Dis 8:839, 2004

# 304 Trasplante hepático

Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

El trasplante hepático, que es la sustitución del hígado original (natural) enfermo por un órgano sano (alojíntero), ha progresado desde ser un procedimiento experimental que se realizaba en individuos muy graves, hasta una técnica que salva la vida y que se realiza mucho antes de llegar a la hepatopatía terminal. La estrategia más avanzada técnicamente y la preferida

es el *trasplante ortotópico*, en que se extrae el órgano original y se coloca el órgano donado, en el mismo sitio anatómico. Practicado inicialmente en el decenio de 1960 por Starzl en la Universidad de Colorado y más tarde en la Universidad de Pittsburgh y por Calne en Cambridge, Inglaterra, el trasplante hepático se realiza de manera rutinaria en todo el mundo. Los buenos resultados, medidos por la supervivencia anual, han mejorado de alrededor de 30% en el decenio de 1970 a casi 90% hoy en día. Estas mayores posibilidades de prolongar la vida, que se comenzaron a observar en los comienzos del decenio de 1980, fueron consecuencia de refinamientos en la técnica operatoria, mejoría en la obtención y conservación de órganos, progresos en

la terapia inmunosupresora y quizá de mayor trascendencia, la selección del paciente y el momento de la cirugía. A pesar de la morbilidad y la mortalidad perioperatorias y de los aspectos técnicos y asistenciales del método y sus costos, el trasplante de hígado se ha vuelto el procedimiento de elección en individuos escogidos cuya hepatopatía aguda o crónica es progresiva y letal y que no mejora con tratamiento médico. Con base en el nivel actual de buenos resultados logrados, cada año aumenta el número de trasplantes de hígado; en 2005, en Estados Unidos unos 6 000 pacientes recibieron aloinjertos de hígado. Aun así, es todavía mayor la demanda de estas glándulas que su disponibilidad; en el mismo periodo mencionado y en ese país, >17 000 personas quedaron en la lista de espera de un hígado donado. En reacción a esta escasez de órganos, muchos centros de trasplante han comenzado a complementar el injerto de hígado obtenido de cadáver con el injerto de un órgano de donante vivo.

## INDICACIONES

Los posibles candidatos para recibir un trasplante hepático son niños y adultos que, en ausencia de contraindicaciones (véase más adelante en este capítulo), sufren una enfermedad hepática grave e irreversible para la que no hay o se han agotado los tratamientos médicos y quirúrgicos alternativos. **El momento de realizar la cirugía es de importancia fundamental.** De hecho, se considera que el perfeccionamiento de los criterios de selección de los pacientes y de programación de la cirugía contribuyó más al aumento de los éxitos del trasplante hepático en el decenio de 1980 que el conjunto de importantes avances técnicos e inmunológicos logrados. Aunque la enfermedad debe estar avanzada y haya que dar oportunidad a que se produzca su estabilización o mejoría, de modo espontáneo o inducido por el tratamiento, el trasplante debe realizarse lo suficientemente pronto para que el procedimiento quirúrgico tenga probabilidades de éxito. Lo ideal es considerar el trasplante en pacientes con enfermedad hepática avanzada que sufran o hayan sufrido una descompensación hepática que ponga o haya puesto en riesgo su vida o cuya calidad de vida se haya degradado a niveles inaceptables. Aunque los pacientes con cirrosis bien compensada pueden vivir muchos años, un gran número de enfermos con hepatopatías crónicas casi estables padecen una enfermedad mucho más avanzada de lo que parece. Como se señala más adelante, cuanto mejor sea la situación del paciente antes del trasplante, tanto mayores serán las posibilidades de éxito. La decisión sobre **cuándo** trasplantar es complicada y requiere la valoración conjunta de un equipo experimentado de hepatólogos, cirujanos de trasplantes, anestesistas y especialistas en tratamientos de sostén, por no mencionar la necesidad de disponer de un consentimiento bien informado del paciente y de su familia.

## TRASPLANTE EN NIÑOS

Las indicaciones del trasplante en la infancia se reseñan en el cuadro 304-1. La más frecuente es la **atresia biliar**. Los **trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo** asociados con insuficiencia hepática constituyen otra indicación importante de trasplante en niños y adolescentes. En la enfermedad de

## IJIMiMMB<sup>1</sup> INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

### Niños

<b>Atresia biliar</b>	<b>Cirrosis biliar primaria</b>
<b>Hepatitis neonatal</b>	<b>Cirrosis biliar secundaria</b>
<b>Fibrosis hepática congénita</b>	<b>Colangitis esclerosante primaria</b>
<b>Enfermedad de Alagille<sup>2</sup></b>	<b>Hepatitis autoinmunitaria</b>
<b>Enfermedad de Byler<sup>3</sup></b>	<b>Enfermedad de Caroli</b>
<b>Déficit de antitripsina ot,</b>	<b>Cirrosis criptógena</b>
<b>Trastornos congénitos del metabolismo</b>	<b>Hepatitis crónica con cirrosis</b>
<b>Enfermedad de Wilson</b>	<b>Trombosis de las venas suprahepáticas</b>
<b>Tirosinemia</b>	<b>Hepatitis fulminante</b>
<b>Enfermedades por depósito de glucógeno</b>	<b>Cirrosis alcohólica</b>
<b>Enfermedades por depósito lisosómico</b>	<b>Hepatitis vírica crónica</b>
<b>Protoporfiria</b>	<b>Tumores malignos hepatocelulares primarios</b>
<b>Enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I</b>	<b>Adenomas hepáticos</b>
<b>Hipercolesterolemia familiar</b>	<b>Esteatohepatitis no alcohólica</b>
<b>Hiperoxaluria primaria tipo I</b>	<b>Polineuropatía amiloide familiar</b>
<b>Hemofilia</b>	

<sup>1</sup> Displasia arteriohepática con escasez de conductos biliares y malformaciones congénitas, como estenosis pulmonar.

<sup>2</sup> Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento.

<sup>3</sup> Dilataciones quísticas múltiples en los conductos biliares intrahepáticos.

Crigler-Najjar de tipo I y en determinados trastornos hereditarios del ciclo de la urea o del metabolismo de los aminoácidos o del par lactato-piruvato, el trasplante puede ser el único modo de prevenir el deterioro progresivo de la función del sistema nervioso central (SNC), a pesar de que el hígado original sea estructuralmente normal. El trasplante combinado de hígado y corazón ha conseguido mejoras espectaculares de la función cardíaca y de las concentraciones de colesterol en niños con hipercolesterolemia homocigótica familiar; se ha realizado con éxito el trasplante combinado de hígado y riñón en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo I. En hemofílicos con hepatitis secundaria a transfusiones e insuficiencia hepática, el trasplante hepático ha tenido como consecuencia la normalización de la síntesis de factor VIII.

## TRASPLANTE EN ADULTOS

El trasplante hepático está indicado en las **cirrosis avanzadas** de cualquier etiología (cuadro 304-1). En la **colangitis esclerosante** y en la **enfermedad de Caroli** (múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático), las infecciones y sepsis recurrentes, debidas a la obstrucción fibrótica o inflamatoria de las vías biliares, pueden ser una indicación de trasplante. Dado que la cirugía previa en la vía biliar puede dificultar el trasplante hepático y constituir una contraindicación relativa de esta intervención, la derivación quirúrgica de las vías biliares ha quedado proscrita en los pacientes con colangitis esclerosante. En los pacientes sometidos a trasplante por **trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari)**, es esencial establecer un tratamiento antiocoagulante en el posoperatorio; los trastornos mieloproliferativos subyacentes deben ser tratados con anterioridad, pero no contraindican el trasplante hepático. Los pacientes con hepatitis fulminante son candidatos a recibir un trasplante hepático si se obtiene un órgano con rapidez, antes de que se establezcan complicaciones que amenacen la vida, incluido el edema cerebral. Los candidatos más frecuentes para trasplante de hígado son los sujetos con **cirrosis alcohólica, hepatitis vírica crónica y cánceres hepatocelulares primarios**. Las tres categorías son consideradas como de riesgo alto, pero es posible plantear y realizar el trasplante en sujetos perfectamente escogidos y las indicaciones más comunes para hacerlo son en la actualidad la hepatitis C crónica y la hepatopatía alcohólica, que abarcan 40% de todos los candidatos adultos para este procedimiento. En los pacientes con cirrosis alcohólica se considera una opción adecuada el trasplante si se cumplen los criterios estrictos de abstinencia y de reformación; sin embargo, estos criterios no previenen la recidiva hasta en 25% de los pacientes. En los individuos con hepatitis C crónica las tasas de sobrevida del aloinjerto y del paciente son equiparables a las de otros subgrupos de enfermos que se han sometido a trasplante; sin embargo, es invariable la recidiva de la infección en el órgano donador, la hepatitis C recidivante tiene una evolución insidiosa, la repercusión del tratamiento antivírico es limitada, la cirrosis del aloinjerto sobreviene en 20 a 30% a los cinco años y la cirrosis y la insuficiencia del órgano en una etapa tardía se están presentando cada vez con más frecuencia después de los cinco años. En individuos con hepatitis B crónica y en ausencia de medidas para impedir la recurrencia de la misma, la sobrevida después del trasplante disminuye de 10 a 20%; sin embargo, el empleo profiláctico del concentrado de inmunoglobulina de hepatitis (**hepatitis B immune globulin, HBIG**) durante el injerto y después de éste, mejora las posibilidades de buenos resultados hasta un nivel similar al observado en individuos con causas no víricas de la descompensación hepática. Los fármacos antivíricos orales específicos lamivudina, adefovir, dipivoxil y entecavir (cap. 300) se pueden utilizar tanto para la profilaxis como para tratar la hepatitis B recidivante, facilitando más el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B en etapa terminal; en la mayoría de los centros de trasplante se utiliza una combinación de HBIG y fármacos antivíricos para tratar a los pacientes con hepatitis B. Más adelante se describen con detalle los aspectos relacionados con la recidiva de la enfermedad. Los pacientes con tumores hepatobiliares primarios no metastásicos, carcinoma hepatocelular primario (**hepatocellular carcinoma, HCC**), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide y adenomas hepáticos múltiples o masivos se han sometido a trasplante hepático; sin embargo, en algunas neoplasias hepatobiliares malignas, la sobrevida global es significativamente más baja que para otras categorías de enfermedades hepáticas. En la mayoría de los centros de trasplante se han comunicado tasas de sobrevida libres de recidiva a cinco años en pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable por tumores individuales <5 cm de diámetro o por tres o menos lesiones, todas <3 cm, comparables a las observadas en pacientes sometidos a trasplante por indicaciones no malignas. En consecuencia, el trasplante hepático en la actualidad está restringido a los sujetos cuyas neoplasias hepáticas malignas cumplen con estos criterios. Se está evaluando ampliar los criterios para los individuos con carcinoma hepatocelular. Dado que la probabilidad

CUADRO 304.1 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no erradicada	Edad >70 años
Sepsis activa no tratada	Operaciones hepatobiliarias extensas previas
Anomalías congénitas no corregibles que acortan la vida	Trombosis de vena porta
Toxicomanías o abuso de alcohol	Insuficiencia renal
Enfermedad cardíopulmonar avanzada	Cáncer extrahepático previo (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)
Cánceres extrahepatobiliares (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)	Obesidad mórbida
Metástasis cancerosas en el hígado	Malnutrición o consunción intensa
Colangiocarcinoma	Incumplimiento de órdenes médicas
SIDA	Seropositividad de VIH
Enfermedades generalizadas fatales	Sepsis intrahepática
	Hipoxemia intensa a consecuencia de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda ( $P_{aO_2} < 50 \text{ mmHg}$ )
	Hipertensión pulmonar grave (presión PA media >35 mmHg)
	Trastorno psíquico no controlado

de recidiva del colangiocarcinoma es muy elevada, sólo en algunos pacientes muy seleccionados con enfermedad circunscrita se está evaluando el trasplante después de quimioterapia intensiva y radioterapia.

## CONTRAINDICACIONES

Las *contraindicaciones absolutas* para el trasplante incluyen enfermedades multiorgánicas potencialmente letales, infecciones bacterianas o micóticas extrahepáticas, enfermedades cardiovasculares o pulmonares avanzadas preexistentes, anomalías congénitas múltiples potencialmente fatales o no corregibles, cáncer metastásico y consumo excesivo de drogas o de alcohol (cuadro 304.1). Dado que los pacientes muy bien seleccionados en su sexto o incluso séptimo decenio de vida se han sometido a trasplante con resultados satisfactorios, la edad avanzada en sí ya no se considera una contraindicación absoluta; sin embargo, en los individuos de edad más avanzada se llevará a cabo una evaluación preoperatoria más minuciosa para descartar cardiopatía isquémica y otros trastornos concomitantes. No obstante, habrá de considerarse la edad avanzada (>70 años) como una *contraindicación relativa*, esto es, un factor a tomar en cuenta junto con otras contraindicaciones relativas, algunas de las cuales son trombosis de la vena porta, infección por VIH, nefropatía preeexistente no relacionada con hepatopatía, sepsis intrahepática o biliar, hipoxemia grave ( $P_{aO_2} < 50 \text{ mmHg}$ ) como resultado de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda, hipertensión portopulmonar con presiones medias de la arteria pulmonar (>35 mmHg), cirugía hepatobiliar extensa previa, cualquier trastorno psiquiátrico grave no controlado y falta de suficiente apoyo social. Cualesquiera de estas contraindicaciones relativas es insuficiente por sí misma para impedir el trasplante. Por ejemplo, el problema de la trombosis de la vena porta puede superarse si se confecciona un injerto de la vena porta del hígado donador y se trasplanta a la vena mesentérica superior del receptor. Ahora que el tratamiento antirretrovírico de gran actividad ha mejorado considerablemente la sobrevida de personas con infección por VIH (cap. 182) y dado que la hepatopatía en etapa terminal causada por las hepatitis C y B crónicas ha surgido como una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la población infectada por VIH, el trasplante hepático en la actualidad se ha realizado con éxito en algunas personas con infección por VIH que tienen un control excelente de la infección por este virus. En la actualidad un consorcio multicéntrico de los *National Institutes of Health* (NIH) está analizando los desenlaces del trasplante hepático en receptores infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

## CONSIDERACIONES TÉCNICAS

### SELECCIÓN DEL ÓRGANO DONADO (CÁDÁVER)

El hígado de un cadáver para trasplante se obtiene predominantemente de personas que han muerto por traumatismo craneoencefálico. El hígado de este tipo de donantes que sean menores de 60 años es aceptable si cumple con los criterios siguientes: estabilidad hemodinámica, oxigenación adecuada, ausencia de infección por bacterias u hongos; ausencia de traumatismos abdominales y de disfunción hepática y negatividad serológica para virus de hepatitis B y C y VIH. En ocasiones se utiliza el órgano de donantes con hepatitis B y

C, como el caso de receptores que han padecido las dos formas de hepatitis, respectivamente. Rara vez se usa el órgano donado que posee anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (*antibody to hepatitis B core antigen*, anti-HBc) y se usa si es urgente la necesidad de contar con él y es posible tratar de manera profiláctica con HBIG y otros antiviricos a quienes reciben estos órganos. Se conservan artificialmente las funciones cardiovasculares y respiratorias hasta que se extrae el hígado. El trasplante de donadores enfermos que han fallecido por enfermedades cardíacas puede realizarse con buenos resultados cuando se minimiza el tiempo de isquemia y se conservan las características fisiológicas del hígado. Otros de los aspectos importantes en la selección del donante son la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y el volumen del órgano, es decir, la comparación entre el donante y el receptor; sin embargo, en situaciones de urgencia o extraordinaria escasez de órganos, se pueden utilizar hígados con incompatibilidad de ABO o usar la mitad de la viscera. No se necesita la tipificación hística para la compatibilidad del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) y la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados contra HLA no impide que se realice el trasplante. Después de perfundir con una solución fría de electrólitos el hígado donado se extrae y se empaca en hielo. El uso de la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), con abundante lactobionato y rafinosa, ha permitido retardar la crioisquemia a 20 h; sin embargo, un límite más razonable podrían ser 12 h. Las mejores técnicas para la obtención de múltiples órganos del mismo donante ha ampliado la posibilidad de disponer del hígado, pero todavía el número de órganos es rebasado con mucho por la demanda que se tiene de ellos. En la actualidad, en Estados Unidos todos los hígados donados se distribuyen a través de una red nacional de órganos [*United Network of Organ Sharing* (UNOS)] para distribuir los órganos disponibles con base en consideraciones regionales y situación aguda del receptor. Los receptores que necesitan cuidados intensivos son los que tienen la prioridad absoluta, pero siguen evolucionando las estrategias de asignación y distribución que equilibran las urgencias máximas con los mejores resultados en cuanto a la distribución de órganos de cadáveres. La asignación basada en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que utiliza cinco variables clínicas (etapa de la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) y el tiempo de espera, ha sido sustituida por la asignación basada en la sola urgencia, calculada con base en la puntuación del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD). La puntuación mencionada se basa en un modelo matemático que incluye bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina expresados en una relación internacional normalizada (*international normalized ratio*, INR) (cuadro 304-3). No se toman en consideración el tiempo de espera (excepto como elemento de desempate entre dos receptores con las mismas puntuaciones MELD), ni los resultados después del trasplante, pero se ha demostrado que la puntuación MELD es

CUADRO 304-3 CRITERIOS DE LA RED UNIDA PARA COMPARTIR ÓRGANOS (UNOS) APLICABLES A LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Estado	Insuficiencia hepática fulminante (lo que incluye ningún funcionamiento primario del injerto y trombosis de la arteria hepática en los primeros siete días después del trasplante al igual que enfermedad de Wilson con descompensación aguda) <sup>a</sup>
	La calificación del Modelo para la Hepatopatía en Etapa Terminal (MELD), en una escala continua <sup>b</sup> determina la asignación del resto de los órganos de donador. Este modelo está basado en el siguiente cálculo: 3.78 x log. bilirrubina (mg/100 ml) + 11.2 x log. índice internacional normalizado (INR) + 9.57 x log. creatinina (mg/100 ml) + 6.43 (x 0 por hepatopatía alcohólica y colestática, x 1 por todos los tipos de hepatopatía). <sup>c,d,e</sup>
	Se dispone de cálculos en línea para determinar las calificaciones de MELD, como el siguiente: <a href="http://www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp">www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp</a>

<sup>a</sup>En niños < 18 años de edad, el estado 1 incluye insuficiencia hepática aguda o crónica más hospitalización en una unidad de cuidados intensivos o errores congénitos del metabolismo. El estado 1 se utiliza en las personas con insuficiencia hepática fulminante y supera a la calificación del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD).

<sup>b</sup>La escala del MELD es continua, con 34 niveles que fluctúan entre 6 y 40. Los órganos de donador por lo general no están disponibles, a menos que la calificación del MELD supere 20.

<sup>c</sup>Los pacientes con carcinoma hepatocelular en etapa T2 reciben 22 puntos específicos de enfermedad. Un nivel de fetoproteína alfa igual a 500 ng/ml se considera como un carcinoma hepatocelular en etapa I aun sin datos de algún tumor en los estudios de imágenes.

<sup>d</sup>Incluye la creatinina en virtud de que la función renal es un factor validado para predecir la sobrevida en pacientes con hepatopatía. En los adultos sometidos a diálisis dos veces por semana, la creatinina en la ecuación se establece en una cifra de 4 mg/100 mililitros.

<sup>e</sup>En niños de menos de 18 años de edad se utiliza la escala del *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD). Esta escala está basada en albúmina, bilirrubina, INR deficiencia de crecimiento y edad. El estado 1 se retiene, pero la PELD reemplaza al estado 2 y al estado 3.

el mejor elemento predictivo de la mortalidad previa al trasplante, satisface el criterio actual de que las necesidades médicas deben ser el factor determinante y decisivo y elimina los aspectos subjetivos que conlleva el sistema de puntuación CTP (presencia y grado de ascitis y encefalopatía hepática) y las diferencias en los lapsos de espera en diferentes regiones de Estados Unidos. En el sistema de la calificación de CTP o de MELD, la máxima prioridad (estado 1) siguió reservándose a los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Los candidatos para trasplante de hígado que tienen carcinoma hepatocelular quizás no tengan descompensación suficiente para competir por un órgano donado, con base en los criterios de urgencia y la espera larga de un órgano de cadáver origina a menudo proliferación del tumor más allá de los límites aceptables para hacer el trasplante; en esa situación se asigna a esos pacientes puntos MELD adicionales (cuadro 304-3).

### TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

En ocasiones y en particular en el caso del trasplante hepático en niños, puede fraccionarse el órgano de cadáver entre dos receptores (un adulto y un niño). Otra alternativa más viable que ha tenido aceptación cada vez mayor es trasplantar el lóbulo derecho del hígado de un adulto sano a otro adulto. El trasplante del lóbulo izquierdo (segmento lateral izquierdo) del donante vivo, que se introdujo en los comienzos de 1990 para aliviar la escasez extraordinaria de órganos donados para niños de corta edad, en la actualidad constituye alrededor de 33% de todos los trasplantes en niños. Debido a la escasez de órganos de cadáver, se está considerando cada vez con mayor frecuencia en los adultos, el trasplante de donador vivo con un lóbulo derecho de mayor tamaño; sin embargo, no es de esperar que el trasplante hepático de donador vivo resuelva la escasez de órganos. Aproximadamente 300 de estos procedimientos se llevaron a cabo en 2005, representando sólo alrededor de 5% de todas las operaciones de trasplante hepático realizadas en Estados Unidos.

El trasplante de un órgano de donante vivo puede acortar el lapso de espera y el tiempo de criosquemia; se hace en circunstancias planeadas y no en una situación de urgencia y puede salvar la vida en individuos que no pueden esperar un órgano de cadáver. Por supuesto, el aspecto contrario es el riesgo que conlleva para el donante sano (con una media de 10 semanas de discapacidad médica; complicaciones de vías biliares en alrededor de 5%; complicaciones posoperatorias como infección de la incisión, obstrucción del yeyunoileón y eventraciones en 9 a 19% e incluso la muerte en 0.2 a 0.4% de los donantes), así como la mayor frecuencia de complicaciones de vías biliares (15 a 32%) y vasculares (10%) en el receptor. Los donantes deben participar voluntariamente sin necesidad de coerción y el personal del trasplante debe realizar esfuerzos para descartar factores coercitivos sutiles o psicológicos inapropiados, así como para definir con cuidado al donante y al receptor los posibles beneficios y riesgos del método. Los donantes deben tener de 18 a 60 años de edad; tipo sanguíneo compatible con el del receptor; no tener problemas médicos crónicos ni antecedentes de una cirugía abdominal importante; mostrar relación genética o emocional con el receptor y superar una serie de evaluaciones clínicas, bioquímicas y serológicas para identificar trastornos médicos que los inhabilitarían. El receptor debe cumplir con los mismos criterios de la UNOS que quienes recibirán el alijoíntero de un cadáver. El estudio multicéntrico NIH A2ALL está recopilando datos completos en torno a los desenlaces de trasplante hepático de donador vivo de adulto a adulto (<http://www.nih-a2all.org/>).

### TÉCNICA QUIRÚRGICA

La extracción del órgano nativo del receptor es técnicamente difícil, en particular si hay hipertensión portal con circulación colateral y várices grandes y más aún si se observan cicatrices de intervenciones quirúrgicas previas sobre el abdomen. La combinación de hipertensión portal y coagulopatía (tiempo de protrombina alargado y trombocitopenia) se traduce en elevadas necesidades de transfusión de derivados sanguíneos. Después de disecar la vena porta y las venas cavas inferiores infrahepática y suprahepática, el cirujano diseña la arteria hepática y el colédoco. Como paso siguiente extrae el hígado original y coloca el órgano donado. Durante la fase anhepática ocurren coagulopatía, hipoglucemia, hipocalcemia e hipotermia, que deben ser corregidas por el equipo de anestesiología. Las anastomosis entre las venas cavas, las venas portas, las arterias hepáticas y las vías biliares se realizan en este orden; en el caso de los conductos biliares se practica una sutura término-terminal de ambos conductos o si el conducto biliar del receptor no se puede utilizar para la reconstrucción, como ocurre en la colangitis

esclerosante, se hace una coledocoyeyunostomía de asa en Y de Roux. Una cirugía habitual de trasplante dura 8 h, pero oscila entre 6 y 18 h. Dada la hemorragia excesiva a veces se necesitan grandes volúmenes de sangre, hemoderivados y expansores volumétricos; las mejorías en la técnica quirúrgica y la experiencia han hecho que disminuyan en gran medida las necesidades de sangre.

Como ya se dijo, entre las nuevas alternativas del trasplante ortotópico de hígado se incluyen el empleo de un segmento de la glándula, en la cual un órgano donado se divide y se coloca en dos receptores, así como métodos de donantes vivos, en los cuales se obtienen del donante los lóbulos izquierdo (para niños) o derecho (para adultos) para colocarlos en el receptor. En la técnica que se hace en adultos, una vez que se extrae del donante el lóbulo derecho, se anastomosa la vena hepática derecha del órgano donado al segmento residual del mismo vaso del receptor, seguido de las anastomosis de vena porta y de arteria hepática entre el órgano donado y el receptor. Por último, se practican las anastomosis de conductos biliares, conducto a conducto (si se considera una maniobra práctica) o a través de una anastomosis en Y de Roux. El trasplante ortotópico en que el hígado donado se coloca sin extraer el hígado original no ha tenido buenos resultados y poca aceptación, excepto en unos cuantos centros. Para apoyar a individuos en estado muy grave hasta contar con un órgano donado idóneo, varios centros de la especialidad estudian métodos de perfusión extracorporeal con cartuchos bioartificiales, hechos de hepatocitos fijados en sistemas de fibra hueca y que se utilizan como dispositivos de auxilio hepático temporal, pero no se ha definido su eficacia. Para superar la escasez de órganos donados, se investiga el trasplante de hepatocitos y el xenotrasplante con órganos de origen no humano (p. ej., porcinos) genéticamente modificados.

### EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO POSOPERATORIO

#### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

La aparición de la ciclosporina en 1980 como medicamento inmunosupresor contribuyó en forma importante al aumento de la supervivencia después del trasplante. La ciclosporina, un inhibidor de calcineurina, inhibe la activación precoz de los linfocitos T y actúa específicamente sobre las funciones de las células T que derivan de su interacción con su receptor y que utilizan la vía de transducción de señales dependiente del calcio; como consecuencia de ello, la actividad de la ciclosporina inhibe la activación del gen de la linfocina y bloquea las interleucinas 2, 3 y 4, el factor de necrosis tumoral alfa y otras linfocinas. La ciclosporina inhibe también funciones de las células B. Este proceso ocurre sin afectar las células de división rápida de la médula ósea, lo que puede estar relacionado con la baja frecuencia de infecciones generalizadas tras el trasplante. El efecto secundario más frecuente e importante de la ciclosporina es su nefrotoxicidad. Este medicamento origina una lesión tubular que depende de la dosis e induce directamente vasospasmo arterial renal. Por tanto, es de gran importancia vigilar la función renal para controlar el tratamiento con ciclosporina, lo cual incluso puede ser un indicador más fidedigno que la determinación de las concentraciones sanguíneas del medicamento. La nefrotoxicosis es reversible y puede controlarse reduciendo la dosis. Otros efectos adversos del tratamiento con ciclosporina son hipertensión, hipertotasemia, temblor, hirsutismo, intolerancia a la glucosa e hiperplasia gingival.

El tacrolimus (denominado inicialmente FK 506) es un antibiótico macrólido lactónico aislado de un hongo japonés del suelo, *Streptomyces tsukubaensis*. Tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, pero es de 10 a 100 veces más potente. Utilizado inicialmente como tratamiento de "rescate" en los pacientes en quienes se producía rechazo a pesar del empleo de ciclosporina, el tacrolimus ha mostrado (en dos estudios clínicos a gran escala, multicéntricos y aleatorizados) que se asocia con una frecuencia menor de rechazo agudo, rechazo refractario y rechazo crónico. Aunque la supervivencia del paciente y la del injerto son las mismas con ambos medicamentos, las ventajas que ofrece el tacrolimus en cuanto a reducir los episodios de rechazo, la necesidad de dosis suplementarias de glucocorticoides y el riesgo de infecciones bacterianas o por citomegalovirus (CMV), han simplificado el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Además, la absorción oral de tacrolimus es más predecible que la de ciclosporina, especialmente durante el posoperatorio inmediato, cuando el tubo de drenaje en T interfiere en la circulación enterohepática de la ciclosporina. Como consecuencia, el tacrolimus ha sustituido a la ciclosporina en la mayor parte de los centros de trasplante para la inmunodepresión primaria y en muchas instituciones se utiliza por vía oral desde el principio, sin recurrir a la vía intravenosa. Los centros de trasplante que prefieren la ciclosporina disponen actualmente de un nuevo preparado microemulsionado que se absorbe mejor.

Aunque el tacrolimus es más potente que la ciclosporina, también es más tóxico y las probabilidades de que deba suspenderse por acontecimientos adversos son mayores. El espectro de toxicidad del tacrolimus es similar al de la ciclosporina. Los efectos adversos más habituales son nefrotoxicosis y neurotoxicosis; esta última (temblor, convulsiones, alucinaciones, psicosis, coma) es más frecuente y más grave en los pacientes tratados con tacrolimus. Ambos medicamentos inducen diabetes mellitus, pero el tacrolimus no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival. Dado que existe superposición entre la toxicidad de ciclosporina y tacrolimus, especialmente en lo que se refiere a la nefrotoxicidad y teniendo en cuenta que el tacrolimus reduce la eliminación de ciclosporina, no se deben usar juntos ambos medicamentos. El 99% del tacrolimus se metaboliza en el hígado, por lo que la disfunción hepática reduce su eliminación; en la insuficiencia primaria del injerto (cuando, por razones técnicas o por daño isquémico previo a su implantación el órgano trasplantado es defectuoso y no funciona normalmente desde el principio), la dosis de tacrolimus debe reducirse de manera sustancial, en particular en los niños. Ambos fármacos, ciclosporina y tacrolimus, son metabolizados por el sistema del citocromo P450 IIIA y por tanto, los medicamentos que inducen el citocromo P450 (p. ej., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o rifampicina) disminuyen la disponibilidad de ciclosporina y tacrolimus, en tanto que los que inhiben el sistema P450 (p. ej., eritromicina, fluconazol, cetoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamil, diltiazem, nicardipina, cimetidina, danazol, metoclopramida, bromocriptina y el inhibidor de proteasa de VIH ritonavir) incrementan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimus. De hecho, el itraconazol se usa comúnmente para ayudar a incrementar las concentraciones de tacrolimus. Lo mismo que la azatioprina, tanto el tacrolimus como la ciclosporina parecen aumentar el riesgo de procesos linfoproliferativos malignos (véase más adelante en este capítulo), que es más probable que ocurran antes con ciclosporina y tacrolimus que con azatioprina. Teniendo en cuenta estos efectos secundarios es preferible basar el tratamiento inmunosupresor en la combinación de ciclosporina y tacrolimus con prednisona y azatioprina, todos ellos en dosis reducidas.

En los pacientes con disfunción renal previa a la cirugía o que sufren un deterioro renal en su transcurso o inmediatamente después, el tratamiento con tacrolimus o ciclosporina a veces no es adecuado; en estas circunstancias puede ser conveniente inducir o mantener la inmunodepresión con anticuerpos monoclonales OKT3 contra las células T. El tratamiento con OKT3 ha resultado especialmente eficaz para corregir el rechazo agudo en la fase postrasplante y constituye el tratamiento ordinario ("convencional") del rechazo agudo que no responde a dosis masivas de metilprednisolona. La infusión intravenosa de OKT3 puede complicarse con fiebre transitoria, escalofríos y diarrea o con edema pulmonar, que puede ser letal. Cuando se emplea este medicamento para inducir la inmunodepresión, ya sea inicialmente o como "rescate" en los pacientes que sufren rechazo a pesar del tratamiento "convencional", la incidencia de infecciones bacterianas, fúngicas y sobre todo, por citomegalovirus, aumenta durante y después del tratamiento. En algunos centros se utiliza de manera sistemática el tratamiento profiláctico antivírico con ganciclovir junto con el OKT3. Este último es un potente fármaco inmunosupresor, por lo cual su uso muestra mayor propensión a inducir complicaciones como infecciones por oportunistas o trastornos linfoproliferativos; por esa causa y dada la disponibilidad de otros fármacos inmunosupresores, actualmente se le utiliza con menor frecuencia. Otro medicamento inmunosupresor que se emplea en los pacientes sometidos a trasplante hepático es el ácido micofénolico, un inhibidor no nucleosídico del metabolismo de las purinas que se obtiene como producto de fermentación de varias especies de *Penicillium*. El micofenolato se ha mostrado superior a la azatioprina cuando se emplea en asociación con otros medicamentos inmunosupresores de uso habitual en la prevención del rechazo tras un trasplante renal y se ha aprobado su uso en el trasplante hepático. Los efectos adversos más frecuentes del micofenolato son leucopenia y manifestaciones gastrointestinales. La rapamicina, un inhibidor de fenómenos ulteriores en la activación del linfocito T, está aprobada para utilizarse en el trasplante renal pero no para usarse en receptores de trasplante hepático, debido a la relación con una mayor frecuencia de trombosis de la arteria hepática en el primer mes después del trasplante. Se están llevando a cabo estudios para analizar la seguridad y la eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina en rapamicina. Debido a sus efectos antiproliferativos intensos, también se ha sugerido la rapamicina como un fármaco inmunosupresor de utilidad en pacientes con antecedente previo o evolución actual de una neoplasia maligna, como carcinoma hepatocelular. Se requieren más evaluaciones.

El principio más importante de la inmunosupresión es que el método ideal implica un equilibrio entre la inmunosupresión y la competencia in-

munitaria. En general, dada la inmunosupresión suficiente, casi siempre es reversible el rechazo agudo del aloinjerto hepático. Por otra parte, el rechazo agudo tratado en forma incompleta predisponde a la aparición del rechazo crónico, lo cual pone en riesgo la sobrevida del injerto. Por otra parte, si la dosis acumulada del tratamiento inmunosupresor es demasiado alta, el paciente puede sucumbir a una infección oportunista. En la hepatitis C, el tratamiento con la administración intermitente de glucocorticoides o de OKT3 acelera la hepatitis del aloinjerto recidivante. Para complicar las cosas, el rechazo agudo es difícil de distinguir desde el punto de vista histológico de la hepatitis C recidivante. Por tanto, los fármacos inmunosupresores deben de utilizarse con cautela, prestando estricta atención a las consecuencias infecciosas de este tratamiento y la confirmación cuidadosa del diagnóstico de rechazo agudo. En este tenor, se ha hecho lo posible por minimizar el empleo de glucocorticoides, una parte fundamental de los esquemas de inmunosupresión y en algunos casos se puede lograr la inmunosupresión sin esteroides. En este sentido, los pacientes que experimentan trasplante hepático por enfermedades autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria y colangitis esclerosante primaria, tienen menos posibilidades de evitar los esteroides.

### COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

Las complicaciones del trasplante hepático pueden dividirse en hepáticas y no hepáticas (cuadros 304-4 y 304-5). Además, pueden aparecer de forma inmediata o tardía. En general, los pacientes que se someten a un trasplante hepático llevan enfermos mucho tiempo y pueden estar desnutridos y enclavados. La repercusión de estas enfermedades crónicas y la insuficiencia multiorgánica que acompaña a la insuficiencia hepática siguen requiriendo atención en el periodo posoperatorio. Debido a las pérdidas y a los desplazamientos masivos de líquidos que se producen durante la cirugía, los pacientes pueden experimentar una sobrecarga de líquido en el posoperatorio inmediato, lo que deteriora la reserva funcional cardiovascular; este efecto puede verse incrementado por una disfunción renal transitoria y por una alteración de la permeabilidad capilar en el lecho vascular pulmonar. Es de extraordinaria importancia mantener una vigilancia continua de las funciones cardiovascular y pulmonar, tomar medidas conducentes a mantener la integridad del compartimiento intravascular y tratar la sobrecarga extravascular de volumen, a la vez que se presta atención rigurosa a fuentes y focos potenciales de infección. La inestabilidad cardiovascular también se debe al desequilibrio electrolítico que puede acompañar al restablecimiento de la irrigación del hígado del donador y al restablecimiento de la resistencia vascular periférica tras el implante. La función pulmonar puede verse aún más afectada si existe una parálisis del

### CUADRO 304-4 COMPLICACIONES NO HEPÁTICAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

<b>Sobrecarga de líquidos</b>	<b>Arritmias</b>
<b>Inestabilidad cardiovascular</b>	<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>
<b>Afección pulmonar</b>	<b>Miocardiopatía</b>
<b>Disfunción renal</b>	<b>Neumonía</b>
<b>Hematológicas</b>	<b>Permeabilidad de los capilares vasculares pulmonares</b>
<b>Infecciones</b>	<b>Sobrecarga de líquidos</b>
<b>Neuropsiquiátricas</b>	<b>Hiperazolemia prerenal</b>
<b>Trastornos del donante</b>	<b>Lesión por hipoperfusión (necrosis tubular aguda)</b>
<b>Tumores malignos</b>	<b>Nefrotoxicosis por medicamentos</b>
	<b>• Irrigación renal secundaria a Tpresión intraabdominal</b>
	<b>Anemia secundaria a hemorragia gastrointestinal o intraabdominal</b>
	<b>Anemia hemolítica, aplásica</b>
	<b>Trombocitopenia</b>
	<b>Bacterianas: infecciones precoces, frecuentes en el posoperatorio</b>
	<b>Fúngicas/parasitarias: infecciones oportunistas tardías</b>
	<b>Víricas: infecciones oportunistas tardías, recidiva de la hepatitis</b>
	<b>Convulsiones</b>
	<b>Encefalopatía metabólica</b>
	<b>Depresión</b>
	<b>Dificultades del ajuste psicosocial</b>
	<b>Infecciones</b>
	<b>Tumores</b>
	<b>Linfoma de células B (trastornos linfoproliferativos postrasplante)</b>
	<b>Neoplasias de novo (en especial carcinoma cutáneo de células escamosas)</b>

## Disfunciones hepáticas frecuentes después de cirugía mayor

Prehepáticas	Depósitos pigmentados Hemólisis Acumulaciones de sangre (hematomas, derrames abdominales)
Intrahepáticas Precoces	Hepatotoxicosis por medicamentos y anestésicos Hipoperfusión (hipotensión, choque, sepsis)
	Colestasis benigna posoperatoria Hepatitis secundaria a transfusión Exacerbación de hepatopatía primaria
Poshepáticas	Obstrucción biliar ↓Aclaramiento renal de la bilirrubina conjugada (disfunción renal)
<b>Disfunciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático</b>	
Fracaso primario del injerto	
Afección vascular	Obstrucción de la vena porta Trombosis de la arteria hepática Goteo de las anastomosis con hemorragia intraabdominal Estenosis, obstrucción, goteo
Trastornos de los conductos biliares	
Rechazo	
Recidiva de la hepatopatía primaria	

hemidiafragma derecho por lesión del nervio frénico. La situación hiperdinámica con aumento del gasto cardíaco, característica de los pacientes con insuficiencia hepática, desaparece rápidamente después de realizar con éxito un trasplante hepático.

Otras situaciones que requieren control inmediato son las que originan disfunción renal. La hiperazoemia prerrenal, la lesión aguda del riñón secundaria a la hipoperfusión (necrosis tubular aguda) y la toxicosis renal por antibióticos, tacrolimus o ciclosporina, son frecuentes en el periodo posoperatorio y a veces exigen diálisis. El síndrome urémico hemolítico puede presentarse con la ciclosporina, el tacrolimus o el OKT3. En ocasiones, la hemorragia intraperitoneal posoperatoria es suficiente para incrementar la presión intraabdominal, lo que a su vez reduce la irrigación renal. Este efecto se corrige con rapidez cuando se reduce la distensión abdominal realizando una laparotomía exploradora con el fin de identificar y ligar el sitio sanguíneo y eliminar la sangre acumulada en el peritoneo.

Es posible también que ocurra anemia como consecuencia de hemorragia del tubo digestivo superior o por hemólisis transitoria, que puede ser autoinmunitaria, sobre todo si se trasplanta un hígado del grupo sanguíneo O a un receptor del grupo A o B. Esta anemia hemolítica autoinmunitaria es mediada por linfocitos intrahepáticos del donante que reconocen los antígenos A o B en los hematíes del receptor. Este proceso es transitorio y se resuelve una vez que el hígado injertado se repuebla de linfocitos procedentes de la médula ósea del receptor; la hemólisis puede tratarse transfundiéndole hematíes del grupo sanguíneo O administrando dosis elevadas de glucocorticoides. También es frecuente detectar una trombocitopenia transitoria. La anemia aplásica es un acontecimiento tardío y poco frecuente, pero se ha registrado casi en 30% de los pacientes que reciben un trasplante hepático por hepatitis aguda grave de causa desconocida.

Las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas son frecuentes en el posoperatorio y pueden poner en riesgo la vida. Al poco tiempo de realizado el trasplante predominan las infecciones posoperatorias habituales (neumonía, infecciones de la herida, derrames intraabdominales, infecciones urinarias e infecciones de catéteres intravenosos) sobre las infecciones oportunistas; pueden afectar las vías biliares y el propio hígado. Una vez transcurrido el primer mes de posoperatorio, se pone de relieve el precio que hay que pagar por la inmunodepresión y predominan las infecciones oportunistas: por citomegalovirus y virus del herpes, fúngicas (*Aspergillus*, *Candida*, enfermedad por criptococos), por micobacterias, parasitarias (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*) y bacterianas (*Nocardia*, *Legionella* y *Listeria*). En raras ocasiones las infecciones de aparición precoz se transmiten a través del hígado del donante, ya fueran padecidas por el propio donante o adquiridas durante la extracción y manipulación del órgano. Las hepatitis víricas de *novo* adquiridas a través del hígado del donante o de manera excepcional en la actualidad, por los hemoderivados transfundidos, aparecen al cabo de los períodos de incubación típicos para los fármacos responsables (que superan ampliamente el mes). Es claro que las infecciones que ocurren en un receptor inmunodeprimido han de ser identificadas y tratadas con prontitud; se administra tratamiento

antibiótico profiláctico de manera sistemática en el posoperatorio inmediato. El empleo de trimetoprim-sulfametoaxazol reduce la incidencia de neumonía posoperatoria por *Pneumocystis carinii*. La profilaxis antivírica para CMV con ganciclovir debe administrarse a pacientes con riesgo elevado (p. ej., cuando el órgano del donador seropositivo para CMV se implanta en un receptor séronegativo para CMV).

Como complicaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse convulsiones (generalmente en relación con toxicidad por ciclosporina o tacrolimus), encéfalopatía, depresión y dificultades del ajuste psicosocial. En raras ocasiones se transmiten enfermedades del donante al receptor a través del injerto. Además de las infecciones víricas y bacterianas se han registrado casos de tumores malignos procedentes del donante. Las enfermedades linfoproliferativas post-trasplante, en especial los linfomas de células B, son una complicación bien conocida del uso de medicamentos inmunosupresores, como azatioprina, tacrolimus y ciclosporina (véase antes en este capítulo). Se ha comprobado que el virus de Epstein-Barr contribuye a la génesis de algunos de estos tumores, que pueden reducirse al disminuir el tratamiento inmunosupresor. Las neoplasias nuevas aparecen cada vez con más frecuencia después del trasplante hepático, en particular los carcinomas de células escamosas de la piel. Se debe llevar a cabo una detección sistemática.

Algunas de las complicaciones a largo plazo del trasplante hepático, atribuibles más bien a fármacos inmunosupresores, son la diabetes mellitus (por glucocorticoides) así como hipertensión, hiperlipidemia e insuficiencia renal crónica por el uso de ciclosporina y tacrolimus. Un componente común de la atención después del trasplante es la vigilancia seriada y el tratamiento de estos trastornos; en algunos casos mejoran con modificaciones del régimen inmunosupresor, en tanto que en otros habrá que iniciar el tratamiento específico del trastorno.

## COMPLICACIONES HEPÁTICAS

La disfunción hepática que puede ocurrir después de un trasplante del hígado se parece a las complicaciones hepáticas que se presentan luego de intervenciones de cirugía mayor abdominal o cardiotórax. Sin embargo, pueden producirse además complicaciones como fracaso primario del injerto, afección vascular, defecto u obstrucción de la anastomosis biliar y rechazo. Lo mismo que en otros tipos de cirugía, puede aparecer ictericia posoperatoria por causas prehepáticas, hepáticas y poshepáticas. Las causas *prehepáticas* son las que originan una sobrecarga masiva de pigmento hemoglobínico procedente de transfusiones, hemólisis, hematomas, equimosis y otras acumulaciones de sangre. La afección *intrahepática precoz* se debe a los efectos de los medicamentos hepatotóxicos y de la anestesia, a la lesión por hipoperfusión secundaria a hipotensión, sepsis y choque y a la colestasis benigna posoperatoria. Las causas *intrahepáticas tardías* de afección hepática son las hepatitis postrasfusionales y la recaída de la enfermedad primitiva. Las causas *post-hepáticas* de disfunción del hígado son obstrucción biliar y decremento de la eliminación renal de la bilirrubina conjugada. Las complicaciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático son fracaso primario del injerto debido a lesión isquémica del órgano durante su extracción; afección vascular secundaria a trombosis o a estenosis en las anastomosis de la vena porta o de la arteria hepática; goteo de las anastomosis vasculares; estenosis, obstrucción o goteo de la anastomosis del conducto biliar común; recidiva del trastorno hepático primitivo (véase más adelante en este capítulo) y rechazo.

## RECHAZO DEL INJERTO

A pesar del empleo de inmunosupresores, el rechazo del hígado transplantado sigue ocurriendo en la mayoría de los enfermos y comienza después de una o dos semanas de la intervención. Los signos clínicos que sugieren el rechazo son fiebre, dolor en hipocondrio derecho y decremento del volumen y de la concentración de pigmentos de la bilis. Puede aparecer leucocitosis, pero los indicadores más fiables son los aumentos en las concentraciones séricas de bilirrubina y de aminotransferasas. Dada la falta de sensibilidad de estos análisis, puede resultar difícil diferenciar entre el rechazo y la obstrucción biliar, el fracaso primario del injerto, la afección vascular, la hepatitis vírica, la infección por citomegalovirus, la hepatotoxicidad por medicamentos y la recidiva de la enfermedad primitiva. La visualización radiográfica de las vías biliares o la biopsia hepática percutánea puede ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los rasgos morfológicos de rechazo agudo son infiltración portal, lesión de los conductos biliares e inflamación endotelial ("endotelitis"). Algunos de estos datos recuerdan a los de la enfermedad de injerto contra hospedador, la cirrosis biliar primaria o la hepatitis C recidivante del injerto. Tan pronto como se sospeche rechazo del trasplante, el tratamiento debe consistir en dosis masivas repetidas de metilprednisolona por vía intravenosa; si este tratamiento no consigue eliminar el rechazo, muchos centros

utilizan anticuerpos antilinfocíticos, como los OKT3 o globulina polyclonal antilinfocítica. Se debe tener precaución al tratar el rechazo agudo con la administración intermitente de glucocorticoides en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) en virtud del alto riesgo de desencadenar una hepatitis C recidivante en el aloinjerto.

El rechazo crónico es una posibilidad evolutiva relativamente rara que puede seguir a brotes repetidos de rechazo agudo u ocurrir sin que haya habido episodios previos de rechazo. Desde el punto de vista morfológico, el rechazo crónico se caracteriza por colestasis progresiva, necrosis parenquimatosa focal, infiltración por mononucleares, lesiones vasculares (fibrosis de íntima, células espumosas bajo la íntima, necrosis fibrinoide) y fibrosis. Este proceso puede manifestarse como ductopenia (síndrome de los conductos biliares evanescentes). La reversibilidad del rechazo crónico es limitada; en los pacientes con rechazo crónico resistente al tratamiento, el nuevo trasplante ha ofrecido resultados esperanzadores.

## EVOLUCIÓN

### SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático ha mejorado gradualmente desde 1983. La tasa de supervivencia anual ha pasado de casi 70% a comienzos del decenio de 1980 a entre 85 y 90% de 2000 a 2006. En la actualidad, la supervivencia a los cinco años se aproxima a 60%. Un punto importante es la relación entre el estado clínico previo al trasplante y la evolución. En los pacientes sometidos a trasplante cuando su nivel de compensación es alto (p. ej., aún estaban trabajando o sólo estaban parcialmente incapacitados), lo habitual es que la tasa de supervivencia al año sea >85%. En aquéllos cuyo nivel de descompensación obligaba a un tratamiento hospitalario continuo antes del trasplante, la tasa de supervivencia al año es de aproximadamente 70%, mientras que en aquellos pacientes tan descompensados que precisaban soporte vital en una unidad de cuidados intensivos, la tasa de supervivencia al año es de alrededor de 50%. Desde que en 2002 la UNOS adoptó el sistema MELD para la asignación de órganos, se ha observado que la sobrevida después del trasplante ha resultado afectada en forma adversa para los receptores potenciales con calificaciones de MELD >25, en los que se considera una enfermedad muy grave. Por consiguiente, independientemente del esquema de asignación, la elevada gravedad de la enfermedad previa al trasplante se corresponde con una menor sobrevida después del mismo. Otro aspecto importante al analizar la supervivencia es la distinción entre pacientes de alto y de bajo riesgos. En los pacientes que no se catalogan como de "alto riesgo" se han registrado tasas de supervivencia de 85 y 80% al cabo de uno y cinco años, respectivamente. Por el contrario, en los pacientes considerados de alto riesgo (cáncer, hepatitis fulminante, hepatitis B, edad >65 años, insuficiencia renal asociada, necesidad de asistencia respiratoria, trombosis de la vena porta o antecedentes de cortocircuito portocava o de múltiples intervenciones en el hipocondrio derecho), las estadísticas de supervivencia descienden a 60% al año y a 35% a los cinco años. La supervivencia del nuevo trasplante efectuado por fracaso primario del injerto es de casi 50%. Las causas de fracaso del trasplante hepático cambian a lo largo del tiempo. Durante los tres primeros meses se debe sobre todo a complicaciones de tipo técnico, infecciones posoperatorias y hemorragias. Transcurrido este plazo, lo más probable es que se deba a infección, rechazo o recidiva de la enfermedad primaria (como tumor o hepatitis vírica).

### RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Las manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria suelen superponerse a las del rechazo o la lesión de conductos biliares después del trasplante. No se ha dilucidado si la hepatitis autoinmunitaria y la colangitis esclerosante reaparecen después del trasplante de hígado; los datos en pro de la hepatitis autoinmunitaria recurrente (incluso en 33% de enfermos en algunas series) son más convincentes que los que se han aducido a favor de la colangitis esclerosante recurrente. De modo similar, existen informes de cirrosis biliar primaria recurrente después de trasplante de hígado; sin embargo, los signos histológicos de este tipo de cirrosis y el rechazo agudo son prácticamente idénticos y aparecen con la misma frecuencia en individuos con cirrosis biliar primaria que en sujetos a quienes se practica trasplante por otras causas. La presentación de una lesión inflamatoria tlorida en las vías biliares es muy sugestiva de la recidiva de la cirrosis biliar primaria, pero esta lesión puede observarse en el rechazo agudo. Algunos trastornos hereditarios como enfermedad de Wilson y deficiencia de antitripsina a, no han reaparecido después del trasplante; sin embargo, en algunas personas con hemocromatosis se ha observado reaparición de las alteraciones del metabolismo del hierro. Puede reaparecer la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari); el problema se puede llevar al mínimo

si se tratan los trastornos linfoproliferativos primarios y también con el uso de anticoagulantes. Dado que casi siempre el colangiocarcinoma experimenta recidiva, en la actualidad en pocos centros se ofrece el trasplante a estos pacientes; sin embargo, algunos pacientes muy bien seleccionados con colangiocarcinomas en etapa I o II confirmado durante la cirugía de trasplante hepático en combinación con quimioterapia y radioterapia neocomplementarias experimentan pronósticos excelentes. En los enfermos con carcinoma hepatocelular intrahepático que cumplen con los criterios para trasplante, las tasas de sobrevida a uno y a cinco años son similares a las observadas en pacientes con enfermedades no malignas que se someten a trasplante hepático. Por último, los trastornos metabólicos como la esteatohepatitis no alcohólica a menudo experimentan recidiva, sobre todo si no se altera la predisposición metabólica subyacente.

La hepatitis A reaparece después del trasplante en casos de hepatitis A fulminante, pero la reinfección aguda no impone secuelas clínicas graves. En la hepatitis B fulminante no es la norma la reaparición; sin embargo, en ausencia de medidas profilácticas la hepatitis B suele reaparecer después del trasplante por hepatitis B crónica terminal. Antes de que se contara con antivíricos profilácticos, la terapia inmunosupresora que bastaba para evitar el rechazo de aloinjerto de manera inevitable originaba incrementos extraordinarios en el número de partículas víricas de hepatitis B, independientemente de las cifras previas al trasplante. La supervivencia global del injerto y del paciente eran muy insatisfactorias y algunos enfermos presentaban recapitulación rápida de lesiones graves (hepatitis crónica grave o incluso fulminante) después del trasplante. Antes de que se dispusiese de regímenes antivíricos un problema identificado era la *hepatitis colestásica fibrótica*, que era una lesión rápidamente evolutiva acompañada de intensa hiperbilirrubinemia, prolongación sustancial del tiempo de protrombina (sin proporción con los incrementos relativamente pequeños de la actividad de aminotransferasa) e insuficiencia hepática de evolución rápida. Se sugirió que esta lesión representaba un "ahogamiento" del hepatocito por la densidad abrumadora de proteínas del virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). También se observaban con mayor frecuencia complicaciones como sepsis y pancreatitis en individuos que recibieron hígado en trasplante a causa de hepatitis B antes de que se introdujeran los antivíricos. La introducción de la profilaxis a largo plazo con HBIG revolucionó el trasplante que se hacía en la hepatitis B crónica. No se ha demostrado la eficacia de la vacuna contra hepatitis B en el preoperatorio, de la administración de interferón antes o después de la cirugía y de la profilaxis a corto plazo (dos meses o menos) a base de HBIG, pero el análisis retrospectivo de datos de cientos de pacientes europeos vigilados tres años después del trasplante ha demostrado que la profilaxis a largo plazo (seis meses o más) con HBIG se acompañó de decremento del riesgo de reinfección por HBV (de alrededor de 75 a 35%) y reducción de la mortalidad de alrededor de 50 a 20 por ciento.

Gracias al empleo a largo plazo de la HBIG después del trasplante hepático por hepatitis crónica B, en Estados Unidos también se han observado mejorías similares en la evolución de estos pacientes, con una tasa de supervivencia al año entre 75 y 90%. Actualmente, con la profilaxis con HBIG, la evolución del trasplante hepático por hepatitis crónica B es indistinguible de la evolución del trasplante por otras hepatopatías no asociadas con esa infección vírica; esencialmente, esta estrategia ha conseguido eliminar todos los problemas médicos específicos del trasplante por hepatitis B crónica. La inmunoprofilaxis pasiva con HBIG se inicia durante la fase anhepática de la intervención y se repite diariamente durante los seis primeros días del posoperatorio, para seguir después con infusiones a intervalos regulares de cuatro a seis semanas o alternativamente, cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo de 100 mUI/ml. La estrategia actual que se sigue en muchos centros es continuar la administración de HBIG indefinidamente, lo que incrementa unos 20 000 dólares al año el costo de la atención; algunos centros han valorado regímenes que permiten la administración menos frecuente o la aplicación intramuscular en el periodo ulterior al trasplante. Aun así, a veces ocurren infecciones por HBV a manera de recaídas.

La disponibilidad de antivíricos como lamivudina, dipivoxilo de adefovir y entecavir (cap. 300) ha mejorado todavía más el pronóstico del trasplante de hígado por hepatitis B crónica. Cuando estos fármacos se administran a sujetos con hepatopatía descompensada, una fracción de ellos mejoran en grado suficiente para diferir el inminente trasplante de la glándula. Además, se puede utilizar este fármaco para evitar la recidiva de la infección por HBV cuando se administra *antes del trasplante*, para tratar la hepatitis B que reaparece *después del injerto*, que incluye a individuos que recaen a pesar de la profilaxis con HBIG y para revertir la evolución de la hepatitis colestásica fibrótica por lo demás fatal. Las investigaciones en seres humanos han demostrado que el tratamiento antivírico con lamivudina disminuye sustan-

cialmente el grado de réplica de HBV, que a veces culmina en la desaparición del antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg); reduce los niveles de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y mejora las manifestaciones histológicas de necrosis e inflamación. El uso a largo plazo de lamivudina es seguro y eficaz, pero después de algunos meses una fracción de enfermos presenta resistencia al medicamento a consecuencia de mutaciones en el motivo de polimerasa de HBV YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) (cap. 300). En cerca de 50% de esos pacientes resistentes puede haber deterioro del hígado. Por fortuna se cuenta con el dipivoxilo de adefovir, que se utiliza para tratar variantes YMDD propias de la lamivudina. De este modo se "rescata" eficazmente a enfermos que han presentado descompensación hepática después de la recaída a pesar del uso de lamivudina. En la actualidad, muchos de los centros en que se trasplanta hígado combinan HBIG con lamivudina o adefovir y también se han introducido más antivíricos nuevos. Están en marcha estudios en seres humanos para definir la aplicación óptima de estos fármacos en el tratamiento de pacientes a quienes se practicará trasplante de hígado por hepatitis B crónica; es concebible que en el futuro la HBIG sea reemplazada por combinaciones de antivíricos por vía oral.

Las estrategias profilácticas aplicadas a pacientes a los que se trasplantará el hígado por hepatitis B crónica también se aplican en sujetos sin hepatitis B que reciben ese órgano de donantes con anticuerpos contra HBC. Aquéllos que recibirán el hígado por la combinación de hepatitis crónica B y D tienen mayor posibilidad de presentar lesión recurrente de la glándula que los enfermos a quienes se hace el trasplante por la sola hepatitis B; aun así, hay que plantear la terapia profiláctica ordinaria después del trasplante contra hepatitis B a los individuos con los dos tipos de virosis.

La indicación más frecuente para el trasplante de hígado es la hepatopatía terminal por hepatitis C crónica, que comprende hasta 40% de todos los procedimientos de trasplante hepático. Se puede corroborar en casi todos los enfermos la reaparición del virus de hepatitis C (HCV) después del trasplante, si se utilizan marcadores víricos suficientemente sensibles. Las consecuencias clínicas de la hepatitis C recidivante son limitadas durante los primeros cinco años después del trasplante; no obstante, pese a la benignidad clínica relativa de la hepatitis C recidivante en los primeros años después del trasplante hepático y pese a la repercusión insignificante en la sobrevida del paciente durante estos primeros años, los estudios histológicos han documentado la presentación de hepatitis crónica moderada a grave en más de la mitad de los pacientes y puentes de fibrosis o cirrosis en aproximadamente 10%. Es más, es todavía más común la evolución a la cirrosis en un término de cinco años, presentándose hasta en 66% de los pacientes cuando se detecta hepatitis moderada en una biopsia obtenida en el lapso de un año. Por consiguiente, no resulta sorprendente que en los enfermos que se someten a trasplante por hepatitis C, las tasas de sobrevida del aloinjerto y del paciente disminuyan sustancialmente entre los cinco y los 10 años después del trasplante. En una proporción de los sujetos, incluso durante el periodo inicial consecutivo al trasplante, la hepatitis C recidivante puede ser tan grave desde los puntos de vista bioquímico e histológico que requiera tratamiento antivírico. El tratamiento con interferón pegilado *suprime* la lesión hepática relacionada con HCV pero raras veces origina un beneficio *persistente*. Las respuestas víricas persistentes son la excepción y la tolerabilidad reducida suele ser el factor que limita la dosis. El tratamiento antivírico combinado en forma preventiva con interferón pegilado y el análogo nucleosídico ribavirina inmediatamente después del trasplante no parecen conferir alguna ventaja en comparación con el tratamiento instaurado después que ha ocurrido la hepatitis clínica. Asimismo, si bien en pacientes con hepatopatía descompensada no se recomienda el tratamiento antivírico basado en el interferón, algunos centros han experimentado con el tratamiento antivírico previo al trasplante para tratar de erradicar la replicación del HCV antes del trasplante; los resultados preliminares son favorables, pero el tratamiento de los pacientes con hepatopatía en etapa terminal con interferón puede agravar la descompensación hepática y la infección por HCV ha experimentado recidiva después del trasplante en algunos de estos receptores. No se han obtenido buenos resultados en las investigaciones iniciales con

preparados inmunoglobulínicos de hepatitis C para evitar la reaparición de esta forma de hepatitis después del trasplante de hígado.

Un pequeño número de pacientes sucumbe a la lesión hepática precoz inducida por el HCV y en raras ocasiones se ha observado un síndrome remiscente de hepatitis fibrosante colestásica (véase antes en este capítulo). Dado que los pacientes con más episodios de rechazo reciben más tratamiento inmunosupresor y ya que éste favorece la replicación del HCV, los pacientes con episodios graves o múltiples de rechazo son los que tienen un mayor riesgo de sufrir una recaída precoz de la hepatitis C después del trasplante. Tanto la carga vírica elevada como la edad avanzada del donador se han vinculado con la hepatopatía recidivante provocada por HCV y con una recidiva de la enfermedad más rápida después del trasplante.

Los pacientes que reciben un trasplante hepático por cirrosis alcohólica avanzada corren el riesgo de reanudar su consumo de alcohol tras el trasplante, lo cual supone un riesgo potencial de recurrencia de la lesión hepática alcohólica. En la actualidad, la hepatopatía alcohólica es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático (20 a 25% de todos los trasplantes) y gran parte de los centros de trasplante investigan de manera meticulosa a los candidatos para predecir quiénes van a mantenerse abstemios. La recidiva es más frecuente en aquellos pacientes cuya abstinencia previa al trasplante duró menos de seis meses. En los pacientes con cirrosis alcohólica que mantienen la abstinencia el trasplante hepático puede llevarse a cabo con éxito y los resultados son comparables a los que se obtienen en los demás grupos de pacientes con hepatopatía crónica; para ello es necesario abordar el tratamiento con un equipo interdisciplinario, en el que estén integrados expertos en el consejo sobre adicciones.

#### CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

La mayoría de los pacientes que sobreviven a los primeros meses después del trasplante y que escapan del rechazo crónico o de las infecciones incontrolables obtienen una rehabilitación completa. El desajuste psicosocial interfiere en el cumplimiento del tratamiento en un pequeño número de pacientes, pero la mayoría se adaptan y siguen los regímenes terapéuticos inmunosupresores, que deben mantenerse por tiempo indefinido. En un estudio, 85% de los pacientes que sobrevivieron al trasplante reanudaron actividades remuneradas. De hecho, algunas mujeres se han embarazado y han tenido gestaciones a término después del trasplante, sin que se detecten alteraciones en sus hijos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BERENGUER M: Treatment of hepatitis C after liver transplantation. Clin Liver Dis 9:579, 2005
- BROWN RS JR et al: A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 348:818, 2003
- CARITHERS RL JR: Liver transplantation. Liver Transpl 6:122, 2000
- FISHMAN JA, RUBIN RH: Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 338:1741, 1998
- KEEFFE EB et al: Liver transplantation: Current status and novel approaches to liver replacement. Gastroenterology 120:749, 2001
- KULKARNI S et al: Living donor liver transplantation for pediatric and adult recipients. Nat Clin Pract Gastro Hep 3:149, 2006
- POST DJ et al: Immunosuppression in liver transplantation. Liver Transplant 11:1307, 2005
- SCHREIBMAN IR, SCHIFF ER: Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation: The current role of nucleoside and nucleotide analogues. Ann Clin Microbiol Antimicrob 5:8, 2006
- SORRELL MF (ed): Liver transplantation in the new millennium. Semin Liver Dis 20:409, 2000
- VARGAS HE et al: A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: The challenges in 2002. Liver Transpl 8:2, 2002
- WEBB K et al: Transplantation for alcoholic liver disease: Report of a consensus meeting. Liver Transplant 12:301, 2006
- WIESNER R: Patient selection in an era of donor liver shortage: Current US policy. Nat Clin Pract Gastro Hep 2:24, 2005

# 305 Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

## FISIOLOGÍA DE LA PRODUCCIÓN Y EL FLUJO DE BILIS

### SECRECIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA BILIS

La bilis formada en los lobulillos hepáticos es segregada en una compleja red de canalículos, conductillos y conductos biliares que discurren al lado de los linfáticos, de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática en los espacios portales situados entre los lobulillos hepáticos. Estos conductos biliares interlobulillares confluyen en otros conductos de mayor calibre, que a su vez se reúnen para formar los conductos hepáticos izquierdo y derecho; finalmente, éstos se unen en el conducto hepático común. Cuando se unen el conducto cístico y el hepático común dan lugar al conducto colédoco (*common bile duct, CBD*), que desemboca en el duodeno (a menudo tras haberse unido con el conducto pancreático principal) a través de la ampolla de Vater.

La bilis hepática es un líquido isotónico cuya composición electrolítica es similar a la del plasma. La composición electrolítica de la bilis vesicular difiere de la de la bilis hepática porque gran parte de los aniones inorgánicos, cloruro y bicarbonato, han sido eliminados por reabsorción a través del epitelio de la vesícula biliar. Como resultado de la reabsorción de agua, la concentración de solutos totales en la bilis aumenta de 3 a 4 g/100 ml en la bilis hepática y 10 a 15 g/100 ml en la vesicular.

Los principales solutos que componen la bilis, según su porcentaje molar, son los ácidos biliares (80%), lecitina y cantidades menores de otros fosfolípidos (16%) y colesterol no esterificado (4.0%). En el estado litógeno la cifra de colesterol puede llegar a 8 o 10%. Otros constituyentes son la bilirrubina conjugada, proteínas (inmunoglobulinas, albúmina, metabolitos de hormonas y otras proteínas metabolizadas en el hígado), electrólitos, moco y a menudo fármacos y sus metabolitos.

La secreción total diaria de bilis hepática es de aproximadamente 500 a 600 ml. Muchas sustancias captadas o sintetizadas por los hepatocitos se secretan en los canalículos biliares. La membrana canalicular forma microvellosidades y se asocia con microfilamentos de actina, microtúbulos y otros elementos contráctiles. Previamente a su secreción en la bilis, muchas sustancias captadas por los hepatocitos se conjugan, en tanto que otras, como los fosfolípidos, una parte de los ácidos biliares primarios y parte del colesterol, son sintetizados *de novo*. Hay tres mecanismos importantes para la regulación del flujo biliar: 1) transporte activo de los ácidos biliares de los hepatocitos a los canalículos; 2) transporte activo de otros aniones orgánicos, y 3) secreción colangiocelular. Este último fenómeno es regulado por secretina y depende del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate, AMP*) cíclico y en última instancia induce la secreción de sodio y bicarbonato al interior del conductillo.

La secreción vectorial activa de los constituyentes biliares desde la sangre porta al interior de los conductillos biliares es impulsada por un conjunto preciso de sistemas de transporte polarizados en los dominios basolateral (sinusoidal) y canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. En el ser humano se han clonado dos sistemas de captación de sales biliares por sinusoides, el cotransportador de sodio/taurocolato (*Na<sup>+</sup>/taurocholate transporter, NTCP*) y las proteínas que transportan aniones orgánicos (*organic anion transporting proteins, OATP*) que también portan muy diversos aniones orgánicos que no corresponden a sales biliares. Se han identificado varios sistemas de transporte que dependen de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate, ATP*) en conductillos ("bombas de exportación") y de ellos los más importantes son: la bomba de "exportación" de sales biliares (*bile salt export pump, BSEP*); la bomba de exportación de conjugados (MRP2), que regula la excreción canalicular de diversos conjugados anfifílicos formados por la conjugación de fase II (monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina); la bomba de exportación de múltiples fármacos (MDR1), que actúa en compuestos catiónicos hidrófobos y la bomba de exportación de fosfolípidos (MDR3). Dos hemitransportadores ABCG5/G8, que actúan en pareja, constituyen el principal transportador de colesterol y fitosterol canaliculares. La F1C1 (ATP8B1) es una transferasa de aminofosfolípido ("flipasa") esencial para mantener la asimetría del lípido de la membrana canalicular. La membrana de los conductillos también contiene sistemas de transporte independientes de ATP, como la isoforma 2 del intercambiador de aniones C17HC0<sub>3</sub> para la secreción de bicarbonato por los conductillos.

En el caso de la mayoría de los transportadores se han identificado defectos genéticos que se manifiestan por diversas formas de colestasis o defectos de la excreción de bilis. La F1C1 se encuentra defectuosa en la enfermedad de Byler y produce ablación de todas las funciones de transportador dependiente de ATP. El transportador BSEP es defectuoso en la colestasis intrahepática familiar progresiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC*) y en la colestasis intrahepática recurrente benigna (*benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC*) tipo 2 que también es secundaria a mutaciones menores en F1C1 (ATP8B1). Las mutaciones de MRP2 producen el síndrome de Dubin-Johnson, una forma hereditaria de hiperbilirrubinemia conjugada (cap. 297). Una MDR3 defectuosa origina PFIC-3. ABCG5/G8, los semitransportadores canaliculares del colesterol y otros esteróles neutrales, se encuentran defectuosos en la sitosterolemia. El regulador transmembrana de la fibrosis quística (*cysticfibrosis transmembrane regulator, CFTR*) situado en las células epiteliales de las vías biliares pero no en las membranas canaliculares se encuentra defectuoso en la fibrosis quística, lo cual se acompaña de alteraciones en la regulación del pH colangiocelular durante la formación de bilis en los conductillos y hepatopatía colestásica crónica, lo que en ocasiones produce cirrosis biliar.

### ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares primarios, cólico y quenodesoxicólico (*chenodeoxycholic acid, CDCA*), se sintetizan en el hígado a partir de colesterol, son conjugados con glicina o taurina y se excretan a la bilis. Los ácidos biliares secundarios, desoxicólico y litocolato, se forman en el colon como metabolitos bacterianos de los ácidos biliares primarios. Sin embargo, el ácido litocólico se absorbe mucho menos en el colon que el ácido desoxicólico. Otro ácido biliar secundario, que normalmente se detecta en muy pequeñas cantidades, es el ácido ursodesoxicólico (*ursodeoxycholic acid, UDCA*), un estereoisómero del quenodesoxicólico. En la bilis normal, la proporción entre conjugados de glicina y taurina es de alrededor de 3:1.

Los ácidos biliares son moléculas parecidas a detergentes que en solución acuosa y por encima de una concentración crítica de alrededor de 2 mM forman agregados moleculares denominados *micelas*. El colesterol solo es poco soluble en medios acuosos y su solubilidad en la bilis depende tanto de la concentración de lípidos como de la relación molar porcentual de ácidos biliares y lecítina. Los índices normales de estos componentes favorecen la formación de *micelas mixtas* solubilizantes, en tanto que los índices anormales favorecen la precipitación de cristales de colesterol en la bilis a través de una fase de cristal líquido intermedio.

Además de facilitar la excreción biliar de colesterol, los ácidos biliares son necesarios para que se absorban normalmente en el intestino las grasas de la dieta, por medio de un mecanismo de transporte micelar (cap. 288). Los ácidos biliares son también un promotor fisiológico del flujo biliar hepático y un estímulo para el transporte de agua y de electrólitos en el intestino delgado y el colon.

### CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

En condiciones normales, el organismo conserva eficazmente los ácidos biliares. Los ácidos biliares no conjugados y en menor grado también los conjugados, se absorben por *difusión pasiva* a lo largo de todo el intestino; sin embargo, cuantitativamente es mucho más importante para la recirculación de las sales biliares el mecanismo de *transporte activo* de ácidos biliares conjugados en el ileón distal (cap. 288). Los ácidos biliares reabsorbidos penetran en la sangre portal y son captados rápidamente por los hepatocitos, que los vuelven a conjugar y a excretar a la bilis (circulación enterohepática).

La cantidad total de ácidos biliares en el organismo es de 2 a 4 g. Durante la digestión de una comida, esta dotación sufre al menos uno o más ciclos enterohepáticos, dependiendo del volumen y la composición de la comida. Normalmente, la reserva de ácidos biliares circula casi cinco a 10 veces al día. En el intestino se absorben aproximadamente 95% de los ácidos biliares, de modo que la pérdida fecal de éstos oscila entre 0.2 y 0.4 g/día. En el estado estable esta pérdida fecal se compensa con una síntesis equivalente de ácidos biliares en el hígado, por lo que el contenido corporal total de ácidos biliares permanece estable. Los ácidos biliares que vuelven al hígado frenan la síntesis hepática de ácidos biliares primarios a partir del colesterol, al inhibir la enzima limitante de la velocidad 7-hidroxilasa de colesterol. Aunque la pérdida de sales biliares por las heces suele ser compensada por un aumento de la síntesis hepática, la capacidad máxima de síntesis es de alrededor de 5 g/día, y puede resultar insuficiente para reponer las reservas de ácidos biliares si existe un trastorno pronunciado de la reabsorción intestinal de sales biliares.

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi constituye una zona de resistencia de alta presión al paso de la bilis desde el conducto coléodo al duodeno. Esta contracción tónica sirve para: 1) impedir el reflujo del contenido duodenal a los conductos biliar y pancreático y 2) permitir que la vesícula se llene de bilis. El principal factor que controla el vaciamiento de la vesícula es la hormona peptídica colecistocinina (*cholecystokinin, CCK*), que es liberada por la mucosa duodenal en respuesta a la ingestión de grasas y aminoácidos. Los efectos de la CCK son: 1) contracción potente de la vesícula; 2) disminución de la resistencia del esfínter de Oddi, y 3) estímulo del flujo de bilis al duodeno.

La bilis hepática es "concentrada" en la vesícula por un proceso de absorción de agua y electrólitos a través de la mucosa que consume energía. Casi toda la reserva de ácidos biliares puede estar acumulada en la vesícula tras una noche de ayuno, para ser liberada al duodeno con la primera comida del día. La capacidad normal de la vesícula es de casi 30 ml de bilis.

## ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

### ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías de las vías biliares se observan con alguna frecuencia e incluyen las que afectan el número, tamaño y forma de la vesícula (agenesia vesicular, duplicaciones, vesícula rudimentaria o "gigante" y divertículos). La vesícula en *gorro frío* es una entidad clínicamente inocua consistente en un tabique (o un pliegue) parcial o completo que separa el fondo y el cuerpo de la vesícula. No son raras las anomalías de la posición o de la suspensión de la vesícula, como su situación a la izquierda o intrahepática, su emplazamiento posterior o la "vesícula flotante". Este último trastorno predispone a la torsión aguda, el volvulo o la herniación de la vesícula.

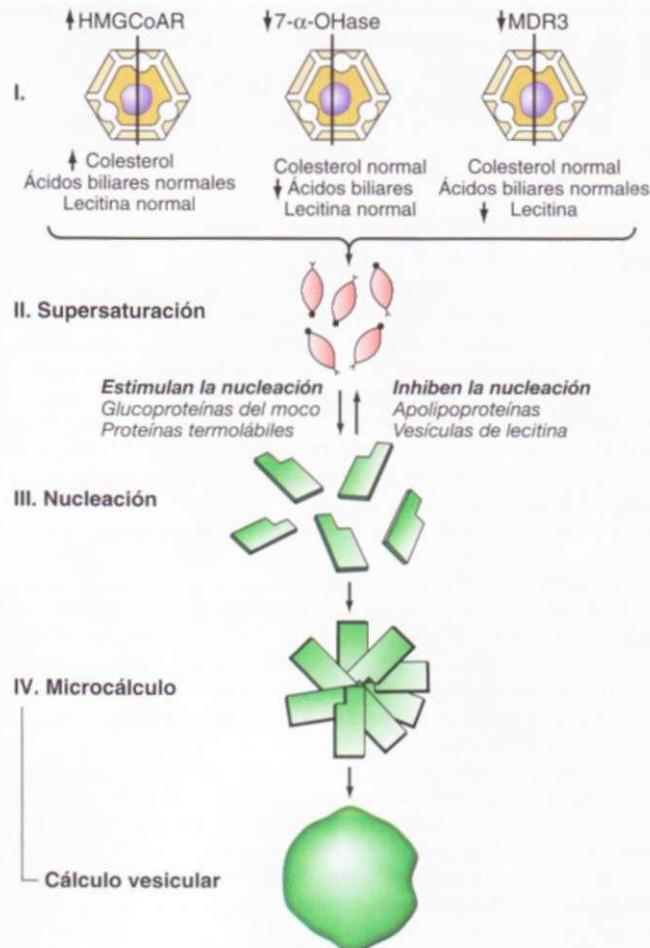
### LITIASIS BILIAR

**Patogenia.** La litiasis biliar tiene una notable prevalencia en la mayor parte de los países occidentales. En Estados Unidos, los estudios necroscópicos han demostrado litiasis biliar al menos en 20% de las mujeres y 8% de los varones de más de 40 años y hasta 40% de las mujeres mayores de 65 años. Se calcula que hay cuando menos 25 millones de personas con litiasis biliar en Estados Unidos y alrededor de un millón de casos nuevos al año.

Los cálculos biliares se forman por la concreción o la acreción de componentes normales o anormales de la bilis. Se dividen en dos tipos principales; los cálculos mixtos y de colesterol representan 80% del total, mientras que los cálculos pigmentarios suponen el 20% restante. Los cálculos biliares de colesterol por lo general contienen más que 50% de monohidrato de colesterol además de una mezcla de sales biliares, pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos, estos últimos formando cálculos de pigmento "pardo". Los cálculos pigmentados constan principalmente de bilirrubinato de calcio; contienen <20% de colesterol y se clasifican en tipos "negros" y "pardos" y estos últimos se forman a consecuencia de infecciones biliares crónicas.

**CÁLCULOS DE COLESTEROL Y BARRO BILIAR.** El colesterol es relativamente insoluble en agua y debe experimentar una dispersión acuosa en el seno de las micelas o de las vesículas, para lo cual necesita de la participación de un segundo lípido que lo solubilice. El colesterol y los fosfolípidos son secretados en la bilis en forma de vesículas bicapa unilaminares, que se convierten en núcelas mixtas formadas por ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol por la acción de los ácidos biliares. Si existe un exceso de colesterol en proporción con la cantidad de fosfolípidos y ácidos biliares, las vesículas inestables de colesterol permanecen, agregándose en grandes vesículas multilaminares a partir de las cuales precipitan los cristales de colesterol (fig. 305-1).

Hay varios mecanismos importantes en la producción de bilis litógena (formadora de cálculos). El más importante es el incremento de la secreción biliar de colesterol. Esto puede ocurrir en caso de obesidad, dietas hiperatóricas y ricas en colesterol o uso de medicamentos (p. ej., clofibrato) y puede ser consecuencia de: 1) aumento de la actividad de la reductasa de hidroxi-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA), la enzima limitadora de la síntesis hepática de colesterol y de incremento de la captación hepática de colesterol desde la sangre. En los pacientes con cálculos biliares el colesterol de la dieta *incrementa* la secreción de colesterol biliar. Esto no ocurre en los pacientes sin colelitiasis que consumen dietas ricas en colesterol. Además de factores ambientales como dietas ricas en calorías y en colesterol, los factores genéticos desempeñan una función importante en las enfermedades de las vías biliares. Un estudio extenso sobre los cálculos biliares asintomáticos en gemelos suecos proporcionó datos sólidos indicativos de la intervención



**FIGURA 305-1. Esquema de la patogenia de la formación de cálculos vesiculares de colesterol.** Las situaciones o factores que aumentan la proporción entre el colesterol por una parte y los ácidos biliares y los fosfolípidos (lecitina) por la otra, facilitan la formación de cálculos. HMG-CoAR, reductasa de hidroximetilglutaryl-coenzima A (*hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reducida*); 7- $\alpha$ -OHase, 7a-hidroxilasa de colesterol; MDR3, proteína 3 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*), llamada también bomba de exportación de fosfolípidos.

de factores genéticos en la patogenia de la litiasis biliar. Los factores genéticos contribuyeron con 25%, los factores ambientales compartidos con 13% y los factores ambientales individuales con 62% de la variación fenotípica entre gemelos monocigotos. Se encuentra una alta prevalencia de colelitiasis entre los familiares de primer grado de pacientes que la padecen, así como en ciertos grupos étnicos, como los indígenas estadounidenses y chilenos y los hispanos chilenos. Se ha identificado un rasgo genético común en estas poblaciones por medio del análisis del DNA mitocondrial. En algunos pacientes se observa a veces menor conversión hepática del colesterol en ácidos biliares, lo cual aumenta la relación litógeno/ácidos biliares. Si bien la mayoría de los cálculos de colesterol tienen un fundamento poligénico, hay causas monogénicas (mendelianas) raras. Recientemente se ha descrito una mutación del gen *CYP7A1* que origina deficiencia de la 7-hidroxilasa de colesterol, enzima que cataliza la fase inicial del catabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares. El estado homocigoto se acompaña de hipercolesterolemia y cálculos vesiculares. El fenotipo se expresa en el estado heterocigoto, por lo cual las mutaciones en el gen *CYP7A1* pueden contribuir a la susceptibilidad a la calculopatía por colesterol en la población. Las mutaciones en el gen *MDR3* que codifica la bomba de exportación de fosfolípido en la membrana canalicular del hepatocito pueden originar deficiente secreción de fosfolípidos en la bilis, con lo cual ocurre sobresaturación del colesterol en ella y formación de cálculos de colesterol en la vesícula y en los conductos biliares. Por esta razón, el exceso de colesterol biliar respecto a los ácidos biliares y los fosfolípidos depende predominantemente de la hiposecreción del colesterol, pero también puede contribuir la hiposecreción de los dos elementos mencionados (ácidos o fosfolípidos). Otro trastorno más del metabolismo de ácidos biliares que posiblemente contribuye a la sobresaturación de bilis con colesterol es la mayor conversión de ácido cárboxílico en ácido desoxicárboxílico, lo

cual sustituye el fondo común de ácido cólico por un mayor fondo de ácido desoxicólico. Esto puede ser consecuencia de una mayor deshidroxilación del ácido cónico y una mayor absorción del ácido desoxicólico recién formado. La mayor secreción de desoxicólico se acompaña de hipersecreción de colesterol en la bilis.

Aunque la saturación de colesterol en la bilis es un requisito importante para la formación de cálculos, no basta por sí sola para desencadenar la precipitación del colesterol *in vivo*. La mayoría de las personas con bilis sobresaturada no generan cálculos, porque el tiempo requerido para que los cristales de colesterol sufran nucleación y aumenten de tamaño es mayor que el tiempo que permanece la bilis en la vesícula.

Un importante mecanismo es la *nucleación* de los cristales de colesterol monohidratado, que está notablemente acelerada en la bilis litógena humana. La nucleación acelerada del colesterol monohidratado en la bilis puede deberse a un *exceso de factores pronucleadores* o a un *déficit de factores antinucleadores*. Algunas glucoproteínas mucinas y no mucinas parecen actuar como factores pronucleadores, mientras que las apolipoproteínas AI y AII y otras glucoproteínas se comportan como factores antinucleadores. La nucleación y el crecimiento de los cristales de colesterol monohidratado probablemente ocurren en el seno de una capa de gel de mucina. La fusión de las vesículas produce cristales líquidos que, a su vez, se nuclean generando cristales sólidos de colesterol monohidratado. El crecimiento mantenido de los cristales ocurre por nucleación directa de moléculas de colesterol procedentes de las vesículas biliares sobresaturadas, unilaminares o multilaminares.

Un tercer mecanismo importante en la formación de los cálculos de colesterol es la *hipomotilidad de la vesícula biliar*. Si la vesícula vaciara completamente toda la bilis sobresaturada o que contiene cristales, los cálculos no podrían crecer. Un alto porcentaje de pacientes con cálculos biliares presentan alteraciones en el vaciamiento vesicular. Los estudios ecográficos demuestran que estos pacientes presentan un mayor volumen vesicular durante el ayuno y también después de una comida de prueba (volumen residual) y que el vaciamiento fraccional después de la estimulación vesicular es menor. El vaciamiento de la vesícula es uno de los principales factores determinantes de la reaparición de los cálculos en los pacientes a los que se realiza litotripsia biliar.

El barro biliar es un material mucoso espeso que al microscopio presenta cristales de lecitina-colesterol, cristales de monohidrato de colesterol, bilirrubinato calcico y hebras de mucina o un gel mucoso. Es característico que el barro biliar se disponga como una capa en forma de media luna en la zona más declive de la vesícula y se identifique por generar ecos característicos en la ecografía (véase más adelante en este capítulo). La presencia de barro biliar implica la existencia de dos alteraciones: 1) un trastorno del equilibrio normal entre la secreción vesicular de mucina y su eliminación y 2) nucleación de los solutos biliares. Hay varias observaciones que indican que el barro biliar es un precursor de la litiasis biliar. En un estudio en el cual se realizó un seguimiento prospectivo de 96 pacientes con barro biliar por medio de ecografías seriadas, se observó que en 18% el barro biliar desapareció y no recidió durante al menos dos años; en 60% el barro biliar desapareció para reaparecer posteriormente; se formaron cálculos biliares en 14% (8% asintomáticos, 6% sintomáticos) y 6% experimentaron dolor biliar intenso, con o sin pancreatitis aguda. Se realizó colecistectomía en 12 pacientes, en seis por dolor biliar secundario a la colelitiasis y en tres por la presencia de síntomas en sujetos que habían sufrido episodios anteriores de pancreatitis y que tenían barro biliar sin colelitiasis; la pancreatitis no recidió en ningún caso después de la colecistectomía. Hay que hacer hincapié en que el barro biliar puede aparecer en relación con trastornos que originan hipomotilidad de la vesícula, como intervenciones quirúrgicas, quemaduras, nutrición parenteral total, embarazo y empleo de anticonceptivos orales, todos los cuales se acompañan de un riesgo mayor de colelitiasis. Sin embargo, el barro biliar implica supersaturación de la bilis con colesterol o bilirrubinato de calcio.

Hay otras dos situaciones que se asocian con la formación de cálculos de colesterol o de barro biliar. Son el embarazo y una dieta hipocalórica. Durante la gestación se producen dos cambios fundamentales que contribuyen a crear un "estado colelitógeno": 1) notable incremento de la saturación de colesterol en el tercer trimestre y 2) contracción lenta de la vesícula en respuesta a comidas ordinarias, con lo cual es menor su vaciamiento. La relación causal directa entre el embarazo y estas alteraciones queda refrendada por varios estudios que demuestran la desaparición de éstas después del parto. Durante el embarazo aparece barro biliar en 20 a 30% de las mujeres y colelitiasis en 5 a 12%. Si bien el barro biliar es un dato frecuente durante la gestación, suele ser asintomático y por lo general desaparece de manera espontánea después

#### CUADRO 305-1 FACTORES PREDISPONENTES A LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS DE COLESTEROL Y DE PIGMENTO

##### Cálculos de colesterol

1. Factores demográficos/genéticos. Prevalencia más alta en indios estadounidenses, indios chilenos e hispanoamericanos chilenos, originarios de Europa del norte, Norteamérica y Asia; es más baja su frecuencia en Japón; predisposición familiar, aspectos hereditarios
2. Obesidad: posa y secreción de ácidos biliares normales pero incremento en la secreción biliar de colesterol
3. Adelgazamiento: movilización del colesterol de los tejidos que lleva a un aumento en la secreción de colesterol mientras disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares
4. Hormonas sexuales femeninas
  - a. Los estrógenos estimulan a los receptores de lipoproteína en el hígado, aumentan la captación del colesterol de la dieta e incrementan la secreción biliar de colesterol
  - b. Los estrógenos naturales, otros estrógenos y los anticonceptivos orales originan una disminución en la secreción de sales biliares y una menor conversión de colesterol en esteres de colesterol
5. Edad creciente: aumento de la secreción biliar de colesterol, disminución del tamaño de la posa de ácidos biliares, menor secreción de sales biliares
6. Hipomotilidad de la vesícula biliar que ocasiona estasis y formación de barro biliar
  - a. Nutrición parenteral prolongada
  - b. Ayuno
  - c. Embarazo
  - d. Medicamentos como octreótido
7. Tratamiento con clofibrato: mayor secreción biliar de colesterol
8. Disminución en la secreción de ácidos biliares
  - a. Cirrosis biliar primaria
  - b. Defecto genético del gen *CYP7A1*
9. Disminución de la secreción de fosfolípido: defecto genético del gen *MDR3*
10. Diversos
  - a. Dieta rica en calorías y grasas
  - b. Lesiones de la médula espinal

##### Cálculos de pigmento

1. Factores demográficos/genéticos: Asia, condiciones rurales
2. Hemolisis crónica
3. Cirrosis alcohólica
4. Anemia perniciosa
5. Fibrosis quística
6. Infección crónica de las vías biliares, infecciones parasitarias
7. Edad cada vez mayor
8. Enfermedades ¡leales, resección ¡leal o derivación intestinal

del parto. Los cálculos biliares son menos frecuentes y suelen ocasionar cálculos biliares; también pueden desaparecer después del parto, al disolverse espontáneamente cuando la bilis vuelve a estar insaturada de colesterol en el puerperio.

Alrededor de 10 a 20% de las personas que experimentan una reducción rápida del peso corporal inducida por una dieta muy hipocalórica sufren litiasis biliar. En un estudio realizado con 600 pacientes que siguieron una dieta de 520 kcal/día durante 16 semanas, la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis de 600 mg/día resultó muy eficaz para prevenir la formación de cálculos biliares; sólo 3% de los que recibieron UDCA presentaron cálculos, en contraste con 28% de los pacientes tratados con placebo.

En resumen, la colelitiasis de colesterol se produce como consecuencia de una serie de trastornos: 1) sobresaturación de la bilis por colesterol; 2) nucleación de colesterol monohidratado con retención posterior de cristales y crecimiento del cálculo, y 3) alteración de la función motora de la vesícula con retraso en su vaciamiento y estasis biliar. En el cuadro 305-1 se señalan otros factores importantes que predisponen a la formación de cálculos de colesterol.

**CÁLCULOS DE PIGMENTO.** Los cálculos de pigmento negro están compuestos de bilirrubinato calcico puro o complejo similares a polímeros con calcio y glucoproteínas de mucina. Son más frecuentes en individuos que tienen estados hemolíticos crónicos (con aumento de la bilirrubina conjugada en la bilis), cirrosis hepática, síndrome de Gilbert y fibrosis quística. Los cálculos vesiculares en individuos con enfermedades o extirpación del íleon o derivaciones de este segmento por lo común son también de pigmento negro. La recirculación enterohepática de bilirrubina contribuye a su patogenia. Los cálculos pardos están compuestos de sales de calcio con bilirrubina no conjugada y diversas cantidades de colesterol y proteínas. Son producto de la

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Comentarios
<b>Ecografía de la vesícula biliar</b>		
Rápida Identificación exacta de los cálculos biliares (>95%) Visión simultánea de la vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas La gammagrafía "en tiempo real" permite valorar el volumen de la GB y su contractilidad No es limitada por la ictericia ni por el embarazo Permite detectar cálculos muy pequeños	Gas intestinal Obesidad mórbida Ascitis	Procedimiento de elección para la detección de cálculos
<b>Radiografía abdominal simple</b>		
Bajo costo Fácilmente disponible	Diagnósticos positivos relativamente escasos ¿Contraindicada en embarazo?	Datos patognomónicos en: cálculos biliares calcificados Bilis caliza, GB en porcelana Colecistitis enfisematoso (leño biliar)
<b>Colecistografía oral:</b> reemplazada por la GBUS		
<b>Gammagrafía (HIDA, DIDA, etc.)</b>		
Identificación exacta de la obstrucción del cístico Valoración simultánea de las vías biliares	¿Contraindicada en embarazo? Bilirrubina sérica > 103-205 pmol/L (6-12 mg/100 mL) Colecistografía de baja resolución	Indicada para la confirmación de una sospecha de colecistitis aguda; menos sensible y menos específica en la colecistitis crónica; útil para el diagnóstico de colecistopatía alitiásica, sobre todo si se administra con CCK para valorar el vaciamiento de la vesícula biliar

**Nota:** GB, vesícula biliar (*gallbladder*); CCK, colecistocinina; GBUS, ecografía de la vesícula biliar (*gallbladder ultrasound*)

presencia de mayores cantidades de bilirrubina no conjugada insoluble en la bilis, que se precipita para formar cálculos. La desconjugación del monoglucurónido o el diglucurónido de bilirrubina, ambos compuestos solubles, puede estar regulada por la glucuronidasa beta endógena, pero también suele deberse a hidrólisis alcalina espontánea. A veces, la enzima también se genera cuando la bilis está infectada crónicamente por bacterias y estos cálculos son pardos. La formación de cálculos biliares pigmentarios es espe-

cialmente llamativa en personas de origen asiático y con frecuencia se asocia a infecciones del árbol biliar (cuadro 305-1).

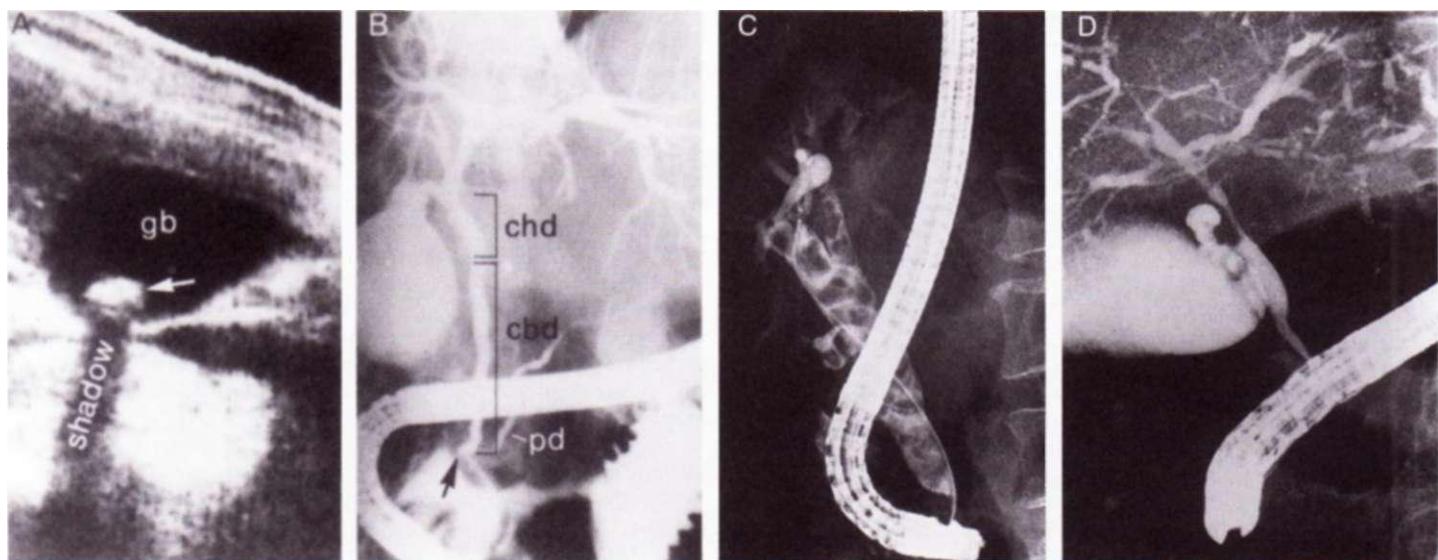
**Diagnóstico.** Los métodos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de coleductitis y de otras enfermedades de la vesícula biliar se detallan en el cuadro 305-2. La ecografía de la vesícula es un método muy fiable para el diagnóstico de coleductitis y tiene varias ventajas sobre la colecistografía oral (fig. 305-2A). Es posible identificar con seguridad cálculos biliares de hasta 2 mm de diámetro, siempre que se apliquen criterios firmes (p. ej., "sombreado" acústico de las opacidades presentes en el interior de la vesícula que se modifica por efecto de la gravedad cuando el paciente se mueve). En los centros médicos de referencia, las tasas de falsos positivos y de falsos negativos de la ecografía en los pacientes con cálculos biliares oscilan entre 2 y 4%. El barro biliar es un material de baja actividad ecogénica que tiene como característica la formación de una capa en la zona más declive de la vesícula. Esta capa se mueve con los cambios posturales pero no genera sombra acústica; estas dos características diferencian el barro biliar de los cálculos. La ecografía también puede utilizarse para evaluar el vaciamiento de la vesícula.

La radiografía simple de abdomen puede detectar cálculos biliares si contienen el suficiente calcio para ser radiopacos (10 a 15% de los cálculos de colesterol y mixtos y aproximadamente 50% de los cálculos pigmentarios). La radiografía simple también puede ser útil para el diagnóstico de colecistitis enfisematoso, vesícula de porcelana, "leche calcica" e fleo biliar.

Históricamente, la colecistografía oral (*oral cholecystography*, OCG) fue un método útil para diagnosticar cálculos vesiculares, aunque ha sido sustituida en gran medida por la ecografía. Se puede usar para valorar el

libre tránsito en el conducto cístico y el vaciamiento vesicular. Además, por medio de esta técnica se puede definir el tamaño y el número de los cálculos y saber si están calcificados.

Los radiofármacos del tipo de los ácidos iminodiacéticos N-conjugados (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.) marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  son extraídos rápidamente de la sangre y excretados a través del árbol biliar en grandes concentraciones, incluso en presencia de elevaciones ligeras o moderadas de



**FIGURA 305-2. Ejemplos de estudios ecográficos y radiográficos de las vías biliares.** A. Ecograma donde se observa distensión de la vesícula que contiene un gran cálculo solitario (flecha) que genera una sombra acústica (shadow). B. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en que se identifican rasgos normales de la anatomía de vías biliares. Ademáls del endoscopio y de la gran vesícula vertical llena de material de contraste, se observan el conducto hepático (common hepatic duct, chd), el colédoco (common bile duct, cbd) y el conducto de Wirsung o pancreático (pancreatic duct, pd); la flecha señala la ampolla de Vater. C. Colangiograma retrogrado endoscópico (endoscopic retrograde cholangiogram, ERC) donde se detecta coledocolitiasis. Las vías biliares están dilatadas e incluyen múltiples cálculos radiolúcidos. D. ERCP que indica colangitis esclerosante. El colédoco presenta zonas con estenosis y angostamientos.

tico (common hepatic duct, chd), el colédoco (common bile duct, cbd) y el conducto de Wirsung o pancreático (pancreatic duct, pd); la flecha señala la ampolla de Vater. C. Colangiograma retrogrado endoscópico (endoscopic retrograde cholangiogram, ERC) donde se detecta coledocolitiasis. Las vías biliares están dilatadas e incluyen múltiples cálculos radiolúcidos. D. ERCP que indica colangitis esclerosante. El colédoco presenta zonas con estenosis y angostamientos.

bilirrubina sérica. La imposibilidad de llenar la vesícula aunque se consiga visualizar las vías biliares puede indicar obstrucción del conducto cístico, colecistitis aguda o crónica o ausencia quirúrgica de la vesícula. Estas pruebas de imagen encuentran su mejor aplicación en el diagnóstico de la colecistitis aguda.

**Síntomas de colelitiasis.** Los cálculos biliares suelen producir síntomas si originan inflamación u obstrucción después de emigrar hasta el conducto cístico o alcanzar el conducto colédoco. El signo más específico de la litiasis vesicular es el cólico biliar, que frecuentemente es un dolor constante y prolongado (véase más adelante). La obstrucción del conducto cístico o colédoco por un cálculo produce un aumento de la presión intraluminal y distensión de la visceras, que no puede aliviarse por contracciones biliares reiteradas. El dolor visceral resultante suele ser intenso y sostenido o se manifiesta como una sensación de presión en el epigastrio o en el hipocondrio derecho (*right upper quadrant, RUQ*), que con frecuencia se irradia hacia la región interescapular, la escápula derecha o el hombro.

El cólico vesicular o biliar surge en forma muy repentina y su gran intensidad persiste a veces de 30 min a 5 h, para ceder poco a poco o con rapidez. Es constante y no intermitente, como sugeriría el término *cólico*, que en realidad habría que considerar como un nombre equívoco aunque de uso muy amplio. El episodio de dolor vesicular que persiste más de 5 h debe despertar la sospecha de colecistitis aguda (véase más adelante en este capítulo). Los episodios de dolor vesicular suelen acompañarse de náusea y vómito. La elevación de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina o de ambas sugiere la presencia de un cálculo en el colédoco. La fiebre o los escalofríos con dolor vesicular suelen señalar una complicación como colecistitis, pancreatitis o colangitis. Es importante no confundir con este dolor, la presencia de pléthora epigástrica vaga, dispepsia, eructos o flatulencia, en particular después de consumir una comida grasosa. Estos síntomas pueden ser referidos por personas con calculopatía vesicular o sin ella, pero no son específicos de los cálculos biliares. El cólico vesicular puede ser desencadenado por el consumo de una comida grasosa, por comer en abundancia después de un ayuno prolongado o por una comida normal; suele ser nocturno y ocurre a las pocas horas de acostarse.

**Evolución.** El descubrimiento de colelitiasis en un paciente asintomático o cuyos síntomas no son atribuibles a la propia colelitiasis es un problema clínico habitual. La evolución de los cálculos biliares asintomáticos o "silenciosos" ha sido objeto de un profundo debate. Un estudio realizado en pacientes (la mayoría varones) con cálculos asintomáticos sugiere que el riesgo acumulado de presentar síntomas o complicaciones que precisan cirugía es relativamente bajo: 10% a los cinco años, 15% a los 10 años y 18% a los 15 años. Se comprobó que los pacientes que permanecían asintomáticos al cabo de 15 años raras veces presentaban síntomas en el seguimiento posterior y la mayoría de los enfermos que experimentaron complicaciones de su colelitiasis presentaron síntomas previos de alarma. En pacientes diabéticos con cálculos asintomáticos se ha llegado a conclusiones similares. El análisis de decisiones ha sugerido que: 1) el riesgo acumulado de muerte por colelitiasis en la que se mantiene una actitud expectante es pequeño y 2) no se recomienda la colecistectomía profiláctica.

Las complicaciones que requieren colecistectomía son mucho más frecuentes en personas con litiasis biliar que han presentado síntomas de cólico biliar. Los pacientes en quienes se detectaron los cálculos en la juventud son más propensos a presentar síntomas de colelitiasis que aquéllos en que el diagnóstico inicial se realizó después de los 60 años. Los sujetos con diabetes mellitus y colecistitis tal vez sean más vulnerables a las complicaciones infecciosas, pero la cuantía del riesgo de complicaciones biliares sépticas en los pacientes diabéticos no está completamente definida.

## COLELITIASIS

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** El riesgo de que aparezcan síntomas o complicaciones que precisen tratamiento quirúrgico es bastante bajo (del orden de 1 a 2% anual) en la mayoría de los pacientes coledocíticos asintomáticos. Por tanto, la recomendación de someterse a una colecistectomía en caso de colelitiasis quizás debe basarse en el análisis de tres factores: 1) presencia de síntomas lo suficientemente frecuentes o intensos como para interferir en las actividades normales del paciente, 2) la existencia en una complicación previa de la enfermedad litiásica, como colecistitis aguda, pancreatitis, fistula biliar, etcétera, o 3) la existencia de una o más enfermedades que expongan al paciente a un riesgo elevado de complicaciones de la colelitiasis (p. ej., vesícula calcificada o de porcelana, o un episodio previo de co-

lelitis aguda con independencia de la situación sintomática en el momento en que se realiza la valoración). Los pacientes con cálculos muy grandes (de más de 3 cm de diámetro) o los que albergan cálculos en una vesícula con una anomalía congénita deben considerarse también posibles candidatos a una colecistectomía profiláctica. Aunque la edad temprana es un factor preocupante en sujetos con colelitiasis asintomática, en la actualidad pocos expertos recomendarían la colecistectomía sistemática en todos los pacientes jóvenes con cálculos biliares asintomáticos. La colecistectomía laparoscópica es un método mínimamente invasor para extirpar la vesícula y su contenido litiásico. Debido a que reduce mucho la estancia hospitalaria y a su bajo costo, éste es el método de elección en la mayoría de los enfermos propuestos para colecistectomía programada.

Del análisis de varios estudios, que incluyeron en total a más de 4 000 pacientes a quienes se practicó una colecistectomía laparoscópica, se desprenden las siguientes conclusiones: 1) ocurren complicaciones en casi 4% de los pacientes; 2) es necesario realizar una laparotomía abierta en 5% de los casos; 3) la mortalidad es notablemente baja (<0.1%), y 4) son poco frecuentes las lesiones de las vías biliares (de 0.2 a 0.5%) pero más frecuente que con la colecistectomía abierta. Estos datos indican por qué la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el método de elección para tratar la colelitiasis sintomática.

**TRATAMIENTO MÉDICO: DISOLUCIÓN DE LOS CÁLCULOS.** El UDCA disminuye la saturación de colesterol de la bilis y al parecer también produce una fase cristalina laminar líquida en la bilis que favorece la dispersión del colesterol de los cálculos por mecanismos fisicoquímicos. El UDCA puede retrazar asimismo la nucleación de los cristales de colesterol. En pacientes cuidadosamente seleccionados con vesícula funcional y con cálculos radiotransparentes de diámetro <10 mm puede lograrse una disolución completa en alrededor de 50% de los casos al cabo de seis meses a dos años de tratamiento con UDCA en dosis de 8 a 10 mg/kg/día. La mayor tasa de éxitos (>70%) se obtiene en pacientes con cálculos pequeños (<5 mm), radiotransparentes y flotantes. Quizá no más de 10% de los pacientes con colelitiasis sintomática son candidatos para este tratamiento. En ellos, además, se agrega el frustrante problema de la recidiva de los cálculos (30 a 50% en un seguimiento de tres a cinco años) y el inconveniente de tener que tomar un medicamento costoso hasta por dos años. Las ventajas y el éxito de la colecistectomía laparoscópica han reducido en gran medida la disolución de los cálculos en aquellos pacientes que no desean la cirugía o no son candidatos adecuados para someterse a una colecistectomía programada. Sin embargo, los pacientes con cálculos biliares de colesterol que presentan coledocolitiasis recidivante después de una colecistectomía deben recibir tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico.

## COLECISTITIS AGUDA Y CRÓNICA

**Colecistitis aguda.** La inflamación aguda de la pared vesicular suele presentarse tras la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La respuesta inflamatoria puede desencadenarse por tres factores: 1) *inflamación mecánica* producida por el aumento de la presión intraluminal y la distensión, con la subsiguiente isquemia de la mucosa y de la pared vesicular; 2) *inflamación química* originada por la liberación de lisolecitina (debida a la acción de la fosfolipasa sobre la lecitina de la bilis) y por otros factores hísticos locales, y 3) *inflamación bacteriana*, que puede intervenir en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en los cultivos de la bilis de estos pacientes son *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Clostridium*.

A menudo, la colecistitis aguda comienza como un cólico biliar que empeora de manera progresiva. Aproximadamente de 60 a 70% de los pacientes refieren haber padecido ataques anteriores que se resolvieron de manera espontánea. Conforme avanza el episodio, el dolor de la colecistitis aguda se hace más generalizado y afecta todo el cuadrante superior derecho del abdomen. Como en el cólico biliar, el dolor de la colecistitis puede irradiarse a la zona interescapular, a la escápula derecha o al hombro. A veces resultan evidentes los signos de inflamación peritoneal, como el incremento del dolor con la percusión o al respirar hondo. El paciente está anoréxico y con frecuencia tiene náusea. El vómito es relativamente frecuente y puede causar síntomas y signos de reducción de volumen vascular y extravascular. La ictericia es poco común al comienzo de la colecistitis aguda, aunque es posible que se presente cuando el edema inflamatorio afecta las vías biliares y los ganglios linfáticos circundantes.

Es característica la fiebre baja, pero no son raros los escalofríos. La palpación del hipocondrio derecho es dolorosa casi siempre. En 25 a 50% de los pacientes se palpa una vesícula biliar distendida y dolorosa. La inspiración profunda o la tos mientras se está realizando la palpación subcostal en el hipocondrio derecho suele aumentar el dolor y detener los movimientos respi-

ratorios (signo de Murphy). Es frecuente que exista signo de rebote localizado en el hipocondrio derecho, lo mismo que distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales, como consecuencia de fleo paralítico, pero no suele haber signos peritoneales generalizados ni rigidez abdominal, salvo que haya ocurrido perforación.

El diagnóstico de colecistitis aguda suele basarse en una anamnesis característica y en la exploración física. La tríada de dolor en hipocondrio derecho de comienzo brusco, fiebre y leucocitosis es muy sugerente. Lo habitual es detectar una leucocitosis de 10 000 a 15 000 células/pl con desviación a la izquierda de la fórmula leucocítica. La bilirrubina sérica se eleva ligeramente [ $<85.5 \text{ pmol/L}$  (5 mg/100 ml)] en menos de la mitad de los pacientes, mientras que alrededor de 25% muestran ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas (generalmente menos de cinco veces el máximo normal). La ecografía muestra cálculos en 90 a 95% de los casos y es de utilidad para detectar signos de inflamación de la vesícula biliar, algunos de los cuales son engrosamiento de la pared, líquido pericolecístico y dilatación de las vías biliares. La gammagrafía biliar (p. ej., con HIDA) puede confirmar el diagnóstico si se visualiza la vía biliar sin que aparezca la vesícula.

Alrededor de 75% de los pacientes sometidos a tratamiento médico experimentan remisión de los síntomas agudos al cabo de dos a siete días tras la hospitalización. En el 25% restante, sin embargo, aparece alguna complicación de la colecistitis a pesar del tratamiento conservador (véase más adelante en este capítulo). En estas circunstancias hay que proceder rápidamente a la intervención quirúrgica. Alrededor de la cuarta parte de 75% de los pacientes con colecistitis aguda que experimentaron remisión de los síntomas sufre una recidiva de la colecistitis antes de que transcurra un año y 60% sufrirán al menos un nuevo ataque de colecistitis en los seis años siguientes. En vista de la evolución de la enfermedad, la colecistitis aguda exige tratamiento quirúrgico precoz siempre que sea posible.

El *síndrome de Mirizzi* es una complicación rara en la que un cálculo vesicular se impacta en el conducto cístico o el cuello de la vesícula, con lo cual comprime el colédoco, lo obstruye y origina ictericia. En la imagen ecográfica se identifican cálculos que están por fuera del conducto hepático. Por medio de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) o la colangiografía transhepática percutánea (*percutaneous transhepatic cholangiography*, PTC) o colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography* MRCP) por lo común se podrá demostrar la compresión extrínseca y característica del colédoco. La intervención quirúrgica consiste en extraer el conducto cístico, la vesícula afectada y el cálculo impactado. El diagnóstico preoperatorio del síndrome es importante para no lesionar el colédoco.

**COLECISTITIS ALITIÁSICA.** En 5 a 10% de pacientes con colecistitis aguda no se detecta en la intervención quirúrgica obstrucción alguna del conducto cístico por un cálculo. En más de la mitad de estos casos no se encuentra alguna explicación para esta inflamación alitiásica. Existe un riesgo especialmente elevado de sufrir una colecistitis alitiásica asociado a traumatismos o quemaduras graves, en el puerperio de un parto prolongado o en el posoperatorio de cirugías grandes, ortopédicas o de otro tipo, que no involucren al árbol biliar. Puede complicar períodos de hiperalimentación parenteral prolongados. En algunos de estos enfermos la causa es barro biliar en el conducto cístico. Otros factores desencadenantes son vasculitis, adenocarcinoma obstructivo de la vesícula, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones bacterianas "inusuales" de la vesícula (p. ej., por *Leptospira*, *Streptococcus*, *Salmonella* o *Vibrio cholerae*) e infestaciones parasitarias vesiculares. También puede ocurrir colecistitis alitiásica en otros procesos generalizados (sarcoïdosis, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, sífilis, actinomicosis, etc.).

Aunque las manifestaciones clínicas de la colecistitis alitiásica son indiferenciables de las de la colecistitis con cálculos, el cuadro de una enfermedad grave subyacente complicada con inflamación aguda de la vesícula es característico de la enfermedad alitiásica. La ecografía, la tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) y los estudios gammagráficos que ponen de manifiesto una vesícula agrandada, tensa y estática, sin ningún cálculo y con vaciamiento deficiente por períodos largos, pueden ser útiles para el diagnóstico en algunos casos. La frecuencia de complicaciones en la colecistitis alitiásica es mayor que en la litiasica. El éxito del tratamiento de la colecistitis alitiásica aguda depende sobre todo del diagnóstico y la intervención quirúrgica precoces, prestando especial atención a los cuidados posoperatorios.

**COLECISTOPATÍA ALITIÁSICA.** La dismotilidad de la vesícula biliar puede originar dolor recurrente en individuos sin cálculos vesiculares. Se puede utilizar el octapeptido de CCK en goteo intravenoso para medir la fracción de expulsión vesicular durante la colegrammagrafía. Los datos quirúrgicos han incluido anomalías como colecistitis crónica, hipertrofia de músculo vesicular, notable estrechamiento del conducto cístico o estas dos últimas anomalías juntas. Algunos de los pacientes pudieran tener también el antecedente de vesiculopatía. Pueden emplearse los siguientes criterios para identificar a los pacientes con colecistopatía alitiásica: 1) episodios recidivantes de dolor en hipocondrio derecho con las características del dolor de origen biliar; 2) gammagrafía vesicular con CCK anormal, con una fracción de eyeción vesicular inferior a 40%, y 3) la infusión de CCK provoca la reaparición del dolor en el paciente. Un dato suplementario sería la identificación de una vesícula agrandada en la ecografía. Por último, hay que señalar que la disfunción del esfínter de Oddi puede producir también dolor recidivante en el hipocondrio derecho y alteraciones en la gammagrafía vesicular con colecistocinina.

**COLECISTITIS ENFISEMATOSA.** Se considera que la denominada colecistitis enfisematoso comienza como una colecistitis aguda (litiásica o alitiásica), seguida de isquemia o gangrena de la pared vesicular y de infección por microorganismos productores de gas. Las bacterias cultivadas con mayor frecuencia en estas circunstancias son anaerobias, como *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens* y aerobias, como *E. coli*. Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones ancianos y en pacientes con diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de las de la colecistitis no gaseosa. El diagnóstico suele hacerse por medio de radiografía simple de abdomen, que muestra gas en el interior de la luz vesicular el cual diseña la pared vesicular y forma un anillo gaseoso o bien se extiende a los tejidos peri-vesiculares. La morbilidad de la colecistitis enfisematoso es considerable. Es obligado el tratamiento quirúrgico inmediato, junto con la antibióticoterapia adecuada.

**Colecistitis crónica.** La inflamación crónica de la pared vesicular se asocia casi siempre a la presencia de cálculos en la vesícula y se considera una consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda o subaguda o de la irritación mecánica persistente de la pared vesicular. Se detectan bacterias en la bilis en más de 25% de pacientes con colecistitis crónica. La presencia de bilis infectada en un sujeto con colecistitis crónica a quien se practica colecistectomía planeada probablemente no agrava el riesgo operatorio. La colecistitis crónica puede ser asintomática durante años, evolucionar hasta una vesiculopatía sintomática o colecistitis aguda o acompañarse de complicaciones en el inicio (véase más adelante en este capítulo).

**Complicaciones de la colecistitis • EMPIEMA E HIDROPSÍA.** El empiema de la vesícula suele ser consecuencia del avance de la colecistitis aguda con obstrucción persistente del conducto cístico hacia la sobreinfección de la bilis estancada por una bacteria piógena. El cuadro clínico es similar al de la colangitis, con fiebre elevada, dolor intenso en el hipocondrio derecho, marcada leucocitosis y, a menudo, postración. El empiema de la vesícula implica un riesgo elevado de sepsis por gramnegativos o perforación vesicular. Debe efectuarse una intervención quirúrgica urgente con la adecuada cobertura antibiótica en cuanto se sospeche el diagnóstico.

La hidropsia o mucocele vesicular puede deberse también a la obstrucción prolongada del conducto cístico, generalmente por un cálculo único de gran tamaño. En este caso, la luz de la vesícula obstruida se distiende de manera gradual, ya sea por la acumulación de moco (mucocele) o de un trasudado líquido (hidropsia) producido por las células del epitelio de la mucosa. La exploración física muestra una masa visible, fácilmente palpable e indolora, que con frecuencia rebasa el hipocondrio derecho y llega hasta la fossa iliaca derecha. El paciente con hidropsia vesicular suele estar asintomático, aunque también puede presentar dolor crónico en el hipocondrio derecho. Está indicada la colecistectomía puesto que el trastorno puede complicarse con empiema, perforación o gangrena.

**GANGRENA Y PERFORACIÓN.** La gangrena de la vesícula se debe a isquemia de su pared y a necrosis hística completa o en focos. Suele ser consecuencia de distensión acentuada de la vesícula, vasculitis, diabetes mellitus, empiema o torsión que origina oclusión arterial. A menudo la gangrena facilita la perforación de la vesícula, pero esta alteración puede aparecer sobre una colecistitis crónica sin que existan signos premonitorios de alarma. Casi siempre las *per-*

**foraciones localizadas** son limitadas por el epiplón o por adherencias generadas por episodios recurrentes de inflamación de la vesícula. La sobreinfección bacteriana del contenido extravasado de la vesícula induce la formación de abscesos. El mejor tratamiento en la mayoría de los pacientes es la colecistectomía, pero algunos sujetos gravemente enfermos pueden controlarse con colecistostomía y drenaje del absceso. La *perforación libre* es menos frecuente, pero tiene una tasa de mortalidad aproximada de 30%. Estos pacientes pueden experimentar un alivio brusco pero transitorio del dolor en el hipocondrio derecho cuando se descomprime la vesícula distendida, seguido de signos de peritonitis generalizada.

**FORMACIÓN DE FÍSTULAS E ÍLEO BILIAR.** La inflamación con formación de adherencias puede originar la *fistulización* de un órgano adyacente que se haya adherido a la vesícula. Las fistulas del duodeno son las más frecuentes, seguidas por las que afectan al ángulo hepático del colon, el estómago o el yeyuno, la pared abdominal y la pelvis renal. Se han detectado fistulas bilioentéricas clínicamente "silenciosas" que complican la colecistitis crónica hasta en 5% de los enfermos sometidos a colecistectomía. Las fistulas colecistoentéricas asintomáticas pueden diagnosticarse en ocasiones al detectar gas en el árbol biliar en radiografías simples de abdomen. Los estudios con contraste de bario o la endoscopia del tubo digestivo superior o del colon pueden poner de manifiesto la fistula. El tratamiento en los pacientes sintomáticos suele ser la colecistectomía, con exploración del conducto colédoco y cierre del trayecto fistuloso.

El *íleo biliar* es una obstrucción intestinal mecánica debida al paso de un gran cálculo biliar a la luz intestinal. El cálculo suele penetrar en el duodeno a través de una fistula colecistoenterica establecida a ese nivel. El lugar donde se produce la obstrucción por el cálculo impactado suele ser la válvula ileocecal, siempre que el calibre del intestino delgado sea normal. La mayoría de los pacientes no refieren antecedentes de síntomas biliares ni manifiestan alteraciones sugerentes de colecistitis o fistulización. Se considera que los cálculos de gran tamaño (mayores de 2.5 cm de diámetro) predisponen a la formación de fistulas debido a la erosión gradual del fondo vesicular. En algunas ocasiones el diagnóstico se confirma por medio de radiografía simple de abdomen (p. ej., en caso de obstrucción de intestino delgado con gas en el árbol biliar y un cálculo biliar calcificado ectópico) o estudio gastrointestinal con bario (fistula colecistoduodenal con obstrucción del intestino delgado a la altura de la válvula ileocecal). La laparotomía con extracción del cálculo (o propulsion de éste hacia el colon) es el procedimiento preferido para aliviar la obstrucción. Debe realizarse también la evacuación de los cálculos de gran tamaño que contenga la vesícula. En general, no se debe actuar sobre la vesícula y su conexión con el intestino.

**LECHE CALCICA Y VESÍCULA DE PORCELANA.** Pueden segregarse sales de calcio a la luz vesicular en concentración suficiente para que el calcio precipite y se produzca una opacificación difusa e imprecisa de la bilis, o bien un efecto de velo en la radiografía simple de abdomen. Esta alteración, conocida como leche calcica o bilis calcárea, suele carecer clínicamente de interés, pero de detectarse se recomienda realizar una colecistectomía porque la leche calcica suele depositarse en vesículas hidrólicas. En la alteración denominada *vesícula de porcelana* se puede detectar en la radiografía simple de abdomen el depósito de sales de calcio en el seno de la pared de una vesícula afectada por una inflamación crónica. Se recomienda la colecistectomía en todos los pacientes con vesícula de porcelana porque en un porcentaje elevado de casos este dato parece tener relación con el desarrollo posterior de carcinoma de la vesícula biliar.

## COLECISTITIS AGUDA

**TRATAMIENTO MÉDICO.** Aunque la base del tratamiento de la colecistitis aguda y de sus complicaciones sigue siendo la cirugía, puede ser necesario un periodo de estabilización en el hospital antes de llevar a cabo la colecistectomía. Hay que eliminar la ingesta oral y pueden estar indicadas la aspiración nasogástrica, la reposición de la pérdida de volumen extracelular y la corrección de las alteraciones electrolíticas. La analgesia suele tratarse con meperidina o antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), puesto que estos medicamentos parecen producir menos espasmo del esfínter de Oddi que fármacos como la morfina. En general está indicado administrar antibioticoterapia por vía intravenosa a los pacientes con colecistitis aguda grave, incluso aunque en las fases iniciales del proceso inflamatorio no se haya producido aún la sobreinfección bacteriana de la bilis. La antibioticoterapia se guía por la identidad de los microorganismos más

comunes que quizás intervengan, que son *E. coli*, especies de *Klebsiella* y especies de *Streptococcus*. Los antibióticos eficaces son ureidopenicilinas como la piperacilina o la mezlocilina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, moxifloxacina y las cefalosporinas de la tercera generación. Conviene agregar un fármaco como el metronidazol, que es activo contra anaerobios, si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematoso. El imipenem/meropenem es un antibiótico parenteral potente que tiene una cobertura de amplio espectro contra bacterias que ocasionan colangitis ascendente. Sin embargo, debe reservarse para las infecciones letales más graves cuando han fracasado otros esquemas (cap. 143). Las complicaciones posoperatorias como infección de la herida, formación de absceso o sepsis se reducen en pacientes tratados con antibióticos.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** El momento óptimo para la intervención quirúrgica en los pacientes con colecistitis aguda depende de su estabilización. La tendencia predominante es la intervención inmediata, en parte debido a las presiones para reducir la estancia hospitalaria. Tal vez la colecistectomía o la colecistostomía de urgencia son adecuadas en la mayoría de los enfermos en los que existe la sospecha o la certeza de que se ha producido una complicación de la colecistitis aguda, como empiema, colecistitis enfisematoso o perforación. Hasta 30% de los pacientes con colecistitis aguda no complicada no ven resueltos sus síntomas con un tratamiento médico adecuado y la progresión de la enfermedad o una complicación conducen a la cirugía inmediata (en las 24 a 72 h siguientes al inicio). Las complicaciones técnicas de la cirugía no aumentan si el paciente se somete a una colecistectomía precoz, al contrario de lo que ocurre si ésta se demora. Es preferible practicar una intervención tardía en: 1) pacientes cuya situación clínica global implique un riesgo inaceptable en caso de cirugía precoz y 2) pacientes en quienes el diagnóstico de colecistitis aguda sea dudoso. La colecistectomía precoz es el tratamiento de elección en la mayoría de los enfermos con colecistitis aguda. Las estadísticas de mortalidad de la colecistectomía de urgencia en gran parte de los centros rondan 3%, en tanto que el riesgo de muerte por colecistectomía programada o precoz se aproxima a 0.5% en los pacientes de menos de 60 años. Por supuesto, el riesgo quirúrgico aumenta si existen enfermedades de otros órganos o sistemas relacionadas con la edad y en presencia de complicaciones a corto o a largo plazo de la enfermedad vesicular. Los pacientes debilitados o gravemente enfermos con colecistitis deben ser tratados con colecistostomía y colocación de un tubo de drenaje en la vesícula. La colecistectomía programada puede entonces aplazarse.

**Complicaciones poscolecistectomía.** Las complicaciones que aparecen poco después de la colecistectomía son atelectasias y otras alteraciones pulmonares, formación de abscesos (a menudo subfrénicos), hemorragias internas o externas, fistulas bilioentéricas y escapes de bilis. La ictericia puede poner de manifiesto la absorción de la bilis contenida en una acumulación de líquido intraabdominal tras un escape biliar o una obstrucción mecánica del conducto colédoco por un cálculo retenido, coágulos de sangre en su luz o compresión extrínseca. La práctica sistemática de una colangiografía intraoperatoria durante la colecistectomía ha contribuido a reducir la incidencia de estas complicaciones precoces.

En términos generales, la colecistectomía es una cirugía muy eficaz que consigue un alivio completo o casi completo de los síntomas preoperatorios en 75 a 90% de los pacientes. La causa más frecuente de síntomas persistentes después de la colecistectomía es una enfermedad extrabilífera que no había sido detectada (p. ej., esofagitis por reflujo, úlcera péptica, pancreatitis o más frecuentemente, síndrome de intestino irritable). En un pequeño porcentaje de pacientes, sin embargo, es una alteración de la vía biliar extrahepática la responsable de la persistencia de los síntomas. Estos síndromes poscolecistectomía pueden obedecer a: 1) estenosis biliares; 2) cálculos biliares retenidos; 3) síndrome de muñón del conducto cístico; 4) estenosis o discinesia del esfínter de Oddi, o 5) diarrea o gastritis inducida por sales biliares.

**SÍNDROME DE MUÑÓN DEL CONDUCTO CÍSTICO.** Cuando la colangiografía no mostraba los cálculos retenidos en pacientes sometidos a colecistectomía, era frecuente atribuirlos a una enfermedad en un muñón largo ( $>1$  cm) del conducto cístico (síndrome de muñón del conducto cístico), la presencia de síntomas similares a los del cólico biliar o la colecistitis. Sin embargo, un análisis cuidadoso revela que las alteraciones poscolecistectomía son imputables a otras causas en la mayoría de los pacientes a quienes el complejo sintomático se atribuyó inicialmente a la existencia de un muñón largo del conducto cístico. Así, hay que investigar exhaustivamente otros factores en la producción de los síntomas poscolecistectomía antes de adscribirlos al síndrome de muñón largo del conducto cístico.

**DISFUCIÓN PAPILAR, ESTENOSIS PAPILAR, ESPASMO DEL ESFÍNTER DE ODDI Y DISCINESIA BILIAR.** Todas estas alteraciones pueden producir síntomas de cólico biliar acompañados por signos de obstrucción biliar intermitente y recidivante. Se considera que la estenosis papilar se debe a inflamación aguda o crónica de la ampolla de Vater o a hiperplasia glandular del segmento papilar. Se han propuesto cinco criterios para definir la estenosis papilar: 1) dolor de la porción superior del abdomen, generalmente en hipocondrio derecho o epigastrio; 2) pruebas hepáticas anormales; 3) dilatación de la vía biliar principal en el estudio con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP); 4) retraso ( $>45$  min) en el vaciamiento del material de contraste del conducto biliar, y 5) incremento de la presión basal del esfínter de Oddi, dato cuya importancia puede ser escasa. Una buena alternativa a la ERCP es la colangiografía con resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiography, MRC*), en especial si la ERCP o la manometría biliar no están disponibles o son de difícil realización. En pacientes con estenosis papilar, la gammagrafía hepatobiliar cuantitativa ha puesto de manifiesto un retraso del tránsito desde el conducto biliar principal hasta el intestino, dilatación ductal y alteraciones del perfil temporal de la actividad dinámica. Esta técnica puede utilizarse también antes y después de la esfinterotomía para comprobar la mejora del vaciamiento biliar. El tratamiento consiste en esfinteroplastia endoscópica o quirúrgica para garantizar la completa permeabilidad de las porciones distales de los conductos biliar y pancreático. Cuantos más criterios de los previamente expuestos estén presentes, tanto mayor es la probabilidad de que un paciente tenga un grado de estenosis papilar que justifique su corrección. Los factores que generalmente se consideran como indicaciones para la esfinterotomía son: 1) duración prolongada de los síntomas; 2) falta de respuesta al tratamiento sintomático; 3) existencia de limitaciones graves, y 4) que el paciente la prefiera a la cirugía (siempre que comprenda claramente los riesgos de uno y otro métodos).

Los criterios para diagnosticar discinesia del esfínter de Oddi son aún más controvertidos que los de la estenosis papilar. Los posibles mecanismos son espasmo del esfínter, desnervación sensitiva que origina hipertensión y alteraciones en la secuencia o la frecuencia de las ondas de contracción esfinteriana. Cuando un estudio exhaustivo no ha logrado detectar otras causas del dolor y los datos colangiográficos y manométricos sugieren un diagnóstico de discinesia biliar, se ha propuesto el tratamiento médico con nitratos o anticolinérgicos para inducir la relajación farmacológica del esfínter. La esfinterotomía biliar endoscópica (*endoscopic biliary sphincterotomy, EBS*) o la esfinteroplastia quirúrgica está indicada en los pacientes que no responden a un intento de tratamiento médico de dos o tres meses, en especial si las presiones báseales del esfínter de Oddi están elevadas. Esta técnica se ha convertido en un procedimiento ampliamente aceptado para extraer cálculos de la vía biliar y para tratar otros problemas biliares y pancreáticos.

**Diarrea y gastritis inducidas por sales biliares.** Los pacientes sometidos a colecistectomía pueden presentar signos y síntomas de gastritis que se han atribuido a reflujo duodenogástrico de la bilis. Sin embargo, no existen datos seguros de que aumente la incidencia de gastritis biliar con la extirpación quirúrgica de la vesícula. La colecistectomía induce cambios persistentes en el tránsito intestinal, que afectan notablemente los hábitos intestinales. La colecistectomía acorta el tiempo de tránsito intestinal al acelerar el paso del bolo fecal a través del colon, en especial el ascendente, provocando así un incremento de la pérdida fecal de ácidos biliares y un cambio de su composición hacia ácidos biliares secundarios que favorecen la aparición de diarrea. La diarrea que es suficientemente intensa (más de tres deposiciones líquidas por día) se puede clasificar como diarrea poscolecistectomía y se observa en 5 a 10% de los pacientes sometidos a esta cirugía de forma programada. El tratamiento con un fármaco sequestrador de ácidos biliares, como la colestiramina, con frecuencia es eficaz para aliviar la diarrea.

### COLECISTOSIS HIPERPLÁSICAS

La denominación *colecistosis hiperplásicas* se utiliza para definir un grupo de alteraciones de la vesícula caracterizadas por proliferación excesiva de componentes hísticos normales.

La *adenomiatosis* se caracteriza por proliferación benigna del epitelio de la superficie vesicular, que muestra combinaciones variables de formaciones glandulares, senos extramurales, estenosis transversales o formación de nódulos fúnidos ("adenoma" o "adenomioma"). En la colecistografía oral pueden apreciarse evaginaciones de la mucosa, denominadas *senos de Rokitansky-Aschoff*, junto con aumento de la concentración del medio de contraste. También pueden observarse unos característicos defectos de repleción en puntos.

La *colesterolosis* se caracteriza por el depósito anormal de lípidos, especialmente esteres de colesterol, dentro de los macrófagos en la lámina propia de la pared vesicular. En su forma difusa ("vejiga en fresa"), la mucosa vesicular tiene color rojo ladrillo salpicado de manchitas lipídicas de color amarillo intenso. La forma localizada muestra "pólips colesterólicos" únicos o múltiples, que tachonan la pared vesicular. Existen cálculos vesiculares de colesterol casi en la mitad de los casos. Tanto en la adenomiatosis como en la colesterolosis está indicada la colecistectomía si son sintomáticas o si hay colelitiasis.

La prevalencia de pólipos vesiculares en la población de adultos es de alrededor de 5% y predomina notablemente en varones. Se han observado en un lapso quinquenal pocos cambios significativos en sujetos asintomáticos con pólipos vesiculares menores de 10 mm de diámetro. Se recomienda practicar colecistectomía en enfermos sintomáticos y también en pacientes asintomáticos mayores de 50 años de edad o en aquéllos cuyos pólipos tienen más de 10 mm de diámetro o se acompañan de cálculos o crecimiento de pólipos en la ecografía seriada.

## ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

### ALTERACIONES CONGÉNITAS

**Atresia e hipoplasia biliar.** Las lesiones atrésicas e hipoplásicas de los conductos biliares extrahepáticos y de los intrahepáticos de mayor calibre son las alteraciones biliares con trascendencia clínica más frecuentes en la primera infancia. El cuadro clínico es el de una ictericia obstructiva grave durante el primer mes de vida, con heces pálidas. Si se sospecha atresia de vías biliares con base en los datos clínicos, de laboratorio e imagenológicos, el diagnóstico se confirma con la exploración quirúrgica y la colangiografía operatoria. Alrededor de 10% de los casos de atresia biliar son susceptibles de tratamiento con coledocoyeyunostomía en Y de Roux, mientras que en el resto se realiza un procedimiento de Kasai (portoenterostomía hepática) en un intento por restablecer parcialmente el flujo biliar. La mayoría de los pacientes, incluso aquéllos en quienes la anastomosis enterobiliar tuvo éxito, acaban por presentar colangitis crónica, fibrosis hepática extensa e hipertensión portal.

**Quistes del coléodo.** El conducto coléodo puede presentar una dilatación quística que afecta su porción libre, lo que origina un quiste, o bien su segmento intraduodenal, lo que induce la formación de un divertículo. En esta última situación, el reflujo crónico de jugo pancreático hacia el árbol biliar puede producir inflamación y estenosis de los conductos biliares extrahepáticos, lo que ocasiona colangitis u obstrucción biliar. Dado que el proceso puede ser gradual, alrededor de 50% de los pacientes inician sus síntomas después de los 10 años de edad. El diagnóstico puede hacerse por medio de ecografía, CT abdominal, MRC o colangiografía. Sólo la tercera parte de los pacientes muestran la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y masa abdominal. La detección ecográfica de un quiste separado de la vesícula debe sugerir el diagnóstico de quiste de coléodo, que puede confirmarse demostrando la entrada de los conductos biliares extrahepáticos en el seno del quiste. El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del "quiste" y en el establecimiento de una anastomosis bilioenterica. Los pacientes con quistes del coléodo corren un gran riesgo de padecer ulteriormente un colangiocarcinoma.

**Ectasia biliar Congénita.** La dilatación de los conductos biliares intrahepáticos puede afectar los conductos biliares de mayor calibre (enfermedad de Caroli), los conductos interlobulillares e intralobulillares (fibrosis hepática congénita), o unos y otros. En la enfermedad de Caroli, las manifestaciones clínicas consisten en colangitis recurrente, formación de abscesos en el seno y alrededor de los conductos afectados y, en ocasiones, formación de cálculos en el interior de los conductos biliares intrahepáticos ectásicos. La ecografía, resonancia magnética (MRC) y la tomografía computadorizada (CT) son de gran utilidad diagnóstica para demostrar dilatación quística de los conductos intrahepáticos. Por lo regular se inicia antibioticoterapia inmediata en un intento de limitar la frecuencia y gravedad de las crisis recurrentes de colangitis. Es muy frecuente que la enfermedad evolucione hasta cirrosis biliar secundaria con hipertensión portal, obstrucción biliar extrahepática, colangiocarcinoma o episodios recurrentes de sepsis con formación de absceso en el hígado.

### COLEDOCOLITIASIS

**Fisiopatología y manifestaciones clínicas.** Alrededor de 10 a 15% de los pacientes con colelitiasis experimentan el paso de cálculos al conducto co-

lédoco. La incidencia de cálculos en éste aumenta con la edad, de modo que hasta 25% de los pacientes geriátricos pueden tener cálculos en el colédoco cuando se realiza la colecistectomía. Tras la colecistectomía quedan cálculos no detectados en las vías biliares en casi 1 a 5% de los pacientes. La inmensa mayoría de estos cálculos son de colesterol, que una vez formados en la vesícula emigran a las vías biliares extrahepáticas a través del conducto cístico. Los cálculos primarios que aparecen *de novo* en los conductos por lo común son de pigmento y se observan en individuos con: 1) parasitismo hepatobiliar o colangitis recurrente crónica; 2) anomalidades congénitas de los conductos biliares (en particular enfermedad de Caroli); 3) dilatación, esclerosis o estenosis de los conductos, o 4) un defecto del gen *MDR3* que disminuye la secreción de fosfolípidos por la bilis. Los cálculos del colédoco pueden permanecer asintomáticos durante años, ser expulsados espontáneamente al duodeno o, con mayor frecuencia, en la presentación inicial pueden originar cólicos vesiculares o alguna otra complicación.

**Complicaciones • COLANGITIS.** La colangitis puede ser aguda o crónica y sus síntomas se deben a la inflamación, que generalmente requiere que exista una obstrucción al menos parcial del flujo de la bilis. En alrededor de 75% de los cultivos de bilis de los pacientes con colangitis aguda se recuperan bacterias al poco tiempo de aparecer los síntomas. La presentación característica de la colangitis aguda consiste en cólico biliar, ictericia y fiebre séptica con escalofríos (tríada de Charcot). Los hemocultivos suelen ser positivos y es típico que haya leucocitosis. La *colangitis aguda no supurativa* es la forma más habitual y puede responder de manera relativamente rápida a las medidas de apoyo y al tratamiento antibiótico. En la *colangitis aguda supurativa*, sin embargo, la presencia de pus a presión en un sistema ductal completamente obstruido origina síntomas de toxicosis grave: estupor, bacteriemia y choque séptico. La respuesta a los antibióticos como tratamiento exclusivo en estas circunstancias es relativamente escasa; con frecuencia aparecen abscesos hepáticos múltiples y la mortalidad se aproxima a 100%, salvo que por medio de endoscopia o cirugía se elimine rápidamente la causa de la obstrucción y se drene la bilis infectada. El tratamiento endoscópico de la colangitis bacteriana es tan eficaz como la intervención quirúrgica. La ERCP con esfinterotomía endoscópica es segura y constituye el procedimiento de primera elección tanto para establecer un diagnóstico definitivo como para proporcionar una terapéutica eficaz.

**ICTERIA OBSTRUCTIVA.** La obstrucción gradual del conducto colédoco a lo largo de semanas o meses suele producir prurito o ictericia como manifestaciones iniciales, sin que existan síntomas de cólico biliar o de colangitis. Puede aparecer ictericia indolora en pacientes con coledocolitiasis, pero esta manifestación es mucho más característica de la obstrucción biliar secundaria a un tumor maligno de la cabeza del páncreas, los conductos biliares o la ampolla de Vater.

En los pacientes cuya obstrucción biliar es secundaria a coledocolitiasis es muy común encontrar colecistitis crónica litiasica asociada y en esta situación la vesícula biliar es relativamente poco distensible. La ausencia de una vesícula palpable en la mayoría de los pacientes con obstrucción biliar por cálculos en la vía biliar es la base de la *ley de Courvoisier*; esto es, que la presencia de una vesícula palpable y agrandada hace pensar que la obstrucción biliar es secundaria a un tumor maligno más que a una enfermedad litiasica. La obstrucción biliar provoca dilatación progresiva de los conductos biliares intrahepáticos conforme aumenta la presión dentro del árbol biliar. El flujo de la bilis hepática se ve interrumpido y la regurgitación de la bilirrubina conjugada a la sangre produce ictericia asociada con orina oscura (bilirrubinuria) y heces poco pigmentadas (acolia).

Se debe sospechar la existencia de cálculos en el conducto colédoco en todo paciente con colecistitis cuya concentración sérica de bilirrubina rebasa los 85.5 pmol/L (5 mg/100 ml). La concentración máxima de bilirrubina no suele superar los 256.5 pmol/L (15 mg/100 ml) en pacientes con coledocolitiasis, salvo que exista una hepatopatía asociada o algún otro trastorno que favorezca la hiperbilirrubinemia intensa. Concentraciones de bilirrubina sérica de 342 pmol/L (20 mg/100 ml) o mayores deben sugerir la posibilidad de obstrucción neoplásica. La fosfatasa alcalina sérica está elevada casi siempre en la obstrucción biliar. Con frecuencia, el aumento de la fosfatasa alcalina precede a la aparición clínica de la ictericia y puede ser la única anormalidad en los análisis habituales de función hepática. Las transaminasas pueden elevarse de dos a 10 veces, en especial si la obstrucción ha sido de inicio agudo. Despues de eliminar el proceso obstructivo, las elevaciones de las aminotransferasas suelen normalizarse de manera rápida, mientras que la concentración sérica de bilirrubina puede tardar de una a dos semanas en llevarlo a cabo. El incremento de la fosfatasa alcalina suele

ceder lentamente y se mantiene más tiempo que las tasas elevadas de bilirrubina en suero.

**PANCREATITIS.** Las alteraciones del árbol biliar son los procesos detectados con mayor frecuencia en los pacientes con pancreatitis aguda no alcohólica. Los signos bioquímicos de inflamación pancreática complican 15% de los casos de colecistitis aguda y >30% de los de coledocolitiasis; el factor común en ambos casos parece ser el paso de cálculos a través del conducto biliopancreático. Se debe sospechar pancreatitis concomitante en pacientes con síntomas de colecistitis en los que hay: 1) dolor de espalda o a la izquierda de la línea abdominal media; 2) vómito prolongado con fleo paralítico, o 3) derrame pleural, especialmente si es izquierdo. El tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar suele acompañarse de la resolución de la pancreatitis.

**CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA.** La cirrosis biliar secundaria puede complicar la obstrucción prolongada o intermitente de las vías biliares, haya o no colangitis recurrente. Aunque esta complicación puede apreciarse en pacientes con coledocolitiasis, es más frecuente en casos de obstrucción prolongada por estenosis o neoplasia. Una vez establecida, la cirrosis biliar secundaria puede seguir avanzando aunque se elimine el proceso obstructivo y su progresión a cirrosis hepática grave puede originar hipertensión portal o insuficiencia hepática y muerte. La obstrucción biliar prolongada puede verse complicada también por déficit clínicamente importantes de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

**Diagnóstico y tratamiento.** El diagnóstico de la coledocolitiasis suele hacerse por medio de colangiografía (cuadro 305-3) ya sea preoperatoria, con ERCP, o intraoperatoria en el curso de la colecistectomía. Hasta 15% de los pacientes sometidos a colecistectomía tienen cálculos en la vía biliar principal. Cuando se sospechan cálculos en el colédoco antes de la colecistectomía laparoscópica, el método preferido es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción del cálculo. No sólo permite eliminar los cálculos sino también ayuda a definir la anatomía del árbol biliar en relación con el cístico. Los cálculos del colédoco se sospechan en pacientes con litiasis biliar que tienen algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) un antecedente de ictericia o pancreatitis, 2) pruebas anormales de funcionamiento hepático y 3) datos ecográficos de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. Como alternativa, cuando la colangiografía transoperatoria revela retención de cálculos, se lleva a cabo la ERCP posoperatoria. Es de esperar que se reduzca más la necesidad de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica preoperatoria a medida que mejoran las técnicas laparoscópicas para la exploración de las vías biliares.

El uso generalizado de la colecistectomía laparoscópica y de la ERCP ha reducido la incidencia de alteraciones complicadas del árbol biliar y la necesidad de realizar coledocolitomías, así como de drenar por medio de un tubo en T los conductos biliares. La esfinterotomía endoscópica seguida de la salida espontánea o bien de la extracción de los cálculos representa el método de elección en el tratamiento de los pacientes con cálculos en la vía biliar principal, especialmente en los ancianos o en los de alto riesgo.

#### TRAUMATISMOS, ESTENOSIS Y HEMOBILIA

Las estenosis benignas de los conductos biliares extrahepáticos son consecuencia de traumatismos quirúrgicos en la mayoría de los casos y acontecen en una de cada 500 colecistectomías. Las estenosis pueden manifestarse como pérdida de bilis o formación de abscesos en el posoperatorio inmediato o como obstrucción biliar o colangitis hasta dos o más años después del traumatismo responsable. El diagnóstico se efectúa por medio de colangiografía endoscópica o percutánea. El cepillado endoscópico de las estenosis biliares es un método eficaz para establecer la naturaleza de la lesión y es más fiable que la citología biliar aislada. Cuando se obtiene una citología exfoliativa positiva, el diagnóstico de estenosis neoplásica queda confirmado. Este método cobra especial importancia en pacientes con colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC), que están predisuestos a padecer colangiocarcinomas. Normalmente, un cirujano experto logra corregir el trastorno por medio de una anastomosis entre el conducto y el intestino, aunque las tasas de mortalidad por complicaciones quirúrgicas, colangitis recurrente o cirrosis biliar secundaria son elevadas.

La hemobilia puede ser consecuencia de una lesión traumática o quirúrgica del hígado o de las vías biliares, de la rotura intraductal de un absceso hepático o de un aneurisma de la arteria hepática, de la hemorragia de un tumor biliar o hepático, o de complicaciones mecánicas de coledocolitiasis o de parasitosis hepatobiliarias. Procedimientos diagnósticos como biopsia

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Contraindicaciones	Complicaciones	Comentario
<b>Ecografía hepatobiliar</b> Rápida Gammagrafía simultánea de la vesícula biliar, el hígado, las vías biliares y el páncreas Identificación precisa de las vías biliares dilatadas No limitada por ictericia o embarazo Control para la biopsia con aguja fina	Gas intestinal Obesidad masiva Ascitis Bario Obstrucción parcial de las vías biliares Visualización deficiente de la porción distal del colédoco	Ninguna	Ninguna	Procedimiento inicial de elección para investigar posible obstrucción de las vías biliares
<b>Tomografía computadoraizada</b> Gammagrafía simultánea de vesícula biliar, hígado, vías biliares y páncreas Identificación precisa de conductos biliares dilatados y masas No limitada por ictericia, gas, obesidad, o ascitis Imágenes de gran resolución Control para la biopsia con aguja fina	Caquexia extrema Artefacto de movimiento fleo Obstrucción parcial de las vías biliares	Embarazo	Reacción al medio de contraste yodado, si se utiliza	Indicado para valorar tumaciones hepáticas o pancreáticas Procedimiento de elección en la investigación de posibles obstrucciones biliares si las limitaciones diagnósticas impiden la ecografía hepatobiliar
<b>Colangiopancreatografía con resonancia magnética</b> Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares Tiene una sensibilidad excelente para dilatación de las vías biliares, estenosis biliar y anomalías intraductales Permite identificar dilatación del conducto pancreático o estenosis, estenosis del conducto pancreático y páncreas divisum	No permite ofrecer intervención terapéutica Costo elevado	Claustrofobia Determinados metales (hierro)	Ninguna	
<b>Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica</b> Pancreatografía simultánea Mejor visualización de la porción distal de las vías biliares Citológia biliar o pancreática Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos Manometría biliar	Obstrucción gastroduodenal ¿Anastomosis bilioenterica en Y de Roux?	Embarazo ¿Pancreatitis aguda? ¿Enfermedades cardiopulmonares graves?	Pancreatitis Colangitis, sepsis Seudoquistes pancreáticos infectados Perforación (rara) Hipoxemia, aspiración	Colangiografía de elección en: Ninguna dilatación de conductos ¿Enfermedad pancreática, ampollosa o gastroduodenal? Cirugía biliar previa La esfinterotomía endoscópica es una posibilidad de tratamiento
<b>Colangiografía transhepática percutánea</b> De gran utilidad cuando las vías biliares están dilatadas Mejor visualización de la parte proximal de las vías biliares Citológia/cultivo biliar Drenaje transhepático percutáneo Ecografía endoscópica  Método más sensible para detectar cálculos en la ampolla de Vater	Conductos no dilatados o escleróticos	Embarazo Coagulopatía no corregible Ascitis masiva ¿Absceso hepático?	Hemorragia Hemobilia Peritonitis biliar Bacteriemia, sepsis	Indicada cuando está contraindicada o fracasa la ERCP

hepática o colangiografía percutánea transhepática o la inserción transhepática de un catéter de drenaje biliar, pueden producir también hemobilia. Los pacientes presentan a menudo, con la tríada clásica de cólico biliar, ictericia obstructiva y melena, o al menos sangre oculta en las heces. El diagnóstico se basa a veces en los signos colangiográficos de coágulos de sangre en el árbol biliar, pero puede ser necesario confirmarlo por medio de una angiografía selectiva. Aunque los casos leves de hemobilia pueden resolverse sin necesidad de cirugía, con frecuencia hay que proceder a la ligadura quirúrgica del vaso sanguíneo.

#### COMPRESIÓN EXTRÍNSECA DE LAS VÍAS BILIARES

En ocasiones se puede producir una obstrucción biliar parcial o completa como consecuencia de la compresión extrínseca de las vías biliares. La causa más frecuente de esta modalidad de ictericia obstructiva es el carcinoma de la cabeza del páncreas. También puede producirse obstrucción biliar como complicación de una pancreatitis aguda o crónica o debido a la afección de los ganglios linfáticos del hilio hepático por un linfoma o un carcinoma metastásico. Este último trastorno debe diferenciarse de la colestasis secundaria a la infiltración tumoral masiva del hígado.

#### PARASITOSIS HEPATOBILIARES

La infestación del árbol biliar por helmintos adultos o sus huevos puede producir una colangitis piógena crónica recurrente, con o sin abscesos hepáticos múltiples, cálculos biliares u obstrucción biliar. Esta alteración es relativamente rara, pero se observa en habitantes del sur de China y otras zonas del sudeste asiático. Los parásitos más habituales son tremátodos, como *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* u *Opisthorchis felineus* y *Fasciola hepatica*. El árbol biliar puede verse también afectado por la migración intraductal de individuos adultos de *Ascaris lumbricoides* desde el duodeno o por la rotura dentro de su luz de quistes hidatídicos hepáticos, producidos por variedades de *Echinococcus*. El diagnóstico se realiza por medio de colangiografía y por la presencia de los huevos característicos en el análisis de las heces. Cuando hay obstrucción, el tratamiento preferido es la laparotomía bajo cobertura antibiótica, con exploración de la vía biliar principal y un procedimiento de drenaje biliar.

#### COLANGITIS ESCLEROSANTE

La colangitis esclerosante primaria o idiopática es un trastorno caracterizado por un proceso progresivo de tipo inflamatorio, esclerosante y obliterante que

afecta los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos. La enfermedad ocurre hasta en 75% de los casos asociada a una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa. También puede asociarse, aunque raras veces, con síndromes de fibroesclerosis multifocal, como la fibrosis retroperitoneal, mediastínica o periureteral, la tiroiditis de Riedel o el seudotumor de la órbita.

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria suelen mostrar síntomas y signos de obstrucción biliar crónica o intermitente, ictericia, prurito, dolor en el hipocondrio derecho o colangitis aguda. En fases tardías pueden aparecer obstrucción biliar completa, cirrosis biliar secundaria, insuficiencia hepática o hipertensión portal con várices sangrantes. El diagnóstico suele realizarse al detectar estenosis multifocales, difusamente distribuidas, con segmentos intermedios de conductos normales o dilatados, lo que produce en la colangiografía un aspecto de rosario (fig. 305-2D). La técnica colangiográfica de elección si se sospecha este trastorno es probablemente la ERCR. Una vez establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante es necesario investigar la existencia de posibles enfermedades asociadas, en especial de enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

En un estudio reciente se describe la historia natural y la evolución de 305 pacientes de origen sueco con colangitis esclerosante primaria; 134 (44%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico y como parece lógico, tuvieron una tasa de supervivencia significativamente más alta. Los factores independientes predictivos de mal pronóstico fueron edad, concentración de bilirrubina sérica y presencia de cambios histológicos hepáticos. Se encontró un colangiocarcinoma en 24 pacientes (8%). La enfermedad inflamatoria intestinal estaba estrechamente asociada con la colangitis esclerosante primaria y su prevalencia en la población de este estudio fue de 81 por ciento.

La PSC de conductos finos se define por la presencia de colestasis crónica y una imagen histológica hepática compatible con PSC pero con datos normales en el colangiograma. La PSC de conductos finos se detecta en alrededor de 5% de los individuos con PSC y puede representar una etapa más temprana de PSC que conlleva un pronóstico significativamente mejor a largo plazo. Sin embargo, la enfermedad puede evolucionar hasta la forma clásica de PSC, hepatopatía terminal o ambas posibilidades y obligar más adelante a realizar trasplante de hígado.

En individuos con SIDA, por medio de colangiopancreatografía es posible demostrar cambios de muy diversa índole en las vías biliares, así como obstrucción de conductos pancreáticos y a veces pancreatitis (cap. 182). Además, las lesiones en las vías biliares en el SIDA incluyen infección y cambios colangiopancreatográficos semejantes a los de la colangitis esclerosante primaria (PSC). Algunos cambios son: 1) ataque difuso exclusivamente de los conductos biliares intrahepáticos; 2) afección de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos por igual; 3) estenosis de la ampolla de Vater; 4) estenosis de la porción intrapancreática del colédoco, y 5) afección del conducto de Wirsung o pancreático. Los microorganismos infecciosos que participan incluyen *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, *Microsporidia* e *Isospora*. Además, hasta en 10% de los enfermos se detecta

coleistitis acalculosa. La esfinterotomía por ERCP, aunque a veces conlleva algunos riesgos, permite aplacar notablemente el dolor en individuos con estenosis ampollar en el SIDA. La colangitis esclerosante secundaria puede constituir una complicación a largo plazo de coledocolitis, colangiocarcinoma, lesión operatoria o traumática de vías biliares o procesos inflamatorios contiguos.

## COLANGITIS ESCLEROSENTE

El tratamiento con colestiramina puede ayudar a controlar sintomáticamente el prurito y los antibióticos son útiles si el cuadro clínico se complica con colangitis. Los aportes de vitamina D y de calcio pueden ayudar a prevenir la pérdida de masa ósea que se observa con frecuencia en los pacientes con colestasis crónicas. No se ha demostrado eficacia con el tratamiento de glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina en la PSC. El UDCA en dosis altas (20 mg/kg) mejora las pruebas séricas de función hepática, pero no se ha demostrado su efecto en la supervivencia. En los casos con obstrucción biliar completa o avanzada (estenosis dominante) pueden estar indicadas la dilatación con balón, la colocación de endoprótesis o, raramente, la intervención quirúrgica. Sólo raras veces está indicada la cirugía. Los intentos de realizar una anastomosis biliointerística o de colocar una endoprótesis de tubo expansible (*stent*) pueden verse complicados por colangitis recurrentes y acelerar, de hecho, el proceso estenosante. El pronóstico es desfavorable, con supervivencia media de nueve a 12 años después de realizado el diagnóstico, sin importar el tratamiento empleado. Hay cuatro variables que predicen la supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (edad, concentración de bilirrubina sérica, estadio histológico y presencia de esplenomegalia) y que sirven de base para una puntuación que expresa el nivel de riesgo. La colangitis esclerosante primaria es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático.

## LECTURAS ADICIONALES

- APSTEIN MD, CAREY MC: Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. Eur J Clin Invest 26:343, 1996
- BROOME U et al: Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). J Hepatol 36:586, 2002
- LAMMERT F, SAUERBRUCH T: Mechanisms of disease: The genetic epidemiology of gallbladder stones. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2: 423, 2005
- PAUMPARTNER G: Nonsurgical management of gallstone disease, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed, M Feldman et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 1107-1115
- PORINCASA P et al: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006
- RANSOHOFF DF, GRACIE WA: Treatment of gallstones. Ann Intern Med 119:606, 1993
- ZACKS SL et al: A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. Ann J Gastroenterol 97:334, 2002

## SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PANCREAS

### 306 Estudio del paciente con enfermedad pancreática

Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

#### CONSIDERACIONES GENERALES

Las manifestaciones clínicas de la pancreatitis aguda, la pancreatitis crónica y la insuficiencia pancreática son variables. Así, los pacientes pueden presentar hipertrigliceridemia, malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>, hipercalcemia, hipocalciemia, hiperglucemias, ascitis, derrames pleurales y dolor abdominal crónico con valores normales de amilasa en sangre. En realidad, si sólo se considera la pancreatitis como posible diagnóstico en presencia de los síntomas clásicos (dolor epigástrico constante e intenso que se extiende hacia la

espalda y aumento de la amilasa sérica), sólo se diagnosticará correctamente una minoría de casos.

Como se señala en el capítulo 307, no sólo las manifestaciones clínicas de la pancreatitis, sino también sus causas, son muy variadas. Aunque se reconoce que la pancreatitis a menudo es secundaria al abuso de alcohol y a enfermedades de las vías biliares, también puede ser causada por fármacos, traumatismos e infecciones víricas y puede asociarse a trastornos metabólicos y del tejido conjuntivo. Además, en casi 30% de los pacientes con pancreatitis aguda y en 25 a 40% de los enfermos con pancreatitis crónica no se determina la causa.

Aunque hay datos suficientes acerca de la frecuencia de la pancreatitis aguda (alrededor de 5 000 casos nuevos al año en Estados Unidos, con tasa de mortalidad aproximada de 10%), el número de pacientes que padecen pancreatitis recidivante aguda o crónica es muy impreciso. Estas estadísticas no han cambiado en los últimos 25 años. Sólo disponemos de un estudio prospec-

tivo sobre la incidencia de la pancreatitis crónica; éste mostró una incidencia de 8.2 casos nuevos por 100 000 habitantes al año y una prevalencia de 26.4 casos por 100 000. Es probable que estas cifras infravaloren considerablemente la incidencia y la prevalencia verdaderas ya que se ignoró en gran medida la pancreatitis no inducida por alcohol. En necropsias, la prevalencia de la pancreatitis crónica oscila entre 0.04 y 5%. La relativa inaccesibilidad del páncreas a la exploración directa y la falta de especificidad del dolor abdominal asociado a la pancreatitis dificultan el diagnóstico de esta enfermedad, que suele depender del aumento de los valores sanguíneos de amilasa. Muchos pacientes con pancreatitis crónica no presentan este aumento. Algunos presentan signos y síntomas de insuficiencia pancreática exocrina, lo que permite demostrar de manera objetiva una pancreatopatía. Sin embargo, existe una gran reserva funcional exocrina pancreática. Debe afectarse más de 90% del páncreas para que se manifieste la maldigestión de grasas y proteínas. Incluso la prueba de estimulación con secretina, que es el método más sensible para valorar la función pancreática exocrina, probablemente sólo sea anormal cuando se ha perdido más de 60% de la función. Es mucho más probable que las pruebas indirectas incruentas de función exocrina pancreática (bentriomida, tripsinógeno sérico) sean anormales en pacientes con enfermedad pancreática manifiesta, esto es, calcificación pancreática, esteatorrea o diabetes mellitus, que en pacientes con enfermedad oculta. Por tanto, se desconoce la cifra de pacientes con disfunción exocrina subclínica (es decir, con una pérdida de función inferior a 90%).

#### PRUEBAS DE UTILIDAD PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PANCREÁTICA

Diversas pruebas han resultado útiles al evaluar la función pancreática exocrina. En el cuadro 306-1 y la figura 306-1 se presentan ejemplos de pruebas específicas y de su utilidad en el diagnóstico de las pancreatitis aguda y crónica. En la mayor parte de las instituciones, las pruebas de función pancreática se realizan si el diagnóstico de enfermedad pancreática sigue siendo una posibilidad después de que las pruebas incruentas [ecografía, tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*)] y las pruebas cruentas [colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP*), ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasonography, EUS*)] son normales o no concluyentes. A este respecto, las pruebas que emplean la estimulación *directa* del páncreas son las más sensibles.

**Enzimas pancreáticas en líquidos corporales.** La concentración sérica de amilasa se usa ampliamente como prueba de detección sistemática para la pancreatitis aguda en el paciente que presenta dolor abdominal agudo o dolor de espalda. Los valores tres veces mayores que el límite superior de lo normal prácticamente confirman el diagnóstico si se descarta perforación o infarto intestinal. En caso de no encontrarse datos objetivos de pancreatitis por medio de ecografía abdominal, tomografía computadorizada, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o ecografía endoscópica, las elevaciones leves a moderadas de la amilasa o de la lipasa o de ambas enzimas a la vez, son problemáticas para establecer un diagnóstico de pancreatitis. En la pancreatitis aguda, la amilasa sérica suele aumentar en las primeras 24 h del proceso y permanece elevada durante uno a tres días. Las cifras retornan a la normalidad en tres a cinco días, salvo en el caso de que exista necrosis pancreática extensa, obstrucción incompleta de los conductos o formación de un seudoquiste. Alrededor de 85% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan un aumento de la amilasa sérica. No obstante, puede haber valores normales si: 1) se retrasa (de dos a cinco días) la obtención de muestras de sangre; 2) el trastorno subyacente es una pancreatitis crónica en vez de una pancreatitis aguda, y 3) hay hipertrigliceridemia. Se ha observado que los pacientes con hipertrigliceridemia y pancreatitis comprobada presentan valores falsamente bajos de amilasa y de actividad de lipasa.

La amilasa sérica suele aumentar en otros procesos (cuadro 306-2), en parte porque la enzima se encuentra en muchos órganos además del páncreas (glándulas salivales, hígado, intestino delgado, riñón, trompa de Falopio) y en parte porque puede ser producida por diversos tumores (carcinoma de pulmón, esófago, mama y ovario). A este respecto, resulta útil recurrir a un análisis del tripsinógeno sérico (realizado por varios laboratorios comerciales). Dado que esta enzima es secretada específicamente por el páncreas, un valor de tripsinógeno sérico normal en un paciente con elevación mínima de la amilasa sérica prácticamente excluye la pancreatitis aguda. Las cuantificaciones de la amilasa urinaria, incluida la tasa de depuración de amilasa-creatinina, no superan en sensibilidad ni en especificidad la determinación

de los valores sanguíneos de amilasa. Las determinaciones de isoamilasa no permiten distinguir con exactitud la elevación de las concentraciones sanguíneas de amilasa debida a pancreatitis efectiva, de la elevación de las concentraciones sanguíneas de amilasa consecutiva a un origen no pancreático, sobre todo cuando la concentración sanguínea de amilasa sólo está ligeramente elevada.

La elevación de la amilasa en el líquido de ascitis ocurre en la pancreatitis aguda y en: 1) la ascitis pancreatogénica producida por rotura del conducto pancreático principal o un seudoquiste con escape del contenido y 2) otros trastornos abdominales que simulan pancreatitis (p. ej., obstrucción intestinal, infarto intestinal y úlcera péptica perforada). Se produce un aumento de la amilasa en el líquido pleural en casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, carcinoma de pulmón y perforación esofágica.

La lipasa puede ser ahora la enzima más indicada para establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda. Los avances en los sustratos y la tecnología ofrecen al médico mejores opciones, en especial cuando se recurre a un análisis turbidometrónico. Los nuevos análisis de lipasa utilizan colipasa como cofactor y están totalmente automatizados.

El análisis de tripsinógeno (o de inmunorreactividad de tipo tripsina) presenta una ventaja teórica sobre los análisis de amilasa y lipasa por el hecho de que el páncreas es el único órgano que contiene esta enzima. Esta prueba parece ser útil en el diagnóstico tanto de la pancreatitis aguda como de la crónica. La sensibilidad y la especificidad son comparables a las determinaciones de amilasa y lipasa. Dado que el tripsinógeno también se excreta por el riñón, se encuentran cifras elevadas en la insuficiencia renal, al igual que sucede con la amilasa y la lipasa séricas. Ninguna prueba sanguínea aislada es fiable para el diagnóstico de pancreatitis aguda en los pacientes con insuficiencia renal. Determinar si un paciente con insuficiencia renal y dolor abdominal tiene pancreatitis continúa siendo un problema clínico difícil. Un estudio reciente comprobó que en pacientes con disfunción renal, la concentración sérica de amilasa se elevaba sólo cuando la depuración de creatinina era inferior a 0.8 ml/s (<50 ml/min). En tales pacientes, la concentración sérica de amilasa era invariablemente menor de 8.3 pkat/L (<500 UI/L) en ausencia de pruebas objetivas de pancreatitis aguda. En ese estudio, las concentraciones séricas de lipasa y tripsina discurren paralelas a los valores de amilasa sérica.

Un estudio reciente evaluó la sensibilidad y la especificidad de cinco análisis utilizados para diagnosticar pancreatitis aguda: dos análisis de amilasa, uno de lipasa, uno de inmunorreactividad de tipo tripsina (*trypsin-like immunoreactivity, TLI*) y uno de isoamilasa pancreática. Los datos obtenidos: 1) demuestran que si se utiliza el mejor valor discriminatorio, todos estos análisis tienen especificidades similares y 2) sugieren que la amilasa sérica total es un indicador de pancreatitis aguda tan adecuado como los demás. Sin embargo, muchos de estos estudios presentan el problema de que la identificación y el diagnóstico de la pancreatitis aguda se basan en detectar un aumento de la amilasa sérica. La duda reside en si es posible demostrar que el resultado de cualquier prueba diagnóstica es superior al valor de amilasa sérica total cuando se requiere que exista hiperamilasemia para el diagnóstico. En otros estudios, cuando se ha necesitado una confirmación "objetiva" del diagnóstico clínico de pancreatitis (con ecografía, CT, laparotomía), la sensibilidad de la amilasa sérica ha tenido un reducido valor de 68%. Teniendo en cuenta estas limitaciones, las pruebas de detección que se recomiendan en la pancreatitis aguda son la *amilasa sérica total* y la *lipasa sérica*. Los valores de amilasa mayores del triple de lo normal son sumamente específicos.

**Estudios relacionados con la estructura del páncreas • PRUEBAS RADIOGRÁFICAS.** Las radiografías simples de abdomen proporcionan información útil en los pacientes con pancreatitis aguda. Las alteraciones más frecuentes son: 1) fleo localizado que suele afectar el yeyuno ("asa centinela"); 2) fleo generalizado con niveles hidroáreos; 3) "signo del colon interrumpido", que se debe a la distensión aislada del colon transverso; 4) distensión duodenal con niveles hidroáreos, y 5) una tumoración que con frecuencia es un seudoquiste. En la pancreatitis crónica, un signo radiográfico importante es la calcificación pancreática, que de manera característica se localiza adyacente o superpuesta a la segunda vértebra lumbar (fig. 307-3A).

Las *radiografías de la porción superior del tubo digestivo* pueden revelar el desplazamiento del estómago por la tumoración retroperitoneal (fig. 307-2A) o el ensanchamiento y borramiento del marco duodenal, que también sugiere la presencia de una tumoración pancreática de carácter inflamatorio, quístico o neoplásico. Sin embargo, se ha visto desplazada en gran medida por la ecografía.

Método	Principio	Comentario
<b>Enzimas pancreáticas en líquidos corporales</b>		
Amilasa		
1. Suero	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de enzimas pancreáticas	Método sencillo; puede generar 20-40% de resultados negativos y positivos falsos; fiable si los resultados de la prueba son tres veces mayores que el límite superior de lo normal
2. Orina	En la pancreatitis aguda aumenta la eliminación de amilasa por riñones	Puede ser anormal incluso si los valores séricos son normales; genera resultados negativos y positivos falsos
3. Líquido ascítico	La lesión de la glándula o del conducto de Wirsung hace que aumente la concentración de amilasa	Permite definir el diagnóstico de pancreatitis; en caso de obstrucción intestinal surgen resultados positivos falsos
4. Líquido pleural	En la pancreatitis hay derrame pleural exudativo	Resultados positivos falsos con el carcinoma de pulmón y la perforación esofágica
5. Isoenzimas	El valor de isoamilasas P aumenta desde el páncreas; las isoamilasas S provienen de otras fuentes	Resultados más específicos que la amilasa sérica total para el diagnóstico de pancreatitis aguda; útil para identificar causas extrapancreáticas de hiperamilasemia
Lipasa sérica	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima	Los nuevos métodos han simplificado enormemente la cuantificación; es positiva en 70-85% de los casos
Tripsinógeno sérico	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima	Incremento en la pancreatitis aguda; decremento en la pancreatitis crónica con esteatorrea; datos normales en pancreatitis crónica sin esteatorrea y en la esteatorrea con función pancreática normal
<b>Estudios anatomo-histológicos del páncreas</b>		
Métodos radiográficos y con radionuclides		
1. Radiografías simples de abdomen	Anormal en pancreatitis aguda y crónica	Método sencillo; resultados normales en más de 50% de los casos de pancreatitis aguda y crónica
2. Serie gastroduodenal	Enrasamiento anormal de los pliegues duodenales; el desplazamiento del estómago o el ensanchamiento de la curvatura duodenal sugieren la presencia de una tumoración en el páncreas (inflamatoria, neoplásica o quística)	Método sencillo; frecuentemente normal; ha sido rebasado en gran medida por US y CT
3. Ecografía (US)	Puede aportar datos de edema, inflamación, calcificación, seudoquistes y tumoraciones patológicas	Método sencillo, no cruento; es factible hacer estudios seriados; útil en el diagnóstico de seudoquiste
4. Tomografía computadorizada	Permite la visualización detallada del páncreas y estructuras vecinas	Útil en el diagnóstico de calcificación pancreática, dilatación de los conductos del páncreas y tumores de la glándula; con él no se puede diferenciar entre las tumoraciones inflamatorias y las neoplásicas
5. Angiografía selectiva	Permite identificar neoplasias del páncreas: 1) al "rodear" el tumor las ramas del tronco celiaco o la mesentérica superior o 2) al "penetrar" el medio de contraste en el tumor; desplazamiento de vasos por el tumor	Su práctica está indicada: 1) en casos de sospecha de tumores de células insulares y 2) antes de la ablación pancreática o duodenal; muchos signos fiables indican la presencia de cáncer no extirpable del páncreas
6. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)	La canulación del conducto de Wirsung y el colédoco permite visualizar la porción ductal del sistema pancreático-biliar	Aporta datos diagnósticos en 60-85% de los casos; es difícil a veces diferenciar entre la pancreatitis crónica y el carcinoma de páncreas
7. Ecografía endoscópica (EUS)	El transductor de alta frecuencia utilizado en la EUS produce imágenes de muy alta resolución y señala los cambios en el conducto de Wirsung y el parénquima en mayor detalle	No se ha definido con precisión la utilidad exacta de la EUS en comparación con ERCP y CT; están en estudio su sensibilidad y especificidad
8. Colangiopancreatografía por resonancia magnética	La técnica tridimensional se ha utilizado para producir imágenes muy satisfactorias del conducto de Wirsung por una técnica no cruenta	Puede utilizarse para valorar enfermos que se considera presentan riesgos elevados para la práctica de ERCP, como los ancianos; puede sustituir a esta última técnica como método diagnóstico, aunque se necesitan más estudios comparativos a gran escala
Toma de muestra de páncreas para biopsia, guiada por US o CT	Obtención de fragmentos de biopsia por vía percutánea con aguja fina y localización de lesiones por US	Es alto el índice de confirmación diagnóstica; con su práctica se evita la laparotomía; se necesita capacidad técnica especial
<b>Pruebas de función exocrina del páncreas</b>		
Estimulación directa del páncreas con análisis del contenido duodenal		
1. Prueba de secretina-pancreozimina (CCK)	La secretina hace que se genere un mayor volumen de jugo pancreático y $HCO_3^-$ ; la CCK hace que aumente la secreción de enzimas pancreáticas; la respuesta secretora del páncreas depende de la masa funcional de tejido pancreático	Método lo suficientemente sensible para detectar enfermedad oculta; incluye intubación duodenal y fluoroscopia; no hay una definición precisa de la respuesta enzimática normal. Hay superposición de datos con la pancreatitis crónica; gran capacidad de reserva secretora del páncreas
Medición de productos de digestión intraluminal		
1. Estudio microscópico de heces en busca de fibras de carne y grasas no digeridas	La ausencia de enzimas proteolíticas y lipolíticas vuelve deficiente la digestión de fibras de carnes y triglicéridos	Método sencillo y fiable; no posee la sensibilidad suficiente para detectar casos menos graves de insuficiencia pancreática
2. Estimación cuantitativa de grasas en las heces	La ausencia de enzimas lipolíticas torna deficiente la digestión de las grasas	Métodos de referencia y fiable para definir la intensidad de la malabsorción; no diferencia entre digestión y absorción deficientes
3. Nitrógeno en heces	La ausencia de enzimas proteolíticas torna incompleta la digestión de proteínas, con lo que aumenta el nitrógeno en las heces	No diferencia entre digestión y absorción deficientes; escasa sensibilidad
Medición de enzimas pancreáticas en heces		
1. Elastasa	Secreción pancreática de enzimas proteolíticas	Especificidad excelente; sensibilidad similar a la del tripsinógeno sérico
Métodos diversos		
1. Método de Schilling con doble marca	Se administran juntos factor intrínseco-[ $^{14}CO$ ] cobalamina y proteína R Hog-[ $^{14}CO$ ] cobalamina. Las proteasas son necesarias para desdoblar la proteína R, por lo cual la proporción de cobalamina marcada que se excreta en la orina constituye un índice de la disfunción exocrina	Método lento y costoso

#### Toma de muestra de páncreas para biopsia, guiada por US o CT

#### Pruebas de función exocrina del páncreas

##### Estimulación directa del páncreas con análisis del contenido duodenal

- Prueba de secretina-pancreozimina (CCK)
- La secretina hace que se genere un mayor volumen de jugo pancreático y  $HCO_3^-$ ; la CCK hace que aumente la secreción de enzimas pancreáticas; la respuesta secretora del páncreas depende de la masa funcional de tejido pancreático

##### Medición de productos de digestión intraluminal

- Estudio microscópico de heces en busca de fibras de carne y grasas no digeridas
  - Estimación cuantitativa de grasas en las heces
- La ausencia de enzimas proteolíticas y lipolíticas vuelve deficiente la digestión de fibras de carnes y triglicéridos

##### 3. Nitrógeno en heces

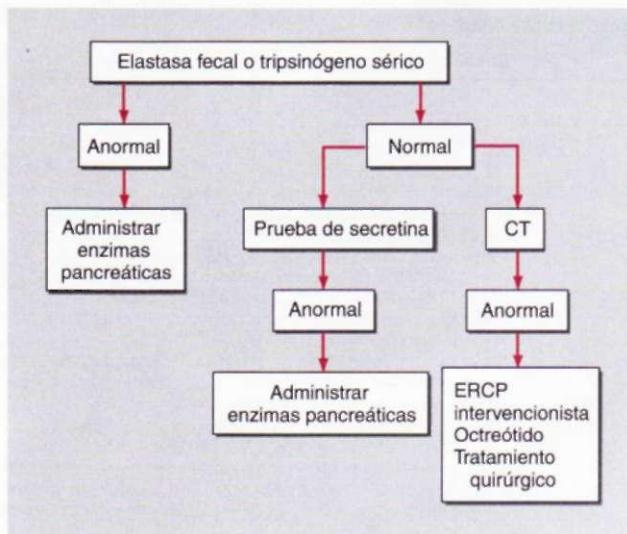
- La ausencia de enzimas lipolíticas torna deficiente la digestión de las grasas
- La ausencia de enzimas proteolíticas torna incompleta la digestión de proteínas, con lo que aumenta el nitrógeno en las heces

##### Medición de enzimas pancreáticas en heces

- Elastasa
- Secreción pancreática de enzimas proteolíticas

##### Métodos diversos

- Método de Schilling con doble marca
- Se administran juntos factor intrínseco-[ $^{14}CO$ ] cobalamina y proteína R Hog-[ $^{14}CO$ ] cobalamina. Las proteasas son necesarias para desdoblar la proteína R, por lo cual la proporción de cobalamina marcada que se excreta en la orina constituye un índice de la disfunción exocrina



**FIGURA 306-1.** El estudio del paciente con sospecha de pancreatitis crónica. La ecografía endoscópica y la colangiopancreatografía por medio de resonancia magnética son alternativas diagnósticas apropiadas. ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

La *ecografía* puede aportar información importante en casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, calcificación pancreática, seudoquiste y carcinoma de páncreas. Las imágenes ecográficas pueden indicar la presencia de edema, inflamación y calcificación (no tan evidente en las radiografías simples de abdomen), así como de seudoquistes, tumoraciones y cálculos biliares (figs. 307-2B y 307-3B). En la pancreatitis aguda existe un agrandamiento característico del páncreas. En el seudoquiste pancreático, el aspecto habitual es el de una acumulación de líquido redonda, lisa y que no produce eco. El carcinoma de páncreas distorsiona los puntos de referencia habituales y las tumoraciones mayores de 3 cm suelen detectarse como lesiones sólidas, localizadas y aneocicas. La ecografía suele ser el procedimiento inicial en la mayoría de los pacientes en quienes se sospecha enfermedad pancreática. No obstante, la obesidad,

el exceso de gas intestinal y la realización reciente de exploraciones con bario interfieren en las ecografías.

La CT es el mejor método de diagnóstico por imagen para la evaluación inicial de un posible trastorno pancreático crónico y de las complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. Es especialmente útil para detectar tumores pancreáticos, lesiones de contenido líquido como seudoquistes y abscesos y depósitos de calcio (figs. 307-3C y 307-4A). La mayoría de las lesiones se caracterizan por: 1) aumento de tamaño de la silueta pancreática; 2) distorsión del contorno pancreático, y 3) lesiones de contenido líquido con coeficientes de atenuación distintos de los del páncreas normal. Sin embargo, a veces es difícil distinguir las lesiones inflamatorias de las neoplásicas. Se pueden utilizar medios de contraste hidrosolubles para opacificar el estómago y el duodeno durante las CT, con lo cual se logra una mejor delimitación de los diversos órganos y posibles tumoraciones. Las CT dinámicas (con administración intravenosa rápida de material de contraste) son útiles para determinar el grado de necrosis pancreática y para predecir la morbilidad y la mortalidad. La CT espiral (helicoidal) proporciona imágenes de gran definición con mucha mayor rapidez y elimina en esencia el artefacto provocado por el movimiento del paciente (fig. 307-2D).

La *ecografía endoscópica* (EUS) proporciona imágenes de alta resolución del parénquima y el conducto pancreático por medio de un transductor fijo a un endoscopio que puede colocarse directamente encima de la superficie del páncreas a través del estómago o el duodeno. La EUS ha sustituido a la ERCP con fines diagnósticos en muchos centros. La EUS permite al médico obtener información del conducto de Wirsung y del parénquima pancreático y no se acompaña de complicaciones, a diferencia de la cifra de 5 a 20% de pancreatitis observada después de practicar ERCP. La EUS también es muy útil para detectar cálculos en el colédoco. Con ella es posible obtener fragmento de biopsia de tumoraciones pancreáticas y también realizar bloqueos de nervios. Aunque los criterios para valorar las alteraciones de la enfermedad pancreática grave en la EUS están establecidos, la sensibilidad y especificidad reales de esta técnica todavía no se han determinado. En la actualidad la pancreatitis crónica se diagnostica por medio de ecografía endoscópica si se encuentran tres o más criterios de los enumerados en el cuadro 306-3. Recientemente este concepto se ha puesto en tela de juicio ya que individuos normales y pacientes con dispepsia no ulcerosa pueden tener una ecografía endoscópica anormal con base en sólo tres anormalidades. Muchos expertos en ecografía endoscópica en la actualidad establecen como obligatorias cinco o más anormalidades para poder diagnosticar pancreatitis crónica. Estudios recientes en los que se compara la ecografía endoscópica con la prueba de secretina en enfermos con dolor abdominal inexplicable en quienes se sospecha pancreatitis crónica, muestran una sensibilidad y una especificidad significativamente mayores para la prueba con secretina que para la ecografía endoscópica en la detección de los cambios iniciales de la pancreatitis crónica. Aún no se ha definido la utilidad exacta de la ecografía endoscópica en comparación con la tomografía computadorizada, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o las pruebas de funcionamiento pancreático.

La *colangiopancreatografía por resonancia magnética* (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) está siendo utilizada para visualizar los conductos biliar y pancreático. Se están empleando técnicas de interrupción de la respiración y de eco de espín turbo en tres dimensiones para producir excelentes imágenes. El conducto pancreático principal y el colédoco se visualizan bien, pero queda pendiente el aspecto de si puede detectar consistentemente alteraciones en los conductos secundarios. La MRCP puede ser especialmente útil para evaluar el conducto pancreático en pacientes de alto riesgo, como los ancianos, dado que es una técnica no cruenta.

Tanto la EUS como la MRCP pueden reemplazar a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en algunos pacientes. A medida que estas técnicas se vayan refinando, bien pueden convertirse a futuro en las pruebas diagnósticas de elección para valorar el conducto pancreático. Sin embargo, la ERCP todavía es necesaria para llevar a cabo el tratamiento de las lesiones de las vías biliares y el conducto pancreático.

#### CUADRO 306-2 CAUSAS DE HIPERAMILASEMIA E HIPERAMILASURIA

##### Enfermedades pancreáticas

- I. Pancreatitis
  - A. Aguda
  - B. Crónica: obstrucción ductal
  - C. Complicaciones de la pancreatitis
    - 1. Seudoquiste pancreático
    - 2. Ascitis pancreatógena
    - 3. Absceso pancreático
    - 4. Necrosis pancreática

##### Trastornos no pancreáticos

- I. Insuficiencia renal
- II. Lesiones de las glándulas salivales
  - A. Parotiditis
  - B. Cálculo
  - C. Sialadenitis por radiación
  - D. Cirugía maxilofacial
- III. Hipermilasemia "tumoral"
  - A. Carcinoma de pulmón
  - B. Carcinoma de esófago
  - C. Carcinoma de mama o de ovario

##### Otros trastornos abdominales

- I. Enfermedad de vías biliares: colecistitis, coledocolitis
- I. Enfermedad intraabdominal
  - A. Úlcera péptica perforada o penetrante
  - B. Obstrucción o infarto intestinales
  - C. Rotura de embarazo ectópico
  - D. Peritonitis
  - E. Aneurisma aórtico
  - F. Hepatopatía crónica
  - G. Hiperamilasemia posoperatoria

##### Traumatismo pancreático Carcinoma pancreático

- IV. Macroamilasemia
  - V. Quemaduras
  - VI. Cetoacidosis diabética
  - VII. Embarazo
  - VIII. Trasplante renal
  - IX. Traumatismo cerebral
  - X. Drogas: morfina

#### CUADRO 306-3 CRITERIOS ECOSONORÁGICOS ENDOSCÓPICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PANCREATITIS CRÓNICA

Ductal	Parenquimatosa
Cálculos	Filamentos ecogénos
Paredes ductales ecogénas	Focos ecogénos
Paredes ductales irregulares	Calcificaciones
Estenosis	Contorno globular
Ramas laterales visibles	Quiste
Dilatación de conductillos	

El cateterismo selectivo las arterias celiaca y la mesentérica superior, combinado con el cateterismo supraselectivo de otros vasos, como las arterias hepática, esplénica y gastroduodenal, permite visualizar el páncreas y detectar neoplasias y seudoquistes pancreáticos. Las neoplasias del páncreas se identifican como una tumoración que rodea los vasos sanguíneos (fig. 307-1D). Los tumores pancreáticos productores de hormonas tienen una tendencia particular a presentar un aumento de la vascularización y la tinción tumoral. En muchos pacientes con carcinoma pancreático se observan alteraciones angiográficas, infrecuentes en los enfermos sin pancreatopatía. La angiografía complementa a la ecografía y a la ERCP en los casos de posible lesión pancreática y se puede llevar a cabo cuando la ERCP fracasa o no establece el diagnóstico.

La ERCP suele aportar información útil sobre el estado de los conductos pancreáticos y, por tanto, sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pancreáticas (figs. 307-1C, 307-3D y 307-4B). El carcinoma de páncreas se caracteriza por estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco; ambos suelen presentar alteraciones. En la pancreatitis crónica, las alteraciones de la ERCP son: 1) estrechamiento de la luz; 2) irregularidades en los conductos con estenosis, dilatación, saculación y ectasia, y 3) obstrucción del conducto pancreático por depósitos de calcio. La presencia de estenosis e irregularidad de los conductos puede dificultar la diferenciación entre pancreatitis crónica y carcinoma. Es importante tener en cuenta que los cambios de la ERCP interpretados como indicativos de pancreatitis crónica pueden deberse en realidad a los efectos del envejecimiento sobre el conducto pancreático o al hecho de que el procedimiento se llevó a cabo pasadas varias semanas de un episodio de pancreatitis aguda. Aunque el envejecimiento puede causar alteraciones ductales llamativas, no modifica los resultados de las pruebas de función pancreática (es decir, la prueba de la secretina). En 25 a 75% de los pacientes se ha visto elevación de las concentraciones séricas y/o urinarias de amilasa después de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y pancreatitis clínica en 5 a 20% de los enfermos. No se puede prevenir con medicamentos la pancreatitis provocada por la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pese a que se han sugerido y evaluado muchos fármacos. La mejor forma de prevenir la pancreatitis provocada por la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es no llevar a cabo este procedimiento para fines diagnósticos en pacientes con alto riesgo, los cuales incluyen mujeres con pancreatitis aguda recidivante en quienes no hay datos de obstrucción biliar y pacientes con dolor abdominal inexplicable pero sin otras anomalías. Si no se encuentra una lesión en los conductos biliares o pancreáticos en un paciente con episodios repetidos de pancreatitis aguda, pueden estar indicados los estudios manometréticos del esfínter de Oddi. Sin embargo, estos estudios aumentan el riesgo de pancreatitis aguda pos-ERCP/manometría. Este tipo de pancreatitis es más frecuente en los pacientes con el conducto pancreático no dilatado.

**BIOPSIA PANCREÁTICA CON GUÍA RADIGRÁFICA.** La biopsia por aspiración percutánea de una tumoración pancreática suele distinguir un proceso inflamatorio de una neoplasia pancreática.

## PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Las pruebas de función pancreática (cuadro 306-1) se pueden dividir en las siguientes categorías:

1. *Estimulación directa del páncreas con la administración intravenosa de secretina o secretina más colecistocinina (cholecystokinín, CCK), recolectando y midiendo el contenido duodenal.*
2. *Estudio de los productos intraluminales de la digestión, como las fibras musculares sin digerir, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal.*
3. *Medición de enzimas pancreáticas en las heces, como la elastasa.*

La prueba de la secretina, utilizada para detectar enfermedades pancreáticas difusas, se basa en el principio fisiológico de que la respuesta secretoría pancreática es directamente proporcional a la masa funcional de tejido pancreático. En la determinación ordinaria se administra secretina por vía intravenosa en dosis de 0.2 pg/kg tanto sintética o porcina, bien en bolo, bien en inyección continua. Los valores normales de la prueba ordinaria son: 1) volumen producido >2 ml/kg/h; 2) concentración de bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) >80 mmol/L, y 3) bicarbonato producido >10 mmol/L en 1 h. La medición más reproducible con el mayor nivel de discriminación entre sujetos normales y pacientes con pancreatitis crónica parece ser la concentración máxima de bicarbonato.

Puede haber disociación entre los resultados de la prueba de la secretina y otras pruebas de función absortiva. Por ejemplo, los pacientes con pancreatitis crónica suelen tener una producción anormalmente baja de  $HCO_3^-$  después de la secretina, pero conservan normal la excreción de grasa fecal. Por tanto, la prueba de la secretina mide la capacidad secretoria del epitelio de los conductos, mientras que la excreción de grasa fecal refleja indirectamente la actividad lipolítica intraluminal. La esteatorrea no aparece sino hasta que las concentraciones intraluminales de lipasa disminuyen considerablemente, lo que subraya el hecho de que sólo son necesarias pequeñas cantidades de enzimas para las actividades digestivas intraluminales. Una prueba de secretina anormal sólo indica que existe una lesión pancreática crónica; no siempre logrará distinguir entre pancreatitis crónica y carcinoma de páncreas.

La concentración sérica de tripsinógeno, que se determina por radioinmunoanálisis, también tiene gran especificidad, pero poca sensibilidad. Consiste en una prueba sanguínea simple que puede detectar una lesión grave del páncreas exocrino. Los valores normales están entre 28 y 58 ng/ml y cualquier valor por debajo de 20 ng/ml refleja esteatorrea pancreática.

La medición de los productos intraluminales de la digestión, es decir, las fibras musculares no digeridas, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal, se estudia en el capítulo 288. La cantidad de elastasa en heces refleja la producción pancreática de esta enzima proteolítica. En pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística se ha descrito decremento de la actividad de la elastasa en las heces. En los capítulos 288 y 307 también se describen las pruebas útiles en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina y en el diagnóstico diferencial de la malabsorción.

grasos de cadena larga, algunos aminoácidos esenciales (triptófano, fenilalanina, valina, metionina) y el propio ácido estomacal. La CCK desencadena en el páncreas una secreción en que abundan las enzimas. El sistema nervioso parasimpático (a través del nervio vago) ejerce un control significativo sobre la secreción pancreática. La secreción provocada por la secretina y la CCK depende de funciones permisivas de vías vagales aferentes y eferentes. Esto es en especial cierto en el caso de la secreción enzimática, mientras que la secreción de agua y bicarbonato depende en gran medida de los efectos hormonales de la secretina y la CCK. Además, el estímulo vagal libera péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), un agonista de la secretina. Las sales biliares también estimulan la secreción pancreática, integrando de esta forma las funciones de las vías biliares, el páncreas y el intestino delgado.

La secreción exocrina del páncreas recibe la influencia de neuropéptidos inhibidores como somatostatina, polipéptido pancreático, péptido YY, neuropéptido Y, encefalina, pancreastatina, péptidos vinculados con el gen de calcitonina, glucagon y galanina. El polipéptido pancreático y el péptido YY pueden actuar fundamentalmente en nervios fuera del páncreas, pero la somatostatina actúa en múltiples sitios. Un neurotransmisor importante es el óxido nítrico. No se ha definido con exactitud el mecanismo de acción de estos diversos factores.

## 307 Pancreatitis aguda y crónica

Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes

### ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

#### CONSIDERACIONES GENERALES

El páncreas secreta de 1 500 a 3 000 ml de líquido isoosmótico alcalino (pH >8) al día, que contiene cerca de 20 enzimas y cimógenos. Las secreciones pancreáticas proporcionan las enzimas necesarias para la mayor parte de la actividad digestiva del aparato digestivo y aportan un pH óptimo para la función de estas enzimas.

#### REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

La función exocrina del páncreas recibe influencias de los sistemas hormonal y nervioso en íntima interacción. El *ácido estomacal* es el estímulo para la liberación de secretina, que a su vez estimula la secreción pancreática que posee mucha agua y electrolitos. La liberación de colecistocinina (*cholecystokinín*, CCK) del duodeno y el yeyuno es activada en gran medida por ácidos

## SECRECIÓN DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

El bicarbonato es el ion de importancia fisiológica capital en la secreción pancreática. Las células de los conductos lo secretan, proveniente predominantemente del plasma (93%) y no del metabolismo intracelular (7%). Este ion penetra a través del cotransportador de bicarbonato de sodio, gracias a la despolarización causada por la salida de cloruro a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR). La secretina y el VIP, que incrementan el **monofosfato** de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) del cílico intracelular, actúan en las células de los conductos abriendo el regulador de CFTR y activando la secreción. La colecistocinina, que actúa como neuromodulador, potencia en gran medida los efectos estimulantes de la secretina. La acetilcolina también interviene de manera importante en la secreción de las células de los conductos. El bicarbonato ayuda a neutralizar el ácido estomacal y crear así el pH apropiado para que actúen las enzimas pancreáticas.

## SECRECIÓN ENZIMÁTICA

La célula acinar es una estructura dividida en compartimientos precisos y se ocupa de secretar las enzimas pancreáticas. Las proteínas sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso son preparadas en el aparato de Golgi para ser "destinadas" al sitio adecuado, dentro de los granulos de cimógeno, los lisosomas u otros compartimientos celulares. El páncreas secreta enzimas amilolíticas, lipolíticas y proteolíticas. Las primeras (*amilolíticas*), como la amilasa, hidrolizan los almidones en oligosacáridos y el disacárido maltosa. Las segundas (*lipolíticas*) comprenden lipasa, fosfolipasa A y esterasa de colesterol. Las sales biliares inhiben la lipasa aislada; sin embargo, la colipasa, que es otro constituyente de la secreción pancreática, se fija a la lipasa e impide su inhibición. Las sales biliares activan la fosfolipasa A y la esterasa de colesterol. Las tercera (*proteolíticas*) incluyen endopeptidasas (tripsina, quimotripsina), que actúan en los enlaces peptídicos internos de las proteínas y los polipeptídos; las exopeptidasas (carboxipeptidasas, aminopeptidasas), que actúan en los extremos carboxilo y amino terminales libres de los péptidos, respectivamente, y la elastasa. Las enzimas proteolíticas son secretadas en la forma de precursores inactivos (cimógenos). También hay secreción de ribonucleasas (desoxirribonucleasas, ribonucleasa). La *enterocinasa*, enzima que está en la mucosa del duodeno, rompe el enlace lisina-isoleucina del tripsinógeno para formar tripsina; esta última, a su vez, activa los otros cimógenos proteolíticos en un fenómeno en cascada. Todas las enzimas pancreáticas poseen pH óptimos dentro de los límites de alcalinidad. El sistema nervioso inicia la secreción de las enzimas pancreáticas. La estimulación neurológica es colinérgica e incluye la inervación extrínseca por parte del neumogástrico y la subsecuente en que actúan nervios colinérgicos intrapancreáticos. Los neurotransmisores estimulantes son la acetilcolina y los péptidos liberadores de gastrina. Estos neurotransmisores activan los sistemas del segundo mensajero que dependen de calcio y así se liberan los granulos de cimógeno. El VIP está presente en los nervios intrapancreáticos y potencia el efecto de la acetilcolina. A diferencia de lo observado en otras especies, no hay receptores de CCK en las células acinares del ser humano. La colecistocinina en concentraciones fisiológicas estimula la secreción pancreática al actuar en nervios neumogástricos a nivel central e intrapancreáticos.

## AUTOPROTECCIÓN DEL PÁNCREAS

La autodigestión del páncreas se evita por la envoltura de precursores de proteasas y por la síntesis de inhibidores de proteasa, es decir, inhibidor de tripsina secretaria pancreática (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*, PSTI) e inhibidor de proteasa de serina, tipo 1 de Kasal (*serine protease inhibitor, Kasal type I*, SPINK1). Estos inhibidores de proteasa se encuentran en la célula acinar, en las secreciones pancreáticas y en las fracciones de globulina **CII** y a, del plasma. Además, las bajas concentraciones de calcio en el páncreas disminuyen la actividad de tripsina. La pérdida de cualesquiera de estos mecanismos protectores conduce a la activación de cimógeno, autodigestión y pancreatitis aguda.

## RELACIONES EXOCRINAS-ENDOCRINAS

La presencia de la insulina parece ser necesaria localmente para que la secretina y la CCK promuevan la secreción exocrina; de este modo, ejerce una función permisiva para estas dos hormonas.

## EJE ENTEROPANCREÁTICO E INHIBICIÓN POR REALIMENTACIÓN

La secreción enzimática del páncreas es controlada, al menos en parte, por un mecanismo de realimentación (retroalimentación) negativa inducido por la presencia de proteasas de serina activas en el duodeno, como queda ilustrado por el hecho de que la perfusión de fenilalanina en la luz duodenal produce

un aumento inmediato de los valores de CCK en plasma, así como una secreción mayor de quimotripsina. Sin embargo, la perfusión simultánea con tripsina amortigua ambas respuestas. En cambio, la perfusión de inhibidores de proteasa en la luz duodenal incluso induce hipersecreción enzimática. Las pruebas de que se dispone actualmente apoyan el concepto de que el duodeno contiene un péptido denominado *factor liberador de CCK* (*CCK-releasing factor*, CCK-RF) que está implicado en la estimulación de la liberación de CCK. Al parecer las proteasas de serina inhiben la secreción pancreática al actuar en el péptido liberador de CCK en la luz del intestino delgado. Por todo lo expuesto, el resultado integrativo de la secreción de bicarbonato y de enzimas depende de un fenómeno de realimentación en lo que toca a este ion y las enzimas del páncreas. La acidificación del duodeno libera secretina, que estimula vías vagovagales y nerviosas de otro tipo para activar las células de los conductos pancreáticos, que secretan bicarbonato. Este ion a su vez neutraliza el ácido duodenal, con lo que se completa el ciclo de realimentación. Las proteínas duodenales hacen que disminuyan las proteasas libres y con ello aumenta el valor de CCK-RF libre. Después, este factor es liberado en la sangre en concentraciones fisiológicas y actúa predominantemente a través de las vías nerviosas (vagovagales). Todo lo anterior permite la secreción de enzimas pancreáticas regulada por acetilcolina. La secreción de proteasas pancreáticas continúa hasta que son digeridas las proteínas en el interior del duodeno y el factor liberador de CCK. En ese punto, aumenta de nuevo la concentración de proteasas duodenales libres y se completa esta fase en el proceso de realimentación.

## PANCREATITIS AGUDA

### CONSIDERACIONES GENERALES

La enfermedad inflamatoria del páncreas puede clasificarse como 1) pancreatitis aguda y 2) pancreatitis crónica. El espectro anatomo patológico de la pancreatitis aguda varía desde la *pancreatitis intersticial*, que suele ser un trastorno leve y de evolución limitada, hasta la *pancreatitis necrosante*, en la cual el grado de necrosis del páncreas guarda relación con la gravedad del ataque y con sus manifestaciones generales.

La incidencia de la pancreatitis varía según los países y depende de la causa, por ejemplo consumo de alcohol, cálculos biliares, factores metabólicos y fármacos (cuadro 307-1). La incidencia calculada en Inglaterra es de 5.4 por 100 000 personas al año; en Estados Unidos es de 79.8 por 100 000 sujetos al año y como consecuencia cada año surgen >200 000 casos nuevos de pancreatitis aguda.

### ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La pancreatitis aguda tiene innumerables causas (cuadro 307-1), pero no se han identificado los mecanismos por los cuales estas situaciones anormales desencadenan la inflamación del páncreas. Los cálculos vesiculares siguen siendo la causa principal de pancreatitis aguda en muchas series (30 a 60%). El alcohol constituye la segunda causa y origina de 15 a 30% de los casos de pancreatitis en Estados Unidos. La incidencia de pancreatitis en alcohólicos es sorprendentemente baja (5/100 000), lo cual denota que además del volumen del alcohol ingerido, otros factores desconocidos afectan la susceptibilidad de la persona a sufrir lesión del páncreas. No se conoce a fondo el mecanismo de la lesión. La hipertrigliceridemia es la causa de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos; los valores de triglicéridos séricos por lo común son mayores de 11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml). Muchos de los sujetos con hipertrigliceridemia, cuando se les explora en mayor detalle, muestran signos de una perturbación básica en el metabolismo de lípidos, quizás sin relación con la pancreatitis. Los individuos con diabetes mellitus o que reciben algunos fármacos en particular también pueden presentar hipertriglyceridemia. La pancreatitis aguda se observa en 5 a 20% de las personas que han sido sometidas a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). Se sabe que 2 a 5% de los casos de pancreatitis aguda son causados por fármacos; el mecanismo causal puede ser una reacción de hipersensibilidad o la generación de un metabolito tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los dos mecanismos interviene (cuadro 307-1).

La autodigestión es una teoría sobre la patogenia, según la cual ocurre pancreatitis cuando las enzimas proteolíticas (como tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa A) son activadas en el páncreas y no en el interior del intestino. Se piensa que las proenzimas mencionadas son activadas por diversos factores (como endotoxinas, exotoxinas, infecciones víricas, isquemia, anoxia y traumatismo directo). Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como elastasa y fosfolipasa.

**CUADRO 307-1 CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA****Causas comunes**

- Litiasis vesicular (incluida la microlitiasis)
- Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
- Hipertrigliceridemia
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), en particular después de la práctica de manometría de vías biliares
- Traumatismo (en particular el no penetrante del abdomen)
- Estado posoperatorio (estado ulterior a operaciones abdominales y no abdominales)
- Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, fármacos contra VIH)
- Disfunción del esfínter de Oddi

**Causas poco comunes**

- Causas vasculares y vasculitis (estados de isquemia-hipoperfusión después de operaciones del corazón)
- Enfermedades de tejido conjuntivo y púrpura trombocitopénica trombótica
- Cáncer de páncreas
- hypercalcemia
- Divertículo periampollar
- Páncreas dividido
- Pancreatitis hereditaria
- Fibrosis quística
- Insuficiencia renal

**Causas raras**

- Infecciones (parotiditis, por virus coxsackie o dtomegalovirus, echovirus y parásitos)
- Autoinmunitarias (como síndrome de Sjögren)

**Causas por considerar en personas con crisis recurrentes de pancreatitis aguda sin un origen evidente**

- Enfermedad oculta de vías biliares o conductos pancreáticos, en particular microlitiasis, sedimento
- Fármacos
- Hipertrigliceridemia
- Páncreas dividido
- Cáncer pancreático
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Fibrosis quística
- Causas idiopáticas

**ACTIVACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS EN LA PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA**

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es una enfermedad que surge y evoluciona en tres fases. La primera o inicial se caracteriza por la activación intrapancreática de enzimas digestivas y por la lesión de células acinares. La activación del cimógeno al parecer es regulada por hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que termina por "compartir" dentro de los organelos celulares un sitio con las enzimas digestivas; se piensa hoy día que la lesión de las células acinares es consecuencia de la activación del cimógeno. La segunda fase comprende la activación, quimioatracción y secuestro de neutrófilos en el páncreas, que origina una reacción inflamatoria intrapancreática de intensidad variable. Se ha demostrado que la depleción de estas células inducida por la administración previa de un suero antineutrófilo disminuye la intensidad de la pancreatitis experimental. También hay datos en pro del concepto de que el secuestro de neutrófilos activa el tripsinógeno. Por todo lo expuesto, la activación del tripsinógeno en las células acinares del interior del páncreas pudiera ser un fenómeno bifásico, es decir, con una fase que no depende de neutrófilos y otra que depende de ellos. La tercera fase de la pancreatitis se debe a los efectos de las enzimas proteolíticas y de mediadores activados, liberados por el páncreas inflamado, en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa. Como paso siguiente las enzimas activas digieren las membranas celulares y originan proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño vascular, necrosis coagulativa y de tipo graso y necrosis de células del parénquima. El daño y la muerte de las células hacen que se liberen péptidos de bradicinina, sustancias vasoactivas e histamina, que originarán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema, con profundos efectos en muchos órganos, en particular el pulmón. Pueden ocurrir como consecuencia de la cascada de efectos locales

y a distancia el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (*systemic inflammatory response syndrome, SIRS*), el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*) y la falla de múltiples órganos.

La evolución de la pancreatitis aguda al parecer es modificada por factores genéticos que aumentan la susceptibilidad o modifican la gravedad de la lesión pancreática. Se han identificado cuatro genes de susceptibilidad: 1) mutaciones de tripsinógeno catiónico (PRSS1m, R122Hm y N291), 2) inhibidor de tripsina secretoria pancreática (SPINK1), 3) regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y 4) proteína quimiotáctica de monocito (*monocyte chemotactic protein, MCP-1*). Datos experimentales y clínicos indican que la MCP-1 es un mediador inflamatorio importante en el proceso patológico incipiente de la pancreatitis aguda, un factor que determina la gravedad de la respuesta inflamatoria y que favorece la insuficiencia orgánica. La MCP-1 ayuda a activar la respuesta inflamatoria tras la lesión pancreática. El polimorfismo del alelo G en la región promotora 2518 del gen MCP-1 es un promotor de ganancia de función que incrementa la expresión de MCP-1. En un estudio reciente, 14 pacientes con pancreatitis grave tuvieron elevaciones en los valores de la MCP-1 y el valor medio fue ocho tantos mayor que en 116 testigos y también ocho tantos mayor que en 63 pacientes con pancreatitis leve; cinco de los 14 fallecieron. El alelo G en la posición 2518 de la MCP-1 constituye un factor de riesgo para la pancreatitis aguda grave. Los valores de MCP-1 determinados en las primeras fases de la pancreatitis aguda al parecer predicen con precisión la gravedad y la posibilidad de defunción.

**ESTUDIO DEL PACIENTE:****Cuadro clínico**

El *dolor abdominal* es el síntoma principal de la pancreatitis aguda. El dolor puede variar desde una molestia leve y tolerable hasta un dolor intenso, constante e incapacitante. De manera característica el dolor, que es constante y tenebrante, se localiza en el epigastrio y la región periumbilical y a menudo se irradia hacia espalda, tórax, flancos y región inferior del abdomen. El dolor suele ser más intenso cuando el paciente se encuentra en decúbito supino y aliviarse cuando se sienta con el tronco flexionado y las rodillas recogidas. También son frecuentes náusea, vómito y distensión abdominal, debidos a la hipomotilidad gástrica e intestinal y a la peritonitis química.

La exploración física suele mostrar un paciente angustiado e inquieto. Son bastante frecuentes febrícula, taquicardia e hipotensión. No es raro el choque, que puede deberse a: 1) hipovolemia secundaria a la exudación de proteínas sanguíneas y plasmáticas hacia el espacio retroperitoneal ("quemadura retroperitoneal"); 2) mayor formación y liberación de péptidos de cininas que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, y 3) efectos generalizados de las enzimas proteolíticas y lipolíticas liberadas en la circulación. La ictericia es rara y cuando se presenta suele deberse a edema de la cabeza del páncreas, que comprime la porción intrapancreática del conducto colédoco. Pueden aparecer nódulos eritematosos en la piel por necrosis de la grasa subcutánea. En 10 a 20% de los pacientes existen signos pulmonares, como estertores básciles, atelectasias y derrame pleural; este último es más frecuente en el lado izquierdo. Hay diversos grados de hipersensibilidad y rigidez muscular en el abdomen, pero pueden resultar insignificantes en comparación con el intenso dolor. Los ruidos intestinales suelen estar disminuidos o ausentes. En la región superior del abdomen se puede palpar un seudoquiste pancreático. A veces se observa una coloración azul pálido alrededor del ombligo (signo de Cullen) debido al hemoperitoneo y una coloración azul, roja o morada o verde-parda en los flancos (signo de Turner) secundaria al catabolismo hístico de la hemoglobina. Estos dos signos son poco frecuentes y revelan pancreatitis necrosante grave.

**DATOS DEL LABORATORIO**

El diagnóstico de la pancreatitis aguda suele establecerse por la detección de un aumento en las concentraciones séricas de amilasa. Valores tres o más veces por encima del normal prácticamente aseguran el diagnóstico si se excluyen enfermedades manifiestas de las glándulas salivales y perforación o infarto intestinal. Sin embargo, no parece que exista una relación clara entre la gravedad de la pancreatitis y el grado de elevación de la amilasa sérica. Los valores de la amilasa sérica total tienden a normalizarse tras 48 a 72 h, incluso cuando persisten los signos de pancreatitis. No obstante, los valores de isoamilasa y de lipasa pancreáticas pueden permanecer elevados de siete

**CUADRO 307-2 FACTORES DE RIESGO QUE AFECTAN DE MANERA ADVERSA LA SOBREVIVIDA EN LA PANCREATITIS AGUDA**
**Pancreatitis aguda grave**

1. Asociada a falla orgánica y/o complicaciones locales como necrosis
  2. Manifestaciones clínicas
    - a. Obesidad con BMI >30
    - b. Hemoconcentración (hematócrito >44%)
    - c. Edad >70
  3. Falla orgánica\*
    - a. Choque
    - b. Insuficiencia pulmonar ( $P_{O_2} < 60$ )
    - c. Insuficiencia renal ( $Cr > 2.0 \text{ mg\%}$ )
    - d. Hemorragia gastrointestinal
  4. 3 criterios de Ranson (no completamente utilizables hasta las 48 h)
  5. Clasificación APACHE II >8 (complicada)
- \* Por lo general se manifiesta poco después del inicio.

a 14 días. Es importante recordar que las elevaciones en las amilasas sérica y urinaria ocurren en muchas otras enfermedades además de la pancreatitis (cuadro 306-2). Hay que señalar que los pacientes con *acidemia* (pH arterial <7.32) pueden tener elevaciones falsas de la amilasa sérica. En un estudio, 12 de 33 pacientes acidémicos tenían valores elevados de amilasa sérica, pero sólo uno tenía aumentada la lipasa; en nueve casos, la amilasa de tipo salival fue la isoamilasa sérica predominante. Este dato explica por qué los pacientes con cetoacidosis diabética pueden tener importantes elevaciones de la amilasa sérica sin ningún otro signo de pancreatitis aguda. La actividad de la lipasa sérica aumenta en forma paralela a la actividad de la amilasa. La determinación de estas dos enzimas es importante, ya que la amilasa en suero tiende a ser más elevada en la pancreatitis biliar y la lipasa sérica es más alta en la pancreatitis relacionada con alcohol. Los valores elevados al triple de lipasa o de tripsina sérica suelen ser diagnósticos de pancreatitis aguda; estas pruebas son especialmente útiles en los pacientes con hiperamilasemia de origen no pancreático (cuadro 307-2). Cuando están presentes, los valores muy elevados de amilasa en el líquido peritoneal o en el pleural [ $>1\ 500 \text{ nmol/L} (>5\ 000 \text{ U/100 ml})$ ] también son muy útiles para establecer el diagnóstico.

Con frecuencia existe *leucocitosis* (15 000 a 20 000 leucocitos/pl). En los casos más graves puede haber hemoconcentración con valores de hematocrito >44%, debido a la pérdida de plasma hacia el espacio retroperitoneal y la cavidad peritoneal. La hemoconcentración puede ser el precursor de una enfermedad más grave, como necrosis pancreática. Es frecuente la *hiperglucemia* secundaria a múltiples factores, entre los que están la menor producción de insulina, el aumento de liberación de glucagón y la mayor producción de glucocorticoides y de catecolaminas suprarrenales. Alrededor de 25% de los casos presentan *hipocalciemia* y no se conoce bien su patogenia. Aunque estudios anteriores indicaban que la respuesta de las glándulas paratiroides a la disminución del calcio en el suero está alterada, observaciones posteriores no han podido confirmarlo. A veces ocurre saponificación intraperitoneal del calcio por los ácidos grasos en zonas de necrosis grasa, con grandes cantidades (hasta 6 g) disueltas o suspendidas en el líquido ascítico. Esta "formación de jabón" también puede ser significativa en pacientes con pancreatitis e hipocalciemia leve y poca o ninguna ascitis. Hay *hiperbilirrubinemia* [bilirrubina sérica >68 pmol/L (>4 mg/100 ml)] en casi 10% de los pacientes. Sin embargo, la ictericia es transitoria y los valores de bilirrubina sérica retornan a la normalidad en cuatro a siete días. Las concentraciones de fosfatasa alcalina y de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) en el suero también se encuentran elevadas de manera transitoria y paralelamente a los valores de bilirrubina. Los valores muy altos de deshidrogenasa láctica (*lactic dehydrogenase*, LDH) en suero [ $>8.5 \text{ pmol/L} (>500 \text{ U/100 ml})$ ] indican un mal pronóstico. Alrededor de 10% de los casos presentan disminución de los valores séricos de albúmina a 30 g/L (3 g/100 ml), que se asocia a pancreatitis más grave y a una tasa de mortalidad más alta (cuadro 307-2). En 15 a 20% de los casos hay *hipertrigliceridemia* y los valores séricos de amilasa en estos pacientes a menudo son falsamente normales (cap. 306). Alrededor de 25% de los pacientes presentan *hipoxemia* ( $P_{O_2}$ , arterial <60 mmHg), que puede presagiar síndrome apneico del adulto. Por último, a veces el electrocardiograma es anormal en la pancreatitis aguda, con alteraciones en el segmento ST y en la onda T similares a las observadas en la isquemia miocárdica.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) puede confirmar la sospecha clínica de pancreatitis aguda incluso en caso de valores normales de amilasa sérica. Es de destacar el hecho de que la CT es bastante útil

para indicar la gravedad de la pancreatitis aguda y el riesgo de morbilidad y de mortalidad (véase más adelante en este capítulo). La ecografía es de utilidad en la pancreatitis aguda para valorar la vesícula biliar. En el capítulo 306 se describen estudios radiográficos de utilidad para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, mismos que se enumeran en el cuadro 306-1.

**DIAGNÓSTICO**

Cualquier dolor agudo intenso en el abdomen o la espalda debe sugerir una pancreatitis aguda. Se suele considerar el diagnóstico cuando un paciente con posible predisposición a la pancreatitis presenta dolor abdominal intenso y constante, náusea, vómito, fiebre, taquicardia y signos anormales en la exploración abdominal. Los análisis de laboratorio a menudo revelan leucocitosis, radiografías anormales de abdomen y de tórax, hipocalciemia e hiperglucemia. El diagnóstico se confirma habitualmente al encontrar un valor elevado al triple o más de amilasa o lipasa en suero. No todos estos datos han de estar presentes para establecer el diagnóstico. Los indicadores importantes son hemoconcentración (hematócrito >44%) y signos de falla orgánica múltiple (cuadro 307-2).

El *diagnóstico diferencial* debe hacerse con los siguientes trastornos: 1) visceroperforada, sobre todo úlcera péptica, 2) colecistitis aguda y cólico biliar, 3) obstrucción intestinal aguda, 4) oclusión vascular mesentérica, 5) cólico renal, 6) infarto de miocardio, 7) aneurisma disecante de aorta, 8) enfermedades del tejido conjuntivo con vasculitis, 9) neumonía y 10) cetoacidosis diabética. La úlcera duodenal perforante por lo común puede identificarse mediante radiografía o endoscopia de la porción superior del tubo digestivo. Una úlcera duodenal perforada se diagnostica con facilidad por la presencia de aire intraperitoneal libre. Puede resultar difícil diferenciar la colecistitis aguda de la pancreatitis aguda, ya que ambas enfermedades se pueden acompañar de valores elevados de amilasa sérica. El dolor originado en las vías biliares es de comienzo lento, está lateralizado hacia la derecha y no se suele acompañar de fleo; la ecografía y la gammagrafía con radionúclidos son útiles para establecer el diagnóstico de colelitiasis y de colecistitis. La obstrucción intestinal por factores mecánicos se puede diferenciar de la pancreatitis por el antecedente de dolor de tipo cólico, datos en la exploración abdominal y cambios característicos de obstrucción mecánica en las radiografías de abdomen. La oclusión vascular mesentérica aguda suele ser evidente en ancianos debilitados con leucocitosis intensa, distensión abdominal y diarrea sanguinolenta, en los que la paracentesis permite obtener un líquido sanguíneo y la arteriografía muestra oclusión vascular. Sin embargo, en los pacientes con infarto intestinal están aumentados los valores de amilasa tanto del suero como del líquido peritoneal. El lupus eritematoso generalizado y la poliartritis nudosa se pueden confundir con pancreatitis, sobre todo porque esta última puede presentarse como una complicación de esas enfermedades. La cetoacidosis diabética a menudo se acompaña de dolor abdominal y de valores elevados de amilasa sérica total, por lo que se asemeja bastante a la pancreatitis; sin embargo, en la cetoacidosis diabética los valores de lipasa sérica no están elevados.

**EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES**

Es importante identificar a las personas con pancreatitis aguda que tienen un mayor riesgo de fallecer. Son difíciles de utilizar los sistemas de puntuación de múltiples factores (Ranson, Imrie, Apache II), tienen escasa capacidad predictiva y los clínicos no los han aceptado unánimemente. En el cuadro 307-2 se presentan los indicadores básicos de un ataque grave de pancreatitis; entre ellos se incluyen >70 años de edad, índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) >30, valor hematocrito >44% y proteína C reactiva en la hospitalización >150 mg/L. Sin embargo, es la falla de órganos, en que predomina la insuficiencia pulmonar ( $P_{O_2} < 60 \text{ mmHg}$ ), el que rige el pronóstico en la mayoría de los enfermos difíciles de tratar. Otros factores clave son la presencia de choque (tensión sistólica <90 mmHg o taquicardia >130 latidos por minuto [lpm]), insuficiencia renal [creatinina sérica >177 pmol/L (>2.0 mg/100 ml)] y hemorragia de vías gastrointestinales (pérdida de más de 500 ml/24 h). El elevado índice de mortalidad en estos pacientes graves se debe en gran medida a la infección y justifica la intervención y vigilancia radiográfica intensiva o el uso de medios radiográficos y quirúrgicos, como se expondrá en detalle.

En el cuadro 307-3 se enumeran las complicaciones locales y generales de la pancreatitis aguda. Los pacientes a menudo presentan una tumoración inflamatoria en las primeras dos o tres semanas después de la pancreatitis. Esto puede deberse a necrosis pancreática (con o sin infección) o puede tratarse de un absceso o un seudoquiste. Posteriormente se forma un absceso pancreático, por lo general luego de seis semanas. Algunas complicaciones generalizadas

## COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

## Locales

Necrosis	Ascitis pancreática
Estéril	Rotura del conducto pancreático principal
Infectada	Seudoquiste con escape
Organizada	Afección de órganos vecinos por pancreatitis necrosante
Acumulación de líquido pancreatico	Hemorragia intraperitoneal masiva
Absceso pancreatico	Trombosis de vasos sanguíneos (vena esplénica, vena porta)
Seudoquiste pancreatico	Infarto intestinal
Dolor	Ictericia obstructiva
Rotura	
Hemorragia	
Infección	
Obstrucción del tubo digestivo (estómago, duodeno, colon)	

## Generales

Pulmonares	Renales
Derrame pleural	Oliguria
Atelectasia	Hiperazozemia
Absceso mediastínico	Trombosis de arteria o vena renal
Neumonitis	Necrosis tubular aguda
Síndrome apneico del adulto	
Cardiovasculares	Metabólicas
Hipotensión	Hiper glucemía
Hipovolemia	Hipertrigliceridemia
Muerte súbita	Hipocalciemía
Cambios inespecíficos de ST-T en el electrocardiograma que simulan infarto de miocardio	Encefalopatía
Derrame pericárdico	Ceguera súbita (retinopatía de Purtscher)
Hematológicas	Sistema nervioso central
Coagulación intravascular diseminada	Psicosis
Hemorragia digestiva	Embolia grasa
Úlcera péptica	Necrosis grasa
Gastritis erosiva	Tejido subcutáneo (nódulos eritematosos)
Necrosis pancreaticá	Hueso
hemorrágica con erosión hacia grandes vasos sanguíneos	Varios (mediastino, pleura, sistema nervioso)
Trombosis de la porta, várices hemorrágicas	

son alteraciones pulmonares, cardiovasculares, hematológicas, renales, metabólicas y del sistema nervioso central. La pancreatitis y la hipertrigliceridemia constituyen una asociación en la que aún no se comprenden bien la causa y el efecto. Sin embargo, es posible extraer varias conclusiones razonables. En primer lugar, la hipertrigliceridemia puede preceder y aparentemente causar, la pancreatitis. En segundo lugar, la gran mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda ( $>80\%$ ) no presentan hipertrigliceridemia. Tercero, casi todos los pacientes con pancreatitis e hipertrigliceridemia tienen alteraciones previas en el metabolismo de las lipoproteínas. Cuarto, muchos de los enfermos con esta asociación tienen hipertrigliceridemia persistente tras recuperarse de la pancreatitis y son propensos a padecer episodios recurrentes de pancreatitis. En quinto lugar, cualquier factor (p. ej., fármacos o alcohol) que provoque un aumento brusco de los valores séricos de triglicéridos hasta más de 11 mmol/L (1 000 mg/100 ml) puede desencadenar un ataque de pancreatitis posiblemente asociado a complicaciones importantes e incluso resultar letal. Para prevenir el riesgo de desencadenar una pancreatitis, antes de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas se deben determinar los triglicéridos séricos en ayuno. Los valores en ayuno  $<3.4$  mmol/L (300 mg/100 ml) no conllevan riesgo alguno, en tanto que los que rebasan 8.5 mmol/L (750 mg/100 ml) tienen elevada probabilidad de que surja pancreatitis. Por último, los sujetos con deficiencia de apolipoproteína CU tienen mayor incidencia de pancreatitis; esta apolipoproteína activa la lipoproteinlipasa, que es importante en la eliminación de quilomicrones de la corriente sanguínea.

La *retinopatía de Purtscher*, una complicación relativamente rara, se manifiesta por pérdida de visión repentina y grave en un paciente con pancreatitis aguda. Se caracteriza por un aspecto peculiar del fondo del ojo, con manchas algodonosas y hemorragias circunscritas a un área limitada por la papila óptica y la mácula; se cree que se debe a la oclusión de la arteria retiniana posterior con agregados de granulocitos.

Las dos causas más frecuentes de pancreatitis aguda son alcoholismo y enfermedad de las vías biliares; otras causas se enumeran en el cuadro 307-1. El riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con al menos un cálculo menor de 5 mm de diámetro es cuatro veces mayor que el de pacientes con cálculos grandes. Sin embargo, después de un estudio habitual no se identificará una causa específica en alrededor de 30% de los pacientes.

En una serie de 31 pacientes diagnosticados inicialmente de pancreatitis aguda idiopática, se comprobó que 23 tenían colelitiasis oculta. De este modo, alrededor de 66% de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente sin causa obvia tienen en realidad colelitiasis oculta debida a microlitiasis. Otras enfermedades de las vías biliares y de los conductos pancreáticos que pueden causar pancreatitis aguda son coledococele, tumores ampollares, páncreas dividido, cálculos, estenosis y tumores del conducto pancreatico. Alrededor de 2 a 4% de los pacientes con carcinoma de páncreas se presentan con pancreatitis aguda.

**Pancreatitis recurrente.** Cerca de 25% de los enfermos que han presentado un ataque de pancreatitis aguda sufren recidivas. Los dos factores etiológicos más comunes son alcoholismo y colelitiasis. En individuos con pancreatitis recurrente sin una causa manifiesta se debe descartar una enfermedad oculta de vías biliares, incluyendo microlitiasis, hipertrigliceridemia, farmacoterapia, cáncer de páncreas, disfunción del esfínter de Oddi, páncreas dividido, fibrosis quística y cáncer pancreatico (cuadro 307-1).

**Pancreatitis en pacientes con SIDA.** La incidencia de pancreatitis aguda es mayor en los pacientes con SIDA por dos razones: 1) la gran incidencia de infecciones que afectan al páncreas, como las causadas por citomegalovirus, *Cryptosporidium* y el complejo *Mycobacterium avium* y 2) el uso frecuente de medicamentos como didanosina, pentamidina, trimetoprim-sulfametoaxazol e inhibidores de proteasa en los pacientes con SIDA (cap. 182).

## PANCREATITIS AGUDA

En la mayoría de los pacientes (85 a 90%) con pancreatitis aguda, la enfermedad es de evolución limitada ycede espontáneamente, en general tres a siete días después de instaurado el tratamiento. Las medidas habituales son: 1) analgésicos para el dolor, 2) líquidos y coloides intravenosos para mantener un volumen intravascular normal y 3) no dar alimentos por vía oral. En estudios controlados se ha demostrado que la aspiración nasogástrica no ofrece ventajas claras en el tratamiento de las pancreatitis leve a moderadamente grave. Por tanto, su uso deberá considerarse de elección y no obligado.

En cuatro modelos experimentales distintos de pancreatitis aguda se demostró que prácticamente se suprime la secreción pancreática estimulada por CCK. Esto probablemente explica por qué los fármacos inhibidores de la secreción pancreática en la pancreatitis aguda no aportan algún efecto terapéutico beneficioso. Por ésta y por otras razones, los fármacos anticolinérgicos no están indicados en la pancreatitis aguda. Además de la aspiración nasogástrica y de los fármacos anticolinérgicos, otros tratamientos destinados a "poner a descansar al páncreas" por inhibición de la secreción pancreática no han modificado el curso de la enfermedad.

**UTILIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS.** El beneficio de la profilaxis con antibióticos en el tratamiento de la pancreatitis aguda necrosante sigue siendo controversial. En un análisis de la base de datos Cochrane, en cuatro estudios comparativos aleatorizados (218 pacientes) se comparó la antibioticoterapia con la farmacoterapia de apoyo. La profilaxis con antibióticos redujo la mortalidad por todas las causas de 17 a 6% y la sepsis pancreática de 32 a 21%, pero no fue diferente del tratamiento de apoyo en cuanto a tasas de infección extrapancreática, tratamiento quirúrgico, infección micótica o duración de la hospitalización. Sin embargo, ninguno de los cuatro estudios fue doble ciego y fue variable la mezcla de los casos y la elección y duración de la antibioticoterapia.

En un estudio doble ciego comparativo con placebo realizado recientemente, se investigó el efecto de la ciprofloxacina y el metronidazol sobre la evolución y el desenlace de 114 pacientes con pancreatitis aguda grave prevista. Si bien se presentaron menos casos de falla orgánica múltiple e infecciones extrapancreáticas en el grupo tratado con antibióticos, este estudio no detectó algún beneficio de la profilaxis con antibióticos en lo referente al riesgo de que apareciese necrosis pancreática infectada. Sin embargo, la alta tasa de cruzamiento hacia la antibioticoterapia en 21 de 56 pacientes del grupo placebo tal vez contribuyó a los resultados negativos.

Si bien no se han definido por completo los medicamentos óptimos y la duración del tratamiento, en la actualidad en los pacientes con pancreatitis aguda necrosante se recomienda el empleo de un antibiótico general como imipenem cilastatina, 500 mg tres veces por día durante siete días.

La infección intraabdominal por *Candida* durante la pancreatitis necrosante aguda cada vez es más frecuente y conlleva un mayor empleo de antibióticos. En un estudio representativo, la infección intraabdominal por *Candida*s encontró en 13 de 37 casos y se acompañó de una tasa de mortalidad cuatro veces mayor que la inherente a la infección bacteriana intraabdominal sola. Dado el impacto de la infección candidosica en la tasa de mortalidad en la pancreatitis necrosante y el beneficio ostensible de los antibióticos profilácticos, estos datos sugieren que se utilice un antimicótico fungicida en una etapa más incipiente.

Se han evaluado otros medicamentos por medio de estudios comparativos prospectivos y han resultado eficaces en el tratamiento de la pancreatitis aguda. La lista, que de ninguna manera es completa, incluye glucagon, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la proteasa como aprotinina, glucocorticoides, calcitonina, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y lexipafant, un inhibidor del factor activador de plaquetas. Un metaanálisis reciente del empleo de somatostatina, octreótido y la antiproteasa mesilato de gabexato en el tratamiento de la pancreatitis aguda sugirió: 1) una disminución en la tasa de mortalidad pero ningún cambio en las complicaciones con el octreótido y 2) ningún efecto sobre la mortalidad pero reducción de la lesión pancreática con gabexato.

Una tomografía computadoraizada, sobre todo una CT dinámica intensificada con medio de contraste (*contrast-enhanced CT*, CECT), proporciona información valiosa sobre la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis aguda (fig. 307-1). En particular, una CECT permite estimar la presentación y la magnitud de la necrosis pancreática. Estudios recientes sugieren que es insignificante la posibilidad de pancreatitis prolongada o de una complicación grave cuando el índice de gravedad en la CT es de 1 o 2 y bajo con calificaciones de 3 a 6. Sin embargo, los pacientes con calificaciones de 7 a 10 tuvieron una tasa de morbilidad de 92% y una tasa de mortalidad de 17%. La necrosis se presenta en 12 a 20% de los enfermos de pancreatitis aguda. Los que padecen necrosis tienen una tasa de morbilidad de 50% y una tasa de mortalidad de 20%, en tanto que aquellos sin necrosis presentan una tasa de morbilidad <10% y una tasa de mortalidad insignificante. Algunos estudios retrospectivos han planteado la preocupación de que el empleo de contraste por vía intravenosa de las primeras etapas de la pancreatitis aguda podría intensificar la necrosis pancreática. Sin embargo, puesto que no se dispone de estudios humanos prospectivos, es razonable reservar la CECT para los pacientes con pancreatitis aguda o en quienes se sospechan complicaciones sépticas locales.

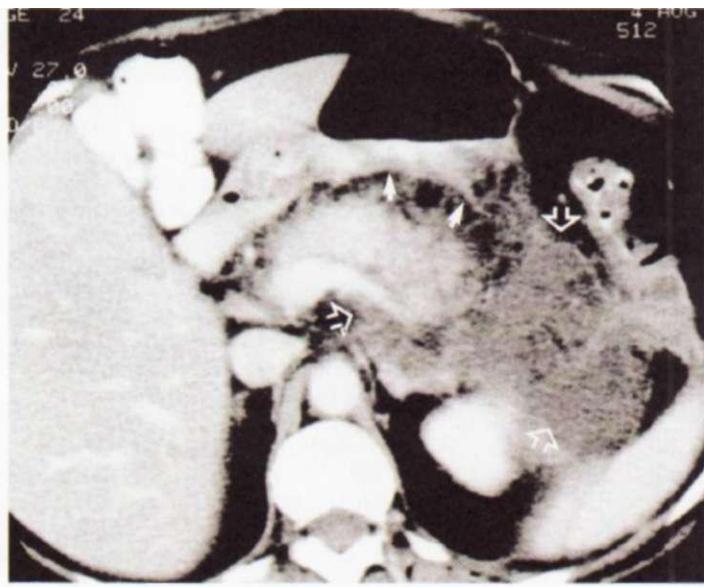
El paciente con pancreatitis leve a moderada por lo general requiere tratamiento con líquidos intravenosos y ayuno. Entre el tercer y sexto días a menudo se comienza a implementar una dieta a base de líquidos claros y entre el quinto y el séptimo días una dieta normal. La decisión de reiniciar la ingesta por la boca suele basarse en los criterios siguientes: 1) decremento o resolución del dolor abdominal; 2) el paciente

siente hambre y, 3) alivio de la disfunción de órganos en caso de estar presente. La elevación de los valores de amilasa-lipasa séricos o la persistencia de cambios inflamatorios detectados en la CT no deben ser elementos en contra de alimentar a un sujeto asintomático y hambriento. En este sentido, quizás durante semanas o meses no se normalicen los cambios inflamatorios en la CT y persistan las elevaciones en la amilasa-lipasa sérica. El individuo con *pancreatitis fulminante* sin remisión por lo común necesita volúmenes extraordinarios de líquidos y atención muy precisa de complicaciones como colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria e infección pancreática; esta última se tratará con una combinación de técnicas radiográficas y quirúrgicas (véase más adelante en este capítulo). Algunos estudios no comparativos sugirieron que era útil en la pancreatitis grave el *lavado peritoneal* a través de un catéter percutáneo para diálisis, pero nuevas investigaciones indican que esta estrategia no influye en la culminación de los ataques. Hay que realizar el desbridamiento quirúrgico intensivo del páncreas (extirpación de tejido necrótico) poco después de que se confirme la presencia de necrosis infectada y a veces se necesitan múltiples cirugías. El índice de mortalidad en la pancreatitis necrosante aguda estéril es de alrededor de 10%, por lo cual habrá que pensar en la realización de laparotomía con drenaje adecuado y extracción del tejido necrótico, si con las medidas ordinarias no se frena ni evita el deterioro del paciente. El empleo de nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) permite el apoyo y sostén nutricionales en casos de pancreatitis grave, aguda o tardía, en sujetos que no pueden ingerir normalmente alimentos. Se ha sugerido que la alimentación enteral con un tubo nasoyeyunal es preferible a la nutrición parenteral total en virtud de que disminuye la tasa de infección. Los alimentos enterales menos costosos satisfacen casi sólo 50% de los requerimientos nutricionales en tanto que la nutrición parenteral total satisface 90% de tales necesidades. No existen estudios a gran escala, bien controlados, en los que se comparen los alimentos enterales con la nutrición parenteral total en pacientes con pancreatitis aguda grave. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con pancreatitis aguda requieren hiperalimentación.

Los pacientes con pancreatitis grave debida a cálculos biliares pueden mejorar de manera impresionante si se realiza una papilotomía en las primeras 36 a 72 h del inicio. Estudios recientes indican que sólo los pacientes con pancreatitis por cálculos biliares que pertenecen al grupo de los muy graves deben ser considerados candidatos para una ERCP de urgencia. Por último, el tratamiento de los pacientes con pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia consiste en las siguientes medidas: 1) pérdida de peso hasta el ideal, 2) dieta baja en grasas, 3) ejercicio, 4) evitar el alcohol y los fármacos que puedan elevar los triglicéridos séricos (es decir, estrógenos, vitamina A, tiazidas y propranolol) y 5) control de la diabetes.

#### NECROSIS PANCREÁTICA INFECTADA, ABSCESO Y SEUDOQUISTE DE PÁNCREAS

Es preciso diferenciar la necrosis pancreática infectada del absceso pancreático. El primer trastorno es una infección difusa de un páncreas necrótico con



**FIGURA 307-1. Pancreatitis aguda: evolución seguida mediante CT.** **A.** CT abdominal con realce de contraste, obtenida al ingreso de un paciente con signos clínicos de pancreatitis aguda. Obsérvese la densidad ligeramente disminuida del cuerpo del páncreas a la izquierda de la línea media (flecha). Hay algunas hebras lineales en la grasa peripancreática, que hacen pensar en inflamación (flechas abiertas). Se aprecia una pequeña cantidad de líquido en el espacio perirrenal anterior (punta de flecha). **B.** Nueve días después del ingreso hay un notable empeoramiento con inflamación importante del páncreas, que se manifiesta por desplazamiento anterior de la pared posterior del estómago (flechas), mayor inflamación de la grasa peripancreática y aumento del derrame pancreático en el espacio perirrenal anterior y alrededor de la vena esplénica (flechas abiertas). (Cortesía del Dr. PR Ros, University of Florida College of Medicine, con autorización.)

**FIGURA 307-1. Pancreatitis aguda: evolución seguida mediante CT.** **A.** CT abdominal con realce de contraste, obtenida al ingreso de un paciente con signos clínicos de pancreatitis aguda. Obsérvese la densidad ligeramente disminuida del cuerpo del páncreas a la izquierda de la línea media (flecha). Hay algunas hebras lineales en la grasa peripancreática, que hacen pensar en inflamación (flechas abiertas). Se aprecia una pequeña cantidad de líquido en el espacio perirrenal anterior

inflamación aguda, que ocurre en las dos primeras dos a cuatro semanas siguientes al inicio de una pancreatitis. En cambio, el absceso pancreático es una acumulación líquida de pus de escasa definición que evoluciona a lo largo de un periodo más prolongado, a menudo en cuatro a seis semanas. Tiende a ser menos grave para el paciente y se asocia a una tasa inferior de mortalidad quirúrgica. La necrosis pancreática infectada debe tratarse mediante desbridamiento quirúrgico, debido a que el componente sólido del páncreas infectado no puede tratarse con evacuación percutánea con guía radiográfica. El absceso pancreático puede tratarse mediante cirugía o, en casos concretos, mediante drenaje percutáneo. En 20 a 35% de los pacientes el páncreas necrótico contrae una infección secundaria, generalmente por bacterias gramnegativas de origen alimentario. El hecho de si se produce o no la infección depende de varios factores, entre ellos el alcance de la necrosis pancreática y peripancreática, el grado de isquemia e hipoperfusión pancreáticas y la presencia de insuficiencia orgánica o multiorgánica.

Se puede lograr el diagnóstico precoz de la infección pancreática mediante aspiración con aguja guiada por CT. En un estudio se llevó a cabo una investigación de 60 pacientes (5% de todos los ingresos por pancreatitis aguda) en los que se sospechaba una infección pancreática, basándose en la existencia de fiebre, leucocitosis y CT anormal (seudoquiste o acumulación de líquido extrapancreático). Es de destacar que 60% de estos pacientes tuvieron una infección pancreática y que 55% de estas infecciones se produjeron en las tres primeras semanas. Estos datos indican que sólo la aspiración dirigida permite distinguir de forma fiable la necrosis pancreática estéril de la infectada. Se menciona a continuación un conjunto de directrices para los pacientes que satisfacen los criterios de selección mencionados: 1) los seudoquistes habrán de aspirarse de inmediato en pacientes muy graves en virtud de que más de la mitad pueden estar infectados, en tanto que esto no necesariamente ocurre con los seudoquistes asintomáticos; 2) no es necesario aspirar con rapidez las acumulaciones de líquido extrapancreático, en virtud de que la mayoría son estériles; 3) si se encuentra inicialmente un páncreas necrótico estéril pero persisten la fiebre y la leucocitosis, se permitirán cinco a siete días de observación antes de considerar la reaspiración, ya que a menudo ocurre mejoría clínica, y 4) si hay recidiva de la fiebre y de la leucocitosis después de un intervalo de bienestar, se considerará repetir la aspiración.

La pancreatitis grave en presencia de tres o más factores de riesgo, la pancreatitis posoperatoria, el restablecimiento de la alimentación por vía oral antes de tiempo, la realización prematura de la laparotomía y el uso tal vez imprudente de antibióticos predisponen al desarrollo de un absceso pancreático, que ocurre en 3 a 4% de los pacientes con pancreatitis aguda. El absceso pancreático también puede aparecer por una comunicación entre un seudoquiste y el colon, después de drenaje quirúrgico insuficiente o la aspiración de un seudoquiste. Los signos característicos del absceso son fiebre, leucocitosis, fleo y rápido deterioro de un paciente que se recuperaba de la pancreatitis. Sin embargo, en ocasiones las únicas manifestaciones son fiebre persistente y signos de inflamación pancreática ininterrumpida. El drenaje de abscesos pancreáticos (en la actualidad menos frecuente) mediante técnicas percutáneas, utilizando tomografía computadorizada como control, a menudo tiene éxito para resolver el absceso en 50 a 60% de los pacientes. A veces se requiere de laparotomía y el drenaje radical con dren de doble luz y posiblemente resección de tejido necrótico.

Los *seudoquistes* del páncreas son acumulaciones de tejido, líquido, detritos, enzimas pancreáticas y sangre que se forman en cuatro a seis semanas después del inicio de la pancreatitis aguda y que aparecen en casi 15% de los pacientes. A diferencia de los verdaderos quistes, los seudoquistes carecen de revestimiento epitelial y las paredes están compuestas de tejido necrótico, tejido de granulación y tejido fibroso. Muchas lesiones que en los métodos imagenológicos dan el aspecto de un seudoquiste en realidad consisten en necrosis organizada. Es frecuente la rotura del sistema de conductos pancreáticos. Sin embargo, la evolución posterior de esta rotura es notablemente variable, desde la curación espontánea al escape continuo de jugo pancreático, responsable de una ascitis a tensión. Los seudoquistes están precedidos de pancreatitis en 90% de los casos y de un traumatismo en 10%. Alrededor de 85% de los seudoquistes se localizan en el cuerpo o la cola del páncreas y 15% en la cabeza. Algunos pacientes tienen dos o más de ellos. El síntoma de presentación habitual es dolor abdominal con irradiación a la espalda o sin ella. En la porción media o izquierda de la región superior del abdomen suele encontrarse una tumoración palpable e hipersensible. La amilasa sérica aumenta en 75% de los pacientes en algún momento de su enfermedad y puede presentar notables fluctuaciones.

En 75% de los casos, los seudoquistes desplazan alguna parte del aparato digestivo en las radiografías (fig. 307-2). Sin embargo, la ecografía es fiable para detectar seudoquistes. Esta técnica también diferencia un páncreas edematoso

de uno inflamado, que puede originar una tumoración palpable y un seudoquiste verdadero. Además, los estudios ecográficos seriados indican si se ha resuelto un seudoquiste. La CT complementa el uso de la ecografía en el diagnóstico del seudoquiste pancreático (fig. 307-2), sobre todo cuando éste se infecta.

En los estudios previos con ecografía se observaba la resolución de los seudoquistes en 25 a 40% de los pacientes. Los seudoquistes >5 cm de diámetro pueden persistir durante más de seis semanas. Estudios recientes sobre la evolución natural del proceso indican que el tratamiento expectante no intervencionista es la mejor conducta en pacientes específicos con síntomas mínimos y sin signos de consumo activo de alcohol, en los que el seudoquiste parece maduro en la radiografía y no se asemeja a una neoplasia quística. Un número significativo de estos seudoquistes se resuelve espontáneamente transcurridas más de seis semanas de su formación. Además, estos estudios demuestran que un seudoquiste grande no constituye una indicación absoluta para el tratamiento intervencionista y que muchas acumulaciones peripancreáticas de líquido detectadas en la CT en casos de pancreatitis aguda se resuelven por sí solas. En los casos en que no se produce la resolución espontánea pueden aparecer complicaciones graves, como: 1) dolor causado por la expansión de la lesión y la presión sobre otras visceras, 2) rotura, 3) hemorragia y 4) absceso. La rotura de un seudoquiste pancreático es una complicación particularmente grave. Casi siempre sobreviene choque y la mortalidad varía desde 14% si la rotura no se asocia a hemorragia, hasta más de 60% si se produce esta asociación. La rotura y la hemorragia son las principales causas de mortalidad en el seudoquiste pancreático. Debe sospecharse una hemorragia por seudoquiste ante la tríada de datos de aumento del tamaño de la tumoración, soplo localizado en la tumoración y disminución repentina de la hemoglobina y del hematocrito sin signos evidentes de pérdida externa de sangre. Por tanto, está indicado el tratamiento conservador en los enfermos estables y sin complicaciones y en los que los estudios seriados con ecografía muestran una disminución del volumen del seudoquiste. En cambio, si éste aumenta de volumen y se complica con rotura, hemorragia o absceso se debe intervenir quirúrgicamente. Mediante guía ecográfica o de CT, los seudoquistes crónicos estériles se pueden tratar de manera segura con aspiración por aguja, única o repetida, o mediante drenaje más prolongado con catéter, con una tasa de resultados satisfactorios de 45 a 75%. En los seudoquistes infectados, esta tasa es considerablemente menor (40 a 50%). Los enfermos que no responden al drenaje requieren tratamiento quirúrgico, que consiste en drenaje interno o externo del quiste.

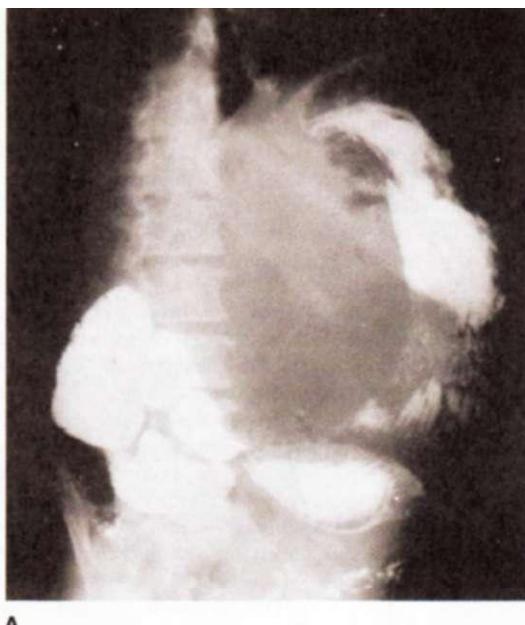
Se desarrollan seudoaneurismas hasta en 10% de los pacientes con pancreatitis aguda en lugares que reflejan la distribución de los seudoquistes y las acumulaciones de líquido (fig. 307-2D). La arteria esplénica es la afectada con mayor frecuencia, seguida de las arterias pancreáticas duodenales inferior y superior. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con pancreatitis que presentan hemorragia de la porción superior del aparato digestivo sin una causa evidente o en aquéllos en que se demuestra una lesión realizada con contraste dentro de un posible seudoquiste o junto a él por medio de cortes finos de CT. Para confirmar el diagnóstico y hacer posible el tratamiento es necesaria la arteriografía.

#### ASCITIS PANCREÁTICA Y DERRAMES PLEURALES DEL PÁNCREAS

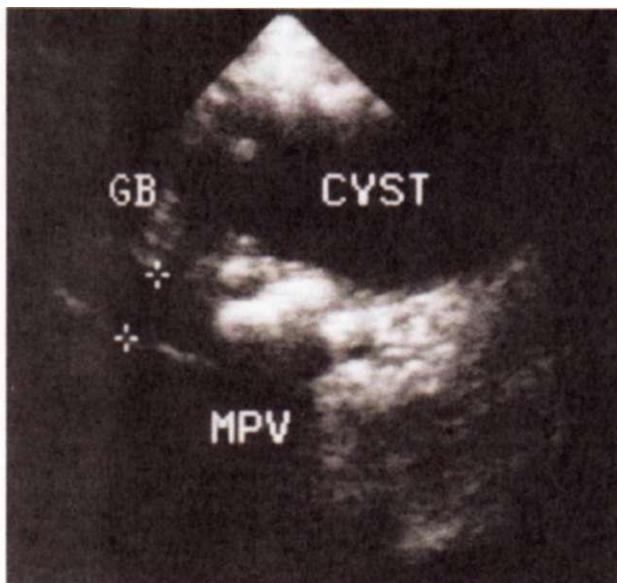
La ascitis pancreática suele deberse a la rotura del conducto pancreático principal, que a menudo se asocia a una fistula interna entre el conducto y la cavidad peritoneal o a un seudoquiste que deja escapar su contenido (cap. 44). Debe sospecharse ascitis pancreática en un paciente que presenta aumento de la amilasa sérica, que también tiene cifras elevadas de albúmina [ $>30 \text{ g/L}$  ( $>3 \text{ g}/100 \text{ ml}$ )] y un aumento notable de amilasa en el líquido ascítico. El líquido de la ascitis pancreática verdadera suele tener concentración de amilasa  $>20\,000 \text{ U/L}$  a consecuencia del conducto roto o del escape del seudoquiste. Pueden encontrarse elevaciones de menor importancia en el líquido peritoneal de pacientes con pancreatitis aguda. Además, la ERCP suele demostrar el paso del material de contraste desde el conducto pancreático principal o un seudoquiste, a la cavidad peritoneal. Hasta 15% de los pacientes con seudoquistes tienen ascitis pancreática concurrente. En el diagnóstico diferencial es preciso descartar carcinomatosis intraperitoneal, peritonitis tuberculosa, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

#### ASCITIS PANCREÁTICA Y DERRAMES PLEURALES PANCREÁTICOS

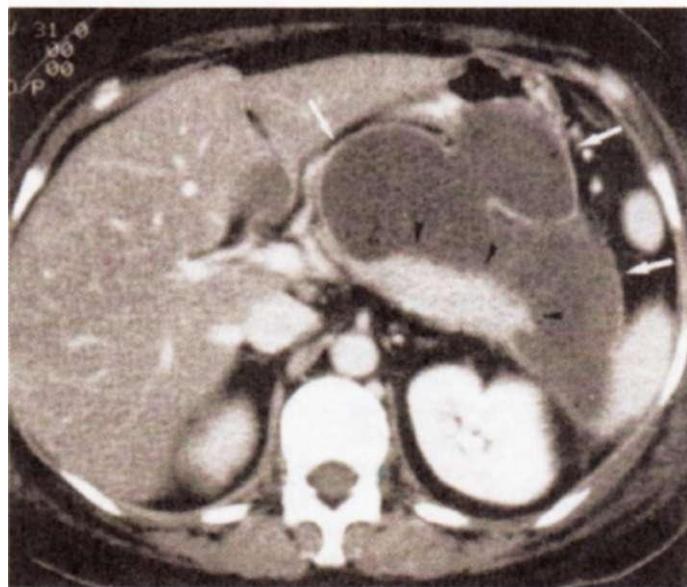
Si el desgarro del conducto pancreático se encuentra en un sitio posterior, puede formarse una fistula interna entre el conducto pancreático y el espacio pleural y



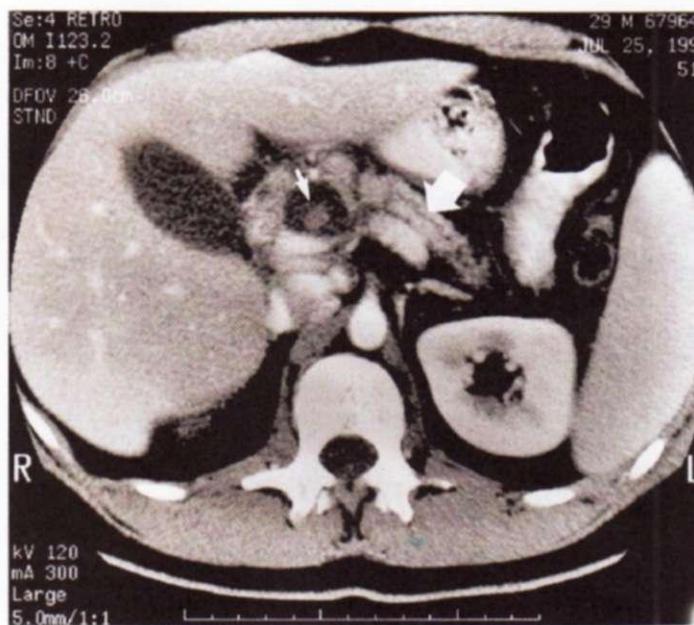
A



B



C



D

**FIGURA 307-2. Seudoquiste de páncreas.** A. Radiografía de la porción superior del tubo digestivo que muestra el desplazamiento del estómago por el seudoquiste. B. Ecografía que muestra un seudoquiste (*cysf*). GB, vesícula biliar (*gallbladder*); MPV, vena porta (*porra/ vein*). Por detrás del gran seudoquiste se ve la cabeza calcificada del páncreas. Se visualiza un conducto coléodo (asterisco) dilatado. C. CT que muestra un seudoquiste. Adviértase la gran acumulación de líquido lobulado (flechas) que rodea la cola del páncreas (puntas de flechas). Obsérvese también el del-

gado anillo denso en la periferia que representa la cápsula fibrosa del seudoquiste. D. CT espiral que muestra un seudoquiste (*flecha pequeña*) con un seudoaneurisma (área clara en el seudoquiste). Obsérvese la demostración del conducto pancreático principal (*flecha grande*), aunque este conducto está mínimamente dilatado por la ERCP. (A y B, cortesía del Dr. CE Forsmark, University of Florida College of Medicine; Cy D, cortesía del Dr. PR Ros, University of Florida College of Medicine; con autorización.)

ocasionar un derrame pleural, que por lo general es del lado izquierdo y a menudo masivo. Esta complicación se trata mejor mediante ERCP y la colocación de una endoprótesis, raras veces requiere toracocentesis o drenaje con sonda pleural. Si el desgarro del conducto pancreático está ubicado en un lugar anterior se acumula líquido peritoneal rico en amilasa y lipasa. La ERCP y la endoprótesis son el método inicial preferido.

El tratamiento suele consistir en aspiración nasogástrica y alimentación parenteral para disminuir la secreción pancreática. Además, se realiza una paracentesis para eliminar el líquido de la cavidad abdominal y probablemente para sellar la fuga. El análogo de la somatostatina de acción larga octreótido, que inhibe la secreción pancreática, también es útil en la ascitis y el derrame pleural pancreático. Si la ascitis sigue reapareciendo al cabo de dos a tres semanas de tratamiento médico, se debe intervenir quirúrgicamente al paciente, previa pancreatografía para definir la anatomía del conducto anormal. En los casos en que la ERCP identifica dos o más lugares de extravasación es poco probable que el paciente responda al tratamiento conservador o a la colocación de un tubo expansible.

## PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

### FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis crónica es un proceso patológico caracterizado por lesión irreversible del páncreas a diferencia de los cambios reversibles que se observan en la pancreatitis aguda. El trastorno se define mejor por la presentación de anormalidades histológicas, que incluyen inflamación crónica, fibrosis y destrucción progresiva del tejido exocrino y finalmente endocrino. Una serie de causas pueden ocasionar pancreatitis crónica, pero todas tarde o temprano desencadenan lesión morfológica irreversible del páncreas y estas causas ocasionan las complicaciones fundamentales de la pancreatitis crónica, como dolor abdominal, estatorrea y diabetes mellitus.

Aún no se han dilucidado bien los fenómenos que inician el proceso inflamatorio en el páncreas. Las observaciones experimentales y clínicas actuales han demostrado que el alcohol tiene un efecto tóxico directo sobre el páncreas. Si bien los pacientes con pancreatitis provocada por alcohol general-

mente consumen una gran cantidad de bebidas alcohólicas, algunos consumen muy poco, un mínimo <50 g/día. El consumo prolongado de cantidades de alcohol socialmente aceptables es compatible con la presentación de pancreatitis crónica. El encontrar fibrosis pancreática difusa en pacientes que fallecieron durante su primer ataque de pancreatitis aguda clínica provocada por alcohol apoya el concepto de que estos enfermos ya tenían una pancreatitis crónica.

Se continúa analizando los mecanismos bioquímicos y moleculares que son importantes en la patogenia de la pancreatitis crónica. También se ha comunicado la sobreexpresión de fibroblastos y factores de crecimiento en el tejido de pacientes con pancreatitis crónica. Se han documentado altas concentraciones de factor transformador del crecimiento alfa y su proteína receptora factor de crecimiento epidérmico en pacientes con pancreatitis crónica. Aún no se ha determinado si estas observaciones son pertinentes en la patogenia de la pancreatitis crónica.

#### CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS

En los adultos estadounidenses, el alcoholismo es la causa más frecuente de pancreatitis crónica clínicamente manifiesta, en tanto que la fibrosis quística es la causa más frecuente en los niños. Se desconoce la causa de la pancreatitis crónica en hasta 25% de los adultos de Estados Unidos. Es decir, se les diagnostica *pancreatitis crónica idiopática*. Estudios recientes han señalado que hasta 15% de los pacientes con pancreatitis idiopática tienen pancreatitis consecutiva a defectos genéticos (cuadro 307-4).

Whitcomb *et al.* estudiaron varias familias extensas con pancreatitis crónica hereditaria y pudieron identificar un defecto genético que afecta al gen que codifica la síntesis de tripsinógeno. Asimismo, se han descrito diversos defectos adicionales de este gen. El defecto permite al tripsinógeno ser resistente al efecto del inhibidor de la tripsina, activarse en forma espontánea y mantenerse activado. Se ha planteado la hipótesis de que esta activación persistente de las enzimas digestivas dentro de la glándula desencadena una lesión aguda y, finalmente, pancreatitis crónica. En este grupo de investigadores también se ha comunicado que una segunda variante de la pancreatitis crónica hereditaria tiende a presentarse en una etapa ulterior, predomina en las mujeres y a menudo desencadena pancreatitis crónica.

Otros grupos de investigadores han documentado mutaciones del gen *CFTR*. Este gen funciona como un canal para el cloruro regulado por el AMP cíclico. En los pacientes con fibrosis quística, la elevada concentración de macromoléculas bloquea los conductos pancreáticos. Sin embargo, debe tenerse presente que hay un alto grado de heterogeneidad en la relación con el defecto del gen *CFTR*. Se han identificado más de 1 000 mutaciones putativas del gen *CFTR*. Los esfuerzos por dilucidar la relación entre el genotipo y las manifestaciones pancreáticas se han visto dificultados por el número de mutaciones. La capacidad para detectar mutaciones en el gen *CFTR* ha

**CUADRO 307-4 PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA EXOCRINA PANCREÁTICA: SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TIGAR-O**

Tóxica-metabólica	Autoinmunitarias
Alcohólica	CP autoinmunitaria aislada
Tabaquismo	CP autoinmunitaria asociada a Síndrome de Sjögren
Hipercalemia	Enteropatía inflamatoria
Hiperlipidemia	Cirrosis biliar primaria
Insuficiencia renal crónica	
Medicamentos-abuso de fenacetina	Pancreatitis recidivante y aguda grave
Toxinas-compuestos de organotina (p. ej., DBTC)	Posnecrótica (pancreatitis aguda grave)
Idiopáticas	Pancreatitis aguda recidivante
Instauración inicial	Enfermedades vasculares/isquemia
Instauración tardía	Consecutiva a radiación
Tropical	
Genética	Obstructivas
Pancreatitis hereditaria	Páncreas dividido
Tripsinógeno catiónico	Trastornos del esfínter de Oddi (controversial)
Mutaciones del gen <i>CFTR</i>	Obstrucción ductal (p. ej., tumor)
Mutaciones del gen <i>SPINK1</i>	Quistes preampolloso de la pared duodenal
	Cicatrices posttraumáticas del conducto pancreático

**Nota:** CP, pancreatitis crónica (*chronic pancreatitis*); TIGAR-O, tóxicas-metabólicas, idiopáticas, genéticas, autoinmunitarias, pancreatitis recidivante y aguda grave, obstructiva.

llevado al reconocimiento de que la gama clínica de la enfermedad es más amplia de lo que se consideraba con anterioridad. En dos estudios recientes se ha esclarecido la relación entre las mutaciones del gen *CFTR* y otra forma monosintomática de la fibrosis quística, es decir, la pancreatitis crónica. Se estima que en los pacientes con pancreatitis idiopática, la frecuencia de una sola mutación de *CFTR* es 11 tantos mayor que la frecuencia esperada y que la frecuencia de dos alelos mutantes es 80 tantos mayor que la frecuencia esperada. En estos estudios, los pacientes eran adultos cuando se estableció el diagnóstico de pancreatitis; ninguno había tenido algún dato clínico de enfermedad pulmonar y los resultados en la prueba del sudor no fueron diagnósticos de fibrosis quística. No se ha determinado la prevalencia de estas mutaciones y ciertamente se requieren estudios adicionales. Además, aún no se han dilucidado las implicaciones terapéuticas y para el pronóstico que estos resultados puedan tener en la atención médica de la pancreatitis. Se requiere el seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados. Las mutaciones de *CFTR* son comunes en la población general. No está claro si la mutación de *CFTR* por sí sola puede desencadenar la pancreatitis como una enfermedad autosómica recesiva. En un estudio reciente se valoró a 39 pacientes con pancreatitis crónica idiopática para analizar el riesgo implícito a estas mutaciones. En los individuos con dos mutaciones de *CFTR* (heterocigotos compuestos) se demostró que la función de *CFTR* se encontraba entre lo observado en la fibrosis quística típica y los portadores de fibrosis quística y tenía un riesgo 40 veces más para pancreatitis. Una mutación *N34S* en el gen *SPINK1* incrementaba el riesgo 20 tantos. Una combinación de dos mutaciones del gen *CFTR* y una mutación *N34S* en el gen *SPINK1* incrementaba 900 tantos el riesgo de pancreatitis. En el cuadro 307-4 se enumeran las causas reconocidas de pancreatitis crónica y de insuficiencia exocrina pancreática.

#### PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA

La pancreatitis autoinmunitaria (*autoimmune pancreatitis*, AIP) es un trastorno cada vez más reconocido de posible causa autoinmunitaria que se acompaña de datos clínicos, histológicos y morfológicos característicos (cuadro 307-5). Se le ha designado con diversos nombres como *pancreatitis esclerosante*, *pancreatitis tumefacta* y *pancreatitis destructiva no alcohólica*, lo que depende, en parte, de los datos patológicos específicos y de la presentación de manifestaciones extrapancreáticas. Sin embargo, en general se considera que la heterogeneidad patológica refleja diferentes etapas o manifestaciones de la misma enfermedad.

**Manifestaciones clínicas de la pancreatitis crónica.** Los pacientes con pancreatitis crónica procuran atención médica sobre todo a causa de dos síntomas: dolor abdominal o digestión anormal. El dolor abdominal es muy variable en cuanto a sitio, intensidad y frecuencia. Puede ser constante o intermitente con intervalos analgésicos frecuentes. El consumo de alimentos exacerbaba el dolor, lo que desencadena un temor a comer y esto se acompaña de adelgazamiento. El dolor abdominal fluctúa desde leve hasta muy intenso con dependencia a narcóticos como consecuencia frecuente. La digestión anormal se manifiesta como diarrea crónica, esteatorrea, adelgazamiento y fatiga. Los

**CUADRO 307-5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA (AIP)**

- Síntomas leves, por lo general dolor abdominal, pero sin ataques frecuentes de pancreatitis, los cuales son raros
- Presentación con ictericia obstructiva
- Edema difuso y crecimiento del páncreas, sobre todo la cabeza y este último semeja al carcinoma pancreático
- Estenosis irregular y difusa del conducto pancreático en la ERCP
- Mayores concentraciones de gammaglobulinas séricas, sobre todo IgG.
- Presentación de otros autoanticuerpos (ANA) factor reumatoideo
- Puede presentarse con otras enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Sjögren, PSC, UC, artritis reumatoide
- Cambios en las vías biliares extrapancreáticas como estenosis del colédoco y de los conductos intrahepáticos
- Ninguna calcificación o quiste en el páncreas
- Las biopsias pancreáticas revelan fibrosis excesiva e infiltración linfoplasmacítica
- Los glucocorticoides son eficaces para aliviar los síntomas, disminuyendo el tamaño del páncreas e invitriendo los cambios histopatológicos
- Dos tercios de los pacientes presentan ictericia obstructiva o una "tumoración" en la cabeza del páncreas que semeja carcinoma

## CUADRO 307-6 PANCREATITIS CRÓNICA DE CONDUCTOS GRANDES POR CONTRAPOSICIÓN A PANCREATITIS CRÓNICA DE CONDUCTOS PEQUEÑOS

	Conductos grandes	Conductos pequeños
Predominio de género sexual	Hombres	Mujeres
Estudios diagnósticos		
Prueba de secretina	Anormal	Anormal
Tripsinógeno en suero	A menudo anormal	Por lo general normal
Elastasa fecal	A menudo anormal	Por lo general normal
Calcificación pancreática en la radiografía simple del abdomen	Frecuente	Poco frecuente
ERCP	A menudo muy anormal	De mínimamente anormal a normal
Evolución natural		
Evolución a la esteatorrea	Frecuente	Rara
Tratamiento del dolor		
Enzimas pancreáticas	Respuesta deficiente	Respuesta favorable a excelente
Procedimientos quirúrgicos	A veces de utilidad	Por lo general no está indicada

~

pacientes con dolor abdominal no siempre evolucionan a la digestión anormal y aproximadamente 20% de ellos presentan síntomas de mala digestión sin un antecedente de dolor abdominal. Los pacientes con pancreatitis crónica tienen una morbilidad y una mortalidad significativas y utilizan cantidades considerables de recursos de la sociedad. Pese a la esteatorrea, son raras las deficiencias clínicamente manifiestas de vitaminas liposolubles. Los datos físicos en estos pacientes por lo general no son llamativos de manera que existe una disparidad entre la gravedad del dolor abdominal y los signos físicos, que por lo general consisten en hipersensibilidad leve y elevaciones ligeras en la temperatura.

Es útil distinguir la pancreatitis crónica en sus diferentes formas. Una delimitación evidente es si el paciente tiene afección de conductos pequeños o grandes. En el cuadro 307-6 se describen las manifestaciones que distinguen estas dos clases de pancreatitis. La patogénesis, el estudio diagnóstico, la evolución clínica y los resultados del tratamiento son muy variables entre estas dos formas de pancreatitis crónica. En contraste con la pancreatitis aguda, las concentraciones séricas de amilasa y lipasa por lo general no están elevadas en la pancreatitis crónica. La elevación de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina indica colestasis consecutiva a inflamación crónica o esteatorrea alrededor del colédoco o ambos problemas a la vez. Muchos pacientes presentan alteración en la tolerancia a la glucosa con elevación en los valores de glucemia en ayuno. El estudio diagnóstico con la mejor sensibilidad y especificidad es la prueba de estimulación hormonal utilizando secretina. Se vuelve anormal cuando se pierde >60% de la función exocrina pancreática. Esto suele correlacionarse bien con la aparición del dolor abdominal crónico. Alrededor de 40% de los pacientes con pancreatitis crónica tienen absorción deficiente de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>). Ésta se puede corregir mediante la administración de enzimas pancreáticas orales. Las pruebas de tripsinógeno en suero y de excreción de D-xilosa son de utilidad en pacientes con esteatorrea pancreática. En estos casos la concentración de tripsinógeno y la excreción de D-xilosa por lo general son normales. Una disminución en la concentración sérica de tripsinógeno de hasta <20 mg/ml es muy sugestiva de insuficiencia exocrina pancreática grave, lo mismo que una elastasa fecal < 100 pg por gramo de heces.

Mediante el empleo de técnicas radiográficas (figs. 307-3 y 307-4) se puede demostrar que las calcificaciones difusas observadas en la radiografía simple del abdomen por lo general indican una lesión pancreática de aproximadamente 80%. Si bien el consumo de alcohol es con mucho la causa más común de calcificación pancreática, esta calcificación puede observarse en caso de desnutrición proteinocaloríca grave, pancreatitis hereditaria, pancreatitis postraumática, pancreatitis hipercalcémica, tumores de células de los islotes y pancreatitis crónica idiopática. La ecografía abdominal, la tomografía computadorizada y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son de gran ayuda para el diagnóstico de pancreatitis (fig. 307-3). Además de descartar un seudoquiste y cáncer pancreático, la ecografía y la tomografía computadorizada muestran calcificaciones, dilatación de conductos o atrofia del páncreas. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) proporciona una imagen directa del conducto pancreático y puede evidenciar un seudoquiste que pasa inadvertido en la ecografía o la CT. Todavía se está definiendo la utilidad de la ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasonography*, EUS) en el diagnóstico de la pancreatitis crónica incipiente. La ecografía endoscópica complementa las pruebas de funcionalidad

pancreática y una prueba de funcionamiento con estimulación hormonal junto con ecografía endoscópica es la forma más completa de valorar si existe una pancreatitis crónica y su magnitud (cap. 306). Es controvertible si la ecografía endoscópica permite detectar pancreatitis crónica en las primeras etapas, es decir, enfermedad de pequeños conductos, con el mismo grado de precisión que la prueba de estimulación con hormona. Los datos recientes en los que se han comparado estas modalidades de manera directa indican que la ecografía endoscópica no es un estudio sensible para detectar pancreatitis crónica incipiente (cap. 306) y puede originar resultados falsos positivos en pacientes con dispepsia o incluso en sujetos testigo normales.

**Complicaciones de la pancreatitis crónica.** Las complicaciones de la pancreatitis crónica son de índole diversa y se enumeran en el cuadro 307-7. Si bien la mayoría de los pacientes muestra alteraciones en la

tolerancia a la glucosa, son raros la cetoacidosis diabética y el coma. Asimismo, también es rara la lesión de órganos terminales (retinopatía, neuropatía y nefropatía). Una retinopatía no diabética puede deberse a deficiencia de vitamina A o de cinc, o de ambos a la vez. La hemorragia gastrointestinal puede presentarse por ulceración péptica, gastritis, un seudoquiste que erosiona el duodeno o rotura de varices consecutiva a trombosis de la vena esplénica por inflamación de la cola del páncreas. Puede presentarse ictericia, colestasis y cirrosis biliar por la reacción inflamatoria crónica alrededor de la porción infrapancreática del colédoco. Veinte años después del diagnóstico de pancreatitis crónica, el riesgo acumulado de carcinoma pancreático es de 4%. Los pacientes con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo de cáncer pancreático 10 veces mayor.

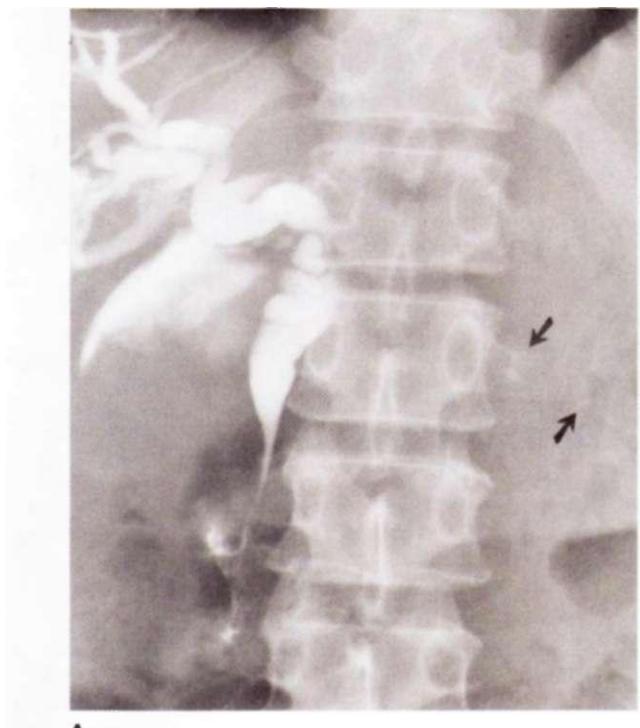
## PANCREATITIS CRÓNICA

El tratamiento de la esteatorrea con enzimas pancreáticas es sencillo aunque es raro que se logre corregir por completo la esteatorrea. La enzimoterapia por lo general permite controlar la diarrea y restablece la absorción de grasa a un nivel aceptable. Por consiguiente, las enzimas pancreáticas, en gran parte de origen porcino, han sido el elemento fundamental del tratamiento. En el tratamiento de la esteatorrea, es importante utilizar una formulación pancreática potente que haga llegar suficiente lipasa al duodeno para corregir la digestión anormal y disminuir la esteatorrea (cuadro 307-8).

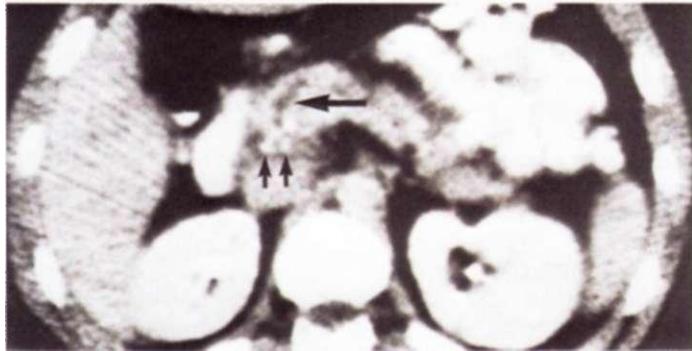
El tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica es problemático. En los enfermos con enfermedad de grandes conductos por lo general a causa de pancreatitis crónica provocada por el alcohol, la descompresión de los conductos ha sido el tratamiento de elección. Entre estos pacientes, 80% al parecer obtienen alivio inmediato; sin embargo, al término de tres años, la mitad de los pacientes tienen recidiva del dolor. Datos preliminares sugieren que dosis altas de octreótido disminuyen el dolor en individuos con afección de conductos de gran tamaño.

El octreótido al principio se seleccionó y se evaluó para el tratamiento del dolor abdominal asociado a pancreatitis crónica de grandes conductos. Es un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción pancreática y reduce las concentraciones sanguíneas de CCK. Un estudio multicéntrico, doble ciego, comparativo con placebo y con dosis fluctuantes, demostró que 200 pg de octreótido administrados por vía subcutánea tres veces por día era superior al placebo y disminuía el dolor abdominal de los pacientes. El octreótido alivia en grado importante el dolor en algunos enfermos de pancreatitis crónica grave resistente a otras formas de tratamiento, entre las que se incluyen el quirúrgico.

En los pacientes con enfermedad de pequeños conductos, los preparados estándar de enzimas sin recubrimiento entérico que contienen altas concentraciones de proteasa de serina alivian el dolor. El paciente que responde mejor a estas proteasas es el que tiene una prueba de estimulación con hormona anormal o cambios mínimos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y una absorción de grasa normal. Al parecer estas proteasas séricas alivian el dolor al catabolizar un péptido liberador de CCK que finalmente lleva a una menor concentración de CCK en la sangre y por tanto, menos estimulación pancreática. Este mecanismo de inhibición de la realimentación al parecer opera en la parte alta del intestino delgado. Las enzimas sin recubrimiento entérico son preferibles porque cuando se administran con un inhibidor de la bomba de protones, estas enzimas que evaden la destrucción de ácido en el estómago llegan directamente al duodeno, donde opera el principio de la realimentación. Las enzimas con recubrimiento entérico, si bien son apropiadas para tratar la esteatorrea, no son

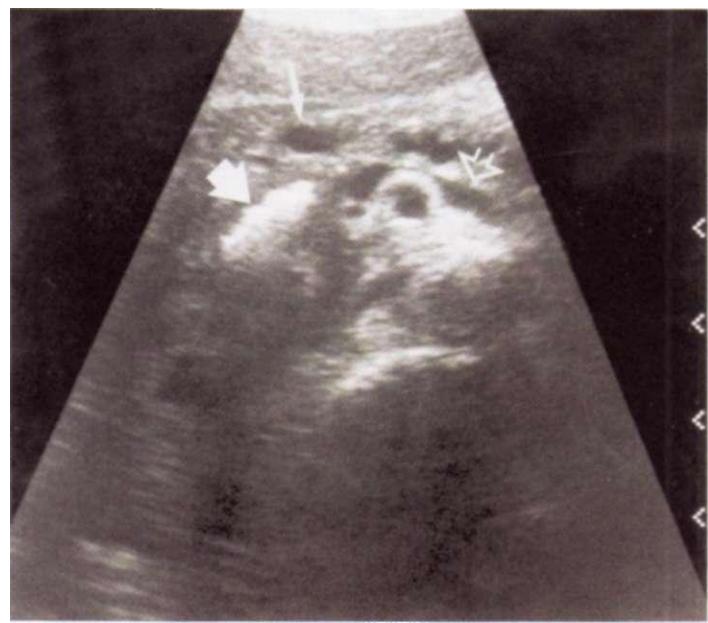


A

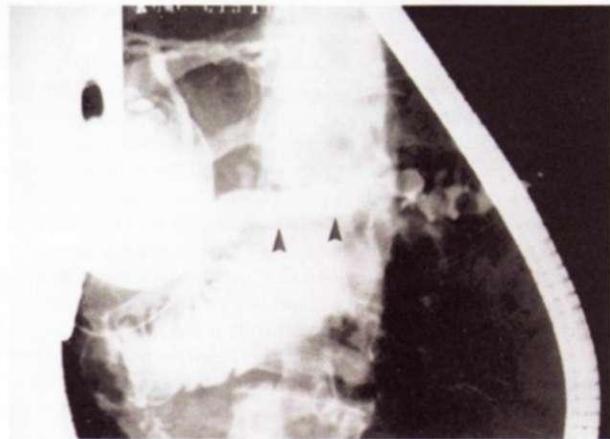


C

**FIGURA 307-3.** Alteraciones radiográficas en la pancreatitis crónica. A. Calcificación pancreática (flechas) y estenosis (estrechamiento) de la porción intrapancreática del coléodo demostrada por colangiografía transhepática percutánea. B. Calcificación pancreática (flecha blanca gruesa) demostrada por ecografía. Adviérase el conducto pancreático dilatado (flecha blanca fina) y la vena esplénica (flecha)



B



D

C. Calcificación pancreática (flechas verticales) y conducto pancreático dilatado (flecha horizontal) demostrada mediante CT. O. La colangiolapacreatografía retrógrada endoscópica muestra una gran dilatación de los conductos pancreáticos (puntas de flecha) en un paciente con pancreatitis crónica.

las enzimas preferibles en el tratamiento del dolor abdominal en virtud de que se ha demostrado que los compuestos con recubrimiento entérico se desprenden de su capa entérica cuando pasan más allá del duodeno hacia la parte media del intestino delgado. Este principio de la realimentación no opera en esa porción del intestino. El preparado ideal de enzima pancreática será el que contenga lipasa con recubrimiento entérico y proteasas libres. Las proteasas libres entrarían en el duodeno y desencadenarían un mecanismo de control de la realimentación positivo, en tanto que la lipasa con recubrimiento entérico se liberaría más allá del duodeno y mejoraría la absorción de las grasas. En el cuadro 307-8 se enumeran los preparados de enzimas pancreáticas que suelen utilizarse en Estados Unidos.

La gastroparesia también es muy común en pacientes con pancreatitis crónica, sobre todo los que cursan con pancreatitis crónica dolorosa que afecta a conductillos pequeños. Es importante reconocer esto en virtud de que el tratamiento enzimático simplemente fracasará a causa de que la gastroparesia impide la descarga apropiada de enzimas en la porción superior del intestino donde pueden ejercer su acción mediante un proceso de inhibición de la realimentación. En pacientes con pancreatitis crónica de conductillos y dolorosa, es importante valorar el vaciamiento gástrico y si se encuentra alterado, llevar a cabo el vaciamiento apropiado con fármacos procinéticos. En estas circunstancias hay más posibilidades que el tratamiento enzimático tenga éxito.

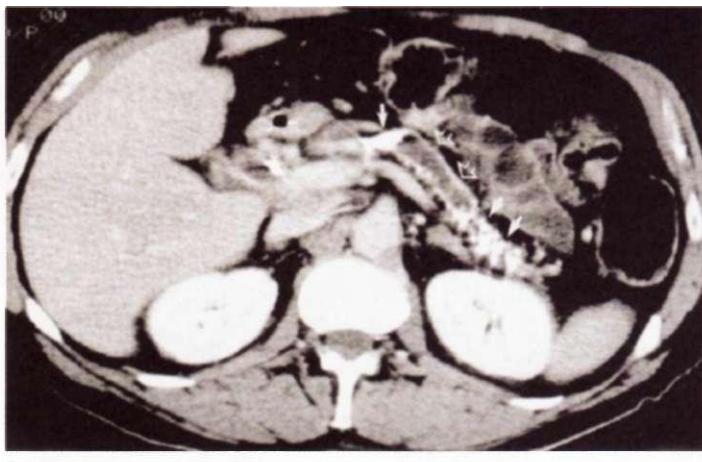
El tratamiento endoscópico del dolor de la pancreatitis crónica puede implicar esfinterotomía, aplicación de endoprótesis, extracción de cálculos y drenaje de un seudoquistre pancreático. El tratamiento dirigido al conducto pancreático al parecer sería más

apropiado en caso de una estenosis dominante, si es que un cálculo en el conducto ha originado obstrucción. No se ha demostrado en algún estudio comparativo la utilidad del empleo de endoprótesis endoscópicas en pacientes con dolor crónico pero sin una estenosis dominante. En la actualidad se sabe que pueden presentarse complicaciones importantes por la aplicación de la endoprótesis, es decir, hemorragia, colangitis, migración de endoprótesis y coagulación de la endoprótesis. Todos éstos pueden desencadenar pancreatitis. Es importante hacer notar que la lesión del conducto pancreático y el parénquima pancreático puede presentarse sin la endoprótesis.

En algunos pacientes con pancreatitis crónica y dolor abdominal resistente al tratamiento estándar se ha utilizado la pancreatectomía total y el autotrasplante de células de los islotes. Los enfermos que más se han beneficiado hasta la fecha tienen pancreatitis crónica sin cirugía pancreática previa o datos de insuficiencia de células de los islotes. La utilidad de este procedimiento aún no se ha definido del todo pero es una opción en vez de la cirugía para descompresión de los conductillos o la resección pancreática en pacientes con enfermedad dolorosa e intratable de los pequeños conductos, sobre todo porque los procedimientos quirúrgicos estándar tienden a reducir la obtención de células de los islotes.

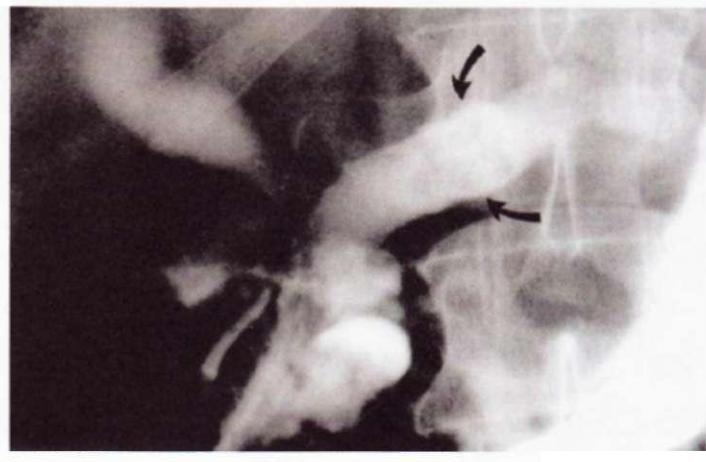
#### PANCREATITIS HEREDITARIA

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad poco frecuente que se parece a la pancreatitis crónica, salvo por la temprana edad de comienzo y presencia de



A

**FIGURA 307-4. Pancreatitis crónica y cálculos pancreáticos:** imágenes de CT de ERCP. **A.** En esta CT abdominal con contraste hay signos de atrofia pancreática con múltiples calcificaciones (flechas). Obsérvese la notable dilatación del conducto pancreático en este corte del cuerpo y la cola (flechas abiertas).



B

paciente, la ERCP demuestra la dilatación del conducto pancreático y el cálculo que hay en su interior (flechas). Estos signos se correlacionan bien con la imagen de la tomografía computadoraizada.

factores hereditarios (participa un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta). Una investigación amplia del genoma utilizando análisis de estirpe genética permitió identificar el gen de la pancreatitis hereditaria en el cromosoma 7. Las mutaciones en los codones de iones 29 (exón 2) y 122 (exón 3) del gen de tripsinógeno catiónico originan formas dominantes autosómicas de pancreatitis hereditaria. Las mutaciones del codón 122 originaron sustitución de la arginina correspondiente por otro aminoácido, por lo regular histidina. La sustitución, cuando ocurre, elimina un sitio de autodestrucción de tripsina de seguridad, necesario para eliminar la tripsina que es activada prematuramente en el interior de la célula acinar. Estos pacientes sufren ataques repetitivos de dolor abdominal intenso que dura días a semanas. En los ataques agudos puede haber aumento de los valores séricos de amilasa y lipasa, pero por lo común son normales. Los enfermos terminan por presentar calcificación del páncreas, diabetes mellitus y esteatorrea, y además tienen mayor incidencia de carcinoma pancreático (la incidencia acumulativa llega a 40% a los 70 años de edad). Tales pacientes suelen necesitar descompresión de conductos para aliviar el dolor. Las molestias abdominales en parientes de sujetos con pancreatitis hereditaria deben despertar la sospecha de una pancreatopatía.

**Mutaciones del gen del inhibidor de tripsina secretorio pancreático.** El inhibidor de tripsina secretorio pancreático (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*, PSTI) o SPINK1 es un péptido de 56 aminoácidos que inhibe específicamente la tripsina al bloquear físicamente su sitio activo. Este inhibidor actúa como el mecanismo de defensa de primera línea contra la activación prematura del tripsinógeno en la célula acinar. Recientemente se demostró que la frecuencia de mutaciones de SPINK1 en individuos con pancreatitis crónica idiopática aumenta en grado notable, lo cual sugiere que esas mutaciones podrían vincularse con la pancreatitis.

#### TUMORES ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

Los tumores endocrinos del páncreas se exponen en el capítulo 344.

#### OTRAS AFECCIONES

##### PÁNCREAS ANULAR

Cuando el primordio ventral del páncreas no experimenta la migración adecuada con el fin de establecer contacto con el primordio dorsal, un anillo de tejido pancreático rodea el duodeno. Este páncreas anular puede producir obstrucción intestinal en el recién nacido o en el adulto. Algunos posibles

#### CUADRO 307-7 COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

Toxicomanía	Hemorragia gastrointestinal
Alteración en la tolerancia a la glucosa	Ictericia
Gastroparesia	Colangitis y/o cirrosis biliar
Absorción deficiente de cobalamina	Necrosis adiposa subcutánea
Retinopatía no diabética	Ostalgia
Derrames con alto contenido de amilasa	Cáncer pancreático

síntomas como pesadez posprandial, dolor epigástrico, náusea y vómito se presentan durante años antes de que se plantea este diagnóstico. Los datos radiográficos son dilatación simétrica de la porción proximal del duodeno con abultamiento de los recessos a cada lado de la banda anular, borramiento de la mucosa duodenal sin destrucción de ésta, acentuación de los datos en posición oblicua anterior derecha y ausencia de cambios en exploraciones repetidas. El diagnóstico diferencial debe establecerse con membranas duodenales, tumores del páncreas y el duodeno, úlcera péptica posbulbar, enteritis regional y adherencias. Los enfermos con páncreas anular presentan mayor incidencia de pancreatitis y úlcera péptica. Debido a éstas y a otras posibles complicaciones, el tratamiento es quirúrgico, incluso aunque la afección haya estado presente durante años. La duodenoyeyunostomía retrocólica es el método de elección, aunque algunos cirujanos recomiendan la gastrectomía de tipo Billroth II, la gastroenterostomía y la vagotomía.

#### PÁNCREAS DIVIDIDO

El páncreas dividido ocurre cuando los primordios embriológicos dorsal y ventral del páncreas no se fusionan, de modo que el drenaje pancreático se efectúa principalmente a través de la papila accesoria. Este trastorno es la variante anatómica congénita más frecuente del páncreas humano. Datos actuales indican que esta anomalía no es un factor predisponente para el desarrollo de

#### CUADRO 307-8 PREPARADOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS FRECUENTEMENTE UTILIZADOS

	Proteasa <sup>a</sup> (X 1 000)	Lipasa <sup>a</sup> (X 1 000)
<b>Sin recubrimiento entérico</b>		
Viokase 8 (Axcan Scandipharm, Birmingham, AL)	30	
Viokase 16 (Axcan Scandipharm)	60	16
Kuzyme HP (Schwartz, Milwaukee, WI)	30	8
Cotazym (Organon, East Orange, NJ)	30	8
<b>Con recubrimiento entérico</b>		
Creon 5 (Solvay, Marietta, GA)	18.75	5
Creon 10 (Solvay)	37.5	10
Creon 20 (Solvay)	75	20
Pancrease MT4 (McNeil Pharmaceuticals, Ft. Washington, PA)	12	4
Pancrease MT10 (McNeil Pharmaceuticals)	30	10
Pancrease MT16 (McNeil Pharmaceuticals)	48	16
Ultrace 12 (Scandipharm, Birmingham, AL)	39	12
Ultrace 18 (Scandipharm)	58.5	18
Ultrace 20 (Scandipharm)	65	20
Cotazym-S (Organon)	20	5

<sup>a</sup> Unidades de la *United States Pharmacopeia* por comprimido o cápsula.

Los fabricantes y sus ubicaciones se presentan después de los nombres de los medicamentos. Para el tratamiento del dolor, cuatro a ocho comprimidos sin recubrimiento entérico cuatro veces por día. Para el tratamiento de la digestión anormal, una a dos cápsulas con recubrimiento entérico con cada comida.

pancreatitis en la gran mayoría de los enfermos que la presentan. No obstante, la combinación de páncreas dividido y orificio accesorio de pequeño tamaño podría producir una obstrucción del conducto dorsal. El problema es identificar al grupo de pacientes que presentan esta obstrucción dorsal. La canulación del conducto dorsal mediante ERCP no es tan sencilla como la del conducto ventral. Los pacientes con pancreatitis y páncreas dividido, demostrado mediante ERCP, deben recibir tratamiento con medidas conservadoras. En muchos de estos pacientes la pancreatitis es idiopática y no está relacionada con el páncreas dividido. La intervención quirúrgica o endoscópica sólo está indicada cuando fracasan los métodos anteriores. Si se puede demostrar la existencia de una notable dilatación del conducto dorsal se debe efectuar la descompresión quirúrgica de este conducto. Todavía no se ha definido el tratamiento adecuado para los pacientes sin dilatación del conducto dorsal. Es preciso subrayar que el aspecto en la ERCP de un páncreas dividido (un conducto ventral de pequeño calibre con un patrón arborescente) se puede confundir con una obstrucción del conducto pancreático principal por una tumoración.

#### **MACROAMILASEMIA**

En la macroamilasemia, la amilasa circula en la sangre en una forma polimérica demasiado grande para ser excretada con facilidad por el riñón. El paciente con este trastorno tiene aumento de la amilasa sérica, decremento de la amilasa urinaria y una proporción  $C_{\text{ur}}/C_{\text{s}}$  inferior a 1%. La presencia de macroamilasa se puede demostrar por cromatografía sérica. La prevalencia de la macroamilasemia es de 1.5% de la población hospitalaria adulta global no alcohólica. Esta afección suele descubrirse de manera fortuita y no guarda relación con enfermedades del páncreas o de otros órganos.

En la actualidad se ha documentado la presencia de macrolipasemia en varios pacientes con cirrosis o con linfoma no Hodgkin. La ecografía y la CT del páncreas de estos pacientes eran normales. Se comprobó que la lipasa formaba complejos con la inmunoglobulina A. Por tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya *al mismo tiempo* macroamilasemia y macrolipasemia en pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de estas enzimas.

#### **AGRADECIMIENTO**

Este capítulo representa una versión revisada del capítulo de los Dres. Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes y Kurt J. Isselbacher de las ediciones anteriores de este libro.

#### **LECTURAS ADICIONALES**

- GUPTA V, TOSKES PP: Diagnosis and management of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 81:491, 2005
- ISENMAN R et al: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo controlled, double-blinded trial. Gastroenterology 126:997, 2004
- SOMOGYI L et al: Recurrent acute pancreatitis: An algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. Gastroenterology 120:708, 2001
- THOMSON A: Enteral versus parenteral nutritional support in acute pancreatitis: A clinical review. J Gastroenterol Hepatol 21:22, 2006
- YADAY Y et al: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 97:1309, 2002



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

## SECCIÓN 1

## EL SISTEMA INMUNITARIO EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

### 308 Introducción al sistema inmunitario

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg,  
Anthony S. Fauci

#### DEFINICIONES

- Adaptativo, sistema inmunitario:** sistema de respuestas inmunitarias de desarrollo reciente mediado por los linfocitos T y B. Las respuestas inmunitarias que producen estas células se basan en el reconocimiento de antígenos específicos mediante receptores clonotípicos, que son productos de genes que se reordenan durante el desarrollo y en toda la vida del microorganismo. Entre las células del sistema inmunitario adaptativo se encuentran diversos tipos de células presentadoras de antígenos.
- Anticuerpos:** moléculas producidas por las células B que están codificadas por genes que se reordenan durante el desarrollo de estas células. Los anticuerpos están constituidos por las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, que a la vez forman el componente central de los receptores de antígenos de las células B. Los anticuerpos pueden encontrarse como moléculas de reconocimiento de antígenos en la superficie de las células B o como moléculas secretadas en el plasma y otros líquidos orgánicos (cuadro 308-11).
- Antígenos:** moléculas extrañas o propias que son reconocidas por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y dan origen a la activación de las células de la inmunidad innata y de las células T, así como a la producción de anticuerpos en las células B.
- Antimicrobianos, péptidos:** pequeños péptidos de menos de 100 aminoácidos que están producidos por células del sistema inmunitario innato y que poseen actividad antiinfecciosa (cuadro 308-2).
- Apoptosis:** es el proceso de la *muerte celular programada*, a través del cual las señales de diversos "receptores de muerte" ubicados en la superficie celular [p. ej., receptores de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor, TNF*), CD95] originan una secuencia que incluye la activación de la familia de moléculas de la caspasa, ocasionando división del DNA y muerte celular. La apoptosis, que no induce una inflamación excesiva, debe distinguirse de la *necrosis celular*, que sí induce respuestas inflamatorias.
- CD de los antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, clasificación:** gracias a los adelantos en la tecnología de anticuerpos monoclonales fue posible descubrir múltiples moléculas nuevas en la superficie de los leucocitos. En 1982, en el Primer Taller Internacional sobre Antígenos de Diferenciación Leucocítica (*First International Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens*) se estableció la nomenclatura de las moléculas ubicadas en la superficie de los leucocitos del ser humano. La clasificación de *conglomerados de diferenciación* (*cluster of differentiation, CD*) de los antígenos leucocíticos proviene de éste y otros talleres subsiguientes sobre la diferenciación de los leucocitos (cuadro 308-1).
- Células B, receptores de antígenos de las:** complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de las células B, formados por inmunoglobulinas (Ig) de superficie que, vinculadas a moléculas de las cadenas αβ de la Ig, reconocen antígenos mediante regiones variables de las cadenas pesada y ligera de las Ig, y originan señales para la diferenciación definitiva de las células B encaminadas a fabricar anticuerpos específicos de antígeno (fig. 308-8).
- Células T:** linfocitos derivados del timo que median las respuestas inmunitarias celulares adaptativas, incluidas las funciones celulares efectoras de los linfocitos T colaboradores, reguladores y citotóxicos (figs. 308-2, 308-3, 308-6).
- Células T, receptores de antígenos de las:** complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de las células T, formados por las cadenas αβ y γδ del receptor de células T (*Tcell receptor, TCR*) clonotípico que se encuentran vinculadas al complejo CD3 formado

por cadenas invariables gamma (γ), delta (δ), épsilon (ε), deta (η) y eta (τ). Las cadenas alfa y beta del TCR clonotípico reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos unidos físicamente a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex, MHC*) de clase I o II de células presentadoras de antígenos, dando lugar a la formación de señales mediante el complejo CD3, para mediar las funciones efectoras (fig. 308-7).

**Citocinas:** proteínas solubles que interaccionan con receptores celulares específicos que participan en la regulación del crecimiento y la activación de las células inmunitarias, y median las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales y patológicas (cuadros 308-6, 308-8 y 308-9).

**CitoHticas, células:** linfocitos granulares grandes que destruyen las células diana que expresan pocas o no expresan moléculas del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen, HLA*) de clase I, como las células con transformación maligna y las infectadas por virus. Las células citolíticas (asesinas naturales) (*natural killer, NK*) expresan receptores que inhiben la función de las células citolíticas cuando está presente el MHC de clase I propio (fig. 308-4).

**Coestimuladoras, moléculas:** moléculas de las células presentadoras de antígenos (como B7-1 y B7-2 o CD40) que inducen la activación de la célula T cuando se unen a ligandos de las células T activadas (como CD28 o ligando de CD40) (fig. 308-7).

**Complemento:** serie de proteínas efectoras y enzimas plasmáticas cuya función consiste en destruir microorganismos patógenos y señalizarlos para que sean fagocitados por las células de la estirpe de monocitos-macrófagos y los neutrófilos del sistema reticuloendotelial (fig. 308-5).

**Configuración, receptores de reconocimiento de (PRR):** receptores codificados por líneas germinales y expresados por células del sistema inmunitario innato que reconocen los modelos moleculares vinculados a patógenos (cuadro 308-3).

**Dendríticas, células:** células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario adaptativo de estirpe mieloide o linfoides. Las células dendríticas inmaduras, o precursores de células dendríticas, son componentes esenciales del sistema inmunitario innato, ya que responden a las infecciones produciendo cantidades grandes de citocinas. Las células dendríticas son inductores fundamentales de la respuesta inmunitaria innata mediante la producción de citocinas, y de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T (figs. 308-2 y 308-3; cuadro 308-5).

**Grandes, linfocitos granulares:** linfocitos del sistema inmunitario innato con granulos citotóxicos azúfilos que tienen actividad de células NK y son capaces de destruir células extrañas y células hospedadoras que carezcan de moléculas propias del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I (fig. 308-4).

**Innato, sistema inmunitario:** sistema primitivo de reconocimiento inmunitario de células hospedadoras que presenta receptores de reconocimiento de configuración (*pattern recognition receptors, PRR*) codificados por líneas germinales que reconocen patógenos y activan diversos mecanismos para la eliminación de éstos. Las células del sistema inmunitario innato son linfocitos citolíticos (NK), monocitos-macrófagos, precursores de células dendríticas o células dendríticas inmaduras, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y células epiteliales (cuadros 308-2, 308-3, 308-4, 308-5, 308-10).

**Linfocitos B:** linfocitos derivados de la médula ósea o de la equivalente bolsa de Fabricio que expresan inmunoglobulinas de superficie (receptores de antígenos de las células B) y secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno (figs. 308-2 y 308-6).

**Patógenos, modelos moleculares vinculados a (pathogen-associated molecular patterns, PAMP):** estructuras moleculares invariables expresadas por grupos extensos de microorganismos que son reconocidas por los receptores de reconocimiento de modelos de las células hospedadoras por mediación de la inmunidad innata (fig. 308-1).

**Quimiocinas:** moléculas solubles que dirigen y determinan el movimiento y las vías de circulación de las células inmunitarias.

- Tolerancia:** es la falta de respuesta de las células B y T a los antígenos, resultante de su encuentro con otros antígenos extraños o propios, en ausencia de la expresión de moléculas coestimuladoras y presentadoras de antígenos. La tolerancia a los antígenos se puede inducir y mantener por medio de varios mecanismos, a nivel central (en el timo para las células T y médula ósea para células B) o periférico, por todo el sistema inmunitario.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario humano ha evolucionado durante millones de años a partir de organismos invertebrados y vertebrados, hasta desarrollar unos mecanismos de defensa refinados y muy específicos frente a los microorganismos patógenos invasores y sus factores de virulencia. El sistema inmunitario normal tiene tres propiedades fundamentales: un repertorio muy diverso de receptores de antígeno que permite reconocer una gama casi infinita de microorganismos patógenos; memoria inmunitaria, para generar las respuestas inmunitarias de memoria rápida; y tolerancia inmunitaria, para evitar la lesión inmunitaria a los tejidos normales propios. De los invertebrados, los seres humanos han heredado el sistema inmunitario innato, un sistema de defensa primitivo que utiliza proteínas codificadas por líneas germinales para reconocer patógenos. Las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los linfocitos NK, reconocen modelos moleculares vinculados a patógenos (PAMP) con secuencias moleculares patógenas sumamente conservadas en muchos microbios y utilizan un conjunto diverso de receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR). Los componentes principales

del reconocimiento de los microbios por el sistema inmunitario innato son: 1) reconocimiento por moléculas del hospedador codificadas por líneas germinales, 2) reconocimiento de los factores de virulencia fundamentales del microbio, pero no reconocimiento de las moléculas propias y 3) ausencia de reconocimiento de moléculas o microbios extraños que sean benignos. Los macrófagos y las células NK, tras el contacto con los microorganismos patógenos, pueden destruir a éstos de manera directa o bien activar una serie de acontecimientos que retardan la infección y reclúan la rama del sistema inmunitario humano que se ha desarrollado más recientemente, el sistema inmunitario adaptativo.

La inmunidad adaptativa, que se encuentra exclusivamente en los vertebrados, se basa en la generación de receptores antigenicos en los linfocitos T y B por medio de reajustes genéticos de la línea germinativa, de manera que cada célula T o B expresa en su superficie receptores antigenicos únicos que pueden reconocer de manera específica diversos antígenos de la gran variedad de microorganismos presentes en el ambiente. Aunados a los mecanismos de reconocimiento específico finamente armonizados que protegen la tolerancia (falta de reacción) a los autoantígenos, los linfocitos T y B ofrecen tanto especificidad como memoria inmunitaria a las defensas de los vertebrados.

En el presente capítulo se describen los componentes celulares, las moléculas (cuadro 308-1) y los mecanismos que componen los sistemas inmunitarios innato y adaptador, y se describe cómo las respuestas inmunitarias innatas reclúan a la inmunidad adaptadora para la defensa del hospedador. Es fundamental considerar las bases celulares y moleculares de las respuestas inmuni-

## i.II]:('H1:ai ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE LOS LEUCOCITOS HUMANOS: CLASIFICACIÓN CD DE LOS ANTÍGENOS QUE DISTINGUEN A LOS LEUCOCITOS

Antígenos de superficie (otros nombres)	Familia	Peso molecular, kD°	Distribución	Ligandos	Función
CD1a(T6,HTA-1)	ig	49	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Células TTCCRyS	Existen moléculas CD1 en los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como <i>M. leprae</i> y <i>M. tuberculosis</i> contra las células TTCCRy8
CD1b	ig	45	CD timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Células TTCCRyS	
CD1c	ig	43	DC, timocitos corticales, subgrupos de células B, células dendríticas de tipo Langerhans	Células TTCCRyS	
CD1d	ig	?	Timocitos corticales, epitelio Intestinal, células dendríticas de tipo Langerhans	Células TTCCRy8	
CD2 (TI 2, LFA-2)	ig	50	T, NK	CD58, CD48, CD59, CD15	Activación alternativa de las células T, anergia de las células T, producción de citocinas por medio de las células T, citólisis mediada por las células T o NK, apoptosis de las células T, adherencia celular
CD3 (T3, Leu-4)	ig	7:25-28, 8:21-28, e:20-25, H:21-22, £16	T	Vinculado con el TCR	Activación y función de las células T; £ es la señal de los componentes de transducción del complejo CD3
CD4 (T4, Leu-3)	ig	55	T, mieloide	MHC-II, VIHgp120, IL-16, SABP	Selección de células T, activación de células T, transducción de la señal con p56Lck, que es el receptor primario de VIH
CD7 (3Al,Leu-9)	ig	40	T, NK	K-12(,CD7L)	Transducción de la señal de las células T y NK y regulación de la producción de IFN-γ, TNF-α
CD8 (T8, Leu-2)	ig	34	T	MHC-I	Selección de las células T, activación de las células T, transducción de la señal con p56Lc/c
CD14(receptor-LPS)	LRG	53-55	M, G (débil), no por progenitores mieloides	Endotoxina (lipopolisacárido), ácido lipoteicoico, PI, TLR4 media con LPS y otra activación de PAMP de la inmunidad innata	
CD19B4	ig	95	B (excepto células plasmáticas), FDC	Desconocido	Vinculado con CD21 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales en el desarrollo, activación y diferenciación de las células B
CD20 (B1)	No asignada	33-37	B (excepto células plasmáticas)	Desconocido	Señales celulares; probable importancia para la activación y proliferación de las células B
CD21 (B2,CR2, EBV-R,C3dR)	RCA	145	B maduras, FDC, subgrupo de timocitos	C3d, C3dg, iC3b, CD23, EBV	Vinculado con CD19 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales para el desarrollo, la activación y diferenciación de las células B; receptor del virus de Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	ig	130-140	B maduras	CDw75	Adherencia celular; señales a través de su relación con p72sky, p53/56/yn, cinasa de PI3, SHPI, fLCy
CD23 (FceRII, B6, Leu-20, BLAST-2)	Lectina de tipo C	45	B, M, FDC	IgE, CD21, CD11b, CD11c	Regula la síntesis de IgE, liberación de los monocitos de atocina

(continúa)

**CUADRO 308-1 ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE LOS LEUCOCITOS HUMANOS: CLASIFICACIÓN CD DE LOS ANTÍGENOS QUE DISTINGUEN A LOS LEUCOCITOS (CONTINUACIÓN)**

Antígenos de superficie (otros nombres)	Familia	Peso molecular,	Distribución	Ligandos	Función
CD28	ig	44	T, células plasmáticas	CD80, CD86	Coestimulante para la activación de células T; participa en la decisión entre la activación y anergia de las células T
CD40	TNFR	48-50	B, DC, EC, epitelio del timo, MR cánceres	CD154	Activación, proliferación y diferenciación de las células B, formación de los GC, cambio de isótipo, rescate de la apoptosis
CD45 (LCAJ200, B220)	PTP	180, 200, 210,220	Todos los leucocitos	Galectina-1,CD2, CD3, CD4	Activación de células T y B, desarrollo de los timocitos, transducción de señales, apoptosis
CD45RA	PTP	210, 220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1,CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen exón 4 (A); limitado a un subgrupo de células T
CD45RB	PTP	200,210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1,CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen a exón 5 (B)
CD45RC	PTP	210,220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1,CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen a exón 6 (C); limitado a un subgrupo de células T
CD45RO	PTP	180	Subgrupo T, timocitos corticales, T de "memoria"	Galectina-1,CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que no contienen exones divididos; limitado a un subgrupo de células T
CD80(B7-1, BB1)	ig	60	Células B y T activadas, MR DC	CD28, CD152	Corregulador de la activación de células T; sus señales a través de CD28 estimulan y por medio de CD152 inhiben la activación de células T
CD86 (B7-2, B70)	ig	80	Subgrupo B, DC, EC, T activadas, epitelio del timo	CD28, CD152	Corregulador de la activación de células T; a través de CD28 sus señales estimulan la activación de células T y a través de CD152 la inhiben
CD95 (APO-I.Fas)	TNFR	135	T y B activadas	Ligando de Fas	Media la apoptosis
CD152(CTLA-4)	ig	30-33	T activadas	CD80, CD86	Inhibe la proliferación de células T
CD 154 (CD40L)	TNF	33	Células TCD4+ activadas, subgrupo T CD8+, NK, M, basófilos	CD40	Coestimulante de la activación de las células T, proliferación y diferenciación de las células B

Atof: CTLA, proteína citotóxica ligada a los linfocitos T (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein*); DC, células dendritas; EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); EC, células endoteliales (*endothelial cells*); FDC, células dendríticas foliculares (*follicular dendritic cells*); G, granulocitos; GC, centro germinativo (*germinal center*); HTA, antígeno timocítico humano (*human thymocyte antigen*); Ig, inmunoglobulina; LCA, antígeno leucocito común (*leukocyte common antigen*); LPS, lipopolisacárido; MHC-I, complejo principal de histocompatibilidad clase I; MP, macrófagos (*macrophages*); NK, células citolíticas; PI, fosfatidilinositol (*phosphatidylinositol*); PTP, tirosinfosfataza de proteína (*protein tyrosine phosphatase*); JCR, receptor de células T; TNF, factor de necrosis

tumoral/TNFR, receptor del factor de necrosis tumoral. Para obtener una lista más completa de los antígenos humanos del conglomerado de diferenciación (CD), véase Harrison's Online, en: <http://harrison.accessmedicine.com>; asimismo, puede obtenerse una lista completa de los antígenos humanos del CD del taller más reciente sobre Antígenos de Diferenciación Leucocito (VII), véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prowguide>.

Fuente: recopilado, con autorización, de T Kishimoto et al (eds): *Leukocyte Typing VI*, New York, Garland Publishing 1997; R Brines et al: *Immunology Today* 18S:1,1997; and S Shaw (ed): *Protein Reviews on the Web* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prowguide>

taria innata y adaptadora para comprender la patogenia de las enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, infecciosas y por inmunodeficiencia.

### SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Todos los microorganismos multicelulares, incluido el ser humano, han desarrollado una cantidad limitada de moléculas codificadas por la línea germinativa que reconocen a múltiples grupos de microorganismos patógenos. Puesto que la variedad de microorganismos patógenos para el ser humano es enorme, las moléculas del sistema inmunitario humano innato perciben "señales peligrosas" y reconocen a los PAMP, que son las estructuras moleculares comunes compartidas por muchos microorganismos, o bien reconocen a las moléculas de las células del hospedador producidas por reacción a la infección, como proteínas de choque térmico y fragmentos de la matriz extracelular. Los PAMP deben permanecer como estructuras vitales para la virulencia y supervivencia del microorganismo, como la endotoxina bacteriana, de manera que los microorganismos no puedan mutar las moléculas de los PAMP para evadir las respuestas inmunitarias innatas del hospedador. Los PRR son proteínas del hospedador del sistema inmunitario innato que reconocen a los PAMP o a las moléculas de las señales peligrosas (cuadros 308-2 y 308-3). Por consiguiente, el reconocimiento de las células tanto hematopoyéticas como no hematopoyéticas de moléculas patógenas, induce la activación/producción de la secuencia del complemento, citocinas y péptidos antimicrobianos como moléculas efectoras. Además, los PAMP patógenos y las moléculas de señales peligrosas del hospedador activan a las células dendríticas para que maduren y expresen moléculas en la superficie de las células dendríticas que mejoran la presentación del antígeno para responder a los antígenos extraños.

### RECONOCIMIENTO DE MODELOS

Las principales familias de proteínas PRR son las lectinas de tipo C, las proteínas ricas en leucina, las proteínas del receptor barredor (*scavenger receptor*) de los macrófagos, las pentraxinas plasmáticas, la transferasa lipídica y las integrinas (cuadro 308-3). Un grupo importante de glucoproteínas colágenas de PRR con dominios lectina de tipo C recibe el nombre de *colectinas*, y entre ellas están la proteína sérica lectina fijadora de manosa (*mannose-binding lectin*, MBL). Ésta y otras colectinas, así como otras dos familias de proteínas [las pentraxinas (como la proteína C reactiva) y el componente amiloideo P del

suero] y los receptores barredores de los macrófagos] tienen la propiedad de opsonizar (recubrir) a las bacterias para su fagocitosis por los macrófagos, y también pueden activar la cascada del complemento para destruir bacterias. Las integrinas son moléculas de adherencia de la superficie celular que señalan a las células una vez que éstas se unen al lipopolisacárido (LPS) bacteriano y activan a los fagocitos para que ingieran a los patógenos.

Varios descubrimientos recientes revelaron los mecanismos de unión entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, entre ellos: 1) una proteína plasmática de unión de LPS, que enlaza y transfiere LPS hasta el receptor de LPS del macrófago, **CD14**; y 2) una familia de proteínas del ser humano, llamadas *proteínas tipo peaje (toii-like receptor, TLR)*, que están vinculadas con **CD14**, LPS de enlace, células epiteliales emisoras de señales, células dendríticas y macrófagos para producir citocinas y mejorar a las moléculas de superficie celular emisoras de señales sobre el inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas (fig. 308-1; cuadros 308-3 y 308-4). Las proteínas TLR (TLR 1-10) se expresan en los macrófagos, células dendríticas y células B, así como en una gran variedad de células no hematopoyéticas como las células epiteliales respiratorias

### CUADRO 308-2 PRINCIPALES COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR)	Lectinas de tipo C, proteínas ricas en leucina, receptores "barredores" ( <i>scavenger receptors</i> ), pentraxinas, transferasas lipídicas, integrinas
Péptidos antimicrobianos	Defensinas alfa, defensinas beta, catelina, protegrina, granulosina, histatina, inhibidor de la leucoproteasa secretora y probióticos
Células	Macrófagos, células dendríticas, células NK, células NK-T, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, basófilos y células epiteliales
Componentes del complemento	Vía clásica y vía alternativa, y proteínas que unen componentes del complemento
Citocinas	Citocinas autocrinas, paracrinas y endocrinas que median la inflamación y la defensa del hospedador, así como el reclutamiento, la dirección y la regulación de las respuestas inmunitarias de adaptación

Nota: células NK, células citolíticas.

CUADRO 308-3 PRINCIPALES RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE CONFIGURACIONES (PRR) DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Familia de proteínas PRR	Lugares de expresión	Ejemplos	Ligando (PAMP)	Funciones de PRR
Receptores tipo peaje	Múltiples tipos celulares	TLR2-10	(Véanse fig. 308-1 y cuadro 308-4) Carbohidratos bacterianos y víricos	Activa células de inmunidad innata para reaccionar a múltiples patógenos e iniciar immunorreacciones de adaptación
Lectinas de tipo C	Proteínas plasmáticas	Colectinas		Opsonización de bacterias y virus, activación del complemento
Humoral Celular	Macrófagos, células dendríticas, células citolíticas (NK)	Receptor de manosa del macrófago NKG2-A	Manosa terminal Hidrato de carbono en moléculas de HLA	Fagocitosis de patógenos Inhibe la destrucción de las células hospedadoras que expresan HLA péptidos propios
Proteínas ricas en leucina	Macrófago, células dendríticas, células epiteliales	CD14	Lipopolisacárido (LPS)	Une LPS y proteínas receptoras de citocinas pirógenas
Receptores "barredores"	Macrófago	Receptores barredores del macrófago	Paredes celulares bacterianas	Fagocitosis de bacterias
Protaxinas	Proteína plasmática	Proteínas C reactivas	Fosfatidilcolina	Opsonización de bacterias, activación del complemento
	Proteína plasmática	Componente amiloideo P del suero	Paredes celulares bacterianas	Opsonización de bacterias, activación del complemento
Transferasas lípidicas	Proteína plasmática	Proteína de unión al LPS	LPS	Se une a LPS, transfiere LPS a CD14
Integrinas	Macrófagos, células dendríticas, células NK	CD11b,c;CD18	LPS	Señala células, activa la fagocitosis

Nota: PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos.

Fuente: adaptado con permiso de R Medzhitov, CA Janeway, innate immunity: Impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 9:4,1997.

(cuadros 308-4 y 308-5). Tras la unión al LPS, estos receptores activan una serie de acontecimientos intracelulares que originan la destrucción de las bacterias, así como al reclutamiento y posterior activación de los linfocitos T y B específicos de antígeno (fig. 308-1). Cabe destacar que la señalización que produce cantidades masivas de LPS por medio de los TLR4 ocasiona la liberación de grandes cantidades de citocinas que median el choque inducido por LPS. Las mutaciones de las proteínas TLR4 en los ratones protegen del choque por LPS, y las mutaciones de las proteínas TLR en los seres humanos protegen de manera similar frente a las enfermedades inflamatorias producidas por LPS, como el asma inducida por LPS (fig. 308-1).

Las células de los invertebrados y de los vertebrados producen péptidos pequeños antimicrobianos que contienen menos de 100 aminoácidos y que pueden funcionar como anticuerpos endógenos (cuadro 308-2). Algunos de estos péptidos son producidos por el epitelio de revestimiento de varios órganos, mientras que otros se hallan en los macrófagos o los neutrófilos que ingieren patógenos. Se han identificado péptidos antimicrobianos que destruyen bacterias, como especies de *Pseudomonas*, *Escherichia coli* y *Mycobacterium tuberculosis*.

#### CÉLULAS EFECTORAS DE LA INMUNIDAD INNATA

En el cuadro 308-5 se describen las células del sistema inmunitario innato y sus funciones como primera línea defensiva del hospedador. De igual importancia en cuanto a la mediación de las respuestas inmunitarias innatas son las funciones que desempeña cada tipo celular en el reclutamiento de linfocitos T y B del sistema inmunitario adaptativo para tomar parte en las respuestas específicas contra los patógenos.

**Monocitos-macrófagos.** Los monocitos proceden de células precursoras de la médula ósea (fig. 308-2) y su semivida en la circulación sanguínea es de uno a tres días. Los monocitos abandonan la circulación periférica marginándose en los capilares y migrando a la gran reserva extravascular. Los macrófagos hísticos surgen de la migración de los monocitos de la circulación y de la proliferación de los precursores de los macrófagos en los tejidos. Las localizaciones habituales de los macrófagos hísticos (y algunas de sus formas especializadas) son los ganglios linfáticos; el bazo; la médula ósea; el tejido conectivo perivascular; las cavidades serosas, como el peritoneo y la pleura; el tejido conjuntivo cutáneo; el pulmón (macrófagos alveolares); el hígado (células de Kupffer); el hueso (osteoclastos); el sistema nervioso central (microglia), y las membranas sinoviales (células de revestimiento de tipo A).

En general, los monocitos-macrófagos se encuentran en la primera línea de defensa relacionada con la inmunidad innata y engullen y destruyen microorganismos mediante la liberación de productos tóxicos, como peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y óxido nítrico (*nitric oxide*, NO). Los mediadores inflamatorios producidos por macrófagos atraen algunas células efectoras adicionales, como neutrófilos, al sitio

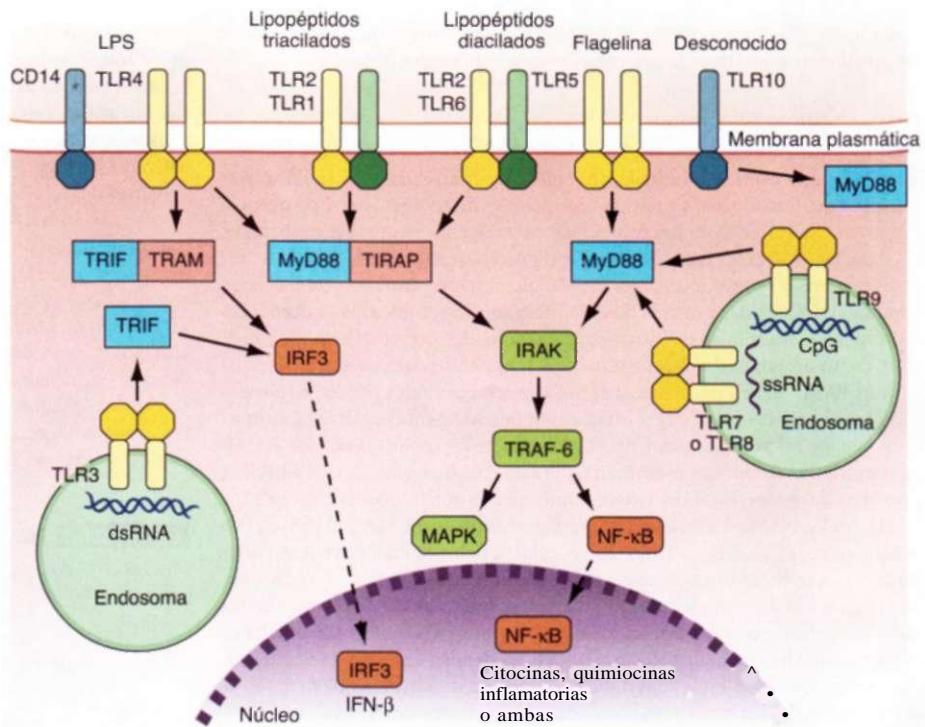


FIGURA 308-1. Panorama de las principales vías de señalización de TLR. Todas las TLR señalan a través de MyD88, con la excepción de TLR3. La TLR4 y la subfamilia de TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6) también fijan TIRAP. La TLR3 señala a través de TRIF. También se utiliza TRIF junto con TRAM en la vía independiente de TLR4-MyD88. Las flechas discontinuas indican translocación hacia el núcleo. TLR, proteínas receptoras tipo peaje (citocinas pirógenas); LPS, lipopolisacárido; dsRNA, RNA de doble tira; ssRNA, RNA de una tira; MAPK, cinasa proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*); NF-κB, factor nuclear-κB; IRF3, factor regulador de interferon 3 (*interferon regulatory factor 3*); IRAK, cinasa relacionada con el receptor de interleucina 1 (*interleukin-1 receptor-associated kinase*); TRAF-6, factor 6 relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*). (Adaptada de D van Duin, R Medzhitov, AC Shaw, 2005, con autorización.)

CUADRO 308-4 LA INTERVENCIÓN DE LAS PRR EN LA MODULACIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LINFOCITO T

Familia de PRR	PRR	Ligando	Respuesta de citocina de macrófago o de DC	Respuesta inmunitaria adaptativa
TLR	TLR2 (heterodímero con TLR1 o 6)	Lipopéptidos Pam-3-cys (TLR2/1) MALP (TLR2/6)	IL-12p70 baja IL-10 elevada IL-6 IL-12p70 IFN- $\alpha$ IL-6	T <sub>H</sub> 1 T <sub>H</sub> 2 T regulador T <sub>H</sub> 1
	TLR3	dsRNA		
	TLR4	LPS de <i>E. coli</i>	IL-12p70 elevada IL-10 intermedia IL-6	T <sub>H</sub> 1
	TLR5	Flagelina	IL-12p70 elevada IL-12p70 baja	T <sub>H</sub> 1 T <sub>H</sub> 2
	TLR7/8	ssRNA Imidazoquinolinas	IL-12p70 elevada IFN- $\alpha$ IL-6	T <sub>H</sub> 1
	TLR9	CpG DNA	IL-12p70 elevada IL-10 baja IL-6 IFN- $\alpha$	T <sub>H</sub> 1
	TLR10	?	?	?
Lectinas tipo C	DC-SIGN	Env de VIH; proteína central de HCV; componentes de <i>M. tuberculosis</i> , <i>H. pylori</i> , Ag de Lewis	<i>H. pylori</i> , Ag de Lewis Suprime IL-12p70 Supresión de la señalización de TLR en las DC	T <sub>H</sub> 2
NOD	NOD2	Dípептиdo muramilo de peptidoglucano	Induce a IL-10 en las DC	T regulador Respuesta débil del linfocito T (tolerógena?)
Receptor de manosa	Receptor de manosa	Lipoarabinomananos manosilados de bacilo de Calmette-Guérin y <i>M. tuberculosis</i>	Supresión de IL-12 y señalización de TLR en las DC	¿Respuesta débil de linfocito T? (tolerógena?)

**Nota:** dsRNA, RNA de doble tira (*double-strand RNA*); ssRNA, RNA de una sola tira (*single-strand RNA*); LPS, lipopolisacárido; T<sub>H</sub>2 y T<sub>H</sub>1, linfocitos T cooperadores; CpG, secuencias en DNA reconocidas por TLR-9; MALP, lipopéptido activador de macrófago (*macrophage-activating lipopeptide*); DC-SIGN, lectina tipo C específica de DC; NOD, dominio de

proteína NOTCH; TLR, receptor similar a citocinas pirógenas (tipo Toll); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HCV, virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*).

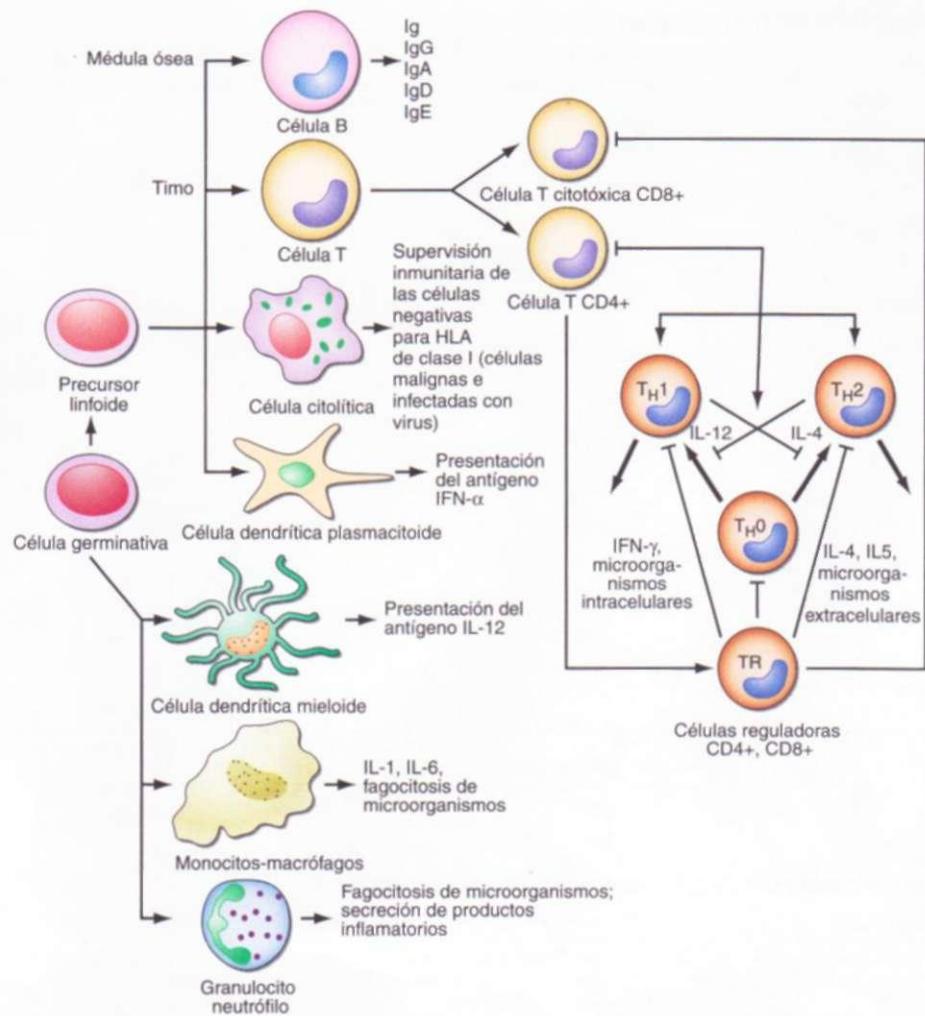
**Fuente:** recopilado con autorización de B Pulendran, J Immunol 174:2457-2465, 2005.

CUADRO 308-5 CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO Y SUS FUNCIONES PRINCIPALES DESENCAZANANDO LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Tipo celular	Función principal en la inmunidad innata	Función principal en la inmunidad adaptativa
Macrófagos	Fagocitan y eliminan bacterias; producen péptidos antimicrobianos; se enlanzan con el lipopolisacárido (LPS); producen citocinas inflamatorias	Producen interleucina (IL) 1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) para aumentar las moléculas de adherencia linfocítica y las quimicinas, con el fin de atraer a los linfocitos específicos para cada antígeno; producen IL-12 para reclutar respuestas de las células T colaboradoras T <sub>H</sub> 1; aumentan las moléculas coestimulantes y MHC para facilitar el reconocimiento de los linfocitos T y B y su activación; los macrófagos y las células dendríticas, después de la señal del LPS, aumentan las moléculas coestimulantes B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) necesarias para activar a las células T antipatógenas específicas para cada antígeno; además existen proteínas tipo peaje en las células B y las células dendríticas que, después de enlazar el LPS inducen a CD80 y CD86 en estas células para la presentación del antígeno a las células T
Células dendríticas (DC) plasmocitoídes de línea linfoide	Producen grandes cantidades de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), que posee actividad antitumoral y antivírica y se encuentran en las zonas de células T de los órganos linfoides; circulan en la sangre	IFN- $\alpha$ es un activador potente de los macrófagos y las DC maduras para que fagociten a los microorganismos patógenos invasores y presenten a los antígenos patógenos a las células B y T
Las células dendríticas mieloides son de dos tipos: intersticiales y derivadas de las células de Langerhans	Las DC intersticiales producen abundante IL-12 e IL-10 y se ubican en las zonas de células T de los órganos linfáticos, circulan en la sangre y existen en los intersticios del pulmón, corazón y riñón; las DC de Langerhans producen abundante IL-12; se ubican en las zonas de células T de los ganglios linfáticos, epitelio cutáneo y médula del timo; circulan en la sangre	Las DC intersticiales son activadores potentes de macrófagos y DC para que fagociten patógenos invasores y presenten antígenos patogénicos a células B y T
Células citolíticas (NK)	Eliminan células extrañas y hospedadoras que poseen una concentración reducida de péptidos MHC propios. Expresan receptores NK que inhiben la función de las células citolíticas en presencia de una hiperexpresión del MHC	Producen TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ que reúnen respuestas de las células T colaboradoras T <sub>H</sub> 1
Células T-NK	Linfocitos con marcadores de superficie de células T y NK que reconocen los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como <i>M. tuberculosis</i> a través de moléculas CD1, y eliminan las células hospedadoras infectadas por bacterias intracelulares	Producen IL-4 para obtener respuesta de las células T colaboradoras T <sub>H</sub> 2, producción de IgG1 e IgE
Neutrófilos	Fagocitan y eliminan bacterias, producen péptidos antimicrobianos	Producen sintasa de óxido nítrico y óxido nítrico, que inhibe la apoptosis en los linfocitos y puede prolongar las respuestas inmunitarias adaptativas
Eosinófilos	Eliminan parásitos invasores	Producen IL-5 que reúne respuestas de anticuerpos específicos para cada inmunoglobulina
Células cebadas y basófilos	Liberan TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ por reacción a una gran variedad de PAMP bacterianos	Producen IL-4 que reúne respuestas de las células T colaboradoras T <sub>H</sub> 2 y reclutan respuestas de anticuerpos específicas de IgG1 e IgE
Células epiteliales	Producen péptidos antimicrobianos; su epitelio específico para cada tejido produce un mediador de inmunidad innata local; por ejemplo, las células epiteliales pulmonares producen proteínas de surfactante (proteínas dentro de la familia de las colectinas) que se unen a los microorganismos y facilitan su eliminación por los pulmones	Producen TGF- $\beta$ que desencadena respuestas de anticuerpos específicas de IgA

**Nota:** LPS, lipopolisacárido; PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-12, interleucina 4,5,6,10 ó 12, respectivamente; MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

**Fuente:** adaptado con autorización de R Medzhitov, CA Janeway: innate immunity; Impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 9:4-9,1997a.



**FIGURA 308-2.** Modelo esquemático de las interacciones intracelulares de las células del sistema inmunitario adaptador. En esta figura, las flechas indican que las células se desarrollan a partir de células precursoras o producen citocinas o anticuerpos; las líneas perpendiculares señalan las interacciones intercelulares. Los citoblastos totipotentes se diferencian en células T, células dendríticas presentadoras de antígenos, células citolíticas, macrófagos, granulocitos o células B. Las células dendríticas procesan los antígenos extraños y los fragmentos peptídicos de estos antígenos se presentan a las células T CD4+ y/o CD8+. La activación de las células TCD8+ da lugar a la inducción de linfocitos Tcitotóxicos (*cytotoxic T lymphocyte*, CTL) o a la generación de células T citolíticas, así como a la inducción de células T citotóxicas CD8+ productoras de citocinas. Para la producción de anticuerpos frente al mismo antígeno, el antígeno activo se une a la inmunoglobulina de la superficie (slg) en el complejo receptor de las células B y dirige la maduración de célula B a células plasmáticas que secretan Ig. Las células T CD4+, ya sea T<sub>H</sub>1 o T<sub>H</sub>2 que producen interleucina (IL) 4, IL-5 o interferón (IFN) gamma, regulan el cambio de la clase de Ig y definen el tipo de anticuerpo que se produce. Las células reguladoras TCD4+, CD25+ producen IL-10 y disminuyen las respuestas de la célula T y B una vez que el microorganismo ha sido eliminado. HLA, antígeno leucocítico humano.

de infección. Los mediadores del macrófago incluyen prostaglandinas; leucotrienos; factor activador de plaquetas; citocinas como la interleucina (IL) 1, el factor de necrosis tumoral (TNF)a, IL-6 e IL-12; y las quimiocinas (cuadros 308-6 a 308-9).

Aunque en un principio se pensó que los monócitos-macrófagos eran las principales células presentadoras de antígenos (*antigen-presenting cells*, APC) del sistema inmunitario, en la actualidad resulta evidente que las APC más eficaces y potentes del organismo son las células dendríticas (véase más adelante en este capítulo). Los monócitos-macrófagos median funciones efectoras de la inmunidad innata, como la destrucción de bacterias, células tumorales e incluso células hematopoyéticas normales (en ciertos tipos de citopenias autoinmunitarias) cubiertas de anticuerpos. Los monócitos-macrófagos fagocitan bacterias o son infectados por virus, lo cual suele causar su apoptosis. Las células dendríticas reconocen a los macrófagos que son "agredidos" por estos microorganismos intracelulares, como células infectadas y apoptóticas, y las fagocitan. De esta manera, las células dendríticas "presentan en forma cruzada" a los antígenos del microorganismo de los macrófagos a las células T. Además, los macrófagos activados pueden funcionar como mediadores de la actividad lítica inespecífica para los antígenos y eliminar algunos tipos de células como las de ciertos tumores en ausencia de anticuerpos. Esta actividad está regida en gran parte por las citocinas (p. ej., TNF-a e IL-1). Los monó-

tos-macrófagos expresan moléculas específicas para cada linaje (p. ej., receptor de LPS de la superficie celular, CD14) y receptores de superficie para varias moléculas, como la región Fe de IgG, algunos componentes del complemento activado y diversas citocinas (cuadro 308-6).

**Células dendríticas.** Las células dendríticas (*dendritic cells*, DC) humanas son heterogéneas y contienen dos subgrupos, células dendríticas mieloídes y células dendríticas plasmacitoïdes. Las mieloídes se diferencian en macrófagos/monocitos o bien células dendríticas específicas de tejido como las células de Langerhans en la piel. Las células dendríticas plasmacitoïdes son células ineficientes para presentar antígeno pero potentes secretoras de interferón (IFN) tipo I (p. ej., INF- $\alpha$ ) en respuesta a las infecciones víricas. La mutación de las células dendríticas es regulada por el contacto intercelular y factores solubles, en tanto que las células dendríticas atraen efectores inmunitarios mediante la secreción de quimiocinas.

Cuando las células dendríticas entran en contacto con productos bacterianos, proteínas víricas o proteínas del hospedador liberadas como señales de peligro por las células del hospedador en riesgo (figs. 308-2 y 308-3), las moléculas del agente infeccioso se unen a diversas TLR y activan células dendríticas para liberar citocinas y quimiocinas que estimulan la activación de las células del sistema inmunitario innato, el cual responde al microorganismo invasor, y alistan linfocitos T y B del sistema inmunitario adquirido para responder. Las células dendríticas plasmacitoïdes producen interferón alfa que es antivírico y activa la destrucción de las células infectadas por microorganismos patógenos por las células citolíticas (NK); también activa a los linfocitos T para que maduren y se conviertan en linfocitos T que destruyen microorganismos patógenos. Tras el contacto con estos últimos, las células dendríticas tanto plasmacitoïdes como mieloídes generan quimiocinas que atraen a linfocitos T cooperadores, linfocitos B, células polimorfonucleares y linfocitos T no sensibilizados y con memoria, así como linfocitos T reguladores para que finalmente moderen la respuesta inmunitaria, tan pronto se controla el microorganismo patógeno. La ocupación de las TLR en las células dendríticas regula por incremento los antígenos MHC de clase II de la célula dendrítica, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), lo cual intensifica la presentación de antígeno específico e induce a la producción de citocina por la célula dendrítica (cuadro 308-1). Así, las células dendríticas son puentes

importantes entre la inmunidad incipiente (innata) y la ulterior (adaptativa). Las DC modulan y determinan los tipos de respuestas inmunitarias desencadenadas por microorganismos patógenos a través de las TLR expresadas en las DC (TLR7-9 en las DC plasmacitoïdes, TLR4 en las DC monocitoïdes) y a través de las proteínas adaptadoras a TLR que son estimuladas para unirse a las TLR (fig. 308-1, cuadro 308-4). Además, otros receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR), como las lectinas tipo C, NOD y receptores a la manosa, al vincularse con productos del microorganismo patógeno, activan células del sistema inmunitario adaptativo y, al igual que la estimulación de las TLR, mediante diversos factores, determinan el tipo y la calidad de la respuesta inmunitaria adaptativa que se desencadena (cuadro 308-4).

**Linfocitos granulares grandes y células citolíticas.** Los linfocitos granulares grandes (*large granular lymphocytes*, LGL) o células NK constituyen casi 5 y 10% de los linfocitos de la sangre periférica y son células no adherentes NK, no fagocíticas con grandes granulos citoplásmicos azúfilos. Expresan receptores de superficie para la porción Fe de la IgG (CD16) y para NCAM-1 (CD56), y muchos de ellos expresan algunos marcadores de la estirpe T, en particular CD8, y proliferan por reacción a la IL-2. Las células NK surgen del microambiente de la médula ósea y el timo.

**LJIMiMiiMM CITOCINAS Y RECEPTORES A CITOCINA**

Citocina	Receptor	Origen celular	Células diana	Actividad biológica
IL-1 <sub>a,B</sub>	IL-1 r tipo I, IL-1r tipo II	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, la mayor parte de las células epiteliales, incluidas las del epitelio del timo, células endoteliales	Todas las células	Expresión de la molécula de adhesión con regulación por incremento, migración de neutrófilos y macrófagos, semeja choque, fiebre, producción de proteína hepática de fase aguda con regulación por incremento, facilita la hematopoyesis
IL-2	IL-2ra, B, 7 común	Linfocitos T	LinfocitosT, linfocitos B, células citolíticas, monocitos/ macrófagos	Activación del linfocitoT y proliferación, proliferación de linfocito B, proliferación y activación de la célula citolítica intensificación de la actividad citolítica de monocitos/macrófagos
IL-3	IL-3r, B común	Linfocitos T, células citolíticas, mastocitos	Monocitos/macrófagos, mastocitos, eosinófilos, progenitores de médula ósea	Estimulación de progenitores hemopoyéticos
IL-4	IL-4ra,7C0mún	LinfocitosT, mastocitos, basófilos	Linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas, monocitos/ macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales, fibroblastos	Estimula la diferenciación y la proliferación del linfocito T cooperador Tu2. Estimula el cambio de clase de Ig de linfocito B a IgG1 y la acción antiinflamatoria de IgE sobre los linfocitosT, monocitos
IL-5	IL-5ra, 7 común	Linfocitos T, mastocitos y eosinófilos	Eosinófilos, basófilos, linfocitos B de murino	Regula la migración y la activación del eosinófilo
IL-6	IL-6gp130	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, la mayor parte de los epitelios incluido el epitelio tímico, células endoteliales	Linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales, hepatocitos, monocitos/macrófagos	Induce a la producción de proteínas de fase aguda, diferenciación y proliferación de linfocito T y B, crecimiento de la célula del mieloma, proliferación y activación del osteoclasto
IL-7	IL-7ro; 7 común	Células de la médula ósea, células epiteliales del timo	Linfocitos T, linfocitos B, células de la médula ósea	Diferenciación de precursores de los linfocitos B y Ty de la célula citolítica, activación de los linfocitos T y de las células citolíticas
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Neutrófilos, linfocitos T, monocitos/macrófagos, células endoteliales, basófilos	Induce a la migración del neutrófilo, el monocito y el linfocito T, induce a la adherencia del neutrófilo a las células endoteliales, la liberación de histaminas por basófilos, estimula la angiogénesis. Suprime las proliferaciones de precursores hepáticos
IL-9	IL-9ra, 7 común	Linfocitos T	Progenitores de la médula ósea, linfocitos B, linfocitos T, mastocitos	Induce a la proliferación y la función del mastocito, tiene acción sinérgica con IL-4 en la producción de IgG e IgE, proliferación del linfocito T activación y diferenciación
IL-10	IL-10r	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, queratínocitos, mastocitos	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas, mastocitos	Inhibe la producción de citocina proinflamatoria del macrófago, regula por decremento el antígeno clase II de la citocina y la expresión de B7-1 y B7-2, inhibe la diferenciación de la célula T cooperadora T <sub>1</sub> , inhibe la función de la célula citolítica, estimula la proliferación y el funcionamiento del mastocito, la activación y la diferenciación del linfocito B
IL-11	IL-11gp130	Células del estroma de la médula ósea	Megacariocitos, linfocitos B, hepatocitos	Induce a la formación de colonias de megacariocito y a su maduración, intensifica las respuestas de anticuerpo, estimula la producción de proteína de fase aguda
IL-12 (sub-unidades de 35 y 40 kD)	IL-12r	Macrófagos activados, células dendríticas, neutrófilos	Linfocitos T, células citolíticas	Induce a la formación de linfocito T cooperador T <sub>1</sub> y la formación de célula citolítica activada por linfocito. Aumenta la actividad citolítica de CIL de CD8+; i IL-17, t IFN-7
IL-13	IL-13/IL-4	LinfocitosT(T <sub>1</sub> 2)	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, células endoteliales, queratínocitos	Regulación por incremento de la expresión de quimicinas VCAM-1 y C-C en células endoteliales, activación y diferenciación de linfocito B, inhibe la producción de citocinas proinflamatoria por los macrófagos
IL-14	Desconocido	Linfocitos T	Linfocitos B normales y malignos	Induce a la proliferación de linfocito B
IL-15	IL-15ret,7Común, IL2RB	Monocitos/macrófagos, células epiteliales, fibroblastos	Linfocitos T, células citolíticas	Activación y proliferación de linfocito T, favorece la angiogénesis, y las células citolíticas
IL-16	CD4	Mastocitos, eosinófilos, linfocitos TCD8+, epitelio respiratorio	Linfocitos TCD4+, monocitos/ macrófagos, eosinófilos	Quimiotaxina de linfocitos TCD4+, monocitos y eosinófilos. Inhibe la replicación de VIH. Inhibe la activación del linfocito T a través del receptor de CD3/linfocito T
IL-17	IL17r	Linfocitos TCD4+	Fibroblastos, endotelio, epitelio	Intensifica la secreción de citocina
IL-18	IL-18r (proteína relacionada con IL-1r)	Queratínocitos, macrófagos	Linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas	Regulación por incremento de la producción de IFN-7, intensificación de la citotoxicidad de la célula citolítica
IL-21	IL-cadena &/IL-21f	Linfocitos TCD4	Células citolíticas	Regula por decremento las moléculas de activación de la célula citolítica, NKG2D/DAP10
IL-23	IL-12Rb1/IL23R	Macrófagos, otros tipos de células	LinfocitosT	Efectos opuestos de IL-12 (I IL-17, T IFN-7)
IFNa	Receptor a interferón tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antivírica. Estimula la actividad de linfocitoT, macrófago y célula citolítica. Efectos antitumorales directos
IFNp	Receptor a interferón tipo I	Todas las células	Todas las células	Regula por incremento la expresión de antígeno de MHC de clase I. Se utiliza con fines terapéuticos en trastornos víricos y autoinmunitarios
				Actividad antivírica. Estimula la actividad de linfocito T, macrófago y célula citolítica. Efectos antitumorales directos
				Regula por incremento la expresión de antígeno de MHC de clase I. Se utiliza con fines terapéuticos en trastornos víricos y autoinmunitarios

(continúa)

CUADRO 308-6 CITOCINAS Y RECEPTORES A CITOCINA (CONTINUACIÓN)

Citocina	Receptor	Origen celular	Células diana	Actividad biológica
IFN $\gamma$	Receptor a interferón tipo II	Linfocitos T, células citolíticas	Todas las células	Regula las activaciones del macrófago y de la célula citolítica. Estimula la secreción de inmunoglobulina por los linfocitos B. Inducción de los antígenos de histocompatibilidad de clase II. Diferenciación TH1 del linfocito T
TNF $\alpha$	TNFR1, TNFR2	Monocitos/macrófagos, mastocitos, basófilos, eosinófilos, células citolíticas, linfocitos B, linfocitos T, queratinoцитos, fibroblastos, células epiteliales del timo	Todas las células excepto eritrocitos	Fiebre, anorexia, choque, síndrome de fuga capilar, intensificación de la citotoxicidad del leucocito, intensificación del funcionamiento de la célula citolítica, síntesis de proteína de fase aguda, inducción de citocina proinflamatoria
TNF $\beta$	TNFR1, TNFR2	Linfocitos T, linfocitos B	Todas las células excepto eritrocitos	Citotoxicidad celular, desarrollo de ganglios linfáticos y del bazo
LT $\beta$	LT $\beta$ R	Linfocitos T	Todas las células excepto eritrocitos	Citotoxicidad celular, desarrollo normal de ganglios linfáticos
G-CSF	G-CSFr; gp130	Monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo, células del estroma	Células mieloides, células endoteliales	Regula la mielopoyesis. Intensifica la sobrevida y la función de neutrófilos. Aplicaciones clínicas en el restablecimiento de la neutropenia después de quimioterapia citotóxica
GM-CSF	GM-CSFr, $\beta$ común	Linfocitos T, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo	Monocitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos, células endoteliales	Regula la mielopoyesis. Identifica la actividad bactericida y tumoricida del macrófago. Mediador de la maduración de la célula dendrítica y su función. Regula por incremento la función de la célula citolítica. Se utiliza clínicamente para revertir la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica
M-CSF	M-CSFr (protooncogén c-fms)	Fibroblastos, células endoteliales, monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales que incluyen epitelio timico	Monocitos/macrófagos	Regula la producción y la función de monocito y macrófago
LIF	LIFr; gp130	Linfocitos T activados, células del estroma de la médula ósea, epitelio timico	Megacariocitos, monocitos, hepatocitos, posiblemente subgrupos de linfocitos	Induce a la producción de proteínas hepáticas de fase aguda. Estimula la diferenciación del macrófago. Favorece la proliferación de células del mieloma y progenitores hematopoyéticos. Estimula la trombosis
OSM	OSMr; LIFr; gp130	Monocitos/macrófagos activados y linfocitos T, células del estroma de la médula ósea, algunas líneas celulares del carcinoma de mama, células del mieloma	Neuronas, hepatocitos, monocitos/macrófagos, adipocitos, células del epitelio alveolar, células madre embrionarias, melanocitos, células endoteliales, fibroblastos, células del mieloma	Induce a la producción de proteína hepática de fase aguda. Estimula la diferenciación del macrófago. Favorece la proliferación de las células del mieloma y los progenitores hemopoyéticos. Estimula la trombosis. Estimula la proliferación de las células del sarcoma de Kaposi
SCF	SCFr (protooncogén c-kit)	Células del estroma de la médula ósea y fibroblastos	Células madre embrionarias, precursores mieloides y linfoides, mastocitos	Estimula la proliferación de la célula progenitora hemopoyética, la proliferación del mastocito, favorece la migración de la célula madre embrionaria
TGF $\beta$ (3 isoformas)	Receptor a TGF $\beta$ tipos I, II, III	La mayor parte de los tipos de células	La mayor parte de los tipos de células	Regula por decremento las respuestas de linfocito T, macrófago y granulocito. Estimula la síntesis de proteína de la matriz. Estimula la angiogénesis
Linfotactina/SCM-1	Desconocido	Células citocidas, mastocitos, timocitos negativos dobles, linfocitos T CD8+ activados	Linfocitos T, células citolíticas	Quimiotaxina para los linfocitos. Es la única quimiocina de la clase C conocida
MCP-1	CCR2	Fibroblastos, células de músculo liso, PBMC activados	Monocitos/macrófagos, células citolíticas, células T con memoria, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T con memoria activados y células citolíticas. Induce a la liberación de gránulos para linfocito T CD8+ y células citolíticas. Potente factor de liberación de histamina para los basófilos. Suprime la proliferación de precursores hemopoyéticos. Regula la producción de proteasa de monocito
MCP-2	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMC activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, células citolíticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T con memoria e insensibilizados, eosinófilos y células citolíticas? Activa basófilos y eosinófilos. Regula la producción de proteasa por el monocito
MCP-3	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMC activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, células citolíticas, células dendríticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T con memoria e insensibilizados, células dendríticas, eosinófilos, células citolíticas? Activa basófilos y eosinófilos. Regula la producción de proteasa por el monocito
MCP-4	CCR2, CCR3	Células de pulmón, colon y epitelio del intestino delgado, células endoteliales activadas	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T, eosinófilos y basófilos
Eotaxina	CCR3	Células epiteliales pulmonares, corazón	Eosinófilos, basófilos	Potente quimiotaxina para eosinófilos y basófilos. Induce a enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Ejerce su acción junto con IL-5 para activar eosinófilos. Los anticuerpos a eotaxina inhiben la inflamación de las vías respiratorias

(continúa)

Citocina	Receptor	Origen celular	Células diana	Actividad biológica
TARC	CCR4	Timo, células dendríticas, linfocitos T activados	Linfocitos T, células citolíticas	Quimiotaxina para linfocitos T y células citolíticas
M DC	CCR4	Monocitos/macrófagos, células dendríticas, timo	Linfocitos T activados	Quimiotaxina para linfocitos T activados, inhibe la infección con VIH citotrópico para linfocito T
MIP-1 $\alpha$	CCR1,CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células dendríticas, células citolíticas, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T, células dendríticas, células citolíticas y quimiotaxina débil para eosinófilos y basófilos. Activa la función de la célula citolítica. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos. Necesaria para la miocarditis relacionada con la infección por el virus Coxsackie. Inhibe la infección con VIH monocitotrópico
MIP-1 $\beta$	CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células citolíticas, células dendríticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T y células citolíticas. Activa el funcionamiento de la célula citolítica. Inhibe la infección con VIH monocitotrópico
RANTES	CCR1,CCR2,CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos fibroblastos, eosinófilos	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células citolíticas, células dendríticas, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos/macrófagos, linfocitos T CD4+ CD45Ro+, linfocitos T CD8+, células citolíticas, eosinófilos y basófilos. Induce a la liberación de histamina por basófilos. Inhibe infecciones con VIH monocitotrópico
LARC/MIP-3 $\alpha$ / Exodus-1	CCR6	Células dendríticas, hepatocitos fetales, linfocitos T activados	Linfocitos T, linfocitos B	Quimiotaxina para linfocitos
ELC/MIP-3 $\beta$	CCR7	Timo, ganglio linfático, apéndice	Linfocitos T y linfocitos B activados	Quimiotaxinas para linfocitos B y T. Regulación por incremento del receptor en los linfocitos B infectados por EBV y en los linfocitos T infectados por HSV
I-309/TCA-3	CCR8	Linfocitos T activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Quimiotaxina para monocitos. Previene la apoptosis provocada por glucocorticoides en algunas líneas de linfocito T.
SLC/TCA-4/ Exodus-2	Desconocido	Células epiteliales del timo, ganglio linfático, apéndice y bazo	Linfocitos T	Quimiotaxina para linfocitos. Inhibe la hematopoyesis.
DC-CK1/PARC	Desconocido	Células dendríticas en tejidos linfoides secundarios	Linfocitos T no sensibilizados	Desempeña una función en la inducción de las respuestas inmunitarias
TECK	Desconocido	Células dendríticas, timo, hígado, intestino delgado	Linfocitos T, monocitos/ macrófagos, células dendríticas	Citocina derivada de la célula dendrítica tímica, que posiblemente interviene en el desarrollo del linfocito T
GRO $\alpha$ /MGSA	CXCR2	Granulocitos activados, monocito/ macrófagos y células epiteliales	Neutrófilos, células epiteliales, ¿células endoteliales?	Quimiotaxina y activador del neutrófilo. Mito-gena para algunas líneas de células del melanoma. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos. Actividad angiogéna
GRO $\beta$ /MIP-2 $\alpha$	CXCR2	Granulocitos activados y monocitos/macrófagos	Neutrófilos y ¿células endoteliales?	Quimiotaxina y activador de neutrófilo. Actividad angiogéna.
NAP-2	CXCR2	Plaquetas	Neutrófilos, basófilos	Derivado de proteína básica plaquetaria. Quimiotaxina y activador de neutrófilo.
IP-10	CXCR3	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Linfocitos T activados, linfocitos infiltrantes de tumor, ¿células endoteliales?, ¿células citolíticas?	Proteína inducible por IFN $\gamma$ que es quimiotaxina para linfocitos T. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos
MIG	CXCR3	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos	Linfocitos T activados, linfocitos infiltrativos de tumor	Proteína inducible por IFN $\gamma$ que es quimiotaxina para linfocitos T. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos
SDF-1	CXCR4	Fibroblastos	Linfocitos T, células dendríticas, ¿basófilos?, ¿células endoteliales?	Quimiotaxina de linfocito T de baja potencia y de gran eficacia. Se requiere para el desarrollo de linfocito B. Previene la infección de células CD4+, CXCR4+ por VIH citotrópico de linfocito T.
Fractalquina	CX3CR1	Células endoteliales activadas	Células citocidas, linfocitos T, monocitos/macrófagos	Quimiocina de superficie celular/molécula híbrida de mucina que funciona como quimiotaxina, activador leucocítico y molécula de adhesión celular
PF-4	Desconocido	Plaquetas, megacariocitos	Fibroblastos, células endoteliales	Quimiotaxina de fibroblastos. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos. Inhibe la proliferación de la célula endotelial y la angiogénesis

**Nota:** IL, interleucina; NK, célula citolítica (asesina natural); T $\alpha$  y T $\beta$ , subgrupos de linfocitos T cooperadores; Ig, inmunoglobulina; CXCR, receptor de quimiocina tipo CXC; B7-1, CD80, CD86; PBMC, células mononucleares de sangre periférica (*peripheral blood mononuclear ce/s*); VCAM, molécula de adherencia de célula vascular; IFN, interferón; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TNF, factor de necrosis tumoral; G-CSF, factor estimulante de colonia de granulocito; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; LIF, factor inhibidor de la leucemia (*leukemia inhibitory factor*); OSM, oncostatina M (*oncostatin M*); SCF, factor de la célula germinativa (*stem cell factor*); TGF, factor transformador de crecimiento; MCP, proteína quimiotáctica de monocito (*monocyte chemoattractant protein*); CCR, receptor a quimiocina tipo CC; TARC, quimiocina del timo y de activación regulada (*thymus and activation-regulated chemokine*); MDC, quimiocina derivada de macrófago (*macrophage-derived chemokine*); MIP, proteína inflamatoria de macrófago (*macrophage inflammatory protein*); RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T (*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*); LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación (*liver and activation-regulated chemokine*); EBV, virus de Epstein-Barr; ELC, quimiocina de ligando-11 de Epstein-Barr (*Epstein-Barr 11-ligand chemokine*) (MIP-1 $\beta$ ); HSV, virus del herpes simple (*herpes simplex virus*); TCA, proteína de activación por el linfocito T (*T-cell activation protein*); DC-CK, quimiocinas de célula dendrítica (*dendritic cell chemokine*); PARC, quimiocina pulmonar y de activación regulada (*pulmonary and activation-regulated chemokine*); SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario (*secondary lymphoid tissue chemokine*); TECK, quimiocina expresada por el timo (*thymus-express chemokine*); GRR péptido relacionado con el crecimiento (*growth-related peptide*); MGSA, actividad estimulante del crecimiento del melanoma (*melanoma growth-stimulating activity*); NAP, proteína activadora de neutrófilo (*neutrophil-activating protein*); IP-10, proteína 10 inducible por IFN- $\gamma$ ; MIG, monotéjina inducida por IFN- $\gamma$ ; SDF, factor derivado de célula del estroma (*stromal cell-derived factor*); PF, factor plaquetario (*platelet factor*).

**Fuente:** reproducido con autorización de Sundy JS, Patel DD, and Haynes BF; Appendix B, in *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed, J Gallin and R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999.

Q

re 3

cu 5'

Receptor a quimiocina	Ligandos de quimiocina	Tipos de células	Relación con enfermedades
CCR1	CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL14(HCC1)	Linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos	Artritis reumatoide, esclerosis múltiple
CCR2	CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL16 (HCC4)	Monocitos, células dendríticas (inmaduras). linfocitos T con memoria	Ateroesclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, resistencia a microorganismos patógenos intracelulares, diabetes mellitus tipo 2
CCR3	CCL11 (eotaxina), CCL13 (eotaxina-2), CCL7 (MCP-3), CCL5 (RANTES), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4)	Eosinófilos, basófilos, mastocitos, T <sub>h</sub> 2, plaquetas	Asma alérgica y rinitis
CCR4	CCL17(TARC), CCL22 (MIX)	Linfocitos T (T <sub>h</sub> 2), células dendríticas (maduras), basófilos, macrófagos, plaquetas	Infección parasitaria, rechazo de injerto, hospedaje de linfocito T en la piel
CCR5	CCL3 (MIP-1 $\beta$ ), CCL4(MIP-1B), CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxina), CCL 14 (HCC1), CCL16(HCC4)	Linfocitos T, monocitos	Correceptor de VIH-1 (cepas citotropas de linfocitoT), rechazo de trasplante
CCR6	CCL20 (MIP-3 $\beta$ , LARC)	Linfocitos T (T reguladores y con memoria), linfocitos B, células dendríticas	Inmunidad humoral de la mucosa, asma alérgica, hospedaje de linfocito T intestinal
CCR7	CCL19(ELC),CCL21 (SLC)	Linfocitos T, células dendríticas (maduras)	Transporte de linfocitos T y células dendríticas a ganglios linfáticos, presentación de antígeno e inmunidad celular
CCR8	CCL1 (1309)	Linfocitos T (T <sub>h</sub> 2), monocitos, células dendríticas	Migración de célula dendrítica a ganglio linfático, inmunidad celular tipo 2, formación de granuloma
CCR9	CCL25 (TECK)	Linfocitos T, células plasmática IgA+	Hospedaje de linfocitos T y células plasmáticas IgA+ en el intestino, enteropatía inflamatoria
CCR10	CCL27 (CTACK, CCL28, MEC)	Linfocitos T	Hospedaje de linfocito T en intestino y piel
CXCR1	CXCL8 (interleucina 8), CXCL6 (GCP2)	Neutrófilos, monocitos	Neumopatía inflamatoria, neumopatía obstructiva crónica (COPD)
CXCR2	CXCL8, CXCL1 (GRO $\alpha$ ), CXCL2 (GRO $\beta$ ), CXCL3 (GRO $\gamma$ ), CXCL5 (ENA-78), CXCL6	Neutrófilos, monocitos, células endoteliales microvasculares	Neumopatía inflamatoria, COPD, angiogéno para crecimiento de tumor
CXCR3-A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células cooperadoras tipo 1, mastocitos, células del mesangio	Dermopatía inflamatoria, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante
CXCR3-B	CXCL4 (PF4); CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células endoteliales microvasculares, células neoplásicas	Angiopatía para crecimiento de tumor
CXCR4	CXCL12(SDF-1)	Ampliamente expresadas	Correceptor de VIH-1 (citotropode linfocito T), metástasis tumorales, hematopoyesis
CXCR5	CXCL13(BCA-1)	Linfocitos B, linfocitos T cooperadores foliculares	Formación de folículos de linfocitos B
CXCR6	CXCL16(SR-PSOX)	Linfocitos T CD8+, células citolíticas y linfocitos TCD4+ con memoria	Hepatopatía inflamatoria, ateroesclerosis (CXCL16)
CXCR1	CX3CL1 (fractalquina)	Macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso	Ateroesclerosis
XCR1	XCL1 (linfotactina), XCL2	Linfocitos T, células citolíticas	Artritis reumatoide, nefropatía por IgA, respuesta tumoral

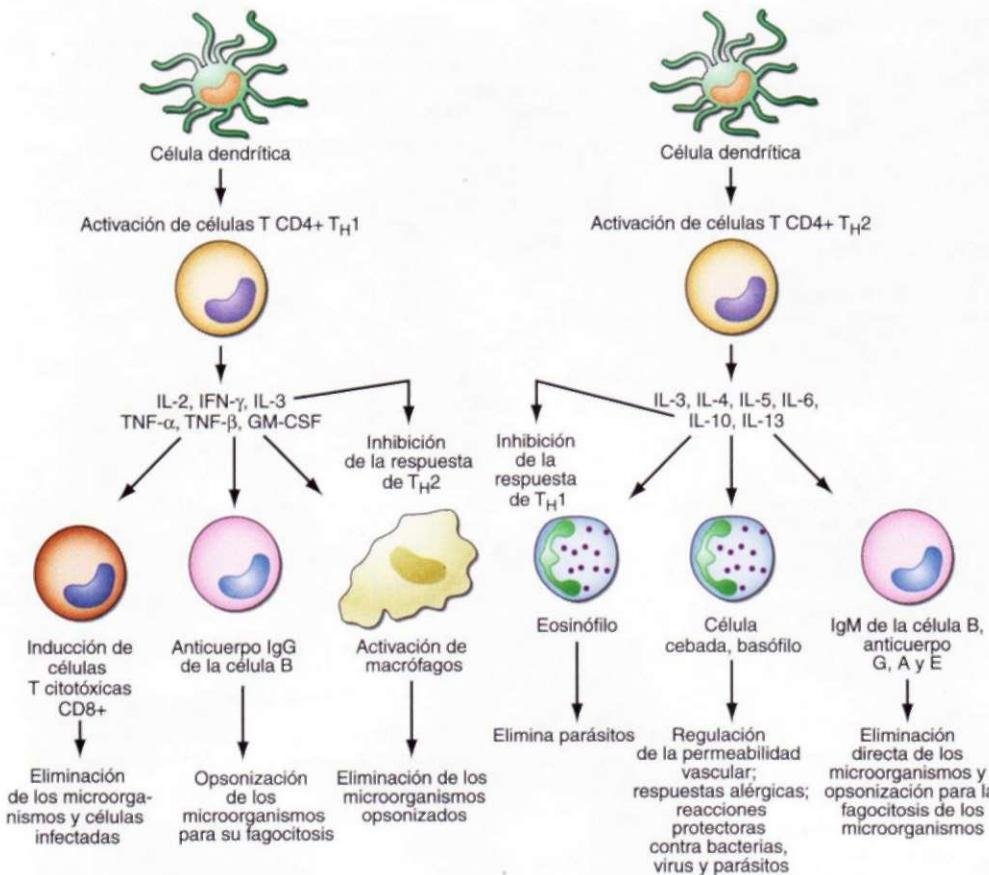
<sup>a</sup> MIP, proteína inflamatoria de macrófago; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; HCC, quimiocina de hemofiltrado (*hemofiltrate chemokine*); T<sub>h</sub>2, linfocitos T cooperadores tipo 2; TARC, quimiocina del timo y de activación regulada; MDC, quimiocina derivada de macrófago; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación; ELC, quimiocina de ligando-11 de Epstein-Barr; SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario; TECK, quimiocina expresada por el timo; CTACK, quimiocina cutánea atractante de linfocito T (*cutaneous T-cell-attracting chemokine*); MEC, quimiocina mamaria Enriquecida (*mammary-enriched chemokine*). GCP, proteína quimiotáctica de granulocito (*granulocyte chemotactic protein*); COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); GRÓ, oncogen

regulado por el crecimiento (*growth-regulated oncogene*); ENA péptido activador de neutrófilo derivado de célula epitelial (*epithelial-cell-derivedneutrophil-activating peptide*); MIG, monocina inducida por interferón gamma; IP-10, proteína 10 inducible por interferón; I-TAC, quimiocitoxina alfa de linfocito T inducible por interferón (*interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant*); PF, factor plaquetario; SDF, factor derivado de célula del estroma; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; BCA-1, quimiocitoxina 1 de linfocito B (*B-cell chemoattractant 1*); SR-PSOX, receptor de depurador para lípidos oxidados que contienen fosfatidilsérina (*scavenger receptor forphosphatidylserine-containing oxidized lipids*). Fuente: de Charo y Ramshoff, 2006, con autorización.

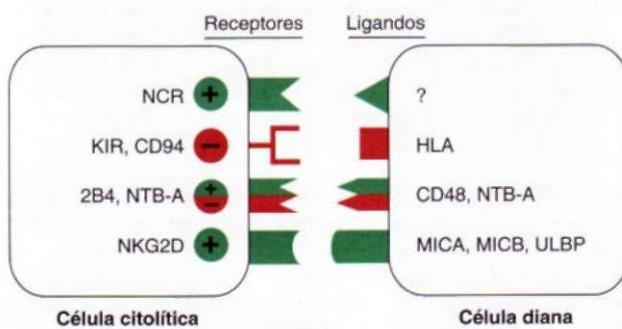
Funcionalmente, las células NK comparten algunas características con los monocitos-macrófagos y con los neutrófilos: median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) y la actividad citolítica (o actividad NK). La ADCC es la unión de una célula diana opsonizada (recubierta de anticuerpos) a una célula efectora portadora de un receptor del Fe por medio de la región Fe del anticuerpo, lo que da lugar a la lisis de la célula diana por la célula efectora. La actividad celular citolítica es la destrucción no inmunitaria (es decir, sin contacto previo de la célula efectora con la célula diana), sin restricción por MHC y no mediada por anticuerpos de las células diana, por lo común células malignas, células extrañas transplantadas o células infectadas por virus. Por consiguiente, la actividad de la célula NK es importante en la vigilancia y destrucción de células anfitrionas malignas e infectadas por virus. Se ha observado también una menor capacidad de respuesta de las células NK en los pacientes con el *síndrome de Chédiak-Higashi*, una enfermedad autosómica recesiva vinculada a la fusión de los granulos citoplasmáticos y con una desgranulación defectuosa de los lisosomas en los neutrófilos.

La capacidad de las células NK para destruir células diana guarda una relación inversa con la expresión en las células diana de moléculas del MHC de clase I. Así, las células NK destruyen las células diana con niveles bajos o negativos de expresión de MHC de clase I y se les impide que destruyan células diana con niveles altos de expresión de MHC de clase I. Las células NK tienen receptores del tipo de inmunoglobulina citolítica (*killer immunoglobulin-like*

receptor, KIR) de superficie, inhibidores que se unen a las moléculas clásicas de MHC de clase I en una forma polimórfica e inhiben la destrucción de las células positivas para antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) por la célula citolítica. La inactivación de la célula NK por los KIR es un mecanismo central para prevenir la lesión a las células anfitrionas normales. Sin embargo, para eliminar las células malignas y las infectadas por virus, las células NK también requieren activación mediante reconocimiento de las moléculas de activación citolítica en la superficie de las células diana (fig. 308-4). Existen tres moléculas en las células citolíticas (NKp46, NKp30 y NKp44) que se denominan en forma colectiva *receptores de la citotoxicidad natural (natural cytotoxicity receptors*, NCR) y median la activación de la célula citolítica contra las células diana; aún se desconocen los ligandos a los cuales se unen en las células diana. Además, dos correceptores en las células citolíticas, 2B4 y NTB-A, sirven como activadores o inhibidores de estas células, lo que depende del ligando y de las vías de señalación que se activen. En consecuencia, el señalamiento de la célula NK consiste en una serie muy coordinada de códigos inhibidores y activadores que se coordinan para todas las células citolíticas, de manera que no respondan a células propias no infectadas y no malignas, pero que se activan para atacar células malignas e infectadas con virus. Información reciente sugiere que las células citolíticas, aunque no poseen genes de predisposición para reconocimiento inmunitario, pueden mediar respuestas de memoria a determinadas reacciones inmunitarias como la hipersensibilidad por contacto.



**FIGURA 308-3.** Las células T1 colaboradoras CD4+ ( $T_{1,1}$ ) y  $T_{1,2}$  secretan grupos distintos, pero superpuestos de citocinas. Las células  $T_{1,1}$  CD4+ a menudo se activan en las reacciones inmunitarias e inflamatorias contra bacterias o virus intracelulares, mientras que las células  $T_{1,2}$  CD4+ suelen activarse cuando se producen ciertos tipos de anticuerpos contra parásitos y bacterias encapsuladas extracelulares; también se activan en los procesos alérgicos. GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. [Adaptada de S Romagnani: CD4 effector cells, en J Gallin, R Snyderman (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; con autorización.]



**FIGURA 308-4.** Receptores y ligandos que intervienen en la citotoxicidad mediada por la célula citolítica. La activación de la célula citolítica (NK) es el resultado final de la participación de una serie de receptores que tienen funciones opuestas. Se muestra un modelo simplificado de los receptores de superficie y sus ligandos que intervienen en la activación de la célula citolítica (verde) o en su inactivación (rojo). Los KIRs son receptores citocidas semejantes a la immunoglobulina (*killer immunoglobulin-like receptors*). Cuando no hay señales inhibidoras, la activación de la unión del receptor a la célula citolítica con moléculas en la célula diana, activa a la célula citolítica y dirige la lisis de la célula. Este fenómeno ocurre en células de MHC de clase I con HLA defectuoso, como las células tumorales o las infectadas por virus. En el caso de células normales que expresan MHC de la clase I, la interacción entre los receptores inhibidores y MHC de clase I libera señales que superan la detonación de la célula citolítica y, por tanto, evitan la lisis de la célula diana. Si bien aún no se han identificado los ligandos de receptores citotóxicos naturales (*natural cytotoxicity receptor*, NCR) celulares, los ligandos para NG2D están representados por MICA, MICB y ULBP inducibles por estrés. El ligando para 2B4 es CD48, el cual es expresado por células hematopoyéticas, en tanto que el ligando para NTB-A se encuentra en las células diana. Los símbolos + y - denotan señales activadoras o inhibidoras, respectivamente. (Reproduída de Moreira A. et al. *Nature Immunol*, vol. 3, 2002; con autorización.)

Algunas células citolíticas expresan CD3 y se denominan *células NK/T*. Las células NK/T también expresan formas oligoclonales de TCR para antígeno que pueden reconocer moléculas de lípido de bacterias intracelulares cuando se presentan en el contexto de las moléculas CD1 en las células presentadoras de antígenos (APC). Este modo de reconocimiento de bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes* y *M. tuberculosis* por los linfocitos T citocidas desencadena la activación de las células dendríticas y se considera que es un mecanismo de defensa importante contra estos microorganismos.

**Neutrófilos, eosinófilos y basófilos.** Los granulocitos están presentes en casi todas las formas de inflamación y son amplificadores y efectores de las respuestas inmunitarias innatas (fig. 308-3). La acumulación y activación incontroladas de estas células pueden lesionar los tejidos del hospedador, como sucede en la *vasculitis necrosante diseminada* mediada por neutrófilos y eosinófilos. Los granulocitos derivan de las células madre de la médula ósea. Cada tipo de granulocito (neutrófilo, eosinófilo o basófilo) deriva de una subclase diferente de célula progenitora que prolifera por la acción de los factores estimuladores de colonias (cuadro 308-6). Durante la maduración final de los granulocitos se observa la aparición de las características morfológicas nucleares con especificidad de clase y de los granulos citoplasmáticos, que permiten la identificación histológica del tipo de granulocito.

Los neutrófilos expresan receptores del Fc para la IgG (CD16) y para componentes activados del complemento (C3b o CD35).

Debido a la interacción de los neutrófilos con bacterias opsonizadas o inmunocomplejos, se liberan los granulos azurofílicos (que contienen mieloperoxidasa, lisozima, elastasa y otras enzimas) y los granulos específicos (que contienen lactoferrina, lisozima, colagenasa y otras enzimas) y se generan radicales superóxido ( $O_2^-$ ) microbicidas en la superficie del neutrófilo. La generación de superóxidos produce inflamación por lesión directa de los tejidos y por la alteración de macromoléculas como la colágena y el ácido desoxirribonucleico.

#### CUADRO 308-8 PRINCIPALES FAMILIAS ESTRUCTURALES DE CITOCINAS

Cuatro interleucinas	Subfamilia de la interleucina 2 (IL-2):
de la familia	Interleucinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23
del haz	
helicoidal alfa	No llamadas interleucinas: factor estimulador de colonia 1 (CSF-1), factor estimulador de colonia de granulocito-macrófago (CSF-2), ligando de Flt-3, eritropoyetina (EPO), trombopoietina (THPO), factor inhibidor leucocítico (LIF)
Quimiocinas	No interleucinas: hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), leptina (LEP), cardiotropina (CTF1), factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor 1 semejante a receptor de citocina (CLC o CLF)
	Subfamilia del interferón (IFN): IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$
Familia de las IL-1 IL-1a, (IL-1A), IL-1B (IL-1B), IL-18 (IL-18) y parálogas, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F	Subfamilia de las IL-10: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26
	IL-8, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, eotaxina, TARC, LARC/MIP-3 $\alpha$ , MDC, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, MIP-3 $\beta$ , 1-309, SLC, PARC, TECK, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , NAP-2, IP-19, MIG, SDF-1, PF4

Nota: GRO, péptido relacionado con el crecimiento (*growth*); IL interleucina; P, proteína inducible por INF- $\gamma$ ; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; MDC, quimiocina derivada de macrófago; MIG, monoteína inducida por INF- $\gamma$ ; MR, proteína inflamatoria de macrófago; NAP, proteína activadora de neutrófilo; PARC, quimiocina pulmonar de activación regulada; PF4, factor plaquetario; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T; SDF, factor derivado de célula del estroma; SLC, quimiocina del tejido linfóide secundario; THPO, trombopoietina (*thrombopoietin*); LEF, factor inhibidor de leucocitos (*leukocyte inhibitory factor*); GH, hormona de crecimiento (*growth hormone*); CNF, factor neurotrófico ciliar (*ciliary neurotrophic factor*); CLF, factor 1 semejante a receptor de citocina (*cytokine receptor-like factor 1*). Fuente: adaptado con autorización de JW Schräder, *Trends Immunology* 23:573,2002.

#### CUADRO 308-9 FAMILIAS DE CITOCINAS AGRUPADAS POR SIMILITUD ESTRUCTURAL

Hematopoietinas	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23, EPO, UF, GM-CSF, G-CSF, OSM, CNIF, GH y TPO
IL-1	TNF-a, LT-a, LT-b, CD40L, CD30L, CD27L, 4-1BBL, OX40, OPG y FasL
PDGF	IL-1a, IL-1b, IL-1ra, IL-18, bFGF, aFGF y ECGF
TGF-β	PDGF A, PDGF B y M-CSF
Quimioquinas C-X-C	TGF-β y BMP (1,2,4, etc)
Quimioquinas C-C	IL-8, Gro-a/b/y, NAP-2, ENA78, GCP-2, PF4, CTAP-3, MigelP-10
Nota:	aFGF, factor de crecimiento de fibroblasto acídico ( <i>acidic fibroblast growth factor</i> ); 4-1 BBL, ligando 401 BB; bFGF, factor de crecimiento de fibroblasto básico ( <i>basic fibroblast growth factor</i> ); BMP, proteínas morfogenéticas de la médula ósea ( <i>bone marrow morphogenetic proteins</i> ); C-C, cisteína-cisteína; CD, conglomerado de diferenciación; CNTF, factor neurotrófico ciliar; CTAP, péptido activador de tejido conjuntivo ( <i>connective tissue activating peptide</i> ); C-X-C, cisteína-X-cisteína; ECGF, factor de crecimiento de la célula endotelial ( <i>endothelial cell growth factor</i> ); EPO, eritropoyetina; FasL, ligando Fas; GCP-2, proteína quimiotáctica de granulocito 2; G-CSF, factor estimulante de colonia de granulocito; GH, hormona de crecimiento; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; Grò, productos génicos relacionados con el crecimiento ( <i>growth</i> ); IL, interleucina; IP, proteína inducible por interferón gamma; LIF, factor inhibidor de la leucemia; LT, linfotoxina; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; Mig, monocina inducida por interferón gamma; MIP proteína inflamatoria de macrófago; NAP-2, proteína activadora de neutrófilo 2; OPG, osteoprotegerina; OSM, oncostatina M; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PF, factor plaquetario; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T; TGF, factor transformador de crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; TPO, tiroperoxidasa.

Los eosinófilos expresan receptores del Fe para la IgG (CD32) y son potentes células efectoras citotóxicas para varios organismos parásitos. En la infección helmintica por *Nippostrongylus brasiliensis*, los eosinófilos constituyen las células efectoras citotóxicas principales para eliminar a los parásitos. Uno de los elementos primordiales para la regulación de la citotoxicidad de los eosinófilos contra *N. brasiliensis* es la célula T colaboradora específica para el antígeno y productora de IL-4, que ofrece un ejemplo de regulación de las respuestas inmunitarias innatas por medio de las células T específicas para los antígenos de la inmunidad adaptativa. El contenido intracitoplasmico de los eosinófilos, como la proteína mayor básica, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo, son capaces de lesionar directamente los tejidos y pueden ser causa, en parte, de la disfunción orgánica de los síndromes hipereosinófilos (cap. 61). Dado que el granulo del eosinófilo contiene enzimas de tipo antiinflamatorio (histaminasa, arilsulfatasa, fosfolipasa D), los eosinófilos pueden atenuar o interrumpir reacciones inflamatorias activas en la homeostasis normal de la inflamación.

Los basófilos y las células cebadas de los tejidos son potentes reservorios de citocinas como IL-4 y pueden responder a bacterias y virus con producción de citocina antipatógena a través de múltiples TLR que se expresan en su superficie. Las células plasmáticas y los basófilos también median la inmunidad a través de la fijación de anticuerpos antipatógenos. El anterior es un meca-

#### 1 EJEMPLOS DE MEDIADORES LIBERADOS POR LOS MASTOCITOS I Y LOS BASÓFILOS HUMANOS

Mediador	Acciones
Histamina	Contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular
Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRSA) (leucotrienos C4, D4, E4)	Contracción del músculo liso
Factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A)	Atracción quimiotáctica de eosinófilos
Factor activador de plaquetas	Activa a las plaquetas para secretar serotonina y otros mediadores; contracción del músculo liso; induce permeabilidad vascular
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Actividad leucotáctica (leucotrieno B4)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Hepa riña	Anticoagulante
Calicreína del basófilo de la anafilaxia (BK-A)	Degrada el cininógeno para formar bradicinina

Abreviaturas: SRSA, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (*slow-reacting substance of anaphylaxis*); ECF-A, factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia (*eosinophil chemoattractant factor of anaphylaxis*); NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos (*neutrophil chemotactic factor*); BK-A, calicreína del basófilo de la anafilaxia (*basophil kallikrein of anaphylaxis*).

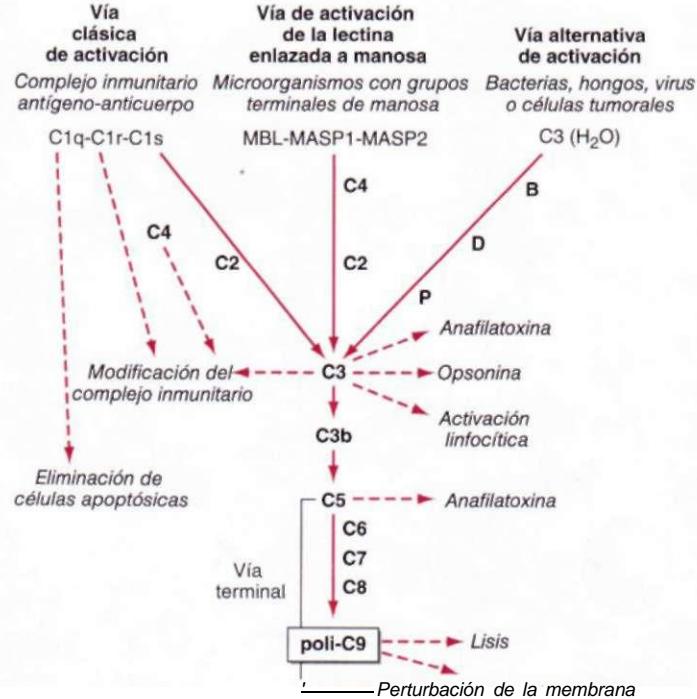


FIGURA 308-5. Las cuatro vías y los mecanismos efectores del sistema del complemento. Las flechas punteadas indican las funciones de los componentes de la vía. (De BJ Morley, Mi Walport: *The Complement Facts Book*. London, Academic Press, Chap 2,2000; con autorización.)

nismo de defensa del hospedador muy importante contra las enfermedades parasitarias. Los basófilos expresan receptores de superficie de gran afinidad para IgE (FcRI) y, al vincularse en forma cruzada con IgE unida al basófilo mediante el antígeno, pueden liberar histamina, factor quimiotáctico de la anafilaxia del eosinófilo y proteasa neutral (todos los mediadores de las reacciones de hipersensibilidad inmediata alérgica [anafilaxia]) (cuadro 308-10). Además, los basófilos expresan receptores de superficie para los componentes del complemento activado (C3A, C5a), a través de los cuales puede efectuarse directamente la liberación de mediadores. Por consiguiente, los basófilos, al igual que la mayoría de las células del sistema inmunitario, pueden activarse para ayudar a la defensa del hospedador contra los microorganismos patógenos, o pueden activarse para la liberación de mediadores y causar respuestas patógenas en enfermedades alérgicas e inflamatorias. En el capítulo 311 se describen con más detalles las células cebadas de los tejidos.

**El sistema del complemento.** El sistema del complemento, un importante componente soluble del sistema inmunitario innato, está compuesto por una serie de enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas que se activan en forma de cascada, que dan lugar a la lisis celular. El sistema del complemento tiene cuatro vías: la vía clásica de activación, que es estimulada por complejos inmunitarios antigeno-anticuerpo, la vía alterna de activación, que es estimulada por microorganismos o células tumorales, y la vía terminal, que es común para las tres primeras vías y origina el complejo de ataque de la membrana que lisa a las células (fig. 308-5). Las enzimas del sistema del complemento son proteasas de serina.

La activación de la vía clásica del complemento por medio de complejos inmunitarios que se unen a C1q enlaza a los sistemas innato y adaptativo a través del anticuerpo específico en el complejo inmunitario. Esta vía alterna de activación del complemento es independiente de los-anticuerpos y es activada por la unión directa de C3 con el microorganismo y con "lo propio alterado", como las células tumorales. En la inflamación del glomérulo renal, llamada nefropatía por IgA, la IgA activa a la vía alterna del complemento lesionando al glomérulo y dañando la función renal. La activación de la vía clásica del complemento a través de C1, C4 y C2 y la activación de la vía alterna por medio de los factores D, C3 y factor B induce la segmentación y activación de C3, fragmentos de activación de C3, cuando se unen a la superficie destinataria, como es la de bacterias y otros antígenos extraños. Estos elementos son indispensables para la opsonización (revestimiento por medio del anticuerpo y el complemento) en preparación para la fagocitosis. La vía MBL sustituye a las proteasas de serina relacionadas con MBL (*MBL-associated serine proteases*).

MASP) 1 y 2 por C1q, C1r y C1s para activar a C4. La vía de MBL se activa por la presencia de mañosa en la superficie de las bacterias y virus.

Las tres vías para la activación del complemento convergen en la vía terminal común. La segmentación de C3 por cada vía induce la activación de C5, C6, C7, C8 y C9, originando el complejo de ataque de la membrana que se inserta en la membrana de las células o bacterias destinatarias, para Usarlas.

Por tanto, la activación del complemento constituye un componente crítico de la inmunidad innata, para responder a las infecciones microbianas. En la figura 308-5 se muestran las consecuencias funcionales de la activación del complemento por medio de estas tres vías inductoras y la vía terminal. En general, los productos de la división de los componentes del complemento facilitan la eliminación de microbios y células dañadas (C1q, C4, C3), impulsa la activación y la intensidad de la inflamación (anafilatoxinas, C3a, C5a) y promueve la lisis de los microorganismos o células opsonizadas (complejo de ataque a la membrana).

## CITOCINAS

Las citocinas son proteínas solubles producidas por muy diversos tipos celulares hematopoyéticos y no hematopoyéticos (cuadros 308-6 a 308-9). Su importancia es crucial para las respuestas inmunitarias innata y adaptativa que se desarrollen con normalidad, y su expresión puede alterarse en gran parte de las enfermedades inmunitarias, inflamatorias e infecciosas.

Las citocinas participan en la regulación del crecimiento y el desarrollo, así como en la activación de las células del sistema inmunitario y en la mediación de la reacción inflamatoria. En general, las citocinas se caracterizan por una considerable redundancia, en el sentido de que diferentes citocinas comparten idénticas funciones. Además, muchas citocinas son pleiotrópicas, es decir, son capaces de actuar sobre muy diversos tipos de células. Este pleiotropismo deriva de la expresión en múltiples tipos celulares de receptores para la misma citocina (véase más adelante en este capítulo), lo que origina la formación de "redes de citocinas". La acción de las citocinas puede ser: 1) autocrina, cuando la célula diana es la misma célula que secreta la citocina, 2) paracrina, cuando la célula diana se localiza en las proximidades y 3) endocrina, cuando la citocina se secreta en la circulación y actúa en un lugar distante de su fuente.

Las citocinas han sido designadas según los supuestos objetivos o funciones. Las citocinas cuyo supuesto objetivo principal son los leucocitos se denominan interleucinas (IL-1, -2, -3, etc.). Muchas de las citocinas que originalmente se describieron con determinada función han conservado esos nombres (factor estimulante de colonias de granulocitos [*granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*], etc.). Las citocinas pertenecen en general a tres familias estructurales principales: la familia de la hemopoyetina; las familias del factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor, PDGF*) y factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor, TGF*) beta; y las familias de las quimiocinas CXC y c-c (cuadro 308-8). Las quimiocinas son citocinas que regulan el movimiento y el tránsito celular; ejercen su acción a través de receptores acoplados a proteína G y tienen una estructura tridimensional distintiva. La IL-8 es la única quimiocina que anteriormente se denominaba interleucina (cuadro 308-6).

En general, las citocinas ejercen sus efectos influyendo en la activación de los genes que originan la activación, el crecimiento y la diferenciación celular, así como la expresión de moléculas de superficie de células funcionales y la función de las células efectoras. En este sentido, las citocinas pueden tener efectos espectaculares sobre la regulación de las respuestas inmunitarias y la patogenia de diversas enfermedades. De hecho, las células T se han clasificado en función del modelo de citocinas que secretan, y que producen una respuesta inmunitaria humoral (linfocitos T colaboradores tipo 2 [*helper T type 2, T<sub>h</sub>2*]) o una respuesta inmunitaria mediada por células (T<sub>h</sub>1)(fig. 308-3).

Los *receptores de citocinas* pueden agruparse en cinco familias generales, en función de las similitudes en sus secuencias de aminoácidos extracelulares y en sus dominios estructurales conservados. La *superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig)* representa un gran número de proteínas de superficie celular, así como de proteínas secretadas. Los receptores de IL-1 (tipo 1, tipo 2) constituyen ejemplos de receptores de citocinas con dominios de Ig extracelulares.

La característica esencial de la familia de los *receptores de tipo 1 del factor de crecimiento hematopoyético* es que las regiones extracelulares de cada receptor contienen dos secuencias conservadas. Una de ellas, situada en el extremo N terminal, es rica en residuos de cisteína. La otra se localiza en el extremo C-terminal, proximal a la región transmembranosa, y comprende cinco residuos de aminoácidos, triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS). Esta familia puede agruparse, además, en función del número de subunidades

de receptores que poseen y de la utilización de las subunidades compartidas. Diversos receptores de citocinas, por ejemplo los de IL-6, IL-11, IL-12 y el factor inhibidor de la leucemia, se encuentran emparejados con gp130. Además, los receptores de IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF*) comparten una subunidad común de 150 kDa. La cadena gamma (γ) del receptor de IL-2 es común a los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Por consiguiente, del receptor específico de citocinas depende la unión específica de ligando, mientras que subunidades del tipo de gp 130, la subunidad de 150 kDa y la subunidad γ, son importantes para la transducción de la señal. El gen de γ se localiza en el cromosoma X y las mutaciones en la proteína γ, dan lugar a la forma del *síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (X-linked form of severe combined immune deficiency syndrome, X-SCID)* (cap. 310).

Los miembros de la *familia de receptores (tipo II) del interferón* son los receptores de IFN-γy de IFN-γ3, que comparten un dominio de unión similar de 210 aminoácidos con pares de cisteína conservados tanto en el extremo amino como en el extremo carboxilo. Los miembros de la *familia de receptores (tipo III) del TNF* comparten un dominio de unión común compuesto de regiones repetidas ricas en cisteína. Son miembros de esta familia los receptores p55 y p75 del TNF (TNFR1 y TNFR2, respectivamente); el antígeno CD40, que es un importante marcador de superficie de las células B implicado en el cambio de isotipos de inmunoglobulinas; fas/Apo-1, cuya activación estimula la apoptosis (muerte celular programada); CD27 y CD30, que se encuentran en las células B y T activadas; y el receptor del factor de crecimiento nervioso.

La secuencia común de *h familia de siete hélices transmembranas* se encontró originalmente en los receptores que están ligados a las proteínas de unión a trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate, GTP*). Esta familia se compone de receptores de quimiocinas (cuadro 308-7), receptores adrenérgicos beta y rodopsina retiniana. Cabe destacar que se ha comprobado que dos de los miembros de la familia de los receptores de las quimiocinas, el de tipo 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) y el de tipo 5 de quimiocinas beta (CCR5), actúan como los dos correceptores principales de la unión y entrada del VIH en las células hospedadoras que expresan CD4 (cap. 182).

Se han realizado importantes adelantos en la definición de las vías de señalización mediante las cuales las citocinas ejercen sus efectos en el interior de las células. La familia Janus de cinasas de proteintirosina (*janus kinases, JAK*) constituye un elemento crucial de la señalización mediante los receptores de hematopoyetina. Cuatro cinasas JAK, las JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, se unen de manera preferente a las diferentes subunidades del receptor. La unión de la citocina a su receptor coloca las subunidades en aposición y permite que dos JAK se fosforilen y se activen mutuamente. A continuación, las JAK fosforilan los residuos de tirosina del receptor y permiten que las moléculas de señalización se unan al receptor, donde dichas moléculas pueden a su vez ser fosforiladas. Las moléculas de señalización se pueden unir al receptor debido a que tienen dominios (SH2, o dominios de homología src 2) que son capaces de unirse a los residuos de tirosina fosforilados. Existen diversas e importantes moléculas de señalización que se unen al receptor, como la molécula SHC de adaptación, que puede acoplar el receptor a la activación de la vía de la proteincinasa activada por mitógenos. Además, una clase de sustratos de las JAK de gran importancia la constituye la familia de factores de transcripción, constituida por los transductores de señal y activadores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription, STAT*). Los STAT tienen dominios SH2 que les permiten unirse a los receptores fosforilados, donde a continuación son fosforilados por las JAK. Al parecer, las diferentes STAT presentan especificidad para diferentes subunidades de receptor. A continuación, los STAT se disocian del receptor y se translocan al núcleo, se unen a secuencias de DNA que ellos reconocen, y regulan la expresión de los genes. Los STAT se unen de modo preferente a secuencias de DNA que son ligeramente diferentes entre sí, y de esta forma tal vez controlan la transcripción de genes específicos. La importancia de esta vía afecta en particular al desarrollo linfoides. Las mutaciones de la propia JAK3 producen también un trastorno idéntico a la X-SCID; sin embargo, dado que la JAK3 se localiza en el cromosoma 19 y no en el cromosoma X, la deficiencia de JAK3 afecta a niños de ambos性 (cap. 310).

## SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por respuestas específicas para cada antígeno contra los antígenos o microorganismos extraños. Una característica importante de este tipo de inmunidad es que después del contacto inicial con el antígeno (*sensibilización inmunitaria*) el siguiente contacto con el mismo antígeno origina una respuesta inmunitaria más rápida e intensa (*memoria inmunitaria*). El sistema inmunitario adaptador cons-

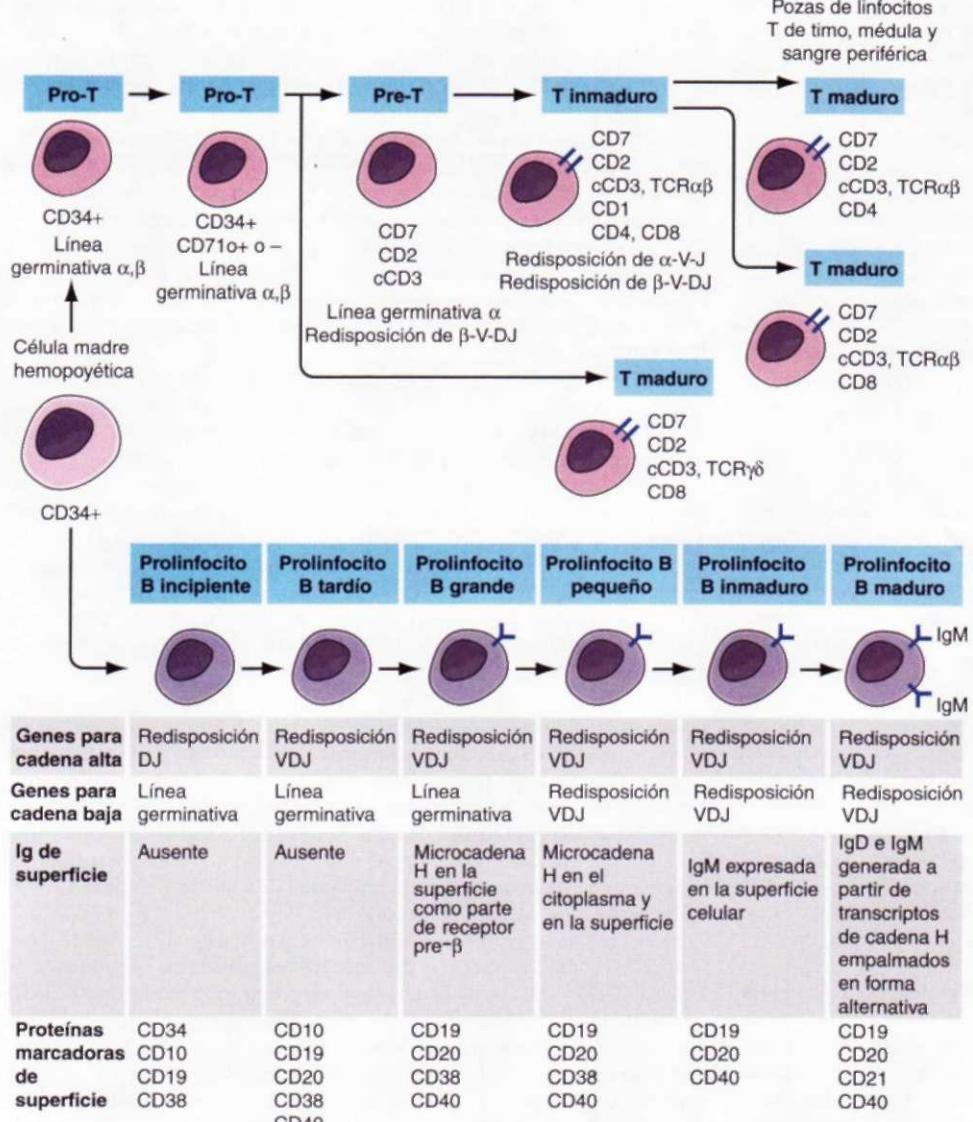


FIGURA 308-6. Etapas de desarrollo de los linfocitos T y B. Se muestran de manera esquemática los elementos del receptor antigenico de los linfocitos T y B en desarrollo. La clasificación en diversas etapas del desarrollo del linfocito B se define principalmente por la redisposición de los genes para la cadena pesada (*heavy*, H) y ligera (L) de la inmunoglobulina (Ig) y por la ausencia o presencia de marcadores de superficie específicos. [Adaptado de CA Janeway et al, (eds): *Immunobiology. The Immune Systemic Health and Disease*, 4th ed, New York, Qarland, 1999; con autorización.] La clasificación de las etapas de desarrollo del linfocito T se define principalmente por la expresión de proteína marcadora en la superficie celular (sCD3, expresión de CD3 de superficie; cCD3, expresión de CD3 citoplasmica; TCR, receptor de células T).

ta de dos ramas, la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los efectores principales de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B. Los linfocitos T y los linfocitos B proceden de una célula madre común (fig. 308-6).

La proporción y la distribución de las células inmunocompetentes en los diferentes tejidos reflejan el tránsito celular, los esquemas de migración a lugares preferentes (*homing*) y las capacidades funcionales. La médula ósea es el lugar principal de maduración de las células B, los monocitos-macrófagos y los granulocitos y contiene células madre pluripotentes que, bajo la influencia de diversos factores estimuladores de colonias, son capaces de originar todos los tipos de células hematopoyéticas. Los precursores de las células T también se originan de las células madre hematopoyéticas y migran al timo para completar su maduración. Los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos y las células dendríticas y de Langerhans maduros penetran en la circulación y migran a los órganos linfoides periféricos (ganglios linfáticos, bazo) y tejido linfoide vinculado a la superficie de mucosas (intestino, sistema genitourinario y vías respiratorias), así como a la piel y las mucosas, en espera de ser activados por un antígeno extraño.

**Células T.** La reserva de las células T efectoras se establece en el timo en las fases iniciales de la vida y se mantiene a lo largo de ella mediante la producción

de células T nuevas en el timo y la expansión dirigida por antígenos de células T periféricas vírgenes a células T "de memoria" que residen en los órganos linfoides periféricos. El timo exporta al día cerca de 2% del total de timocitos durante toda la vida y el número total de estos timocitos disminuye cerca de 3% cada año durante los primeros cuatro decenios de la vida.

Los linfocitos T maduros constituyen 70 a 80% de los linfocitos normales presentes en la sangre periférica (tan sólo 2% de los linfocitos del organismo se encuentran en sangre periférica), 90% de los linfocitos del conducto torácico, 30 a 40% de las células de los ganglios linfáticos y 20 a 30% de las células linfoides del bazo. En los ganglios linfáticos, las células T ocupan las regiones paracorticales profundas alrededor de los centros germinales de las células B y en el bazo se encuentran en las zonas periarteriolares de la pulpa blanca (cap. 60). Las células T son los efectores básicos de la inmunidad celular, con subgrupos de células T que maduran a células T citotóxicas CD8+ capaces de lisar las células extrañas o infectadas por virus (células T efectoras efímeras). Dos grupos de células T con memoria prolongada son desencadenados por las infecciones: los linfocitos T de memoria efectora y de memoria central. Los linfocitos T de memoria efectora residen en órganos no linfoides y responden con rapidez a infecciones patógenas repetidas con la producción de citocinas y funciones citotóxicas para destruir a las células infectadas con virus. Los linfocitos T con memoria central residen en órganos linfoides donde restituyen a los linfocitos T con memoria prolongada, breve y efectora según se requiera.

En general, las células T CD4+ son también las células reguladoras básicas de la función de los linfocitos T y B, y de los monocitos, mediante la producción de citocinas y el contacto celular directo (fig. 308-2). Además, las células T regulan la maduración de las células eritroides en la médula ósea, y mediante el contacto celular (ligando de CD40) desempeñan una función destacada en la activación de las células B y en la inducción del cambio de isotipo de inmunoglobulina.

Las células T humanas expresan proteínas de superficie celular que marcan los estadios de maduración de las células T en el timo o que identifican subpoblaciones funcionales específicas de células T maduras. Muchas de estas

moléculas median o participan en importantes funciones de las células T (cuadro 308-1; fig. 308-6).

Los primeros precursores de las células T identificables en la médula ósea son las células pro-T CD34+ (es decir, células en las que los genes de TCR no están reordenados ni se expresan). En el timo, los precursores de las células T CD34+ comienzan la síntesis citoplasmica (c) de los componentes del complejo CD3 de moléculas vinculadas al TCR (fig. 308-6). Dentro de los precursores de las células T, el reordenamiento del gen del TCR da lugar a dos líneas de células T, que expresan cadenas TCR $\alpha$  (o bien cadenas TCR $\gamma\delta$ ). Las células T que expresan las cadenas TCR $\alpha\beta$ , comprenden la mayoría de las células T periféricas de la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo, para al final diferenciarse en células CD4+ o en células CD8+. Las células que expresan las cadenas TCR $\gamma\delta$  circulan en minoría por la sangre; aunque poco conocidas, se les adscriben funciones de vigilancia inmunitaria en las superficies epiteliales y de defensa celular contra micobacterias y otras bacterias intracelulares a través del reconocimiento de lípidos bacterianos.

En el timo, el reconocimiento de péptidos propios sobre las células epiteliales, los macrófagos y las células dendríticas desempeña una función importante en la configuración del repertorio de células T para el reconocimiento de antígenos extraños (*selección positiva*) y en la eliminación de células T muy autorreactivas (*selección negativa*). A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR en su superficie, los timocitos auto-

reactivos se destruyen (selección negativa), los timocitos con TCR capaz de interaccionar con los péptidos antigenicos extraños en el contexto de antígenos de MHC propios son activados y maduran (selección positiva), y los timocitos con TCR incapaz de unirse a los antígenos de MHC propios mueren por agotamiento (*ausencia de selección*). Los timocitos maduros seleccionados positivamente son células T colaboradoras CD4+ o células T citotóxicas (citolíticas) restringidas por MHC de clase II, o bien son células T CD8+ destinadas a ser células T citotóxicas restringidas o MHC de clase I. El que las células T sean *restringidas por MHC de clase I o clase II* significa que las células T reconocen fragmentos antigenicos peptídicos como inmunógenos sólo cuando son presentados en el lugar de reconocimiento del antígeno de una molécula del MHC de clase I o II, respectivamente (cap. 309).

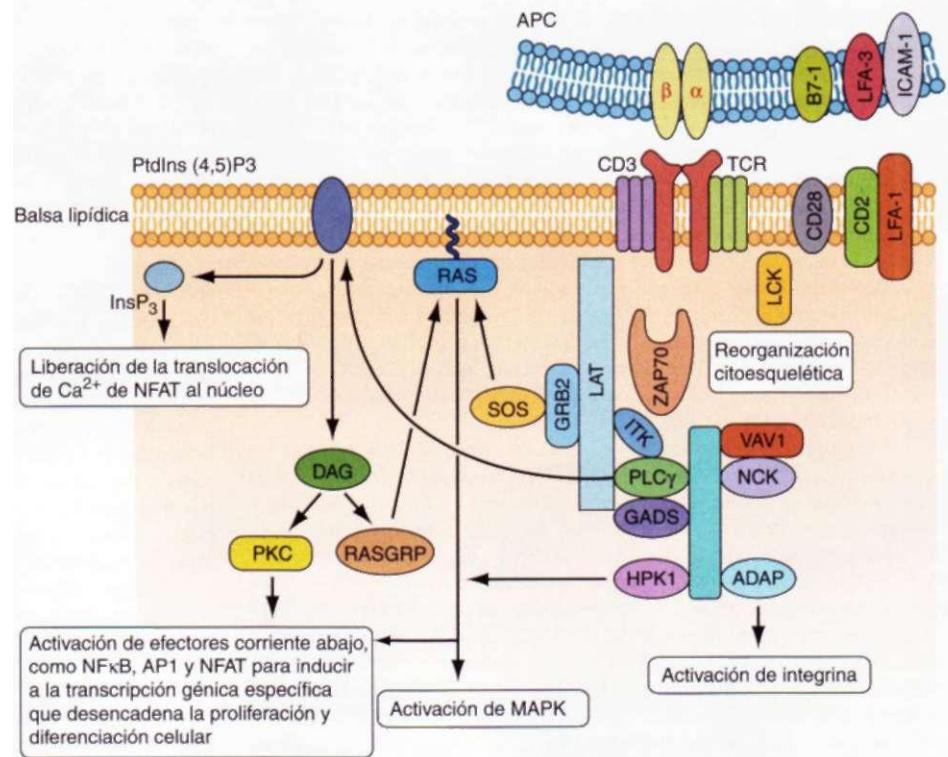
Después de su maduración y selección, los timocitos CD4 y CD8 abandonan el timo y emigran hasta el sistema inmunitario periférico. El timo sigue contribuyendo al sistema inmunitario periférico bien entrada la edad adulta, tanto normalmente como cuando se daña la reserva periférica de células T, como sucede en el SIDA y durante la quimioterapia por cáncer.

**BASE MOLECULAR DEL RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO POR LA CÉLULA T.** El receptor de antígeno de la célula T es un complejo de moléculas que consta de un heterodímero de cadenas  $\alpha$ P o  $\gamma$ , lugar de unión al antígeno, unido de forma no covalente a cinco subunidades del CD3 (gamma, delta, epsilon, deta y eta) (fig. 308-7). Las cadenas CD3 desata son homodímeros con puentes disulfuro (CD3-t<sub>i</sub>) o heterodímeros con puentes disulfuro compuestos de una cadena deta y una cadena eta. Las moléculas TCR $\alpha$  o TCR $\gamma$  deben estar vinculadas a moléculas CD3 para poder insertarse en la membrana de superficie de la célula T; el TCR $\alpha$  se une a TCR $\beta$  y el TCR $\gamma$  con el TCR $\delta$ . Las moléculas del complejo CD3 median la transducción de señales de activación de la célula T

procedentes de sus receptores, mientras que las moléculas alfa y beta o gamma y delta del TCR se combinan para formar el lugar de unión al antígeno del receptor de células T (TCR).

Las moléculas receptoras de antígenos alfa, beta, gamma y delta de la célula T presentan homologías en la secuencia de aminoácidos y similitudes estructurales con las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas y, por consiguiente, junto con otras moléculas funcionalmente importantes de las células inmunitarias, son miembros de la *superfamilia de genes de las inmunoglobulinas*. Los genes que codifican las moléculas del TCR se encuentran codificados como grupos de segmentos genéticos que se reordenan durante el curso de la maduración de las células T. Esto crea un mecanismo eficaz y compacto para albergar las necesidades de diversidad de las moléculas de los receptores de antígenos. La cadena alfa del TCR se localiza en el cromosoma 14 y contiene regiones V (variable), J (de unión, del inglés *joining*) y C (constante). La cadena beta del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y consta de múltiples loci para TCR $\alpha$  V, D (de diversidad), I y C. La cadena gamma del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y la cadena delta del TCR en medio del locus TCR $\alpha\beta$  en el cromosoma 14. De este modo, las moléculas del TCR presentan regiones constantes (esqueleto) y regiones variables, y los segmentos génicos que codifican las cadenas alfa, beta, gamma y delta de estas moléculas se combinan y seleccionan en el timo, culminando en la síntesis de la molécula completa. En los precursores de las células T y B (véase más adelante en este capítulo), los reordenamientos del DNA de los genes que codifican el receptor del antígeno comprenden las mismas enzimas, gen activador de la recombinasa (*recombinase activating gene*, RAG) 1 y RAG2, ambas proteincinásas dependientes de ácido desoxirribonucleico.

La diversidad de los TCR se origina por los diferentes segmentos V, D y J que son posibles para cada cadena de receptor, por las muchas permutaciones de las combinaciones de segmentos V, D y J, por la "diversificación de la región N" debida a la adición de nucleótidos en la unión de segmentos génicos reor-



**FIGURA 308-7. Señalización a través del receptor del linfocito T.** Las señales de activación son mediadas a través de secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (ITAM) en las cadenas LAT y CD3 (barras azules) que se unen a enzimas y transducen señales de activación al núcleo a través de las vías de activación intracelular indicadas. La unión del receptor de células T (TCR) por MHC que forma complejos con antígenos desencadena la activación sucesiva de LCK y de proteína de cinasa relacionada con la cadena g de 70 kDa (ZAP70). ZAP70 fosforila varios objetivos corriente abajo, incluido LAT (ligador para la activación de células T [*linker for activation of T cells*]) y SLP76 [proteína leucocitaria de 76 kDa que contiene el dominio de homología 2 de SCR (SH2)]. SLP76 es reclutado a LAT ligado a membrana a través de su interacción constitutiva con GADS (proteína adaptadora relacionada con GRB2). En conjunto, SLP76 y LAT forman en el núcleo un complejo de señalización multimolecular, que induce a una serie de respuestas corriente abajo, que incluye flujo de calcio, cinasa proteína activada por mitógenos (MAPK), activación de integrina y reorganización del citoesqueleto. APC, células presentadoras de antígenos; PKC, proteincinasa C (protein kinase C; DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína unida al receptor para factor de crecimiento 2 (*growth-factor-receptor-bound protein* 2)). [Adaptado de GA Koretzki, FAbtahaiān, MA Silverman, *Nature* 6(1):67-78,2006; con autorización.]

denados y el emparejamiento de cadenas individuales para formar un dímero TCR. A medida que las células T maduran en el timo, el repertorio de células T reactivas frente a los antígenos se modifica mediante procesos de selección que eliminan muchas células T autorreactivas, potencian la proliferación de células T reactivas que funcionan correctamente con moléculas auto-MHC y antígenos, y propician la muerte de las células T con reordenamientos de TCR no productivos.

Las células TCR $\alpha\beta$  no reconocen antígenos proteínicos hidrocarbonados ni lipídicos en su forma nativa. En su lugar, las células T sólo reconocen fragmentos peptídicos cortos (casi 9 y 13 aminoácidos) derivados de antígenos proteínicos captados o producidos por las células presentadoras de antígenos (APC). Los antígenos extraños pueden ser captados por endocitosis, incluidos en vesículas intracelulares acidificadas y degradados a péptidos pequeños que se asocian con moléculas del MHC de clase II (vía exógena de presentación del antígeno). Otros antígenos extraños surgen de manera endógena en el citosol (como sucede a partir de los virus que se multiplican) y son degradados hasta formar péptidos pequeños que se enlanzan con moléculas del MHC de clase I (vía endógena de presentación del antígeno). Por tanto, las APC degradan las proteínas extrañas y muestran los fragmentos peptídicos enclavados en los lugares de reconocimiento del antígeno del MHC de clase I o II, donde los fragmentos peptídicos extraños se unen a las cadenas TCR $\alpha\beta$  o TCR $\gamma\delta$  de las células T reactivas. Las moléculas CD4 actúan como adhesivos y, mediante la unión directa a las moléculas del MHC de clase II (DR, DQ o DP), estabilizan la interacción del TCR con el antígeno peptídico (fig. 308-7). De forma similar, las moléculas CD8 también actúan como adhesivos y estabilizan la interacción TCR-antígeno mediante su unión directa a moléculas del MHC de clase I (A, B o C).

Los antígenos que se originan en el citosol y son procesados mediante la vía endógena de presentación de antígenos son escindidos en pequeños péptidos por acción de un complejo de proteasas denominado *proteasoma*. A partir del proteasoma, los fragmentos peptídicos del antígeno son transportados desde

el citosol hasta la luz del retículo endoplásmico por un complejo heterodímero denominado *transportadores asociados con el procesamiento antigeníco*, o proteínas TAP (*transporters associated with antigen processing*). Allí, las moléculas del MHC de clase I de la membrana del retículo endoplásmico se asocian físicamente con los péptidos citosólicos procesados. Tras la vinculación de los péptidos con las moléculas de clase I, los complejos péptidos-MHC de clase I son exportados al aparato de Golgi, y de ahí a la superficie celular, para el reconocimiento por parte de las células T CD8+.

Los antígenos captados en el espacio extracelular por medio de endocitosis hacia las vesículas intracelulares acidificadas son degradados por proteasas vesiculares para formar fragmentos peptídicos. Las vesículas intercelulares que contienen moléculas de MHC de clase II se fusionan con vesículas que contienen péptidos y así permiten a los fragmentos peptídicos unirse físicamente a las moléculas de MHC clase II. Los complejos peptídicos de MHC clase II son luego transportados a la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+ (cap. 309).

Si bien en general existe acuerdo en que el receptor TCRap\* reconoce los antígenos peptídicos en las moléculas del MHC de clase I o II, los lípidos de la pared celular de las bacterias intracelulares, como *M. tuberculosis*, pueden presentarse también a una amplia variedad de células T, incluidos subgrupos de células T TCRaB CD4, CD8, células T TCRy8 y un subgrupo de células T TCRaB CD8+. Es de destacar el hecho de que los antígenos lipídicos de las bacterias no son presentados en el contexto de moléculas del MHC de clase I o II, sino en el contexto de moléculas CD1 relacionadas con MHC. Algunas células T Y\$ que reconocen antígenos lipídicos mediante moléculas CD1 presentan un uso del TCR muy restringido, no necesitan un cebador de antígeno para responder a los lípidos de las bacterias y, en realidad, pueden ser una forma de inmunidad innata, más que adquirida, frente a bacterias intracelulares.

De la misma manera que los antígenos extraños se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan en el contexto de las moléculas del MHC de clase I o II en las APC, también las proteínas propias endógenas se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan a las células T en el contexto de las moléculas del MHC clase I o II en las APC. En los órganos linfoides periféricos existen células T que son capaces de reconocer fragmentos de proteínas propias, pero que normalmente son *anérgicas o tolerantes*, es decir, no responden al estímulo por antígenos propios, por carecer de antígenos propios que estimulen *moléculas coestimuladoras* de APC como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) (véase más adelante en este capítulo).

Una vez que se produce la unión del TCR de la célula T madura con el péptido extraño en el contexto de las moléculas de MHC propias de clase I o clase II, la unión de pares de ligandos de adherencia no específicos de antígeno como CD54-CD11/CD18 y CD58-CD2 estabiliza la unión MHC-peptído-TCR y la expresión de estas moléculas de adherencia sufre una regulación positiva (fig. 308-7). Tras la unión del antígeno con el TCR, la membrana de la célula T se divide en *microdominios de membrana lípida* o *grupos lípidicos* que combinan el complejo TCR/CD3 de las moléculas de señalización esenciales, CD28, CD2, ligador para la activación de células T (*linker for activation of T cells*, LAT), tirosincinasas de proteína (*protein tyrosine kinase*, PTK) de la familia src activadas (desfosforiladas) intracelulares y proteína-70 vinculada a CD3Cj (ZAP-70) (fig. 308-7). Cabe destacar que durante la activación de las células T la molécula desfosforiladora CD45, con actividad de fosfatasa de PTK, se separa del complejo TCR para permitir que se produzcan los fenómenos de fosforilación activadora. La coalescencia de moléculas de señalización de linfocitos T activados en *microdominios* ha sugerido que las interacciones célula T-APC pueden considerarse *sinopsis inmunitaria*, similares al funcionamiento de las sinapsis neuronales.

Una vez que la unión TCR-MHC se estabiliza, se transmiten señales de activación a través de la célula hasta el núcleo que originan la expresión de productos génicos importantes para la mediación de la gran diversidad de funciones de las células T, como por ejemplo, la secreción de IL-2. El TCR no posee actividad de señalización intrínseca, sino que está unido a diversas vías de señalización por medio de secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM), expresadas en diferentes cadenas de CD3, que se unen a enzimas que median la transducción de la señal. Cada una de las vías induce la activación de determinados factores de transcripción que controlan la expresión de genes de citocinas y de genes de receptores de citocinas. De esta forma, la unión del antígeno-MHC al TCR induce la activación de PTK de la familia src, fyn y lck (lck se vincula con moléculas coestimuladoras CD4 o CD8); la fosforilación de la cadena CD3<sup>+</sup>; la activación de las tirosincinasas relacionadas ZAP-70 y syk; y la activación a favor de corriente de la vía de la calcineurina dependiente del calcio, la vía ras y la vía de la proteíncinasa C. Cada una de estas vías origina la activación de familias específicas de factores de transcripción (incluidos NF-AT, fos y jun, y rel/NF-KB) que forman heteromultímeros capaces de inducir la expresión de IL-2, receptor de IL-2, IL-4, TNF-a y otros mediadores de células T.

Además de las señales enviadas hacia las células T desde el complejo TCR y las células CD4 y CD8, ciertas moléculas de las células T, como CD28, el coestimulante inducible (*inducible co-stimulator*, ICOS) y otras moléculas en las células dendríticas como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) también envían señales coestimulantes importantes que aumentan la producción de citocinas en la célula T y son indispensables para activarlas. Cuando no se envían señales desde CD28 o ICOS, o cuando CD28 se encuentra bloqueado, las células T se tornan anérgicas (es decir, sin respuesta o tolerantes) en lugar de activarse. (Véase bajo "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo.)

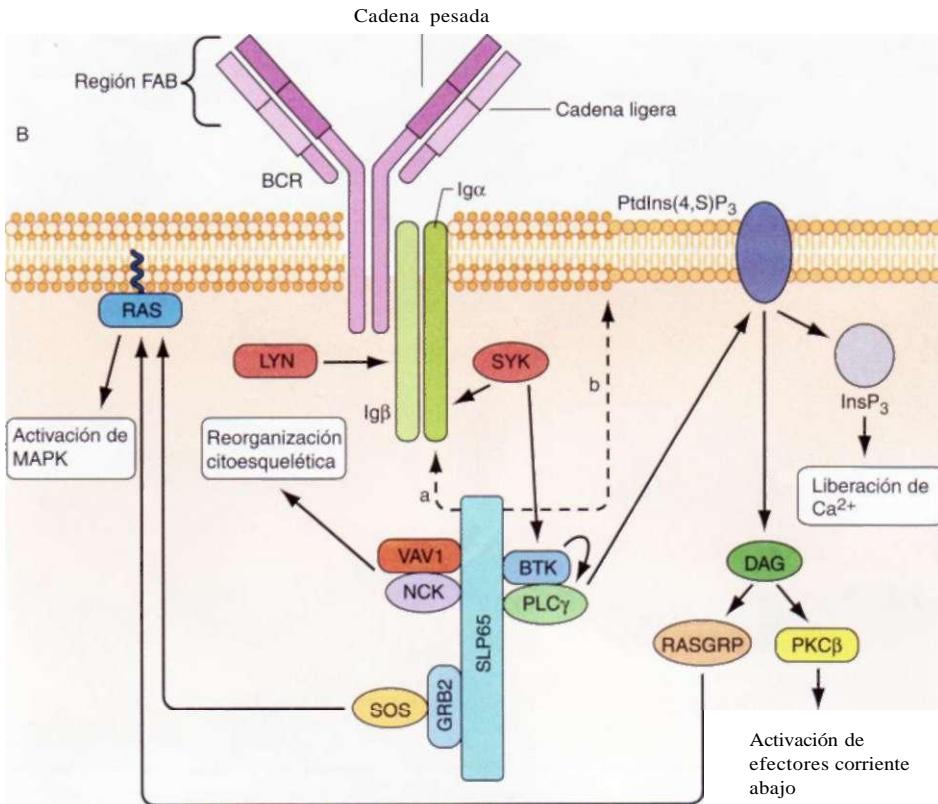
**SUPERANTIGENOS DE CÉLULAS T.** Los antígenos convencionales se unen a moléculas del MHC de clase I o II en la hendidura del heterodímero afi, y se unen a las células T mediante las regiones V de las cadenas alfa y beta del TCR. En cambio, los superantígenos se unen directamente a la porción lateral a las cadenas TCRp y de la molécula del MHC de clase II beta y estimulan a las células T basados sólo en el segmento genético VB utilizado con independencia de las secuencias D, J y Va presentes. Los *superantígenos* son moléculas proteínicas capaces de activar hasta 20% del fondo común de las células T periféricas, mientras que los antígenos convencionales activan menos de uno por 10 000 células T. Las enterotoxinas estafilocócicas y otros productos bacterianos son superantígenos de células T. La estimulación de las células T periféricas humanas por superantígenos se produce en el *síndrome del choque tóxico estafilocócico*, que origina una superproducción de citocinas por las células T; esto a su vez ocasiona hipotensión y choque (cap. 129).

**Células B.** Las células B maduras comprenden 10 a 15% de los linfocitos sanguíneos periféricos humanos, 20 a 30% de las células de los ganglios linfáticos, 50% de los linfocitos esplénicos y cerca de 10% de los linfocitos de la médula ósea. Las células B expresan en su superficie moléculas de inmunoglobulinas (Ig) intramembranosas que funcionan como receptores de antígeno de las células B (*B cell receptors*, BCR) en un complejo de moléculas señalizadoras alta y beta vinculadas a la Ig, con propiedades similares a las descritas para las células T (fig. 308-8). A diferencia de las células T, que sólo reconocen fragmentos peptídicos procesados de antígenos convencionales incluidos en las hendiduras antigenéticas de las moléculas del MHC de clases I y II de las APC, las células B son capaces de reconocer y proliferar por reacción a antígenos nativos enteros y no procesados mediante la unión del antígeno a los receptores de inmunoglobulinas de la superficie (*surface Ig*, slg) de las células B. Las células B también expresan en su superficie receptores para la región Fe y las moléculas de IgG (CD32) y también los componentes activados del complemento (C3d o CD21, C3b o CD35). La función básica de las células B es la producción de anticuerpos. Las células B también sirven como APC y son muy eficaces en el procesamiento de los antígenos. Su función de presentación de antígeno se ve potenciada por diversas citocinas. Las células B maduras derivan de células precursoras de la médula ósea que surgen constantemente a lo largo de la vida (fig. 308-6).

El desarrollo de los linfocitos B puede separarse en dos fases: el desarrollo independiente de antígeno y el desarrollo dependiente de antígeno. El primero se produce en los órganos linfoides primarios, como el hígado fetal y la médula ósea, y comprende todos los estadios de maduración de la célula B hasta la célula B madura con slg positivo. El segundo está dirigido por la interacción del antígeno con la slg+ de la célula B, lo que propicia la inducción de células B de memoria, cambio de clase de Ig y formación de células plasmáticas. Los estadios de la maduración dependiente de antígeno de las células B se producen en los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y las placas de Peyer del intestino. Al contrario que el repertorio de células T, generado en su mayor parte en el timo antes del contacto con antígenos extraños, el repertorio de células B que expresa diversos lugares reactivos con el antígeno se transforma por nuevas modificaciones de los genes de las Ig tras el contacto con el antígeno (un proceso denominado *mutación somática*) que tiene lugar en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Durante el desarrollo de las células B, la diversidad de la región variable del lugar de unión al antígeno de la Ig se genera por una serie de reordenamientos genéticos similares a los de los genes del TCR alfa, beta, gamma y delta. Para la cadena pesada se produce en primer lugar un reordenamiento de los segmentos D respecto de los segmentos J, seguido del reordenamiento de un segmento V respecto de la secuencia recién formada D-J; el segmento C se alinea al complejo V-D-J para dar lugar a un gen de cadena pesada de Ig funcional (V-D-J-C). Durante los últimos estadios se genera un gen de cadena ligera kappa o lambda, mediante el reordenamiento de un segmento V respecto de un segmento J, dando lugar al final a una molécula de Ig intacta compuesta de cadenas pesadas y ligeras.

El proceso de reordenamiento de los genes de Ig es regulado de manera que resulte una especificidad de anticuerpo única producida por cada célula B, con



**FIGURA 308-8.** La activación de los receptores de antígeno de las células B (BCR) produce la activación sucesiva de cinasas de proteína de tirosina, que dan por resultado la formación de complejo de señalación y activación de las vías corriente abajo que se muestran. Si bien SLP76 es reclutado a la membrana a través de GADS y LAT, no está claro el mecanismo de reclutamiento de SLP65. Los estudios han indicado dos mecanismos: (a) fijación directa del complejo BCR mediante el dominio SH2 de SLP65 a la inmunoglobulina (Ig) o (b) reclutamiento de membrana a través de una cremallera de leucina en el término amino de SLP65 y una pareja de unión que se desconoce. BIK, tirosincinasa de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*); DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína unida al receptor para factor de crecimiento 2; InsP<sub>3</sub>, inositol-1,4,5-trifosfato (*inositol-1,4,5-triphosphate*); NCK, región no catalítica de la tirosincinasa (*non-catalytic región of tyrosine kinase*); PKC, proteinasa C; PLC, fosfolipasa C (*phospholipase Q*; PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>, fosfatidil inositol-4,5-bisfosfonato (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*); RASGRP, proteína liberadora de guanilo de RAS (*RAS guanyl-releasingprotein*); SOS, homólogo de proteína hijo de sevenless (*son of sevenless homologue*); SYK, tirosincinasa esplénica (*spleen tyrosine kinase*). [Con adaptaciones de GA Koretzky, FAbtahian, MA Silverman, *Nat Rev Immunol* 6(1):67-78,2006, con autorización.]

cada molécula de Ig compuesta de un tipo de cadena ligera y un tipo de cadena pesada. Aunque cada célula B contiene dos copias de genes de cadenas ligera y pesada de Ig, sólo se reordena y expresa de forma productiva un gen de cada tipo en cada célula B, un proceso denominado *exclusión alélica*.

Existen alrededor de 300 genes V<sub>κ</sub> y cinco genes J<sub>κ</sub>, con lo que el emparejamiento de los genes V<sub>κ</sub> y J<sub>κ</sub> da lugar a más de 1 500 combinaciones diferentes de cadenas ligeras kappa diferentes que puede generarse se ve incrementado por mutaciones somáticas en los genes V<sub>κ</sub> y J<sub>κ</sub>, de forma que a partir de una cantidad limitada de información genética de una línea germinal se crea un gran número de especificidades posibles. Como se ha señalado anteriormente, en el reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de Ig, el dominio VH se crea por la unión de tres tipos de genes de líneas germinales denominados V<sub>κ</sub>, D<sub>κ</sub> y J<sub>κ</sub>, lo que incluso permite una mayor diversidad en la región variable de las cadenas pesadas que en las ligeras.

Los precursores de las células B más inmaduros (células pro-B precoces) carecen de Ig citoplásicas (*cytoplasmic Ig, clg*) y de slg (fig. 308-6). Las células pre-B grandes se caracterizan por la adquisición de pre-BCR de superficie compuesto de cadenas mu pesadas (*heavy, H*) y una cadena ligera pre-B, denominada V<sub>J</sub>/LC. El V<sub>J</sub>/LC es un receptor de cadena ligera sustitutivo codificado por el locus de la cadena ligera X5 (el pre-BCR) y el segmento V pre-B no reordenado. Las señales procedentes del estroma de la médula ósea, en particular IL-7, dirigen la proliferación y la maduración de las células pro-B y pre-B. El reordenamiento de la cadena ligera se produce en el estadio de célula pre-B pequeña, de modo que el BCR total se expresa en el estadio de célula B inmadura. Las células B inmaduras han reordenado los genes de cadenas ligeras de las Ig y expresan slgM. A medida que las células B inmaduras evolucionan a células B maduras, expresan slgD, así como slgM. En este momento, el desarrollo de la estirpe B en la médula ósea se ha completado, y las células B salen a la circulación periférica y migran a los órganos linfoides secundarios para encontrar antígenos específicos.

En ocasiones, los reordenamientos aleatorios de los genes de Ig dan lugar a anticuerpos auto-reactivos y deben ponerse en funcionamiento mecanismos para corregir esos errores. Uno de estos mecanismos es el "corrector" de BCR (*BCR editing*), mediante el cual se mutan los BCR autorreactivos para que no reaccionen con antígenos propios. Si el corrector de BCR no consigue eliminar las células B autorreactivas, entonces estas células B autorreactivas sufren una selección negativa en la médula ósea mediante la inducción de la apoptosis tras el encuentro del BCR con el antígeno propio.

Una vez que abandonan la médula ósea, las células B pueblan los lugares de células B periféricos, como los ganglios linfáticos y el bazo, y esperan el contacto con antígenos extraños que reaccionen con cada receptor clonal de las células B. A medida que se produce la activación de las células B dirigida por antígeno, a través del BCR, tiene lugar un proceso denominado *hipermutación somática*, mediante el cual las mutaciones puntuales en los genes H y L reordenados producen un aumento de las moléculas slg mutantes, algunas de las cuales se unen al antígeno mejor que las moléculas slg originales. Por consiguiente, la hipermutación somática es un proceso mediante el cual las células B de memoria en los órganos linfoides periféricos tienen los anticuerpos de mejor unión o de mayor afinidad. Este proceso global de generar los mejores anticuerpos se denomina *maduración de la afinidad de los anticuerpos*.

Los linfocitos que sintetizan IgG, IgA e IgE proceden de células B maduras slgM- e slgD+. El cambio de clase de Ig se produce en los ganglios linfáticos y otros centros germinales de tejidos linfoides periféricos. El CD40 en las células B y el ligando de CD40 en las células T constituyen una pareja crítica coestimulante del receptor-ligando de moléculas inmunitarias-estimulantes. Los pares de células B con CD40+ y células T con ligando de CD40 se unen y dirigen el cambio de Ig de la célula B mediante citocinas producidas por la célula T, como IL-4 y TGF- $\beta$

IL-1, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 actúan de manera sinérgica para dirigir las células B maduras para proliferar y diferenciarse en células secretoras de inmunoglobulina (Ig).

**Mediadores humorales de la inmunidad adaptativa: inmunoglobulinas.** Las inmunoglobulinas son los productos de las células B diferenciadas y son las mediadoras del componente humorral de la reacción inmunitaria. Las funciones principales de los anticuerpos son la unión específica al antígeno y la inactivación o eliminación de toxinas, microbios, parásitos y otras sustancias extrañas nocivas para el organismo. La base estructural de la función de las moléculas de Ig y de la organización de los genes que las codifican, ha aportado nuevos puntos de vista sobre la participación de los anticuerpos en la inmunidad protectora normal, la lesión anatopatológica mediada por inmunocomplejos y la formación de autoanticuerpos contra determinantes del hospedador.

Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (fig. 308-8). El isotipo de la inmunoglobulina (es decir, G, M, A, D, E) se determina por el tipo de cadena pesada presente. Los isotipos IgG e IgA pueden dividirse a su vez en subclases (G1, G2, G3, G4 y A1, A2) en función de determinantes antigenicos específicos de las cadenas pesadas. Las características de las inmunoglobulinas humanas se describen en el cuadro 308-11. Las cuatro cadenas se unen de forma covalente por medio de puentes disulfuro. Cada cadena se compone de una región V y de varias regiones C (también denominadas *dominios*), formadas a su vez por unidades de unos 110 aminoácidos. Las cadenas ligeras tienen una región variable (V<sub>L</sub>) y una región constante (C<sub>L</sub>); las cadenas pesadas tienen una región variable (V<sub>H</sub>) y tres o cuatro constantes (C<sub>H</sub>), dependiendo del isotipo. Como su nombre lo indica, las regiones C están formadas por secuencias homologas y comparten la misma estructura primaria con todas las demás cadenas de iso-

Propiedad	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forma molecular habitual	Monómero	Monómero, dímero Cadena J, SC	Pentámero, hexámero Cadena J	Monómero	Monómero
Otras cadenas	Ninguna	Cadena J, SC	Cadena J	Ninguna	Ninguna
Subclases	G1, G2, G3, G4	A1, A2 No A1, A2m (2)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Alotipos de cadenas pesadas	Gm (= 30)	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Masa molecular, kDa	150	160, 400	950, 1 150	175	190
Constante de sedimentación, Sw <sub>20</sub>	6.65	7S, 11S	195	75	85
Contenido de hidratos de carbono, %	3	7	10	9	13
Nivel sérico en el adulto medio, mg/ml	9.5-12.5	1.5-2.6	0.7-1.7	0.04	0.0003
Porcentaje de Ig sérica total	75-85	7-15	5-10	0.3	0.019
Semivida sérica, días	23	6	5	3	2.5
Tasa de síntesis, mg/kg/día	33	65	7	0.4	0.016
Valencia de anticuerpo	2	2, 4	10, 12	2	2
Activación de la vía clásica del complemento	+(G1, 2?, 3)	-	++	-	-
Activación de la vía alternativa del complemento	+(G4)	+	-	+	-
Unión celular mediante Fc	Macrófagos, neutrófilos, linfocitos granulares grandes	Linfocitos	Linfocitos	Ninguna	Mastocitos, basófilos, células B
Propiedades biológicas	Transferencia placentaria, Ab secundario de gran parte de las respuestas antipatogénicas	Inmunoglobulina secretora	Respuesta primaria de Ab	Marcador de células B maduras	Alergia, respuestas antiparasitarias

Fuente: adaptado de L Carayannopoulos y JD Capra, en WE Paul. (ed): *Fundamental Immunology*, 2d ed. New York, Raven, 1989, con autorización.

tipo y subclase semejantes. Las regiones constantes participan en las funciones biológicas de las moléculas de Ig. El dominio C<sub>1</sub> de la IgG y las unidades C<sub>1</sub> de la IgM están implicados en la unión de la porción Clq del Cl durante la activación del complemento. La región C<sub>1</sub> situada en el extremo carboxílico de la molécula de IgG, es decir, la región Fe se une a los receptores de Fe (CD16, CD32, CD64) de la superficie de macrófagos, células dendríticas, células NK, células B, neutrófilos y eosinófilos.

Las regiones variables (V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub>) constituyen la región de la molécula que se une al anticuerpo (Fab). Dentro de ambas se encuentran las regiones hipervariables (secuencias de variabilidad extrema) que constituyen lugares de unión al antígeno únicos de cada molécula de Ig. El idiotipo se define como la región específica de la porción Fab de la molécula de Ig a la que se une el antígeno. Los anticuerpos contra el idiotipo de la molécula de anticuerpo se denominan *anticuerpos antiidiotípico*. La formación de tales anticuerpos *in vivo* durante una respuesta normal de anticuerpos de células B puede generar una señal negativa (*off*) para que éstas dejen de producir anticuerpos.

La IgG comprende casi 75 a 85% del total de las inmunoglobulinas séricas. Las cuatro subclases de IgG se enumeran en función de su concentración sérica, siendo la IgG1 la más abundante y la IgG4 la menos. Las subclases de IgG tienen interés clínico por su distinta capacidad de unirse a los receptores para el Fe de los macrófagos y neutrófilos, y activar el complemento (cuadro 308-11). Además, los déficit selectivos de ciertas subclases de IgG ocasionan síndromes clínicos en los que el paciente es en particular vulnerable a las infecciones bacterianas. Los anticuerpos IgG suelen ser el anticuerpo predominante tras la nueva inducción (prueba de provocación) del hospedador con el antígeno (respuesta de anticuerpos secundaria).

Los anticuerpos IgM circulan normalmente como pentámeros de 950 kDa formados por monómeros bivalentes de 160 kDa unidos por una molécula llamada *cadena J*, una molécula de 15 kDa diferente de las inmunoglobulinas que también polimeriza las moléculas de IgA. La IgM es la primera inmunoglobulina que aparece en la reacción inmunitaria (respuesta de anticuerpos primaria) y el tipo inicial de anticuerpo sintetizado por el recién nacido. La IgM de membrana en forma monomérica también actúa como un importante receptor de antígeno en la superficie de las células B maduras (fig. 308-8). La IgM es un componente importante de los inmunocomplejos en las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, los anticuerpos IgM contra las moléculas de IgG (factor reumatoide) están presentes en títulos altos en la *artritis reumatoide*, otras enfermedades de la colágena y algunas enfermedades infecciosas (*endocarditis bacteriana subaguda*).

La IgA constituye sólo 7 a 15% de las inmunoglobulinas séricas, pero es la clase de inmunoglobulina predominante en las secreciones. La IgA en las secreciones (lágrimas, saliva, secreciones nasales y del aparato digestivo y leche humana) se encuentra en forma de IgA secretora (sIgA), un polímero que

consta de dos IgA monoméricas, una molécula de unión llamada cadena J y una glucoproteína denominada *proteína secretora*. De las dos subclases de IgA, la IgA1 se encuentra básicamente en el suero, mientras que la IgA2 es más prevalente en las secreciones. La IgA fija el complemento a través de la vía alternativa y tiene una potente actividad antivírica en los seres humanos al evitar la unión de los virus a las células epiteliales respiratorias y gastrointestinales.

La IgD se encuentra en cantidades mínimas en el suero y junto con la IgM es uno de los principales receptores de antígeno de la superficie de la célula B. Presente en el suero en concentraciones muy bajas, la IgE es la principal clase de inmunoglobulina implicada en "armar" a los mastocitos y los basófilos, uniéndose a estas células a través de la región Fe. La unión cruzada del antígeno con varias moléculas de IgE presentes en la superficie de los basófilos y mastocitos da lugar a la liberación de los mediadores de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (cuadro 308-11).

#### INTERACCIONES CELULARES EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL

El resultado neto de la activación de los componentes humorales (células B) y celulares (células T) del sistema inmunitario adaptador por antígenos extraños es la eliminación de los mismos por las células T efectoras específicas, directamente o en combinación con anticuerpos específicos. La figura 308-2 es un diagrama esquemático simplificado de las respuestas de las células T y B que ilustra algunas de estas interacciones celulares.

La expresión de la función de las células del sistema inmunitario adaptador es el resultado de una serie compleja de fenómenos inmunorreguladores que tienen lugar en fases. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B realizan funciones inmunitarias, y cada uno de ellos, cuando recibe las señales adecuadas, pasa a través de estadios, desde la activación y la inducción, hasta las funciones efectoras, pasando por la proliferación y la diferenciación. La función efectora expresada puede ser el punto final de una respuesta, como la secreción de anticuerpos por una célula plasmática diferenciada, o actuar como función reguladora que module otras funciones, como sucede en los linfocitos T CD4+ inductores o CD8+, que regulan la diferenciación de las células B y la activación de las células T citotóxicas CD8+.

Las células T CD4 colaboradoras (o inductoras) pueden subdividirse en función de las citocinas que producen (fig. 308-2). Las células T colaboradoras del tipo T<sub>1</sub> activadas secretan IL-2, IFN-γ, IL-3, TNF-α, GM-CSF y TNF-β, mientras que las células T colaboradoras del tipo T<sub>2</sub> activadas secretan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Las células T CD4+T<sub>1</sub> median la producción de IFN-γ, desempeñan una función primordial en la mediación de la destrucción intracelular por diversos patógenos. Las células T CD4+T<sub>1</sub> también ayudan a las células T en la generación de células citotóxicas y algunos tipos de anticuerpos opsonizantes, y por lo general responden a antí-

genos que inducen respuestas inmunitarias de hipersensibilidad retardada para muchas bacterias y virus intracelulares (como el VIH o *M. tuberculosis*). En cambio, las células T<sub>h</sub> 2 desempeñan una función fundamental en la regulación de la inmunidad humoral y el cambio de isotipo. Además, las células T<sub>h</sub> 2, mediante la producción de IL-4 e IL-10, regulan la intensidad de las respuestas proinflamatorias mediadas por células T<sub>h</sub> 1 (cuadro 308-2). Además, las células T CD4+ T<sub>h</sub> 2 cooperan con las células B en la producción de Ig específicas y responden a antígenos que precisan grandes concentraciones de anticuerpos para su eliminación (bacterias encapsuladas extracelulares como *Streptococcus pneumoniae* y ciertas infecciones parásitarias). El tipo de respuesta de la célula T generada en una respuesta inmunitaria depende de los modelos moleculares vinculados a patógenos (PAMP) del microorganismo, que son presentados a las células dendríticas, de los TLR de las células dendríticas que se activan y los tipos de células dendríticas activadas, así como de las citocinas producidas (cuadro 308-4). Por lo general, las células dendríticas mieloídes producen IL-12 y activan las respuestas de la célula T T<sub>h</sub> 1 que propician la inducción de IFN-γ y de células T citotóxicas, así como el producto de las células dendríticas plasmacitoïdes IFN-α, originando respuestas de T<sub>h</sub> 2 que inducen la producción de IL-4 y aumentan las respuestas hacia los anticuerpos.

Como se muestra en las figuras 308-2 y 308-3, tras la activación por las células dendríticas, se generan subgrupos de células T reguladoras que producen IL-2, IL-3, IFN-γ y/o IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que ejercen influencias positivas y negativas en las células T y B efectoras. Para las células B, los factores tróficos están mediados por diferentes citocinas, ante todo las IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6 derivadas de las células T, que actúan en estadios secuenciales de la maduración de las células B y dan lugar a la proliferación, diferenciación y, por último, secreción de anticuerpos de las células B. Para las células T citotóxicas, los factores tróficos comprenden la secreción por las células T inductoras de IL-2, IFN-γ e interleucina 12.

Una variedad importante de célula T inmunomoduladora que regula las respuestas inmunitarias es la *célula T reguladora CD4+ y CD8+*. Estas células expresan la cadena alfa del receptor IL-2 (CD25), producen grandes cantidades de IL-10 y pueden suprimir las respuestas de las células tanto T como B. Las células T reguladoras son inducidas por las células dendríticas inmaduras y tienen una función muy importante en conservar la tolerancia hacia los autoantígenos en la periferia. La pérdida de estas células T reguladoras es la causa de la autoinmunidad específica para cada órgano en los ratones como tiroiditis, adrenalitis u ovaritis autoinmunitarias (véase "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo). Además, las células T reguladoras participan en la regulación de la magnitud y duración de las respuestas inmunitarias a los microorganismos. En condiciones normales, una vez que la respuesta inmunitaria inicial ha eliminado al microorganismo, las células T reguladoras se activan para suprimir la respuesta antimicroorganismo y prevenir el daño del hospedador. Algunos microorganismos se han adaptado para inducir la activación de las células T reguladoras en el sitio de la infección y facilitar la infección y supervivencia de los parásitos. En la infección por *Leishmania*, el parásito local induce la formación de células T regulares en el sitio de la infección cutánea y amortigua la respuesta de las mismas células T contra *Leishmania* impidiendo de esta manera la eliminación del parásito. Se piensa que muchas infecciones crónicas, como la causada por *AL tuberculosis*, llevan una activación anormal de las células T reguladoras que impide la eliminación del microorganismo.

Aunque las células B reconocen los antígenos nativos por medio de los receptores de Ig de su superficie, requieren la ayuda de las células T para generar anticuerpos de gran afinidad de isótipos múltiples que serán los más eficaces para eliminar el antígeno extraño. Esta dependencia de las células T probablemente intervenga en la regulación de las respuestas de las células B y en la protección frente a una producción excesiva de autoanticuerpos. Las interacciones célula T-célula B que originan la producción de anticuerpos de gran afinidad requieren: 1) procesamiento por las células B de un antígeno nativo y expresión de fragmentos peptídicos en su superficie para su presentación a las células T, 2) unión de las células B tanto al complejo receptor de células T como a su ligando de CD40, 3) inducción del proceso denominado *cambio de isotipo de anticuerpo* en clones de células B específicos de antígenos y 4) inducción del proceso de maduración de la afinidad de los anticuerpos en los centros germinales de los folículos de células B de los ganglios linfáticos y el bazo.

Las células B vírgenes expresan IgD e IgM de superficie celular, y el contacto inicial del antígeno con estas células se produce mediante la unión de la IgM de su superficie al antígeno nativo. Las citocinas de las células T, liberadas tras el contacto de la célula T<sub>h</sub> 2 con las células B o mediante un efecto de "espectador", inducen cambios en la conformación de los genes de las Ig que promueven la recombinación de éstos. Dichos acontecimientos generan entonces el "cambio" de la expresión de los exones de la cadena pesada en una célula B

estimulada, y ello conlleva la secreción de anticuerpos de tipo IgG, IgA o, en algunos casos, IgE, con la misma especificidad de antígeno de región V que el anticuerpo IgM original, por reacción a una amplia variedad de bacterias extracelulares, protozoarios y helmintos. La expresión del ligando de CD40 por las células T activadas resulta esencial para la inducción del cambio de isotipo de anticuerpos de las células B y para la respuesta de las células B a las citocinas. Los pacientes con mutaciones en el ligando de CD40 de las células T tienen células B que son incapaces de desarrollar un cambio isotípico, lo que se traduce en la ausencia de producción de células B de memoria y en el síndrome de inmunodeficiencia denominado *síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X* (cap. 310).

## TOLERANCIA INMUNITARIA Y AUTOINMUNIDAD

La *tolerancia inmunitaria* se define como la falta de activación de la autorreacción patógena. Las *enfermedades autoinmunitarias* son síndromes causados por la activación de células T o B o ambas, sin que haya indicios de otras causas como infección o cáncer (cap. 312). Antiguamente se pensaba que la tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad se excluían mutuamente, pero ahora se sabe que ambas existen en las personas sanas y, cuando son anormales, representan extremos de lo normal. Por ejemplo, ahora se sabe que es necesario que existan células T y B poco reactivas con los autoantígenos de la periferia para su supervivencia. De igual forma, se necesita una autorreacción reducida y un reconocimiento mínimo de los timocitos contra los autoantígenos en el timo para que: 1) las células T normales sean seleccionadas en forma positiva para sobrevivir y abandonen al timo para responder a los microorganismos extraños en la periferia y 2) las células T altamente reactivas a los autoantígenos sean seleccionadas en forma negativa y mueran para evitar su presencia en la periferia (tolerancia central). Sin embargo, no todos los autoantígenos se expresan en el timo para eliminar a las células T altamente autorreactivas y existen también mecanismos para inducir la tolerancia periférica de las células T. A diferencia de la presentación de los antígenos microbianos por medio de células dendríticas maduras, la presentación de los autoantígenos por medio de células dendríticas inmaduras no activa ni madura a las células dendríticas para que expresen moléculas altamente coestimuladoras como B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86). Cuando las células dendríticas que expresan autoantígenos en el contexto de moléculas de HLA estimulan a las células T periféricas, lo hacen de tal manera que permanecen vivas pero anérgicas, es decir, sin respuesta, hasta que tienen contacto con una célula dendrítica con múltiples moléculas coestimuladoras que expresan antígenos microbianos. En este último contexto, las células T normales se activan para responder al microorganismo. Si las células B poseen BCR altamente reactivos, por lo regular sufren la edición de los receptores para expresar un receptor auto-reactivo menos o se induce su muerte. Aunque muchas de las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la producción de autoanticuerpos anormales o patógenos (cuadro 308-12), la mayor parte es causada por una reacción excesiva y combinada de células T y B.

Varios factores contribuyen a la génesis de las enfermedades autoinmunitarias clínicas, como son la predisposición genética (cuadro 308-13), algunos estimulantes inmunitarios ambientales como fármacos (p. ej., procainaamida y fenitoína con lupus eritematoso diseminado medicamentoso), desencadenantes infecciosos (como virus de Epstein-Barr y producción de autoanticuerpos contra eritrocitos y plaquetas) y pérdida de células T reguladoras (originando tiroiditis, adrenalitis y ovaritis).

**Inmunidad en las superficies de mucosas.** La mucosa que reviste los sistemas respiratorio, digestivo y urogenital, la conjuntiva, el oído interno y los conductos de todas las glándulas exocrinas contienen células del sistema inmunitario de la mucosa innato y adaptativo que protege estas superficies contra microorganismos patógenos. En el adulto sano, el tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) contiene 80% de todas las células inmunitarias del organismo y constituye el órgano linfoide más grande de los mamíferos.

El MALT tiene tres funciones principales: 1) proteger las mucosas contra microorganismos patógenos invasores, 2) prevenir la captación de antígenos extraños de los alimentos, microorganismos comensales y microorganismos patógenos y partículas de materia presentes en el aire y 3) prevenir las respuestas inmunitarias patológicas de antígenos extraños si atraviesan las barreras mucosas del cuerpo.

El MALT es un sistema de compartimentos de células inmunitarias que funciona de manera independiente de los órganos inmunitarios generales. En tanto que los órganos inmunitarios generales básicamente se encuentran estériles en condiciones normales y responden enérgicamente a microorganismos patógenos, las células inmunitarias del MALT continuamente entran en

**CUADRO 308-12 AUTOANTIGENOS RECOMBINANTES O PURIFICADOS RECONOCIDOS POR LOS AUTOANTICUERPOS VINCULADOS CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS EN EL SER HUMANO**

Autoantígeno	Enfermedades autoinmunitarias	Autoantígeno	Enfermedad autoinmunitaria
<b>Autoinmunidad específica contra ciertas células u órganos</b>			
Acetilcolina, receptor de Actina	Miastenia grave Hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria Hepatitis autoinmunitaria Miocardiopatía dilatada, miocarditis Miocardiopatía dilatada Artritis de Lyme resistente al tratamiento Síndrome poliendoocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS-1) Hepatitis autoinmunitaria Gastritis autoinmunitaria Vasculitis de nбрosis quística	Glucoproteína vinculada a la mielina (MAG) Glutamato, descarboxilasa de (GAD65) Glutamato, receptor de (GLUR) 17a-Hidroxilasa(CYP17)<20> 21-Hidroxilasa (CYP21) Hidroxilasa de tirosina	Polineuropatía Diabetes de tipo 1, síndrome del hombre rígido Encefalitis de Rasmussen Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 Enfermedad de Addison Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 Diabetes de tipo 1 Diabetes de tipo 1, síndrome hipoglucémico por insulina (enfermedad de Hirata)
Actina F Adenina, traductor del nucleótido (ANT) Adrenérgico beta, receptor Antígeno asociado a la función leucocítica (LFA-1) Aromática de L-aminoácido, descarboxilasa Asialoglucoproteína, receptor de ATPasa H/K Bactericida-intensificadora de la permeabilidad, proteína (Bpi) Calcio, receptor sensible al Citocromo P450 2D6 (CYP2D6) Coactivador p75 de la transcripción Colágena de tipo IV, cadena a3 de Colesterol, enzima separadora de la cadena lateral del (CYPIIa) Colina p-80 Complejo de deshidrogenasa de piruvato E2 (PDC-E2) Cotransportador unidireccional de yoduro de sodio (NIS) Desmina Desmogleína 1 Desmogleína 3 Factor intrínseco de tipo 1 Gangliósidos GM Glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG)	Hipoparatiroidismo adquirido Hepatitis autoinmunitaria Dermatitis atópica Síndrome de Goodpasture Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 Dermatitis atópica Cirrosis biliar primaria	Miosina Peroxidasa tiroidea Proteína básica de mielina Proteína compartida por el tiroides y los músculos del ojo Receptor insulínico	Fiebre reumática Tiroditis autoinmunitaria de Hashimoto Esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes Oftalmopatía vinculada al tiroides Resistencia a la insulina de tipo B, acantosis, lupus eritematoso generalizado (SLE) Enfermedad de Graves Vitílico Tiroditis autoinmunitaria Vitílico, melanoma metastásico Enfermedad celiaca
<b>Autoinmunidad sistémica</b>			
ACIH Aminoacil-tRNA histidilo, sintetasa de Aminoacil-tRNA, sintetasa de (varias) Cardiolipina Carbónica II, anhidrasa	Deficiencia de ACIH Miositis, dermatomiositis Polimiositis, dermatomiositis SLE, síndrome antifosfolípido SLE, enfermedad de Sjögren, esclerosis sistémica Esclerosis sistémica Diversos trastornos inmunitarios SLE Artritis reumatoide (RA), SLE, esclerosis sistémica progresiva Dermatomiositis	Hemidesmosómica 180, proteína Histona H2A-H2B-DNA Mieloperoxidasa	Penigoide buloso, herpes gestacional, penigoide cicatrizal SLE Glomerulonefritis necrosante o semilunar (NCGN), vasculitis sistémica Síndrome del tejido conjuntivo Esclerosis sistémica, SLE Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss Polimiositis
Centrómero, proteínas vinculadas con el Choque térmico, proteína de Cinasa de la proteína Ku-DNA Colágena (varios tipos)	Esclerodermia SLE, RA, morfea Síndrome de Sjögren RA Síndrome primario de antifosfolípidos Síndrome de Sjögren, SLE, RA	Nucleoproteína Ku Polimerasa de RNA III (RNP) Proteinasa 3 (PR3)	RA Urticaria idiopática crónica Esclerodermia, síndrome de Raynaud Hepatopatía crónica, leishmaniosis visceral Enfermedad autoinmunitaria sistémica
DNA, ATPasa estimulada por la nucleosina y dependiente de Fibrilarina Fibronectina Fosfoproteína La (La 55-B) Glucosa-6-fosfato, isomerasa de B2-Glucoproteína I (B2-GPI) Golgina (95,97,160, 180)	Deficiencia autoinmunitaria de C1 SLE, glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) RA, esclerosis generalizada, individuos sanos Tiempo de coagulación prolongado	Proteína de reconocimiento de señales (SRPS4) Queratina Receptor de IgE Topoisomerasa-1 (Scl-70) Tubulina	Inmunodeficiencia acompañada de SLE, anemia perniciosa, tiroiditis, síndrome de Sjögren y hepatitis crónica activa Ateroesclerosis
Proteínas plasmáticas y autoinmunidad por citocinas Cl, inhibidor de Clq Citocinas (IL-1ot, IL-1B, IL-6, IL-10, LIF) Factor II, factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, trombina vWF Glucoproteína IIb/IIIg y IIb/IX	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	IgA LDL oxidada (OxLDL)	Opsoclono-mioclono-ataxia paraneoplásica Degeneración cerebelosa paraneoplásica Retinopatía por cáncer Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
<b>Cáncer y autoinmunidad paraneoplásica</b>			
Anifisina Canales del calcio regulados por voltaje Cíclica B1 Desmoplaquina DNA, topoisomerasa II de Espectrina BIV Gefirina	Neuropatía, cáncer pulmonar de células pequeñas Síndrome miasténico de Lambert-Eaton Carcinoma hepatocelular Pénfigo paraneoplásico Cáncer hepático Síndrome de la neurona motora inferior Síndrome paraneoplásico del hombre rígido Encefalomielitis paraneoplásica Neuropatía autonómica subaguda, cáncer	Proteína Ri Proteína Yo Recoverina Sinaptotagmína	
Hu, proteínas Neuronal de acetilcolina nicotinica, receptor p53 p62 (proteína de unión de IGF-II mRNA)	Cáncer, SLE Carcinoma hepatocelular (China)		

**Abreviaturas:** ANT, traductor del nucleótido de adenina (*adenine nucleotide translator*); Bpi, proteína bactericida-intensificadora de la permeabilidad (*bactericidal/permeability-increasing protein*); GAD, descarboxilasa de glutamato (*glutamate decarboxylase*); GLUR, receptor de glutamato (*glutamate receptor*); ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*); ATPasa, trifosfatasa de adenosina; vWF, factor de von Willebrand; APS-1, síndrome poliendoocrino autoinmunitario de tipo 1 (*autoimmune polyendocrine syndrome*); SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*); RA, artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*); MPGN, glomerulonefritis membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis/IA-1*, antigeno asociado a la función leucocítica (*leukocyte function-associated antigen*); MAG, glucoproteína vinculada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*); MOG, glucoproteína oligodendrocítica de mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*); NIS, cotransportador unidireccional de yoduro de sodio (*sodium iodide symporter*); PDC-E2, complejo de deshidrogenasa de piruvato E2 (*pyruvate dehydrogenase complex-Ü*); NCGN, glomerulonefritis necrosante o semilunar (*necrotizing and crescentic glomerulonephritis*).

**Fuente:**de A Lerman et al: J Clin Invest 108:1091,2001; con autorización.

Proteína	Defecto	Enfermedad o síndrome	Observación en modelos animales o humanos
<b>Citocinas y proteínas indicadoras</b>			
Factor de necrosis tumoral (TNF)a	Hiperexpresión	Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis, vasculitis	Ratones
TNF-a	Hipoexpresión	Lupus eritematoso generalizado (SLE)	Ratones
Antagonista del receptor de interleucina 1	Hipoexpresión	Artritis	Ratones
IL-2	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-7	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-10	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-2	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-10	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL3	Hiperexpresión	Síndrome desmielinizante	Ratones
Interferón 8	Hiperexpresión cutánea	SLE	Ratones
STAT3	Hipoexpresión	IBD	Ratones
STAT4	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Factor transformador del crecimiento (TGF) B	Hipoexpresión	Síndrome de desgaste sistémico y IBD	Ratones
Receptor de TGF-B en las células T	Hipoexpresión	SLE	Ratones
Muerte programada (PD-1)	Hipoexpresión	Síndrome similar a SLE	Ratones
Linfocitos citotóxicos T, antigeno 4 (CTLA-4)	Hipoexpresión	Enfermedad linfoproliferativa sistémica	Ratones
IL-10	Hipoexpresión	IBD (ratón)	Ratones y humanos
		Diabetes de tipo 1, enfermedad tiroidea, primaria (humanos)	
<b>Moléculas del locus mayor de histocompatibilidad*</b>			
HLA B27	Expresión o sobreexpresión de alelos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Ratas y humanos
Deficiencia de complemento de C1,2,3 o 4	Hipoexpresión		Humanos
LIGHT (superfamilia de TNF 14)	Hiperexpresión	Enfermedad linfoproliferativa sistémica (ratón) y autoinmunidad	Ratones
HLA de clase II DQB10301,DQB 10302	Expresión de alelos	Diabetes juvenil	Humanos
HLA de clase II DQB 10401, DQB 10402	Expresión de alelos	Artritis reumatoide	Humanos
HLA de clase I B27	Expresión de alelos	Espondilitis anquilosante, IBD	Ratas y humanos
<b>Proteínas apoptóticas</b>			
Receptor del factor TNF 1 (TNF-RI)	Hipoexpresión	Síndrome de fiebre periódica familiar	Humanos
Fas (CD95; Apo-1)	Hipoexpresión	Síndrome proliferativo autoinmunitario de tipo 1 (ALPS 1); linfoma maligno; cancer vesical	Humanos
Ligando de Fas	Hipoexpresión	SLE (sólo un caso identificado)	Humanos
Perforina	Hipoexpresión	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)	Humanos
Caspasa 10	Hipoexpresión	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario de tipo II (ALPS II)	Humanos
bcl-10	Hipoexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
P53	Hipoexpresión	Varias neoplasias malignas	Humanos
Bax	Hipoexpresión	Cáncer de colon; cáncer hematopoyético	Humanos
bcl-2	Hipoexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
CIAP2	Hipoexpresión	Linfoma MALT de bajo grado	Humanos
NAIP1	Hipoexpresión	Atrofia muscular espinai	Humanos

\* Muchas enfermedades autoinmunitarias conllevan una gran variedad de alelos genéticos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Aquí se muestran como ejemplos.

**Nota:** MALT, tejido linfoide vinculado a la mucosa; CTLA-4, linfocitos citotóxicos T, antigeno 4 (*cytotoxic T lymphocyte, antigen 4*); PD-1, muerte programada (*programmed death*); IBD, enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*); SLE, lupus eritematoso

generalizado (*systemic lupus erythematosus*); ALPS, síndrome proliferativo autoinmunitario (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*); FHL, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar ( *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*).

**Fuente:** adaptado de L Mullauer et al: Mutat Res 488:211,2001; A Davidson, B Diamond: N Engl J Med 345:340,2001; con autorización.

contacto con proteínas extrañas y bacterias comensales, y deben seleccionar a los antígenos patógenos que es necesario eliminar. El MALT contiene centros de células inmunitarias anatómicamente definidos en intestino, amígdalas, apéndice y zonas peribronquiales que son sitios donde se desencadenan las respuestas inmunitarias de la mucosa. A partir de estos sitios, los linfocitos T y B inmunitarios se desplazan a sitios efectores en el parénquima de la mucosa y las glándulas exocrinas donde las células inmunitarias de la mucosa eliminan células infectadas por microorganismos patógenos. Además de las respuestas inmunitarias de la mucosa, todos los sitios de mucosas tienen barreras mecánicas y químicas potentes y funciones de limpieza para repeler a los microorganismos patógenos.

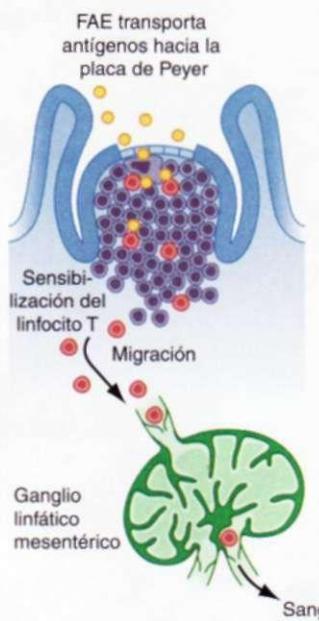
Los componentes fundamentales del MALT incluyen células epiteliales especializadas denominadas células de "membrana" o "M" que captan antígenos y los presentan a las células dendríticas u otras células presentadoras de antígeno (APC). Las células efectoras en el MALT incluyen linfocitos B que producen anticuerpos neutralizantes antipatógenos de IgA secretora, así como isotipo IgG, y los linfocitos T producen citocinas similares a las de la respuesta general del sistema inmunitario, así como linfocitos T cooperadores y T citotóxicos que responden a células infectadas por microorganismos patógenos.

La IgA secretora se produce en cantidades >50 mg/kg de peso corporal por 24 h y funciona inhibiendo la adherencia bacteriana, inhibe la absorción de macromoléculas en el intestino, neutraliza virus e intensifica la eliminación de antígeno en el tejido al unirse a IgA y mediante el transporte mediado por receptor de complejos inmunitarios a través de las células epiteliales.

Estudios recientes han demostrado la importancia del intestino comensal y otras bacterias de la mucosa para la salud del sistema inmunitario humano. La flora comensal normal desencadena fenómenos antiinflamatorios en el intestino y protege a las células epiteliales de microorganismos patógenos a través de los TLR y señalización de otros receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR). Cuando el intestino sufre agotamiento de la flora comensal normal, el sistema inmunitario se vuelve anormal, con pérdida de la función T<sub>h</sub> 1 de los linfocitos T. El restablecimiento de la microflora intestinal normal restaura el equilibrio en los índices de linfocito T cooperador que caracterizan al sistema inmunitario normal. Cuando la barrera intestinal se encuentra intacta, o los antígenos no atraviesan el epitelio intestinal, o cuando existen microorganismos patógenos, una respuesta inmunitaria de MALT autolimitada y protectora elimina el microorganismo patógeno (fig. 308-9). Sin embargo, si se destruye la barrera intestinal, las respuestas inmunitarias a los antígenos de la flora comensal producen enteropatía inflamatoria como *enfermedad de Crohn* y, tal vez, *colitis ulcerosa* (fig. 308-9) (cap. 289). Las respuestas inmunitarias del MALT no controladas a antígenos alimentarios, como el gluten, pueden causar *enfermedad celiaca* (cap. 289).

#### REGULACIÓN CELULAR Y MOLECULAR DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA

El proceso de la apoptosis (muerte celular programada) cumple una función crítica en la regulación de las respuestas inmunitarias normales al antígeno. En general, existe una gran variedad de estímulos que desencadenan una de

**Barrera especializada para la captación de antígeno****Barrera intacta**

Ningún antígeno en lámina propia

Los linfocitos T mueren por apoptosis

Extravasación hacia la lámina propia

El antígeno entra en la lámina propia

**Barrera filtrante**

Citoquinas rompen el epitelio

Ciclo vicioso de inflamación crónica

INF $\gamma$   
TNF $\alpha$ 

Respuesta del linfocito T

**FIGURA 308-9.** El aumento en la permeabilidad epitelial es importante para el desarrollo de la inflamación intestinal crónica mediada por el linfocitoT. Los linfocitos TCD4 activados por antígenos intestinales en las placas de Peyer migran a la lámina propia (LP). En individuos sanos, estas células mueren por apoptosis. El incremento en la permeabilidad epitelial permite que suficiente antígeno entre a la LP para detonar la activación de linfocitoT, romper la tolerancia mediada por citocinas immunosupresoras y tal vez linfocitos T reguladores. Las citocinas proinflamatorias aumentan asimismo la permeabilidad epitelial, estableciendo un ciclo vicioso de inflamación crónica. (Reproducida, con autorización, de TMacDonald, G Monteleone: Science 307;1924,2005.)

las vías apoptóticas para eliminar a las células infectadas con microorganismos, eliminar a las células con un DNA dañado o eliminar a las células inmunitarias activadas que ya no se necesitan (fig. 308-10). La familia mejor conocida de "receptores de muerte" es la del receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor*, TNF-R) [TNF-R1, TNF-R2, Fas (CD95), receptor de muerte 3 (*death receptor* 3, DR3), receptor de muerte 4 (DR4, TRAIL-R1) y receptor de muerte 5 (DR5, TRAIL-R2)]; sus ligandos se encuentran en la familia del TNF-a. La unión de los ligandos con estos receptores de muerte origina una secuencia de señales que incluye la activación de la familia de moléculas de la caspasa, induciendo la división del DNA y la muerte celular. Las otras dos vías de muerte celular programada comprenden a p53 nuclear en la eliminación de las células con un DNA anormal y *citocromo c mitocondrial* para inducir la muerte celular en las células dañadas (fig. 308-10). Se han descrito varias enfermedades del ser humano que resultan o se acompañan de genes de apoptosis mutados (cuadro 308-13). Comprenden mutaciones de TNF-R1 en la *fiebre periódica hereditaria* (*fiebre familiar del Mediterráneo*) (cap. 291), Fas y ligando Fas en los síndromes autoinmunitarios y linfoproliferativos, y varias asociaciones de mutaciones genéticas en la vía apoptótica con síndromes malignos.

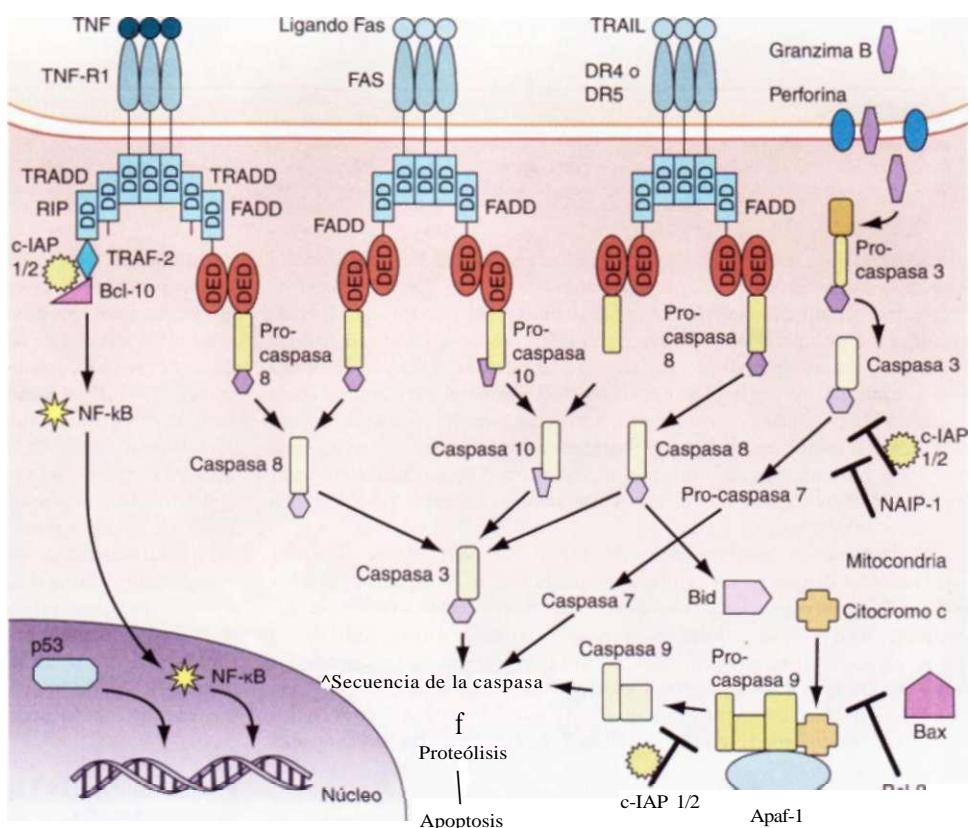
**MECANISMOS DE LAS LESIONES INMUNITARIAS EN MICROBIOS O TEJIDOS DEL HOSPEDADOR**

Varias respuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptador del hospedador ante microbios extraños culminan con la eliminación rá-

pida y eficaz de dichos microbios. En estas situaciones, las armas clásicas del sistema inmunitario adaptativo (células T, células B) interactúan con células (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK, eosinófilos, basófilos) y productos solubles (péptidos microbianos, pentraxinas, sistemas del complemento y de la coagulación) del sistema inmunitario innato (cap. 61 y 311).

Existen cinco fases generales en la defensa del hospedador: 1) migración de leucocitos a los lugares en los que se localiza el antígeno; 2) reconocimiento inespecífico de los antígenos de patógenos por los macrófagos y otras células y sistemas del sistema inmunitario innato; 3) reconocimiento específico de los antígenos extraños mediado por los linfocitos T y B; 4) amplificación de la reacción inflamatoria con el reclutamiento de células efectoras específicas e inespecíficas por los componentes del complemento, las citocinas, las cininas, los metabolitos del ácido araquidónico y los productos de los mastocitos y los basófilos, y 5) participación de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en la destrucción del antígeno, con la eliminación final de las partículas del antígeno por fagocitosis (por macrófagos o neutrófilos) o por un mecanismo citotóxico directo (que implica a macrófagos, neutrófilos, células dendríticas [DC] y linfocitos). En circunstancias normales, el avance ordenado de los sistemas de defensa a través de estas fases da lugar a una reacción inmunitaria e inflamatoria bien controlada que protege al hospedador del antígeno nocivo. Sin embargo, una disfunción de cualesquier de estos sistemas de defensa puede lesionar los tejidos del hospedador e inducir el desarrollo de una enfermedad clínica. Además, en el caso de ciertos patógenos y antígenos, la propia respuesta inmunitaria puede contribuir de forma sustancial a

la lesión hística. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria e inflamatoria en el cerebro ante ciertos patógenos, como *M. tuberculosis*, puede causar gran parte



**FIGURA 308-10.** Esquema de las principales vías de apoptosis. DD, dominio de muerte (death domain); DfD, dominio efector de muerte (death effector domain); TRAIL, ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (TNF-related apoptosis-inducing ligand). (De L Mullauer et al: Mutat Res 488:211,2001; con autorización.)

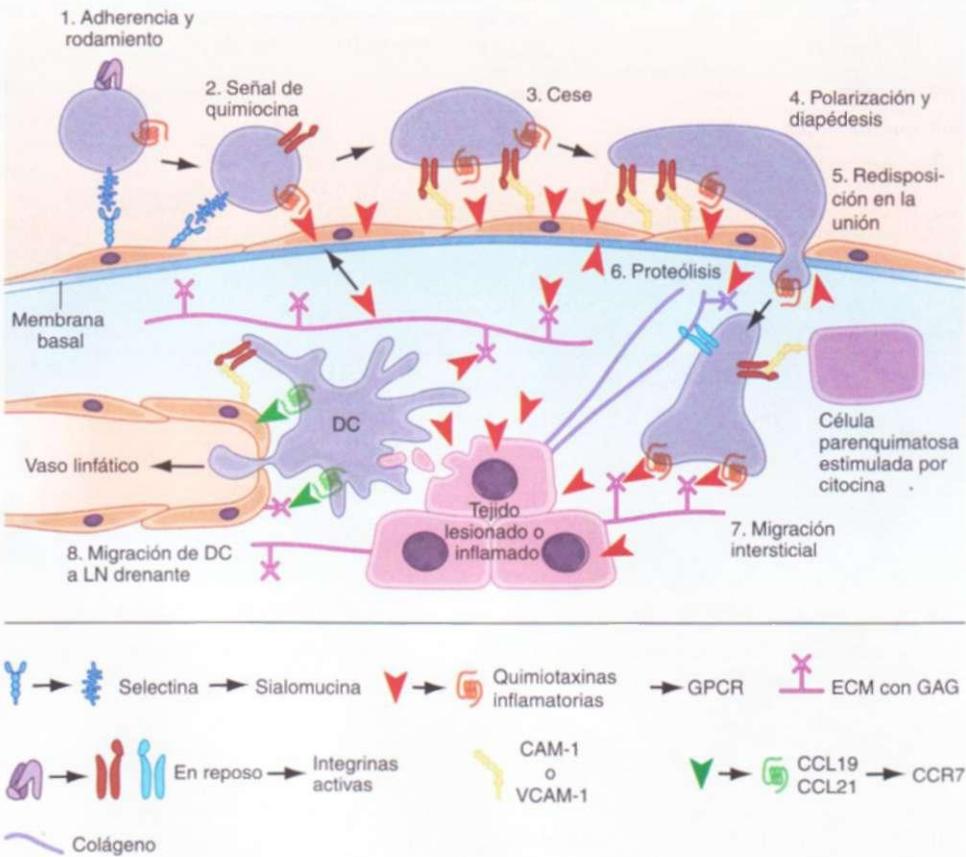
de la morbilidad de tal microorganismo en este sistema orgánico (cap. 158). Además, la morbilidad vinculada a determinadas neumonías, como la causada por *Pneumocystis carinii*, puede asociarse más a los infiltrados inflamatorios que a los efectos destructivos sobre los tejidos del microorganismo en sí (cap. 200).

**Base molecular de las interacciones linfocito-célula endotelial.** El control de los modelos de circulación de los linfocitos entre el torrente sanguíneo y los órganos linfoides periféricos opera en las interacciones linfocito-célula endotelial para controlar la especificidad del subgrupo de linfocitos que entra en estos órganos. De forma similar, las interacciones linfocito-célula endotelial regulan la entrada de los linfocitos en los tejidos inflamados. La expresión de las moléculas de adherencia en los linfocitos y las células endoteliales regula la retención y posterior salida de los linfocitos dentro de los lugares de estimulación antigenica en los tejidos, retrasando la salida de las células de los tejidos y evitando la reentrada a la reserva de los linfocitos circulantes (fig. 308-11). Todos los tipos de migración de los linfocitos comienzan con la unión del linfocito a regiones especializadas de los vasos, denominadas *vénulas endoteliales altas* (*high endothelial venules*, HEV). Un concepto importante es que las moléculas de adhesión por lo general no se unen a sus ligandos hasta un cambio conformacional (activación de ligando) en la molécula de adherencia que permite su unión al ligando. La inducción de un determinante dependiente de la conformación en una molécula de adherencia se puede conseguir por medio de las citocinas o mediante la unión de otras moléculas de adherencia a la célula.

La primera fase de las interacciones linfocito-célula endotelial, la fase *de fijación y movimiento*, se produce cuando los leucocitos abandonan la corriente del flujo de células sanguíneas en una vénula poscapilar y se mueven pegados a sus células endoteliales (fig. 308-11). Este movimiento está mediado por la L-selectina (LECAM-1, LAM-1, CD62L) y disminuye el tiempo de tránsito celular a través de las vénulas, proporcionando tiempo para la activación de las células adherentes.

La segunda fase de las interacciones linfocito-célula endotelial, el *receso estable dependiente de activación de la adherencia firme*, precisa la activación de los linfocitos por quimiotaxinas o por citocinas derivadas de las células endoteliales. Las citocinas que se cree intervienen en la activación de las células adherentes son los miembros de la familia IL-8, el factor de activación plaquetaria, el leucotrieno B<sub>4</sub> y el C5a. Además, las vénulas endoteliales altas expresan quimiocinas, SLC (CCL21) y ELC (CCL19), las cuales participan en este proceso. Tras la activación por quimiotaxinas, los linfocitos liberan la L-selectina de su superficie y aumentan las moléculas CD1 Ib/18 (MAC-1) o CD1 Ia/18 (LFA-1), lo que da lugar a la fijación firme de los linfocitos a las vénulas endoteliales altas.

El hospedaje del linfocito en los ganglios linfáticos periféricos implica la adhesión de L-selectina a los ligandos de glucoproteína de las vénulas endoteliales altas, que en forma colectiva se les conoce como *adresina* (*o direccicina de ganglio periférico* (*peripheral node addressin*, PNAd), en tanto que el hospedaje de linfocitos en placas de Peyer del intestino implica principalmente la adhesión de la integrina Ct4,p7 a la molécula 1 de adhesión celular de adresina de la mucosa (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MAdCAM-1) en las



**FIGURA 308-11. Pasos fundamentales en la migración de células inmunitarias en los sitios de inflamación.** La inflamación debida a lesión de los tejidos o infección induce a la liberación de citocinas (no mostradas) y quimiotaxinas inflamatorias (puntas de flecha rojas) de las células del estroma en tensión y centinelas "profesionales", como los mastocitos y los macrófagos (no mostrados). Las señales inflamatorias inducen a la regulación por incremento de selectinas endoteliales y miembros de la "superfamilia" de la inmunoglobulina, en particular la molécula 1 de adherencia intercelular (ICAM-1) o molécula 1 de adherencia de las células vasculares (VCAM-1), o ambas a la vez. Las quimiotaxinas, sobre todo las quimiocinas, son producidas o transferidas a través de células endoteliales de las vénulas y se presentan en la luz a los leucocitos rodantes. Los leucocitos que expresan la serie apropiada de moléculas de tránsito experimentan una cascada de adhesión de múltiples pasos (pasos 1 a 3) y luego se polarizan y se mueven mediante diapédesis a través de la pared venular (pasos 4 y 5). La diapédesis implica desensamble transitorio de las uniones endoteliales y penetración a través de la membrana basal subyacente (paso 6). Una vez en el espacio extravascular (intersticial), la célula migratoria utiliza diferentes integrinas para afianzarse a las fibras de colágeno y otras moléculas de matriz extracelular (extracellular matrix, ECM), como laminina y fibronectina, y a la ICAM-1 inducida por la inflamación y que se encuentra en la superficie de las células parenquimatosas (paso 7). La célula migratoria recibe mensajes de guía de diferentes series de quimiotaxinas, en particular, quimiocinas, que son inmovilizadas en los glucosaminoglucanos (GAG) y que "decoran" muchas moléculas de ECM y células del estroma. Las señales inflamatorias también inducen a las células dendríticas (DC) residentes de los tejidos a experimentar maduración. Una vez que las DC procesan material de los tejidos lesionados y los microorganismos patógenos invasores, regulan por incremento CCR7, lo que les permite entrar a los vasos linfáticos drenantes que expresan ligando CCL21 (y CCL19) de CCR7. En los ganglios linfáticos (*lymph nodes*, LN), estas DC maduras cargadas con antígeno activan linfocitos T no sensibilizados y expanden series de linfocitos efectores, que entran en la sangre y emigran de nuevo al sitio de inflamación. Los linfocitos T en los tejidos también utilizan esta vía dependiente de CCR7 para migrar de los sitios periféricos a los ganglios linfáticos drenantes a través de los linfáticos aferentes. [Adaptado de AD Luster, RAlon, UHvon Adrián, *Nat Immunol* 6(12):1182-1190, 2005; con autorización.]

vénulas endoteliales altas de la placa de Peyer. Sin embargo, para la migración a los agregados linfoides de las placas de Peyer de la mucosa, los linfocitos vírgenes utilizan fundamentalmente la L-selectina, mientras que los linfocitos de memoria utilizan la integrina Ct4,p7. Las interacciones integrina a4,p1 (CD49d/CD29, VLA-4)-molécula 1 de adherencia de las células vasculares (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) son importantes en la interacción inicial de los linfocitos de memoria con las HEV de múltiples órganos en los lugares de inflamación (cuadro 308-14).

La tercera fase de la migración leucocítica en las HEV corresponde a la *adherencia y detención*. La adherencia de los linfocitos a las células endoteliales y su detención en el sitio donde se adhieren están gobernadas principalmente por la unión de una integrina IFA-1 aL, P2 y el ligando de integrina de la molécula 1 de adherencia intercelular (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) en las HEV. Así como las tres primeras fases de la fijación de los linfocitos a las HEV transcurren en tan sólo unos segundos, la cuarta fase de la migración leucocítica, la *migración transendotelial*, tarda unos 10 min. Aunque los me-

CUADRO 308-14 TRÁNSITO DE MOLÉCULAS QUE INTERVienen EN LOS PROCESOS DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Enfermedad	Célula efectora clave	Receptores leucocíticos propuestos para las señales de tránsito endotelial		
		L-selectina, ligando	GPCR	Integrina <sup>a</sup>
<b>Inflamación aguda</b>				
Infarto de miocardio	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1,CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Accidente cerebrovascular	Neutrófilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Isquemia-restablecimiento de riego sanguíneo	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
<b>Inflamación con T<sub>1</sub></b>				
Ateroesclerosis	Monocito	PSGL-1	CCR1, CCR2, BLT1, CXCR2, CX3CR1	VLA-4
Esclerosis múltiples <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	PSGL-1	CXCR3, CCR5	VLA-4
	Monocito	PSGL-1 (?)	CXCR3, CXCR6	VLA-4, LFA-1
Artritis reumatoide	Monocito	PSGL-1	CCR2, CCR1	VLA-4, LFA-1
		PSGL-1	CCR1, CCR2	VLA-4, VLA-2, VLA-4, LFA-1
Psoriasis	Neutrófilo	i-selectina, PSGL-1	CXCR2, BLT1	LFA-1 <sup>d</sup>
	Hospedaje en piel T <sub>1</sub>	CLA	CCR4, CCR10, CXCR3	VLA-4, LFA-1
Enfermedad de Crohn	Hospedaje en intestino T <sub>1</sub>	PSGL-1	CCR9, CXCR3	a, B <sub>e</sub> , LFA-1
Diabetes tipo 1	CD8	PSGL-1 (?)	CCR4, CCR5	VLA-4, LFA-1
Rechazo de aloinjerto	CD8	L-selectina (?), PSGL-1 (?)	CXCR3	VLA-4, LFA-1
		PSGL-1	CXCR3, CX3CR1, BLT1	VLA-4, LFA-1
Hepatitis	Linfocito B	i-selectina, PSGL-1	CXCR5, CXCR4	VLA-4, LFA-1
	CD8	PSGL-1	CXCR3, CCR5, CXCR6	VLA-4
Lupus	Ninguna		CXCR6	VLA-4 <sup>f</sup>
	DC plasmacitoide	L-selectina, CLA	CCR7, CXCR3, ChemR23	LFA-1, Mac-1
Inflamación con T <sub>2</sub>	Linfocito B	CLA (?)	CXCR5, CXCR4	LFA-1
Asma	H <sup>g</sup>	PSGL-1	CCR4, CCR8, BLT1	LFA-1
Dermatitis atópica	Eosinófilo	PSGL-1	CCR3, PAFR, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Mastocitos	PSGL-1	CCR2, CCR3, BLT1	VLA-4, LFA-1
Dermatitis atópica	Hospedaje en piel T <sub>2</sub>	CLA	CCR4, CCR10	VLA-4, LFA-1

<sup>a</sup>Diversas integrinas B. se han vinculado de diferentes maneras en la lámina basal y en la migración intersticial de tipos celulares y condiciones inflamatorias distintivas.

<sup>b</sup>En algunas circunstancias, Mac-1 se ha vinculado con transmigración.

<sup>c</sup>CD44 puede actuar junto con VLA-4 en modelos específicos de cese leucocítico.

<sup>d</sup>Las células T<sub>2</sub> requieren VAP-1 para transitar al hígado inflamado.

Fuente: de AD Luster, LH von Adrián: *Nature Immunol* vol. 6, 2005, con autorización.

canismos moleculares que controlan la migración linfocítica transendotelial no se han definido por completo, se piensa que la molécula CD44 de la HEV y las moléculas del glucocálix de la HEV (matriz extracelular) desempeñan importantes funciones de regulación en este proceso (fig. 308-11). Por último, la expresión de metaloproteasas de la matriz capaces de digerir la membrana basal subendotelial, rica en colágeno no fibrilar, parece ser necesaria para la penetración de las células linfoides en lugares extravasculares.

Se ha relacionado la inducción anormal de la formación de la HEV y el uso de las moléculas mencionadas anteriormente con la inducción y la conservación de la inflamación en diversas enfermedades inflamatorias crónicas. En modelos animales de diabetes mellitus tipo 1 se ha demostrado la alta expresión de MadCAM-1 y GlyCAM-1 en las HEV de los islotes pancreáticos inflamados, y el tratamiento de estos animales con inhibidores de la función de la L-selectina y de la integrina a4 bloqueó el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (cap. 338). Se ha sugerido un papel similar para la inducción anómala de las moléculas de adherencia de la migración linfocítica en la *artritis reumatoide* (cap. 314), la *tiroïditis de Hashimoto* (cap. 335), la *enfermedad de Graves* (cap. 335), la *esclerosis múltiple* (cap. 375), la *enfermedad de Crohn* (cap. 289) y la *colitis ulcerosa* (cap. 289).

**Formación de inmunocomplejos.** La eliminación del antígeno mediante la formación de inmunocomplejos entre el antígeno y el anticuerpo es un me-

canismo muy eficaz de defensa del hospedador. Sin embargo, dependiendo de la cantidad de inmunocomplejos formados y de sus propiedades fisicoquímicas, los inmunocomplejos pueden producir o no una lesión de la célula propia y extraña. Después del contacto con el antígeno, ciertos tipos de complejos solubles de antígeno-anticuerpo circulan libremente y, si no son eliminados por el sistema reticuloendotelial, se depositan en las paredes vasculares y en otros tejidos, como el glomérulo renal, originando un síndrome de *vasculitis o glomerulonefritis* (caps. 277 y 319).

**Reacciones de hipersensibilidad inmediata.** Las células T colaboradoras que dirigen las respuestas de tipo IgE contra el alérgeno suelen ser células T inducidas del tipo T<sub>2</sub> que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Los mastocitos y los basófilos tienen receptores de gran afinidad para la porción Fe de la IgE (FcRI) y la IgE antialérgeno unida a la célula "arma" eficazmente a basófilos y mastocitos. La liberación de los mediadores se desencadena por la interacción del antígeno (alérgeno) con el receptor de Fe unido a la IgE; los mediadores liberados son causa de los cambios fisiopatológicos de las *enfermedades alérgicas* (cuadro 308-10). Los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos pueden dividirse en tres amplias categorías funcionales: 1) aquellos que incrementan la permeabilidad vascular y contraen el músculo liso (histamina, factor activador plaquetario, SRS-A, BK-A); 2) aquellos que son quimiotácticos o activan otras células inflamatorias (ECF-A, NCF, leucotrieno B<sub>2</sub>) y 3) los que regulan la liberación de otros mediadores (BK-A, factor activador plaquetario) (cap. 311).

**Reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos.** En este tipo de lesión inmunitaria, los anticuerpos fijadores del complemento (que se unen a C1) frente a células o tejidos normales o extraños (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) se unen al complemento por la vía clásica e inicián una secuencia de acontecimientos similar a la que desencadena el depósito de inmunocomplejos, y que culmina con la citólisis o la lesión hística. Ejemplos de estas reacciones de citotoxicosis mediada por anticuerpos son la lisis de eritrocitos de las *reacciones transfusionales*, el *síndrome de Goodpasture* con la formación de anticuerpos antimembrana basal glomerular y el *pénfigo vulgar* con anticuerpos epidérmicos que inducen la enfermedad cutánea ampollosa.

**Reacciones clásicas de hipersensibilidad retardada.** Las reacciones inflamatorias emprendidas por los leucocitos mononucleares y no sólo por los anticuerpos se han denominado *reacciones de hipersensibilidad retardada*. El término *retardada* se ha utilizado para distinguir la respuesta celular secundaria que aparece 48 a 72 h después de la exposición al antígeno de la respuesta de hipersensibilidad *inmediata* que se observa por lo general en las 12 h siguientes a la inducción (prueba de provocación) con el antígeno y que se inicia por la liberación de mediadores de los basófilos o los anticuerpos preformados. Por ejemplo, en un individuo que en el pasado haya sufrido una infección por *AL tuberculosis*, la aplicación intradérmica de un derivado proteínico purificado de tuberculina como prueba cutánea de estimulación determina al cabo de 48 a 72 h la aparición de una zona indurada en la piel, lo que indica que ha existido una exposición previa a la tuberculosis.

Los acontecimientos celulares que dan lugar a la clásica respuesta de hipersensibilidad retardada se centran alrededor de las células T (predominantemente colaboradoras del tipo T<sub>1</sub> que secretan IFN-γ, IL-2 y TNF-α) y los macrófagos. En tiempos recientes se ha sugerido que las células citolíticas intervienen de manera importante en la hipersensibilidad retardada que ocurre tras el contacto cutáneo con inmunógenos. En primer lugar, las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales en el lugar del antígeno extraño aumentan la expresión de las moléculas de adherencia en las células endoteliales,

promoviendo la acumulación de linfocitos en el tejido. En los esquemas generales que se muestran en las figuras 308-2 y 308-3, el antígeno es procesado por las células dendríticas o por los monocitos-macrófagos y presentado a una pequeña cantidad de células T CD4+ que expresan un TCR específico del antígeno. La IL-12 producida por la APC induce la producción de IFN-γ por las células T (respuesta de T<sub>1</sub>). Los macrófagos a menudo sufren una transformación celular epiteliode y se fusionan para formar células gigantes multinucleadas por reacción a IFN-γ. Este tipo de infiltrado mononuclear se denomina **inflamación granulomatosa**. Algunos ejemplos de enfermedades en que la hipersensibilidad retardada tiene una importancia importante son las micosis (*histoplasmosis*; cap. 192), infecciones micobacterianas (*tuberculosis*, *lepra*; caps. 158 y 159), infecciones por clamidia (*linfogranuloma venéreo*; cap. 169), infecciones helminticas (*esquistosomosis*; cap. 212), reacciones a toxinas (*berilirosis*; cap. 250) y reacciones de hipersensibilidad a polvos orgánicos (*neumonitis por hipersensibilidad*; cap. 249). Además, la hipersensibilidad de tipo retardado participa en la lesión hística de las enfermedades autoinmunitarias, como *artritis reumatoide*, *arteritis temporal* y *granulomatosis de Wegener* (caps. 314 y 319).

#### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

La valoración clínica de la inmunidad precisa el estudio de los cuatro componentes principales del sistema inmunitario que participan en la defensa del hospedador y en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias: 1) la inmunidad humoral (células B), 2) la inmunidad mediada por células (células T, monocitos), 3) las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial (macrófagos), así como leucocitos polimorfonucleares y 4) el complemento. Entre los problemas clínicos que exigen valorar el estado de la inmunidad se encuentran las infecciones crónicas, las infecciones recurrentes, los agentes infecciosos raros y ciertos síndromes de autoinmunidad. El tipo de síndrome clínico en proceso de valoración puede aportar información acerca de los posibles defectos inmunitarios (cap. 310). Los defectos de la inmunidad celular por lo general dan lugar a infecciones por virus, micobacterias y hongos. Un ejemplo extremo del déficit de la inmunidad celular es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (cap. 182). Los déficit de anticuerpos causan infecciones bacterianas recurrentes, con frecuencia por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (cap. 310). Las alteraciones de la función fagocítica a menudo se manifiestan por infecciones cutáneas recurrentes, frecuentemente originadas por *Staphylococcus aureus* (cap. 61). Por último, los déficit de los primeros y últimos componentes del complemento se vinculan con fenómenos autoinmunitarios e infecciones recurrentes por *Neisseria* (cuadro 308-15). En el capítulo 310 se resumen las pruebas iniciales útiles para la evaluación sistemática de la función inmunitaria.

#### INMUNOTERAPIA

La mayor parte de los tratamientos actuales para las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias conlleva el uso de fármacos inmunorreguladores

o inmunodepresores inespecíficos, como los glucocorticoides y los fármacos citotóxicos. El objetivo del desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios es diseñar mecanismos de interrupción específica de las respuestas inmunitarias patológicas, dejando intactas las respuestas inmunitarias normales. Algunas de las formas de interrumpir las respuestas inmunitarias patológicas que se están investigando son: la utilización de citocinas antiinflamatorias o de inhibidores específicos de citocinas como antiinflamatorios; el uso como agentes terapéuticos de anticuerpos monoclonales frente a linfocitos T o B; la inducción de anergia mediante la administración de proteína CTLA-4 soluble; el empleo de Ig intravenosa para ciertas infecciones y enfermedades mediadas por inmunocomplejos; la utilización de citocinas específicas para reconstituir los componentes del sistema inmunitario; y el trasplante de médula ósea para reemplazar sistema inmunitario patógeno por sistema inmunitario normal (cuadro 308-16) (caps. 61, 182 y 310).

**Citocinas e inhibidores de citocinas.** Recientemente un anticuerpo monoclonal (*monoclonal antibody*, MAb) anti-TNF-a de ratón humanizado se ha probado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa. Esta terapéutica se ha relacionado con mejoría clínica de los pacientes afectados por estas enfermedades y ha abierto el camino para el uso de TNF-α en el tratamiento de otras formas graves de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. El bloqueo del TNF-a ha resultado bastante eficaz en la *artritis reumatoide*, *psoriasis*, *enfermedad de Crohn* y *espondilitis anquilosante*. De hecho, el anticuerpo monoclonal contra TNF-a (infliximab) ya ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

Otros inhibidores de citocinas en investigación son los receptores (R) del TNF-a solubles recombinantes combinados con Ig humana y receptor de IL-1 soluble (denominado *antagonista del receptor IL-1*, o IL-1 ra). El TNF-αR (etanercept) y la IL-1 ra solubles inhiben la actividad de las citocinas patógenas en la artritis reumatoide, es decir, TNF-a e IL-1, respectivamente. De igual modo, anti-IL-6, IFN-fj e IL-11 inhiben las citocinas proinflamatorias patógenas. Anti-IL-6 inhibe la actividad de la IL-6, mientras que IFN-fj e IL-11 disminuyen la producción de IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF).

Cabe destacar el resultado satisfactorio obtenido con el uso del IFN-γ en el tratamiento del déficit de células fagocíticas existente en la *enfermedad granulomatosa crónica* (cap. 61). Las infusiones intermitentes de IL-2 en individuos infectados por el VIH en fases tempranas o intermedias de la enfermedad han producido un aumento importante y mantenido de las células T CD4+.

**Anticuerpos monoclonales frente a las células T y B.** El MAb OKT3 frente a células T humanas se ha utilizado durante varios años como agente inmunodepresor específico de células T que puede reemplazar a la globulina antitimocito (*anti-thymocyte globulin*, ATG) en el tratamiento del rechazo de órganos sólidos transplantados. El OKT3 produce menos reacciones alérgicas que ATG, pero induce anticuerpos Ig anti-ratón humanos, lo que limita su uso. El tratamiento con MAb anti-CD4 ha resultado ser un tratamiento útil en los ensayos realizados en pacientes con artritis reumatoide. Dado que induce una inmunodepresión notable, el tratamiento con MAb anti-CD4 también produce una predisposición importante a padecer infecciones graves. Se está investigando el tratamiento de los pacientes con un MAb frente al ligando CD40 de las células T (CD154) para inducir tolerancia al trasplante de órganos, y en estudios realizados con animales se han obtenido resultados promisorios. Los anticuerpos monoclonales al receptor de CD25 (IL-2a) se están utilizando para el tratamiento de la enfermedad injerto contra hospedador en el trasplante de médula ósea, y se está sometiendo a prueba anti-CD20 MAb (rituximab) para el tratamiento antilinfocito B en la *vasculitis relacionada con anticuerpo anticitoplasma neutrófilico* (cap. 319). Se está poniendo a prueba el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) para bloquear la IgE específica de antígeno que produce *fiebre del heno* y *rinitis alérgica* (cap. 311).

**Inducción de tolerancia.** Con la introducción de la proteína CTLA-4 soluble en los ensayos clínicos ha surgido una nueva era para la inmunoterapia específica. El uso de esta molécula para bloquear la activación de las células T mediante la unión TCR/CD28 durante el trasplante de órganos o de médula ósea ha mostrado resultados promisorios en animales y en las primeras fases de los

CUADRO 308-15 DÉFICIT DEL COMPLEMENTO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Componente	Enfermedades asociadas
Vía clásica	
Clq.Clr.Cls, C4	Síndromes por inmunocomplejos, <sup>a</sup> infecciones piógenas
C2	Síndromes por inmunocomplejos, <sup>a</sup> pocos de ellos padecen infecciones piógenas
Inhibidor de Cl	Enfermedades raras por inmunocomplejos, pocas de ellas conllevan infecciones piógenas
C3 y vía alternativa C3	Síndromes por inmunocomplejos, <sup>a</sup> infecciones piógenas
C3	Infecciones piógenas
D	Infecciones por <i>Neisseria</i>
Properfina	Infecciones piógenas
I	Síndrome hemolítico-urémico
H	
Complejo de ataque a la membrana	
C5, C6, C7, C8	Infecciones recurrentes por <i>Neisseria</i> , enfermedades por inmunocomplejos
C9	Infecciones infrecuentes por <i>Neisseria</i>

<sup>a</sup> Los síndromes por inmunocomplejos comprenden el lupus eritematoso generalizado (SLE) y síndromes similares al lupus, las glomerulonefritis y los síndromes de vasculitis.  
Fuente: adaptado de JA Schifferli, DK Peters: Lancet 88:957,1983, con autorización.

Agentes	Acción	Situación
<b>Citocina e inhibidores de citocina para inhibir las respuestas inmunitarias y la inflamación</b>		
Anticuerpo monoclonal anti-TNF-α; MAb químérico de ratón humanizado, infliximab, MAb completamente humanizado, adalimumab	Inhibe TNF-α	La FDA lo aprobó para artritis reumatoide, enfermedad de Crohn (infliximab); aprobado por la FDA para artritis reumatoide (adalimumab)
Proteína de fusión de Igα receptor de TNF recombinante (etanercept)	Inhibe TNF-α	Aprobado por la FDA para artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis
IL-1 recombinante, antagonista de receptor (IL-1 Ra) (anakinra)	Inhibe IL-1α y -β	Aprobado por FDA para artritis reumatoide
<b>Anticuerpos monoclonales o toxinas contra linfocitos T o B</b>		
Anti-CD3 y anticuerpo monoclonal murino de linfocitoT (OKT3)	Inhibe funcionamiento del linfocitoT; induce a linfopenia de linfocitoT	Aprobado por la FDA para tratamiento de rechazo a aloinjerto cardiaco y renal
Proteína de fusión de toxina de difteria-IL2	Destruye linfocitosT activados	Aprobado por la FDA para repertorio de GVHD y trasplante; en estudio para destruir linfocito T regulador y abarcar eficacia de vacuna tumoral
Anticuerpo monoclonal anti-CD3 humanizado (hOKT3 gamma-1)	Elimina linfocitosT autorreactivos	En estudio humano en diabetes tipo 1, psoriasis
Anticuerpo monoclonal anti-CD25 humanizado (IL-2R) (daclizumab)	Elimina linfocitosT activados	Aprobado por la FDA para enfermedad del injerto contra hospedador; se están realizando estudios en colitis ulcerosa
Anticuerpo monoclonal anti-ligando de CD40(CD154)	Inhibe la interacción de CD40-ligando de CD40; induce a tolerancia de linfocitoT	En estudios en primates para la prevención de rechazo de aloinjerto renal
Anticuerpo monoclonal anti-CD20 (antilinfocito B) humanizado (rituximab)	Elimina linfocitos B autorreactivos	Se están realizando estudios humanos para el tratamiento de vasculitis por ANCA+
Anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado (omalizumab)	Bl } juega IgE causante de alergia	Se están realizando estudios humanos para alergia ( fiebre del heno, rinitis alérgica)
<b>Molécula de linfocito T soluble</b>		
Proteína de CTLA-4 soluble	Inhibe interacciones de CD28-B7-1 y B7-2; induce a tolerancia a injertos de órgano; inhibe reactividad de linfocito T autoinmunitario y enfermedades autoinmunitarias	En estudio para prevenir GVHD en trasplante de médula ósea y para el tratamiento de la psoriasis y el lupus eritematoso generalizado
<b>Inmunoglobulina intravenosa</b>		
Mg	Bloqueo de célula reticuloendotelial; inhibición del complemento; regulación de anticuerpos idiotípico/anti-idiotípico; modulación de producción de citocinas; modulación de producción de linfocito	Aprobado por la FDA para la enfermedad de Kawasaki y la púrpura trombocitopénica inmunitaria; tratamiento de GVHD, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica apoyado por ensayos clínicos
<b>Citocinas para reconstitución inmunitaria</b>		
IL-2	Induce a la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ con memoria periférica	En estudio para el tratamiento de la infección por VIH
IL-7	Induce a timopoyesis renovada	Considerándose para el tratamiento de enfermedad relacionada con deficiencia de linfocitoT
<b>Trasplante de célula madre hematopoyética</b>		
Trasplante de célula madre hematopoyética para reconstitución inmunitaria	Retira sistema inmunitario autorreactivo patológico y lo reemplaza con inmunidad menos autorreactiva	En ensayos clínicos para lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple y esclerodermia

**Nota:** FDA, Food and Drug Administration; GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*); ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*).

ensayos clínicos con seres humanos. De manera específica, el tratamiento de la médula ósea con la proteína CTLA-4 reduce el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea incompatible con antígeno leucocítico humano (HLA). Además, se han observado resultados esperanzadores con CTLA-4 soluble en la regulación negativa de las respuestas de las células T autoinmunitarias en el tratamiento de la psoriasis; están en curso nuevos estudios clínicos del fármaco para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (cap. 313).

**Inmunoglobulina intravenosa (IVIg).** La inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) se ha empleado con éxito en el bloqueo de la función de las células reticuloendoteliales y en la depuración de inmunocomplejos en distintas citopatías inmunitarias, como la trombocitopenia inmunitaria (cap. 109). Además, la IVIg es útil para evitar la lesión hística que se produce en ciertos síndromes inflamatorios como la enfermedad de Kawasaki (cap. 319) y en el tratamiento de sustitución de Ig en algunos tipos de déficit de inmunoglobulinas (cap. 310). Asimismo, ensayos clínicos controlados respaldan el uso de la IVIg en los pacientes seleccionados con enfermedad de injerto contra hospedador, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante crónica (cuadro 308-16).

**Trasplante de células germinativas.** El trasplante de células germinativas hematopoyéticas (*stem cell transplantation*, SCT) se está estudiando de manera exhaustiva como tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple y esclerodermia. La finalidad de la preparación inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias es restituir el sistema inmunitario disfuncional con un repertorio de células inmunitarias que reaccionen normalmente. Los resultados preliminares en los pacientes con esclerodermia y lupus son bastante alentadores. En Estados Unidos y Europa se están realizando estudios clínicos comparativos en estas tres enfermedades para cotejar la toxicidad y eficacia de la inmunodepresión convencional con la del SCT autólogo mieloablativo.

De este modo, diversos puntos de vista de reciente aparición, en cuanto a la función del sistema inmunitario, han dado origen a un nuevo campo, la inmunoterapia intervencionista, y han aumentado las perspectivas para el desarrollo de tratamientos específicos y no tóxicos de las enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

## LECTURAS ADICIONALES

- ANDREAKOS ETH et al: Role of cytokines, in *Rheumatoid Arthritis*, EW St. Clair et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 134-149
- BACKHED F et al: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307:1915, 2005
- BLANDER JM et al: Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature* 440:808, 2006
- COLONNA M et al: Dendritic cells at the host-pathogen interface. *Nat Immunol* 7:117, 2006
- DAVIDSON A, DIAMOND B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345:340, 2001
- DIAMOND B et al: The immune tolerance network and rheumatic disease: Immune tolerance comes to the clinic. *Arthritis Rheum* 44:1730, 2001
- DRAYTON DL et al: Lymphoid organ development: From ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol* 7:344, 2006

- HAYNES BF et al: The role of the thymus in immune reconstitution in aging bone marrow transplantation and AIDS. *Annu Rev Immunol* 18:529, 2000
- HOLMGREN J et al: Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 11(4 Suppl): S45, 2005
- JANEWAY CA et al (eds): *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 5th ed. New York, Garland, 1999
- KELLEY WN et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chaps. 6, 7, 10, 13, 15, 16
- KORETZKY GA et al: SLP76 and SLP65: Complex regulation of signalling in lymphocytes and beyond. *Nat Rev Immunol* 6:67, 2006
- LERNMARK A: Autoimmune diseases: Are markers ready for prediction? *J Clin Invest* 108:1091, 2001
- LUSTER AD et al: Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 6:1182, 2005
- MACDONALD TT et al: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 307:1920, 2005
- MORETTA A et al: Major histocompatibility complex class I-specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol Rev* 155:105, 1997
- et al: What is a natural killer cell? *Nat Immunol* 3:6, 2002
- MORETTA L et al: Human natural killer cells: Molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. *Immunol Lett* 100:7, 2005
- MORLEY BJ, WALPORT MJ: *The Complement Facts Book*. London, Academic Press, 2000, chap. 2
- MULLAUER L et al: Mutations in apoptosis genes: A pathogenetic factor for human disease. *Mutat Res* 488:211, 2001
- RIVERA J et al: Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 6:1214, 2006
- ROMAGNANI S: CD4 effector cells, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed, J Gallin, R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 177-184
- SAKAGUCHI S: Regulatory T cells: Mediating compromises between host and parasite. *Nat Immunol* 4:10, 2003
- SCHRÄDER JW: Interleukin is as interleukin does. *Trends Immunol* 23:573, 2002
- SHEVACH EM: Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 18:423, 2000
- SHINKAI K et al: Helper T cells regulate type-2 innate immunity in vivo. *Nature* 420:825, 2002
- SARTOR RB: Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 6:1620, 2004
- VAN DUIN D et al: Triggering TLR signaling in vaccination. *Trends Immunol* 27:49, 2006
- YOKOYAMA WM: Contact hypersensitivity: Not just T cells! *Nat Immunol* 7:437, 2006

# 309 El complejo principal de histocompatibilidad

Gerald T. Nepom

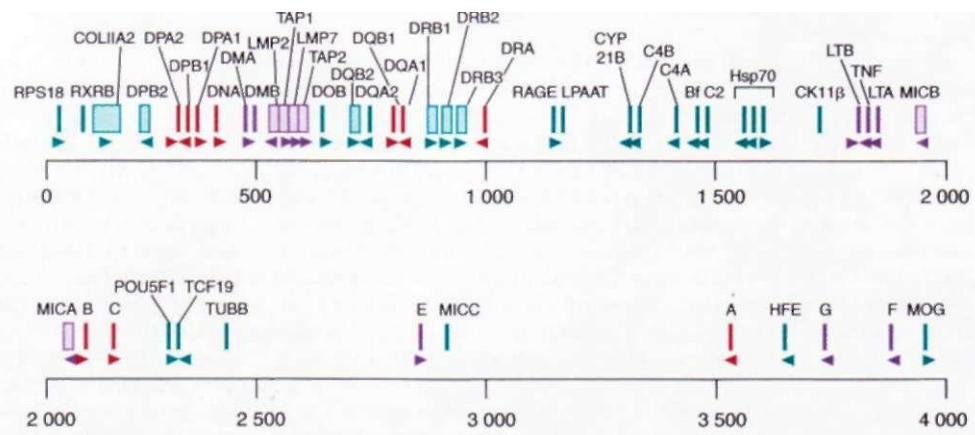
## EL COMPLEJO HLA Y SUS PRODUCTOS

El complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA), es una región de 4 megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del HLA de clases I y II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes; desempeñando una función importante en la predisposición a diversas enfermedades autoinmunitarias. Otros muchos genes de la región HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno. La región HLA se muestra muy conservada con respecto al MHC de otros mamíferos en cuanto a la organización genómica, la secuencia de genes, y la estructura y función de las proteínas. Gran parte de nuestro conocimiento sobre el MHC proviene de la investigación del mismo en los ratones, en los que recibe el nombre de *complejo H-2*, y en menor medida de los estudios realizados con otras especies. No obstante, el presente capítulo se centrará en el estudio del MHC de los seres humanos.

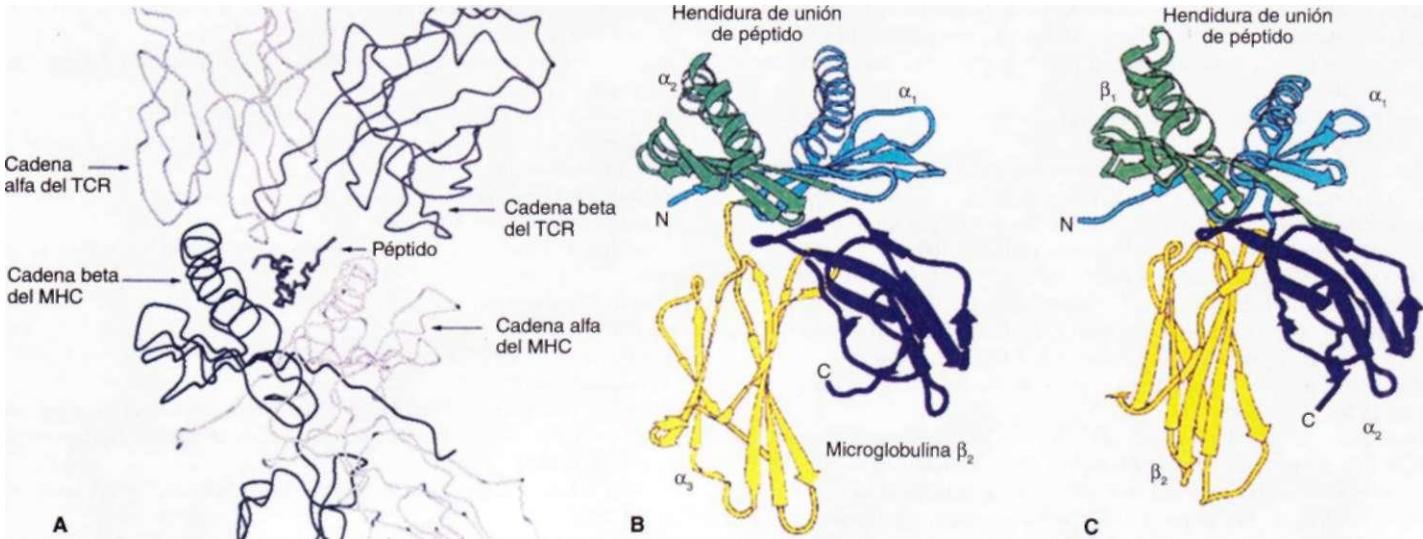
Los genes del HLA de clase I se localizan en un segmento del DNA de 2 Mb en el telómero de la región HLA (fig. 309-1). Los loci clásicos (MHC de clase Ia) HLA-A, HLA-B y HLA-C, cuyos productos participan de forma integral en la respuesta inmunitaria frente a las infecciones intracelulares, los tumores y los aloinjertos, se expresan en todas las células nucleadas y son muy polimorfos en la población. El *polimorfismo* se refiere a un grado alto de variación alélica en un locus genético, que da lugar a una gran variedad entre individuos distintos que expresan alelos diferentes. Se han identificado más de 450 alelos en HLA-A, 780 en HLA-B y 230 en HLA-C en distintas poblaciones de seres humanos, por lo que constituye el segmento más polimórfico conocido dentro del genoma

humano. Cada alelo de estos loci codifica una *cadena pesada* (también denominada *cadena alfa*) que se asocia mediante un enlace no covalente a la cadena ligera no polimorfa *microglobulina p* codificada en el cromosoma 15.

La nomenclatura de los genes del HLA y de sus productos pone de manifiesto la injerencia de la información actual sobre la secuencia del DNA en el antiguo sistema basado en la serología. Entre los genes de la clase I, los loci de los alelos del HLA-A, -B y -C se identificaron por primera vez en los decenios de 1950, 1960 y 1970 mediante antisueros humanos, ante todo procedentes de mujeres multíparas que durante el embarazo normal producen anticuerpos contra antígenos paternos expresados en las células fetales. Los alotipos serológicos se denominaron mediante números consecutivos, por ejemplo, HLA-A1, HLA-B8. Hoy en día, según la nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los alelos de la clase I reciben una única designación que indica el locus, la especificidad serológica y el subtipo basado en la secuencia. Por ejemplo, HLA-A\*0201 hace referencia al subtipo 1 del alelo HLA-A2 definido mediante serología. A los subtipos que difieren entre sí en los nucleótidos, pero no en la secuencia de aminoácidos, se les nombra con una cifra más; por ejemplo, HLA-B\*07021 y HLA-B\*07022 son dos variantes del HLA-B702 subtipo de HLA-B\*07. La nomenclatura de los genes de la clase II, que se comentará más adelante, es más complicada, debido a que las dos cadenas de una molécula de clase II están codificadas por loci de HLA estrechamente ligados, que pueden ser polimorfos, y por la presencia de números diferen-



**FIGURA 309-1. Mapa físico de la región HLA** que muestra los loci de clases I y II, otros loci importantes desde el punto de vista inmunitario y una muestra de otros genes situados en esta región. La orientación de los genes se indica mediante cabezas de flecha. La escala se muestra en kilobases (kb). La distancia genética aproximada desde DP a A es 3.2 cM. Esto incluye 0.8 cM entre A y B (incluidos 0.2 cM entre C y B), 0.4 a 0.8 cM entre B y DR-DQ, y 1.6 a 2.0 cM entre DR-DQ y DP.



**FIGURA 309-2.** A. El complejo trimolecular del TCR (arriba), molécula del MHC (abajo) y péptido unido forman los determinantes estructurales del reconocimiento de antígeno específico. Otros grupos (B y C) demuestran la estructura de dominio de las moléculas del MHC de clase I (B) y clase II (C). Los dominios  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  de clase I y los dominios  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  de clase II forman una plataforma de lámina

beta que constituye el piso del surco fijador de péptido, y las hélices a que forman las partes laterales del surco. Los dominios  $\alpha_1$  (A) y  $\beta_1$  (B) se proyectan desde la superficie celular y forman los sitios de contacto para CD8 y CD4, respectivamente, (Adaptada de EL Reinhartz et al: *Science* 286:1913, 1999; y CJaneway et al: *Immunobiology Bookshelf*, 2<sup>nd</sup> ed, Qarland Publishing, New York, 1997; con autorización.)

tes de locus de DRB isotípico en individuos diferentes. Se ha hecho evidente que la genotipificación precisa del HLA requiere el análisis de la secuencia del DNA, y la identificación de los alelos en la secuencia del DNA ha contribuido en gran medida a comprender la participación de las moléculas del HLA como ligandos de unión a péptidos, al análisis de asociaciones de alelos de HLA con ciertas enfermedades, al estudio de la genética de poblaciones de HLA, y a entender mejor la contribución de las diferencias del HLA en el rechazo de aloinjertos y en la enfermedad de injerto contra hospedador. Las bases de datos actuales del HLA de las clases I y II se pueden consultar a través de la red (p. ej., desde la base de datos IMGT/HLA, <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>) y en varias revistas se publican actualizaciones frecuentes de la memoria genética del antígeno leucocítico humano.

La importancia biológica de esta diversidad genética de MHC, que origina una extrema variación en la población humana, resulta evidente desde la perspectiva de la estructura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Según se muestra en la figura 309-2, los genes de MHC de la clase I y la clase II codifican las moléculas de MHC que se unen a péptidos pequeños, y junto con este complejo (pMHC; péptido-MHC) forma el ligando para el reconocimiento por los linfocitos T, a través del receptor del linfocito T de antígeno específico. Hay una vinculación directa entre la variación genética y esta interacción estructural: los cambios alélicos en la secuencia genética producen diversificación de las capacidades de fijación de péptido de cada molécula del MHC así como diferencias para la fijación de receptores de células T (*T cell receptors*, TCR) específicos. Por consiguiente, diferentes complejos de pMHC fijan diferentes antígenos y representan objetivos de reconocimiento por diferentes linfocitos T.

Las estructuras del MHC de clase I y MHC de clase II, que se muestran en las figuras 309-2B y 309-2C, están muy relacionadas desde el punto de vista estructural, si bien existen algunas diferencias fundamentales. Aunque ambas fijan péptidos y los presentan a los linfocitos T, los sacos de fijación tienen diferentes formas, lo cual influye en los tipos de respuestas inmunitarias que se presentan (se analizan más adelante en este capítulo). Además, hay sitios de contacto estructural para las moléculas de linfocito T que se conocen como CD8 y CD4, que se expresan en los dominios proximales de la membrana clase I o clase II, respectivamente. Esto garantiza que cuando los antígenos peptídicos son presentados por las moléculas clase I, los linfocitos T que responden son predominantemente de la clase CD8 y, asimismo, que los linfocitos T que responden a los complejos pMHC clase II son sobre todo CD4.

Las moléculas del MHC no clásicas, o clase Ib, denominadas HLA-E, -F y -G son mucho menos polimórficas que el MHC la y parecen tener funciones distintas. La molécula del HLA-E, que posee un repertorio de péptidos limitado a péptidos indicadores derivados de moléculas clásicas del tipo I del MHC, es el principal objetivo de autorreconocimiento para los receptores inhibidores de las células citolíticas (*natural killer*, NK) NKG2A o NKG2C emparejados con CD94 (véase más adelante en este capítulo y el cap. 308); se conocen

cuatro alelos del antígeno leucocítico E. El HLA-G se expresa de manera selectiva en los trofoblastos extravellosos, la población de células fetales que está en contacto directo con los tejidos maternos. Se une a una amplia variedad de péptidos, se expresa en seis formas con empalmes alternativos y proporciona señales inhibidoras a las células NK y a las células T, probablemente para mantener la tolerancia maternofetal. La función del HLA-F sigue siendo en gran parte desconocida.

Se han identificado otros genes similares a los de la clase I, algunos vinculados a HLA y otros codificados en otros cromosomas, que tienen una homología lejana con las moléculas de las clases Ia y Ib, pero que comparten la misma estructura tridimensional de la clase I. Los que se ubican en el cromosoma 6p21 son MIC-A y MIC-B, que se codifican en forma centromérica a HLA-B y HLA-HFE, ubicado entre 3 y 4 cM (centiMorgan) teloméricos de HLA-F. MIC-A y MIC-B no enlanzan péptidos pero se expresan en el intestino y otros epitelios de manera inducible por el estrés y sirven como señales de activación para ciertas células T y, células citolíticas, células T CD8 y macrófagos activados, actuando a través de los receptores activadores de NKG2D. Se conocen 61 alelos de MIC-A y 25 de MIC-B y además existe una mayor diversificación por las secuencias repetidas variables de alanina en dominio transmembrana. El HLA-HFE codifica el gen defectuoso en la hemocromatosis hereditaria (cap. 351). Entre los genes similares a la clase I que no son HLA, el término CD1 se refiere a una familia de moléculas que poseen glucolípidos u otros ligandos no peptídicos para determinadas células T, incluidas las que tienen actividad citolítica; FcRn se enlaza con la IgG dentro de los lisosomas y la protege del catabolismo (cap. 308); la glucoproteína 1 Zn-oc<sub>2</sub> se enlaza con un ligando no peptídico y aumenta el catabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo. Al igual que las cadenas pesadas HLA-A, -B, -C, -E, -F y -G, cada una de las cuales forma un heterodímero con la microglobulina (3, (fig. 309-2), las moléculas similares a la clase I, HLA-HFE, FcRn y CD1 también se enlanzan con la microglobulina p<sub>1</sub>, P<sup>\*\*\*</sup> MIC-A, MIC-B y la glucoproteína 1 Zn-ct, no lo hacen.

En la figura 309-1 también se muestra la *región HLA de clase II*. Múltiples genes de clase II se disponen en el interior del segmento de 1 Mb centromérico de la región HLA, formando haplotipos distintos. Un *haplotipo* es un conjunto de alelos de loci polimorfos situados a lo largo de un segmento cromosómico. Múltiples genes de clase II se presentan en un único haplotipo, agrupados en tres subregiones principales: HLA-DR, -DQ y -DP. Cada una de estas subregiones contiene por lo menos un locus alfa (A) y un locus beta (B) funcionales. En conjunto, codifican proteínas que forman las cadenas polipeptídicas alfa y beta de una molécula del HLA de clase II madura. De este modo, los genes DRA y DRB codifican una molécula del HLA-DR; los productos de los genes DQA1 y DQB1 forman una molécula del HLA-DQ, y los genes DPA1 y DPB1 codifican una molécula del HLA-DR. Existe varios genes DRB (DRB1, DRB2 y DRB3, etc.), de modo que dos moléculas DR expresadas se codifican en la mayor parte de los haplotipos mediante la combinación del producto de cadena alfa del gen DRA con cadenas beta separadas. Se han identificado

más de 438 alelos en el locus HLA-DRB1 y la mayor parte de las variantes ocurre dentro de segmentos limitados que codifican residuos que interactúan con los antígenos. El análisis detallado de las secuencias y la distribución de la población de estos alelos sugiere que esta diversidad es seleccionada por las presiones ambientales vinculadas con la diversidad de microorganismos patógenos.

Al principio, la región de clase II recibió el nombre de *región-D*. Los productos génicos de los alelos se detectaron por primera vez gracias a su capacidad para estimular la proliferación de linfocitos mediante la *reacción linfocítica mixta*, y se denominaron Dw1, Dw2, etcétera. Más tarde se utilizó la serología para identificar los productos génicos en células B de sangre periférica y los antígenos recibieron el nombre *DR* (*D-related*). Una vez que se identificaron otros loci de clase II se cambió la nomenclatura a DQ y DP. En la región DQ, tanto DQA1 como DQB1 son polimórficos, con 34 alelos DQA1 y más de 71 alelos DQB1. La nomenclatura actual es análoga a la que se describe antes para la clase I, utilizando el convencionalismo "locus \* alelo". Por tanto, los subtipos de la especificidad definida DR4, codificada por el locus DRB1, se denominan DRB 1\*0401, -0402, etc. Además del polimorfismo alélico, los productos de diferentes alelos DQA1 pueden, con ciertas limitaciones, emparejarse con productos de distintos alelos DQB1 mediante emparejamientos en *cis* y *trans* para dar origen a una complejidad de combinaciones y ampliar el número de moléculas de clase II expresadas. Debido a la extraordinaria diversidad alélica en la población general, la mayoría de los individuos son heterocigotos en todos los loci de clases I y II. De este modo, casi todos los individuos expresan seis moléculas de clase I clásicas (dos de cada HLA-A, -B y -C) y alrededor de ocho moléculas de clase II, dos DP, dos DR (más en el caso de haplotipos con otros genes DRB funcionales) y hasta cuatro DQ (dos *cis* y dos *trans*).

## OTROS GENES DEL MHC

Además de los genes para las clases I y II en sí, hay múltiples genes interpuestos entre los loci de HLA que tienen funciones inmunitarias interesantes e importantes. Nuestro concepto actual de la función de los genes del MHC en la actualidad comprenden muchos de estos genes adicionales, algunos de los cuales también son muy polimórficos. De hecho, la comparación directa de las secuencias completas del DNA para dos de las regiones enteras del MHC de 4 Mb de diferentes haplotipos demuestran >18 000 variaciones, las cuales codifican un potencial extremadamente elevado para la diversidad biológica. Ejemplos específicos incluyen los genes TAP y LMP, que se describen con detalle más adelante en este capítulo, los cuales codifican moléculas que participan en pasos intermedios en la vía biosintética del HLA de la clase I. Otro grupo de genes del HLA, DMA y DMB, realiza una función similar en la vía de la clase II. Estos genes codifican una molécula intracelular que facilita la formación adecuada de complejos entre moléculas del HLA de clase II y antígenos (véase más adelante en este capítulo). Recibe el nombre de *región HLA de clase III* un conjunto de genes situados entre los complejos de clase I y de clase II, entre los que se encuentran genes que codifican dos citocinas estrechamente relacionadas, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor, TNF*) alfa y la linfoxina (TNF-f<sub>i</sub>); los componentes del complemento C2, C4 y Bf; la proteína del choque térmico (*heat shock protein, HSP*) 70, y la enzima 21-hidroxilasa.

Los genes del HLA-A, -B y -C de la clase I se expresan en todas las células nucleadas, aunque por lo general en mayor grado en los leucocitos que en los que no son leucocitos. Al contrario, los genes de la clase II tienen una distribución más limitada: los genes HLA-DR y HLA-DP se expresan en la mayor parte de las células de tipo mieloide, mientras que las tres familias de la clase II (HLA-DR, -DQ y -DP) son inducibles por medio de ciertos estímulos que ofrecen las citocinas inflamatorias como interferón gamma. Dentro del linaje linfoides, la expresión de estos genes de la clase II es de tipo constitutivo en las células B e inducible en las células T del ser humano. La mayor parte de las células endoteliales y epiteliales en el organismo, incluidos endotelio vascular y epitelio intestinal, también son inducibles para la expresión de los genes de clase II. Por tanto, si bien estos tejidos somáticos por lo regular expresan únicamente genes de la clase I, durante la inflamación los estímulos de las citocinas provocan la expresión de genes de la clase II, convirtiéndose en participantes activos de las respuestas inmunitarias. La expresión de los genes de la clase II es regulada en gran parte a nivel de la transcripción por un grupo de elementos promotores que interactúan con una proteína denominada CUTA. El método principal por el que se regula la expresión específica de los genes del HLA es la inducción de CUTA dominada por las citocinas. Otros genes que participan en la respuesta inmunitaria, como TAP y LMP, también son sensibles a ciertas señales como el interferón gamma. La secuencia completa de la región HLA se puede consultar en la red (p.

ej., <http://www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/MHC>). Se han descubierto muchos genes nuevos, cuyas funciones aún se deben definir, así como múltiples regiones microsatelitales y otros elementos genéticos. La densidad genética de la región de la clase II es muy alta, con una proteína codificada cada 30 kb, y la de las regiones de las clases I y III es incluso mayor, con una proteína codificada cada 15 kilobases.

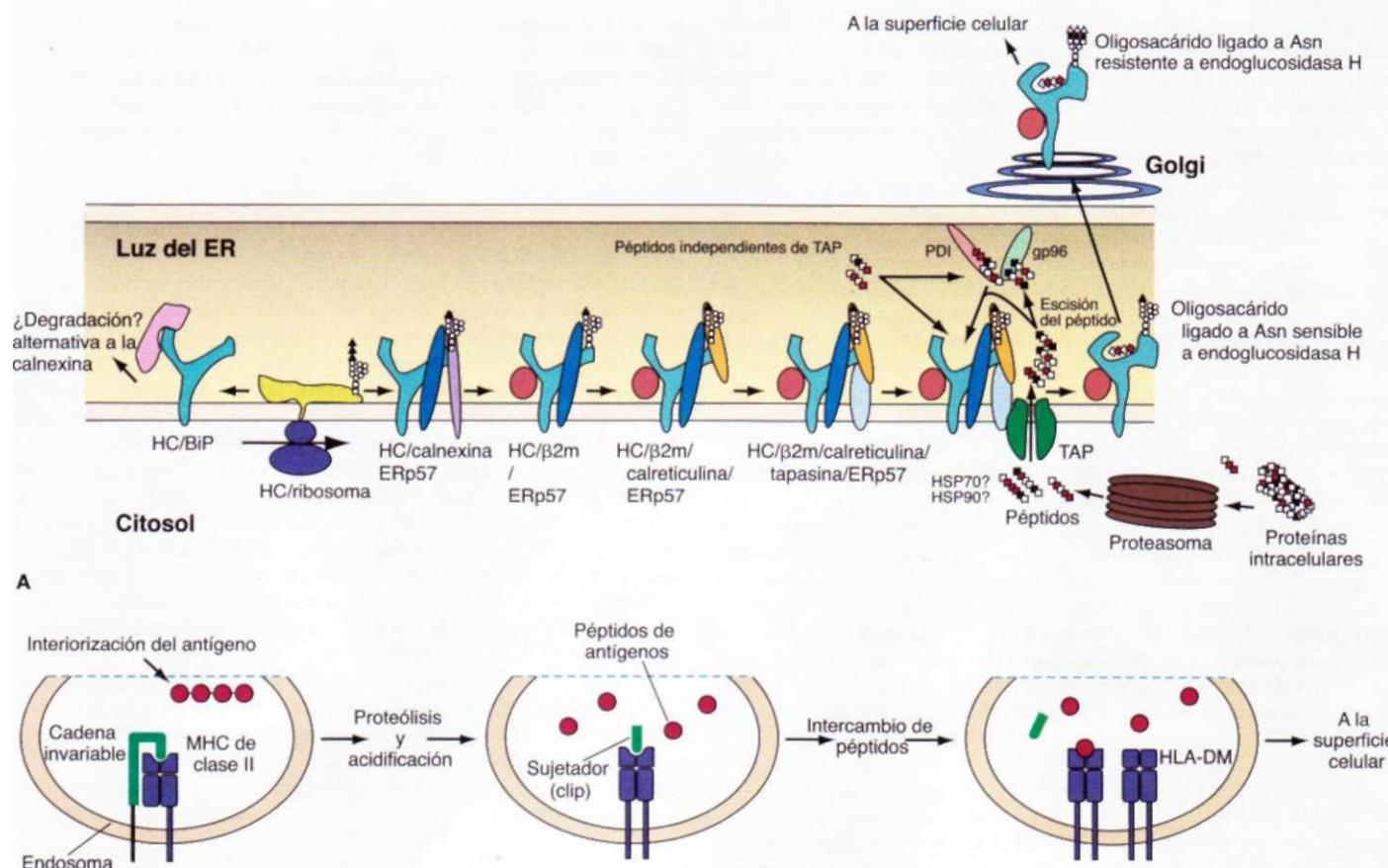
## DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO

Además del amplio polimorfismo de los loci de las clases I y II, otro rasgo característico del complejo HLA es el *desequilibrio de ligamiento*, el cual se describe formalmente como desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg para alelos de loci ligados. Esto se manifiesta por tasas de recombinación muy bajas entre ciertos loci del HLA. Por ejemplo, la recombinación entre los loci DR y DQ casi nunca se observa en estudios familiares, y en todas las poblaciones se encuentran haplotipos característicos con disposiciones concretas de alelos DR y DQ. De modo similar, los componentes del complemento C2, C4 y Bf se heredan juntos en forma casi invariable, y los alelos de estos loci se encuentran en haplotipos característicos. En cambio, hay puntos en los que es más frecuente la recombinación entre DQ y DP, que están separados por una distancia genética de 1 a 2 cM, a pesar de su gran proximidad física. Con frecuencia se observan algunos haplotipos extendidos que comprenden el intervalo desde DQ a la región de clase I, siendo el más notable el haplotipo DR3-B8-A1, que se encuentra, totalmente o en parte, en 10 a 30% de la población de raza blanca del norte de Europa. Se ha formulado la hipótesis de que las presiones selectivas pueden mantener ciertos haplotipos, pero esto aún no se ha demostrado. Tal y como se describe más adelante al tratar las enfermedades inmunitarias y el HLA, una consecuencia del desequilibrio de ligamiento ha sido la dificultad que genera para asignar asociaciones de enfermedad y HLA a un alelo único en un locus único.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL MHC

Las moléculas de clases I y II presentan una estructura característica que contiene dominios funcionales especializados y es causa de las peculiares propiedades genéticas e inmunitarias del complejo HLA. La principal función conocida de las moléculas del HLA de clases I y II consiste en unirse a péptidos antigenicos con el fin de presentar el antígeno a una célula T apropiada. La capacidad que tiene un péptido concreto para unirse a una molécula del HLA particular de manera satisfactoria tiene relación directa con el ajuste entre los residuos de aminoácidos del péptido y los residuos de aminoácidos de la molécula del HLA. El péptido unido forma una estructura terciaria denominada *complejo MHC-péptido*, que se comunica con los linfocitos T mediante la unión a la molécula del receptor de células T (TCR). El primer lugar en que se produce la interacción TCR-MHC-péptido en la vida de una célula T es el timo, en el cual se presentan los péptidos propios a timocitos en desarrollo mediante moléculas del MHC expresadas en el epitelio tímico y en las células presentadoras de antígenos de origen hematopoyético, que ante todo son las que determinan la selección positiva y negativa, respectivamente (cap. 308). Por consiguiente, la población de complejos de MHC del linfocito T que se expresan en el timo constituye el repertorio de TCR. Los linfocitos T maduros encuentran moléculas del MHC en la periferia tanto en el mantenimiento de la tolerancia (cap. 312) como en el inicio de las respuestas inmunitarias. La interacción MHC-péptido-TCR es el fenómeno central en el inicio de la mayor parte de las respuestas inmunitarias de antígeno específico, ya que es el determinante estructural de la especificidad. En el caso de los péptidos con potencial inmunógeno, la capacidad de un péptido dado para ser generado y unido por una molécula del HLA es un determinante primario para que se origine o no una respuesta inmunitaria frente a tal péptido; el repertorio de péptidos que las moléculas del HLA de un individuo concreto pueden unir ejerce una influencia fundamental sobre la especificidad de la respuesta inmunitaria de ese individuo.

Cuando una molécula del TCR se une a un complejo HLA-péptido crea contactos intermoleculares con el péptido antigenico y con la propia molécula del HLA. El resultado final de este proceso de reconocimiento depende de la densidad y de la duración de la interacción, lo que representa la necesidad de especificidad doble para la activación de la célula T. Así, el TCR debe ser específico para el péptido antigenico y para la molécula del HLA. La naturaleza polimorfa de las moléculas que se presentan y la influencia que ésta ejerce en el repertorio peptídico de cada molécula, da lugar al fenómeno de *restricción por el MHC* de la especificidad de la célula T para un péptido dado. La unión de las



**FIGURA 309-3. Biosíntesis de moléculas de clase I (A) y clase II (B).** A. La cadena pesada (*heavy chain*, HC) naciente se vincula con la microglobulina p. (B2m) y al péptido mediante interacciones con un conjunto de chaperonas. Los TAP transportan los péptidos generados por el proteasoma al retículo endoplásmico (ER). Los péptidos sufren una escisión N-terminal en el ER y se relacionan con chaperonas, como gp96 y PDI. Una vez que el péptido se une a HC-B2m, el complejo trimérico HC-B2m-péptido abandona el ER y es transportado por la vía secretora a la superficie celular. En el aparato de Golgi, el oligosacárido unido al N madura, con adición

de residuos de ácido siálico. En esta figura las moléculas no están representadas necesariamente a escala. B. Vía del ensamblaje de la molécula del HLA de clase II y procesamiento antigenólico. Tras el transporte por el aparato de Golgi y el compartimento pos-Golgi, el complejo clase II-cadena invariable se dirige a un endosoma ácido, donde la cadena invariable se escinde mediante proteólisis en fragmentos y es desplazada por péptidos antigenicos, proceso facilitado por interacciones con la proteína chaperona DMA-DMB. Este complejo molécula de clase II-péptido se transporta a continuación a la superficie celular.

moléculas CD8 y CD4 a la molécula de clase I o de clase II, respectivamente, también contribuye a la interacción entre la célula T y el complejo HLA-péptido, facilitando la activación selectiva de la célula T apropiada.

#### ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE I

(Fig. 309-2B.) Como ya se ha mencionado anteriormente, las moléculas del MHC de clase I deparan la exposición en la superficie celular de péptidos derivados de proteínas intracelulares; también aportan la señal para el auto-reconocimiento por las células NK. Las moléculas de clase I expresadas en la superficie se componen de una cadena pesada glucoproteínica de 44 kD codificada por MHC, una cadena ligera de 12 kD, la microglobulina p., no codificada por MHC, y un péptido antigénico, que de modo característico tiene de ocho a 11 aminoácidos de longitud y deriva de proteínas producidas intracelularmente. La cadena pesada presenta una hendidura de unión de péptidos. En las moléculas HLA-A y -B, esta hendidura mide cerca de 3 nm de largo por 1.2 nm de amplitud máxima (30 x 12 Å), mientras que en las moléculas HLA-C aparentemente es más ancha. Los péptidos antigenicos se enlanzan en forma no covalente y en conformación extendida dentro de esta hendidura y sus extremos terminales tanto N como C anclados en un bolsillo dentro de la fisura (bolsillos A y F), respectivamente y, en muchos casos, con un rizo o curvatura más o menos a un tercio del camino desde la terminal N que eleva a la cadena peptídica principal del piso de la hendidura.

Una propiedad destacable de la unión del péptido por moléculas del MHC es la capacidad para formar complejos muy estables con una amplia serie de secuencias peptídicas. Esto se lleva a cabo mediante una combinación de uniones independientes y dependientes de la secuencia peptídica. Las uniones independientes constan de puentes de hidrógeno e interacciones van der Waals

entre residuos conservados en la hendidura de unión al péptido y átomos con carga o polares a lo largo del esqueleto del péptido. Las uniones dependientes de la secuencia peptídica son dependientes en los seis bolsillos laterales, que están formados por la superficie irregular producida por prominencias de cadenas laterales de aminoácidos que parten del interior de la hendidura de unión. Las cadenas laterales que recubren los bolsillos interaccionan con algunas de las cadenas laterales del péptido. El polimorfismo de la secuencia entre diferentes alelos e isotipos de clase I afecta de manera predominante a los residuos que recubren estos bolsillos, y las interacciones de estos residuos con los residuos peptídicos constituyen la unión dependiente de la secuencia, que confiere una "secuencia" concreta en la gama de péptidos que pueden unirse a cualquier molécula del complejo principal de histocompatibilidad.

#### BIOSÍNTESIS DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE I

(Fig. 309-3A.) La biosíntesis de las moléculas del MHC de clase I clásicas pone de manifiesto su participación en la presentación de péptidos endógenos. La cadena pesada se inserta cotranslacionalmente en la membrana del retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum*, ER), donde se glucosila y se asocia de manera secuencial a las proteínas de la chaperona calnexina y ERp57. Posteriormente forma un complejo con la microglobulina p. y este complejo se acompaña de calreticulina de la chaperona y la tapasina de la molécula codificada por el MHC, que enlaza al complejo de la clase I con TAP, el transportador codificado por el MHC vinculado con el preparado del antígeno. Mientras tanto, los péptidos que han sido generados dentro del citosol a partir de las proteínas intracelulares por el complejo multicatalítico de proteasoma y formado por subunidades múltiples, son transportados de manera activa hacia el ER por medio de TAP, donde son podados por una peptidasa

denominada *ERAAP* (*ER aminopeptidasa relacionada con la preparación del antígeno [ER aminopeptidase associated with antigen processing]*). En este punto, los péptidos que poseen una secuencia similar se enlazan a moléculas específicas de la clase I para formar complejos completos y doblados de microglobulina P<sub>2</sub> de cadena pesada-trímero peptídico. Éstos son transportados rápidamente desde el ER, a través del aparato de Golgi *cis* y *trans*, donde el oligosacárido ligado a N es procesado aún más y de ahí se desplaza hasta la superficie celular.

La mayor parte de los péptidos que transportan TAP son producidos por el citosol mediante el ajuste proteolítico de las proteínas intracelulares por el complejo de subunidades múltiples, el complejo multicatalítico (proteasoma) e inhibidores de éste que reducen de manera espectacular la expresión de los péptidos antigenicos presentados por la clase I. Al parecer, la oxidoreductasa dependiente de tiol Erp57, que gobierna la redposición de los puentes disulfuro, también contribuye en grado importante a plegar el complejo clase I-peptido para formar una molécula estable de componentes múltiples. Las subunidades LMP2 y LMP7 del proteasoma codificadas por MHC quizás modifican el espectro de péptidos producidos, pero no son indispensables para la función del proteasoma.

### FUNCIÓN DE LA CLASE I

**Presentación del antígeno peptídico.** En ciertas células, las moléculas de la clase I ocurren en cada 100 000 a 200 000 copias, y enlazan desde varios cientos hasta varios millares de especies diferentes de péptidos. La generalidad de éstos son péptidos propios, para los que el sistema inmunitario del hospedador es tolerante gracias a uno o más de los mecanismos que mantienen la tolerancia, por ejemplo, delección clonal en el timo, anergia clonal o rechazo clonal en la periferia (caps. 308 y 312). Sin embargo, las moléculas de clase I portan péptidos extraños expresados en un contexto inmunitario permisivo que activan células T CD8, las cuales, si son vírgenes, se diferenciarán después en linfocitos T citolíticos (*cytolytic T lymphocytes*, CTL). Estas células T y su progenie, mediante los receptores de células T ap, pueden tener capacidad citotóxica mediada por Fas/CD95 o perforina y capacidad secretora de citocinas (cap. 308) en un encuentro posterior con la combinación molecular de clase I-peptido que originalmente las activó, y también con otras combinaciones de moléculas de clase I más péptido que presentan un estímulo inmunoenquímico similar al TCR. Como se señaló antes, este fenómeno mediante el cual las células T reconocen antígenos extraños en el contexto de alelos del MHC específicos se denomina *restricción por el MHC* y la molécula del MHC específica recibe el nombre de *elemento de restricción*. La fuente más habitual de péptidos extraños presentados por moléculas de clase I la constituyen las infecciones víricas, en las que los péptidos procedentes de las proteínas del virus entran en la vía de la clase I. La generación de una respuesta de CTL poderosa que destruya las células infectadas por el virus representa una defensa específica de antígeno importante frente a muchas infecciones víricas (cap. 308). En ciertas infecciones producidas por virus, por ejemplo la hepatitis B, se piensa que la apoptosis de la célula diana inducida por CTL es un mecanismo de lesión hística más importante que cualquier efecto citopático directo del propio virus. La importancia de la vía de clase I en la defensa frente a las infecciones por virus se ve acentuada por la identificación de diversos productos víricos que interfieren en la vía biosintética normal de clase I y, de ese modo, bloquean la expresión inmunogenética de los antígenos del virus.

Otros ejemplos de péptidos generados intracelularmente que pueden ser presentados por las moléculas de clase I de una manera inmunogénica son los péptidos derivados de agentes infecciosos intracelulares no víricos (p. ej., *Listeria*, *Plasmodium*), antígenos tumorales, antígenos secundarios de histocompatibilidad y, tal vez, ciertos autoantígenos. También existen situaciones en las que se piensa que las moléculas de clase I expresadas en la superficie celular adquieren y presentan péptidos exógenos.

**Receptores de clase HLA I y reconocimiento de la célula NK.** (Cap. 308.) Las células NK, que desempeñan una función importante en las respuestas inmunitarias innatas, se activan en cuanto a su citotoxicidad y secreción de citocinas mediante el contacto con células que no expresan el MHC de clase I, y esta activación resulta inhibida por las células que expresan el MHC de clase I. En los seres humanos, el reconocimiento de las moléculas de clase I por las células NK lo llevan a cabo tres clases de familias de receptores, la familia del receptor inhibidor de células citolíticas (*killer cell-inhibitory cell receptor*, KIR), la familia del receptor semejante a Ig leucocítico (*leukocyte Ig-like receptor*, LIR) y la familia CD94/NKG2. La familia KIR, llamada también CD158, se codifica en el cromosoma 19q13.4. La nomenclatura del gen de KIR se basa

en el número de dominio (2D o 3D) y la presencia de dominios citoplasmicos largos (L) o cortos (short, S). Las moléculas KIR2DL y SI reconocen principalmente alelos de HLA-C, que poseen una lisina en la posición 80 (HLA-Cw2, -4, -5 y -6), en tanto que en las familias KIR2DL2/S2 y KIR2DL3/S3 reconocen principalmente alelos de HLA-C con asparagina en esta posición (HLA-Cw1, -3, -7 y -8). Las moléculas KIR3D L1 y SI reconocen de manera predominante alelos HLA-B que corresponden a la clase HLA-Bw4 determinada por los residuos 77 a 83 en el dominio ex. de la cadena pesada, en tanto que la molécula KIR3DL2 es un receptor inhibidor para HLA-A\*03. Se sabe que uno de los productos de KIR, KIR2DL4, es un receptor activador para HLA-G. El haplotipo KIR más frecuente en caucásicos contiene un gen para KIR y seis genes KIR inhibidores, aunque hay una gran diversidad en la población y se han identificado más de 100 diferentes combinaciones. Al parecer, la mayoría de los individuos tienen un KIR inhibidor para una molécula de HLA propia de la clase I, lo cual proporciona una base estructural para la especificidad del objetivo de la célula citolítica, que ayuda a evitar que las células NK ataquen a las células normales.

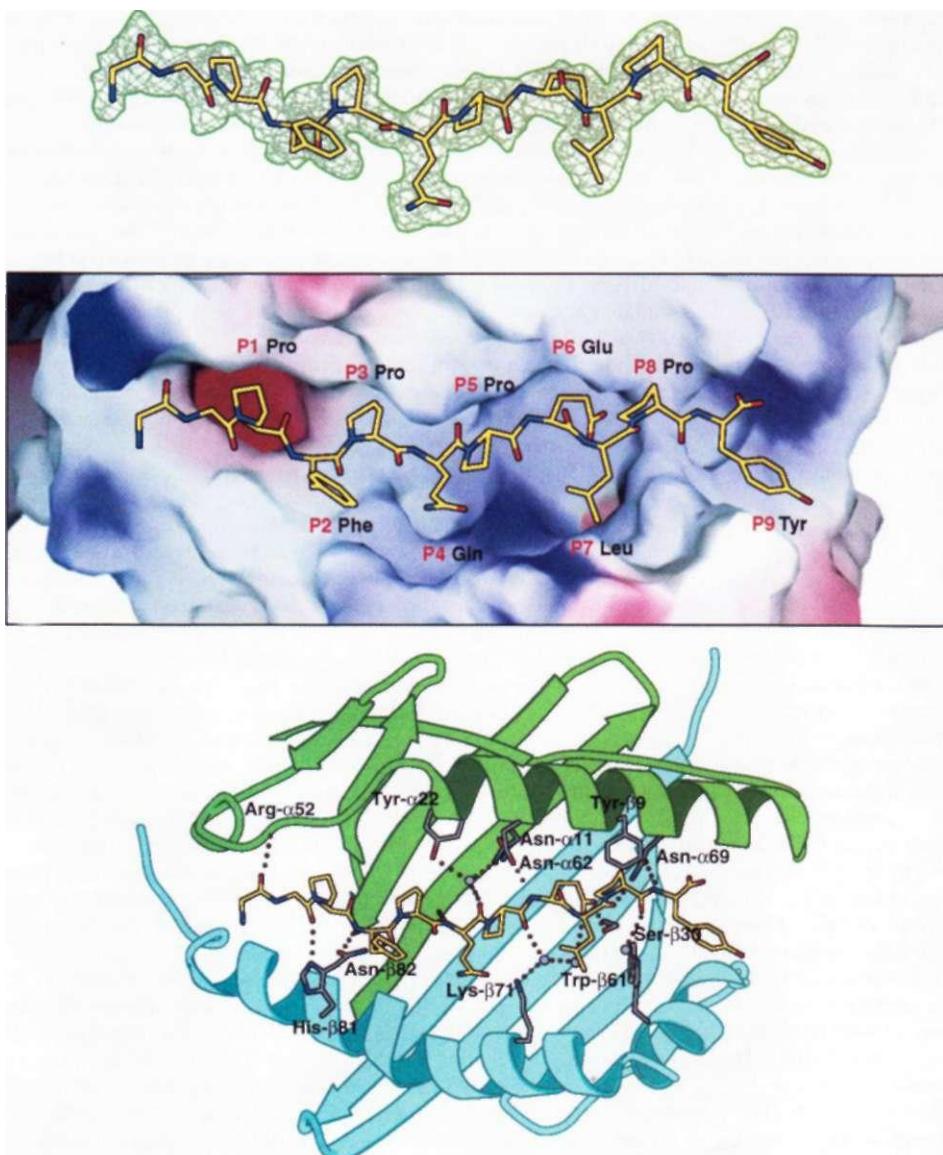
La familia de genes LIR (CD85, llamada también ILT) es codificada centromérica al locus KIR en 19q13.4 y codifica una gran variedad de receptores inhibidores semejantes a la inmunoglobulina que se expresan en varios linajes de linfocitos y otros linajes hematopoyéticos. La interacción de LIR-1 (ILT2) con las células citolíticas o células T inhibe la activación y la citotoxicidad, gobernada por varias moléculas distintas de la clase I del HLA, incluido HLA-G. Al parecer, HLA-F también interactúa con las moléculas LIR, aunque todavía no se conoce el contexto funcional de este fenómeno.

La tercera familia de receptores citolíticos para HLA es codificada en el complejo citolítico del cromosoma 12p12.3-13.1 y consta de CD94 y cinco genes NKG2, A/B, C, E/H, D y E. Estas moléculas son lectinas de tipo C (enlazadoras de calcio) y la mayor parte funciona como heterodímeros con puentes disulfuro entre CD94 y una de las glucoproteínas NKG2. El ligando principal de los receptores CD94/NKG2A es la molécula HLA-E, que forma un complejo con un péptido derivado de la secuencia de señales de las moléculas clásicas del HLA de clase I y HLA-G. Por tanto, de manera análoga a como los receptores KIR reconocen al HLA-C, el receptor NKG2 vigila la autoexpresión de la clase I, si bien indirectamente a través del reconocimiento de los péptidos en el contexto de HLA-E. Al parecer, NKG2C, -E y -H poseen una especificidad similar, pero actúan como receptores activadores. El NKG2D se expresa como homodímero y funciona como receptor activador expresado en las células NK, células T y8 TCR y células T CD8 activadas. Al formar un complejo con un adaptador llamado DAP10, NKG2D reconoce a las moléculas MIC-A y MIC-B y activa su respuesta citolítica. El NKG2D también se enlaza con una clase de moléculas denominada ULBP, similar desde el punto de vista estructural a las moléculas de la clase I, pero no codificada en el MHC. La función de las células NK en las respuestas inmunitarias se describe en el capítulo 308.

### ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE II

(Fig. 309-2C.) Un ejemplo de molécula de clase II con una estructura funcional especializada similar a la de las moléculas de clase I puede verse en la figura 309-2C; la hendidura de unión al antígeno presenta por arriba un andamio de apoyo que extiende la hendidura hacia el ambiente celular externo. Sin embargo, a diferencia de la estructura molecular del HLA de clase I, la microglobulina P<sub>2</sub> no se vincula con las moléculas de clase II. En su lugar, la molécula de clase II es un heterodímero compuesto de una cadena alfa de 29 kD y una cadena beta de 34 kD. Los dominios amino terminal de cada cadena forman los elementos de unión al antígeno, que al igual que en la molécula de clase I "acunan" al péptido unido en una hendidura unida mediante bucles de hélice alfa extendidos, uno codificado por el gen A (cadena alfa) y otro por el gen B (cadena beta). Al igual que la hendidura de clase I, la hendidura de clase II de unión al antígeno está interrumpida por bolsillos que contactan con las cadenas laterales de los residuos aminoácidos del péptido unido; a diferencia de la de clase I, esta hendidura se encuentra abierta por los dos extremos. Por consiguiente, la longitud de los péptidos unidos por moléculas de clase II varía mucho, ya que las dos terminaciones N y C de los péptidos pueden extenderse a través de los extremos de sus hendiduras. Alrededor de 11 aminoácidos del interior del péptido unido forman contactos íntimos con la propia molécula de clase II, con un esqueleto de enlaces de hidrógeno e interacciones de cadenas laterales específicas que, respectivamente, se combinan para aportar estabilidad y especificidad a la unión (fig. 309-4).

Los polimorfismos genéticos que distinguen los diferentes genes de clase II se corresponden con cambios en la composición de aminoácidos de la molécula de clase II, y estas partes variables se agrupan predominantemente alre-



**FIGURA 309-4. Interacciones intermoleculares específicas determinan la unión a péptido para las moléculas de MHC de clase II.** Una secuencia de péptido breve derivada de la alfa-gliadina (**A**) es acomodada dentro del surco de fijación de MHC de clase II por interacciones específicas entre las cadenas laterales del péptido (los residuos P1 a P9 ilustrados en **B**) y sacos correspondientes en la estructura del MHC de clase II. Los últimos están determinados por los polimorfismos genéticos del gen del MHC, en este caso codificando la síntesis de una molécula de HLA-DQ2. **C.** Esta ilustración muestra el enlace de hidrógeno extenso y la red de puentes de sal que construyen de manera tensa el complejo pMHC y presenta el complejo de antígeno y el elemento de restricción para el reconocimiento por el linfocito TCD4. (De CKim et al.)

dedor de las estructuras de bolsillo situadas en la hendidura de unión al antígeno. Al igual que en la clase I, se trata de una característica de importancia crucial de la molécula de clase II, que explica cómo individuos genéticamente diferentes tienen moléculas HLA con funcionamiento distinto.

#### BIOSINTESIS Y FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE II

(Fig. 309-3B.) El ensamblaje intracelular de las moléculas de clase II se produce dentro de una vía con compartimientos y especializada, que es muy distinta de la vía de clase I antes descrita. Como se representa en la figura 309-36, la molécula de clase II se ensambla en el ER vinculada a una molécula chaperona, denominada *cadena invariable*. La cadena invariable desempeña por lo menos dos funciones. En primer lugar, se une a la molécula de clase II y bloquea la hendidura de unión al péptido, evitando así que se unan péptidos antigenicos. Esta participación de la cadena invariable parece ser la causa de una de las diferencias más importantes entre la vía del MHC de las clases I y II, ya que puede explicar la razón de que las moléculas de clase I presenten péptidos endógenos de proteínas recién sintetizadas en el ER, pero las moléculas de clase II no suelen hacerlo. En segundo lugar, la cadena invariable contiene señales de localización molecular que dirigen el tráfico de la

molécula de clase II a los compartimentos pos-Golgi, llamados *endosomas*, que evolucionan a compartimentos ácidos especializados donde las proteasas escinden la cadena invariable y los péptidos antigenicos pueden ahora ocupar la hendidura de clase II. Al parecer, la especificidad y distribución de estas proteasas en los tejidos es un método importante por medio del cual el sistema inmunitario regula el acceso a la hendidura de unión de péptidos y las células T se exponen a los diversos autoantígenos. Quizás las diferencias de la expresión de proteasa en el timo y la periferia determinan, por lo menos en parte, la razón por la que la secuencia específica de péptidos abarca el repertorio periférico para el reconocimiento de las células T. Es en esta fase de la vía intracelular, después de separar la cadena invariable, donde la molécula DM codificada por el MHC facilita en forma catalítica el intercambio de péptidos dentro de la hendidura de la clase II y ayuda a mejorar la especificidad y estabilidad del complejo formado por MHC-peptido.

Una vez que este complejo MHC-peptido se deposita en el exterior de la membrana celular, se convierte en la diana para el reconocimiento de las células T mediante un TCR específico expreso en los linfocitos. Dado que el ambiente del endosoma contiene proteínas en su interior recuperadas del ambiente extracelular, el complejo clase II-peptido a menudo contiene antígenos de unión que originariamente derivaron de proteínas extracelulares. De esta forma, la vía que transporta péptidos de clase II proporciona un mecanismo para la vigilancia inmunitaria del espacio extracelular. Parece ser que esto constituye una característica importante que permite a la molécula de clase II unirse a péptidos extraños de una forma distinta de la vía endógena de presentación mediada por clase I.

#### IMPORTANCIA DEL HLA EN LOS TRASPLANTES

El desarrollo de los modernos trasplantes clínicos a partir del decenio de 1950 supuso un impulso importante para dilucidar el sistema del HLA, en el sentido de que la supervivencia de los aloinjertos es mayor cuando el donante y el receptor tienen HLA idénticos. Si bien muchos acontecimientos moleculares participan en el rechazo del trasplante, las diferencias alogénicas en los loci de clases I y II tienen una participación destacada. Las moléculas de clase I pueden promover las respuestas de células T por mecanismos diferentes. En los casos de aloinjertos en

los que existe discordancia entre uno o más loci de clase I del hospedador y del donante, las células T del hospedador pueden activarse mediante la *alorreactividad directa* clásica, mediante la cual los receptores de antígenos de las células T del hospedador reaccionan con la molécula de clase I extraña expresa en el aloinjerto. En esta situación, la respuesta de cualquier TCR dado puede estar dominada por la molécula del MHC alogénico, el péptido unido a ella, o una combinación de ambos. Otro tipo de respuesta de células T del hospedador dirigida contra el injerto supone la captación y el procesamiento de antígenos del MHC del donante por células presentadoras de antígenos del hospedador y la subsiguiente presentación de los péptidos resultantes por las moléculas del MHC del hospedador. Este mecanismo recibe el nombre de *alorreactividad indirecta*.

En el caso de las moléculas de clase I de los aloinjertos que son compartidas por el hospedador y el donante, aún puede desencadenarse una respuesta de células T, debido a péptidos que son presentados por las moléculas de clase I del injerto pero no del hospedador. La base más común para la existencia de estos péptidos antigenicos endógenos, denominados *antígenos menores de histocompatibilidad*, es una diferencia genética entre el donante y el hospedador en un locus no perteneciente al MHC que codifica el gen estructural para la proteína de la cual deriva el péptido. Estos loci se denominan loci *secundarios*

de *histocompatibilidad* y los individuos no idénticos se diferencian, de manera característica, en muchos de tales loci. Las células T CD4 reaccionan a las variantes análogas de la clase II, de maneras tanto directa como indirecta, y las diferencias aisladas de la clase II bastan para originar el rechazo a los aloinjertos.

### RELACIÓN ENTRE LOS ALELOS DE HLA Y LA PREDISPOSICIÓN A LAS ENFERMEDADES

Desde hace tiempo se ha postulado que los microorganismos infecciosos constituyen la fuerza desencadenante de la diversificación alélica que se observa en el sistema HLA. Un corolario importante de esta hipótesis es que la resistencia a determinados microorganismos patógenos difiere en los individuos con el genotipo HLA. Las observaciones de genes específicos de HLA vinculados con la resistencia al paludismo o al dengue, la persistencia de la hepatitis B y el avance del SIDA en la infección por VIH concuerdan con este modelo. Por ejemplo, la imposibilidad para eliminar una infección vírica persistente por los virus de la hepatitis B o C refleja la incapacidad de moléculas del HLA específicas para presentar con eficacia antígenos víricos a los linfocitos T. Asimismo, se han descrito relaciones alélicas de HLA tanto protectoras como susceptibles para la neoplasia cervicouterina relacionada con el virus del papiloma humano, lo que implica que el MHC influye mediando la depuración vírica en este tipo de cáncer.

Es probable que la diversidad de los microorganismos patógenos constituya también un factor selectivo importante que apoya la heterocigosisidad del HLA. La extraordinaria diversidad alélica del HLA aumenta la probabilidad de que algunas moléculas de HLA reconozcan a los microorganismos patógenos nuevos, ayudando a la inmunidad del hospedador. Sin embargo, otra consecuencia de la diversificación es que algunos alelos se tornan selectivos para reconocer también un conjunto de autoantígenos. De hecho, ciertos alelos del HLA están muy relacionados con determinadas enfermedades, en particular de tipo autoinmunitario (cap. 312). Se han identificado >100 de estas relaciones comparando las frecuencias de los alelos en los pacientes con determinada enfermedad y en poblaciones testigo; algunas de éstas se enumeran en el cuadro 309-1. La fuerza de esta relación genética se refleja en el término *rriesgo relativo*, que constituye un cociente de probabilidad estadística que representa el riesgo de que una persona con un marcador genético específico padezca una enfermedad, en comparación con el riesgo correspondiente en los individuos que carecen de este marcador. La nomenclatura que se muestra en el cuadro 309-1 refleja tanto el serotipo (p. ej., DR3, DR4) como el genotipo del HLA (p. ej., DRB 1\*0301, DRB 1\*0401). Es probable que los alelos de las clases I y II constituyan los alelos verdaderos de predisposición para estas relaciones. Sin embargo, debido al gran desequilibrio de enlace entre los loci DR y DQ, en algunos casos ha sido difícil definir el locus específico o la combinación de loci de la clase II que participan. En algunos casos, el gen de predisposición es uno de los genes ligados al HLA ubicado cerca de la región de la clase I o II, pero no el gen HLA mismo y en otros casos el gen de predisposición es un gen no HLA, como un factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que se encuentra cerca. De hecho, en vista de que el desequilibrio en el enlace de algunos haplotipos se extiende a través de extensos segmentos de la región del MHC, es muy posible que combinaciones de genes contribuyan a las relaciones específicas de haplotipos de HLA con enfermedades. Por ejemplo, en algunos haplotipos relacionados con artritis reumatoide, ambos alelos del HLA-DRB1 y un polimorfismo particular relacionado con el locus del TNF contribuyen al riesgo para la enfermedad. Otras moléculas putativas para los efectos epistáticos similares son el gen IKBL y el locus MICA, potencialmente en combinación con los alelos de riesgo clásico de HLA de clase II.

Como cabe esperar por la función conocida de los productos génicos de las clases I y II, casi todas las enfermedades ligadas a alelos específicos de HLA po-

seen algún componente inmunitario en su patogenia. Se debe señalar que incluso los nexos poderosos del HLA con ciertas enfermedades (aqueles nexos con un riesgo relativo >10) suponen alelos normales, en lugar de defectuosos. La mayoría de las personas con estos genes de predisposición no expresan la enfermedad vinculada; de esta manera, este gen específico del HLA es permisivo para la enfermedad, pero necesita otros factores ambientales (p. ej., la presencia de antígenos específicos) o genéticos para que su penetrancia sea completa. En cada caso estudiado, incluso en las enfermedades con nexos muy potentes de HLA, la concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos es mayor que en los gemelos dicigóticos con un HLA idéntico o que en otros pares de hermanos, lo que indica que los genes no HLA también contribuyen a la predisposición y pueden modificar en grado considerable el riesgo atribuible a éste.

Otro grupo de enfermedades está ligado genéticamente al HLA, no por la función inmunitaria de alelos de HLA, sino porque están producidos por alelos anómalos autosómicos dominantes o recesivos en loci que se localizan en la región HLA o cerca de ella. Ejemplos de estas enfermedades son el déficit de 21-hidroxilasa (cap. 336), la hemocromatosis (cap. 351) y la ataxia espino-cerebelosa (cap. 369).

### ASOCIACIONES ENTRE ENFERMEDAD Y MOLÉCULAS DE CLASE I

Aunque las asociaciones entre la enfermedad humana y los haplotipos o alelos HLA concretos implican principalmente a la región de clase II, también exis-

CUADRO 309-1 PRINCIPALES ASOCIACIONES DE LOS HLA DE CLASES I Y II CON CIERTAS ENFERMEDADES

	Marcador	Genes	Solidez del nexo
<i>Espondiloartropatías</i>			
Espondilitis anquilosante	B27	B*2702, -04, -05	++++
Síndrome de Reiter	B27		++++
Uveítis aguda anterior	B27		+++
Artritis reactiva ( <i>Yersinia, Salmonella, Shigella, Chlamydia</i> )	B27		+++
Espondilitis psoriásica	B27		
<i>Colagenopatías vasculares</i>			
Artritis juvenil, pauciarticular	DR8		
	DR5		++
Artritis reumatoide	DR4	DRB 1*0401,-04, -05	+++
Síndrome de Sjögren	DR3		++
Lupus eritematoso generalizado			
Caucásico	DR3		
Japonés	DR2		
<i>Enfermedades autoinmunitarias del intestino y la piel</i>			
Enteropatía por gluten (enfermedad celiaca)	DQ2	DQAr0501 DQB 1*0201	
Hepatitis activa crónica	DR3		++
Dermatitis herpetiforme	DR3		+++
Psoriasis vulgar	Cw6		++
Pénfigo vulgar	DR4	DRB1*0402	+++
	DQ1	DQB 1*0503	
Variante penfigoide vesiculoso	DQ7	DQB 1*0301	
<i>Enfermedades endocrinas autoinmunitarias</i>			
Diabetes mellitus tipo 1	DR4	DQB 1*0302	
	DQ8	DRB1*0401,-04	
	DR3		++
	DR2	DQB 1*0602	<sup>a</sup>
Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)	B8		+
	DR3		+
Hipertiroidismo (japonés)	B35		+
	DR3		++
<i>Enfermedades neuroológicas autoinmunitarias</i>			
Miastenia grave	DR3		+
	DR2		+
Esclerosis múltiple	DR2	DRB1*1501 DRB5*0101	++
<i>Otras</i>			
Enfermedad de Behcet	B51		++
Hiperplasia suprarrenal congénita	B47	21-OH (Cyp21B)	+++
Narcolepsia	DR2	DQB 1*0602	++++
Síndrome de Goodpasture (anti-GBM)	DR2		++

<sup>a</sup> Fuerte relación negativa, es decir, vinculación genética con protección contra la diabetes.

ten asociaciones importantes entre enfermedad y los alelos de clase I. Entre estas asociaciones se encuentran las de la enfermedad de Behcet (cap. 320) con el HLA-A-B51, la psoriasis vulgar (cap. 53) con el HLA-Cw6 y, de manera más destacada, las espondiloartropatías (cap. 318) con el HLA-B27. Existen 25 alelos del locus HLA-B, llamados HLA-B\*2701 a B\*2725, que codifican la familia de las moléculas B27 de la clase I. Todos los subtipos comparten un bolsillo B común en la hendidura de unión de péptidos, que es un bolsillo profundo y con carga negativa con una gran predilección por enlazarse con la cadena lateral de la arginina. Además, B27 es una de las cadenas pesadas del HLA de clase I, con una carga más negativa, y su predilección global está destinada a péptidos con carga positiva. El HLA-B\*2705 es el subtipo predominante entre los caucásicos y las demás poblaciones que no son orientales y este subtipo está muy relacionado con la espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) (cap. 318), tanto en su variedad idiopática como si se acompaña de enfermedad inflamatoria crónica o psoriasis vulgar. También está vinculado con la artritis reactiva (*reactive arthritis*, ReA) (cap. 318), otras variedades idiopáticas de artritis periférica (espondiloartropatía no diferenciada) y con la uveitis anterior aguda recurrente. B27 se encuentra en 50 a 90% de las personas con estas enfermedades, comparada con una prevalencia de casi 7% de los caucásicos estadounidenses. La prevalencia de B27 en los pacientes con espondilitis anquilosante idiopática es de 90% y en la de los individuos con espondilitis anquilosante complicada con iritis o insuficiencia aórtica esta cifra se acerca a 100%. El riesgo absoluto de espondiloartropatía en individuos B27+ es de 2 a 13% y de más de 20% cuando un familiar en primer grado B27+ sufre la enfermedad. El índice de concordancia de espondilitis anquilosante en gemelos idénticos es muy alto, por lo menos de 65%. Por tanto, se puede concluir que la molécula B27 participa en la patogenia de ciertas enfermedades, con base en la evidencia obtenida a partir de estudios epidemiológicos clínicos y de la presencia de una enfermedad similar a una espondiloartropatía en ratas transgénicas HLA-B27. Tanto la espondilitis anquilosante como la artritis reactiva están vinculadas con los subtipos de B27: B\*2702, -04 y -05, además de que existen informes anecdóticos de su relación con los subtipos B\*2701, -03, -07, -08, -10 y -11.

Probablemente el vínculo entre B27 y estas enfermedades deriva de la especificidad de determinado péptido o familia de péptidos unidos a B27 o de algún otro mecanismo que es independiente de la especificidad de los péptidos de B27. La primera alternativa puede subdividirse en mecanismos que comprenden el reconocimiento de las células T de los complejos péptídicos B27 y aquellas que no lo hacen. Se ha postulado una gran variedad de funciones de B27 en la patogenia de ciertas enfermedades, incluyendo la similitud molecular o antigenica entre B27 y ciertas bacterias y la menor capacidad citolítica de las bacterias intracelulares en las células que expresan a B27. También se ha demostrado que HLA-B27 forma homodímeros de cadena pesada, utilizando el residuo de cisteína en la posición 67 de la cadena alfa de B57. Estos homodímeros se expresan en la superficie de los linfocitos y monocitos de los pacientes con espondilitis anquilosante y los receptores como KIR3DL1, KIR3DL2 e II.T4 pueden enlazarse con ellos. No se sabe si tales interacciones contribuyen a la predisposición o patogenia de estas enfermedades.

#### ASOCIACIONES ENTRE LA CLASE II Y CIERTAS ENFERMEDADES

Como se puede observar en el cuadro 309-1, la mayor parte de las asociaciones entre HLA y las enfermedades guardan relación con los alelos de la clase II. Varios padecimientos tienen asociaciones genéticas con el complejo del antígeno leucocítico humano.

**Enfermedad celíaca.** En el caso de la enfermedad celíaca (cap. 288) es probable que los genes del HLA-DQ sean la base principal de la vinculación con la enfermedad. Los genes del HLA-DQ presentes en los haplotipos DR3 y DR7 que se vinculan con la enfermedad celíaca son el gen DQB1'0201, y en estudios más detallados se ha documentado un dímero aB específico de clase II codificado por los genes DQA 1\*0501 y DQB1'0201; estos genes parecen casar la contribución genética del HLA a la predisposición a la enfermedad celíaca. Dicha vinculación del HLA específico con la enfermedad celíaca puede tener una explicación sencilla: los péptidos derivados de la gliadina del gluten del trigo están unidos a la molécula codificada por DQA 1\*0501 y DQB 1\*0201 y son presentados a las células T. Un péptido derivado de la gliadina que se ha relacionado con esta activación inmunitaria se une mejor al dímero de clase II DQ cuando el péptido contiene una sustitución de la glutamina por ácido glutámico. Se ha propuesto que la transglutaminasa **Disti-**ca, una enzima presente en gran cantidad en las células intestinales de los pacientes celiacos cataliza la conversión de glutamina a ácido glutámico en

la gliadina, creando péptidos capaces de ser unidos por la molécula DQ2 y presentados a las células T.

**Perdigo vulgar.** En el caso del pénfigo vulgar (cap. 55) hay dos genes de HLA asociados a esta enfermedad, DRB 1\*0402 y DQB 1\*0503. Los péptidos derivados de desmogleína 3, un autoantígeno epidérmico, se unen a moléculas de HLA codificadas por DRB 1\*0402 y DQD 1\*0503, y esta combinación de enlace peptídico específico y moléculas de clase II relacionadas con enfermedades basta para estimular los linfocitos T específicos en desmogleína. Una variante clínica del penfigoide huloso, que no implica el reconocimiento de desmogleína, se ha encontrado relacionada con antígeno leucocítico humano DQB 1\*0301.

**Artritis juvenil.** La artritis juvenil oligoarticular (cap. 314) es una enfermedad autoinmunitaria vinculada a genes del locus DRB1 así como a genes del locus DPB1. Los pacientes con DPB1\*0201 y un alelo de predisposición DRB1 (por lo común DRB1\*08 o \*05) presentan un mayor riesgo relativo del esperado por el efecto aditivo de estos genes. En los pacientes jóvenes que padecen enfermedad poliarticular con factor reumatoide positivo, los heterocigotos que portan DRB 1\*0401 y "0404 presentan un riesgo relativo superior a 100, lo que pone de manifiesto un sinergismo aparente en individuos que heredan estos dos genes de predisposición.

**Diabetes mellitus tipo 1.** La diabetes mellitus tipo 1 (autoinmunitaria) (cap. 338) guarda relación con genes MHC en más de un haplotipo. La presencia de los dos haplotipos DR3 y DR4 en un individuo confieren un incremento en el riesgo de 20 tantos para la diabetes tipo 1; la relación individual más sólida es con DQB 1\*0302, y todos los haplotipos que portan un gen para DQB 1\*0302 se relacionan con diabetes tipo 1, en tanto que los haplotipos relacionados que portan un gen para DQB1 diferente no están relacionados con esta enfermedad. Sin embargo, el riesgo relativo aunado a la herencia de este gen puede modificarse, dependiendo de otros genes del HLA presentes en el mismo o en un segundo haplotipo. Por ejemplo, la presencia de un haplotipo DR2 positivo que contiene un gen DQBP0602 conlleva menor riesgo. Este gen, DQB 1\*0602, se considera "protector" frente a la diabetes de tipo 1. Incluso algunos genes DRB1 que pueden existir en el mismo haplotipo que DQB 1\*0302 pueden regular el riesgo, de modo que los individuos con el haplotipo DR4 que contiene DRB1\*0403 están menos predisponentes a la diabetes de tipo 1 que los individuos con otros haplotipos DR4-DQBT0302.

Si bien la presencia de un haplotipo DR3 junto con el haplotipo DR4-DQB 1\*0302 es una combinación de riesgo muy alto para predisposición a la diabetes, el gen específico del haplotipo DR3 que causa este sinergismo aún no se ha identificado. Hay algunas características estructurales típicas de la molécula DQ relacionada con la diabetes codificada por DQB 1\*0302, sobre todo la capacidad para fijar péptidos que tienen aminoácidos de carga negativa cerca de sus terminaciones C. Esto indica que intervienen péptidos antigenicos específicos o interacciones con linfocito T en la respuesta inmunitaria a las proteínas relacionadas con los islotes pancreáticos.

**HLA y artritis reumatoide.** Los genes del HLA que se asocian más estrechamente a la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) (cap. 314) codifican una secuencia de aminoácidos característica de los codones 67 a 74 de la molécula DRB; las moléculas de clase II vinculadas a la RA contienen en esta región la secuencia LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla o LeuLeuGluGlnLysArgAlaAla, en tanto que los genes no asociados a la RA portan una o más diferencias en esta región. Estos residuos forman una porción de la molécula que se sitúa en el medio de la porción hélice alfa de la molécula de clase II codificada por DRB1, denominada *epítopo compartido*.

El máximo riesgo para la susceptibilidad a la artritis reumatoide se observa en individuos que son portadores de un gen DRB 1\*0401 y DRB 1\*0404. Estos alelos relacionados con la artritis reumatoide y positivos para DR4 son más frecuentes en pacientes con enfermedad erosiva más grave. Se han propuesto varios mecanismos que vinculan el epítopo compartido con la reactividad inmunitaria en la artritis reumatoide. Dicha porción de la molécula clase II permite la fijación preferencial de un péptido artrítigeno, favorece la expansión de un tipo de linfocito T autoreactivo, o por sí mismo representa parte del ligando pMHC reconocido por el receptor de células T (TCR) que inicia el reconocimiento del tejido sinovial.

## MECANISMOS MOLECULARES DE LAS ASOCIACIONES ENTRE EL HLA Y LA ENFERMEDAD

Como se comentó anteriormente, las moléculas del HLA participan de manera fundamental en la selección y el establecimiento del repertorio de células T específicas de antígeno, y tienen una función principal en la activación subsiguiente de estas células T durante la inducción de una respuesta inmunitaria. Los polimorfismos genéticos exactos característicos de alelos individuales dictan la especificidad de estas interacciones y, por consiguiente, forman y guían los acontecimientos inmunitarios específicos de antígeno. Así, estas mismas vías determinadas genéticamente están implicadas en la patogenia de la enfermedad, al tiempo que genes del HLA específicos controlan la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

El destino de las células T que se desarrollan en el timo viene determinado por la afinidad de la interacción entre el TCR y las moléculas del HLA que albergan péptidos propios; de esta manera, los tipos de HLA particulares de cada individuo controlan la especificidad precisa del repertorio de células T (cap. 308). La base principal para la predisposición a la enfermedad vinculada al HLA puede recaer en esta vía de maduración timica. La selección positiva de células T potencialmente autorreactivas, basada en la presencia de genes de predisposición HLA específicos, puede establecer el umbral del riesgo de enfermedad en un individuo concreto.

Al iniciar una respuesta inmunitaria posterior, la función principal de la molécula del HLA consiste en unir el péptido y presentarlo a las células T específicas de antígeno. Por consiguiente, el complejo HLA puede considerarse como un determinante genético de codificación de acontecimientos de activación inmunitaria precisos. Los péptidos antigenicos que unen moléculas del HLA concretas son capaces de estimular respuestas inmunitarias de células T; los péptidos que no se unen no son presentados a las células T y no son inmunógenos. Este control genético de la respuesta inmunitaria está mediado por los lugares polimorfos de la hendidura de unión al antígeno del HLA, que interactúan con los péptidos unidos. En las enfermedades autoinmunitarias y en las mediadas por mecanismos inmunitarios, es probable que antígenos hísticos específicos, que son dianas para los linfocitos patógenos, formen complejos con las moléculas del HLA codificadas por alelos de predisposición específicos. En las enfermedades autoinmunitarias con una causa infecciosa es probable que las respuestas inmunitarias a péptidos derivados del patógeno inductor sean unidas y presentadas por moléculas del HLA concretas para activar a linfocitos T que desempeñan una función activadora o colabora-

dora en la patogenia de la enfermedad. La idea de que los acontecimientos precoces al principio de la enfermedad son desencadenados por un complejo péptido-HLA específico ofrece ciertas esperanzas para la intervención terapéutica, dado que es posible diseñar compuestos que interfieran en la formación o función de las interacciones HLA específico-péptido-receptor de células T.

Al considerar los mecanismos de las asociaciones del HLA con la respuesta inmunitaria y con la enfermedad, hay que recordar que al igual que la genética del HLA es compleja, es probable que también los mecanismos sean heterogéneos. La enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios es un proceso de múltiples pasos, en el cual una de las funciones vinculadas al HLA consiste en establecer un repertorio de células T potencialmente reactivas, mientras que otra función vinculada al HLA es proporcionar la especificidad de unión al péptido esencial para el reconocimiento de las células T. En enfermedades con asociaciones genéticas HLA múltiples es posible que estas interacciones se produzcan y tengan efectos sinérgicos para fomentar una vía de enfermedad acelerada.

## LECTURAS ADICIONALES

- COLBERT RA: The immunobiology of HLA-B27: Variations on a theme. *Curr Mol Med* 4:21,2004
- HERTL M et al: T cell control in autoimmune bullous skin disorders. | *Clin Invest* 116:1159, 2006
- JONES EY et al: MHC class II proteins and disease: A structural perspective. *Nat Rev Immunol* 6:271, 2006
- KIM C et al: Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4175, 2004
- MARTIN M, CARRINGTON M: Immunogenetics of viral infections. *Curr Opin Immunol* 17:510, 2005
- NEPOM GT: Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 68:315, 1998
- KWOK WW: Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes* 47:1177, 1998
- SHIINA T et al: An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* 64:631, 2004
- TROWSDALE J: HLA genomics in the third millennium. *Curr Opin Immunol* 17:498, 2005

## 310 Inmunodeficiencias primarias

Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

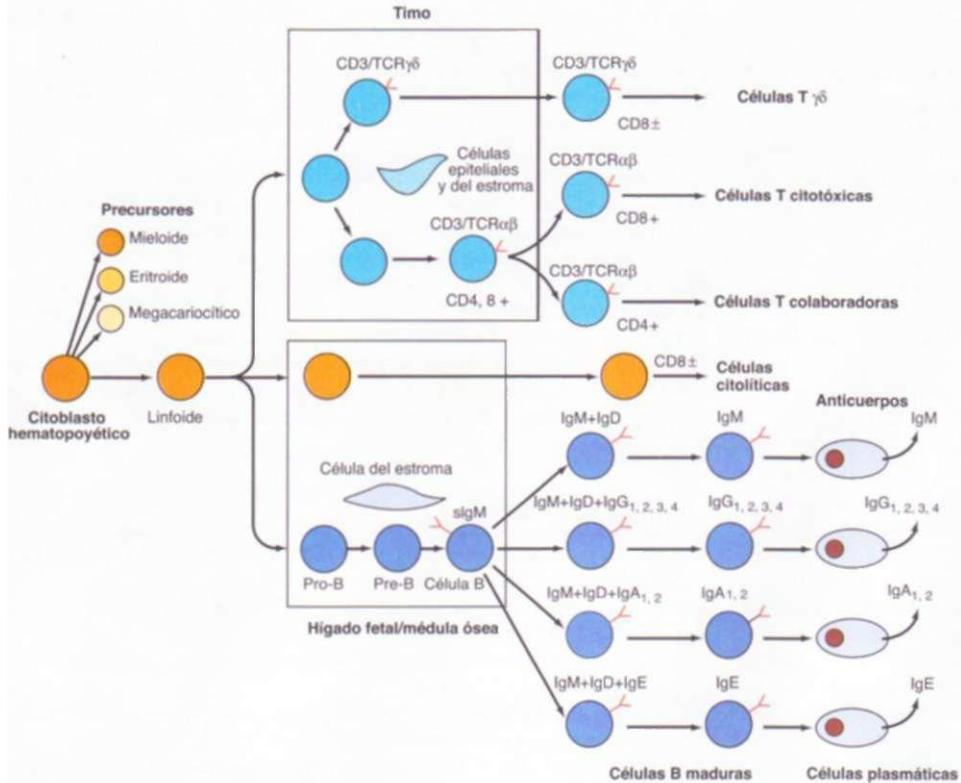
Cada respuesta inmunitaria adaptativa específica es mediada por familias de linfocitos T que son independientes desde el punto de vista evolutivo, pero que interactúan desde el punto de vista funcional. Los linfocitos T median la inmunidad celular, mientras que los linfocitos B y su progenie de células plasmáticas producen anticuerpos para brindar la inmunidad humoral. Las actividades de las células B y T y sus productos en las defensas del hospedador están integradas con las funciones inmunitarias innatas de otras células del sistema reticuloendotelial. Los macrófagos, las células dendríticas y las células de Langerhans de la piel desempeñan misiones importantes en el atrapamiento y la presentación de los antígenos a las células B y T para que se inicie la respuesta inmunitaria. Los macrófagos también se convierten en células efectoras, ante todo cuando son activados por las citocinas producidas por los linfocitos. La actividad depuradora de los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares está dirigida y especificada por los anticuerpos en unión con las citocinas y el sistema del complemento. Las células citolíticas (*natural killer*, NK), una población de linfocitos granulosos con receptores específicos para las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC), pueden eliminar espontáneamente a células tumorales o infectadas por virus, actividad potenciada por las citocinas secretadas por las células inmunitarias e inflamatorias. Los anticuerpos IgG también pueden

dirigir la actividad de las células NK, ya que éstas disponen en su superficie de receptores para aquéllos. En el capítulo 311 se estudia la interacción de los basófilos y las células cebadas de los tejidos con los anticuerpos IgE para la producción de la hipersensibilidad de tipo inmediato. La consideración de estas interrelaciones es una parte importante del análisis de los pacientes en los que se sospecha una inmunodeficiencia.

## DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS T Y B

Resulta útil considerar a las deficiencias funcionales que se producen en las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas como causadas por defectos en varios puntos a lo largo de las vías de diferenciación de las células inmuno-competentes. Los precursores linfoides derivados de las células germinativas hematopoyéticas emigran al timo para iniciar el desarrollo de las células T o permanecer en el hígado fetal o la médula ósea, donde ingresan en las vías evolutivas de las células B y NK (fig. 310-1). Las células T y B inmaduras emigran entonces por la circulación hasta el bazo, los ganglios linfáticos, el intestino y otros órganos linfoides periféricos. En estas ubicaciones pueden encontrarse con antígenos presentados por células dendríticas o con macrófagos y responder con proliferación, diferenciación y mediación de respuestas inmunitarias. En el capítulo 308 se proporciona una visión general de la importancia que desempeñan en la inmunidad celular y humoral.

La diferenciación de los linfocitos T o B puede interrumpirse en su fase primaria o secundaria. Como reflejo de las complejas interacciones celulares implicadas en las respuestas inmunitarias y de la función central desempeñada por los linfocitos T, las inmunodeficiencias que afectan primariamente a estas últimas células suelen asociarse también a una alteración funcional de las células B.



**FIGURA 310-1. Modelo hipotético de la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas a lo largo de las estirpes celulares T, B y NK.** Las células dendríticas presentadoras de antígeno, que no se muestran aquí, derivan de progenitores tanto linfoides como mieloides. La falta de desarrollo de células T o B puede ser consecuencia de un defecto de las células precursoras o de errores metabólicos innatos que afecten a ambos tipos celulares. En raras ocasiones pueden faltar también otras estirpes hematopoyéticas. La ausencia de células T o B indica una función anormal de los tejidos linfoides centrales, incluidos el timo y el complejo hígado fetal-mácula ósea. La deficiencia de células B puede ser secundaria a un fallo de la generación de células pre-B a partir de sus precursores o de una alteración que impide que estas células den lugar a su progenie normal de linfocitos B. De la misma forma, en la estirpe de células T, la diferenciación puede interrumpirse a distintos niveles; en algunos pacientes con inmunodeficiencia se ha observado la detención en el timocito y la imposibilidad de desarrollar la subpoblación colaboradora. A pesar de la presencia de un número normal de células B oT circulantes, pueden encontrarse agammaglobulinemia y deficiencias de algunas funciones de las células T. El fallo de los linfocitos B para diferenciarse hacia células plasmáticas puede deberse a alteraciones celulares intrínsecas o a una anomalía en la regulación que deben efectuar las células!

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Los síndromes de inmunodeficiencia, tanto congénitos como adquiridos de manera espontánea o yatrógena, se caracterizan por una predisposición excesiva a la infección y, a menudo, al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y de neoplasias linforreticulares malignas. Es frecuente que el tipo de infección proporcione el primer indicio sobre la naturaleza del defecto inmunitario.

Los pacientes con *defectos de la inmunidad humoral* sufren infecciones senopulmonares, meningitis y bacteriemias, crónicas o de repetición, causadas ante todo por bacterias piógenas como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Éstos y otros microorganismos piógenos producen también infecciones frecuentes en personas con neutropenia o con deficiencias del tercer componente del complemento (C3). La colaboración tripartita de los anticuerpos, el complemento y los fagocitos en la defensa frente a los microorganismos piógenos hace necesario valorar los tres sistemas en los pacientes con una predisposición inusitada a las infecciones bacterianas.

Los pacientes con deficiencias de anticuerpos en los que la inmunidad celular se mantiene intacta desarrollan una respuesta interesante frente a las infecciones víricas. La evolución clínica de la infección primaria por ciertos virus, como el de la varicela zoster o el de la rubéola, no difiere mayormente de la que pueda presentar una persona normal, salvo que exista una infección bacteriana que complique el cuadro. Sin embargo, es posible que no se desarrolle una inmunidad duradera y, como consecuencia, que puedan producirse brotes múltiples de varicela o de sarampión. Estas observaciones indican que las células T intactas pueden ser suficientes para controlar las infecciones víricas establecidas, pero que los anticuerpos desempeñan un papel importante en

la limitación de la diseminación inicial del virus y proporcionan protección duradera. Cada vez se conocen más excepciones a esta regla. Los pacientes con agammaglobulinemia no pueden eliminar el virus de la hepatitis B de su circulación, así que la evolución de la enfermedad es progresiva y, a menudo, fatal. Algunos pacientes contraen una poliomielitis tras la vacunación con virus vivos. Notablemente, los pacientes con deficiencia de anticuerpo pueden infectarse crónicamente y seguir excretando grandes cantidades de virus por años. La encefalitis crónica, que puede avanzar a lo largo de meses o años, es una amenaza para los niños con agammaglobulinemia congenita. Se han aislado echovirus y adenovirus en el encéfalo, el líquido cefalorraquídeo y otros tejidos de estos pacientes.

La aparición de una infección grave poco habitual, por ejemplo, la meningitis por *H. influenzae* en un niño mayor o un adulto, obliga a descartar una inmunodeficiencia humoral. Las neumonías bacterianas de repetición también constituyen motivo para pensar en esta posibilidad. La otitis media crónica es frecuente en enfermos con hipogammaglobulinemia, lo que tiene importancia debido a su relativa rareza en los adultos normales. La pansinusitis, aunque presente casi siempre en las deficiencias de inmunoglobulinas, es un dato menos útil, ya que tampoco es rara en personas aparentemente normales. Las infecciones bacterianas de la piel o de las vías urinarias constituyen un problema menos frecuente en los pacientes con hipogammaglobulinemia. La infestación por el parásito intestinal *Giardia lamblia* es una causa frecuente de diarrea en pacientes con deficiencias de anticuerpos.

Las alteraciones de la inmunidad celular T predisponen a la diseminación de las infecciones víricas, ante todo por virus latentes como el *herpes simple* (cap. 172), el de la *varicela-zoster* (cap. 173) y el *citomegalovirus* (cap. 175). Además, los pacientes con este tipo de alteración adquieren de manera casi sistemática candidosis mucocutáneas y, a menudo, contraen infeccio-

nnes micóticas diseminadas, por *Pneumocystis carinii* (cap. 200). Las enteritis graves por *Cryptosporidium* pueden extenderse al conducto biliar provocando una colangitis esclerosante.

La deficiencia de células T va acompañada siempre de algunas anomalías de la respuesta de anticuerpos (fig. 310-1), aunque es posible que ello no se refleje en una hipogammaglobulinemia. Esto explica, en parte, por qué los pacientes con defectos primarios de las células T sufren también infecciones bacterianas fulminantes.

La forma más grave de inmunodeficiencia se produce en pacientes en los que faltan tanto la función inmunitaria humoral como la celular. Los enfermos con inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) son susceptibles a una amplia gama de agentes infecciosos, entre ellos algunos microorganismos que por lo común no se consideran patógenos. A menudo se producen infecciones simultáneas por virus, bacterias y hongos. Como estos pacientes no pueden rechazar los linfocitos del donante, las transfusiones de sangre provocan en ellos una enfermedad de injerto contra hospedador letal.

## ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS

Una historia clínica y una exploración física completas suelen indicar si el problema fundamental afecta al sistema anticuerpos-complemento-fagocitos o a la inmunidad celular. Un antecedente de dermatitis de contacto por zumache venenoso indica que la inmunidad celular está intacta. La candidosis mucocutánea persistente sugiere un defecto de la inmunidad celular. La linfopenia y la ausencia de ganglios linfáticos palpables pueden ser datos importantes. Sin embargo, algunos pacientes con inmunodeficiencias graves presentan hiperasplasias linfoides difusas. La mayor parte de las inmunodeficiencias pueden diagnosticarse recurriendo a las pruebas disponibles en los laboratorios

**CUADRO 310-1 ESTUDIO ANALÍTICO DEL ESTADO DE LAS DEFENSAS****Análisis iniciales de detección sistemática<sup>a</sup>**

Fórmula y recuento sanguíneo completos con frotis diferencial  
Niveles séricos de las inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE

**Otros estudios fácilmente accesibles**

Cuantificación de las poblaciones de células mononucleares sanguíneas mediante análisis de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores<sup>a</sup>

Células T: CD3, CD4, CD8, TCRap, **TCR $\gamma\delta$**

Células B: **CD19**, CD20, **CD21**, Ig ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ), moléculas vinculadas a Ig (a, B)

Marcadores de activación: HLA-DR, CD25, CD80 (células B), **CD154** (células T)

Células NK: CD16/CD56

Monocitos: CD15

Valoración funcional de las células T

1. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PPD, *Candida*, histoplasmina, toxoide tetánico)
2. Respuesta proliferativa frente a mitógenos (anticuerpo anti-**CD3**, fitohemaglutinina, concanavalina A) y a células alógenas (respuesta linfocítica mixta)
3. Producción de citocinas

Valoración funcional de las células B

1. Anticuerpos naturales o de adquisición habitual: isoantihemaglutininas, anticuerpos frente a virus frecuentes (gripe, sarampión, rubéola) y a toxinas bacterianas (difteria, tétanos)
2. Respuesta a la vacunación con antígenos proteínicos (toxoide tetánico) y carbohidratos (vacuna neumocócica, *H. influenzae* B)
3. Determinaciones cuantitativas de las subclases de IgG

Complemento

1. Análisis de CH<sub>50</sub> (vías clásica y alternativa)
2. C3, C4 y otros componentes

Función fagocítica

1. Reducción del nitroazul de tetrazolio
2. Análisis de quimiotaxis
3. Actividad bactericida

<sup>a</sup> Junto con la historia y a la exploración física, estos análisis permiten identificar a más de 95% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.

<sup>b</sup> La batería de marcadores anticuerpos monoclonales puede ampliarse o restringirse para centrarse en cuestiones clínicas prácticas.

clínicos locales o regionales. No obstante, una valoración más precisa de las funciones inmunitarias y del tratamiento obliga a recurrir a centros especializados. En el cuadro 310-1 se presenta un resumen de los estudios analíticos más utilizados.

**INMUNIDAD HUMORAL**

Con raras excepciones, la deficiencia de la inmunidad humorala va acompañada de una menor concentración sérica de una o varias clases de inmunoglobulinas. Los valores normales varían con la edad. La IgM alcanza sus concentraciones adultas ( $1.0 \pm 0.4$  g/L) hacia el primer año de edad, la IgG ( $10.0 \pm 3.0$  g/L) a los cinco a seis años y la IgA ( $2.5 \pm 1.0$  g/L), en la pubertad (véase cap. 308). Además, la amplia variabilidad de los valores normales del adulto crea dificultades para definir los límites inferiores de la normalidad. Una aproximación razonable de los valores normales inferiores son 0.4 g/L para la IgM, 5 g/L para la IgG y 0.5 g/L para la IgA. Ante una hipogammaglobulinemia límitrofe, adquiere una importancia especial la capacidad del paciente para producir anticuerpos específicos. Las isoantihemaglutininas son análisis convencionales útiles, en tanto que las determinaciones de los títulos previos y posteriores a la inmunización vinculadas al toxoide tetánico, al toxoide diftérico, al polisacárido capsular de *H. influenzae* y a los serotipos de *S. pneumoniae* proporcionan una valoración completa de la capacidad de respuesta humorala.

El cálculo de los números de linfocitos B y T circulantes es útil para evaluar la patogenia de algunos tipos de deficiencia inmunitaria. Los linfocitos B se identifican por la presencia de inmunoglobulinas unidas a la membrana, de sus unidades de cadenas alfa y beta asociadas y por otras moléculas específicas de la estirpe existentes en su superficie (cuadro 310-1) que pueden identificarse y numerarse con ayuda de anticuerpos monoclonales específicos.

Como la deficiencia de componentes del complemento puede simular clínicamente una deficiencia de anticuerpos, la medición del complemento hemolítico total (CH<sub>50</sub>) debe formar parte del estudio de la defensa del hospedador. La medición exclusiva de C3 no es adecuada como método de detección sistemática, ya que las deficiencias de componentes tanto iniciales como finales del complemento pueden predisponer a la infección bacteriana (cap. 308).

**INMUNIDAD CELULAR**

Los linfocitos T pueden identificarse a través de la expresión del complejo de moléculas de superficie del receptor de células T (T cell receptor, TCR)/CD3 (donde TCR se refiere a los receptores presentes en la superficie de los linfocitos T). La molécula CD4 sirve como marcador de las células T colaboradoras, aunque también los macrófagos las expresan en niveles relativamente bajos. Al contrario, las células T citotóxicas expresan los heterodímeros CD8a/p $\beta$ . Estas moléculas de la superficie celular se encuentran asimismo en algunas células T y $\gamma$  y en las células NK, aunque por lo general como moléculas CD8a/p $\alpha$  homodímericas.

Unos niveles de inmunoglobulinas séricas y una capacidad de respuesta de anticuerpos normales indican que la función de las células T colaboradoras está intacta. La función de los linfocitos T puede medirse directamente mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada, utilizando diversos antígenos frente a los que la mayoría de los adultos y de los niños mayores están sensibilizados. Un antígeno por lo común útil para estas pruebas cutáneas es una dilución 1:5 de toxoide tetánico administrado mediante una inyección intradérmica, ya que casi todas las personas estarán sensibilizadas. El derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD), la histoplasmina, el antígeno de la parotiditis y los extractos de *Candida* o de *Trichophyton* son asimismo productos que pueden utilizarse.

La función de los linfocitos T puede estudiarse *in vitro* por su capacidad para proliferar por reacción a antígenos frente a los que se ha sensibilizado el paciente, frente a linfocitos de un donante no compatible, frente a anticuerpos que establecen reacciones cruzadas con el complejo CD3/TCR o frente a mitógenos de las células T, como la fitohemaglutinina y la concanavalina A. La respuesta suele cuantificarse tres días más tarde, midiendo la incorporación de timidina radiactiva en el DNA recién sintetizado. También es posible medir la producción de citocinas (o interleucinas) por parte de las células T activadas. Asimismo, puede estudiarse la capacidad de dichas células para usar las células diana en el cultivo linfocítico mixto. Por último, existen análisis para detectar los defectos de los receptores de la superficie de las células T y de elementos específicos de las vías de transducción de la señal a los que activan en las respuestas de las células T.

**CLASIFICACIÓN**

Las *inmunodeficiencias primarias* pueden ser congénitas o adquiridas, y en la actualidad se clasifican según el modo de transmisión hereditaria y en función de si el defecto afecta a las células T, a las B, o a ambos tipos (cuadro 310-2). La exposición siguiente se centra en tres conceptos relacionados: 1) que la forma más lógica de contemplar las inmunodeficiencias consiste en considerarlas defectos de la diferenciación celular, 2) que estos defectos pueden afectar al desarrollo primario de las células T o B o a la fase de diferenciación dependiente de los antígenos y 3) que los defectos de la diferenciación de las células B pueden reflejar, en algunos casos, una falta de colaboración T-B.

Las *inmunodeficiencias secundarias* son las que no se deben a anomalías intrínsecas del desarrollo o de la función de las células T o B. La mejor conocida de ellas es el SIDA, que puede seguir a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 182). Otros ejemplos son las inmunodeficiencias vinculadas a la malnutrición, a la enteropatía con pérdida de proteínas o a la linfangiectasia intestinal. También se consideran secundarias las inmunodeficiencias resultantes de estados hipercaóticos, como los que se producen en la distrofia miotónica o la vinculada a las neoplasias malignas linforreticulares y a la derivada de la radioterapia, suero antilinfocítico o fármacos inmunodepresores.

**INCIDENCIA**

En conjunto, las inmunodeficiencias primarias son relativamente frecuentes y la más habitual, la deficiencia aislada de IgA, afecta a alrededor de uno de cada 600 habitantes en Europa y Estados Unidos. Le sigue en frecuencia la inmunodeficiencia variable común, un trastorno caracterizado por panhipogammaglobulinemia. Ambos tipos de inmunodeficiencia se manifiestan clínicamente en los adultos jóvenes.

Las formas más graves de inmunodeficiencia primaria son relativamente raras, se descubren en las primeras fases de la vida y todas ellas suelen provocar con demasiada frecuencia la muerte durante la infancia. Sin embargo, las inmunodeficiencias pueden manifestarse a cualquier edad y los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita pueden sobrevivir hasta edades medias o incluso más allá con un tratamiento restitutivo de anticuerpos. En un centro de referencia para pacientes con inmunodeficiencias, aproximadamente dos terceras partes de los atendidos son adultos.

CUADRO 310-2 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: DATOS DE LABORATORIO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	Inmunidad humoral								Infecciones comunes	
	B	T	NK	celular	M	G	A	E		
Adenosina, deficiencia de desaminasa de (ADA)	-	-	+	-	1	i	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
Artemis, deficiencia de (SCIDA)	-	-	+	-	1	1	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
CD45, deficiencia de	+	-	-	-	1	i	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
Cernunnos, deficiencia de	-	-	+	-	1	1	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
DNA IV (LIG4), deficiencia de ligasa de	-	-	+	-	1	1	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
Interleucina, deficiencia de cadena gamma de receptor a (SCID ligada a X)	+	-	-	-	N	1	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
Janus, deficiencia de cinasa 3 relacionada con (JAK3)	+	-	-	-	N	i	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
Recombinasa, deficiencia de gen activador de (RAG 1/2)	-	-	+	-	i	i	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
Reticular, disgenesia	-	-	-	-	1	1	1	1	-	Bacterias, virus y hongos
TAP-1 oTAP-2, deficiencia de (deficiencia de MHC de clase I)	+	±	+	-	N	N	N	N	+	Bacterias, virus y hongos
<b>Deficiencia primaria de linfocito T</b>										
Deficiencia de CD8	+	±	+	+	N	N	N	N	+	Bacterias
Síndrome de diGeorge	+	-	+	-	N	N	N	N	+	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de receptor alfa a interleucina 7 (IL7RA)	+	-	+	-	N	N	N	N	+	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de MHC de clase II	+	±	+	+	N	1	1	1	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de LCK	+	±	+	+	N	1	1	1	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de Orai 1	+	±	±	-	T	NT	T	1	±	Bacterias, virus y hongos
Síndrome atípico (deficiencia del gen wing helix nude)	+	-	+	-	N	N/I	N/I	N/I	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de fosforilasa de nucléotido de purina	+	-	+	-	N	1	1	1	+	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de receptor de linfocito T (deficiencias de CD3-Y, 8, e y O)	+	±	+	-	N	N	N	N	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de tirosincinasa de Zap70	+	±	+	-	N	N/I	N/I	N/I	+	Bacterias, virus y hongos
<b>Deficiencia predominante de anticuerpo</b>										
Deficiencia de subclase IgG	+	+	+	+	N	N/I	N/I	N	+	Bacterias
Agammaglobulinemia autosómica (recesiva: deficiencia de IgS, IgG o BLNK; dominante: LRRC8)	-	+	+	+	i	1	1	1	-	Bacterias, Giardia lamblia
Deficiencia inmunitaria variable común (relacionada con MHC, ICOS, TACI, BAFFR, CD19)	+	+	+	+	N/I	1	1	1	-	Bacterias, Giardia lamblia
Deficiencia selectiva de IgA (relacionada con MHC, TACI)	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Bacterias, Giardia lamblia
Agammaglobulinemia ligada a X	-	+	+	+	1	1	1	1	-	Bacterias, Giardia lamblia
Síndrome de hiper-IgM										
Deficiencia de desaminasa de citidina provocada por activación (AID)	+	+	+	+	NT	1	1	1	±	Bacterias
Deficiencia de glucosilasa de uracilo-DNA (UNG)	+	+	+	+	NT	1	1	1	+	Bacterias
Deficiencia de ligando de CD40 ligada a X	+	+	+	+	NT	1	N/I	1	+	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de IKK-γ (NEMO) ligada a X	+	+	+	+	NT	1	1	1	+	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de CD40	+	+	+	+	NT	1	N/I	1	±	Bacterias, virus y hongos
<b>Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos</b>										
Síndrome de hiper-IgE	+	+	+	+	N	N	N	TTT	+	Bacterias
Síndrome de Wiskott-Aldrich	+	±	+	±	1	N	T	T	+	Bacterias
Deficiencia de receptor a interferón gamma	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobacterias, virus
Deficiencia de cinasa 4 relacionada con receptor de interleucina 1	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Bacterias, hongos
Deficiencia de interleucina 12 y de receptor de interleucina 12	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobacterias, Salmonella
Síndrome de Whim	+	+	+	+	N/I	1	N/I	N/I	+	Bacterias, verrugas
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	+	+	+	+	N	N/I	N/I	N/I	+	Virus de Epstein-Barr

**Nota:** B, linfocitos B; N, normal; NK, linfocitos citolíticos (células citolíticas); T, linfocitos T; +, niveles normales; -, niveles reducidos o nulos.

### INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

El síndrome de la SCID se caracteriza por una importante alteración funcional de la inmunidad, tanto humorral como celular, y por la predisposición a infecciones devastadoras causadas por hongos, bacterias o virus. Estos lactantes heredan la enfermedad en forma de defecto ligado a X o autosómico recesivo y rara vez sobreviven después del primer año de vida sin tratamiento.

La frecuencia de la SCID es de uno en 100 000 a uno en un millón. El síndrome se ha aunado a varios defectos del desarrollo de las células inmuno-competentes por mutaciones en genes cuyos productos son necesarios para la normal diferenciación de las células T, B y, en ocasiones, las células citolíticas (NK). Las deficiencias genéticas en Oraíl, un componente vital del canal del calcio en los linfocitos T, y de CD45, una fosfatasa de tirosina que es esencial para la señalización y el desarrollo del TCR, puede originar un fenotipo T~B~NK~SCID. Un fenotipo como éste puede deberse a una mutación con pérdida de función en el gen de la *cadena alfa del receptor de IL-7/IL-7 receptor alpha chain, IL7RA*, ya que la producción y la supervivencia del linfocito T depende de la estimulación por interleucina 7.

En una variante autosómica recesiva de SCID caracterizada por linfopenia intensa, el fallo del desarrollo de los linfocitos tanto T como B se debe a

mutaciones de los genes *RAG-1* o *RAG-2*, cuyas actividades combinadas son necesarias para la recombinación V(D)J. En el ratón con SCID existe una mutación de los genes de la *tirosincinasa dependiente del DNA, Artemis, ligasa IV (LIG4)* o el *Cernunnos* que implican la pérdida de su función, y ello es asimismo posible como causa de SCID en el ser humano, ya que ésta es otra enzima esencial en el proceso de reordenamiento del gen V(D)J. Alrededor de 50% de los pacientes con SCID autosómica recesiva tienen déficit de una enzima que interviene en el metabolismo de la purina, la desaminasa de adenosina (ADA), por mutaciones puntuales del gen *ADA*. La diferenciación linfoide abortiva que acompaña a la deficiencia de ADA deriva de la acumulación intracelular de adenosina y nucleótidos de desoxiadenosina que desencadenan la apoptosis de las células T y B inmaduras.

La SCID también puede presentarse con un modelo de herencia ligado al cromosoma X. En la SCID ligada al X se observa una diferenciación abortiva de los timocitos y una ausencia de células T periféricas y de células NK. La cantidad de linfocitos B es normal, pero su función es defectuosa. El gen alterado codifica una cadena gamma común de los receptores para interleucina (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, lo que altera la acción de un grupo importante de linfocinas. El fenotipo T~NK~B~ que se encuentra en la SCID ligada al

cromosoma X puede heredarse como enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen de la cinasa de proteína JAK3. Esta enzima se vincula con la cadena gamma común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, formando un elemento esencial para las vías de transducción de la señal.

## 1 INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Los defectos celulares de los pacientes con SCID residen lógicamente en las células madre (citoblastos) hematopoyéticas pluripotentes y en su progenie linfoides. De acuerdo con esto, los diferentes tipos de deficiencias inmunitarias en pacientes con SCID han sido corregidos mediante el trasplante de médula ósea histocompatible como fuente de citoblastos, lo que implica que los microambientes del estroma de estas personas están intactos y son capaces de sostener el desarrollo de las células T y B. Sin embargo, el déficit de anticuerpos que precisa un tratamiento restitutivo con inmunoglobulinas puede persistir durante años en los pacientes con déficit de yc, JAK3, IL-7R $\alpha$ , Orai-1 y CD45, salvo que antes del trasplante se eliminen de la médula las células B defectuosas para permitir su sustitución por las células B normales procedentes del donante. La inserción *ex vivo* de un *y* en los precursores de la médula ósea ha permitido corregir la inmunodeficiencia de los pacientes con SCID ligada a X. Sin embargo, se debe señalar que la inserción del transgén *yc* cerca de un gen supresor tumoral se acompañó de un trastorno linfoproliferativo de las células T en varios pacientes que recibieron este tratamiento. En aquellos con deficiencia de ADA y sin un donador histocompatible de médula ósea, la administración de ADA exógena (conjugada por polietilenglicol para prolongar su semivida) mejora la función inmunitaria y el estado clínico. También se han obtenido resultados satisfactorios con el tratamiento genético a base de células germinativas hematopoyéticas en el tratamiento de los pacientes con SCID y deficiencia de ADA; sin embargo, se requirió un tratamiento mieloablutivo a fin de crear un espacio en la médula ósea para las células con ADA. Los pacientes con SCID deben tratarse en centros con un gran interés en investigación sobre este problema. Es indispensable reconocer y tratar a dichos pacientes en las primeras etapas. También es importante evitar el uso de vacunas de virus vivos y de transfusiones sanguíneas, ya que pueden causar infecciones fatales y enfermedad de injerto contra hospedador en tales enfermos.

### INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE CÉLULAS T

Dada la diversidad de funciones de las células T, las alteraciones de su desarrollo pueden ser causa de una amplia variedad de inmunodeficiencias, entre las que se encuentran la inmunodeficiencia combinada, los defectos selectivos de la inmunidad celular y los síndromes que se manifiestan por deficiencias de anticuerpos. Estas alteraciones pueden ser tanto adquiridas (cap. 182) como congénitas.

**Síndrome de DiGeorge.** Este clásico ejemplo de deficiencia aislada de células T se debe a una alteración del desarrollo de los elementos epiteliales del timo derivados de la tercera y de la cuarta bolsas faríngeas. El defecto genético se ha ubicado en el cromosoma 22q11 en la mayoría de los pacientes y en el cromosoma 1p en otros. Las anomalías del desarrollo de órganos dependientes de células procedentes de la cresta neural embrionaria consisten en cardiopatías congénitas, ante todo las que afectan a los grandes vasos, tetanía hipocalcémica por desarrollo defectuoso de las paratiroides y ausencia de un timo normal. Las malformaciones faciales pueden consistir en orejas anormales, filtro acortado, micrognatia e hipertelorismo. A menudo, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas son normales, pero la respuesta de anticuerpos, ante todo de los isotipos IgG e IgA, suele estar alterada. Los niveles de células T son bajos, en tanto que los de células B son normales. Los pacientes suelen tener un timo pequeño e histológicamente normal situado cerca de la base de la lengua o en el cuello, lo que permite a la mayoría de ellos desarrollar células T funcionales en un número que puede no ser suficiente para ofrecer unas defensas adecuadas.

**Síndrome del linfocito desnudo.** La enfermedad humana equivalente a la llamada de ratón *desnudo* también se debe a mutaciones del gen *whn* (*winged-helix-nude*) que dan lugar a un trastorno del folículo piloso y del epitelio del timo. El fenotipo *desnudo* humano se caracteriza por calvicie congénita, distrofia ungual e inmunodeficiencia intensa de células T.

**Deficiencia del receptor de Células T.** Como la expresión y la función de los receptores de células T (TCR) específicos del antígeno depende de su contrapartida y de las cadenas CD3 $\gamma$ , 8,  $\delta$  y  $\epsilon$ , las alteraciones de los genes de cualesquiera de estos componentes del receptor pueden variar el desarrollo y la función de las células T. Las mutaciones de CD3 $\gamma$  dan lugar a un déficit selectivo de células T CD8, en tanto que las CD3 $\epsilon$  provocan una reducción preferente de células T CD4, lo que implica diferencias en la función de transducción de la señal de cada uno de los componentes CD3. Las deficiencias de CD38 y de CD3 $\delta$  pueden causar ausencia total de desarrollo de células T.

**Deficiencia de MHC de clase II.** Puesto que para responder a la mayoría de los antígenos las células B requieren la presencia de las células T, cualquier defecto genético o adquirido que interfiera en el desarrollo de estas últimas y en la inmunidad celular alterará también la producción de anticuerpos y la inmunidad humorar. La deficiencia del MHC de clase II provoca una inmunodeficiencia en la que el TCR $\alpha\beta$  debe ver a los antígenos proteínicos como fragmentos peptídicos mantenidos dentro de los surcos helicoidales alfa de las moléculas de clases I y II codificados por el MHC. Las células presentadoras de antígenos de los pacientes con esta rara alteración no expresan las moléculas de clase II DP, DQ y DR en su superficie. Si bien algunos individuos afectados producen linfocitos T portadores de CD4 en su timo, éstos no pueden reconocer apropiadamente antígeno para funcionar como linfocitos T cooperadores. La función defectuosa de linfocito T desencadena infecciones broncopulmonares recidivantes, diarrea crónica e infecciones víricas graves que por lo general resultan fatales antes de los cuatro años de edad. Esta enfermedad por inmunodeficiencia se debe a mutaciones en los genes codificadores de factores de transcripción esenciales que se unen a elementos promotores de los genes *MHC de clase II*. Un subgrupo de estos pacientes presenta una mutación del gen transactivador de clase II (*class II transactivator*, CUTA), mientras que en otras familias las causativas del desarrollo y de la función defectuosas de las células T CD4 son mutaciones de los genes *RFX* (*RFXANK* en el subgrupo B, *RFX5* en el subgrupo C y *RFXAP* en el subgrupo D) que, a su vez, codifican otros factores de transcripción de los genes del *MHC de clase II*.

**Deficiencia de tirosincinasa ZAP70.** En los pacientes con deficiencia de tirosincinasa ZAP70, un componente esencial de la cascada de transducción de la señal TCR/CD3, las infecciones oportunistas y recidivantes comienzan en el primer año de la vida. La rara transmisión hereditaria de mutaciones de ambos alelos del gen ZAP70 da lugar a una deficiencia selectiva de células T CD8 y a una alteración funcional de las CD4, aunque el número de estas últimas es normal. La consecuencia inevitable es una inmunodeficiencia grave.

**Deficiencia de la fosforilación del nucleosido purina.** Las mutaciones con pérdida de función del gen de la fosforilasa del nucleosido purina (*purine nucleoside phosphorylase*, PNP) se vinculan con una deficiencia de la función de los linfocitos T, a menudo grave y selectiva. Esta enzima actúa en la misma vía de rescate de la purina que la ADA; los efectos tóxicos de la deficiencia de PNP podrían estar relacionados con la acumulación intracelular de trifosfato de desoxiguanosina.

**Ataxia-telangiectasia.** La ataxia-telangiectasia (AT) es un trastorno genético autosómico recesivo que se caracteriza por ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea e inmunodeficiencia. Existen similitudes de secuencias entre el gen *ATM* mutante y las cinasas de fosfatidilinositol-3 que intervienen en la transducción de la señal. El gen *ATM* pertenece a una familia de genes conservada que controla la reparación del DNA y coordinan su síntesis durante la división celular. Los efectos perjudiciales del gen *ATM* son muy amplios. La aparición de ataxia del tronco suele comenzar durante la lactancia y es progresiva. La telangiectasia, representada fundamentalmente por vasodilatación en la esclerótica ocular, una zona en mariposa en la cara y las orejas, es una característica diagnóstica precoz. La inmunodeficiencia puede manifestarse clínicamente por una infección senopulmonar crónica o de repetición que produce bronquiectasias, aunque no todos los pacientes presentan una inmunodeficiencia manifiesta. También es frecuente la agenesia ovárica. La persistencia de niveles muy altos de proteínas oncofetales en el suero, entre ellas la fetoproteína alfa y el antígeno carcinoembrionario, pueden ayudar a

establecer el diagnóstico. Las causas más frecuentes de muerte son la enfermedad pulmonar crónica y las neoplasias malignas, ante todo los linfomas, aunque también ocurren carcinomas.

Parece que las alteraciones inmunitarias guardan relación con el desarrollo defectuoso del timo. Éste presenta una hipoplasia importante y su aspecto es similar al del timo embrionario. La reserva de células T periféricas suele ser de escaso tamaño, ante todo en los compartimientos correspondientes al tejido linfoide. Son frecuentes la anergia cutánea y el rechazo tardío de injertos de piel. Aunque el desarrollo de los linfocitos B es normal, la mayoría de los pacientes presenta deficiencias de IgE e IgA séricas y en un cierto porcentaje de ellos el nivel sérico de IgG es bajo, ante todo de las subclases IgG2 e inmunoglobulina G4.

El defecto de los mecanismos de reparación del DNA de estos pacientes hace que sus células sean muy vulnerables a la lesión cromosómica provocada por la radiación y se traduce en una alta incidencia de neoplasias malignas. La AT es un trastorno raro, con una incidencia de uno por 10 000 a 100 000, pero 1% de la población es heterocigótica para una mutación de la AT. Esto tiene importancia porque el estado de heterocigoto también aumenta la sensibilidad celular a la radiación y la predisposición a padecer cáncer, en particular el de mama en las mujeres (cap. 368).

## INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA DE CÉLULAS T

A parte del tratamiento sintomático, las opciones terapéuticas para este grupo de pacientes son limitadas. Siempre se deben evitar las vacunas de virus vivos y las transfusiones de sangre que contengan células T viables. Los pacientes con AT deben protegerse de la exposición a los rayos X. La actuación terapéutica en forma de trasplante de epitelio tímico debería reparar el déficit de células T en los pacientes con síndrome del linfocito desnudo y en los casos más graves del síndrome de OiGeorge, en el cual hay ausencia de células T. En los pacientes con deficiencia de PNP y MHC de clase II el tratamiento con trasplante de médula ósea algunas veces tiene resultados satisfactorios después del tratamiento mieloablutivo. Hay que considerar el tratamiento profiláctico frente a *P. carinii* ion trimetoprim-sulfametoazol. En los pacientes con déficit de células T con una deficiencia grave de anticuerpos que se manifiesta por unos niveles séricos muy bajos de IgG también están recomendados los goteos intravenosos de inmunoglobulinas.

### SÍNDROMES DE DEFICIENCIAS DE INMUNOGLOBULINAS

**Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.** Los varones con este síndrome suelen comenzar a sufrir infecciones bacterianas de repetición al final del primer año de vida, cuando desaparecen las inmunoglobulinas procedentes de la madre. Los pacientes tienen muy pocos linfocitos B con inmunoglobulinas circulantes y no poseen folículos linfoides primarios ni secundarios. Las mutaciones del gen para *tirosincinasa de Bruton* (*Bruton's tyrosine kinase*, Btk) son causa de la agammaglobulinemia ligada a X. El bloqueo del desarrollo debido a la deficiencia de esta enzima de señalización de pre-BCR y BCR es evidente a nivel del linfocito pre-B (fig. 310-1). Los linfocitos B en las mujeres portadoras heterocigotas utilizan exclusivamente el cromosoma X con el gen Btk normal, en tanto que el uso fortuito del cromosoma X ocurre en los linfocitos T y en las células mieloides. Una variante del trastorno, la *agammaglobulinemia ligada a X con deficiencia de hormona del crecimiento*, se ha relacionado con mutaciones de Btk que dan por resultado un mensaje truncado.

El nombre de agammaglobulinemia no es afortunado, ya que la mayoría de los pacientes sintetiza una cierta cantidad de inmunoglobulinas. Dentro de la misma familia, algunos varones afectados presentan niveles sustanciales de IgM, IgG e IgA, mientras que otros son casi agammaglobulinémicos. Todos los pacientes con alteraciones de Btk tienen una gran deficiencia de linfocitos B circulantes. Los pocos linfocitos B que escapan al bloqueo en la diferenciación pre-B muestran una alteración en la sensibilidad a la estimulación antigénica, de modo que el tratamiento restitutivo en estos pacientes es esencial.

Las infecciones senopulmonares constituyen el problema clínico más frecuente. En estos pacientes, las infecciones por *Mycoplasma* pueden dar lugar a artritis. La encefalitis crónica de origen vírico puede ser una complicación letal. Algunos de estos pacientes presentan una dermatomiositis asociada. La frecuencia de todas estas complicaciones disminuye cuando se administra un tratamiento apropiado con inmunoglobulinas intravenosas.

**Agammaglobulinemia autosómica.** Este síndrome puede deberse a mutaciones en una gran variedad de genes cuyos productos son necesarios para la diferenciación de la estirpe B. Las mutaciones homocigotas con pérdida de la función en cualesquiera de los genes que codifican los componentes del receptor pre-B (*cadena pesada mu*, *cadena ligera sustitutiva [VpreB y VLL1]*, Igct e IgB) pueden bloquear la diferenciación pre-linfocito B y con ello originar una falta de linfocitos B, agammaglobulinemia e infecciones bacterianas recidivantes. La perturbación del desarrollo del linfocito B también ocurre como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican elementos fundamentales en la vía de señalización del receptor de pre-B, por ejemplo la proteína ligadora del linfocito B (*B-cell linker*, BLNK) adaptador. El truncamiento de *LRRC8*, un gen de función desconocida que se expresa en linfocitos B progenitores, también lleva a una falta de linfocitos B maduros en individuos heterocigotos.

**Hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia.** Este diagnóstico se reserva para los raros casos en los que la hipogammaglobulinemia fisiológica normal de los lactantes es excesivamente prolongada e intensa. Entre los tres y seis meses de edad, y debido al catabolismo de la IgG procedente de la madre, los niveles de esta globulina descenden a 3.0 a 4.0 g/L. Más tarde se elevan de nuevo, como reflejo de la producción de anticuerpo por el propio lactante. Para diferenciar la hipogammaglobulinemia transitoria de otras formas de deficiencia de anticuerpos son necesarias valoraciones inmunitarias periódicas. El aporte sustitutivo de anticuerpos sólo se recomienda en casos de infecciones graves o recidivantes.

**Deficiencia de IgA.** La deficiencia de IgA y la inmunodeficiencia variable común (*common variable immunodeficiency*, CVID) representan extremos polares de una gama clínica que se debe al (los) mismo(s) defecto(s) del gen subyacente en un gran subgrupo de estos pacientes. Estos dos trastornos manifiestan interrupciones similares en la diferenciación del linfocito B, y sólo difieren en el grado de las deficiencias de la clase de inmunoglobulina. Durante un periodo de años, los pacientes con deficiencia de IgA avanzan al fenotipo de la panhipogammaglobulinemia característico de la CVID, y viceversa. Ambos fenotipos de deficiencia de inmunoglobulina se encuentran en la misma familia.

La incapacidad para producir anticuerpos de las subclases IgA1 e IgA2 aparece aproximadamente en uno de cada 600 individuos de origen europeo, una incidencia mucho mayor que la observada en otras inmunodeficiencias primarias. La deficiencia de IgA y la inmunodeficiencia variable común a menudo se relacionan con haplotipos del MHC que son más comunes en caucásicos. Por consiguiente, la deficiencia de IgA es mucho menos común en personas originarias de África subsahariana y de Asia oriental. En Japón, por ejemplo, la frecuencia es de aproximadamente uno en 18 500. Las mutaciones con pérdida de función en diversos genes no MHC se han definido en familias con miembros que tienen deficiencias de IgA e inmunodeficiencia variable común. Éstos incluyen los genes para ICOS, una molécula coestimuladora inmunitaria que utilizan los linfocitos T para activar los linfocitos B en los centros germinativos, BAFFR y TACI, los receptores para el factor activador del linfocito B (BAFF) y CD19, el receptor coestimulador de linfocito B.

Las personas con deficiencia aislada de IgA pueden parecer sanas o presentar una mayor incidencia de infecciones respiratorias agudas y crónicas que dan lugar a bronquiectasias. También puede encontrarse diarrea crónica. En algunas personas con deficiencia de la IgA las reducciones en las subclases IgG2 e IgG4 se vinculan con un mayor número de infecciones. La incidencia de asma y de otras enfermedades atópicas es alta en los pacientes con deficiencia de IgA y a la inversa, la incidencia de deficiencia de IgA en los niños atópicos es más de 20 veces superior a la de la población normal. También existe una asociación significativa entre la deficiencia de IgA y ciertas enfermedades autoinmunitarias como la artritis (cap. 314) y el lupus eritematoso generalizado (cap. 313). Los pacientes con deficiencia de IgA con frecuencia producen autoanticuerpos. Cuando reciben transfusiones de sangre o de hemoderivados pueden desarrollar niveles relevantes de anticuerpos frente a la IgA y sufrir reacciones anafiláticas graves.

Las consecuencias clínicas de la deficiencia de IgA se aprecian mejor mediante un estudio durante toda la vida de los individuos afectados. Entre 204 adultos jóvenes sanos cuya deficiencia de IgA fue identificada cuando acudieron a donar sangre, se observó que 80% experimentaban episodios de infecciones, alergia a fármacos, trastornos autoinmunitarios o enfermedades atópicas durante los 20 años siguientes. Estaban más predispuestos a padecer neumonía y episodios recurrentes de infecciones respiratorias y presentaban una incidencia más alta de enfermedades autoinmunitarias como el vitíligo, la tiroiditis autoinmunitaria y, posiblemente, la artritis reumatoide.

Si bien la deficiencia de IgA suele ser familiar, también puede presentarse relacionada con infecciones intrauterinas congénitas, como toxoplasmosis, rubéola e infección por citomegalovirus. Puede ocurrir tras el tratamiento con difenilhidantoina, penicilamina u otros medicamentos en individuos genéticamente susceptibles.

El tratamiento de la deficiencia de IgA es básicamente sintomático. La IgA no se puede reemplazar eficazmente con inmunoglobulina exógena o plasma, y el empleo de una u otra aumenta el riesgo de que aparezcan anticuerpos contra IgA. Sin embargo, las infusiones de inmunoglobulina benefician a individuos con deficiencia de IgA en quienes las deficiencias de subclases de IgG2 e IgG4 se relacionan con infecciones graves. A los pacientes con deficiencia de IgA que requieren transfusiones, se les deberá someter a detección sistemática para determinar si son portadores de anticuerpos contra IgA y, en condiciones ideales, recibirán sangre sólo de donadores con deficiencia de inmunoglobulina A.

**Inmunodeficiencia variable común.** Con este diagnóstico se designa a un grupo heterogéneo de pacientes, varones y mujeres en su mayoría adultos, que tienen en común manifestaciones clínicas de una producción deficiente de todas las clases principales de inmunoglobulinas. Estos pacientes hipogammaglobulinémicos suelen tener un número normal de linfocitos **B** de origen clonal diverso pero fenotípicamente inmaduros. Los linfocitos **B** de estos enfermos pueden reconocer a los antígenos y proliferar por reacción a ellos, pero no se diferencian hacia células plasmáticas maduras. Este patrón de diferenciación abortiva origina la frecuente aparición de hiperplasia nodular linfoide **B**, con esplenomegalia e hiperplasia linfoide intestinal, a veces de proporciones masivas.

En los adultos con infecciones pulmonares crónicas, algunos de los cuales pueden presentar bronquiectasias no explicadas, es importante tener en cuenta el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común. Las enfermedades intestinales, entre ellas la giardiosis crónica, la malabsorción intestinal y la gastritis atrófica con anemia perniciosa, son frecuentes en este grupo de pacientes. Los enfermos con inmunodeficiencia variable común pueden presentar también signos y síntomas sumamente sospechosos de neoplasias linfoides malignas, como fiebre, pérdida de peso, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, adenopatías generalizadas y linfocitosis. El estudio histológico habitual de los tejidos linfoides suele revelar una hiperplasia de los centros germinales que puede resultar difícil de distinguir de un linloma nodular (cap. 105). La demostración de un cociente de cadena ligera t<sub>c</sub>/A<sub>c</sub> normal y otros datos de policlonalidad de linfocitos **B** en la circulación y en los tejidos sirve para distinguir a estos pacientes de los que tienen un cáncer de linfocito **B** monoclonal con hipogammaglobulinemia secundaria. La administración de inmunoglobulina intravenosa en las dosis adecuadas (véase más adelante en este capítulo) es una parte esencial en la prevención y el tratamiento de todas estas complicaciones.

**Deficiencias de las subclases de IgG.** En algunos pacientes con infecciones de repetición pueden encontrarse deficiencias graves de una o varias de las cuatro subclases de IgG. La deficiencia de estas subclases puede pasar fácilmente inadvertida cuando se mide el nivel sérico total de IgG, ya que el conjunto de IgG2, IgG3 e IgG4 sólo constituye 30 a 40% de los anticuerpos IgG. No obstante, la disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos frente a las subclases de la inmunoglobulina G permite una medición precisa de los niveles de cada una de sus subclases.

Las eliminaciones (*deletions*) homocigotas de genes que codifican la región constante de las diferentes cadenas gamma constituyen la base de la deficiencia de las subclases de IgG en algunas personas. Por ejemplo, la eliminación de los genes para Ca1, Cy2, Cy4 y Ce en los loci de la cadena pesada de ambos cromosomas 14 era la causa de la incapacidad en una persona para producir IgA1, IgG2, IgG4 e IgE. Curiosamente, las personas que presentan éste y otros modelos de eliminaciones de genes por C<sub>n</sub> pueden no sufrir infecciones poco habituales.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de subclases de IgG que sufren infecciones de repetición parecen tener defectos de regulación que impiden la diferenciación normal de las células **B**. El defecto puede extenderse a otros isotipos. La deficiencia de IgA puede acompañar a las deficiencias de las subclases IgG2 e IgG4 (véase "Deficiencia de IgA" anteriormente en este capítulo), mientras que la incapacidad para producir anticuerpos IgM frente a antígenos polisacáridicos suele ser consecuencia de un defecto más amplio de la respuesta de anticuerpos. Aunque la administración de inmunoglobulina puede resultar beneficiosa, para identificar al número relativamente escaso de enfermos que

necesitan este tratamiento, es necesario proceder a una valoración completa de la inmunidad humoral.

**Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con aumento de los niveles de IgM.** En este síndrome, los niveles de IgG e IgA son muy bajos, en tanto que los de IgM pueden ser muy altos, normales o incluso bajos. El desarrollo normal de los linfocitos **B** que llevan IgM e IgD en ausencia de linfocitos IgG e IgA indica un defecto del cambio de isotipo. En la mayoría de estos pacientes, el gen defectuoso codifica una molécula expresada transitoriamente sobre las células T activadas que es el ligando para la molécula *CD40L (CD154)* de las células dendríticas (D) y los linfocitos **B**. Las mutaciones genéticas que impiden la expresión normal del ligando CD40 dificultan la cooperación normal entre las células T y **B**, la formación de centros germinales, hipermutación somática por diversificación de la región V y el cambio de isotipo. Las respuestas de las células T también están afectadas en estos pacientes con defectos del ligando CD40 porque sus células T están privadas de un importante estímulo de activación a causa de la interacción defectuosa entre las células T, D y **B** (cap. 308). El resultado es que estos pacientes experimentan infecciones más graves que las que aparecen en los estados hipogammaglobulinémicos. Además de las infecciones bacterianas recurrentes, puede haber neumonía causada por *P. carinii*, citomegalovirus, *Aspergillus*, *Cryptosporidium* y otros microorganismos infrecuentes. La enteritis secundaria a la infección por *Cryptosporidium* se puede propagar al conducto biliar y provocar una colangitis esclerosante y cirrosis hepática. En los varones afectados es frecuente la neutropenia, que aumenta su vulnerabilidad a las infecciones. La inmunodeficiencia con hiper-IgM también se observa en pacientes de uno u otro sexo que tienen mutaciones con pérdida de función del gen para *CD40* o genes que codifican componentes de las vías de señalización de CD40/CD40L. La alteración en la señalización a través de la vía del factor nuclear kappa **B** (*nuclear factor-KB, NF-KB*) debida a las mutaciones del *modulador esencial del NF-KB (NF-KB essential modulator, NEMO)* puede ocasionar una hiper-IgM ligada a X y un síndrome de displasia ectodérmica anhidrótica (*X-linked hyper-IgM and anhidrotic ectodermal dysplasia, XHM-ED*) con o sin osteopetrosis y linfedema.

El síndrome de hiper-IgM también se debe a mutaciones con pérdida de la función de los genes para la *desaminasa de citidina inducida por activación (activation-induced cytidine deaminase, AID)* o de la *glucosilasa de uracilo-DNA (uracil-DNA glycosylase, UNG)*. Tanto AID, que se expresa únicamente en linfocitos **B**, como la UNG, que retira uracilo en el DNA como resultado de la desaminación de citosina, intervienen directamente en la hipermutación somática de la región variable de la inmunoglobulina y la recombinación de cambio de clase, pero no contribuyen a la función inmunitaria del linfocito T. Los anticuerpos IgM elaborados por pacientes con deficiencia de AID son de una afinidad relativamente baja debido a la hipermutación somática defectuosa. La deficiencia inmunitaria en los pacientes con deficiencia de AID y UNG es similar a la observada en otros estados de hipergammaglobulinemia pura.

### 3 SÍNDROMES DE DEFICIENCIA DE INMUNOGLOBULINA

El tratamiento restitutivo con inmunoglobulina humana es el pilar del tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos que padecen infecciones de repetición y que presentan un déficit de IgG. Manteniendo los niveles séricos de IgG por encima de 6.0 g/L se evitará la mayoría de las infecciones sistémicas en estos pacientes. Estos valores séricos suelen alcanzarse mediante la administración intravenosa de inmunoglobulina, 400 a 500 mg/kg, en intervalos de tres a cuatro semanas. La administración subcutánea de inmunoglobulina es un medio de tratamiento alternativo viable, sobre todo en pacientes con riesgo de efectos adversos durante la administración intravenosa o en situaciones en las que resulta difícil el acceso a personal médico. En pacientes con deficiencia de IgG leve a moderada (3.0 a 5.0 g/L) o deficiencias aisladas de subclase IgG, la decisión para tratar se basará en la valoración de los síntomas clínicos y las respuestas de anticuerpo al reto antigenético. Puesto que los preparados de inmunoglobulina constan casi por completo de anticuerpos IgG, no son de utilidad para reparar deficiencias de inmunoglobulinas que no sean las de IgG. Las infusiones de inmunoglobulinas tampoco son benignas. Los brotes previos de infecciones por el virus de la hepatitis C en pacientes hipogammaglobulinémicos que han recibido preparados de inmunoglobulina contaminados han dado lugar a mejoras en las medidas de seguridad para los preparados comerciales actuales. Algunos pacientes con déficit de inmunoglobulinas durante la administración de éstas manifiestan síntomas como diaforesis, taquicardia, dolor en la fosa renal e hipotensión. Esta reacción se soluciona reduciendo la velocidad con que se administran las inmunoglobulinas. También se han notificado

otras complicaciones trombóticas como apoplejía, infarto del miocardio y embolias pulmonares al administrar pronto las inmunoglobulinas. Asimismo, puede haber reacciones anafilácticas graves a causa de los anticuerpos producidos por el paciente contra las inmunoglobulinas del donador, en particular contra IgA (cap. 107). La posibilidad de una reacción adversa grave amerita la administración inicial de la inmunoglobulina bajo supervisión médica en un hospital.

En los pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas resulta esencial tener un alto índice de sospecha de infecciones. También es muy importante identificar los microorganismos causantes para poder seleccionar los antibióticos, antiparasitarios o antiviricos apropiados. En virtud de que las infusiones de inmunoglobulinas no bastan para eliminar infecciones senopulmonares crónicas con *H. influenzae* y otros microorganismos, puede requerirse la antibioticoterapia prolongada para tratar estas infecciones con eficacia y prevenir el avance a la fibrosis pulmonar y a la bronquiectasia. El drenaje postural periódico con percusión torácica es muy importante en el tratamiento de estos sujetos. La infestación por *G. lamblia*, una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes con déficit de anticuerpos, responde al tratamiento con metronidazol.

Las infecciones por *Cryptosporidium* en los pacientes con déficit del ligando de CO40 pueden responder al tratamiento prolongado con anfotericina B y flucitosina. La neutropenia que a menudo acompaña a las infecciones de estos pacientes puede resolverse o no al mejorar la infección y con el tratamiento restitutivo de anticuerpos. En los niños con esta inmunodeficiencia devastadora, el trasplante de médula ósea después de una mielodepresión previa puede ser curativo. La probabilidad de éxito de este tratamiento es mucho mayor cuando se realiza durante la infancia.

#### OTROS SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA

La infección por *Candida albicans* es el acompañante casi universal de las deficiencias graves de la inmunidad celular T. La candidosis mucocutánea crónica es distinta, ya que la candidosis superficial suele ser la única manifestación de inmunodeficiencia en este síndrome. Los pacientes rara vez contraen infecciones sistémicas por *Candida* o por otros agentes micóticos y no suelen ser vulnerables a enfermedades víricas o bacterianas. Los defectos inmunitarios identificados en estos pacientes no son uniformes. La inmunidad humoral, incluida la capacidad para producir anticuerpos anti-*Candida*, suele resultar normal. Algunos pacientes son anérgicos, sea ante diversos抗ígenos o sólo frente a *Candida*. Este síndrome suele ser congénito y puede asociarse a endocrinopatías simples o múltiples, así como a feropenia. El tratamiento de los procesos asociados puede conseguir una mejoría de la infección por *Candida* o incluso su curación. En algunos enfermos, el tratamiento intensivo con anfotericina B combinado con la extirpación quirúrgica de las uñas afectadas han logrado mejorías mantenidas. Los antimicóticos orales, como el fluconazol y el itraconazol, también pueden resultar eficaces.

Un trastorno genético bien definido, *poliendoocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy*, APECED), se debe a mutaciones en un gen regulador autoinmunitario (*autoimmune regulator*, AIRE). El factor de transcripción AIRE regula por incremento la expresión tímica de muchas proteínas específicas de tejidos extratímicos, como la insulina, con el propósito de inducir a la tolerancia del linfocito T a los autoantígenos. Los pacientes que experimentan los tres principales síntomas de APECED suelen presentar candidosis, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison en orden cronológico durante la infancia, aunque sólo dos de estas manifestaciones son necesarias para el diagnóstico. Síntomas menos comunes, como diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, gastritis atrófica crónica, hepatitis activa crónica, vitíligo y coletirosis, aparecen en etapa tardía, en el quinto o el sexto decenio de vida.

**Deficiencia de receptor a interferon gamma.** Esta inmunodeficiencia se caracteriza por infecciones importantes causadas por la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y micobacterias no tuberculosas ambientales. En una minoría de los casos se presentan infecciones salmonelósicas concomitantes. Este síndrome puede deberse a mutaciones en los genes para la *cadena de transducción de señal del receptor a interferon gamma* (*IFNGR2*) o para la *cadena fijadora de ligando del receptor a interferon gamma* (*IFNGRI*). Las mutaciones nulas en ambos alelos del *IFNGRI* son las causativas de una variedad autosómica recesiva más grave. Una variedad menos grave, heredada bajo un esquema autosómico dominante, se debe a mutaciones del *IFNGRI* en un pequeño punto caliente de delección que da lugar a una cadena del receptor truncada que carece de cola citoplasmática. La acumulación de receptores truncados en la superficie de los macrófagos afecta a sus respuestas al interferón (IFN) gamma y la destrucción de las micobacterias ingeridas.

**Deficiencia del receptor de la interleucina 12.** Este síndrome puede deberse a mutaciones en el gen que codifica la subunidad p1 del receptor de la IL-12. Los pacientes afectados padecen infecciones micobacterianas diseminadas atribuibles al bacilo de Calmette-Guérin y a micobacterias no tuberculosas, y en algunos casos a infecciones por salmonelas no tifoídicas. Aunque las manifestaciones clínicas suelen ser menos intensas en los pacientes con una deficiencia IFNGRI completa, la deficiencia del receptor de la IL-12 puede predisponer también a los enfermos a una tuberculosis clínica. Los pacientes con deficiencia de receptor a IL-12 muestran una producción deficiente de IFN-γ por sus células citolíticas y linfocitos T por lo demás normales, pero el empleo terapéutico de interferón gamma puede curar su infección micobacteriana.

**Inmunodeficiencia con timoma.** La hipogammaglobulinemia relacionada con el timoma de células fusiformes suele observarse en una etapa relativamente tardía de la adultez. Las infecciones bacterianas y la diarrea grave a menudo reflejan la deficiencia de anticuerpo, en tanto que las infecciones micóticas y víricas son complicaciones raras. Las cantidades de linfocitos T y la inmunidad mediada por células suelen ser normales, pero estos pacientes tienen una importante deficiencia de linfocitos B en la circulación y células pre-B en la médula ósea. A menudo presentan eosinopenia y también pueden desarrollar aplasia eritroide. Es menos común la insuficiencia de médula ósea completa. La relación entre el timoma y las alteraciones de las células madre hematopoyéticas sigue siendo desconocida, y el tratamiento se limita a la administración de inmunoglobulinas y al tratamiento sintomático.

**Síndrome de Wiskott-Aldrich.** Esta enfermedad ligada a X se caracteriza por eczema, trombocitopenia e infecciones repetidas y es causada por mutaciones en el gen codificador de WASP. La proteína WASP se expresa en células de todos los linajes hemopoyéticos, aunque desempeña una función organizadora del citoesqueleto para señalización de los elementos que son muy importantes en las plaquetas y en los linfocitos T. Las plaquetas con deficiencia de WASP son pequeñas y tienen una semivida abreviada. Los lactantes masculinos afectados a menudo presentan hemorragia, y la mayoría no sobrevive a la adultez porque mueren por complicaciones de hemorragia, infecciones o cáncer linforeticular. Los defectos inmunitarios incluyen concentraciones séricas bajas de IgM, en tanto que las IgA e IgG son normales, a menudo se encuentra elevada la IgE. Si bien el número y la distribución de clases de linfocitos B suelen ser normales, estos pacientes no logran formar anticuerpos contra抗ígenos de polisacárido en condiciones normales, y las respuestas a抗ígenos de proteína se alteran en las etapas avanzadas de la enfermedad. La mayoría de estos individuos tarde o temprano adquieren una deficiencia grave de linfocitos T, por lo que se vuelven vulnerables a las infecciones fulminantes con el virus del herpes simple y otros agentes infecciosos.

En varios pacientes el trasplante de médula ósea histocompatible de un hermano donante después de un tratamiento mieloablativo ha corregido las alteraciones tanto hematológicas como inmunitarias. Cuando no se cuenta con un donante apropiado, las infusiones de inmunoglobulinas o la esplenectomía pueden mejorar los recuentos plaquetarios y reducir el riesgo de hemorragias graves. Debido al aumento del riesgo de bacteriemia por neumococos es probable que en los pacientes esplenectomizados deba administrarse penicilina profilácticamente.

**Síndrome linfoproliferativo ligado al Cromosoma X.** Se trata de una enfermedad en la que parece existir una alteración selectiva de la eliminación inmunitaria del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV). En 50% de los varones afectados que sufren una infección por el EBV, la evolución es fulminante o letal. En 30% de los casos la hipogammaglobulinemia es el resultado final y 25% de los pacientes infectados sufren neoplasias malignas de células B. La enfermedad puede manifestarse desde una edad temprana según el momento en que se produzca la infección por el EBV. Las mujeres portadoras superan las infecciones del EBV con normalidad. El mecanismo primario del control de la infección por el EBV en las personas normales es, aparentemente, la generación de células T citotóxicas y citolíticas. En los varones con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, este proceso está elevado a causa de las mutaciones del gen que codifica un elemento de la señal para las células T y citolíticas (NK) que se denomina SH2D1A o SAP. Los varones afectados que padecen hipogammaglobulinemia deben recibir inmunoglobulinas intravenosas. El trasplante de médula ósea de un donante HLA compatible puede ser curativo, en particular en los niños menores con este síndrome. El tratamiento mieloablativo es un requisito necesario para que el trasplante tenga éxito, lo cual aumenta el riesgo de este procedimiento.

**Síndrome de hiper-IgE.** El síndrome de hiper-IgE (cap. 61) se caracteriza por abscesos de repetición que afectan piel, pulmones y otros órganos, junto con niveles muy altos de IgE. En cerca de 20% de los adultos afectados las cifras de IgE pueden disminuir con el tiempo hasta alcanzar valores normales. En todos estos pacientes son habituales las infecciones estafilocócicas, pero también lo son las causadas por otros microorganismos piógenos. Las alteraciones de la quimiotaxis de los neutrófilos son un dato inconstante y en algunos pacientes se ha observado una disminución de las respuestas de anticuerpos frente a las vacunaciones. Las características no inmunitarias son: alteraciones en la muda de los dientes de leche, fracturas óseas recurrentes, hiperlaxitud articular y escoliosis. Los varones y las mujeres presentan una configuración hereditaria que apunta hacia un defecto autosómico dominante de penetrancia variable. Para evitar las infecciones por estafilococos se recomienda enérgicamente la profilaxis con penicilinas o con cefalosporinas resistentes a la penicilinasa. El neumatocele, una complicación frecuente de las neumonías, puede necesitar extirpación quirúrgica.

#### ALTERACIONES METAFJÓLICAS VINCULADAS A INMUNODEFICIENCIAS

Ya se ha tratado la relación existente entre las deficiencias de las enzimas de rescate de la desaminasa de adenosina y fosforilasa del nucleósido purina y las inmunodeficiencias. El síndrome de *acrodermatitis enteropática* consiste en graves lesiones cutáneas descamativas, una diarrea resistente al tratamiento, síntomas neurológicos extraños, inmunodeficiencia variable combinada y una evolución a menudo fatal. La causa de la enfermedad consiste, aparentemente, en una metabolistopatía congénita que se traduce en malabsorción del cinc de los alimentos y que puede ser tratada eficazmente administrando grandes dosis orales y parenterales del elemento. La deficiencia de cinc podría justificar en parte la inmunodeficiencia que acompaña a la desnutrición grave. La deficiencia hereditaria de transcobalamina II, la molécula transportadora de la que depende el transporte de vitamina B<sub>12</sub>, en el suero hacia los tejidos, se vincula con una deficiente producción de inmunoglobulinas, además de anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y malabsorción grave. Todas las alteraciones encontradas en esta rara enfermedad ceden cuando se administra vitamina B<sub>12</sub>. Por último, las inmunodeficiencias primarias conlleven un conjunto de enfermedades, o bien, son secundarias a éstas (cap. e26).

#### CONCLUSIÓN

En gran parte de las inmunodeficiencias primarias actualmente reconocidas se han identificado genes defectuosos (cap. e26). Es de esperar que se determinen otros muchos tipos de mutaciones génicas en otras personas con predisposición alta a la infección. La identificación de los genes mutantes es el primer paso para conocer más a fondo la patogenia de las inmunodeficiencias y para mejorar las estrategias terapéuticas. El objetivo final en estos pacientes es conseguir la reparación génica con éxito.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BoNILLA FA, GEHA RS: Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 117:S435, 2006
- BUCKLEY RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Ann Rev Immunol* 22:625, 2004
- CHINEN J, PUCK JM: Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 113:595, 2004
- OCHS HD et al (eds): *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Cellular Approach*, 2d ed. New York, Oxford University Press, 2006
- ORANGE JS: Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 117:S525, 2006
- SALZER U, GRIMBACHER B: TACItly changing tunes: Farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:496, 2005
- SHEARER WT, FISCHER A: The last 80 years in primary immunodeficiency: How far have we come, how far need we go? } *Allergy Clin Immunol* 117:748, 2006

## SECCIÓN 2 TRASTORNOS POR LESIÓN INMUNITARIA

### 1-1-1 Cuadros alérgicos, anafilaxia y mastocitosis sistémica (generalizada)

K. Frank Austen

El término *alergia utópica* implica una tendencia familiar a la aparición, aislada o combinada, de trastornos como asma, rinitis, urticaria y dermatitis eczematoso (dermatitis atópica). Sin embargo, los pacientes sin antecedentes atópicos también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad, ante todo urticaria y anafilaxia, asociadas con el mismo tipo de anticuerpo (IgE) que se observa en los individuos atópicos. Teniendo en cuenta que la célula cebada representa la célula efectora esencial de la respuesta biológica en la rinitis alérgica, la urticaria, la anafilaxia y la mastocitosis generalizada, en la introducción a estos problemas clínicos se consideran la biología evolutiva, las vías de activación, el perfil de productos sintetizados y los tejidos diana de tal tipo celular.

La fijación de IgE a las células cebadas y basófilos del ser humano, proceso denominado *sensibilización*, prepara a estas células para su activación específica ante cada antígeno. La sensibilidad del receptor Fe altamente afín por IgE, llamado FCERI, también estabiliza la expresión celular del receptor. El FcERI está formado por una cadena alfa, una beta y dos cadenas gamma

unidas por un enlace disulfuro que atraviesan juntas la membrana plasmática en siete ocasiones. La cadena alfa es la que provoca el enlace de IgE, mientras que las cadenas beta y gamma transmiten la señal de transducción una vez que el polímero antigénico se agrega a los receptores tetraméricos. La transducción de señales comienza por la acción de una cinasa de tirosina emparejada con la familia Src, llamada Lyn, que guarda relación constitutiva con la cadena beta. Lyn transfosforila a los temas acordes de activación basados en el inmunorreceptor de tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM) de las cadenas beta y gamma del receptor, provocando el reclutamiento de más Lyn activo hacia la cadena beta de la tirosincinasa Syk. Las tirosinas fosforiladas en los ITAM funcionan como sitios de enlace para la secuencia homóloga de src dos dominios (*src homology two, SH2*) dentro de Syk. Syk activa no sólo fosfolipasa Cy, la cual se asocia al vinculador de los linfocitos T activados en la membrana plasmática, sino también con cinasa de fosfatidilinositol 3 para producir trifosfato de fosfatidilinositol-3,4,5, el cual permite que la cinasa Btk de la familia de Tec se dirija específicamente a la membrana y su activación por Lyn. Además, la tirosincinasa Fyn de la familia Src se activa tras la agregación de receptores a IgE y fosforila la proteína adaptadora Gab2 que intensifica la activación de la cinasa de fosfatidilinositol 3. De hecho, esta participación adicional es esencial para la activación de los mastocitos, pero es inhibida parcialmente por Lyn, lo que indica que el grado de activación del mastocito en parte es regulado por la interacción entre estas cinasas de la familia src. La fosfolipasa Cy activada desdobra sustratos de la membrana de fosfolípidos para generar inositol-1,4,5-trifosfato (*inositol-1,4,5-triphosphate IP<sub>3</sub>*) y 1,2-diacilgliceroles (1,2-DAG) de manera que moví-

liza el calcio intracelular y activa a la cinasa de proteína C, respectivamente. La abertura subsiguiente de los canales activados regulados por el calcio produce elevaciones persistentes en el calcio intracelular requerido para reclutar las cinasas de proteína activadas por mitógeno, ERK, JNK y p38 (cinasas de serina/treonina), lo cual proporciona cascadas para aumentar la liberación de ácido araquidónico y para mediar la translocación nuclear de factores de transcripción para diversas citocinas. La activación de las fosfolipasas dependiente del ion calcio fragmenta la membrana de los fosfolípidos y favorece la generación de lisofosfolípidos que, al igual que 1,2-DAG, tienen carácter fusógeno y pueden facilitar la fusión de la membrana perigranular del granulo secretor con la membrana celular, un mecanismo que provoca la liberación de los granulos sin membrana que contienen los mediadores preformados o primarios de las células cebadas.

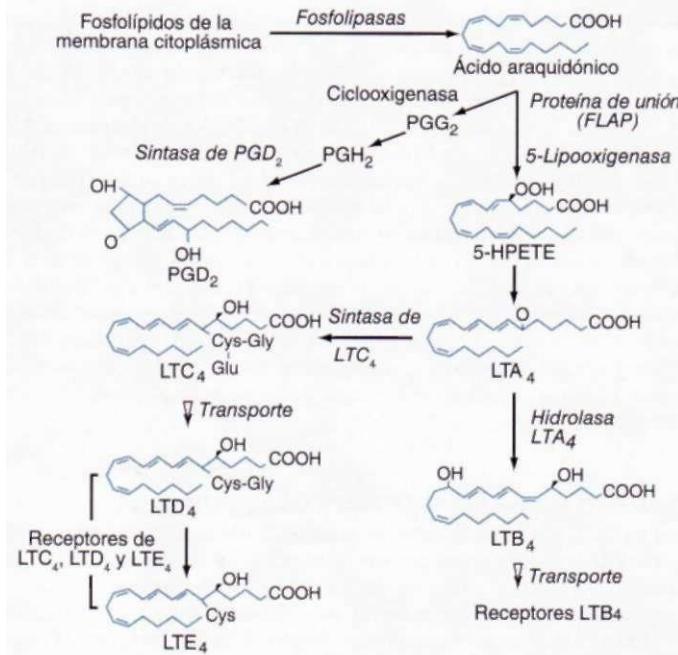
El granulo secretor de la célula cebada (mastocito) humana presenta una estructura cristalina, a diferencia de lo que ocurre en las células cebadas de especies inferiores, y la activación celular dependiente de la IgE se puede caracterizar morfológicamente por la solubilización y el agrandamiento del contenido de los granulos durante el primer minuto tras la perturbación del receptor; esta reacción determina la ordenación de los filamentos intermedios alrededor del granulo tumefacto, su movimiento hacia la superficie celular y la fusión de la membrana perigranular con la de los demás granulos y con la membrana plasmática para formar canales extracelulares con el fin de conseguir la liberación del mediador, mientras se mantiene la viabilidad celular.

Además de la exocitosis, la agregación de FcεRI inicia otros dos mecanismos o vías para la generación de productos bioactivos, es decir, los mediadores lipidíeos y las citocinas. Las etapas bioquímicas implicadas en la expresión de estas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α), las interleucinas (IL)-1, -6, -4, -5, -13, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) y otras, incluido un grupo de quimiocinas, no se han definido específicamente para las células cebadas. No obstante, los estudios de inhibición de la producción de citocinas (IL-1β, TNF-α y IL-6) en células cebadas de ratón utilizando ciclosporina o FK506 revelan la fijación a la inmunofilina específica de ligando y la atenuación de la fosfatasa de serina/treonina dependiente del ion calcio y la calmodulina, calcineurina.

La generación de mediadores lipidíeos (fig. 311-1) comprende la translocación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, citosólica dependiente del ion calcio hacia la membrana externa del núcleo, con liberación ulterior de ácido araquidónico cuya preparación metabólica se realiza a través de las vías específicas del prostanoide y el leucotrieno. La sintasa integrante del endoperóxido de prostaglandina (PGHS-1/ciclooxigenasa 1) y la PGHS-2 inducible reciente (ciclooxigenasa 2) convierten al ácido araquidónico liberado en sus intermediarios secuenciales, prostaglandinas G<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. La sintasa de prostaglandina hematopoyética D<sub>2</sub> dependiente del glutatión (PGD<sub>2</sub>), a su vez, convierte a PGH<sub>2</sub> en PGD<sub>2</sub>, que es el prostanoide predominante de la célula cebada. Los receptores a PGD<sub>2</sub>, DP<sub>2</sub> y DP<sub>3</sub> se distribuyen en el músculo liso al igual que en linfocitos T<sub>2</sub>, eosinófilos y basófilos implicados en la inflamación alérgica.

Para la vía biosintética del leucotrieno, el ácido araquidónico liberado es metabolizado por la 5-lipoxygenasa (5-LO) en presencia de una proteína integral de la membrana nuclear, la proteína activadora 5-LO (5-LO activating protein, FLAP). La translocación dependiente del ion calcio de 5-LO a la membrana nuclear convierte al ácido araquidónico en sus intermediarios secuenciales, ácido 5-hidroxiperoxicocatetraenoico y leucotrieno (LT) A<sub>5</sub>. El LT A<sub>5</sub> se conjuga con el glutatión reducido por medio de la sintasa de LTC<sub>4</sub>, proteína integral de la membrana nuclear homóloga a FLAP. El LTC<sub>4</sub> intracelular es liberado por un paso específico para cada portador de conversión extracelular a LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, al eliminar en forma secuencial ácido glutámico y glicina. Al contrario, la hidrolasa del LTC<sub>4</sub> citosólico convierte una parte del LTC<sub>4</sub> en dihidroxileucotrieno LTB<sub>4</sub>, que también es exportado en forma específica. Existen dos receptores para LTB<sub>4</sub>, BLT<sub>1</sub> y BLT<sub>2</sub>, que median la quimiotaxis de los neutrófilos en el ser humano. Asimismo, existen dos receptores para los leucotrienos cisteínflicos CysLT<sub>1</sub> y CysLT<sub>2</sub>, en el músculo liso de las vías aéreas y la microvasculatura, al igual que en las células hematopoyéticas como eosinófilos y células cebadas. Mientras que CysLT<sub>1</sub> tiene cierta predilección por el LTD<sub>4</sub> y es bloqueado por los antagonistas de receptores en el uso clínico, CysLT<sub>2</sub> responde igual al LTC<sub>4</sub> y no se modifica por estos antagonistas. El lisofosfolípido formado durante la liberación de ácido araquidónico a partir de 1-0-alquil-2-acil-5-<-gliceril-3-fosforilcolina puede acetilarse en la segunda posición para formar factor activador plaquetario (platelet-activating factor, PAF).

A diferencia de las demás células de origen medular, las células cebadas abandonan la médula y circulan en forma de precursores que carecen de grá-

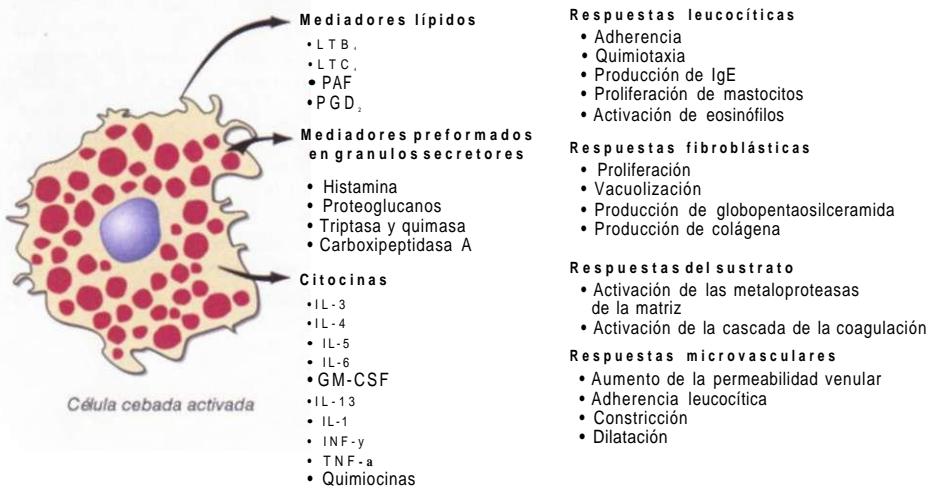


**FIGURA 311-1. Vías de biosíntesis y liberación de los mediadores lipidíeos derivados de la membrana de las células cebadas (mastocitos).** El leucotrieno A<sub>5</sub> (LTA<sub>5</sub>) es el producto intermedio de la vía de la 5-lipoxygenasa, a partir del cual se generan los productos finales leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) y leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), por efecto de las enzimas de la vía terminal; los productos finales abandonan la célula a través de sistemas de transporte saturables e independientes. La transpeptidasa de glutamilo gamma y una dipeptidasa escinden después el ácido glutámico y la glicina del LTC<sub>4</sub> para formar LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, respectivamente, que poseen en apariencia un receptor común. El único producto de las células cebadas de la vía de la ciclooxigenasa es prostaglandina D<sub>2</sub>.

nulos secretores definidos y FcεRI característico. Estos precursores expresan al receptor *c-kit* para el factor de la célula germinativa (*stem cell factor*, SCF) y, a diferencia de otros linajes, conservan y aumentan su expresión al madurar. La interacción de SCF con *c-kit* es un requisito absoluto para el desarrollo de células cebadas que residen en la piel y el tejido conjuntivo, y para la comitogénesis dependiente de las células T<sub>2</sub> que proporciona células cebadas a las superficies mucosas. De hecho, en las deficiencias clínicas de células T no existen células cebadas en la mucosa intestinal, pero sí aparecen en la submucosa. Basados en la inmunodetección de proteasas neutras de los granulos secretores, las células cebadas en el parénquima pulmonar y la mucosa intestinal expresan de manera selectiva triptasa y las de la submucosa intestinal y de las vías aéreas, la piel, los ganglios linfáticos y el parénquima mamario expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A (CPA). Los granulos secretores de las células cebadas que son positivos para la triptasa presentan rollos cerrados con una periodicidad sugestiva de una estructura cristalina bajo el microscopio electrónico; por el contrario, los granulos secretores de las células cebadas con proteasas múltiples poseen muy pocos rollos y su aspecto es amorfo o como enrejado.

Las células cebadas se distribuyen en la superficie cutánea o mucosa y en el tejido submucoso de las vénulas y probablemente influyen en la penetración de ciertas sustancias extrañas gracias a su capacidad de respuesta muy rápida (fig. 311-2). La histamina y las hidrolasas ácidas se solubilizan gracias a la activación específica para cada estímulo y a la exocitosis de los granulos secretores, mientras que las proteasas neutras, que son catiónicas, permanecen formando complejos con los proteoglucanos aniónicos, la heparina y el condroitinsulfato E, de manera que funcionan en concierto. La histamina y los distintos mediadores lipidíeos (PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>/E<sub>2</sub>, PAF) alteran la permeabilidad de las vénulas, permitiendo la entrada de ciertas proteínas plasmáticas, como el complemento y las immunoglobulinas, mientras que el LTB<sub>4</sub> goberna la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y su desplazamiento dirigido ulterior (quimiocitaxis). La acumulación de leucocitos y opsoninas plasmáticas facilita la defensa del microambiente. También la reacción inflamatoria puede ser nociva, como sucede en el asma bronquial, donde la actividad constrictora del músculo liso de los leucotrienos cisteínflicos resulta evidente y mucho más potente que la de la histamina.

Las citocinas y quimiocinas derivadas de la célula cebada incrementan y sostienen el componente celular de la reacción inflamatoria gobernada por



**FIGURA 311-2. Los mediadores bioactivos de las tres categorías generados por la activación dependiente de la IgE de las células cebadas de ratón pueden inducir efectos comunes y secuenciales en las células efectoras, desencadenando respuestas inflamatorias agudas y mantenidas. LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD<sub>2</sub>, prostaglandina D<sub>2</sub>; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; INF, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral.**

células cebadas. La activación de las células cebadas cutáneas dependiente de la IgE provoca la producción y liberación del TNF-α, que a su vez induce respuestas de las células endoteliales que favorecen la adherencia leucocítica. Asimismo, la activación de las células cebadas pulmonares y purificadas o las células cebadas cultivadas *in vitro* a partir de la sangre del cordón provocan la producción considerable de citocinas proinflamatorias (TNF-α) e inmunomoduladoras (IL-4, IL-5, IL-13) así como de quimiocinas. La biopsia bronquial de los pacientes con asma bronquial revela que las células cebadas son positivas desde el punto de vista inmunohistoquímico para IL-4 e IL-5, pero que la ubicación predominante de IL-4, IL-5 y GM-CSF es en las células T, definidas como T<sub>h</sub>2 por este perfil. La IL-4 modula el fenotipo de las células T para formar el subtipo T<sub>h</sub>2, define el cambio del isotipo a IgE (al igual que IL-13) y aumenta la expresión gobernada por FcεRI de las citocinas a través de las células cebadas.

Es posible inducir una inflamación alérgica de fase celular inmediata y tardía en la piel, nariz o pulmón de algunos seres humanos alérgicos, por medio de un desafío con un alérgeno. En la fase inmediata del desafío local aparece prurito y secreción nasal, broncoespasmo y secreción mucosa en los pulmones y una respuesta de ampollas y enrojecimiento, con prurito en la piel. La reducción de la permeabilidad nasal, la función pulmonar disminuida o el eritema evidente con edema de la piel en el sitio de una respuesta tardía entre 6 y 8 h después, se acompaña en la biopsia de un infiltrado y activación de células T tipo T<sub>h</sub>2, eosinófilos, basófilos e incluso algunos neutrófilos. Esta inflamación alérgica que avanza desde la primera activación de las células cebadas hasta la infiltración celular tardía se ha utilizado como sustitutivo experimental de la rinitis perenne o el asma bronquial. No obstante, en el asma bronquial existe una hiperreacción variable e intrínseca de las vías aéreas.

Al estudiar el mecanismo de la hipersensibilidad inmediata en el ser humano no se ha examinado en gran parte el reconocimiento dependiente de IgE de ciertas sustancias que no son tóxicas. Una región del cromosoma 5 (5q23-31) contiene genes implicados en la regulación de la concentración de IgE, incluyendo a IL-4 e IL-13, así como IL-3 y IL-9, que participan en la hiperplasia reactiva de las células cebadas e IL-5 y GM-CSF, importantes en el desarrollo de los eosinófilos y su viabilidad en los tejidos. Los genes ligados a las respuestas específicas de las IgE a ciertos alérgenos son aquellos que codifican al complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) y ciertas cadenas de los receptores de células T ([T cell receptor, TCR]-α/β). La complejidad de la atopía y las enfermedades vinculadas comprenden predisposición, gravedad y respuestas terapéuticas, cada una de las cuales se encuentra dentro de las variables gobernadas por los estímulos inmunitarios tanto innatos como adaptativos.

El desencadenamiento de enfermedades alérgicas requiere la sensibilización de un individuo predispuesto a un alérgeno específico. La mayor propensión al desarrollo de alergia atopica ocurre durante la infancia y en las primeras fases de la adolescencia. El alérgeno es procesado por células presentadoras de antígeno del linaje del monocito ubicadas en todo el organismo en superficies que establecen contacto con el medio externo, como nariz, pulmones, ojos, piel e intestino. Estas células presentadoras de antígeno muestran pép-

#### Respuestas leucocíticas

- Adherencia
- Quimiotaxis
- Producción de IgE
- Proliferación de mastocitos
- Activación de eosinófilos

#### Respuestas fibroblásticas

- Proliferación
- Vacuolización
- Producción de globopentaoxilceramida
- Producción de colágeno

#### Respuestas del sustrato

- Activación de las metaloproteasas de la matriz
- Activación de la cascada de la coagulación

#### Respuestas microvasculares

- Aumento de la permeabilidad venular
- Adherencia leucocítica
- Constricción
- Dilatación

tidos portadores de epítopo a través de su MHC a subgrupos de linfocitos T cooperadores específicos. La respuesta del linfocito T depende tanto del reconocimiento afín a través de diversas interacciones de ligando/receptor, como del microambiente de citocina, en el que la IL-4 dirige una respuesta de T<sub>h</sub>2 y el interferón (IFN) gamma un perfil de T<sub>h</sub>1. La respuesta T<sub>h</sub>2 se vincula con la activación de células B específicas que se transforman en células plasmáticas para la producción de anticuerpos. La síntesis y la liberación en el suero de IgE con especificidad de alérgeno por parte de las células plasmáticas determinan la sensibilización de las células portadoras de receptores FCERI para la IgE (como células cebadas y basófilos) que luego pueden activarse tras la exposición al alérgeno específico. En ciertas enfermedades, como las que llevan atopia, las poblaciones de eosinófilos y monocitos pueden expresar el receptor trimérico de alta afinidad FcεRI que carece de la cadena beta pero que, no obstante, responde a su agregación.

## ANAFILAXIA

### DEFINICIÓN

La respuesta anafiláctica, que puede ser letal en una persona sensibilizada, aparece a los pocos minutos de la administración de un antígeno específico y se manifiesta por dificultad respiratoria, edema laringeo y broncoespasmo intenso que suele evolucionar hacia colapso vascular o hacia un choque sin dificultades respiratorias previas. Las manifestaciones cutáneas como el prurito y la urticaria, con o sin angioedema, son características de estas reacciones anafilácticas generalizadas. Las manifestaciones gastrointestinales consisten en náusea, vómito, dolor abdominal espasmódico y diarrea.

### FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

No existen pruebas convincentes de que la edad, el sexo, la raza, la profesión o la localización geográfica predispongan a la anafilaxia, excepto por la exposición a algún inmunógeno. Según la mayor parte de los estudios realizados, la atopía no predispone a los pacientes a la anafilaxia frente al tratamiento con penicilina o el veneno injectado por la picadura de un insecto, pero sí es un factor de riesgo para los alérgenos contenidos en los alimentos y para el látex.

Las sustancias capaces de producir una reacción anafiláctica generalizada en el ser humano son las siguientes: proteínas heterólogas en forma de hormonas (insulina, vasopresina, hormona paratiroides), enzimas (tripsina, quimiotripsina, penicilinasa, estreptocinasa), extractos de polen (ambrosía, gramíneas, árboles), extractos distintos del polen (ácaros del polvo, caspa de los gatos, perros, caballos y animales de laboratorio), alimentos (cacahuate, leche, huevos, mariscos, nueces, cereales, judías, gelatina en cápsulas), antisueco (gammaglobulina antilinfocítica), productos de origen laboral (como derivados del caucho) y veneno de Hymenoptera (avispa ordinaria, abejones, polistes, abejas, hormigas de fuego importadas); polisacáridos como el dextrano y el tiomerosal, utilizado como conservador de las vacunas y, en general, medicamentos del tipo de la protamina o los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, anfotericina B, nitrofurantoina, quinolonas); agentes quimioterápicos (carboplatino, paclitaxel, doxorubicina), anestésicos locales (procaina, lidocaína), relajantes musculares (suxametonio, gallamina, pancuronio), vitaminas (tiamina, ácido fólico), medios diagnósticos (deshidrocólate sódico, bromosulfaleína) y compuestos químicos utilizados por profesionales (óxido de etileno) que posiblemente actúan como haptenos formando conjugados inmunógenos con las proteínas del hospedador. El hapteno conjugado puede ser un compuesto precursor, un producto de almacenamiento derivado por vía no enzimática o un metabolito producido por el hospedador.

### FITOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Existe una gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los síntomas y signos, aunque el dato característico de la reacción anafiláctica es la aparición de alguna de las manifestaciones segundos o minutos después de la introducción del antígeno, por lo general mediante inyección o, con menos frecuencia, mediante ingestión. Se puede producir una obstrucción de las vías

respiratorias superiores o de las inferiores. El edema laríngeo se puede experimentar como la presencia de una "bola" en la garganta, ronquera o estridor, mientras que la obstrucción bronquial provoca una sensación de tirantez en el tórax o la aparición de sibilancias audibles. Los pacientes con asma bronquial tienen predisposición a la afección grave de las vías respiratorias inferiores. Puede ocurrir rubor con eritema difuso y una sensación de calor. Un síntoma característico es la erupción cutánea formada por pápulas cutáneas bien circunscritas con bordes eritematosos, altos y serpiginosos, y con una zona central más clara. Esta erupción urticaria es muy pruriginosa y puede presentar una distribución circunscrita o difusa. Las pápulas pueden unirse y formar ronchas gigantes, y no suelen durar más de 48 h. También puede aparecer un angioedema, que es un proceso edematoso profundo de la piel, circunscrito y que no deja huella tras la presión. Puede ser asintomático o provocar una sensación de quemazón o de pinchazo.

En los casos fatales con obstrucción bronquial clínica, los pulmones muestran una importante hiperinflación en el examen macroscópico y microscópico. No obstante, las alteraciones microscópicas en los bronquios se limitan a secreciones luminales, congestión peribronquial, edema submucoso e infiltración por eosinófilos; el enfisema agudo se atribuye a un broncoespasmo incoercible que desaparece tras la muerte. El angioedema de la epiglote y la laringe causa el fallecimiento del paciente por obstrucción mecánica, aunque este proceso también resulta evidente en la hipofaringe y, en cierto grado, en la tráquea; en el examen microscópico se observa una amplia separación entre las fibras de colágena y los elementos glandulares; también se observa congestión vascular e infiltración por eosinófilos. Los pacientes que fallecen por colapso vascular sin hipoxia previa secundaria a insuficiencia respiratoria presentan congestión visceral con una supuesta pérdida de volumen sanguíneo intravascular. Las alteraciones electrocardiográficas asociadas, con o sin infarto, observadas en algunos pacientes pueden ser reflejo de una alteración cardiaca primaria, o bien ser secundarias a una disminución crítica del volumen plasmático.

Las manifestaciones angioedematosas y urticarianas del síndrome anafiláctico se han atribuido a la liberación de histamina endógena. Parece probable que los leucotrienos cisteínlícos desempeñen algún papel en la alteración mecánica del pulmón, ya que causan una importante constricción bronquiolar. El colapso vascular sin dificultad respiratoria, por reacción a la estimulación experimental con el veneno de himenópteros, se asocia no sólo con una elevación intensa y prolongada del nivel sérico de histamina, sino también con signos de coagulación intravascular y síntesis de cininas. Basándose en la observación de que los pacientes con mastocitosis generalizada e hipotensión episódica que evolucionan hacia colapso vascular excretan grandes cantidades de PGD, además de histamina, y que se controlan con la administración de un fármaco no esteroideo pero no con los antihistamínicos solos, es posible que la PGD, también sea importante en las reacciones anafilácticas de carácter hipotensor. Asimismo, las acciones de la serie de mediadores derivados del mastocito son aditivas o sinérgicas en los tejidos diana.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una reacción anafiláctica depende de un antecedente que revele el inicio de los síntomas y signos a los pocos minutos después de tener contacto con el material causal. Es apropiado descartar una reacción de complejo inmunitario mediada por complemento, una reacción idiosincrásica a un antiinflamatorio no esteroideo (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*), o el efecto directo de determinados medicamentos o agentes diagnósticos sobre los mastocitos. La administración intravenosa de un agente químico que produzca desgranulación del mastocito, lo que incluye derivados opiáceos y medios de contraste radiográficos, desencadena urticaria generalizada, angioedema y una sensación de opresión retroesternal con o sin broncoconstricción clínicamente detectable o hipotensión. El ácido acetilsalicílico y otros NSAID como indometacina, aminopirina y ácido mefenámico, desencadenan un episodio potencialmente letal de obstrucción de las vías respiratorias altas o bajas, sobre todo en pacientes asmáticos, que es indistinguible desde el punto de vista clínico de la anafilaxia pero que no se relaciona con la presencia de IgE específica o elevación de la triptasa sanguínea. Este síndrome, que se suele asociar con poliposis nasal, se debe a la inhibición de la PGHS-1 por la correspondiente síntesis amplificada y no regulada de leucotrienos cisteínlícos a través de la vía de la 5-lipooxigenasa/LTC<sub>4</sub> sintasa. En la reacción anafiláctica transfusional que se produce en los pacientes con déficit de IgA, la especificidad causativa reside en las IgG o IgE anti-IgA; el mecanismo de la reacción mediada por la IgG anti-IgA se supone que es la activación del complemento con participación secundaria de las células cebadas.

En el examen de necropsia se ha demostrado la presencia de una IgE específica en la sangre del corazón de pacientes que fallecieron de anafilaxia gene-

ralizada, mediante transferencia pasiva intradérmica de suero a un receptor normal, realizando a las 24 h una estimulación antigenica en la misma zona; seguidamente aparecieron ronchas y eritema, es decir, la *reacción de Prausnitz-Küstner*. Con objeto de evitar los peligros de la transferencia de la hepatitis al receptor u otras infecciones, es preferible utilizar el suero para inducir la sensibilización pasiva de una suspensión de leucocitos humanos enriquecida con basófilos para la liberación de histamina inducida por el antígeno. Además, se ha demostrado mediante radioinmunoanálisis con antígenos purificados la presencia de IgE sérica específica en pacientes con reacciones anafilácticas. Las elevaciones de los niveles de triptasa beta en el suero implican la activación de las células cebadas en una reacción generalizada adversa y son especialmente indicativas de episodios de hipotensión durante la anestesia general o cuando se ha producido una evolución fatal.

## Q ANAFILAXIA

Es imprescindible el diagnóstico precoz de una reacción anafiláctica debido a que la muerte se produce minutos u horas después de los primeros síntomas. Los síntomas leves, como el prurito y la urticaria, pueden controlarse con la administración de 0.3 a 0.5 mi de adrenalina a 1:1 000 (1.0 mg/ml) por vía subcutánea o intramuscular, repitiendo la dosis siempre que sea necesario con intervalos de 5 a 20 min en las reacciones más graves. Cuando el material antigenico se inyectó en una extremidad, la tasa de absorción se puede reducir con la aplicación rápida de un torniquete proximal a la zona de reacción, administrando 0.2 mi de adrenalina a 1:1 000 en la zona afectada, y eliminando el agujón del insecto (en los casos en que esté presente) sin comprimir el tejido. Se debe iniciar un goteo intravenoso para permitir la administración de 2.5 mi de adrenalina, diluida a 1:10 000, con intervalos de 5 a 10 min, expansores del volumen y fármacos vasopresores como la dopamina, si se produce una hipotensión refractaria. La reposición del volumen intravascular debido al exudado venular poseapilar puede requerir varios litros de solución salina. La adrenalina posee efectos tanto alfa como adrenérgicos beta que determinan vasoconstricción, relajación del músculo liso bronquial y atenuación del aumento en la permeabilidad de las vénulas. Cuando no es posible controlar la situación con adrenalina se debe considerar la posibilidad de una hipoxia por obstrucción de las vías respiratorias, por alguna arritmia cardíaca, o por ambas. En algunos casos es útil administrar oxígeno por una cánula nasal o mediante presión positiva intermitente con albuterol inhalado o nebulizado, pero cuando la hipoxia es progresiva es necesario recurrir a la intubación endotraqueal o a una traqueostomía. Existen otros fármacos auxiliares como el antihistamínico difenhidramina en una dosis de 50 a 100 mg por vía intramuscular o intravenosa, y la aminofilina, en dosis de 0.25 a 0.5 g por vía intravenosa (IV), que son apropiados para el tratamiento de la urticaria-angioedema y el broncoespasmo, respectivamente. Los corticoesteroides (0.5 a 1.0 mg/kg de medrol) por vía intravenosa no son eficaces en la fase aguda, aunque se debe considerar su administración en los casos de broncoespasmo, urticaria e hipotensión persistentes.

## PREVENCIÓN

La prevención de la anafilaxia debe tener en cuenta la sensibilidad del receptor, la dosis y el carácter del agente diagnóstico o terapéutico, así como el efecto de la vía de administración sobre la tasa de absorción. Los bloqueadores adrenérgicos beta están relativamente contraindicados en personas con riesgo de reacciones anafilácticas, sobre todo las sensibles a veneno de Hymenoptera o las que se someten a inmunoterapia por alergia del sistema respiratorio. Cuando hay un antecedente definido de una reacción anafiláctica previa, incluso aunque sea leve, es recomendable seleccionar un agente estructuralmente no relacionado. Es crítico un conocimiento de la reactividad cruzada entre los agentes, por ejemplo, las cefalosporinas tienen una estructura de anillo de reacción cruzada con las penicilinas. Una prueba cutánea de punción o de excoriación deberá anteceder a una prueba cutánea intradérmica, ya que esta última conlleva un mayor riesgo de producir anafilaxia. Estas pruebas se realizarán antes de la administración de determinados materiales que tienden a desencadenar reacciones anafilácticas, como los extractos alergénicos. Las pruebas cutáneas para antibióticos o agentes quimioterapéuticos se realizarán únicamente en pacientes con un antecedente clínico positivo compatible con una reacción mediada por IgE y con necesidad inminente del antibiótico en cuestión; las pruebas cutáneas no son de utilidad en las erupciones no mediadas por IgE. Con respecto a la penicilina, las dos terceras partes de los pacientes con antecedentes de reacciones positivas y prueba positiva a la inyección cutánea intradérmica de bencilpeniciloil-polilisina (BPL) o a la mezcla determinante menor (*minor determinant mixture, MDM*) de productos de bencilpenicilina presentan reacciones alérgicas al recibir este tratamiento; dichas reacciones en

los pacientes con reactividad al determinante menor son casi siempre de tipo anafiláctico. Incluso los individuos sin antecedentes de reacción clínica previa muestran una incidencia de 2 a 6% de pruebas cutáneas positivas frente a estas dos sustancias, y alrededor de 3 por 1 000 de los pacientes con antecedentes negativos experimentan anafilaxia al recibir el tratamiento penicilínico, con una mortalidad cercana a uno por cada 100 000.

La desensibilización con la mayoría de los antibióticos se puede efectuar por vía intravenosa, subcutánea u oral. Por lo regular se administran cantidades gradualmente mayores del antibiótico por la vía seleccionada hasta alcanzar una dosis terapéutica. Debido al riesgo de anafilaxia generalizada durante la fase de desensibilización, este procedimiento se debe realizar sólo cuando haya un equipo de reanimación y se mantenga una vía intravenosa. Es decisivo administrar el agente terapéutico a intervalos periódicos durante todo el lapso de tratamiento para evitar el restablecimiento de un grupo importante de células sensibilizadas.

Una forma diferente de protección implica el desarrollo de anticuerpo bloqueador de la clase IgG, que confiere protección contra la anafilaxia provocada por veneno de Hymenoptera al interaccionar con antígeno, de manera que una menor cantidad de éste llega a los mastocitos de los tejidos sensibilizados. El riesgo máximo para las reacciones anafilácticas generalizadas en personas con sensibilidad a Hymenoptera ocurre en relación con una prueba cutánea actualmente positiva. Si bien sólo ocurre una reactividad cruzada leve entre los venenos de la abeja de miel y de avispa de tintas amarillas, hay un alto grado de reactividad cruzada entre el veneno de estas últimas y el resto de los venenos de véspidos (avispones y avispas amarillas o de cabeza calva). La prevención implica modificar las actividades en exteriores para evitar andar con los pies desnudos, utilizar cosméticos perfumados, consumir alimentos en zonas que son atractivas para los insectos, recortar hierbas o maleza y descartar basura o fruta caída. De la misma manera que con cada sensibilidad anafiláctica, el individuo habrá de utilizar un brazalete informativo y tener acceso inmediato a un estuche de adrenalina autoinyectable que no esté caducado. Las limitaciones en el estilo de vida y la compulsión psicológica pueden abordarse mediante la inmunoterapia con veneno. Aunque se ha recomendado que el tratamiento antiveneno se continúe por tiempo indefinido o hasta que se normalicen las pruebas cutáneas y las pruebas específicas de IgE sérica, existen pruebas de que cinco años de tratamiento inducen un estado de resistencia frente a las reacciones por picadura independiente de los niveles séricos de IgG o IgE específica. La posibilidad de avance hacia manifestaciones respiratorias o vasculares graves en los niños con una reacción limitada a la piel es muy escasa y, por este motivo, no se recomienda la inmunoterapia.

## URTICARIA Y ANGIOEDEMA

### **DEFINICIÓN**

La urticaria y el angioedema pueden aparecer por separado o juntos, en forma de manifestaciones cutáneas de edema local que no deja fóvea. En las superficies mucosas de las vías respiratorias superiores o del aparato digestivo se puede producir un proceso similar. La *urticaria* afecta sólo a la porción superficial de la dermis y origina pápulas bien circunscritas con bordes eritematosos, altos y serpiginosos, y con un centro blanquecino, que pueden coalesce y formar ronchas gigantes. El *angioedema* es un edema circunscrito y bien delimitado que afecta a las capas profundas de la piel, incluido el tejido celular subcutáneo. Los episodios recurrentes de urticaria o angioedema que duran menos de seis semanas se consideran agudos, mientras que los episodios que persisten más de este periodo se consideran crónicos.

### **FACTORES PREDISPONENTES Y CAUSA**

Probablemente, la aparición de urticaria y angioedema es más frecuente de lo que se ha descrito debido a la naturaleza evanescente y limitada de estas erupciones cutáneas, que rara vez requieren atención médica cuando se limitan a la piel. Aunque la urticaria y el angioedema agudo o crónico pueden afectar a personas de cualquier grupo de edad, son más frecuentes tras la adolescencia, y su incidencia es mayor en individuos en el tercer decenio de la vida; en efecto, en un estudio realizado con universitarios se observó que 15 a 20% habían presentado alguna reacción urticaria pruriginosa.

La clasificación de la urticaria-angioedema que aparece en el cuadro 311-1 subraya los diferentes mecanismos que causan la enfermedad clínica y que son importantes para el diagnóstico diferencial; no obstante, la mayor parte de los casos de urticaria crónica son idiopáticos. La urticaria y el angioedema que aparecen durante la estación adecuada en pacientes con alergia respiratoria estacional, o por efecto de la exposición a animales o moho, se atribuye a

### **UmilPHtai CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y EL ANGIOEDEMA**

1. Dependientes de IgE
  - a. Sensibilidad a antígenos específicos (pólenes, alimentos, medicamentos, hongos, veneno de himenópteros, helmintos)
  - b. Físicos: dermografismo, frío, solar
  - c. Autoinmunitarios
2. Regidos por bradicininas
  - a. Angioedema hereditario: deficiencia de inhibidor de Cl: desnudo (tipo 1) y disfuncional (tipo 2)
  - b. Angioedema adquirido: deficiencia de inhibidor de CL inhibidor anti-idiotípico anti-Cl
  - c. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
3. Regidos por el complemento
  - a. Vasculitis necrosante
  - b. Enfermedad del suero
  - c. Reacciones a los productos hematológicos
4. No inmunitaria
  - a. Sustancias liberadoras de células cebadas (opiáceos, curare, antibióticos, D-tubocurarina, medios de contraste)
  - b. Sustancias que modifican el metabolismo del ácido araquidónico (ácido acetilsalicílico y antinflamatorios no esteroideos, colorantes azo y benzoatos)
5. Idiopática

la inhalación de pólenes, caspa de animales y esporas de hongos, respectivamente. No obstante, la urticaria y el angioedema secundarios a inhalación son relativamente infrecuentes en comparación con los secundarios a la ingestión de truta fresca; mariscos; productos lácteos; pescado; chocolate; legumbres, incluidos los cacahuetes; y diferentes fármacos, que pueden ocasionar no sólo el síndrome anafiláctico con síntomas gastrointestinales importantes, sino también una urticaria crónica.

Otros mecanismos causales son los estímulos físicos como el frío, el calor, la radiación solar, el ejercicio y la irritación mecánica. Las urticarias físicas se diferencian por el factor desencadenante y otros aspectos de la presentación clínica. El *dermografismo*, que se produce en 1 a 4% de la población, se define como la aparición de un habón lineal en un lugar que haya sido golpeado con un objeto duro o que muestre una configuración adaptada al factor desencadenante. El dermografismo muestra una incidencia máxima en los decenios segundo y tercero de la vida. No depende de la diátesis atópica y su duración suele ser inferior a cinco años. La *urticaria por presión*, que suele acompañar al dermografismo o a la urticaria idiopática crónica, se manifiesta por la respuesta a un estímulo mantenido, como una cincha o cinturón colocado en el hombro, la carrera (pies) o los trabajos manuales (manos). La *urticaria colinérgica* se diferencia en que los habones pruriginosos son de pequeño tamaño (1 a 2 mm) y están rodeados de una gran zona de eritema; los ataques suelen desencadenarse por fiebre, un baño o ducha caliente, o el ejercicio, y posiblemente guardan relación con una mayor temperatura corporal central. La *anafilaxia por ejercicio* es desencadenada por el ejercicio aislado, o bien, es secundaria al consumo previo de ciertos alimentos. El cuadro clínico se limita en ocasiones a la presencia de eritema y urticaria pruriginosa, pero en otras comprende angioedema de la cara, bucofaringe, laringe o intestino e incluso colapso vascular; se distingue de la urticaria colinérgica por la presencia de ampollas de tamaño convencional y por la ausencia de fiebre o rubor. La *urticaria por frío*, que puede ser adquirida o hereditaria, se manifiesta localmente en el lugar de la exposición (cubo de hielo) o en las zonas del cuerpo expuestas (temperatura ambiental), pero si se produce la inmersión en agua fría (natación) puede avanzar hasta el colapso vascular. La *urticaria solar* se subdivide en tres grupos, según la respuesta a determinadas bandas del espectro lumínico. El *angioedema vibratorio* puede producirse después de varios años de exposición profesional o de manera idiopática, y a veces conlleva urticaria colinérgica. Otras formas raras de alergia física, que se definen siempre por la inducción específica del estímulo, comprenden la *urticaria local por calor*, la *urticaria acuagénica* por contacto con el agua (con independencia de su temperatura y en ocasiones vinculada a policitemia vera) y la *urticaria de contacto*, por interacción directa con algún compuesto químico.

El angioedema sin urticaria se produce en el déficit del inhibidor Cl (CI inhibitor, C1INH), que puede tener un carácter hereditario de tipo autosómico dominante o una naturaleza adquirida a través de la formación de un autoanticuerpo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) llegan a provocar una presentación clínica similar en 0.1 a 0.5% de hipertensos debido a la degradación atenuada de la bradicinina. La urticaria y el angioedema asociados con la enfermedad del suero clásica o con vasculitis necrosante cutánea idiopática parecen ser enfer-

medades por depósitos de inmunocomplejos en los casos en los que también existe hipocomplementemia. Las reacciones farmacológicas idiosincrásicas a los agentes liberadores de los granulos de células cebadas y a los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser generales, simulando una anafilaxia, o bien pueden limitarse a zonas cutáneas concretas.

## FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Las erupciones urticarias son distintivamente pruriginosas, afectan cualquier zona del cuerpo desde el cuero cabelludo hasta las plantas, y aparecen en conglomerados de 12 a 36 h de duración, con lesiones antiguas que desaparecen conforme aparecen nuevas. La mayor parte de las urticarias físicas (por frío, colinérgicas, dermatografismo) representan una excepción con lesiones individuales que duran menos de 2 h. Los sitios más frecuentes son las extremidades, los genitales externos y la cara, ante todo la región de los ojos y los labios. Aunque de duración limitada, el angioedema de las vías respiratorias superiores puede ser potencialmente letal debido a la obstrucción laringea, mientras que la afección gastrointestinal puede producir un cólico abdominal, a veces aunado a náusea y vómito, y en ocasiones motiva emprender intervenciones quirúrgicas innecesarias. La urticaria y el angioedema no producen manchas residuales en la piel, a menos que exista un proceso subyacente que cause una extravasación eritrocítica superpuesta.

La anatomía patológica se caracteriza por edema de la dermis superficial en la urticaria y del tejido subcutáneo y de la dermis profunda en el angioedema. Los haces de colágeno en las zonas afectadas están ampliamente separados, y las vérulas a veces están dilatadas. Todo infiltrado perivenular consta de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos que se presentan en combinaciones y números variables.

Quizá el ejemplo mejor estudiado de urticaria y angioedema mediados por células cebadas e IgE es la *urticaria por frío*. En ocasiones se puede detectar la presencia de crioglobulinas, aunque esto no es así en la mayoría de los pacientes. La inmersión de una extremidad en agua helada produce angioedema en la porción distal, con urticaria en la zona de interfase con el aire, al cabo de unos minutos de exposición. Los estudios anatopatológicos revelan una importante desgranulación de las células cebadas, que concurre con edema en la dermis y el tejido celular subcutáneo. La sangre venosa de la extremidad estimulada con frío y angioedematosas muestra un incremento importante del contenido plasmático de histamina, mientras que la sangre venosa de la extremidad normal contralateral no contiene ninguno de estos mediadores. Se han detectado niveles altos de histamina en el contenido plasmático del flujo venoso y en el líquido de las vesículas producidas experimentalmente en pacientes con dermatografismo, urticaria por presión, angioedema vibratorio, urticaria lumínica y urticaria por calor. El análisis ultraestructural revela que el patrón de desgranulación de las células cebadas en la urticaria por frío se asemeja a la respuesta mediada por IgE, con solubilización del contenido de los granulos, fusión de las membranas perigranulosa y celular, y secreción del contenido del granulo; en la lesión por dermatografismo se observa una desgranulación zonal superpuesta (en sacabocados). Se ha observado también una mayor histamina plasmática con desgranulación de las células cebadas, confirmado en la biopsia, en las crisis generalizadas de *urticaria colinérgica* y de *anafilaxia inducida por el ejercicio*, desencadenados de manera experimental durante el ejercicio en un tapiz rodante con una camiseta húmeda; sin embargo, sólo en la urticaria colinérgica se produce una disminución asociada de la función pulmonar.

Hasta 40% de los pacientes con urticaria crónica posee autoanticuerpos contra IgE o contra la cadena alfa de FceRI. En estos pacientes, el suero autólogo inyectado en la propia piel induce un brote de ronchas con activación de células cebadas. Se ha observado una relación con anticuerpos contra peroxidasa microsómica o tiroglobulina, o ambos a la vez, a menudo en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto clínicamente importante. Los estudios *in vitro* revelan que estos autoanticuerpos median la desgranulación del basófilo y el suero intensifica la reacción como fuente del fragmento anafiláctico, C5a.

El angioedema hereditario es una enfermedad autosómica dominante causada por la deficiencia de CIINH (tipo 1) en casi 85% de los pacientes y por una proteína disfuncional (tipo 2) en el resto. En la variedad adquirida se consume en forma excesiva CIINH, a causa de los complejos inmunitarios formados entre los anticuerpos antiidiotípicos e IgG monoclonal presentado por linfomas de células B o por un autoanticuerpo dirigido contra CIINH. CIINH bloquea la función catalítica del factor XII activado (factor de Hageman) y de la calicreína, así como de los componentes C1r/C1s de C1. Durante la crisis de angioedema, los pacientes con deficiencia de CIINH presentan elevación de la concentración plasmática de bradicininas, especialmente en la sangre venosa de la extremidad afectada, y menor concentración de pre-

calicreína y cininógeno de alto peso molecular, a partir de la cual se fragmenta la bradicinina. La reducción paralela de los sustratos del complemento, C4 y C2, reflejan la acción de Cl activado durante estas crisis. Los ratones con disociación deliberada del gen para CIINH presentan una mayor permeabilidad vascular crónica. La biopatología se agrava al administrar algún inhibidor de ACE (captopril) y se atenúa cruzando a la cepa sin CIINH con una cepa con receptor de bradicinina 2 (*bradykinin 2 receptor*, Bk2R). Puesto que la ACE también se describe como cininasa II, el empleo de bloqueadores dificulta la degradación de la bradicinina y explica la razón por la que aparece angioedema en forma idiosincrásica en los pacientes hipertensos con un CIINH normal.

## DIAGNÓSTICO

El comienzo rápido y la naturaleza limitada de las erupciones urticarias y angioedematosas son características distintivas. Otros rasgos adicionales son la aparición de brotes de lesiones urticarias en diferentes estadios evolutivos y la distribución asimétrica del angioedema. La urticaria y el angioedema producidos por mecanismos dependientes de la IgE suelen estar relacionados con antecedentes del paciente en los que participan alérgenos específicos o estímulos físicos, con la incidencia estacional y con la exposición a determinados ambientes. La reproducción directa de la lesión mediante un estímulo físico tiene un valor especial, ya que con frecuencia establece la causa de la lesión. El diagnóstico de un alérgeno ambiental determinado mediante la historia clínica se puede confirmar con una prueba cutánea o con la medición en suero de la IgE específica para el alérgeno. La urticaria y el angioedema mediados por IgE pueden estar asociados o no con una elevación de la IgE total o con eosinofilia periférica. No se observan fiebre, leucocitosis ni elevación de la velocidad de sedimentación.

La clasificación de los estados urticarios y angioedematosos del cuadro 311-1, en función de sus posibles mecanismos, incluye necesariamente algunos puntos de diagnóstico diferencial. La hipocomplementemia no se observa en los procesos de células cebadas mediados por IgE y puede reflejar una anomalía adquirida (atribuida a la formación de inmunocomplejos) o una deficiencia genética de CIINH. La urticaria crónica recidivante (por lo común en mujeres) relacionada con artralgias, elevación de la velocidad de sedimentación y normo o hipocomplementemia, sugiere una vasculitis necrosante cutánea subyacente. En condiciones normales, la urticaria vasculítica persiste más de 72 h, mientras que la urticaria convencional suele durar menos de 24 a 48 h. La confirmación depende de la biopsia, en la que se observa infiltración celular, restos nucleares y necrosis fibrinoide de las vérulas. Este mismo proceso biopatológico explica la urticaria que se vincula con enfermedades como el lupus eritematoso generalizado o la hepatitis vírica, con o sin artritis asociada. La enfermedad del suero, por sí sola, o una entidad clínica similar producida por medicamentos comprende no sólo la urticaria, sino también la pirexia, la linfadenopatía, las migrañas y artralgias o la artritis. Las reacciones urticarias a los hemoderivados o al tratamiento intravenoso con inmunoglobulina se definen por los antecedentes y por lo general no avanzan a menos que el receptor sufra un déficit de IgA en el primer caso o se agregue el reactivo en el segundo.

El diagnóstico de angioedema hereditario se sospecha no sólo por los antecedentes heredofamiliares, sino por la ausencia de prurito y de urticaria, la gravedad de las crisis recurrentes de cólico y los accesos de edema laringeo. El diagnóstico por laboratorio está sujeto a la demostración de una deficiencia en el antígeno CIINH (tipo 1) o de una proteína no funcional (tipo 2) por medio de un análisis catalítico de inhibición. Si bien la concentración de Cl es normal, sus sustratos, C4 y C2, son muy reducidos y desciden todavía más durante las crisis por la activación de Cl adicional. Las variedades adquiridas de deficiencia de CIINH tienen el mismo cuadro clínico, pero difieren en cuanto a la ausencia de un elemento familiar y conllevan hipofunción de C1, de la proteína C1q y de CIINH, C4 y C2. La deficiencia congénita y adquirida de CIINH y el angioedema por inhibidores de la ACE conllevan concentraciones elevadas de bradicinina.

La urticaria y el angioedema se deben diferenciar de la sensibilidad de contacto, una erupción vesicular aguda que evoluciona hacia un engrosamiento crónico de la piel tras una exposición alérgica mantenida. También se pueden diferenciar de la dermatitis atópica, un trastorno que se presenta como eritema, edema, pápulas, vesículas y salida de líquido, y que evoluciona hacia una fase subaguda y crónica en la que las vesículas son menos notables o incluso faltan, y en la que predominan la descamación con fisuras y la liquenificación con una distribución que característicamente afecta a las superficies flexoras. En la mastocitosis cutánea aparecen máculas y pápulas de coloración marrón-rojiza (características de la urticaria pigmentosa) que causan prurito con los traumatismos; en la mastocitosis generalizada, con o sin urticaria pig-

mentosa, se producen episodios de enrojecimiento cutáneo generalizado, con o sin urticaria, aunque sin angioedema.

### 3 URTICARIA Y ANGIOEDEMA

La identificación del factor (o factores) causales y su eliminación constituyen el programa terapéutico más satisfactorio; este método es factible en distintos grados en las reacciones mediadas por IgE frente a alérgenos o estímulos físicos. En la mayor parte de las formas de urticaria, los antihistamínicos H<sub>1</sub>, como la clorfeniramina y la difenhidramina, incluida la clase no sedante representada por loratadina, desloratadina, fexofenadina o cetirizina, alivian tanto la urticaria como el prurito. La ciproheptadina, en dosis que comienzan en 8 mg y que fluctúan hasta en 32 mg/día y sobre todo hidroxizina en dosis que comienzan con 40 mg y que ascienden hasta 200 mg/día, han resultado eficaces cuando los antihistamínicos H<sub>1</sub> han sido inadecuados. La adición de un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, como la cimetidina, la ranitidina o la famotidina, en dosis estándar, añaden beneficio cuando son inadecuados los antihistamínicos H<sub>1</sub>. La doxepina, un compuesto tricíclico derivado de la dibenzoxepina, que tiene actividad antagonista de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, es aún una alternativa más. Un antagonista de CysLT, como el montelukast, en dosis de 10 mg/día, o zafirlukast, 20 mg dos veces por día, puede ser un tratamiento complementario. Los glucocorticoides tópicos carecen de utilidad y los glucocorticoides por vía generalizada suelen evitarse en las urticarias idiopáticas, físicas o inducidas por alérgenos por su toxicidad prolongada. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de los pacientes con urticaria por presión, urticaria vasculítica (en especial con predominio de eosinófilos), en el angioedema idiopático con o sin urticaria y en la urticaria crónica que responde mal al tratamiento convencional. En el caso de urticaria vasculítica persistente, puede añadirse hidroxicloroquina o colquicina después de la hidroxizina y antes o al mismo tiempo que los glucocorticoides por vía generalizada. La ciclosporina es eficaz en pacientes con urticaria autoinmunitaria crónica o idiopática crónica que es grave y que no responde bien a otras modalidades o cuando es excesivo el requerimiento de glucocorticoide, o en ambas circunstancias a la vez.

El tratamiento de la deficiencia congénita de C1INH se ha simplificado gracias a que los andrógenos atenuados corren el defecto bioquímico y ofrecen protección profiláctica; su eficacia se atribuye a que el gen normal produce C1INH en cantidad suficiente como para regular la activación espontánea de Cl. El antifibrinolítico ácido aminocaproico épsilon puede utilizarse como profilaxis preoperatoria pero está contraindicado en los pacientes con tendencia trombótica o isquemia por ateroesclerosis arterial. Se está valorando para mitigar los ataques la infusión de proteína C1INH aislada y la administración subcutánea de un antagonista del receptor a la bradicinina 2.

## MASTOCITOSIS GENERALIZADA

### DEFINICIÓN

La mastocitosis generalizada se define como una hiperplasia de células cebadas (mastocitos), a menudo de evolución lenta y no neoplásica. La expansión de mastocitos suele detectarse en la médula ósea y en las localizaciones periféricas de distribución normal, como la piel, la mucosa gastrointestinal, el hígado y el bazo. La mastocitosis se produce a cualquier edad y muestra un ligero predominio en los varones. La prevalencia de la mastocitosis generalizada se desconoce, no se ha observado ningún tipo de incidencia familiar y la atopia no aumenta.

### CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Según una reciente clasificación de consenso de la mastocitosis generalizada, existen cuatro formas diferentes (cuadro 311-2). La mastocitosis generalizada indolente (*indolent systemic mastocytosis*, ISM) provoca la mayor parte de los casos; implica que no hay indicios de un trastorno hematológico, hepatopatía o linfadenopatía asociados y, en principio, no altera la esperanza de vida. La mastocitosis generalizada vinculada a trastornos hematológicos clónicos de línea celular no cebada (*systemic mastocytosis associated with clonal hematologic non-mast cell lineage disease*, SM-AHNMD), depende de la naturaleza del trastorno, que varía desde la dismielopoyesis hasta la leucemia. En la mastocitosis generalizada agresiva (*aggressive systemic mastocytosis*, ASM), la infiltración y proliferación de mastocitos en múltiples órganos como hígado, bazo, intestino, sistema nervioso central (SNC) y tejido óseo, da por resultado un pronóstico desfavorable; un subgrupo de estos pacientes tiene eosinofilia prominente con hepatosplenomegalia y linfadenopatía. La variedad más rara de esta enfermedad es la leucemia de células cebadas, que aún hoy es letal; la sangre periférica contiene células cebadas atípicas que se tifian en forma metacromática.

### CUADRO 311-2 CLASIFICACIÓN DE LA MASTOCITOSIS

#### Mastocitosis cutánea

##### Urticaria pigmentosa-mastocitosis cutánea maculopapular

Variedades: variedad en placas, variedad nodular, telangiectasia macular eruptiva persistente; mastocitosis cutánea difusa

#### Mastocitoma solitario de la pié

#### Mastocitosis generalizada indolente

#### Mastocitosis generalizada vinculada a trastornos hematológicos clónicos de línea celular no cebada (SM-AHNMD)

#### Mastocitosis generalizada agresiva

Variedad: mastocitosis linfadenopática con eosinofilia

#### Leucemia de células cebadas

#### Sarcoma de células cebadas

Fuente: modificado de P Valent et al, en ES Jaffee et al (eds): *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics in Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press, 2001.

En varios linajes celulares de los pacientes con mastocitosis se observa una mutación puntual de A a T en el codón 816 del gen *c-kit* que provoca la sustitución de ácido aspártico por valina, lo que indica una mutación somática con beneficios en la función. Esta sustitución, así como otras mutaciones raras de *c-kit*, es característica de los adultos con SM-AHNMD pero también se observa en los pacientes con mastocitosis generalizada indolente y mastocitosis cutánea, ya que las células cebadas en cualquier sitio provienen de la médula ósea. En los lactantes y niños con manifestaciones cutáneas, en especial con urticaria pigmentosa o lesiones hulosas, casi nunca existen alteraciones viscerales y por lo general se resuelve porque son raras las mutaciones con beneficios en la función.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis generalizada, aparte de las complicaciones leucémicas, se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de células cebadas, a la respuesta hística frente a esta ocupación, y a la liberación de sustancias bioactivas en zonas locales y distantes. Las manifestaciones farmacológicas inducidas por estos mediadores comprenden prurito, sofocos (bochornos), palpaciones y colapso vascular, molestias gástricas, dolor espasmódico en la porción inferior del abdomen y cefalalgia recidivante. El aumento de la masa celular se traduce en la presencia de las lesiones de la urticaria pigmentosa en ciertos lugares de la piel, pero también contribuye al dolor óseo y a la malabsorción. Los cambios fibróticos mediados por las células cebadas se hallan limitados a hígado, bazo y médula ósea, y posiblemente guardan relación con las características funcionales de las células cebadas que aparecen en estas zonas, a diferencia de lo que sucede en otros focos sin fibrosis como el tejido gastrointestinal o la piel. El análisis por inmunofluorescencia de la médula ósea y de las lesiones de la piel en la mastocitosis generalizada indolente, y del bazo, los ganglios linfáticos y la piel en la mastocitosis generalizada agresiva, muestran únicamente un fenotipo de células cebadas, a saber, células cebadas con pocas estructuras enrolladas que expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A.

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentosa son máculas o pápulas de color marrón que responden a los traumatismos con eritema y ronchas (signo de Darier). Al parecer su frecuencia es >90% en los pacientes con mastocitosis indolente y <50% en aquellos con SM-AHNMD o mastocitosis agresiva. Alrededor de 1% de los pacientes con mastocitosis indolente sufren lesiones cutáneas que se manifiestan por máculas de color pardo-alquitrán con un eritema en placas llamativo y telangiectasias asociadas (telangiectasia maculosa eruptiva persistente). En la porción superior del tubo digestivo, el problema más frecuente es la hipersecreción mediada por la histamina, que produce gastritis y úlcera péptica. En la porción inferior, la diarrea y el dolor abdominal, atribuidos a la afección del intestino delgado, pueden agravarse por la malabsorción con insuficiencia nutricional y osteomalacia secundarias. La fibrosis periporta, que se vincula con infiltración por células cebadas y elevación de los eosinófilos, puede causar hipertensión portal con ascitis. En algunos enfermos, los bochornos y el colapso vascular recidivante se agravan sobremanera como consecuencia de la respuesta idiosincrásica a las dosis mínimas de antiinflamatorios no esteroideos. Las alteraciones neuropsiquiátricas suelen expresarse como trastornos de la memoria para hechos recientes, disminución de la atención y cefalalgias "jaquecas". Los pacientes pueden sufrir una exacerbación de un determinado signo o síntoma clínico tras ingerir alcohol, utilizar narcóticos que interaccionan con las células cebadas o tomar antiinflamatorios no esteroideos.

## **UMUJOMIM CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MASTOCITOSIS GENERALIZADA\***

- Mayores: infiltrados multifocales densos de células cebadas en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos confirmados por medio de la inmunodetección de triptasa o metacromasia
- Menores: morfología anormal de las células cebadas con forma de huso o núcleo multilobulado o excéntrico
- Fenotipo aberrante de la superficie de las células cebadas con expresión de CD25 y CD2 (receptor de IL-2) además de C117 (*c-kit*)
- Detección de mutación del codón 816 en las células de la sangre periférica, células de la médula ósea o tejido de lesiones
- Triptasa sérica total (principalmente alfa) mayor de 20 ng/ml

\* Para el diagnóstico se necesita un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de mastocitosis casi siempre se sospecha por la historia clínica y la exploración física, se respalda con los resultados de laboratorio y se confirma únicamente por medio de un examen histopatológico. Hay consenso reciente en que el diagnóstico de mastocitosis generalizada se facilita con una biopsia de médula ósea, para cumplir con el criterio de una característica mayor y una menor o tres menores (cuadro 311-3). La médula ósea proporciona el criterio mayor al revelar conglomerados de células cebadas, a menudo en ubicación paratrabecular o perivascular con linfocitos y eosinófilos, así como los criterios menores de una morfología anormal de las células cebadas, inmunofenotipo aberrante de la membrana de las células cebadas o mutación en el codón 816 de cualquier tipo celular. Otras pruebas incruentas que son útiles antes de realizar la biopsia de médula ósea son la concentración sérica total de triptasa, la orina de 24 h para medir la histamina, los metabolitos de histamina o los metabolitos de PGD. La variedad alfa de triptasa se eleva en más de 50% de los pacientes con mastocitosis generalizada y constituye un criterio menor; la variedad beta se eleva en los pacientes que sufren una reacción anafiláctica. Otros estudios que se llevan a cabo según el cuadro clínico son una gammagrafía ósea o un estudio del esqueleto completo; estudios con medio de contraste del aparato digestivo hasta el intestino delgado, tomografía computadorizada o endoscopia y una evaluación neuropsiquiátrica, incluido un electroencefalograma.

El diagnóstico diferencial obliga a descartar otras alteraciones que llevan sofocos. Para descartar un tumor carcinoide o un feocromocitoma, es necesario medir el ácido 5-hidroxiindolacético y las metanefrinas en orina de 24 h. La mayoría de los enfermos con anafilaxia recidivante, incluidos los del grupo idiopático, presentan angioedema que no constituye una manifestación de mastocitosis generalizada.

### **0 MASTOCITOSIS SISTÉMICA**

El tratamiento de la mastocitosis generalizada debe realizarse de manera escalonada, en función de los signos y los síntomas, se puede administrar un antihistamínico H<sub>1</sub> para combatir los sofocos y el prurito y un antihistamínico H<sub>2</sub> o un inhibidor de la bomba de protones para controlar la hipersecreción de ácido gástrico clorhídrico. El cromoglicato sódico oral controla la diarrea y el dolor abdominal, y el ácido acetilsalicílico ayudan a prevenir los sofocos más intensos que se vinculan con colapso vascular, a pesar de utilizar antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> para bloquear la biosíntesis de PGD. Los glucocorticoides generalizados alivian, en principio, la malabsorción. Las cefalalgias se suelen tratar con antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que modifican los niveles de neurotransmisores. El cetotifén se ha utilizado para aliviar los sofocos en los pacientes que no toleran los antiinflamatorios no esteroideos y en los pacientes con dolor óseo o cefalalgias que no responden al tratamiento. La eficacia del interferón alfa en la mastocitosis generalizada energética es controvertida y ello puede obedecer a la dificultad para alcanzar la dosis necesaria en algunos pacientes, a causa de sus efectos adversos. En la mastocitosis agresiva a veces es útil administrar hidroxiumura, para reducir el número de precursores del linaje de células cebadas. Conviene recurrir a la quimioterapia en el caso de una leucemia franca. Aunque *c-kit* es una tirosincinasa de receptor, la mutación de aumento de función del codón 816 no es inhibida por mesilato de imatinib.

### **RINITIS ALÉRGICA**

#### **DEFINICIÓN**

La rinitis alérgica se caracteriza por estornudos, rinorrea, obstrucción de las vías nasales, prurito conjuntival, nasal y faríngeo, y lagrimo; todos estos síntomas guardan relación cronológica con la exposición al alérgeno. Aunque

suele tener carácter estacional debido a su relación con los pólennos transportados por el aire, en un entorno de exposición crónica puede ser perenne. La incidencia de rinitis alérgica en Norteamérica es cercana a 7%, y alcanza un valor máximo en la infancia y la adolescencia. La prevalencia en Estados Unidos es cercana a 20 por ciento.

#### **FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA**

La rinitis alérgica suele aparecer en personas atópicas, es decir, en individuos con antecedentes familiares de un complejo sintomático similar o relacionado y con antecedentes personales de alergia colateral expresada en forma de dermatitis eczematosa, urticaria o asma (cap. 248). Hasta 40% de los pacientes con rinitis manifiestan asma, mientras que aproximadamente 70% de los que tienen asma experimentan rinitis. Los síntomas casi siempre aparecen antes del cuarto decenio de vida y tienden a disminuir en forma gradual con la edad, aunque son raras las remisiones espontáneas completas. Algunas hierbas que se polinizan gracias al viento y no a los insectos, al igual que algunos pastos y árboles, producen suficiente polen como para extenderse ampliamente mediante las corrientes de aire, provocando rinitis alérgica estacional. La fecha de polinización de estas especies varía muy poco año con año en cada localidad, pero difiere en los diversos climas. En las zonas templadas de Norteamérica, la polinización de los árboles ocurre entre marzo y mayo, la de los pastos entre junio y principios de julio y la de la hierba entre mediados de agosto y principios de octubre. Los mohos son universales, puesto que se forman en la tierra y en la materia orgánica en descomposición y propagan sus esporas dependiendo del clima. La rinitis alérgica perenne ocurre por reacción a los alérgenos que existen durante todo el año, como el epitelio que se descama en la caspa de los animales, proteínas derivadas de las cucarachas, esporas de mohos o polvo, que tienen ácaros como *Dermatophagoides farinae* y *D. pteronyssinus*. Los ácaros del polvo se alimentan de escamas de la piel humana y revisten el material digerido con una proteína específica para cada acaro antes de excretarlo. Hasta en 50% de los pacientes con rinitis perenne no es posible encontrar un alérgeno como causa. La capacidad de cada alérgeno para producir rinitis en lugar de síntomas de la vía respiratoria baja puede atribuirse a su tamaño, de 10 a 100 pm, y a su retención en la nariz.

#### **FISIOPATOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO**

Las principales características de la rinitis alérgica son rinorrea episódica, estornudos, obstrucción de las vías nasales con lagrimo y prurito conjuntival, de la mucosa nasal y la bucofaringe. La mucosa nasal se encuentra pálida y turbia, la conjuntiva se encuentra congestionada y edematosas y la faringe no suele mostrar signos. El edema de los cornetes y las mucosas con obstrucción de los orificios sinusales y las trompas de Eustaquio origina infecciones secundarias de los senos paranasales y el oído medio, respectivamente. Los pólipos nasales, que representan protrusiones de la mucosa que contienen líquido edematoso con números variables de eosinófilos, incrementan los síntomas obstructivos y al mismo tiempo pueden aumentar en la nasofaringe o en los senos paranasales. Los pólipos nasales ocurren independientes de la rinitis alérgica en pacientes con la trifada de rinosinusitis y asma intollerantes al ácido acetilsalicílico.

Las fosas nasales presentan una gran superficie mucosa en los pliegues de los cornetes, lo que permite controlar la temperatura y humedad del aire inhalado y para filtrar las partículas inspiradas. Las vías nasales contorneadas filtran fácilmente las partículas con un tamaño superior a 10 pm, fijándolas en una "manta" de moco; más tarde, la acción de los cilios elimina las partículas atrapadas hacia la faringe. La retención del polen y la digestión de su cubierta externa por las enzimas mucosas, como la lisozima, producen la liberación de alérgenos proteínicos que suelen tener un peso molecular de 10 000 a 40 000. La interacción inicial se produce entre el alérgeno y las células cebadas intraepiteliales sensibilizadas con IgE específica, y después afecta a las células cebadas que se localizan por debajo de la superficie mucosa en zonas perivenulares y que también están sensibilizadas con IgE específica. Durante la estación sintomática, cuando la mucosa ya está tumefacta e hiperémica, se produce una mayor reactividad adversa al polen estacional y a los pólennos antigenicamente no relacionados para los que existe una hipersensibilidad subyacente. Este efecto de cepado se atribuye a una mayor penetración de los alérgenos en las células cebadas perivenulares más profundas. Las muestras de biopsia de la mucosa nasal durante una reacción alérgica episódica se caracterizan por un edema submucoso importante con infiltración inflamatoria, ante todo por eosinófilos, aunque también se observan algunos basófilos y neutrófilos.

El líquido de la superficie mucosa contiene no sólo IgA (presente debido a su pieza secretora) sino también IgE, que, al parecer, llega a esta zona median-

te difusión a partir de las células plasmáticas distribuidas en la proximidad de las superficies mucosas. La IgE se fija a las células cebadas de la mucosa y la submucosa, y la intensidad de la respuesta clínica a los alérgenos inhalados guarda relación cuantitativamente con la dosis definida de polen a la que queda expuesto el paciente de forma natural. En las personas sensibles, la introducción del alérgeno en las fosas nasales provoca estornudos, congestión nasal y rinorrea, y el líquido que se elimina contiene histamina, PGD, y leucotrienos. Por tanto, las células cebadas del tejido de los pólipos nasales y de la mucosa y submucosa nasales sintetizan y liberan mediadores a través de reacciones dependientes de IgE que son capaces de producir edema hístico e infiltración eosinófila.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de rinitis alérgica estacional depende básicamente de la historia clínica, en la que se relata la aparición del cuadro coincidiendo con la polinización de las hierbas, las plantas o los árboles causantes. El carácter continuo de la rinitis alérgica perenne producida por la contaminación del hogar o del lugar de trabajo dificulta el análisis de la historia clínica, aunque puede existir una variabilidad en los síntomas relacionada con la exposición a caspa de los animales, alérgenos de los ácaros del polvo, caspa de las cucarachas o alérgenos relacionados con el trabajo, como el látex. A menudo los pacientes con rinitis perenne tienen este problema en su vida adulta y presentan pólipos nasales y secreción posnasal vinculada con engrosamiento de las membranas sinusales en la radiografía. La rinitis no alérgica perenne que se relaciona con eosinófilos nasales (*nonallergic rhinitis associated with nasal eosinophils*, NARES) ocurre en los decenios medios de edad y se caracteriza por obstrucción nasal, anosmia, sinusitis crónica e intolerancia frecuente al ácido acetilsalicílico. El término *rinitis vasomotora* designa un proceso de mayor reactividad de la nasofaringe en el que se produce un complejo sintomático similar al de la rinitis alérgica perenne con estímulos inespecíficos y sin eosinofilia hística. Otras entidades que habrán de excluirse son las anomalías estructurales de la nasofaringe; exposición a sustancias irritantes; rinitis gustativa o provocada por etanol; hipotiroidismo; infecciones respiratorias altas; embarazo con edema de la mucosa nasal prominente; uso tópico prolongado de agentes adrenérgicos alfa que contienen gotas nasales (rinitis medicamentosa); y el empleo de determinados agentes terapéuticos como rauwolfia, antagonistas adrenérgicos beta, estrógenos, progesterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), ácido acetilsalicílico y NSAID, así como medicamentos para tratar la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa-5).

Las secreciones nasales de los pacientes alérgicos son ricas en eosinófilos y es frecuente la eosinofilia periférica. La presencia de neutrofilia local o generalizada implica infección. La IgE sérica total suele estar elevada, pero la demostración de especificidad inmunitaria para la IgE es vital para el diagnóstico etiológico. Una prueba cutánea por vía epicutánea (raspado o punción) con los alérgenos de interés permite identificar con rapidez y seguridad la IgE con especificidad de alérgeno que ha sensibilizado a las células cebadas cutáneas. Una prueba intracutánea positiva, con una razón peso:volumen de 1:10 a 1:20 de extracto tiene un gran valor predictivo respecto a la presencia de alergia. Más tarde, cuando está indicado por la historia clínica o por una prueba intracutánea negativa, se realiza una prueba intradérmica utilizando 0.05 ml a una dilución de 1:500 a 1:1 000; si bien este método es más sensible, también resulta menos confiable por la reacción que manifiestan algunas personas asintomáticas a la dosis de prueba. Las pruebas intracutáneas en busca de alérgenos alimentarios ayudan a corroborar la historia clínica. También es posible demostrar una alergia alimentaria por medio de un reto comparativo con placebo y doble ciego, pero esta técnica conlleva cierto riesgo de provocar una reacción anafiláctica. Es más seguro recurrir a una dieta de eliminación, pero también es más tediosa y menos definitiva. La alergia alimentaria es una causa rara de rinitis alérgica.

Los métodos más modernos para detectar IgE total, como la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), en la que se utiliza anti-IgE adherida a una partícula de fase sólida o de fase líquida, constituyen técnicas rápidas y baratas. También es posible medir de manera específica la anti-IgE en el suero a través de su unión a un alérgeno, y más tarde se calcula la captación de anti-IgE adherida. En comparación con la prueba cutánea, el análisis de IgE específica en el suero es menos sensible pero más específico.

#### PREVENCIÓN

La forma más eficaz de controlar las enfermedades alérgicas es no exponerse al alérgeno causativo; pueden requerirse en este sentido la eliminación de las mascotas o cachorros de las casas a fin de evitar su caspa, la utilización de

filtros de aire para reducir al mínimo las concentraciones de polen en el aire, la eliminación de la caspa de las cucarachas mediante destrucción química del insecto y la cuidadosa conservación de los alimentos, el desplazamiento hacia zonas en las que no existe polinización durante los períodos más críticos, e incluso el cambio de domicilio para eliminar las esporas de los mohos. El control de ácaros del polvo evitando el alérgeno incluye el empleo de cubrecolchones, almohadas y cojines recubiertos de plástico; el empleo de una aspiradora equipada con filtro; el lavar la ropa de cama y las prendas de vestir a temperaturas de más de 54.5°C; y la eliminación de alfombras y cortinas.

#### RINITIS ALÉRGICA

El método más barato para corregir la rinitis alérgica es evitar el contacto con el alérgeno, pero el método tradicional ante una rinitis alérgica estacional o perenne es el tratamiento farmacológico. Los antihistamínicos de la clase H<sup>1</sup> por vía oral son eficaces para el prurito nasofaríngeo, los estornudos, la rinorrea y algunas manifestaciones oculares, como prurito, lagrimeo y eritema, pero no son eficaces para la congestión nasal. Los antihistamínicos antiguos son sedantes e inducen alteraciones psicomotoras, como una menor coordinación oculomanual y deficiencia para conducir vehículos. Sus efectos anticolinérgicos (muscarínicos) comprenden alteraciones visuales, retención urinaria y estreñimiento. Los antihistamínicos más modernos, como fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina y azelastina son menos lipofílicos y más sensibles, atravesan con menos facilidad la barrera hematoencefálica y, por tanto, sus efectos tanto sedantes como anticolinérgicos son mínimos. Su eficacia en el alivio de la coriza y los estornudos es muy similar. Los antihistamínicos orales tienen muy pocos efectos en la congestión. La azelastina en aerosol nasal produce cierta mejoría en las personas con rinitis vasomotora no alérgica, pero en algunos pacientes tiene el efecto adverso de la disgeusia (gusto pervertido). Dado que los antihistamínicos tienen escaso efecto sobre la congestión, por lo general se utilizan típicamente agentes adrenérgicos alfa como la fenilefrina o la oximetazolina para aliviar la congestión nasal y la obstrucción. Sin embargo, la duración de su eficacia es limitada debido a la rinitis de rebote (es decir, su uso durante siete a 14 días puede desencadenar rinitis medicamentosa) y reacciones generales como hipertensión. Los descongestivos agonistas adrenérgicos alfa que contienen seudoefedrina, por vía oral, representan agentes estándar para el tratamiento de la congestión nasal, por lo general en combinación con un antihistamínico. Estos productos que contienen también seudoefedrina pueden ocasionar insomnio y están contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, retención urinaria, hipertensión grave, arteriopatía coronaria acentuada o un embarazo de primer trimestre. El bloqueador de CysLT<sub>1</sub>, montelukast, está aprobado tanto para la rinitis estacional como la perenne. El cromoglicato sódico, una pulverización nasal, básicamente está desprovisto de efectos secundarios y se utiliza como profilaxis de manera continua durante la estación. La eficacia clínica del cromoglicato sódico utilizado en forma profiláctica es menor que las de antihistamínicos orales de segunda generación. Los glucocorticoides intranasales de gran potencia son los medicamentos más potentes disponibles para el alivio de la rinitis establecida, estacional o perenne, y son eficaces para aliviar la congestión nasal. Proporcionan eficacia con efectos secundarios sustancialmente reducidos en comparación con esta misma clase de agentes administrados por vía oral. Su efecto secundario más frecuente es la irritación local, y la proliferación de *Candida* es una complicación rara. Los glucocorticoides intranasales disponibles en la actualidad (beclometasona, flunisolido, budesónido, fluticasona y mometasona), tienen la misma eficacia clínica, alcanzando un alivio global de los síntomas de hasta 70% con ciertas variaciones en el periodo necesario para el inicio de su beneficio. El ipratropio tópico es un agente anticolinérgico eficaz para reducir la rinorrea, incluida la observada en pacientes con síntomas perennes, y puede ser también eficaz cuando se combina con esteroides intranasales. El tratamiento local con cromoglicato sódico es eficaz en la conjuntivitis alérgica leve. Antihistamínicos tópicos como olopatadina, azelastina o epinastina, brindan alivio rápido del prurito y el eritema y son más eficaces que los antihistamínicos orales.

La *inmunoterapia*, a menudo denominada *hiposensibilización*, consiste en administrar por vía subcutánea y de manera repetida inyecciones del alérgeno considerado causa del síndrome clínico, en concentraciones gradualmente crecientes. Los estudios controlados realizados en la rinitis alérgica a la ambrosía y las gramíneas revelan que este tratamiento corrige parcialmente los síntomas. La duración de esta forma de inmunoterapia es de tres a cinco años, y su interrupción está basada en la aparición de síntomas mínimos durante dos estaciones de exposición consecutivas. Al parecer, se obtienen más beneficios clínicos administrando una dosis alta del alérgeno pertinente, que se aumenta a intervalos semanales o mensuales. El paciente debe permanecer en el sitio donde se aplica el tratamiento por lo menos durante 20 min para poder atender cualquier reacción anafiláctica. Es frecuente observar reacciones circunscritas con eritema e induración, que persisten uno o tres días. La inmunoterapia está contraindicada en los pacientes con problemas cardiovasculares graves o asma inestable, y se debe tener especial cautela en los pacientes que

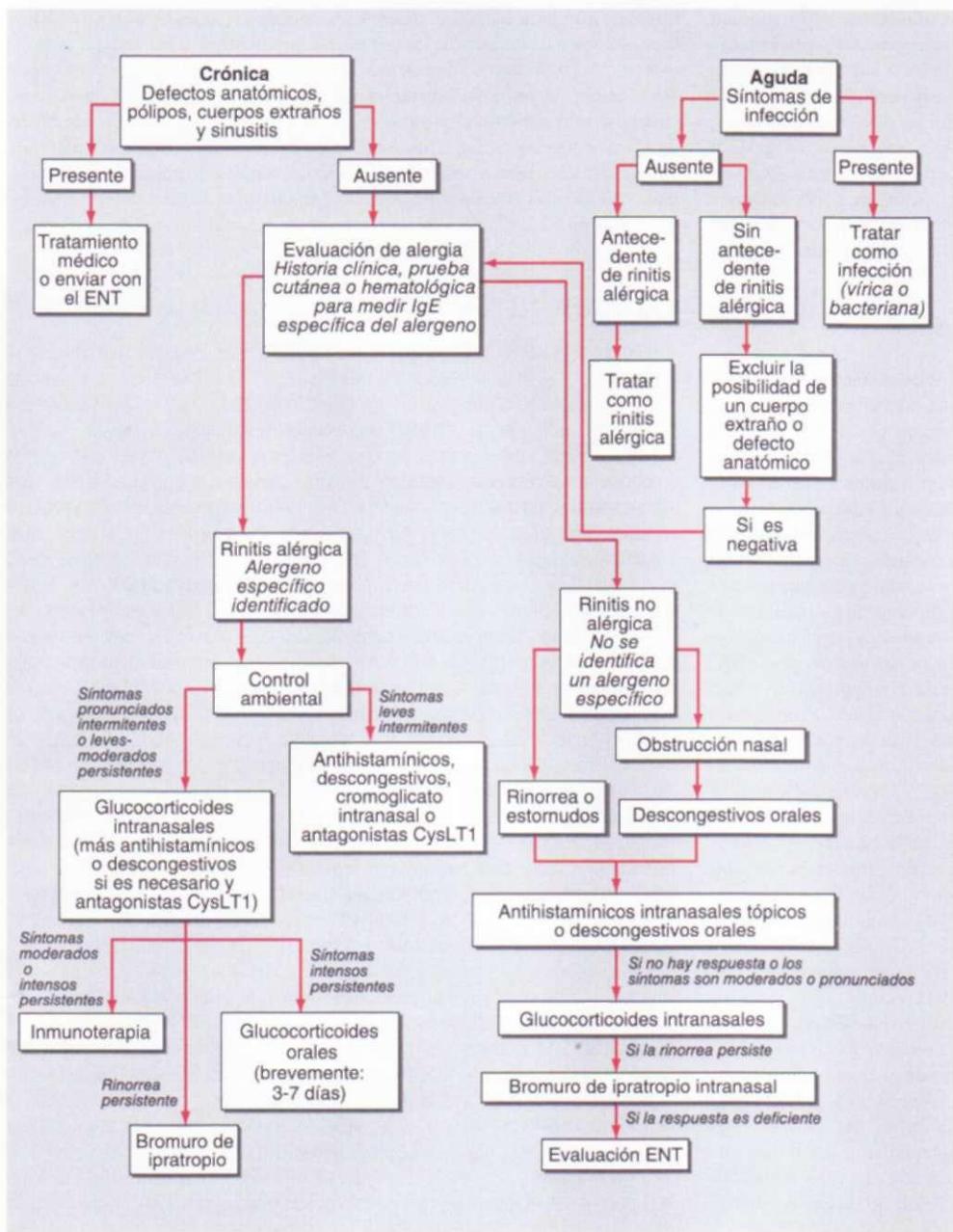


FIGURA 311-3. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis. ENT, otorrinolaringólogo (ear, nose, and throat surgeon).

necesitan bloqueadores adrenérgicos beta, por la dificultad que representa cualquier complicación anafiláctica. La respuesta a la inmunoterapia se origina por una combinación de efectos celulares y humorales en los que las células T probablemente modulen la producción de las citocinas. La inmunoterapia debe reservarse para la rinitis estacional o perenne comprobada y causada por el contacto definitivo con cierto alérgeno confirmado por la presencia de IgE específica. Los primeros estudios

sugieren que el tratamiento de acción general con un anticuerpo monoclonal contra IgE (omalizumab) que bloquee la sensibilización del mastocito tiene eficacia en la rinitis alérgica y se puede emplear con inmunoterapia para mejorar la seguridad y la eficacia. Sin embargo, en la actualidad sólo está aprobado para tratar a pacientes con asma alérgica persistente que no se controla mediante el tratamiento con glucocorticoides inhalados. A continuación se describe la secuencia para el tratamiento de la rinitis alérgica o perenne a un alérgeno específico según lo requiere el alivio sintomático: 1) identificar el alérgeno causal por medio de la historia clínica y confirmarlo por la presencia de IgE específica mediante una prueba cutánea o análisis en suero; 2) evitar el alérgeno causal, y 3) tratamiento médico escalonado (fig. 311-3). Los síntomas leves e intermitentes de rinitis alérgica se corregirán con antihistamínicos por vía oral, antagonistas de CysLT1 igual por vía oral, antihistamínicos intranasales o cromoglicato sódico intranasal. La rinitis alérgica moderada o grave se corrige con glucocorticoides intranasales y antihistamínicos por vía oral, antagonistas CysLT1 por vía oral o combinaciones de antihistamínicos y descongestivos. La rinitis alérgica persistente que obliga a aplicar glucocorticoides intranasales diariamente y a añadir otros medicamentos como antihistamínicos por vía oral, combinaciones de descongestivos o ipratropio tópico, amerita inmunoterapia específica contra el alérgeno. En algunos casos está indicado incluso administrar un esquema de prednisona por vía oral.

## LECTURAS ADICIONALES

- AUSTEN KF, KANAOKA Y: *Lipids*, in SHE Kaufmann, R Medzhitov, S Gordon (eds): *The Innate Immune Response to Infection*. Washington, DC, ASM Press, 2004, pp 417-431.
- BENOIST C, MATHIS D: Mast cells in autoimmune disease. *Nature* 420:875, 2002.
- GALLI SJ et al: Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 6:135, 2005.
- SOTER NA, KAPLAN AP: Urticaria and angioedema, in IM Freedberg et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2003, pp 1129-1139.
- VALENTINE MD: Insect venom allergy, in KF Austen et al (eds): *Immunologic Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- WOROBEC A, METCALFE DD: Anaphylactic syndrome, in KF Austen et al (eds): *Immunologic Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

# 312 Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias

Peter E. Lipsky, Betty Diamond

Una de las características del sistema inmunitario tradicionalmente aceptado es su capacidad para distinguir lo propio de lo ajeno. La mayor parte de los animales son capaces de reconocer una amplia serie de materiales extraños y de generar reacciones contra ellos, pero en circunstancias normales no ponen en marcha respuestas inmunitarias contra los antígenos propios, por lo cual se toleran a sí mismos. El reconocimiento de lo propio desempeña una función importante en la génesis de los receptores inmunitarios de los linfocitos T y B y una función primordial en el reconocimiento de los antígenos nominales por los linfocitos T pero, en general, se evita el desarrollo de respuestas inmunitarias potencialmente nocivas contra los autoantígenos. La autoinmunidad, por tanto, representa el resultado final del fracaso de uno o más de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria.

La característica esencial de este tipo de enfermedades es que la lesión física se debe a una reacción inmunitaria del organismo con sus propios tejidos. Por otra parte, la autoinmunidad significa simplemente la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los autoantígenos y no implica necesariamente que el desarrollo de autorreactividad tenga consecuencias patológicas.

Las personas sanas pueden padecer autoinmunidad, en especial los ancianos. Además, muchas enfermedades infecciosas despiertan reacciones contra lo propio. La expresión de la autoinmunidad puede ser autolimitada, como sucede en muchas infecciones, o bien, persistente. Cuando es inducida por un evento incitante, como una infección o daño hístico por un traumatismo o infarto, en ocasiones conlleva ciertas alteraciones patológicas. Incluso en presencia de enfermedad orgánica, suele ser difícil definir si el daño es causado por una autorreacción. Así, la presencia de una autorreacción puede ser tanto causa como consecuencia de un proceso patológico.

## MECANISMOS DE LA AUTOINMUNIDAD

Desde que en el año 1900 Ehrlich propusiera por primera vez la existencia de mecanismos que evitan la generación de autorreactividad, los conceptos sobre la naturaleza de esta inhibición han ido evolucionando de manera paralela a la adquisición de conocimientos sobre el sistema inmunitario. La teoría de la selección clonal de Burnet señalaba que la interacción de las células linfoides con sus antígenos específicos durante la vida fetal o posnatal precoz conduciría a la eliminación de dichos "clones prohibidos". Esta idea, sin embargo, fue rechazada cuando varios investigadores demostraron que las enfermedades autoinmunitarias podían ser inducidas por procedimientos de inmunización simple, que en la circulación de las personas normales podían demostrarse fácilmente células que se unen a los autoantígenos, y que era frecuente que durante las infecciones se desarrollaran fenómenos autoinmunitarios pasajeros. Estas observaciones indicaban que los clones de células capaces de responder a los autoantígenos estaban presentes en el repertorio de células reactivas a los antígenos en los adultos normales e insinuaban que había mecanismos añadidos a la eliminación (deleción) clonal responsables de evitar la activación de tales células.

Hoy en día se piensa que existen tres procesos generales implicados en la conservación de la insensibilidad selectiva a los autoantígenos (cuadro 312-1): 1) el secuestro de los autoantígenos, haciéndolos inaccesibles al sistema inmunitario; 2) la insensibilidad específica (tolerancia o anergia) de los linfocitos T o B pertinentes, y 3) la limitación de la reactividad potencial por mecanismos reguladores.

Los trastornos de estos procesos normales pueden predisponer al desarrollo de autoinmunidad (cuadro 312-2). En general, estas respuestas anormales guardan relación con el estímulo procedente de agentes exógenos, por lo común bacterianos o víricos, o con anomalías endógenas en las células del sistema inmunitario. Los superantígenos microbianos, como la proteína A estafilocócica y las enterotoxinas estafilocócicas, son sustancias que pueden estimular una gama variada de linfocitos T y B según interacciones específicas con familias seleccionadas de receptores autoinmunitarios, con independencia de su especificidad antigenética. La autoinmunidad podría desarrollarse si los linfocitos T o B reactivos frente a los autoantígenos expresan dichos receptores. Por otra parte, el mimetismo molecular o reactividad cruzada entre un producto microbiano y un autoantígeno podría desencadenar la activación de linfocitos autorreactivos. Uno de los mejores ejemplos de autorreactividad y

## CUADRO 312-1 MECANISMOS QUE EVITAN LA AUTOINMUNIDAD

1. Secuestro de autoantígenos
2. Generación y mantenimiento de la tolerancia
  - a. Supresión central de linfocitos autorreactivos
  - b. Anergia periférica de linfocitos autorreactivos
  - c. Sustitución de receptores por linfocitos autorreactivos
3. Mecanismos reguladores

enfermedad autoinmunitaria por mimetismo molecular es la fiebre reumática, en la que los anticuerpos contra la proteína M de los estreptococos muestran una reactividad cruzada con la miosina, la laminina y otras proteínas de la matriz. El depósito de estos autoanticuerpos en el corazón desencadena una reacción inflamatoria. Se ha descrito el mimetismo molecular entre las proteínas microbianas y los tejidos del hospedador en enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. La predisposición al desarrollo de autoinmunidad a causa de la estimulación inespecífica del sistema inmunitario ha sido investigada en múltiples modelos; uno de ellos está sustentado en el efecto de factores coadyuvantes sobre la producción de la autoinmunidad. Los autoantígenos adquieren una inmunogenicidad mayor cuando se administran con coadyuvantes. Se supone que los microorganismos infecciosos pueden superar la autotolerancia gracias a que poseen moléculas, como endotoxina bacteriana, con efectos cuasicoadyuvantes en el sistema inmunitario, al estimular a las células mediante los receptores tipo peaje.

Los trastornos endógenos del sistema inmunitario también pueden contribuir a la pérdida de la tolerancia inmunitaria (anergia) contra los autoantígenos y al desarrollo de autoinmunidad (cuadro 312-2). Muchos autoantígenos residen en localizaciones de privilegio inmunitario como el cerebro y la cámara anterior del ojo. Estas estructuras se caracterizan por la incapacidad del tejido inyectado para desencadenar respuestas inmunitarias. El privilegio inmunitario es consecuencia de un conjunto de hechos, como la limitación de la entrada de proteínas en el sistema linfático a partir de dichas localizaciones; la producción local de citocinas inmunodepresoras, como el factor transformador del crecimiento beta, y la expresión local de moléculas, como el ligando Fas, que induce la apoptosis de los linfocitos T activados. Las células linfoides permanecen en un estado de ignorancia inmunitaria (ni activados ni anárgicos) contra las proteínas expresadas exclusivamente en las zonas de privilegio inmunitario. Cuando estas estructuras son dañadas por traumatismos o por una inflamación, o si los linfocitos T se activan en cualquier lugar, las proteínas expresadas en la zona de privilegio pueden convertirse en las dianas de asalto inmunitario. Esto puede suceder en la esclerosis múltiple y la oftalmía simpática, en las que los antígenos expresados sólo en el cerebro y el ojo, respectivamente, se convierten en las dianas de los linfocitos T activados.

Las alteraciones en la presentación del antígeno también contribuyen a la autoinmunidad. Esto puede suceder por el despliegue de epítopos, en el que los determinantes proteínicos (*epítopos*) que no detectan sistemáticamente los linfocitos (*epítopos crípticos*) son reconocidos a causa de la reactividad inmunitaria contra las moléculas asociadas. Por ejemplo, en los animales inmunizados con un componente proteínico del espliceosoma se puede inducir la producción de anticuerpos contra los otros componentes del sistema. Por último, la inflamación, la exposición a fármacos o la senectud normal pueden

## CUADRO 312-2 MECANISMOS DE AUTOINMUNDAD

- Exógenos
  - A. Mimetismo molecular
  - B. Estimulación superantigénica
  - C. Coadyuvantes microbianos
1. Endógenos
  - A. Alteración de la presentación del antígeno
    1. Pérdida del privilegio inmunitario
    2. Presentación de epítopos nuevos o crípticos (despliegue de epítopos)
    3. Alteración de autoantígenos
    4. Hiperfunción de las células de presentación del antígeno
      - a. Expresión de la molécula coestimuladora
      - b. Producción de citocinas
    - B. Aumento de la ayuda de los linfocitos T
      1. Producción de citocinas
      2. Moléculas coestimuladoras
      - C. Aumento de la función de los linfocitos B
      - D. Defectos de la apoptosis
      - E. Desequilibrio de citocinas
      - F. Alteración de la inmunorregulación

den causar una alteración química primaria en las proteínas que da lugar a la génesis de respuestas inmunitarias que tienen reacción cruzada con las autoproteínas normales. Las alteraciones en la disponibilidad y la presentación de los autoantígenos pueden ser importantes para la inmunorreactividad en ciertos modelos de enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano. Asimismo, estos factores pueden ayudar a comprender la patogenia de los diferentes procesos autoinmunitarios inducidos por fármacos. Sin embargo, la diversidad de la autorreactividad que se observa en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas sin especificidad de órgano indica que estos procesos pueden deberse a una activación más general del sistema inmunitario y no a una alteración de los autoantígenos.

Diversos modelos experimentales han mostrado que la estimulación intensa de los linfocitos T puede producir señales inespecíficas que evitan la necesidad de linfocitos T colaboradores con especificidad de antígeno y originan una activación policlonal de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos múltiples. Por ejemplo, durante la reacción de injerto contra hospedador crónico se producen anticuerpos antinucleares, antieritrocíticos y antilinfo-cíticos. Asimismo, las enfermedades autoinmunitarias verdaderas, como la anemia hemolítica autoinmunitaria y la glomerulonefritis mediada por inmuno complejos, pueden inducirse de este modo. Parece claro que esta activación difusa de los linfocitos T colaboradores puede generar autoinmunidad, pero la estimulación inespecífica de los linfocitos B también puede producir autoanticuerpos. Así pues, la administración de activadores de linfocitos B policlonales, como la endotoxina bacteriana, a ratones normales desencadena la producción de un conjunto de autoanticuerpos entre los que están aquellos dirigidos contra el DNA y la IgG (factor reumatoide).

La selección anómala del repertorio del linfocito B o T al momento de la expresión del receptor a antígeno también predispone a la autoinmunidad. Por ejemplo, la inmunodeficiencia del linfocito B causada por la falta de cinasa relacionada con receptor de linfocito B, tirosincinasa de Bruton, origina una agammaglobulinemia ligada a X. Este síndrome se caracteriza por una disminución en la activación del linfocito B, pero también por una reducción en la selección negativa de los linfocitos B autorreactivos, lo que origina un aumento en la autorreactividad en un repertorio de linfocito B deficiente. Asimismo, la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo requiere la expresión del gen regulador autoinmunitario (*autoimmune regulator*, AIRE) que posibilita la expresión de proteínas de tejidos específicos en las células epiteliales medulares del timo. Los péptidos de estas proteínas se expresan en el contexto de las moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) y median la eliminación de los linfocitos T autorreactivos. La falta de expresión génica de AIRE lleva a una deficiencia de selección negativa de las células autorreactivas, producción de autoanticuerpo y destrucción inflamatoria grave de múltiples órganos. Los individuos con deficiencia en la expresión génica de AIRE desarrollan poliendoocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED).

Las alteraciones primarias en la actividad de los linfocitos T o B, o ambos, los desequilibrios de las citocinas y los defectos de los circuitos inmunorreguladores también pueden contribuir a la aparición de autoinmunidad. Por ejemplo, la disminución de la apoptosis que se observa en animales con defectos en la Fas, o en el ligando Fas (CD95), o en pacientes con trastornos relacionados, puede estar vinculada con el desarrollo de autoinmunidad. Igualmente, se ha asociado la autoinmunidad con la disminución de la producción de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y de interleucina (IL) 10.

Otras veces la autoinmunidad es consecuencia de una anormalidad de los mecanismos inmunorreguladores. Las observaciones realizadas en enfermedades autoinmunitarias del ser humano y modelos animales sugieren que los defectos en la generación y expresión de la actividad de las células T reguladoras permiten la aparición de autoinmunidad. En tiempos recientes se ha constatado que el síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendoocrinopatía, enteropatía ligada a X) se debe a la falta de expresión del gen para FOXP3, que codifica una molécula decisiva en la diferenciación de los linfocitos T reguladores. La administración de células T o factores reguladores normales derivados de ellos puede impedir la aparición del trastorno autoinmunitario en modelos de roedores de autoinmunidad.

No existe un mecanismo simple que explique todas las manifestaciones de la autoinmunidad. Además, la evaluación genética ha demostrado que por lo general se necesita la convergencia de varias anormalidades para inducir una respuesta autoinmunitaria. Otros factores importantes en la inducción de la autoinmunidad son la edad, el sexo (muchas enfermedades autoinmunitarias son mucho más frecuentes en la mujer), los antecedentes genéticos, el contacto con microorganismos infecciosos y los contactos ambientales. En la actuali-

dad se está investigando la manera como cada uno de estos factores facilita las autorreacciones.

**Ipji CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Los indicios, en el ser humano, de genes de predisposición a la autoinmunidad provienen de estudios realizados en *ffrói* familias y, en particular, de estudios realizados en gemelos. Los estudios sobre la diabetes mellitus de tipo 1, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) demuestran que entre 15 y 30% de los pares de gemelos monocigóticos presentan concordancia en la enfermedad, en comparación con menos de 5% en los gemelos dicigóticos. La presencia de distintas enfermedades autoinmunitarias en la misma familia sugiere que existen ciertos genes de predisposición que aumentan la tendencia a padecer una gran variedad de enfermedades autoinmunitarias. Gracias al mapeo genético han empezado a identificarse regiones cromosómicas que predisponen a padecer ciertas enfermedades autoinmunitarias. Un gen es una fosfatasa expresada por diversas células hemopoyéticas que regulan por decremento la estimulación mediada por receptor a antígeno, PTPN22. Un polimorfismo con pérdida de función de este gen se relaciona con la diabetes mellitus tipo 1 lo mismo que con la artritis reumatoide en algunos grupos de pacientes. Además de estos datos observados en el ser humano, hay ciertas cepas endogámicas de ratón que desarrollan enfermedades autoinmunitarias específicas espontáneas o inducidas experimentalmente y de forma reproducible, mientras que otras cepas no lo hacen, todos estos datos han motivado que se lleve a cabo una extensa investigación sobre los genes que determinan la predisposición a las enfermedades autoinmunitarias.

El nexo más firme con la predisposición a enfermedad autoinmunitaria corresponde al complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Se ha insinuado que el vínculo entre el genotipo del MHC y la enfermedad autoinmunitaria se encuentra en las diferencias en la capacidad de las distintas variantes alélicas de las moléculas del MHC para presentar los péptidos autoantigénicos a los linfocitos T autorreactivos. Una hipótesis alternativa señala la trascendencia de los alelos del MHC en la configuración del repertorio de los linfocitos T durante la ontogenia de estos linfocitos en el timo. Asimismo, determinados productos de los genes del MHC pueden ser el origen de péptidos que serían reconocidos por los linfocitos T. La reactividad cruzada entre los péptidos del MHC y los péptidos derivados de las proteínas producidas por los microbios comunes puede desencadenar la autoinmunidad por mimetismo molecular. No obstante, el genotipo del MHC, por sí solo, no determina el desarrollo de autoinmunidad. Los gemelos idénticos tienen mucha más probabilidad de padecer la misma enfermedad autoinmunitaria que los hermanos no gemelos con idéntico MHC, lo cual sugiere la existencia de otros factores genéticos, aparte del MHC, que también influyen en la predisposición a la enfermedad. Estudios recientes sobre la genética de la diabetes tipo 1, el SLE y la esclerosis múltiple en el ser humano y el ratón han puesto de manifiesto la existencia de varios **loci** de predisposición a la enfermedad, además del MHC, que actúan independientemente.

Existen indicios de otra serie de genes importantes en el aumento de la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria. En el ser humano, el déficit homocigoto congénito de las primeras proteínas de la vía clásica del complemento (C1, C4 o C2) está íntimamente relacionado con el desarrollo de SLE. En ratones y en seres humanos, las anomalías en los genes que codifican proteínas que intervienen en la regulación de la apoptosis, entre los que se incluyen Fas (CD95, superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral 6) y ligando de Fas (ligando de CD95; CD178, superfamilia del ligando de factor de necrosis tumoral 6), se relacionan en alto grado con la aparición de autoinmunidad. También existen indicios de que la variación hereditaria del grado de expresión de ciertas citocinas como el TNF o la IL-10 puede aumentar la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

Otro factor trascendente para la predisposición a la enfermedad es el estado hormonal del paciente. Muchas enfermedades autoinmunitarias muestran un importante sesgo en función del sexo que, en la mayor parte de los casos, parece estar en relación con el estado hormonal de la mujer.

## MECANISMOS INMUNOPATÓGENOS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

En las enfermedades autoinmunitarias, los mecanismos de lesión de los tejidos pueden dividirse en procesos mediados por anticuerpos y procesos mediados por células. En el cuadro 312-3 se enumera un conjunto de ejemplos representativos.

Los autoanticuerpos pueden actuar mediante diversos mecanismos, como la opsonización de factores solubles o de células, la activación de una cascada inflamatoria a través del sistema del complemento, y la interferencia en la función fisiológica de las moléculas solubles o de las células.

En la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, las plaquetas opsonizadas se convierten en diana para su eliminación por los macrófagos. Del mismo

CUADRO 312-3 MECANISMOS DE LESIÓN HÍSTICA EN LA ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Efecto	Mecanismo	Objetivo	Enfermedad
Autoanticuerpo	Bloqueo o desactivación	Cadena alfa del receptor nicotínico de la acetilcolina	Miastenia grave
		Complejo fosfolípido-B <sub>2</sub> -glucoproteína 1	Síndrome antifosfolípido
		Receptor de insulina	Diabetes mellitus resistente a la insulina
	Estimulación	Factor intrínseco	Anemia perniciosa
		Receptor de TSH (LATS)	Enfermedad de Graves
	Activación del complemento	Proteína-3 (ANCA)	Granulomatosis de Wegener
		Cadherina, epidérmica	Pénfigo vulgar
	Formación de inmunocomplejos	Desmogleína 3	
Linfocitos T	Opsonización	Cadena oc. de la colágena IV	Síndrome de Goodpasture
		DNA bicatenario	Lupus eritematoso generalizado
	Citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos	ig Gpllb:llla plaquetaria	Artritis reumatoide
Linfocitos T	Producción de citocinas	Antígenos Rh, antígeno I	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
		Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina	Anemia hemolítica autoinmunitaria
	Citotoxicosis celular		Tiroiditis de Hashimoto

Nota: ANCA, anticuerpo citoplasmático antineutrófilo (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); LATS, estimulador tiroideo de larga duración (*long-acting thyroid stimulator*); TSH: hormona estimulante de la tiroide (*thyroid-stimulating hormone*).

modo, la unión de la inmunoglobulina a las membranas de los eritrocitos en la anemia autoinmunitaria, desencadena la fagocitosis y la lisis de la célula opsonizada. El síndrome de Goodpasture, una enfermedad caracterizada por hemorragia pulmonar y glomerulonefritis grave, representa un ejemplo de unión de anticuerpos que origina la activación local del complemento y la acumulación y activación de neutrófilos. En esta enfermedad, el autoanticuerpo se une a la cadena ct, de la colágena de tipo IV de la membrana basal. La activación de la cascada del complemento en los lugares del glomérulo renal donde se deposita la inmunoglobulina es un mecanismo fundamental de la lesión renal en el lupus eritematoso generalizado.

Los autoanticuerpos también pueden interferir en la fisiología normal de las células o de los factores solubles. En ocasiones, los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores hormonales provocan la estimulación de las células o la inhibición de la función celular porque interfieren en la señalización de dichos receptores. En la enfermedad de Graves, por ejemplo, existen estimuladores tiroideos de larga duración, que son autoanticuerpos que se unen al receptor de la hormona estimulante de la tiroide (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) y actúan como agonistas haciendo que la tiroide responda como si hubiera un exceso de hormona estimulante de la tiroide. Los anticuerpos contra el receptor de la insulina pueden ocasionar una diabetes mellitus resistente a la insulina porque bloquean el receptor. En 85 a 90% de los pacientes en la miastenia grave se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de la acetilcolina, responsables de la debilidad muscular. La localización exacta del epítopo antigenético, la valencia y la afinidad del anticuerpo, y quizás otra serie de características, determinan que la unión del anticuerpo provoque una activación o un bloqueo.

Los anticuerpos antifosfolípidos guardan relación con los procesos tromboembólicos de los síndromes antifosfolípido primario y secundario, así como con el desgaste fetal. El anticuerpo principal está dirigido contra el complejo fosfolípido-B<sub>2</sub>-glucoproteína I y parece ejercer un efecto procoagulante. En el pénfigo vulgar, los autoanticuerpos se unen a un componente del desmosoma de la célula epidérmica, la desmogleína 3, y participan en la inducción de esta enfermedad mediante la rotura de las uniones intercelulares a través de la estimulación de la producción de proteasas epiteliales que dan lugar a la formación de ampollas. El anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos (*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*, c-ANCA), que aparece en la granulomatosis de Wegener, es un anticuerpo destinado contra un antígeno intracelular, la proteasa de la serina de 29 kDa (proteína-3). Los experimentos *in vitro* han demostrado que el c-ANCA IgG provoca la activación celular y la desgranulación de los neutrófilos sensibilizados.

Conviene señalar que los autoanticuerpos de una determinada especificidad sólo pueden provocar enfermedades en los hospedadores genéticamente predisuestos, como se ha demostrado en los modelos experimentales de miastenia grave. Por último, algunos autoanticuerpos parecen comportarse como marcadores de enfermedad, pero su potencial patógeno aún se desconoce.

## ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Las manifestaciones de la autoinmunidad aparecen en un gran número de procesos patológicos. Sin embargo, su presencia no implica necesariamente que se trate de una enfermedad autoinmunitaria. Se ha intentado en varias ocasiones establecer diferentes criterios formales para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, pero ninguno goza de aceptación universal. En el cuadro 312-4 se muestra un conjunto de criterios que debe servir simplemente como orientación en el estudio del problema.

Para clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno provoca el trastorno observado. Al principio se consideró que la posibilidad de detectar anticuerpos contra el tejido afectado en el suero de los pacientes con diversas enfermedades era un indicio de que dichas enfermedades tenían una base autoinmunitaria. Sin embargo, estos autoanticuerpos también se observan cuando existe una lesión hística debida a un traumatismo o una infección, y su aparición es secundaria al daño del tejido. Así pues, antes de clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario demostrar que la autoinmunidad es patógena.

Si los autoanticuerpos son patógenos, su administración a los animales de experimentación transfiere la enfermedad y provoca en el receptor el desarrollo ulterior de un proceso similar al observado en el paciente del que se extrajeron los anticuerpos. Esto se ha demostrado, por ejemplo, en la enfermedad de Graves. Algunas enfermedades autoinmunitarias pueden transmitirse de la madre al feto y se observan en los recién nacidos de mujeres enfermas. En el recién nacido, los síntomas suelen desaparecer a medida que disminuye la concentración de los anticuerpos maternos. Una excepción es el bloqueo cardiaco congénito, en el cual la lesión del sistema de conducción cardiaca en desarrollo, por efecto de la transferencia de anticuerpos anti-Ro de la madre, provoca un bloqueo cardiaco permanente.

En la mayor parte de las situaciones no se han descrito los factores esenciales que determinan cuándo el desarrollo de autoinmunidad provoca la aparición de una enfermedad autoinmunitaria. La conexión entre la autoinmunidad y el desarrollo de una enfermedad puede estar relacionada con la especificidad fina de los anticuerpos o de los linfocitos T, o con sus capacidades como efectores específicos. Son muchos los casos en los que no se han establecido los mecanismos del potencial patógeno de los autoanticuerpos. En algunas enfermedades autoinmunitarias, la producción sesgada de citocinas por parte de los linfocitos T colaboradores (*helper T*, T<sub>h</sub>) puede tener su lugar en la patogenia. A este respecto, los linfocitos T se pueden diferenciar hacia células efectoras especializadas que producen predominantemente interferón gamma (T<sub>h1</sub>) o

CUADRO 312-4 ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS EN SERES HUMANOS: SIGNOS DE SOSPECHA DE PATOGENIA INMUNITARIA

### Criterios principales

1. Presencia de autoanticuerpos o datos de reactividad celular contra lo propio
2. Documentación de autoanticuerpos o infiltrados linfocíticos relacionados en la lesión anatomo-patológica
3. Demostración de que los autoanticuerpos o los linfocitos T relacionados pueden provocar lesión hística
  - a. Transmisión transplacentaria
  - b. Transferencia adaptable a los animales
  - c. Efecto en la función celular *in vitro*

### Datos a favor

1. Modelo animal razonable
2. Efecto beneficioso de los fármacos inmunodepresores
3. Vínculo con otros indicios de autoinmunidad
4. Ausencia de indicios de infección o de otra causa obvia

#### CUADRO 312-5 ALGUNAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

##### Específica de órgano

Enfermedad de Graves	Vitílico
Tiroditis de Hashimoto	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Síndrome poliglandular autoinmunitario	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
Diabetes mellitus tipo 1	Anemia perniciosa
Diabetes mellitus resistente a la insulina	Miastenia grave
Infecundidad por mecanismo inmunitario	Esclerosis múltiple
Enfermedad de Addison autoinmunitaria	Síndrome de Guillain-Barré
Pénfigo vulgar	Síndrome del ser humano rígido
Pénfigo foliáceo	Fiebre reumática aguda
Dermatitis herpetiforme	Oftalmía simpática
Alopecia autoinmunitaria	Síndrome de Goodpasture

##### No específica de órgano (sistémica)

Lupus eritematoso generalizado	Granulomatosis de Wegener
Artritis reumatoide	Síndrome antifosfolípido
Vasculitis necrosante sistémica	Síndrome de Sjogren

IL-4 ( $T_{\alpha} 2$ ) (cap. 308). Las primeras facilitan la activación de los macrófagos y la inmunidad celular clásica, mientras que las últimas parecen ejercer una función reguladora y participan en la resolución de las respuestas inmunitarias normales, así como en el desarrollo de respuestas frente a una gran variedad de parásitos. En múltiples enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus de tipo 1 y la enfermedad de Crohn, parece haber una diferenciación sesgada de los linfocitos  $T_{\alpha} 1$  que ocasiona una lesión orgánica.

#### ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS ESPECÍFICAS

##### DE ÓRGANO FREnte A GENERALIZADAS

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde aquéllas que afectan específicamente a un solo órgano, hasta los trastornos generalizados con afectación de varios órganos (cuadro 312-5). La tiroditis de Hashimoto probablemente sea el ejemplo mejor estudiado de enfermedad autoinmunitaria específica de órgano (cap. 335). En este trastorno, existe una lesión concreta de la tiroide relacionada con la infiltración de células mononucleares y la lesión de las células de los folículos. Prácticamente en todos los casos es posible demostrar la presencia de anticuerpos contra los constituyentes de la tiroide. Otros trastornos autoinmunitarios con especificidad de órgano o de tejido son el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome de Goodpasture, la miastenia grave y la oftalmía simpática. Una característica importante de algunas de estas enfermedades con especificidad orgánica es la tendencia a superponerse, de modo que una persona con un síndrome específico tiene mayor probabilidad de padecer un segundo síndrome. Por ejemplo, las personas que padecen tiroditis autoinmunitaria presentan una incidencia alta de anemia perniciosa. Más sorprendente es la propensión de los pacientes que presentan este tipo de enfermedades a presentar otra serie de manifestaciones de autoinmunidad sin que aparezca una enfermedad orgánica asociada. De este modo, hasta 50% de las personas con anemia perniciosa presenta anticuerpos contra los constituyentes de la tiroide que no son consecuencia de una reacción cruzada, mientras que aquellos con miastenia grave pueden desarrollar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos, factor reumatoide, anticuerpos antilinfocíticos e hipergammaglobulinemia policlonal. Esto puede explicarse en parte por los elementos genéticos que comparten las personas con estas enfermedades diferentes.

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan a órganos y tejidos múltiples y diferentes. La

característica distintiva de estos procesos es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes asociadas, que probablemente constituyan la causa de la alteración orgánica. El prototipo por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios es el lupus eritematoso generalizado (SLE).

El SLE es una enfermedad con manifestaciones que por lo general afectan a los riñones, las articulaciones, la piel, las superficies serosas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central (cap. 313). Se vincula con una amplia gama de autoanticuerpos cuya producción parece formar parte de una hiperreactividad generalizada del sistema inmunitario humorral. Otras características del SLE son una hipersensibilidad generalizada de los linfocitos B, la hipergammaglobulinemia policlonal y un aumento de los títulos de anticuerpos contra los antígenos víricos más frecuentes.

#### ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias está encaminado a suprimir la inducción de la autoinmunidad, restableciendo los mecanismos reguladores normales, o bien, a inhibir los mecanismos efекторes. Con el fin de eliminar a las células auto-reactivas, casi siempre se administra tratamiento inmunosupresor o de ablación. En los últimos años se ha demostrado que el bloqueo con citocinas resulta eficaz para prevenir la activación inmunitaria en algunas enfermedades. Hoy en día se están utilizando terapéuticas nuevas en una serie de estudios clínicos cuyo destinatario específico son las células linfoides, ya sea mediante bloqueo de la señal coestimulante necesaria para la activación de las células T o B, o mediante eliminación de las células T o B efectoras o el empleo del autoantígeno mismo para inducir tolerancia. Un adelanto importante en la inhibición de los mecanismos efectoros es la introducción del bloqueo de citocina, cuyos objetivos son TNF o IL-1, y al parecer reduce el daño orgánico en algunas enfermedades. Los agentes biológicos que ejercen su acción en la activación del linfocito T (abatacept) o que producen agotamiento de linfocitos B (rituximab) en tiempo reciente fueron aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide. En las enfermedades autoinmunitarias, los tratamientos que previenen el daño orgánico o protegen la función de los órganos destinatarios siguen siendo una medida terapéutica importante.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BECHLER EC et al: Gene Expression profiling in human autoimmunity. *Immunol Rev* 210:120, 2006
- FIJINAMI RS et al: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: Infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 19:80, 2006
- GEULD SB et al: Silencing of autoreactive B cells by anergy: A fresh perspective. *Curr Opin Immunol* 18:292, 2006
- KANG HK, DATTA SK: Regulatory T cells in lupus. *Int Rev Immunol* 25(1-2):5, 2006
- KIROU KA et al: Soluble mediators as therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: Cytokines, immunoglobulin receptors, and the complement system. *Rheum Dis Clin North Am* 32:103, 2006
- NOTARANGELO LD et al: Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol* 89:321, 2006
- SEELAN MA et al: Role of complement in innate and autoimmunity. *J Nephrol* 18:642, 2005
- SHEPAHELOVICH D, SHOENFELD Y: Prediction and prevention of autoimmune diseases: Additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus* 15:183, 2006
- SIGAL LH: Protecting against autoimmunity-tolerance: Mechanisms of negative selection in the thymus. *J Clin Rheumatol* 12:99, 2006
- YOUINOU P et al: B lymphocytes on the front line of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 5:215, 2006

## DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100 000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana.

## PATOGENIA Y CAUSA

Los mecanismos patógenos propuestos para el SLE se ilustran en la figura 313-1. Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y factores ambientales dan por resultado respuestas inmunitarias anormales. Tales respuestas incluyen: 1) activación de la inmunidad innata (células dendríticas) por DNA de CpG, DNA en complejos inmunitarios y RNA en autoantígenos de RNA/proteína; 2) disminución de los umbrales de activación de las células que intervienen en la inmunidad adaptativa (linfocitos T y B antigenoespecíficos); 3) linfocitos T CD4+ y CD8+ con mecanismos de regulación e inhibición ineficaces; y 4) disminución de la tolerancia de células apoptóticas y de complejos inmunitarios. Los autoantígenos (DNA-proteína de nucleosomas; RNA/proteína en Sm, Ro y La; fosfolípidos) están disponibles para su reconocimiento por el sistema inmunitario en burbujas de superficie de las células apoptóticas; por consiguiente, antígenos, autoanticuerpos y complejos inmunitarios persisten por períodos prolongados y permiten el desarrollo de inflamación y de enfermedad. La activación inmunitaria de las células en la circulación y ligadas a los tejidos se acompaña de un incremento en la secreción del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa proinflamatorio e interferones (IFN) tipos 1 y 2, y el estimulador de las citocinas de linfocito B que activan al linfocito B (*B lymphocyte stimulator*, BLyS) y la interleucina (IL) 10. La regulación por incremento de genes inducidos por interferones es una "rúbrica" genética del SLE. Sin embargo, los linfocitos T y las células citocidas (*natural killer*, NK) del lupus no logran producir suficiente IL-2 y factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) para inducir a la actividad de los linfocitos T CD4+ reguladores y CD8+ inhibidores. El resultado de estas anormalidades es la producción prolongada de autoanticuerpos patógenos (referidos en la fig.

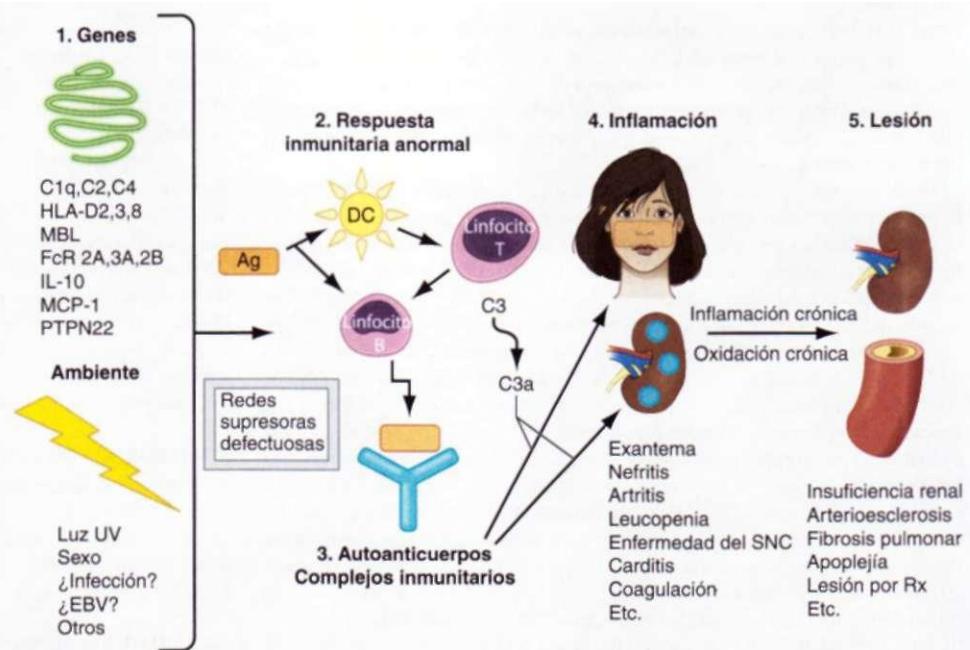
313-1 y descritos en el cuadro 313-1) y complejos inmunitarios, que se unen a tejidos diana, con activación del complemento y de células fagocíticas que reconocen células sanguíneas de la circulación recubiertas de inmunoglobulina (Ig). La activación del complemento y de las células inmunitarias desencadena la liberación de quimiotaxinas, citocinas, quimiocinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructivas. En caso de inflamación crónica, la acumulación de factores del crecimiento y productos de la oxidación crónica contribuyen al daño hístico irreversible en glomérulos, arterias, pulmones y otros tejidos.

El SLE es una enfermedad multigénica. En la mayoría de los individuos genéticamente susceptibles, los alelos normales de múltiples genes normales contribuyen cada uno con una pequeña cantidad de respuestas inmunitarias anormales; si se acumulan suficientes variaciones, sobreviene enfermedad. En la figura 313-1 se enumeran algunos genes predisponentes confirmados en por lo menos dos cohortes independientes. Las deficiencias homocigotas de los componentes iniciales del complemento (Clq, r.s.; C2; C4) confieren una importante predisposición al SLE, pero tales deficiencias son raras. Cada uno de los demás genes enunciados incrementa el riesgo para SLE en sólo 1.5 a tres tantos. Algunos alelos génicos probablemente contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad al influir en la depuración de células apoptóticas (G1q, MBL) o complejos inmunitarios (FcR 2A y 3A), presentación de antígeno leucocítico hu-

mano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR2,3,8), maduración de linfocitos B (IL-10), activación del linfocito T (PTPN22) o quimiotaxis (MCP-1). Ninguna de estas hipótesis se ha corroborado. Además de influir en la susceptibilidad a la enfermedad en diversos grupos étnicos, algunos genes influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (p. ej., FcR2A/3A, MBL, PDCD1 para nefritis; MCP-1 para artritis y vasculitis). Una región en el cromosoma 16 contiene genes que predisponen a lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere la existencia de "genes de la autoinmunidad" que, cuando interactúan con otros genes, predisponen a diferentes enfermedades autoinmunitarias. Es probable que sean también alelos génicos protectores. Todas estas combinaciones de genes influyen en las respuestas inmunitarias al medio externo e interno. Cuando tales respuestas son demasiado elevadas o demasiado prolongadas, sobreviene enfermedad autoinmunitaria.

El sexo femenino es permisivo en cuanto al SLE; las hembras de varias especies de mamíferos elaboran respuestas con más anticuerpos que los varones. Las mujeres que han recibido anovulatorios orales con estrógenos u hormonoterapia sustitutiva tienen mayor riesgo de padecer lupus eritematoso generalizado (en un factor de 1.2 a 2). El estradiol se une a los receptores de los linfocitos T y B, amplificando su activación y supervivencia, con lo que favorece una respuesta inmunitaria prolongada.

Varios estímulos ambientales intensifican el SLE (fig. 313-1). Por ejemplo, la luz ultravioleta provoca exacerbación del lupus en 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigenicas. Es probable que algunas infecciones induzcan a una respuesta inmunitaria normal que madura para contener algunos linfocitos T y B que reconocen autoantígenos; tales células no son reguladas en forma apropiada, y ocurre producción de autoanticuerpo. La mayoría de los pacientes con lupus eritematoso generalizado presentan autoanticuerpos durante tres años o más antes de manifestar los primeros síntomas de la enfermedad, lo que sugiere que la regulación controla el grado de autoinmunidad por años antes que cantidades y calidades de autoanticuerpos y linfocitos B y T patógenos causen la enfermedad clínica efectiva. El virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) tal vez sea uno de los agentes infecciosos que puede desencadenar lupus eritematoso generalizado en individuos susceptibles. Los niños y los adultos con SLE son más proclives a infectarse con el EBV que testigos de edad, sexo y características étnicas equiparables, una observación confirmada en adultos afroestadounidenses en otro grupo de población. El EBV activa e infecta los linfocitos B y sobrevive en estas células por decenios; también contiene secuencias de aminoácidos que mime-



**FIGURA 313-1. Patogenia del SLE.** Se enumeran los genes confirmados en más de una cohorte independiente con mayor susceptibilidad al SLE o a la nefritis lúpica. Las interacciones genéticas y ambientales en las respuestas inmunitarias anormales que generan autoanticuerpos patógenos y complejos inmunitarios que se depositan en tejido, activan complemento, producen inflamación y con el tiempo originan lesión irreversible de órganos. AG, antígeno; Clq, sistema de complemento; C3, componente del complemento; SNC, sistema nervioso central; DC, célula dendrítica (*dendritic cell*); EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HLA, antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*); FcR, receptor de unión a Fe de inmunoglobulina; IL, interleucina; MBL, ligando fijador de maíosa (*mannose-binding ligand*); MCP, proteína quimiotáctica de monocito (*monocyte chemoattractant protein*); PTPN, fosfatasa de fosfofotilosina (*phosphotyrosine phosphatase*); UV, luz ultravioleta.

## AUTOANTICUERPOS DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (SLE)

Anticuerpo	Prevalencia, %	Antígeno reconocido	Utilidad clínica
Antinucleares, anticuerpos	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos reducen la probabilidad de SLE
Anti-dsDNA	70	DNA (doble hebra)	La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis
Anti-Sm	25	Proteína formando un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para SLE; no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los pacientes posee también anti-RNP; más común en estadounidenses de ascendencia africana y asiáticos que en caucásicos
Anti-RNP	40	Proteína formando un complejo con el U1 RNAy	No es específico de SLE; su concentración alta se correlaciona con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluido el SLE; más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en caucásicos
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína formando un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa	No es específico para SLE; correlación con síndrome de Sjogren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloqueo cardíaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa formando un complejo con hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas a DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus medicamentoso que en el SLE
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor de B, glucoproteína 1, protrombina	Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y <b>B2GI</b> , tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia
Antieritrocito	60	Membrana eritrocítica	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción desarrolla hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos citoplásmicos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato)	60	Antígenos de superficie neuronales y linfocíticos	En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de los ribosomas	En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

**Nota:** ELISA, prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas; DRVVT, tiempo del veneno diluido de víbora de Russell (*dilute Russel viper venom time*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

tizan las secuencias en empalmosomas humanos (antígenos de RNA/proteína a menudo reconocidos por autoanticuerpos en personas con lupus eritematoso generalizado). Por consiguiente, la interacción entre susceptibilidad genética, medio ambiente, género sexual y respuestas inmunitarias anormales da por resultado autoinmunidad (cap. 312).

### PATOLOGÍA

En el SLE, la biopsia de la piel enferma revela depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica (*dermal-epidermal junction, DEJ*), lesión de los queratinocitos básales e inflamación con predominio de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, alrededor de los vasos y de los apéndices dérmicos. La piel sana a la inspección macroscópica también presenta depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica.

En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. En la mayor parte de los estudios clínicos publicados sobre la nefritis lúpica se ha utilizado la clasificación de la nefritis lúpica establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (RPS) han publicado una nueva clasificación similar (cuadro 313-2) que probablemente reemplazará a la de la OMS. Una ventaja de la clasificación de ISN/RPS es la adición del vocablo "a" para activo y "c" para los cambios crónicos, lo que brinda al médico información respecto a la reversibilidad potencial de la enfermedad. Todos los sistemas de clasificación se enfocan a la enfermedad glomerular, si bien la presencia de enfermedad de los intersticios tubulares y de los vasos es importante para los desenlaces clínicos. En general, la enfermedad de clases III y IV, lo mismo que la de clase V acompañada de enfermedad de clase III o IV, habrán de tratarse mediante inmunosupresión intensiva de ser posible, ya que hay un riesgo elevado de nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease, ESRD*) si los pacientes no se atienden o se tratan de manera inadecuada. No es recomendable el tratamiento de la nefritis lúpica en sujetos con enfermedad de clase I o II o que presentan cambios irreversibles difusos. En los niños se puede establecer un diagnóstico de SLE con base en las características histológicas renales sin que se cumplan criterios diagnósticos adicionales (cuadro 313-3).

Las anomalías histológicas en los vasos sanguíneos también determinan el tratamiento. Los esquemas de vasculitis no son específicos para SLE pero indican enfermedad activa: es muy común la vasculitis leucocitoclástica (cap. 319).

Las biopsias de ganglios linfáticos suelen llevarse a cabo para descartar infección o neoplasias malignas. En el SLE, muestran inflamación crónica difusa no específica.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SLE se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos. En el cuadro 313-3 se muestran los criterios actuales (2006) para la clasificación (se están formulando nuevos criterios), y en la figura 313-2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial. Los criterios tienen como propósito confirmar el diagnóstico de SLE en pacientes incluidos en los estudios; el autor los utiliza en casos individuales para estimar la probabilidad de que una enfermedad sea lupus eritematoso generalizado. Cualquier combinación de cuatro o más de 11 criterios, bien documentados en cualquier momento, vuelve probable que el paciente tenga SLE. La especificidad y la sensibilidad son alrededor de 95 y 75%, respectivamente. En muchos pacientes, los criterios se acumulan con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en >98% de los individuos durante el curso de la enfermedad; las pruebas negativas repetidas sugieren que el diagnóstico no es SLE, a menos que encuentren otros autoanticuerpos (fig. 313-2). Los anticuerpos IgG en títulos elevados contra DNA de doble tira y los anticuerpos contra antígeno Sm son específicos para SLE y, por tanto, favorecen el diagnóstico y la presentación de manifestaciones clínicas compatibles. El encontrar en un individuo múltiples autoanticuerpos sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstico de SLE, aunque tales personas corren un riesgo elevado, ya que el SLE clínico comienza en la mayoría de los pacientes años después que aparecen los autoanticuerpos.

### INTERPRETACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO

Al establecer el diagnóstico de SLE es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas. En los párrafos siguientes la descripción de algunas de las manifestaciones comienza con problemas relativamente leves y avanza hasta los más peligrosos.

**Manifestaciones diseminadas.** Al principio el SLE suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones (cuadros 313-3 y 313-4). Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona (cuadros 313-1 y 313-3). El lupus eritematoso generalizado puede ser desde muy leve hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con períodos de remisión relativa; no obstante, es raro que remita completa y permanentemente (falta de síntomas sin tratamiento). La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, migrañas y artralgias. En algunos casos se trata de una enfer-

**CUADRO 313-2 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY RENAL PATHOLOGY SOCIETY)**

**Clase I: nefritis lúpica con afección mínima del mesangio**

Glomérulos normales en el examen con microscopio de luz, pero depósitos inmunitarios en el mesangio en el examen con inmunofluorescencia

**Clase II: nefritis lúpica con proliferación del mesangio**

Hipercelularidad únicamente del mesangio de cualquier grado o expansión de la matriz del mesangio en el examen con microscopio de luz, con depósitos inmunitarios en el mesangio. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados son visibles mediante inmunofluorescencia o con el examen con microscopio electrónico, pero no en el examen con microscopio de luz.

**Clase III: nefritis lúpica focal**

Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endocapilar o extracapilar, activa o inactiva, que afecta <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios circunscritos en el subendotelio, con o sin alteraciones del mesangio

Clase III(A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal

Clase III(A/C): lesiones activas y crónicas, proliferación focal y nefritis lúpica esclerosante

Clase III(C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares, nefritis lúpica esclerosante circunscrita

**Clase IV: nefritis lúpica difusa**

Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva, difusa, segmentaria o global, que afecta 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios difusos en el subendotelio, con o sin alteraciones en el mesangio. Esta clase se divide en nefritis lúpica segmentaria difusa (IV-S) cuando 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias, y nefritis lúpica difusa global (IV-G) cuando 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Segmentario se define como una lesión glomerular que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre pero con proliferación glomerular escasa o nula.

Clase IV-S (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa

Clase IV-G (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa global difusa

Clase IV-S (A/C): lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa

Clase IV-G (A/C): lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante

Clase IV-S (C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa

Clase IV-G (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante global

**Clase V: nefritis lúpica membranosa**

Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas en el examen microscópico de luz o en el examen de inmunofluorescencia o con microscopio electrónico, con o sin alteraciones en el mesangio. La nefritis lúpica clase V puede presentarse en combinación con clase III o IV, en cuyo caso ambas se diagnosticarán. La nefritis lúpica clase V mostrará esclerosis avanzada.

**Clase VI: nefritis lúpica esclerótica avanzada**

>90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

Se indica el grado (leve, moderado, grave) y si existe atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, gravedad de la arteriosclerosis u otras lesiones vasculares.

**Fuente:** JJ Weening et al: Kidney Int 65:521, 2004. Reimpreso con permiso de Macmillan Publishers Ltd., Copyright 2004.

medad diseminada grave que requiere la administración de glucocorticoïdes y que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados.

**Manifestaciones musculoesqueléticas.** La mayoría de los individuos con SLE padece poliartritis intermitente, leve o discapacitante, caracterizada por edema de los tejidos blandos y hipersensibilidad articular, casi siempre de las manos, muñecas y rodillas. Sólo 10% de los pacientes manifiesta deformidades articulares (manos y pies). Es raro observar erosiones en las radiografías y su presencia sugiere una artropatía inflamatoria distinta del lupus como artritis reumatoide (cap. 314); algunos expertos consideran que es posible que ocurran erosiones en el SLE. Si el dolor persiste en una sola articulación como la rodilla, el hombro o la cadera, se debe considerar la posibilidad de una necrosis ósea isquémica, en especial si no conlleva otras manifestaciones de SLE activo. La prevalencia de necrosis isquémica de huesos es mayor en el lupus eritematoso generalizado, sobre todo en los pacientes que reciben glucocorticoïdes por vía diseminada. Algunas veces aparece miositis con debilidad muscular clínica, elevación de la creatinincasa, datos positivos en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) y datos de necrosis e inflamación muscular en la biopsia, pero en la mayor parte de los casos únicamente existen mialgias sin miositis franca. Los glucocorticoïdes y, en raras ocasiones, los antipalúdicos provocan debilidad muscular; estos efectos adversos deben distinguirse de la enfermedad activa.

**Manifestaciones cutáneas.** La dermatitis por lupus se clasifica en lupus eritematoso discoide (*discoid lupus erythematosus, DLE*), eritema generalizado, lupus eritematoso cutáneo subagudo (*subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE*) y "otros". Las lesiones discoideas son circulares, con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atrofícos y despigmentados donde existe destrucción permanente de los apéndices dérmicos. Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y el cuero cabelludo. El tratamiento consiste en la aplicación local de glucocorticoides y la administración generalizada de antipalúdicos. Sólo 5% de las personas con lupus discoide padecen lupus eritematoso generalizado (si bien 50% tienen ANA positivos); no obstante, hasta 20% de los individuos con SLE presenta DLE. El eritema más común del SLE es un exantema fotosensible un poco elevado, en ocasiones escamoso, en la cara (principalmente en las mejillas y la nariz, el eritema en mariposa), pabellones auriculares, mentón, región en V del cuello, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de los brazos. Las exacerbaciones de la enfermedad suelen acompañarse de recrudecimiento del eritema. El lupus eritematoso cutáneo subagudo consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o crisis de lesiones circulares, con bordes rojos. Los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles; la mayoría poseen anticuerpos contra Ro (SS-A). Otros eritemas en el SLE son urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y paniculitis ("lupus profundo"). Los eritemas del SLE pueden ser desde tenues hasta pronunciados y en ocasiones constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad. Con frecuencia se observan pequeñas úlceras dolorosas en la mucosa bucal, que simulan úlceras anexas.

**Manifestaciones renales.** La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un examen general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histológica (véase "Patología" antes en este capítulo y cuadro 313-2). La biopsia renal es útil para planear el tratamiento actual y futuro. Los pacientes con un daño glomerular proliferativo y peligroso (ISN III y IV) casi siempre presentan hematuria y proteinuria (>500 mg/24 h); casi 50% desarrollan síndrome nefrótico y la mayoría padecen hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa difusa (*diffuse proliferative glomerulonephritis, DPGN*) no se corrige, casi todos los pacientes desarrollan nefropatía en etapa terminal (ESRD) en un lapso de dos años. Por tanto, está indicado administrar un tratamiento enérgico con inmunosupresores (casi siempre glucocorticoïdes y algún citotóxico), a menos que el daño sea irreversible (fig. 313-2, cuadro 313-5). La tendencia a padecer nefropatía terminal es mayor entre los estadounidenses de ascendencia africana que entre los caucásicos, incluso con los tratamientos más modernos. En Estados Unidos, aproximadamente 20% de los individuos con glomerulonefritis proliferativa mueren

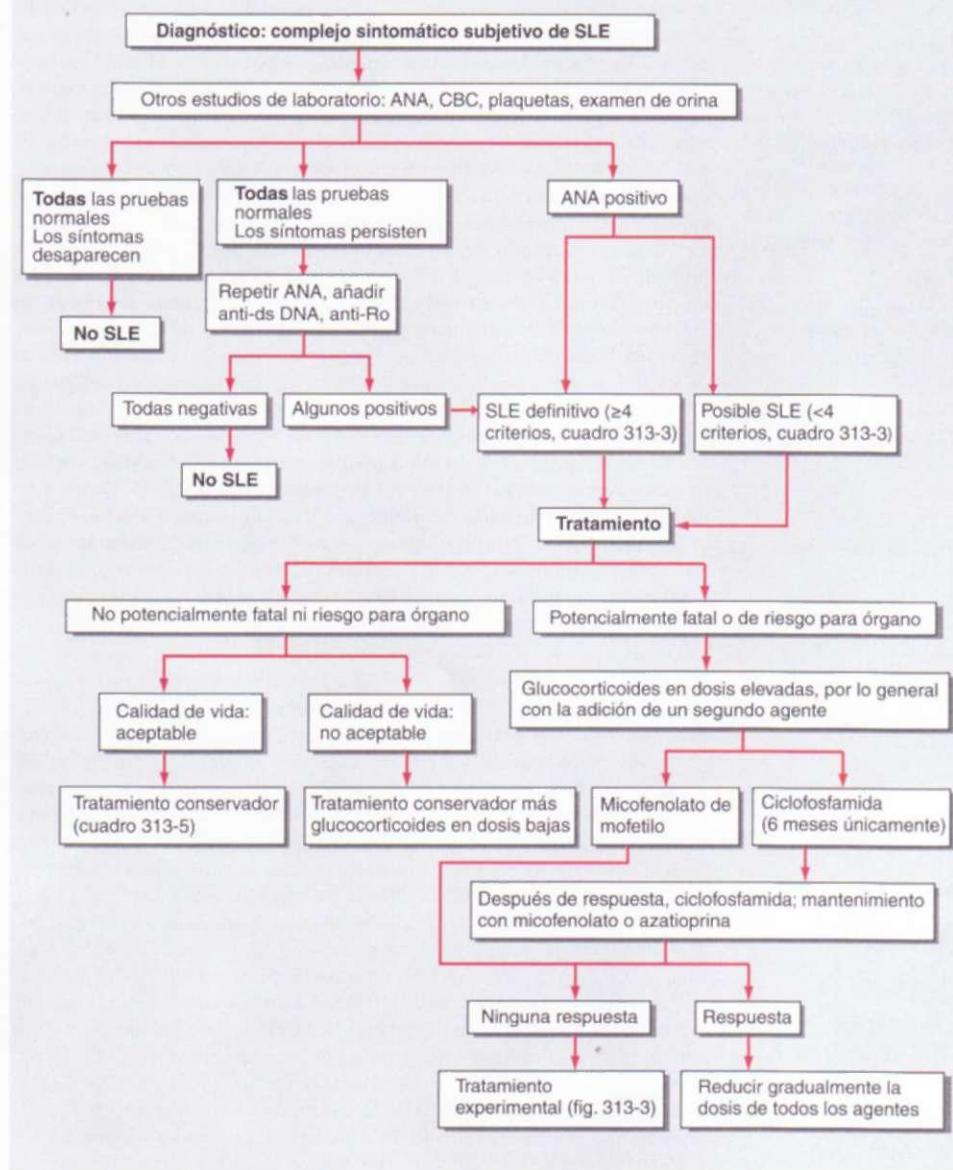
**CUADRO 313-3 CRITERIOS PARA CLASIFICAR EL DIAGNÓSTICO DE SLE**

Eritema malar	Eritema fijo, plano o en relieve, sobre las eminencias malaras
Eritema discoide	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas
Fotosensibilidad	La exposición a la luz ultravioleta provoca un eritema
Úlceras bucales	Comprende las úlceras bucales y nasofaringeas que observa el médico
Artritis	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame
Serositis	Pleuritis o pericarditis demostradas por medio de ECG o frote o signos de derrame
Trastornos renales	Proteinuria >0.5 g/día o >3+, o cilindros celulares
Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis sin más causas
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica o leucopenia (<4 000/pl) linfopenia (<1 500/pl) o trombocitopenia (<100 000/pl) en ausencia de fármacos agresores
Trastornos inmunitarios	Anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos
Anticuerpos antinucleares	Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que inducen la formación de ANA

La presencia >4 criterios demostrados, en cualquier momento de la vida del paciente, probablemente indica que se trata de SLE. Su especificidad es de aproximadamente 95% y su sensibilidad es de casi 75 por ciento.

**Nota:** ECG electrocardiograma; dsDNA, DNA de doble hebra; ANA anticuerpos antinucleares.

**Fuente:** criterios publicados por EMTan et al: Arthritis Rheum 25:1271, 1982; actualizados por MC Hochberg, Arthritis Rheum 40:1725, 1997.



o desarrolla nefropatía terminal dentro de los primeros 10 años que siguen al diagnóstico. Estos pacientes requieren tratamiento enérgico del lupus y de las complicaciones renales y terapéuticas. Unos cuantos pacientes con SLE y proteinuria (por lo general nefrótica) presentan cambios glomerulares membranosos sin proliferación en la biopsia renal. Su pronóstico es mejor que el de los individuos con glomerulonefritis proliferativa difusa, pero es menos probable que la proteinuria mejore si recibe el tratamiento inmunosupresor necesario para la nefritis por lupus. La nefritis por lupus tiende a prolongarse, con exacerbaciones que requieren tratamiento, durante varios años. En la mayoría de las personas con nefritis lúpica, la ateroesclerosis acelerada se vuelve importante después de varios años de la evolución de la enfermedad; es necesario prestar atención para controlar la presión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemias.

**Manifestaciones del sistema nervioso central.** El lupus eritematoso generalizado conlleva varias manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico; en algunos casos incluso constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, se debe aclarar si los síntomas son consecuencia del SLE o de otra enfermedad (como una infección en un individuo inmunodeprimido). Si los síntomas son causados por SLE se debe definir si el origen es un proceso difuso o una vasculopatía obstructiva. La manifestación más frecuente del lupus difuso del SNC es la disfunción cognoscitiva, en particular problemas de la memoria y el razonamiento. También son frecuentes las cefalalgias; cuando son muy intensas indican una exacerbación de lupus y cuando son leves son difíciles de distinguir de la migraña y la cefalalgia tensional. El lupus puede suscitar convulsiones de cualquier tipo; su tratamiento casi siempre cons-

ta de un anticonvulsivo y un inmunsupresor. Algunas veces la manifestación dominante del SLE es una psicosis; es importante distinguirla de la psicosis por glucocorticoides. Esta última casi siempre aparece durante la primera semana del tratamiento con estos fármacos, utilizando 40 mg, o más, de prednisona o su equivalente, y desaparece varios días después de reducir o suspender los glucocorticoides. La mielopatía no es rara y a menudo es invalidante; el tratamiento inmunsupresor rápido que se inicia con glucocorticoides es la norma asistencial.

**Obstrucción Vascular.** En los pacientes con SLE aumenta la prevalencia de crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Estos incidentes vasculares son más abundantes, pero no exclusivos, en los pacientes con lupus y anticuerpos contra fosfolípidos (*antibodies to phospholipids*, aPL). Es probable que los anticuerpos antifosfolípido se asocien a hipercoagulabilidad y complicaciones trombóticas agudas, en tanto que la enfermedad crónica se acompaña de ateroesclerosis acelerada. La isquemia cerebral es causada por obstrucción focal (ya sea inflamatoria o por vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de vegetaciones fibrinosas en la endocarditis de Libman-Sacks. En estos pacientes se realizan estudios especiales para medir los aPL (véase más adelante en este capítulo) y para buscar el origen de las embolias con el fin de valorar la necesidad, intensidad y duración del tratamiento con antiinflamatorios o anticoagulantes. En el SLE, los infartos del miocardio suelen ser manifestaciones de una ateroesclerosis acelerada. El riesgo elevado de complicaciones vasculares es de siete a 10 tantos en general, y es mayor en mujeres de <45 años de edad con lupus eritematoso generalizado. Las características relacionadas con un mayor riesgo para ateroesclerosis incluyen edad avanzada, hipertensión, dislipidemia, lipoproteínas de gran densidad proinflamatorias disfuncionales, calificaciones elevadas para la actividad en la enfermedad que se repiten; dosis acumuladas o diarias altas de glucocorticoides y altas concentraciones de homocisteína. Cuando es muy probable que una complicación sea resultado de la coagulación, está indicado el

tratamiento anticoagulante a largo plazo. Deben ocurrir dos procesos a la vez (vasculitis más obstrucciones vasculares blandas) en cuyo caso es apropiado dar tratamiento anticoagulante más inmunsupresor. Se está investigando la utilidad del tratamiento con estatina en el lupus eritematoso generalizado.

**Manifestaciones pulmonares.** La manifestación pulmonar más común de SLE es la pleuritis, con y sin derrame pleural. Esta manifestación, cuando es leve, responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID); en los casos más graves es necesario administrar un esquema breve a base de glucocorticoides. Otro dato de lupus activo lo constituyen infiltrados pulmonares, que son difíciles de distinguir de una infección en los estudios imagenológicos. Las manifestaciones pulmonares potencialmente fatales incluyen inflamación intersticial que ocasiona fibrosis, síndrome de pulmón retráctil, hemorragia intraalveolar; todas éstas probablemente requieren tratamiento inmunsupresor intensivo en las primeras etapas, así como asistencia médica de apoyo.

**Manifestaciones cardíacas.** La manifestación cardíaca más frecuente es la pericarditis; casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios y rara vez origina taponamiento. Los problemas cardíacos más graves son la miocarditis y endocarditis fibrinosa de Libman-Sacks. El trastorno endocárdico origina insuficiencia valvular, casi siempre de la mitral o aórtica, o bien incidentes embólicos. No se ha comprobado que los glucocorticoides u otros inmunsupresores mejoren la miocarditis o endocarditis por lupus, pero normalmente se administra un esquema a base de dosis altas de esteroides, combinado con el

**J MANIFESTACIONES DISEMINADAS DEL SLE Y PREVALENCIA  
I DURANTE SU EVOLUCIÓN\***

<b>Manifestaciones</b>	<b>Prevalencia, %</b>
<b>Diseminadas: fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso</b>	<b>95</b>
<b>Musculoesqueléticas</b>	<b>95</b>
Artralgias y mialgias	95
Poliartritis no erosiva	60
Deformidades de las manos	10
Miopatía y miositis	25/5
Necrosis isquémica de hueso	15
Cutáneas	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50
Úlceras orales	40
Alopecia	40
Eritema discoide	20
Eritema por vasculitis	20
Otras (p. ej., urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
<b>Hematológicas</b>	<b>85</b>
Anemia (de enfermedades crónicas)	70
Leucopenia (<4 000/pl)	65
Linfopenia (<1 500/pl)	50
Trombocitopenia (< 100 000/pl)	15
Linfadenopatía	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
Neurológicas	60
Trastornos cognoscitivos	50
Alteraciones emocionales	40
Cefalgia	25
Convulsiones	20
Polineuropatía y polineuropatía	15
Apoplejía, isquemia transitoria	10
Confusión aguda o trastornos del movimiento	2-5
Meningitis aseptica, mielopatía	<1
<b>Cardiopulmonares</b>	<b>60</b>
Pleuritis, pericarditis, derrames	30-50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis por lupus	10
Arteriopatía coronaria	10
Fibrosis intersticial	5
Hipertensión pulmonar, ARDS, hemorragia	<5
Síndrome de encogimiento pulmonar	<5
<b>Renales</b>	<b>30-50</b>
Proteinuria >500 mg/24 h, cilindros celulares	30-50
Síndrome nefrótico	25
Nefropatía terminal	5-10
<b>Digestivas</b>	<b>40</b>
Inespecíficas (náusea, dolor leve, diarrea)	30
Enzimas hepáticas anormales	40
Vasculitis	5
<b>Trombosis</b>	<b>15</b>
Venosa	10
Arterial	5
<b>Oculares</b>	<b>15</b>
Síndrome de Sjogren	15
Conjuntivitis, episcleritis	10
Vasculitis	5

\* Los números indican el porcentaje de pacientes que padecen la manifestación en algún momento durante la evolución de la enfermedad.

Nota: ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda (acute respiratory distress syndrome).

tratamiento correspondiente de la insuficiencia cardiaca, arritmias o episodios embólicos. Según se mencionó con anterioridad, los pacientes con SLE tienen un mayor riesgo de infarto miocárdico, por lo general debido a la aterosclerosis acelerada, que probablemente se debe a inflamación crónica o a lesión oxidativa crónica, o a ambos factores a la vez, de líquidos y órganos.

**Manifestaciones hematológicas.** La manifestación hematológica más frecuente del SLE es la anemia, por lo general de tipo normocítico normocrómico, lo que refleja la presencia de una enfermedad crónica. En algunos casos la hemólisis comienza pronto y es muy intensa, por lo que debe administrarse una dosis alta de glucocorticoides, casi siempre con resultado positivo. También es común observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia; rara vez predispone a padecer infecciones y no necesita tratamiento. No obstante, la trombocitopenia puede ser un problema recurrente. Si el recuento plaquetario es mayor de 40 000/pl y no hay hemorragia anormal

no es necesario administrar tratamiento alguno. Sin embargo, para los primeros episodios de trombocitopenia o en los casos graves se administran dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La anemia hemolítica o la trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere una dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse por medio de otra estrategia (véase el apartado de tratamiento más adelante en este capítulo).

**Manifestaciones gastrointestinales.** Náusea, a veces con vómito y diarrea, son manifestaciones de una exacerbación del lupus eritematoso generalizado, lo mismo que el dolor abdominal difuso causado por peritonitis autoinmunitaria o vasculitis intestinal, o ambos problemas a la vez. Los incrementos en las concentraciones séricas de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) son comunes cuando el lupus eritematoso generalizado se encuentra activo. Estas manifestaciones mejoran de inmediato al administrar glucocorticoides por vía generalizada. La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa; algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y sepsis. Su tratamiento consiste en administrar un esquema inmunosupresor energético a base de glucocorticoides en dosis altas; si recurre es necesario buscar otros tipos de terapéutica.

**Manifestaciones Oculares.** El SLE se acompaña frecuentemente de síndrome de Sjögren (cap. 317) y conjuntivitis inespecífica, pero éstos rara vez ponen en peligro la vista. Por el contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento energético a base de inmunosupresores, si bien no existen estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Dos complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son las cataratas (frecuente) y el glaucoma.

#### ANÁLISIS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio ayudan a: 1) establecer o descartar el diagnóstico; 2) vigilar la evolución de la enfermedad, en particular para prever que está ocurriendo una exacerbación o lesión orgánica, y 3) para identificar algún efecto adverso del tratamiento.

**Pruebas de autoanticuerpos (cuadros 313-1 y 313-3).** Desde el punto de vista del diagnóstico, los autoanticuerpos más importantes por identificar son los anticuerpos antinucleares (ANA), puesto que la prueba resulta positiva en más de 95% de los pacientes, casi siempre al principio de los síntomas. En unos cuantos pacientes los ANA aparecen al año de iniciados los síntomas; es por esta razón que conviene repetir el estudio. También existe el lupus sin ANA, pero es muy raro en los adultos y suele acompañarse de otros autoanticuerpos (anti-Ro o anti-DNA). Los anticuerpos IgG contra el DNA de doble hebra (*double-stranded DNA*, dsDNA) (pero no contra el DNA de una sola hebra) son específicos de SLE. No existe una prueba internacional estandarizada para los ANA; las variaciones entre los diversos laboratorios es muy amplia. La prueba de inmunoabsorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) y las reacciones inmunofluorescentes del suero con el dsDNA en el flagelado *Crithidia luciliae* tienen una sensibilidad de aproximadamente 60% para SLE; la identificación de anti-dsDNA intensamente ávido en el análisis de Farr no es tan sensible, pero se correlaciona mejor con el riesgo de nefritis. La concentración de anti-dsDNA varía con el tiempo. En algunos pacientes la elevación de anti-dsDNA presagia una exacerbación, en especial de nefritis o vasculitis. Los anticuerpos contra Sm también son específicos de SLE y ayudan al diagnóstico; sin embargo, no se correlacionan con la actividad de la enfermedad ni con las manifestaciones clínicas. Los anticuerpos contra fosfolípidos (aPL) no son específicos de lupus, pero su presencia constituye uno de los criterios utilizados para su clasificación e identifica a los pacientes con mayor riesgo de padecer obstrucción venosa o arterial, trombocitopenia y abortos. Existen dos pruebas aceptadas que miden diversos anticuerpos (anticardiolipina y anticoagulante de lupus): 1) ELISA para anticardiolipina (estandarizado internacionalmente con buen potencial de reproducción) y 2) un tiempo de protrombina activada sensible basado en fosfolípidos como el de la prueba del veneno diluido de víbora de Russell (*Vipera russelli*). En algunas instituciones también se recomienda medir los anticuerpos contra la glucoproteína 1 P> cofactor proteínico sérico que es el destinatario de la mayor parte de los anticuerpos contra la cardiolipina y algunos anticoagulantes del lupus. La concentración alta de IgG anticardiolipina (>50 UI) indica un gran riesgo de padecer un episodio clínico de coagulación. La cantidad de aPL varía con el tiempo; por tanto, está justificado repetir las pruebas cuando aparecen manifestaciones clínicas de síndrome de anticuerpos antifosfolípido (*antiphospholipid antibody syndrome*, APS). Para establecer el diagnóstico de este síndrome, con o sin SLE, es necesario que exista coagulación o abortos repetidos y por lo menos dos pruebas positivas para aPL con diferencia mínima de 12 semanas.

Medicamento	Intervalo de dosificación	Interacciones medicamentosas	Efectos adversos importantes o comunes
NSAID, salicilatos (Ecotrin® yácido acetilsalicílico de St. Joseph® aprobado por la FDA para utilizarse en el SLE)	Suelen requerirse dosis hacia los límites superiores del intervalo recomendado	A2R/inhibidores de la ACE, glucocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	NSAID; mayor frecuencia de meningitis aséptica, transaminitis, disfunción renal, vasculitis de piel; toda la clase, sobre todo inhibidores específicos de la COX-2, pueden aumentar el riesgo de infarto miocárdico Salicilatos; ototoxicidad, acúfenos Ambos: complicaciones y síntomas gastrointestinales, reacciones alérgicas, dermatitis, mareos, insuficiencia renal aguda, edema, hipertensión Atrofia cutánea, dermatitis por contacto, foliculitis, hipopigmentación, infecciones
Glucocorticoides tópicos	De potencia media para la cara; de potencia leve a elevada en otras zonas	Ninguna conocida	Dermatitis por contacto
Protectores solares tópicos	SPF 15 por lo menos; 30+ de preferencia	Ninguna conocida	Lesión retiniana, agranulocitosis, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatía, mareos, miopatía, ototoxicidad, neuropatía periférica, pigmentación de la piel, convulsiones, trombocitopenia
Hidroxichloroquina* (se puede añadir quinacrina o sustituirse)	200-400 mg cada 24 h (100 mg/día)	Ninguna conocida	La quinacrina por lo general produce una coloración amarilla difusa de la piel
DHEA (deshidroepiandrosterona)	200 mg/día	No se han dilucidado	Acné, irregularidades menstruales, concentraciones séricas elevadas de testosterona
Metotrexato B (para dermatitis, artritis)	10-25 mg una vez por semana, PO o SC, con ácido fólico; se disminuye la dosis si la CrCl <60 ml/min	Acitretina, leflunomida, NSAID y salicilatos, penicilinas, probenecid, sulfonamidas, trimetoprim	Anemia, supresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, infecciones, neurotoxicidad, fibrosis pulmonar, neumonitis, dermatitis grave, convulsiones
Glucocorticoides, orales* (varias marcas específicas están aprobadas por la FDA para utilizarse en el SLE)	Prednisona, prednisolona: 0.5-1 mg/kg por día en el SLE grave 0.07-0.3 mg/kg por día o cada tercer día en enfermedad más leve	A2R/antagonistas de ACE, antiarrítmicos clase III p., ciclosporina, NSAID y salicilatos, fenotiazinas, difenilhidantoína, quinolonas, rifampicina, risperidona, tiazidas, sulfonilureas, warfarina	Infección, infección por VZV, hipertensión, hiperglucemias, hipopotasemia, acné, reacciones alérgicas, ansiedad, necrosis aséptica de huesos, cambios cushingoides, insuficiencia cardiaca congestiva, piel frágil, insomnio, irregularidades menstruales, fluctuaciones del talante, osteoporosis, psicosis
Metilprednisolona, succinato sódico, IV* (aprobada para la nefritis lúpica)	Para la enfermedad grave, 1 g IV cada 24 h durante 3 días	Igual que para glucocorticoïdes orales	Igual que para los glucocorticoïdes orales (si se utiliza en forma repetida); anafilaxia
Ciclofosfamida*	7-25 mg/kg cada mes x 6; considérese administración de mesna con la dosis	Alopurinol, supresores de la médula ósea, factores estimulantes de colonia, doxorubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica (menos con administración IV), carcinoma de la vejiga, alopecia, náusea, diarrea, malestar, cáncer, insuficiencia ovárica y testicular
Oral	1.5-3 mg/kg por día Se disminuye la dosis ante una CrCl de <25 ml/min		
icofenolato de mofetilo*	2-3 g/día PO; se disminuye la dosis si CrCl <25 ml/min	Aciclovir, antiácidos, azatioprina, resinas fijadoras de ácido biliar, ganciclovir, hierro, sales, probenecid, anticonceptivos orales	Infecciones, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, trastornos linfoproliferativos, cáncer, alopecia, tos, diarrea, fiebre, síntomas gastrointestinales, cefalea, hipertensión, hipercolesterolemia, hipopotasemia, insomnio, edema periférico, transaminitis, temblor, exantema
Azatioprina*	2-3 mg/kg por día PO; se disminuye la frecuencia de la dosis si la CrCl <50 ml/min	Inhibidores de ACE, alopurinol, supresores de médula ósea, interferones, icofenolato de mofetilo, rituximab, warfarina, zidovudina	Infecciones, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, hepatotoxicidad, cáncer, alopecia, fiebre, enfermedad seudogripal, síntomas gastrointestinales

\* Indica que el medicamento está aprobado para utilizarse en el SLE por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos.

\* Indica que el medicamento se ha utilizado con glucocorticoïdes en los estudios que muestran eficacia.

**Nota:** A2R, receptor a la angiotensina 2 (*angiotensin 2 receptor*); ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*); CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); COX-2, ciclooxigenasa 2; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SPF, factor de protección solar (*sun protection factor*); VZV, virus de varicela zoster (*varicella-zoster virus*); IV, vía intravenosa; PO, vía oral.

Una prueba de autoanticuerpo adicional con valor pronóstico cuando es positiva (no se utiliza para el diagnóstico) detecta anti-Ro, lo cual indica un mayor riesgo de lupus neonatal, síndrome de Sjögren y SCLE. Las mujeres en edad de procrear y con SLE deberán de someterse a detección sistemática de aPL y anti-Ro.

**Pruebas tradicionales para el diagnóstico.** En la biometría hemática completa, recuento plaquetario y examen general de orina se identifican anomalías que contribuyen a establecer el diagnóstico y ayudan a tomar decisiones terapéuticas.

**Pruebas para Vigilar la evolución.** Es conveniente vigilar ciertos signos que indican el estado del daño orgánico conocido durante las exacerbaciones del SLE. Destacan entre ellas la concentración de hemoglobina, el recuento plaquetario, el examen general de orina y la concentración sérica de creatinina o albúmina. También es muy atractivo conocer otros indicadores de la actividad de la enfermedad. Algunos de éstos son la concentración de anticuerpos anti-DNA, varios componentes del complemento (el más utilizado es C3), produc-

tos activados del complemento (incluidos los que unen al receptor C4d sobre los eritrocitos), genes inducibles de interferón (IFN), interleucina-2 (IL-2) soluble y adiponectina urinaria o proteína 1 quimiotáctica de monocitos en orina. Ninguno coincide de manera uniforme como un indicador confiable de la exacerbación o de la respuesta a las intervenciones terapéuticas. El médico habrá de determinar en cada paciente si ciertos cambios en las pruebas de laboratorio predicen una exacerbación. Si tal es el caso, está demostrado que modificar el tratamiento en respuesta a estos cambios previene las exacerbaciones. Además, dada la mayor prevalencia de ateroesclerosis en el lupus eritematoso generalizado, es recomendable seguir las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* para las pruebas y el tratamiento, lo que incluye la calificación del lupus eritematoso generalizado como un factor de riesgo independiente, de un modo similar a la diabetes mellitus.

## Q LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

No existe curación para el SLE y las remisiones sostenidas completas son muy raras. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para

más tarde diseñar estrategias de mantenimiento destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. Casi todos los pacientes se resignan a padecer algunos efectos secundarios de los medicamentos. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo que justifica un tratamiento enérgico; 2) si las manifestaciones son potencialmente reversibles, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento. En el cuadro 313-5 se describen los diversos tratamientos, dosis y efectos adversos.

**TERAPIA CONSERVADORA PARA EL TRATAMIENTO DEL SLE QUE NO ES POTENCIALMENTE LETA**. En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos de SLE pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los medicamentos más utilizados son los analgésicos y antipalúdicos. Los NSAID son analgésicos/antiinflamatorios de utilidad, sobre todo en caso de artritis/artralgias. Sin embargo, dos aspectos principales en la actualidad indican precaución con el empleo de los NSAID. En primer lugar, los pacientes con lupus eritematoso generalizado en comparación con la población general tienen mayor riesgo de sufrir meningitis aséptica provocada por los NSAID, elevación de las transaminasas séricas, hipertensión y disfunción renal. En segundo lugar, todos los NSAID, en particular los que inhiben específicamente la ciclooxigenasa-2, incrementan el riesgo de infarto miocárdico. La administración de paracetamol para controlar el dolor es una medida satisfactoria, pero los NSAID son más eficaces en algunos pacientes, y no se han documentado los riesgos relativos de los NSAID en comparación con el tratamiento a base de glucocorticoides en dosis bajas. Los antipalúdicos (hidroxichloroquina, cloroquina y quinacrina) a menudo reducen la dermatitis, la artritis y la fatiga. Un ensayo aleatorizado, prospectivo y comparado con placebo, demostró que la hidroxichloroquina reduce el número de exacerbaciones de la enfermedad; también disminuye con el tiempo la acumulación de lesión de los tejidos. Dada la potencial toxicidad renal, los pacientes que reciben antipalúdicos habrán de someterse a exámenes oftalmológicos por lo menos cada año. Un ensayo prospectivo comparado con placebo sugiere que la administración de dehidroepiandrosterona disminuye la actividad en la enfermedad. Si la calidad de vida es inadecuada pese a estas medidas conservadoras, será necesario el tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides de acción general.

**SLE POTENCIALMENTE LETA: VARIEDADES PROLIFERATIVAS DE NEFRITIS POR LUPUS.** La base del tratamiento de cualquier manifestación del SLE potencialmente letal o que puede dañar un órgano, es la administración generalizada de glucocorticoides (de 0.5 a 2 mg/kg/día por vía oral o 1 000 mg de succinato sódico de metilprednisolona por vía intravenosa diariamente durante tres días seguido de 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La evidencia de que los glucocorticoides salvan la vida de estos pacientes deriva de una serie de estudios retrospectivos que se realizaron antes de la era de la diálisis; la supervivencia es bastante más prolongada en los individuos con glomerulonefritis proliferativa difusa que reciben dosis altas de glucocorticoides (de 40 a 60 mg de prednisona diariamente durante cuatro a seis meses) que en los que reciben dosis menores. En la actualidad, las dosis altas se utilizan durante un período breve; los estudios clínicos más recientes sobre las acciones realizadas ante un SLE agresivo utilizan estas dosis durante cuatro a seis semanas. Más tarde, se reducen de manera gradual pero con la mayor rapidez que permita la situación clínica, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día de prednisona o su equivalente o entre 10 y 20 mg cada tercer día. La mayoría de los pacientes con un episodio de lupus agresivo necesita varios años de terapéutica de mantenimiento con dosis reducidas de glucocorticoides, que pueden aumentarse para prevenir o tratar las exacerbaciones. No obstante, se recomienda reducir gradualmente los glucocorticoides, puesto que casi siempre provocan efectos adversos graves (cuadro 313-5). Los estudios prospectivos con testigos sobre la nefritis activa por lupus demuestran que la administración de una dosis alta de glucocorticoides (1 000 mg/día de metilprednisolona durante tres días) por vía intravenosa comparada con la vía oral acorta varias semanas el tiempo que transcurre hasta lograr la mejoría máxima, pero al final la función renal no mejora. El método tradicional es comenzar el tratamiento del SLE potencialmente letal con bolos de glucocorticoides intravenosos en dosis altas, basados en los estudios sobre nefritis por lupus. Este sistema debe tener en cuenta una variedad de factores, como la presencia de otras enfermedades que se agravan con los glucocorticoides (infección, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, etc.).

Los agentes citotóxicos/inmunosupresores que se añaden a los glucocorticoides son recomendables para tratar el lupus eritematoso generalizado importante. Casi todos los ensayos comparativos prospectivos en el lupus eritematoso generalizado que implican agentes citotóxicos se han realizado en pacientes con nefritis lúpica, y siempre en combinación con glucocorticoides. Por tanto, las siguientes recomendaciones son aplicables al tratamiento de la nefritis; se cuenta con escasa información respecto a la eficacia del mifefenolato de mofetilo en otras formas de lupus eritematoso generalizado. La ciclofosfamida (un alquilante) o el mifefenolato de mofetilo (un inhibidor relativamente específico del linfocito que tiene acción sobre la monofosfatasa de inosina y por tanto en la síntesis de purina) es una opción aceptable

para la inducción de la mejoría en pacientes graves. La azatioprina (un análogo de purina y antimetabolito específico de ciclo) es eficaz pero más lenta para influir en la respuesta. En los pacientes cuyas biopsias renales muestran enfermedad de ISN grado III o IV, el tratamiento en las primeras fases con combinaciones de glucocorticoides y ciclofosfamidas reduce el avance a la ESRD y mejora la sobrevida. Los estudios a corto plazo con glucocorticoides más mifefenolato de mofetilo muestran que este esquema es más seguro y no inferior a la ciclofosfamida para inducir a la mejoría, y que el mifefenolato (o la azatioprina) es más seguro que la ciclofosfamida para mantener la mejoría después de una fase de inducción de seis meses. Si se utiliza ciclofosfamida, la dosis recomendada es de 500 a 750 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, cada mes durante tres a seis meses, luego la suspensión con introducción de mifefenolato o azatioprina. La frecuencia de insuficiencia ovárica, un efecto común del tratamiento con ciclofosfamida, puede reducirse mediante el tratamiento con un agonista de hormona liberadora de gonadotropina antes de cada dosis de ciclofosfamida. Los estudios europeos han sugerido que la ciclofosfamida en dosis totales de 500 mg cada dos semanas hasta seis dosis tiene la misma eficacia que las dosis más altas y duraciones más prolongadas antes recomendadas, durante un período de cinco a siete años. La mayoría de los pacientes eran caucásicos; no está claro si los datos son aplicables a todos los grupos de enfermos estadounidenses. Las respuestas a la ciclofosfamida y al mifefenolato comienzan tres a 16 semanas después de iniciar el tratamiento, en tanto que las respuestas a glucocorticoides comienzan en las primeras 24 h. Los pacientes con elevadas concentraciones séricas de creatinina [p. ej., >265 Limol/L (>3.0 mg/100 ml)] durante muchos meses de duración y con calificaciones de cronicidad elevadas en la biopsia renal posiblemente no responderán. En lo referente a la eficacia del mifefenolato en comparación con la ciclofosfamida, gran parte de los estudios del primero son breves (menos de cinco años). Estos datos son de utilidad pero no describen en forma adecuada la utilidad global de ese enfoque, ya que la ciclofosfamida en comparación con los glucocorticoides solos reduce la ESRD, un cambio que puede detectarse en cohortes de estudio de aproximadamente cinco años después de iniciado el tratamiento. Es controvertible la duración recomendada del tratamiento con ciclofosfamida. Se dispone de datos que apoyan el tratamiento 1) una vez por mes por vía intravenosa durante seis meses seguido de dos años más de dosis trimestrales, 2) durante 12 semanas seguido de azatioprina y 3) durante seis meses seguido de azatioprina o mifefenolato. En general, la ciclofosfamida puede suspenderse cuando resulta claro que un paciente está mejorando; la posibilidad de exacerbación de la enfermedad se reduce si se continúa el tratamiento con uno de los agentes citotóxicos/inmunosupresores antes mencionados. La respuesta de la nefritis lúpica a la ciclofosfamida y los glucocorticoides es mejor en grupos de pacientes caucásicos que en afroestadounidenses. El mifefenolato es una mejor opción para estos últimos, pero se requieren los resultados de estudios a largo plazo antes que se pueda validar esta recomendación. Los efectos adversos que más probablemente influyen en la opción del paciente en contra del empleo de ciclofosfamida son una tasa elevada de insuficiencia ovárica o testicular irreversible con dosis acumuladas crecientes, náusea y malestar que a menudo acompañan a cada dosis intravenosa, alopecia e infecciones frecuentes.

Puesto que el tratamiento con glucocorticoides más ciclofosfamidas tienen muchos efectos adversos y a menudo son desagradables para los pacientes, se han investigado diferentes tratamientos que sean menos tóxicos; esto llevó al estudio reciente y al empleo del mifefenolato. La azatioprina (un antagonista de purina) añadida a glucocorticoides probablemente reduce el número de exacerbaciones de lupus eritematoso generalizado y la necesidad de glucocorticoides de mantenimiento; también ayuda a mantener la mejoría obtenida con tratamientos de acción más rápida (glucocorticoides más mifefenolato o ciclofosfamida). Los pacientes que tienen deficiencia homocigota de la enzima TMPT, que es necesaria para metabolizar el producto 6-mercaptopurina de la azatioprina, no recibirán azatioprina en virtud de que corren un mayor riesgo de supresión de la médula ósea. La azatioprina oral diaria tiene menos efectos adversos que la ciclofosfamida. Ocurre una mejoría satisfactoria en cerca de 80% de los pacientes con nefritis lúpica que reciben ciclofosfamida o mifefenolato a uno a dos años de seguimiento. Sin embargo, por lo menos 50% de estos individuos tienen exacerbaciones de nefritis en los siguientes cinco años, y es necesario repetir el tratamiento. El clorambucilo es un agente alquilante que puede sustituir a la ciclofosfamida; este agente conlleva un mayor riesgo de supresión irreversible de la médula ósea. El metotrexato (un antagonista de ácido fólico) es de utilidad en el tratamiento de la artritis y la dermatitis pero probablemente no en la enfermedad potencialmente letal. En pacientes con lupus eritematoso generalizado se está estudiando la utilidad de la leflunomida, un antagonista de pirimidina con acción relativamente específica sobre el linfocito, autorizado para utilizarse en la artritis reumatoide. No se ha estudiado en ensayos comparativos prospectivos en pacientes con lupus eritematoso generalizado la ciclosporina, que inhibe la producción de IL-2 e inhibe las funciones del linfocito T, pero no obstante, algunos clínicos la utilizan. Puesto que tiene nefrotoxicidad potencial, pero ningún efecto tóxico sobre la médula ósea, el autor la utiliza (en dosis de 3 a 5 mg/kg por día PO) en pacientes con citopenia por SLE resistentes a corticoesteroides o resistentes a corticoesteroides que han presentado supresión de la médula ósea tras la administración de los agentes citotóxicos estándar.

Es importante hacer notar que se dispone de escasos estudios aleatorizados, comparativos y prospectivos sobre cualquier agente en el lupus eritematoso generalizado potencialmente letal que no incluyan nefritis. Por consiguiente, el empleo de glucocorticoides más ciclofosfamida o micofenolato en otros trastornos en potencia fatales se basa en los estudios realizados en pacientes con nefritis.

**SITUACIONES ESPECIALES EN EL SLE QUE REQUIEREN OTRAS TERAPÉUTICAS. Embarazo y lupus.** El índice de fertilidad en los varones y mujeres con SLE es probablemente normal. Sin embargo, el índice de abortos es mayor (del doble o triple) en las mujeres con SLE. Asimismo, la muerte fetal es mayor en las madres con una gran actividad del lupus, anticuerpos antifosfolípidos o nefritis. La actividad de la enfermedad se puede suprimir con glucocorticoides por vía diseminada. Existe una enzima placentaria llamada 11-p-deshidrogenasa 2 que desactiva a los glucocorticoides; es más eficaz para desactivar a la prednisona y prednisolona que los glucocorticoides fluorados dexametasona y betametasona. Por consiguiente, el lupus materno debe tratarse con prednisona o prednisolona utilizando la menor dosis eficaz durante el periodo más breve posible. Algunos de los efectos adversos de los glucocorticoides (principalmente betametasona) en el feto son bajo peso al nacer, anomalías en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y predisposición a síndrome metabólico de adulto. En algunos estudios comparativos prospectivos se ha encontrado que, en las pacientes con SLE, aPI (por lo menos en dos ocasiones) y abortos previos, el tratamiento con heparina (clásica o de bajo peso molecular) y una dosis reducida de ácido acetilsalicílico aumenta considerablemente la proporción de recién nacidos vivos. Un problema adicional en el feto es la presencia de anticuerpos contra Ro, en ocasiones acompañados de lupus neonatal (eritema y bloqueo cardíaco congénito). Este último es potencialmente letal, de manera que la presencia de anti-Ro obliga a vigilar la frecuencia cardíaca fetal y a intervenir de inmediato en caso de sufrimiento. Las mujeres con SLE casi siempre toleran bien el embarazo sin exacerbaciones. No obstante, un número pequeño desarrolla exacerbaciones energéticas que requieren glucocorticoides abundantes o de un parto de pretérmino. El desenlace materno es más desfavorable en las mujeres con nefritis activa o lesión orgánica irreversible de los riñones, cerebro o corazón.

**Lupus y síndrome de anticuerpo antifosfolípido.** Los pacientes con lupus eritematoso generalizado que tienen coagulación sanguínea venosa o arterial, o abortos espontáneos repetidos, o ambos casos a la vez, y que presentan por lo menos dos pruebas positivas para aPL, tienen síndrome de anticuerpo antifosfolípido (APS) y habrán de tratarse mediante tratamiento anticoagulante a largo plazo. Es recomendable un índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR) elegido como objetivo de 2.0 a 2.5 en pacientes con un episodio de coagulación venosa; se recomienda un INR de 3.0 a 3.5 en pacientes con coágulos recidivantes o coagulación arterial, sobre todo a nivel del sistema nervioso central. Las recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos y prospectivos de los episodios de coagulación después del tratamiento y efectos adversos por el tratamiento anticoagulante.

**Crisis trombótica microvascular (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico).** Este síndrome caracterizado por hemólisis, trombocitopenia y trombosis microvascular en los riñones, cerebro y otros tejidos, tiene un índice alto de mortalidad y es más frecuente en personas jóvenes con nefritis por lupus. Los análisis de laboratorio de mayor utilidad son la identificación de esquistocitos en los frotis de sangre periférica y la concentración sérica alta de deshidrogenasa láctica. El intercambio de plasma o la plasmáferesis salvan la vida de estos pacientes; no existen pruebas sobre la eficacia de los glucocorticoides ni de los citotóxicos.

**Dermatitis por lupus.** Los pacientes con cualquier variedad de dermatitis por lupus deben reducir al mínimo su exposición a la luz ultravioleta, vistiendo ropa adecuada y bloqueadores solares con un factor protector mínimo de 15. Los glucocorticoides y antipaludicos (como hidroxichloroquina) tópicos son bastante eficaces para reducir las lesiones en la mayoría de los pacientes y son relativamente inocuos. El tratamiento general con ácido retinoico es una medida de utilidad en pacientes con mejoría inadecuada tras glucocorticoides tópicos y antipa-

lúdicos los efectos adversos pueden ser graves (en particular las anomalías fetales) y hay requerimientos de notificación estrictos para su empleo en Estados Unidos. Las dermatitis extensas, pruriginosas, ampollosas o ulcerativas casi siempre mejoran de inmediato al aplicar glucocorticoides por vía diseminada; no obstante, al reducir la dosis las lesiones a menudo se exacerbaban, obligando a administrar otro medicamento como hidroxichloroquina, retinoides o algún citotóxico como metotrexato o azatioprina. Se han publicado algunos casos de dermatitis por lupus resistente al tratamiento que mejora con tacrolimus tópico (debe tenerse precaución debido al posible aumento del riesgo de sufrir neoplasias) o dapsona o talidomida por vía generalizada (el gran peligro que representa la talidomida para el feto obliga a pedir autorización y supervisión del fabricante).

**TRATAMIENTO PREVENTIVO.** Para prevenir las complicaciones del SLE se deben aplicar las vacunas correspondientes (se ha estudiado la administración de vacuna neumocócica y contra gripe en los pacientes con SLE; las exacerbaciones son similares a las de los individuos que reciben placebo) y suprimir las infecciones urinarias recurrentes. Además, se deben iniciar las estrategias destinadas a prevenir la osteoporosis en la mayoría de los pacientes que necesitan glucocorticoides por tiempo prolongado o que tienen factores predisponentes. También es importante controlar la hipertensión y prevenir la ateroesclerosis, vigilar y corregir las dislipidemias, tratar la hiperglucemia y reducir la obesidad.

**TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES.** La figura 313-3 muestra los objetivos de varios agentes biológicos nuevos, y del micofenolato, todos los cuales en la actualidad se encuentran en ensayos clínicos. La mayor parte de las estrategias de tratamiento están orientadas a los linfocitos T o B, en particular los que experimentan activación, más que a todos los grupos celulares. Algunos tratamientos, según se indica en los dibujos amarillos, están autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para utilizarse en enfermedades diferentes al lupus eritematoso generalizado. En diversos estudios se ha empleado inmunosupresión energética con ciclofosfamida en dosis elevadas más esquemas de tratamiento antilinfocito T, con trasplante de citoblastos hemopoyéticos autólogos como último recurso para el tratamiento del lupus eritematoso generalizado grave y resistente. Un informe reciente demostró una tasa de mortalidad estimada a más de cinco años de 15% y una remisión prolongada en 50%. Es de esperar que en la próxima edición de esta obra se recomiendan métodos más eficaces y menos tóxicos para el tratamiento del lupus eritematoso generalizado con base en algunas de tales estrategias.

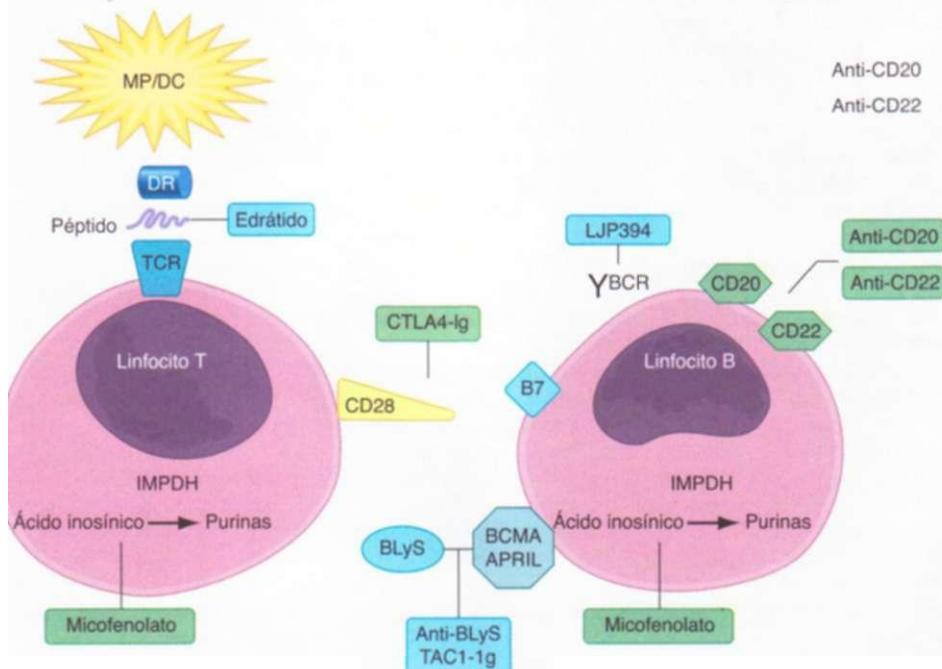


FIGURA 313-3. Tratamientos experimentales del SLE en ensayos clínicos realizados en 2006. Los recuadros verdes engloban intervenciones que están autorizadas por la FDA de Estados Unidos para utilizarse en enfermedades diferentes al lupus eritematoso generalizado. Los recuadros azules engloban productos experimentales no autorizados para utilizarse en alguna enfermedad. APRIL, un ligando que induce a la proliferación; BCMA, antígeno de maduración de linfocito B (8 cell maturation antigen); BCR, receptor de linfocito B (8 cell receptor); BLYS, estimulador de linfocito B (lymphocyte stimulator); CTLA4, antígeno linfoцитario citotóxico 4 de linfocito T (cytotoxic T cell lymphocyte antigen); DR, molécula de antígeno leucocítico humano; IMPDH, deshidrogenasa de monofosfato de inosina (inosine monophosphate dehydrogenase); MP (macrófago)/DC (dendrítico), macrófago/célula dendrítica; TCR, receptor del linfocito T (Tcell receptor).

## DESENLAZES CLÍNICOS, PRONÓSTICO Y SOBREVIDA

La sobrevida en pacientes con lupus eritematoso generalizado en Estados Unidos, Canadá, Europa y China es de aproximadamente 95% a cinco años, 90% a 10 años y 78% a 20 años. En Estados Unidos, los afroestadounidenses y los hispanoestadounidenses con herencia mestiza tienen un peor pronóstico que los caucásicos, en tanto que los africanos que viven en África y los hispanoestadounidenses de origen puertorriqueño no lo tienen. Se desconoce la importancia relativa de las mezclas de genes y las diferencias ambientales que contribuyen a las diferencias étnicas. En sociedades donde la atención médica moderna (y trasplante de órganos) está disponible sólo para quienes pueden pagar, los tratamientos con glucocorticoide por lo general representan el único tratamiento del lupus grave; el pronóstico es peor que en los países desarrollados. Un pronóstico desfavorable (alrededor de 50% de mortalidad en 10 años) en la mayoría de las series se asocia (al momento del diagnóstico) a elevadas concentraciones de creatinina en suero ( $>124 \text{ pmol/L}$  ( $>1.4 \text{ mg/100 mi}$ )), hipertensión, síndrome nefrótico (excreción de proteína en orina de 24 h de  $>2.6 \text{ g}$ ), anemia [hemoglobina  $<124 \text{ g/L}$  ( $<12.4 \text{ g/100 mi}$ )], hipoalbuminemia, hipocomplementemia, aPL, género sexual masculino y etnicidad (afroamericanos, hispanoamericanos y de ascendencia mestiza). Los datos relacionados con los desenlaces clínicos en los pacientes con lupus eritematoso generalizado sometidos a trasplante renal muestran resultados combinados. Algunas series refieren un incremento de dos tantos en el rechazo de injerto en comparación a los pacientes con otras causas de nefropatía en etapa terminal (ESRD), en tanto que otros no muestran diferencias. La sobrevida global de los enfermos es equiparable (85% a los dos años). La nefritis lúpica se presenta en casi 10% de los riñones transplantados. La invalidez en pacientes con lupus eritematoso generalizado es común y se debe principalmente a fatiga crónica, artritis y dolor, lo mismo que a nefropatía. Hasta 25% de pacientes pueden experimentar remisiones, a veces por pocos años, aunque raras veces permanentes. Las causas principales de muerte en el primer decenio de la enfermedad son actividad de enfermedad generalizada, insuficiencia renal e infecciones; después, accidentes tromboembólicos que se tornan en causas de mortalidad de frecuencia creciente.

## LUPUS MEDICAMENTOSO

Se trata de un síndrome de ANA positivo que se acompañan de fiebre, malestar general, artritis o artralgias o mialgias intensas, serositis, eritema o cualquier combinación de éstas. Este síndrome comienza durante el tratamiento con ciertos medicamentos y sustancias biológicas; predomina en individuos de raza blanca, es menos común en mujeres que el SLE, rara vez daña los riñones o el encéfalo, poquísimas veces lleva anti-dsDNA, a menudo se asocia con anticuerpos contra las histonas y suele resolverse en un lapso de algunas semanas después de suspender el medicamento causal. La lista de fármacos que pueden causar este síndrome es extensa. Algunos de los más comunes son los antiarrítmicos procainamida, disopiramida y propafenona; los antihipertensivos hidralazina, varios inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores adrenérgicos beta; el antihipertensivo propiltiouracilo; los antipsicóticos clorpromazina y litio; los anticonvulsivos carbamazepina y fenilhidantoína; los antimicrobianos isoniazida, minociclina y macrodantina; el antirreumático sulfasalazina; el diurético hidroclorotiazida; los antihiperlipídicos lovastatina y simvastatina; y los interferones biológicos e inhibidores del factor de necrosis tumoral. Por lo general los ANA preceden a los síntomas, pero muchos de los fármacos antes mencionados inducen la formación de ANA en pacientes que más manifiestan síntomas de lupus medicamentoso. Conviene realizar un análisis de ANA a la primera indicación o síntoma sugestivo y utilizar los resultados de la prueba para decidir si se debe suspender el medicamento sospechoso.

## LECTURAS ADICIONALES

- DOOLEY MA, GINZLER EM: Newer therapeutic approaches for SLE: Immunosuppressive agents. *Rheum Dis Clin North Am* 32:91, 2006
- KASITANON N et al: Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 85:147, 2006
- KRISHNAN S et al: Autoimmunity in systemic lupus erythematosus: Integrating genes and biology. *Semin Immunol* 18:230, 2006
- WALLACE DJ, HAHN BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

## 4 Artritis reumatoide

Peter E. Lipsky

La artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) es una enfermedad crónica y multiorgánica de causa desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones diseminadas en esta enfermedad, la alteración característica de la RA es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. El signo esencial de la enfermedad es la capacidad de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. A pesar de su potencial destructor, la evolución de la RA puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros padecen una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes.

### EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La prevalencia de la RA es cercana a 0.8% de la población (intervalo, 0.3 a 2.1%) ; las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los varones. La prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. La RA se observa en todo el mundo y afecta a todas las razas. Sin embargo, la incidencia y la gravedad son aparentemente menores en regiones rurales de África subsahariana y en las personas de raza negra del Caribe. Su inicio es más frecuente durante el cuarto y quinto decenios de la vida, de forma que 80% de todos los pacientes contrae la enfermedad entre los 35 y los 50 años de edad. La incidencia de RA en las mujeres de 60 a 64 años de edad es más de seis veces mayor que en las de 18 a 29 años. Datos recientes indican que la incidencia de RA podría estar descendiendo. Asimismo, al parecer está disminuyendo la gravedad de la enfermedad, si bien no se ha determinado si esto refleja intervenciones terapéuticas más intensivas.

Los estudios familiares indican una predisposición genética. Por ejemplo, la RA grave se observa con una frecuencia aproximadamente cuatro veces ma-

yor de la esperada en los familiares en primer grado de los pacientes con RA relacionada con la presencia del autoanticuerpo, el factor reumatoide; aproximadamente 10% de los pacientes con RA tiene un familiar de primer grado que sufre la enfermedad. Además, los gemelos monocigotos muestran una concordancia cuatro veces mayor para la RA que los dicigotos, cuyo riesgo de RA es similar al de los hermanos no gemelos. Sin embargo, sólo 15 a 20% de los gemelos monocigotos son concordantes para la RA, lo que implica que debe haber otros factores (aparte de los genéticos) etiopatogénicos importantes. A pesar de lo anterior, se considera que los factores genéticos explican aproximadamente 60% de la susceptibilidad a la enfermedad. Es destacable el alto riesgo de concordancia para la RA que se observa en los gemelos que presentan los dos alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DRB1 vinculados a la propia RA. Los principales factores de riesgo genético conocidos para la RA son el alelo HLA-DR4 (DRP<sup>\*</sup> 1\*0401) y los alelos relacionados del complejo principal de histocompatibilidad de clase II. En los estudios iniciales se demostró que hasta 70% de los pacientes con RA clásica o definida expresan HLA-DR4 en comparación con sólo 28% de los individuos control. Esta relación es muy importante en los individuos que presentan artritis reumatoide relacionada con anticuerpos a polipéptidos citrulinados cíclicos (*cyclic citrullinated polypeptides*, CCP). Se ha observado una relación con HLA-DR4 en muchos grupos de población, pero no en todos. No obstante, en algunas poblaciones, que incluyen judíos israelitas, indios asiáticos e indios Yakima de Norteamérica, se observa una relación entre la aparición de artritis reumatoide y HLA-DR4. En estos individuos, hay una asociación entre artritis reumatoide y el HLA-DR1 (DRP<sup>\*</sup>0101) estrechamente relacionado. Se ha utilizado el término *epítopo compartido* para designar los alelos HLA-(31) que parecen conferir un mayor riesgo para la aparición de artritis reumatoide en virtud de que tienen aminoácidos similares en la tercera región hipervariable de la hendidura de unión a péptido de la molécula. Se calcula que el riesgo de padecer artritis reumatoide en una persona con DRP 1\*0401 o DRP 1\*0404 es de 1 por cada 35 y 1 por cada 20, respectivamente, mientras que la presencia de ambos eleva incluso más el riesgo. En algunos grupos de pacientes no parece existir una relación clara entre los epítopes relacionados con HLA-DR4 y la RA. Por tanto, casi 75% de los pacientes de raza negra con RA carece de este elemento genético. Además, en los pacientes de origen español e italiano se observa un vínculo con HLA-DR10 (DRFJ1\*1001); en los

de origen chileno con HLA-DR9 (DR<sub>P1</sub>\*0901), y en los de origen árabe con HLA-DR3 (DR<sub>P1</sub>\*0301).

Otros genes en el complejo HLA-D también confieren alteraciones en la susceptibilidad a la artritis reumatoide. Éstos incluyen porciones de la región de HLA fuera de las regiones de codificación de moléculas de HLA-DR que aumentan el riesgo. Además, determinados alelos HLA-DR, que incluyen HLA-DR5 (DR<sub>P1</sub>\*1101), HLA-DR2 (DR<sub>P1</sub>\*1501), HLA-DR3 (DR<sub>P1</sub>\*0301) y HLA-DR7 (D1<P1\*0701), protegen contra el desarrollo de artritis reumatoide por cuanto tienden a encontrarse con menos frecuencia en pacientes con esta enfermedad. Una clasificación reciente de los alelos **HLA-PI** basada en la secuencia de la tercera región hipervariable, que codifica una porción de la hendidura de enlace a péptido, ha establecido una jerarquía de susceptibilidad a la enfermedad. Los alelos de un grupo que contenía una lisina en la posición 71 confirmaron el riesgo más elevado, en tanto que los alelos de un grupo que contenía una arginina en la posición 71 también otorgaron un mayor riesgo en comparación con todos los demás alelos **HLA-PI**. Se estima que los genes de HLA contribuyen a casi un tercio de la susceptibilidad genética para la artritis reumatoide. Por consiguiente, los genes externos al complejo HLA también contribuyen. Mediante análisis recientes se ha identificado PTPN22, una fosfatasa que interviene en la señalización de receptor a antígeno en los linfocitos; FcRL3, una molécula que interviene regulando la activación del linfocito B; PAD14, una enzima que interviene en la conversión de citrulina en arginina en las proteínas; y CTLA4, una molécula que interviene en la regulación de la activación del linfocito T, como genes de susceptibilidad para la artritis reumatoide, por lo menos en algunos grupos de pacientes. Con excepción de PADI4, estos genes también parecen conferir riesgo para otras enfermedades autoinmunitarias.

Los factores de riesgo genético no explican en su totalidad la incidencia de la RA, lo que sugiere la participación de factores ambientales en su etiología. Así se ha demostrado en particular en los estudios epidemiológicos efectuados en África, según los cuales el clima y el nivel de urbanización causan un gran impacto en la incidencia y gravedad de la RA en grupos con una base genética similar. Se ha identificado claramente el tabaquismo como un riesgo de artritis reumatoide en personas que expresan un alelo de susceptibilidad a **HLA-PI**. Tales personas tienen mayor riesgo de presentar artritis reumatoide grave relacionada con anticuerpos a polipéptidos citrulinados cílicos (CCP).

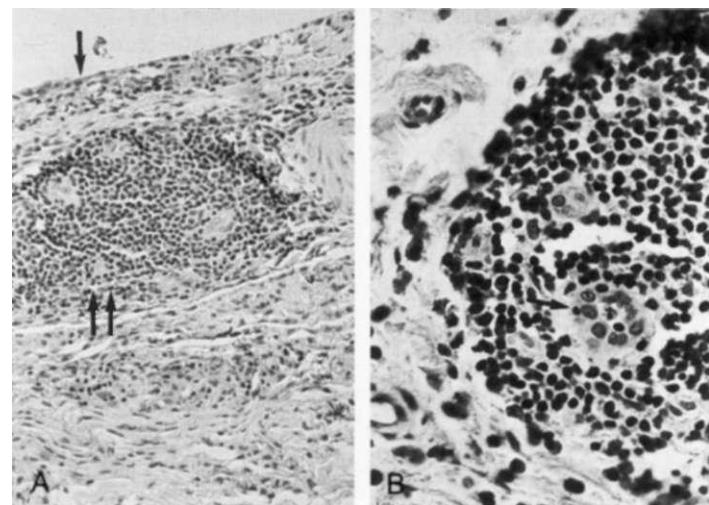
## ETIOLOGÍA

La causa de la RA sigue siendo desconocida. Se ha sugerido que es una manifestación de la respuesta del hospedador con predisposición genética a un agente infeccioso. Dada la distribución mundial de la RA, se piensa que el microorganismo infeccioso debería ser ubicuo. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola, aunque no existe ninguna prueba concluyente de que éstos u otros agentes infecciosos produzcan la RA. El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también desconocido.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más tempranas en la sinovitis reumatoide. La naturaleza de la lesión que provoca esta respuesta es desconocida. Más tarde, se observa un mayor número de células de revestimiento sinovial junto con inflamación perivascular por células mononucleares. Antes de que se inicien los síntomas clínicos el infiltrado perivascular está constituido predominantemente por células mieloides, mientras que en la artritis sintomática se pueden encontrar células T cuyo número no guarda relación con los síntomas. A medida que evoluciona el proceso, la sinovial aparece edematoso y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas.

El examen con microscopio óptico pone de relieve el característico conjunto de alteraciones, entre las que cabe citar hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales o segmentarias (como lesión microvascular, trombosis y neovascularización), edema e infiltración por células mononucleares, que con frecuencia forman acumulaciones alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre (fig. 314-1). Las células endoteliales del tejido sinovial reumatoide tienen el aspecto de las vénulas endoteliales altas de los órganos linfáticos y se modifican tras la exposición a las citocinas, facilitando la entrada de las células en los tejidos. Las células endoteliales sinoviales reumatoideas expresan una cantidad mayor de diversas moléculas de adherencia que intervienen en este proceso. Aunque este cuadro



**FIGURA 314-1. Histología de la sinovitis reumatoide.** A. Características típicas de la inflamación reumatoide con hiperplasia del revestimiento sinovial (flecha) e infiltrados mononucleares en el tejido conjuntivo bajo este revestimiento (flecha doble). B. Imagen a mayor aumento del infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos T CD4+, alrededor de las vénulas poscapilares (flecha).

anatomopatológico es típico de la RA, se puede observar también en otras artritis inflamatorias crónicas. Las acumulaciones de células mononucleares tienen una composición y un tamaño variables. La célula infiltrante predominante es el linfocito T. Las células T CD4+ predominan sobre las células T CD8+ y suelen hallarse muy próximas a los macrófagos HLA-DR+ y a las células dendríticas. En el tejido sinovial se ha observado un número creciente de un subgrupo de células T que expresan la forma y8 del receptor de la célula T, si bien sigue siendo una población minoritaria y se desconoce su importancia en la RA. La población principal de células T en la sinovial reumatoide está constituida por células T CD4+ de memoria, que representan la mayoría de las células que se acumulan alrededor de las vénulas poscapilares. También se observan células T CD8+ diseminadas por el tejido. Ambas poblaciones expresan el antígeno de activación inicial CD69. Aparte de la acumulación de células T, la sinovitis reumatoide se caracteriza también por la infiltración de un gran número de células B que se diferencian localmente hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. En la enfermedad avanzada se observan estructuras similares a centros germinativos de órganos linfoides secundarios en la sinovia, pero únicamente en una pequeña fracción de los pacientes. Tanto la inmunoglobulina polyclonal como el factor reumatoide de autoanticuerpo se producen en el tejido sinovial, lo cual lleva a la formación local de complejos inmunitarios. Los anticuerpos para componentes del tejido sinovial también contribuyen a la inflamación. Pruebas recientes sugieren que los anticuerpos a CCP, que se generan dentro de la membrana sinovial, contribuyen a sinovitis por artritis reumatoide. Asimismo, existe mayor número de células cebadas activadas en la membrana sinovial reumatoide. La liberación local del contenido de sus granulos puede contribuir a la inflamación. Por último, los fibroblastos sinoviales en la artritis reumatoide demuestran activación en el sentido de que producen varias enzimas como colagenasa y catepsinas que degradan a los componentes de la matriz articular. Estos fibroblastos activados abundan en particular en la capa de revestimiento y en la interfase con el hueso y cartílago. Los osteoclastos también predominan en los sitios de erosión ósea. En la membrana sinovial reumatoide se pueden observar células del estroma mesenquimatoso activadas, similares a las que se observan en la médula ósea normal.

La membrana sinovial reumatoide se caracteriza por la presencia de varios productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados. Al parecer, la producción local de estas citocinas y quimiocinas constituye la causa de varias manifestaciones patológicas y clínicas de la enfermedad. Estas moléculas efectoras comprenden a las que derivan de los linfocitos T, de las células mieloides activadas y las que son secretadas por otros tipos de células en la membrana sinovial, como fibroblastos y células endoteliales. La actividad de estas quimiocinas y citocinas parece explicar muchas de las características de la sinovitis reumatoide, como la inflamación hística sinovial, la inflamación del líquido sinovial, la proliferación sinovial y la lesión cartilaginosa y ósea, así como las manifestaciones generales de la RA. Además de la producción de moléculas efectoras que propagan el proceso inflamatorio, los factores que se producen a escala local tienden a detener la inflamación, destacando los inhibidores específicos de

la acción de las citocinas y citocinas adicionales, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ), que inhiben muchas de las características de la sinovitis reumatoide, entre ellas la activación y proliferación de células T, la diferenciación de células B y la migración de células hacia la zona de inflamación, y tal vez participen para generar una población de células T reguladoras, como un medio de controlar la inflamación.

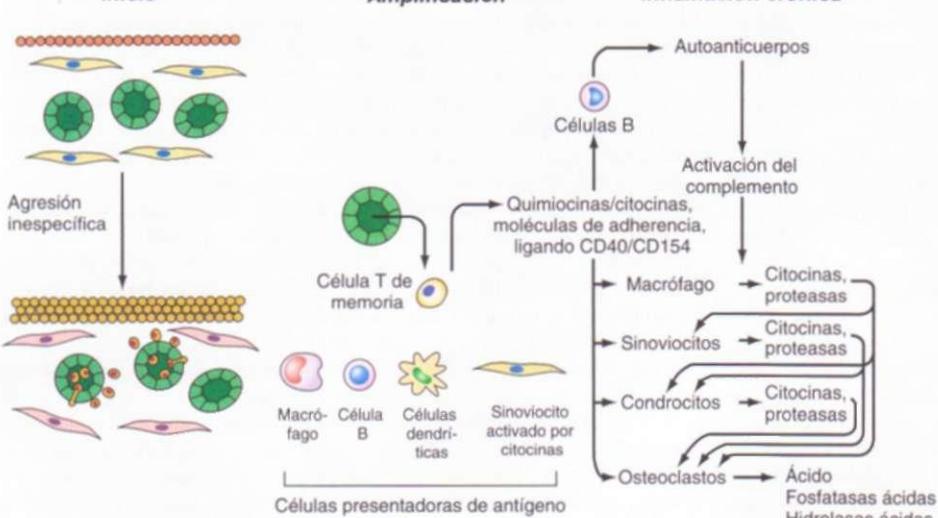
Estas características han sugerido que la propagación de la RA es un fenómeno mediado inmunitariamente, aunque el estímulo inductor original todavía no se ha caracterizado. Un punto de vista es que el proceso inflamatorio en el tejido está basado en las células T CD4+ que infiltran la membrana sinovial. En apoyo de esta hipótesis cabe citar: 1) el predominio de células T CD4+ en la membrana sinovial; 2) el aumento del nivel de receptores solubles de interleucina (IL)-2, un producto de las células T activadas, en sangre y en el líquido sinovial de los pacientes con RA activa, y 3) la atenuación de la enfermedad al eliminar a las células T por medio de drenaje del conducto torácico o linfátesis periférica, o bien suprimiendo su proliferación o función con medicamentos como ciclosporina, leflunomida o anticuerpos monoclonales no deficientes contra CD4 o inhibidores de la activación de las células T como antagonistas de la estimulación de las células T, CTLA-4»Ig (abatacepti). Además, el vínculo de la RA con ciertos alelos HLA-DR, cuya única función conocida es configurar el repertorio de células T CD4+ durante la ontogenia en el timo y fijar y presentar los péptidos antigenicos a las células T CD4+ en la sangre periférica, sugiere claramente un papel destacado de las células T CD4+ en la patogenia de la enfermedad. Dentro de la sinovial reumatoide, las células T CD4+ se diferencian predominantemente en células efectoras semejantes a linfocitos T colaboradores (*helper T*, T<sub>h</sub>1) que producen el interferon (IFN) gamma (γ) de citocina proinflamatoria y parece tener diferenciación deficiente en células efectoras semejantes a T<sub>h</sub>2 capaces de producir citocina antiinflamatoria IL-4. Por efecto de la secreción mantenida de interferon gamma (IFN-γ) sin la influencia reguladora de la IL-4, los macrófagos son activados y sintetizan las citocinas proinflamatorias IL-1 y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), incrementando también la expresión de moléculas HLA. Asimismo, el contacto directo entre las células T activadas y las células mieloides provoca que estas últimas produzcan citocinas proinflamatorias. Además, los linfocitos T expresan moléculas de superficie como CD154 (ligando CD40) y también producen diversas citocinas que estimulan la proliferación de células B y su diferenciación hacia células productoras de anticuerpos, facilitando por tanto la estimulación local de las células B. La síntesis consiguiente de inmunoglobulinas y factor reumatoide da origen a la aparición de inmunocomplejos, con la activación posterior del complemento y la exacerbación del proceso inflamatorio, al producirse las anafilatoxinas C3a y C5a y el factor quimiotáctico C5a. Además, es posible producir anticuerpos contra autoantígenos, como polipeptidos citrulinados cíclicos (CCP), distintos de los que contribuyen a la patogenia de la enfermedad. La inflamación hística recuerda a las reacciones de hipersensibilidad tardía que se producen por reacción a antígenos solubles o microorganismos, aunque se ha demostrado que el número de células T que producen citocinas, como el IFN-γ, es menor que el que se observa en las reacciones de hipersensibilidad retardada típicas, quizás debido a la gran cantidad de especies reactivas del oxígeno que se producen a nivel local en la membrana sinovial y que pueden amortiguar la función de las células T o la acción de células reguladoras locales. Se ignora si la actividad persistente de las células T se trata de una respuesta a un antígeno exógeno persistente o bien a autoantígenos modificados del tipo de la colágena, inmunoglobulina, una de las proteínas del choque térmico o CCP. Otra posibilidad es que se tratara de una respuesta persistente a células autógenas activadas, como podría ocurrir después de la infección por el virus de Epstein-Barr o de una respuesta persistente a un antígeno o superantígeno extraños del tejido sinovial. Por último, la inflamación reumatoide podría reflejar una estimulación persistente de las células T por antígenos derivados del tejido sinovial que muestran reacción cruzada con determinantes introducidos durante exposiciones previas a antígenos extraños o a microorganismos infecciosos. La contribución tan importante que realizan los linfocitos B al proceso inflamatorio crónico destaca por la observación de que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra el marcador de células B, CD20 (rituximab), provocó la evacuación inmediata de los linfocitos B, descenso de los títulos de factor reumatoide sérico y atenuación parcial de los signos y síntomas de inflamación.

Superpuesto a la inflamación crónica en el tejido sinovial se puede observar un proceso inflamatorio agudo en el líquido sinovial. El líquido sinovial de carácter exudativo contiene más leucocitos polimorfonucleares (*polymorphonuclear leukocytes*, PMNL) que células mononucleares. En la estimulación de la exudación de líquido sinovial pueden desempeñar un

papel destacado diferentes mecanismos. Los inmunocomplejos producidos a escala local pueden activar el complemento y generar anafilatoxinas y factores quimiotácticos. La producción local, por parte de diversos tipos celulares, de quimiocinas y citocinas con actividad quimiotáctica, así como de mediadores de la inflamación como el leucotrieno B<sub>4</sub> y productos derivados de la activación del complemento puede atraer los neutrófilos. Además, muchos de estos agentes pueden estimular las células endoteliales de las vérulas poscapilares y aumentan su eficacia de unión a las células circulantes. El resultado neto es la estimulación de la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia el tejido sinovial. Además, diversos mediadores vasoactivos, como la histamina producida por las células cebadas que infiltran la sinovial reumatoide, también pueden facilitar la exudación de células inflamatorias hacia el líquido sinovial. Por último, los efectos vasodilatadores de la prostaglandina E<sub>2</sub> sintetizada a escala local también pueden facilitar la llegada de células inflamatorias hacia la zona de inflamación. Una vez en el líquido sinovial, los leucocitos polimorfonucleares pueden ingerir inmunocomplejos, con la producción resultante de metabolitos reactivos del oxígeno y otros mediadores inflamatorios, añadiendo mayor complejidad al medio inflamatorio. Las citocinas y las quimiocinas producidas a escala local pueden estimular de forma adicional a los leucocitos polimorfonucleares. La producción de grandes cantidades de productos del ácido araquidónico a través de las vías de la ciclooxygenasa y la lipooxygenasa, por parte de las células del tejido y líquido sinoviales, acentúa todavía más los signos y los síntomas de la inflamación.

No se conoce del todo el mecanismo exacto mediante el cual se produce la destrucción ósea cartilaginosa. Aunque el líquido sinovial contiene diferentes enzimas que en principio son capaces de degradar el cartílago, la mayor parte de la destrucción se produce en yuxtaposición a la membrana sinovial inflamada (paño sinovial o tejido de granulación sinovial), que se extiende hasta cubrir el cartílago articular. Este tejido de granulación vascular está formado por fibroblastos proliferantes, vasos sanguíneos de pequeño tamaño y un número variable de células mononucleares, y produce una gran cantidad de enzimas de degradación, como colagenasa ystromelisina, que facilitan la lesión hística. Las citocinas IL-1 y TNF desempeñan una función importante en la estimulación de las células del paño sinovial para la liberación de colagenasa y de otras proteasas neutras. Estas mismas dos citocinas activan también los condrocitos *in situ*, estimulándolos para producir enzimas proteolíticas que pueden degradar localmente el cartílago, e inhibiendo también la síntesis de nuevas moléculas de la matriz. Por último, ambas citocinas, entre ellas IL-6, pueden contribuir a la desmineralización local del hueso a través de la activación de los osteoclastos que se acumulan en las zonas de resorción ósea local. La prostaglandina E<sub>2</sub> producida por los fibroblastos y los macrófagos también contribuye a la desmineralización ósea. Es probable que la vía final común de la erosión ósea implique la activación de los osteoclastos que están presentes en grandes cantidades en estas zonas. Las manifestaciones generales de la RA se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial, entre las que se encuentran IL-1, TNF e IL-6. Es probable que estas moléculas expliquen muchas de las manifestaciones de la RA activa, como el malestar general, la fatiga y el aumento de los reactivos séricos de la fase aguda. La importancia del TNF en la aparición de estas manifestaciones queda subrayada por el rápido alivio de los síntomas tras la administración de un anticuerpo monoclonal frente al TNF o de un complejo Ig-TNF soluble a los pacientes con RA. Esto guarda relación con una menor producción de otras citocinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-6. Otras citocinas también contribuyen al medio inflamatorio y entre ellas se incluyen IL-17. Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, probablemente originan otras manifestaciones de la enfermedad como la vasculitis generalizada.

Como se observa en la figura 314-2, en la RA las alteraciones anatomo-patológicas evolucionan durante toda esta enfermedad crónica. La alteración inicial parece ser una reacción inflamatoria inespecífica que se inicia por un estímulo desconocido y que se caracteriza por la acumulación de macrófagos y de otras células mononucleares en el tejido conjuntivo que queda inmediatamente por debajo del revestimiento sinovial. La actividad de estas células se demuestra por el incremento de las citocinas sintetizadas por macrófagos, como TNF, IL-1p y IL-6. Más tarde, se induce una activación de las células T CD4+ presumiblemente por reacción a los péptidos antigenicos presentados por diversas células con capacidad de presentación de antígeno en el tejido sinovial. Las células T de memoria activadas pueden producir citocinas, en particular IFN-γ, que amplifican y perpetúan la inflamación. La presencia de células T activadas que expresan CD154 (ligando CD40) puede inducir el estímulo de las células B policlonales y la diferenciación de las células B de memoria y de las células plasmáticas que producen autoanticuerpos en



**FIGURA 314-2. Avance de la sinovitis reumatoide.** En la figura se ilustran la evolución de los mecanismos patógenos y los cambios patológicos finales implicados en el desarrollo de la sinovitis reumatoide. Las fases propuestas para la artritis reumatoide son una fase de inicio de la inflamación inespecífica, seguida de una fase de amplificación debida a la activación de las células T, para terminar con una fase final de inflamación crónica con lesión hística. La fase inicial de inflamación inespecífica puede ser inducida por diversos estímulos, y puede durar un periodo prolongado de manera asintomática o con síntomas leves. Cuando se activan las células T de memoria por reacción a diversos péptidos presentados por las células presentadoras de antígeno en personas con predisposición genética, se amplifica la inflamación con estímulo de la producción local de factor reumatoide e incremento en la capacidad de mediación de la lesión hística.

la propia zona. La cascada de citocinas producidas en la membrana sinovial activa diversas células de la propia membrana, del hueso y del cartílago que sintetizan moléculas efectoras que dan lugar a la lesión hística característica de la inflamación crónica. Es importante subrayar que no existe ninguna manera para establecer la evolución desde una fase de la inflamación hasta la siguiente y que, una vez establecida, cada fase puede influir en las demás. Características importantes de este modelo son las siguientes: 1) en esta enfermedad crónica los principales acontecimientos patológicos varían con el transcurso del tiempo; 2) el tiempo necesario para progresar de un paso al siguiente varía con el paciente y los acontecimientos, una vez establecidos, pueden persistir simultáneamente; 3) ya que se establecen, los principales acontecimientos patológicos operativos en un paciente concreto llegan a diferir en cada momento; 4) el proceso es crónico y reiterativo, con episodios sucesivos que estimulan la amplificación progresiva de la inflamación, y 5) una vez que se han generado células T y B de memoria, el tratamiento con antiinflamatorios y anticitocinas puede suprimir las manifestaciones de la enfermedad, pero no impedir su recurrencia una vez que se interrumpe el tratamiento. Estos hechos tienen consecuencias importantes en la elección del tratamiento ideal.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Presentación.** Característicamente, la RA es una poliartritis crónica. Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes comienza de forma gradual con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis. Este período prodromico puede persistir durante semanas o meses y no permite establecer el diagnóstico. Los síntomas específicos por lo común aparecen de manera gradual con una afección poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general en forma simétrica. En aproximadamente 10% de los pacientes el inicio es más agudo y conlleva la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de síntomas generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. En una tercera parte de los pacientes los síntomas pueden estar limitados al principio a una o varias articulaciones. Aunque el modelo de afección articular puede permanecer asimétrico en algunos pacientes, es mucho más frecuente el modelo de afección simétrica.

**Signos y síntomas de la afección articular.** Al principio, el dolor, la tumefacción y la sensibilidad pueden no situarse específicamente en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la RA establecida es el dolor

en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. Este dolor tiene un modelo correspondiente a la afección articular, aunque no siempre guarda relación con el grado de inflamación aparente. Es frecuente la rigidez generalizada, que suele ser mayor tras los períodos de inactividad. La rigidez matutina que dura más de 1 h es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria. Sin embargo, datos recientes sugieren que la presencia de rigidez matutina no distingue con seguridad la artritis inflamatoria crónica de la artritis no inflamatoria, ya que también suele aparecer en esta última. La mayoría de los pacientes presenta síntomas generales como debilidad, fatigabilidad fácil, anorexia y pérdida de peso. Aunque en ocasiones la fiebre alcanza los 40°C, es rara la elevación de la temperatura por encima de los 38°C, y en estos casos se debe descartar la presencia de un proceso intercurrente, como una infección.

Desde el punto de vista clínico, la inflamación sinovial es causa de edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos. Al principio, el dolor y la inflamación reducen la función física y una característica frecuente de la artritis reumatoide agresiva es la incapacidad que origina. Por lo general, en la exploración física resulta evidente el calor sobre la articulación, en particular cuando se examinan articulaciones de gran tamaño como la rodilla; no obstante, es raro que aparezca eritema. El dolor se origina predominantemente en la cápsula articular, que está muy inervada por fibras dolorosas y es muy sensible a la distensión o al estiramiento. La tumefacción articular se debe a la acumulación de líquido sinovial, a la hipertrofia de la membrana sinovial y al engrosamiento de la cápsula articular. Al principio, la movilidad está limitada por el dolor. La articulación inflamada suele permanecer en flexión para alcanzar el grado máximo de volumen articular y reducir al mínimo la distensión de la cápsula. Luego, la fibrosis y la anquilosis ósea, o bien las contracturas de partes blandas, originan deformidades de carácter fijo.

Aunque la inflamación puede afectar a cualquier articulación diartrodial, la RA causa con mayor frecuencia una artritis simétrica que afecta característicamente a ciertas articulaciones específicas como las interfalangianas proximales y las metacarpofalangianas. Las articulaciones interfalangianas distales se afectan de manera infrecuente. La sinovitis de las articulaciones de la muñeca es una característica prácticamente constante de la RA y puede causar limitación de la movilidad, deformidad y atrapamiento del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano). La sinovitis de la articulación del codo suele ocasionar contracturas por flexión que aparecen en las fases iniciales de la enfermedad. La articulación de la rodilla se afecta con frecuencia y presenta hipertrofia sinovial, derrame crónico y laxitud ligamentosa. La aparición de dolor y tumefacción por detrás de la rodilla puede deberse a una extensión de la inflamación sinovial hacia el espacio popliteo (quiste de Baker). La artritis en la mitad anterior del pie, los tobillos y las articulaciones subtalares puede producir un dolor muy intenso al caminar, así como diferentes deformidades. La afección axial suele estar limitada a la región cervical superior. Nunca se afecta la región lumbar y el dolor en la parte baja de la espalda no puede atribuirse a inflamación reumatoide. Ocasionalmente, la inflamación de la membrana sinovial articular y de las bolsas sinoviales de la región cervical superior origina una subluxación atlantooidea. Por lo común, esta subluxación produce dolor en el occipucio, aunque en algunas ocasiones puede comprimir la médula espinal.

Cuando la inflamación es persistente aparecen diferentes deformidades características. Estas deformidades se pueden atribuir a diversas alteraciones, como laxitud de las estructuras de apoyo de las partes blandas, destrucción o debilitamiento de ligamentos, tendones y cápsula articular, destrucción del cartílago, desequilibrio muscular y desequilibrio de las fuerzas físicas en relación con el uso de las articulaciones afectadas. Las deformidades características de la mano son: 1) desviación radial a nivel de la muñeca, con desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales (deformidad "en Z"); 2) hipextensión de las articulaciones interfalangianas proximales con flexión compensadora de las articulaciones interfalangianas distales (deformidad en cuello de cisne); 3) deformidad por flexión de las articulaciones interfalangianas proximales y, por extensión, de las interfalangianas dis-

tales (deformidad "en botón"), y 4) hiperextensión de la primera articulación metacarpofalángica, con la consiguiente pérdida de movilidad del pulgar y de su capacidad de prensión. Las deformidades típicas se pueden observar en los pies, como evolución de la mitad posterior del pie (articulación subtalar), subluxación plantar de las cabezas de los metatarsianos, ensanchamiento de la mitad anterior del pie, deformidad en valgo del dedo gordo y desviación lateral con subluxación dorsal de los dedos de los pies. En las etapas siguientes, la incapacidad es casi siempre producida por daño estructural de las articulaciones.

**Manifestaciones extraarticulares.** La artritis reumatoide es una enfermedad multiorgánica con diversas manifestaciones extraarticulares. Se estima que hasta 40% de los pacientes tienen este tipo de manifestaciones clínicas, y en casi 15% éstas son graves. En ocasiones, las manifestaciones extraarticulares son el principal dato de la actividad en la enfermedad y fuente de morbilidad y requieren tratamiento por sí mismas. En general, las manifestaciones ocurren en individuos con títulos elevados de autoanticuerpos para el componente Fe de la inmunoglobulina G (factores reumatoideos) o con anticuerpos para CCP. Si bien la frecuencia de pacientes con manifestaciones extraarticulares graves al parecer está disminuyendo, estos enfermos muestran un aumento en la mortalidad en comparación con otras personas que padecen artritis reumatoide o testigos de edad equiparable.

Los *nódulos reumatoideos* aparecen en 20 a 30% de los pacientes con RA. Por lo común surgen sobre estructuras periartrulares, superficies extensoras u otras zonas sujetas a presión mecánica, aunque pueden aparecer en cualquier parte, como la pleura y las meninges. Entre las localizaciones más frecuentes se incluyen la bolsa olecraneana, la parte proximal del cubito, el tendón de Aquiles y el occipucio. El tamaño y la consistencia de los nódulos varían; no suelen ser sintomáticos, aunque en ocasiones se rompen por traumatismos o se infectan. Casi de forma invariable aparecen en pacientes con factor reumatoide circulante. Desde el punto de vista anatopatológico, los nódulos reumatoideos están formados por una zona central de material necrótico que comprende fibrillas de colágena, filamentos no colagenosos y restos celulares, una zona media con macrófagos en empalizada que expresan antígenos HLA-DR y una zona externa de tejido de granulación. El examen de los nódulos en sus fases más precoces sugiere que el fenómeno inicial suele ser una vasculitis local. En algunos pacientes, el tratamiento con metotrexato puede aumentar de manera espectacular el número de nódulos.

Son frecuentes la debilidad clínica y la atrofia muscular esquelética. La atrofia muscular puede ser evidente a las pocas semanas del inicio de la RA y suele ser más llamativa en la musculatura proximal a las articulaciones afectadas. La biopsia muscular puede mostrar una atrofia de fibras de tipo II y necrosis de fibras musculares, con o sin existencia de un infiltrado mononuclear.

La *vasculitis reumatoide* (cap. 319), que puede afectar a casi cualquier órgano o sistema, se observa en pacientes con RA grave y títulos altos de factor reumatoide circulante. La vasculitis reumatoide es muy infrecuente en los pacientes afroestadounidenses. En su forma más agresiva, la vasculitis reumatoide puede causar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica, gangrena digital e infarto visceral. Aunque esta vasculitis diseminada es muy infrecuente, no lo son tanto las formas más limitadas, ante todo en los pacientes de raza blanca con elevadas concentraciones de factor reumatoide. La afección neurovascular aparece como una neuropatía sensorial distal leve, o bien como una mononeuritis múltiple, y puede constituir el único signo de vasculitis. La vasculitis cutánea por lo común da origen a pequeñas acumulaciones de máculas de coloración marrón en los lechos subungueales, en los pliegues ungueales y en las yemas de los dedos. También pueden aparecer úlceras isquémicas de mayor tamaño, en particular en las extremidades inferiores. Se han observado casos de infarto miocárdico secundario a vasculitis reumatoide, así como casos de afección vasculítica de pulmones, intestino, hígado, bazo, páncreas, ganglios linfáticos y testículos. La vasculitis renal es rara.

Las *manifestaciones pleuropulmonares*, que son más frecuentes en los varones, consisten en pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares, neumonitis y arteritis. En la necropsia se observan con frecuencia signos de pleuritis, aunque la afección sintomática durante la vida del paciente es poco frecuente. En condiciones normales, el líquido pleural contiene niveles muy bajos de glucosa en ausencia de infección. La concentración de complemento en el líquido de derrame pleural también es baja, en comparación con la concentración sérica, aunque en ambos compartimientos la concentración proteínica total es similar. La fibrosis pulmonar puede producir una alteración de la capacidad de difusión pulmonar. Los nódulos pulmonares suelen aparecer

aislados o en grupos. Cuando aparecen en pacientes con neumoconiosis se puede desarrollar un proceso fibrosante nodular y difuso (síndrome de Caplan). En ocasiones, los nódulos pulmonares logran cavitarse y ocasionar neumotorax o fistulas broncopleurales. Rara vez se puede observar hipertensión pulmonar secundaria a la obliteración de la vascularización pulmonar. Además de la afección pleuropulmonar, en ocasiones se produce una obstrucción de las vías respiratorias debida a artritis cricoartenoidea o a la presencia de nódulos laríngeos.

Clínicamente, la cardiopatía sintomática atribuida al proceso reumatoide es rara, aunque 50% de los casos en la necropsia se observa una pericarditis asintomática. El líquido de derrame pericárdico presenta un nivel bajo de glucosa y con frecuencia se vincula con la aparición de derrame pleural. Aunque la pericarditis suele ser asintomática, en algunos casos raros se ha producido el fallecimiento del paciente por taponamiento cardíaco. También se puede producir una pericarditis constrictiva crónica. En fechas más recientes, un aumento en la frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva y defunciones por enfermedades cardiovasculares se ha relacionado con la artritis reumatoide. Esto se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad y se puede mitigar mediante el tratamiento antiinflamatorio apropiado.

La RA suele respetar el sistema nervioso central de forma directa, aunque la vasculitis puede causar neuropatía periférica. Las *manifestaciones neurológicas* también pueden deberse a subluxaciones atlantoaxoides o de la parte media de la región cervical. El atrapamiento de nervios secundario a la sinovitis proliferativa o a las deformidades articulares puede dar origen a neuropatías de los nervios mediano, cubital, radial (rama interósea) o tibial anterior.

En menos de 1% de los pacientes el proceso reumatoide afecta al ojo. Las personas afectadas suelen presentar una RA de larga evolución, con nódulos. Las dos manifestaciones principales son episcleritis, que suele ser leve y transitoria, y escleritis, que afecta a las capas profundas del ojo y que constituye un trastorno inflamatorio más grave. Desde el punto de vista anatopatológico, la lesión es similar al nódulo reumatoide y puede causar adelgazamiento y perforación del globo ocular (escleromalacia perforante). Quince a 20% de los pacientes con RA experimentan síndrome de Sjogren, con la consiguiente queratoconjuntivitis seca.

El *síndrome de Felty* consiste en RA crónica, esplenomegalia, neutropenia y, en ocasiones, anemia y trombocitopenia. Es más frecuente en los pacientes en que la RA tiene una larga evolución. Estos enfermos con frecuencia presentan títulos altos de factor reumatoide, nódulos subcutáneos y otras manifestaciones de afección reumatoide diseminada. El síndrome de Felty es muy infrecuente en los afroestadounidenses. Puede aparecer después de que ha remitido la inflamación articular. A menudo, estos pacientes presentan inmunocomplejos circulantes y signos de consumo de componentes del complemento. La leucopenia es una neutropenia selectiva con un recuento de leucocitos polimorfonucleares menor de 1 500 células/pl y, en ocasiones, menor de 1 000/pl. En el examen de la médula ósea se suele observar una hipercelularidad moderada con escasos neutrófilos maduros. No obstante, la médula ósea puede resultar normal, hiperactiva o hipoactiva; se puede observar detención de la maduración. Se ha propuesto al hiperesplenismo como una de las causas de la leucopenia, aunque la esplenomegalia no es una alteración invariante en la RA, y la esplenectomía no siempre corrige esta alteración. La marginación excesiva de los granulocitos debido a los anticuerpos frente a estas células, la activación del complemento o la fijación de los inmunocomplejos pueden contribuir a la granulocitopenia. Los pacientes con síndrome de Felty presentan una mayor incidencia de infecciones, por lo común vinculadas a neutropenia. La causa de la mayor predisposición a las infecciones guarda relación con alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares y con una disminución cuantitativa del número de células.

La *osteoporosis* secundaria a la afección reumatoide es frecuente y se puede agravar por el tratamiento con glucocorticoides. Este tratamiento suele ocasionar una pérdida significativa de masa ósea, especialmente al principio, incluso cuando se emplean dosis bajas. La osteopenia afecta al hueso yuxtaarticular y a los huesos largos alejados de las articulaciones afectadas. La RA se vincula con una reducción discreta de la masa ósea media y a un aumento moderado del riesgo de fractura. La masa ósea se afecta, en principio, negativamente por la alteración funcional y por la inflamación activa, ante todo en las primeras fases de la enfermedad.

La artritis reumatoide aumenta la frecuencia de linfoma, en particular de células B grandes. Es importante señalar que este fenómeno es más común en los pacientes con inflamación persistente.

**RA en el anciano.** La incidencia de RA sigue aumentando después de los 60 años de edad. Se ha sugerido que la RA de inicio en el anciano podría

tener un pronóstico peor con una actividad más persistente, signos radiológicos más frecuentes de deterioro, mayor incidencia de afección generalizada y un declive funcional más rápido. La enfermedad de carácter enérgico se observa principalmente en los pacientes con elevadas concentraciones de factor reumatoide. Por el contrario, aquellos de edad avanzada que inician una RA y que no muestran títulos altos de factor reumatoide (enfermedad seronegativa) por lo general presentan un proceso menos grave, a menudo de curso limitado.

## DATOS DE LABORATORIO

No se dispone de pruebas específicas para el diagnóstico de artritis reumatoide. Sin embargo, los factores reumatoideos, que son autoanticuerpos reactivos con la porción Fe de la IgG, se encuentran en más de dos tercios de los adultos con enfermedad y clínicamente se han utilizado para valorar a los pacientes con artritis reumatoide. Las pruebas más utilizadas detectan principalmente factores reumatoideos IgM. La presencia de factor reumatoide no es específica de la RA. Los factores reumatoideos se pueden detectar en 5% de las personas sanas. La frecuencia del factor reumatoide en la población general aumenta con la edad, y 10 a 20% de las personas mayores de 65 años presenta una prueba positiva para la presencia de factor reumatoide. Además, aparte de la RA existen diferentes trastornos que se asocian con positividad para el factor reumatoide. Entre ellos cabe citar el lupus eritematoso generalizado, el síndrome de Sjögren, las hepatopatías crónicas, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar intersticial, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis B, la tuberculosis, la lepra, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda, la leishmaniosis visceral, la esquistosomosis y el paludismo. Además, el factor reumatoide puede aparecer en forma transitoria en personas normales tras una vacunación o una transfusión, y también se puede detectar en familiares de pacientes con artritis reumatoide.

La presencia de factor reumatoide no establece el diagnóstico de RA, dado que su valor predictivo es escaso. Así, menos de la tercera parte de los pacientes no seleccionados con positividad para el referido factor presentan realmente la enfermedad. Por tanto, la valoración del factor reumatoide no es útil como procedimiento de detección. Sin embargo, su presencia puede tener significación pronostica debido a que aquellas personas con elevadas concentraciones suelen presentar una enfermedad más grave y progresiva, con manifestaciones extraarticulares. El factor reumatoide se detecta de manera constante en los pacientes con nódulos o vasculitis. En resumen, se puede realizar una prueba para detectar el factor reumatoide con objeto de confirmar el diagnóstico en las personas con una presentación clínica sugerente y, si está presente en títulos altos, podría considerarse que estos pacientes presentan riesgo de enfermedad diseminada grave.

Los autoanticuerpos para CCP (designados anti-CCP) también se pueden utilizar para valorar a los pacientes con artritis reumatoide. Si bien estos anticuerpos se encuentran con más frecuencia en pacientes positivos para factor reumatoideo, en ocasiones se pueden detectar sin que exista un factor tal. Además, la prueba anti-CCP tiene una sensibilidad similar y una mejor especificidad para la artritis reumatoide que el factor reumatoideo y, por tanto, hay quienes han recomendado su empleo para valorar a los pacientes con artritis reumatoide en vez del factor reumatoideo. Este es el caso sobre todo en individuos con artritis reumatoide incipiente, en quienes la valoración de anticuerpo anti-CCP es muy útil para confirmar el diagnóstico y establecer un posible pronóstico. La presencia de anti-CCP es muy común en personas con enfermedad agresiva, con una tendencia al desarrollo de erosiones óseas. La aparición de anti-CCP es más frecuente en individuos con un alelo HLA- $\text{p}1$  relacionado con artritis reumatoide y en aquellos que fuman cigarrillos, y puede presentarse antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de artritis reumatoide. Sin embargo, al igual que con el factor reumatoideo, la presencia de anti-CCP no es de utilidad para predecir la aparición de artritis reumatoide en virtud de que puede encontrarse en aproximadamente 1.5% de individuos normales, la mayoría de los cuales no desarrollarán artritis reumatoide, y en ocasiones en personas con otras enfermedades reumáticas. No obstante, es de utilidad la prueba para confirmar un diagnóstico de artritis reumatoide y para estimar el pronóstico.

En la RA activa es frecuente que haya una anemia normocrómica y normocítica. Se supone que refleja una alteración de la eritropoyesis; en la médula ósea se pueden detectar grandes acumulaciones de hierro. En términos generales, la anemia y la trombocitosis guardan relación con la actividad del proceso. El recuento leucocítico suele resultar normal, aunque puede haber una leucocitosis leve. También es posible observar una leucopenia fuera del contexto del síndrome del Felty florido. En los casos en que se descubre, la eosinofilia suele reflejar una afección generalizada grave.

En casi todos los pacientes con RA activa, la velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate, ESR*) está aumentada. También están elevados otros reactivos de fase aguda, como la ceruloplasmina y la proteína C reactiva, y por lo común estas elevaciones guardan relación con la actividad de la enfermedad y con la probabilidad de lesión articular progresiva.

El análisis del líquido sinovial confirma la presencia de artritis inflamatoria, aunque ninguna de las alteraciones observadas es específica. Este líquido suele ser turbio, con disminución de la viscosidad, aumento del contenido proteínico y una ligera disminución o normalidad en la concentración de glucosa. El recuento leucocítico oscila entre 5 y 50 000 células/ $\mu\text{l}$ ; predominan los leucocitos polimorfonucleares. Un líquido sinovial con un recuento leucocítico de más de 2 000 células/ $\text{pl}$  y con más de 75% de leucocitos polimorfonucleares es muy característico de artritis inflamatoria, aunque no diagnóstico de RA. El complemento hemolítico total, el C3 y el C4 están muy disminuidos en el líquido sinovial en relación con la concentración proteínica total, lo que se debe a la activación de la vía clásica del complemento por inmunocomplejos producidos a escala local.

## EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

En las fases iniciales de la enfermedad, las radiografías de las articulaciones afectadas no suelen resultar útiles para establecer el diagnóstico. En ellas se observa únicamente lo que ya resulta evidente en la exploración física, es decir, signos de tumefacción de partes blandas y de derrame articular. A medida que evoluciona la enfermedad, las alteraciones radiológicas se hacen más pronunciadas, aunque ninguna de ellas es diagnóstica de RA. No obstante, el diagnóstico puede insinuarse por una configuración característica de alteraciones, entre ellas la tendencia a la afección articular simétrica. La osteopenia yuxtaarticular puede ser evidente al cabo de varias semanas desde el comienzo de la enfermedad. La pérdida del cartílago articular y las erosiones óseas se producen al cabo de meses de actividad mantenida. El valor principal de la radiología consiste en establecer la intensidad de la destrucción del cartílago y de la erosión ósea, en particular al controlar el tratamiento con fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad o bien con intervención quirúrgica. (Otras técnicas de imagen, como la gammagrafía ósea con bisfosfonatos marcados con tecnecio-99m y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*), detectan los cambios inflamatorios iniciales, pero rara vez se requieren en la valoración sistemática de los enfermos con artritis reumatoide.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La evolución de la artritis reumatoide es muy variable y difícil de predecir en un paciente individual. El enfoque terapéutico actual consistente en la intervención intensiva incipiente, al parecer ha mitigado la evolución clínica de esta enfermedad y ha resultado en inflamación menos persistente, invalidez, lesión articular y mortalidad. La mayoría de los pacientes habían experimentado actividad persistente pero fluctuante de la enfermedad, acompañada de un grado variable de anormalidades articulares y de alteraciones funcionales. Después de 10 a 12 años, menos de 20% de los pacientes no tuvieron datos de invalidez o de anormalidades articulares. Asimismo, al cabo de 10 años, cerca de 50% de los enfermos tenían invalidez para trabajar. Se considera que todos estos desenlaces son influidos de manera positiva con la intervención terapéutica intensiva en las primeras fases de la enfermedad. Diversos factores tienen correlación con una mayor posibilidad de anormalidades articulares o invalidez; incluyen inflamación en más de 20 articulaciones, elevación notable en la tasa de eritrosedimentación, datos radiográficos de erosiones óseas, presencia de nódulos reumatoideos, títulos elevados de factor reumatoideo en el suero o anticuerpos anti-CCP, invalidez funcional, inflamación persistente, inicio de la enfermedad a edad avanzada, trastornos concomitantes, estado socioeconómico o nivel de educación bajos, o la presencia de HLA-DR $\text{f31*0401 o -DRLV0404}$ . La presentación de una o más de estas manifestaciones implica una enfermedad más agresiva que conlleva una mayor posibilidad de anormalidades articulares e invalidez progresivas. La elevación persistente en la tasa de eritrosedimentación, la invalidez y el dolor en el seguimiento longitudinal son factores de pronóstico satisfactorios respecto a la invalidez laboral, en tanto que la sinovitis persistente de más de 12 semanas conlleva una mayor posibilidad de que se presenten erosiones óseas. Los pacientes que carecen de estos factores presentan cuadros más indolentes que evolucionan más lentamente hacia las alteraciones articulares y la incapacidad. El patrón de inicio del proceso no parece tener valor predictivo con respecto a la aparición de la incapacidad. Alrededor de 15% de los pacientes con RA presenta un proceso inflamatorio

de corta duración que remite sin causar incapacidad importante. Estos pacientes no suelen presentar las características mencionadas y que se vinculan con los cuadros más agresivos.

Existen varias características en los pacientes con RA que parecen tener importancia pronostica. Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año. Las mujeres de raza blanca suelen presentar una sinovitis más persistente con evolución hacia la erosión, en comparación con los varones. Las personas que presentan títulos altos de factor reumatoide, de anticuerpos anti-CCP, de proteína C reactiva y de haptoglobina también tienen un pronóstico peor, al igual que aquellos con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial. La actividad mantenida de la enfermedad durante más de un año implica una mala evolución y la elevación persistente de los reactivos de fase aguda parece relacionarse fuertemente con el avance radiológico. Antes del tratamiento intensivo en las primeras etapas de la enfermedad, una gran proporción de las articulaciones inflamadas manifestaban erosiones en los primeros dos años, en tanto que la evolución subsiguiente de las erosiones era muy variable; sin embargo, en general, el daño radiográfico parece evolucionar a una velocidad constante en pacientes con artritis reumatoide. Las articulaciones de los pies son afectadas con más frecuencia que las de las manos. Pese a la disminución en la rapidez del daño articular gradual, la invalidez funcional, que sobreviene en una etapa incipiente del padecimiento, continúa agravándose con la misma rapidez, si bien la tasa más rápida de pérdida de la función ocurre en los primeros dos años de la enfermedad. En las primeras etapas de la evolución de la artritis reumatoide, la invalidez se acompaña más de dolor e inflamación, en tanto que en etapas más avanzadas de la enfermedad la lesión a las estructuras articulares contribuye en mayor grado.

La mediana de esperanza de vida de personas con artritis reumatoide se acorta de tres a siete años. Del incremento de 2.5 tantos en la tasa de mortalidad, la artritis reumatoide en sí es una manifestación contribuyente en 15 a 30% de los casos. El aumento en la tasa de mortalidad al parecer está limitado a pacientes con artropatía más grave y puede atribuirse en gran parte a la infección y a la hemorragia gastrointestinal así como a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. También se ha demostrado recientemente que las enfermedades cardiovasculares contribuyen al aumento de la mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide, lo que al parecer disminuye con un tratamiento antiinflamatorio eficaz. El tratamiento farmacológico también puede desempeñar alguna función en el aumento de la tasa de mortalidad que presentan estos pacientes. Los factores relacionados con la muerte precoz son la discapacidad, la duración o gravedad de la enfermedad, la administración de corticoesteroides, la edad al inicio y el bajo nivel socioeconómico o de escolaridad.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis reumatoide puede retrasarse debido al carácter inespecífico de los síntomas iniciales. El diagnóstico de artritis reumatoide se establece fácilmente en personas con enfermedad típica documentada. El cuadro clínico típico de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afección de articulaciones pequeñas y grandes, tanto en extremidades superiores como inferiores, respetando el esqueleto axial con la excepción de la región cervical, sugiere el diagnóstico. Las alteraciones generales indicativas de la naturaleza inflamatoria del proceso, como la rigidez matutina, apoyan el diagnóstico. La demostración de nódulos subcutáneos es una característica diagnóstica útil. El diagnóstico es respaldado adicionalmente por la presencia de factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP, líquido de derrame sinovial inflamatorio con aumento del número de polimorfonucleares y las alteraciones radiológicas de desmineralización y erosión ósea yuxtaarticular en las articulaciones afectadas.

Este diagnóstico es más difícil de establecer en las fases iniciales de la evolución, cuando el paciente presenta únicamente síntomas generales o bien artralgias o artritis intermitentes con distribución asimétrica. Antes de establecer el diagnóstico puede requerirse un periodo de observación. El diagnóstico definitivo de RA depende básicamente de las alteraciones clínicas características y de la exclusión de otros procesos inflamatorios. La observación aislada de una prueba positiva para el factor reumatoide, anticuerpo anti-CCP o de una elevación en la velocidad de sedimentación o proteína C reactiva (*C-reactive protein, CRP*), ante todo en las personas de edad avanzada con dolores articulares, no debe utilizarse como prueba de la artritis reumatoide.

En 1987, el *American College of Rheumatology* revisó los criterios para la clasificación de la artritis reumatoide (cuadro 314-1). Los nuevos criterios son más sencillos de aplicar que los anteriores y muestran una sensibilidad de 91 a

## CUADRO 314-1 CRITERIOS REVISADOS EN 1987 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### 1. Líneas básicas para la clasificación

- a. Se necesitan cuatro de los siete criterios para clasificar a un paciente como afectado de artritis reumatoide (RA)
- b. Los pacientes con dos o más diagnósticos clínicos no quedan excluidos

### 2. Criterios\*

- a. **Rigidez matutina:** rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura 1 h antes de que se alcance la mejoría funcional máxima
- b. Artritis de tres o más zonas articulares: por lo menos tres zonas articulares, observadas simultáneamente por un médico, con tumefacción de partes blandas o derrame articular, no sólo sobre zonas con hipertrofia ósea. Las 14 zonas articulares que se pueden afectar son interfalangicas proximales derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángica
- c. Artritis de las articulaciones de la mano: artritis de la muñeca, articulación metacarpofalángica o articulación interfalangica proximal
- d. Artritis simétrica: afección simultánea de las mismas zonas articulares en ambos lados del cuerpo
- e. Nódulos reumatoideos: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
- f. Factor reumatoide sérico: demostración de concentraciones séricas anómalas de factor reumatoide por cualquier método con el que el resultado haya sido positivo en menos de 5% de personas de control normales
- g. Alteraciones radiológicas: alteraciones típicas de RA en radiografías posteriores de mano y muñeca, como erosiones o descalcificación ósea inequívoca, ubicadas (o más intensas) en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas

\* Los criterios a a d deben estar presentes durante por lo menos seis semanas. Los criterios b a e deben ser observados por un médico.

Fuente: tomado de Arnett y colaboradores.

94% y una especificidad de 89% cuando se utilizan para clasificar a los pacientes con RA, en comparación con los enfermos que presentan otros trastornos reumáticos diferentes de la RA. Aunque estos criterios se han desarrollado para clasificar la enfermedad por motivos epidemiológicos, constituyen una guía útil para establecer el diagnóstico. No obstante, el hecho de no cumplir estos criterios, ante todo durante las primeras fases de la enfermedad, no excluye el diagnóstico. De hecho, estos criterios no permiten distinguir a los pacientes con artritis reumatoide de nueva aparición de los que padecen alguna otra forma de artritis inflamatoria. Además, en los pacientes con una artritis inicial, estos criterios no permiten diferenciar de manera fiable a quienes padecerán una enfermedad persistente, incapacitante o erosiva, de aquellos que no la presentarán.

## 0 ARTRITIS REUMATOIDE

**PRINCIPIOS GENERALES.** Los objetivos del tratamiento en la RA son: 1) alivio del dolor, 2) disminución de la inflamación, 3) protección de las estructuras articulares, 4) mantenimiento de la función y 5) control de la afección diseminada. Debido a que la causa de la RA es desconocida, su patogenia permanece en el terreno de lo especulativo y todavía se desconocen los mecanismos de acción de muchos de los fármacos utilizados; el tratamiento, por tanto, sigue siendo de tipo empírico. Ninguna de las intervenciones terapéuticas tiene carácter curativo y, por ello, todas deben ser contempladas como medidas paliativas encaminadas al alivio de los signos y los síntomas de la enfermedad. Los diferentes tratamientos utilizados están dirigidos a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con la esperanza de mitigar los síntomas, y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares.

El tratamiento de los pacientes con RA implica un método interdisciplinario con el que se intentan superar los diferentes problemas que presentan dichos enfermos, tanto en la esfera funcional como en el plano psicosocial. Para aliviar los síntomas de la RA existen diferentes formas de fisioterapia. El reposo alivia las manifestaciones clínicas y puede ser un componente importante del programa terapéutico total. Además, puede resultar útil la colocación de férulas para disminuir los movimientos no deseados de las articulaciones inflamadas. El ejercicio dirigido al mantenimiento de la fuerza muscular y de la movilidad articular, sin exacerbar la inflamación articular, constituye también un aspecto importante del régimen terapéutico. Hay diferentes dispositivos ortopédicos que pueden resultar útiles para mantener y alinear las articulaciones deformadas con objeto de disminuir el dolor y mejorar la función. La educación del paciente y su familia es un componente importante del plan terapéutico para ayudar a todos los implicados a conocer el impacto potencial de la enfermedad y a establecer las modificaciones más adecuadas en su modo de vida a fin de maximizar la satisfacción y reducir la sobrecarga de las articulaciones.

El tratamiento médico de la RA se basa en cinco medidas generales. La primera es la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y analgésicos simples, para controlar los síntomas y los signos del proceso inflamatorio local. Estos fármacos actúan pronto a la hora de mitigar los signos y síntomas, aunque parecen tener un efecto muy escaso sobre la evolución de la enfermedad. Recientemente se han desarrollado inhibidores específicos de las isoformas de la ciclooxygenasa (COX) que aparece incrementada en las zonas de inflamación (COX-2). Los inhibidores de COX (llamados Coxibs), que inhiben de manera selectiva a COX-2 pero no a COX-1, son tan eficaces como los antiinflamatorios no esteroideos clásicos, que inhiben a ambas isoformas de COX, pero causan mucho menos úlceras digestivas. Sin embargo, estos agentes se acompañan de un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y, por tanto, su uso debe basarse en la valoración cuidadosa del cociente riesgo/beneficio. Una segunda línea de tratamiento implica el empleo de glucocorticoides orales en dosis bajas. Si bien se han utilizado ampliamente en dosis bajas para suprimir signos y síntomas de inflamación, pruebas recientes indican que también retrasan el desarrollo y la evolución de las erosiones óseas. Asimismo, el empleo de glucocorticoides en dosis bajas incrementa los efectos antiinflamatorios de agentes como metotrexato, así como el efecto protector de estos agentes sobre las lesiones óseas. Se considerará un esquema inicial de glucocorticoides en dosis bajas en pacientes de manera individual o cuando se considere el tratamiento mediante antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Los glucocorticoides intraarticulares a menudo brindan un alivio sintomático transitorio cuando la farmacoterapia multiorgánica no ha logrado resolver la inflamación. La tercera línea de agentes incluye los DMARD, que se acaban de mencionar; al parecer son capaces de reducir las concentraciones elevadas de reactivos de fase aguda en los pacientes tratados y, por tanto, se considera que modifican el componente inflamatorio de la artritis reumatoide y como consecuencia su capacidad destructiva. Estos agentes incluyen metotrexato, sulfasalazina, hidroxichloroquina, sales de oro o o-penicilamina, aunque raras veces se utilizan los últimos dos en la actualidad. Las combinaciones de DMARD al parecer son más eficaces que los agentes individuales para controlar los signos y síntomas de artritis reumatoide. Un cuarto grupo de agentes lo constituyen los biológicos, que incluyen neutralizantes de TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), neutralizantes de IL-1 (anakinra), los que producen disminución de linfocitos B (rituximab) e interfieren en la activación del linfocito T (abatacept). Está demostrado que estos agentes tienen una repercusión importante en los signos y en los síntomas de artritis reumatoide y también tornan lento el daño progresivo de estructuras articulares. El quinto grupo de medicamentos lo conforman los inmunodepresores y los citotóxicos, incluida leflunomida, ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida, que en algunos pacientes han conseguido el alivio del proceso. En un intento de controlar los signos y síntomas de la RA se han utilizado otros métodos terapéuticos. La sustitución de los ácidos grasos esenciales omega-6 de la dieta por ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico, que se encuentra en ciertos aceites de pescado, ha producido una mejoría sintomática en los pacientes con RA. Existen otras medidas que también se han señalado como eficaces en el tratamiento de la RA, como dietas, extractos vegetales y animales, vacunas, hormonas y preparados tópicos de diferentes clases. Muchas de estas medidas son económicamente muy costosas y ninguna de ellas ha demostrado su utilidad. No obstante, la fe en su eficacia asegura su utilización continua por parte de algunos pacientes.

**MEDICAMENTOS. Antirreumáticos capaces de modificar la enfermedad.** La experiencia clínica ha delimitado una serie de agentes, los DMARD, que al parecer tienen la capacidad para alterar la evolución de la artritis reumatoide. A pesar de que no tienen similitudes químicas o farmacológicas, en la práctica estos agentes comparten una serie de características. Ejercen efectos antiinflamatorios o analgésicos no específicos y directos mínimos, y por tanto, los NSAID deben continuarse durante su administración, excepto en algunos casos donde se obtienen verdaderas remisiones con ellos. La aparición del beneficio con el tratamiento mediante DMARD suele retardarse semanas o meses. Hasta dos tercios de los pacientes presentan alguna mejoría clínica como resultado del tratamiento con cualquiera de estos agentes, si bien es rara la obtención de remisiones efectivas. Además de la mejoría clínica, a menudo hay mejoras en los datos serológicos de actividad de la enfermedad, y es frecuente que declinen los títulos de factor reumatoideo y de proteína C reactiva, así como la tasa de eritrosedimentación. Asimismo, el tratamiento con DMARD, sobre todo en las primeras fases de la evolución de la enfermedad, retrasa la aparición de erosiones óseas.

No existen características especiales en los pacientes que pronostiquen su respuesta a los antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad (DMARD). Tampoco se han definido las indicaciones para emprender el tratamiento con alguno de estos fármacos. Hace poco se obtuvieron pruebas que demuestran que la administración de DMARD al principio de la artritis reumatoide reduce las erosiones óseas e impide el avance de la incapacidad. Ahora se sabe que este tipo de tratamiento debe iniciarse tan pronto como se establece el diagnóstico de artritis reumatoide, en particular en los pacientes con datos de una artritis agresiva y un pronóstico sombrío.

Sigue en controversia cuál DMARD sería el fármaco de primera opción, y los estudios no han logrado demostrar una ventaja uniforme de uno respecto a otro. Pese a esto, el metotrexato ha surgido como el DMARD de elección, sobre todo en individuos con factores de riesgo para presentar erosiones óseas o sinovitis persistente de más de tres meses de duración, debido a su inicio de acción relativamente rápido, su capacidad para efectuar una mejoría prolongada con el tratamiento constante, y el mayor grado de apego del paciente al tratamiento. Por lo general se utiliza metotrexato en un esquema semanal de 7.5 a 25 mg administrados por vía oral en dosis fraccionadas o, si es necesario, por vía subcutánea o intramuscular para evitar efectos tóxicos gastrointestinales. En ensayos recientes se ha documentado la eficacia de metotrexato y se ha señalado que su inicio de acción es más rápido que el de otros DMARD, y los pacientes tienden a mantener el tratamiento con metotrexato por más tiempo de lo que permanecen con otros DMARD, en virtud de mejores respuestas clínicas y menos efectos tóxicos. Los ensayos a largo plazo han indicado que el metotrexato no induce remisiones, sino que suprime los síntomas mientras se administra. Se observa una mejoría máxima después de seis meses de tratamiento, y a partir de entonces escasa mejoría adicional. Los principales efectos tóxicos incluyen trastornos gastrointestinales, ulceración oral y anomalías en el funcionamiento hepático que al parecer guardan relación con la dosis y son reversibles, y fibrosis hepática que puede ser muy insidiosa y requerir biopsia hepática para su detección en las primeras etapas. Asimismo, se ha comunicado neumonitis provocada por medicamentos. Se recomienda la biopsia hepática en individuos con anomalías persistentes o hiperactivas en el funcionamiento hepático. La administración concomitante de ácido fólico y ácido folínico disminuye la frecuencia de algunos efectos secundarios, aunque su eficacia se reduce un poco. En este sentido, cada uno de los DMARD se acompaña de efectos tóxicos y, por tanto, es necesario vigilar con cuidado al paciente. Los efectos tóxicos de los diversos agentes también se han vuelto importantes para determinar cuál es el medicamento de primera opción. Cabe notar que la falta de respuesta o la aparición de efectos tóxicos por un DMARD no disminuyen la respuesta a otro. Por consiguiente, un porcentaje similar de pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a un DMARD responderán a otro cuando se administra como el segundo medicamento modificador de enfermedad.

**TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDE.** El tratamiento con glucocorticoide de acción general constituye un tratamiento sintomático eficaz en pacientes con artritis reumatoide. La prednisona en dosis bajas (<7.5 mg/día) es un tratamiento complementario útil para controlar los síntomas. Asimismo, pruebas recientes sugieren que el tratamiento con glucocorticoide en dosis bajas retraza el avance de las erosiones óseas y que un esquema inicial de glucocorticoide en dosis baja tendrá un efecto protector a largo plazo contra la lesión ósea. La administración mensual intermitente de glucocorticoide en dosis altas es de utilidad en algunos pacientes y acelera la respuesta cuando se inicia el tratamiento con un DMARD. Por último, un esquema a base de glucocorticoide oral en dosis bajas en combinación con tratamiento mediante un DMARD resultará beneficioso para el rápido control de signos y síntomas y lograr el retraso de la erosión ósea a largo plazo.

**AGENTES BIOLÓGICOS.** En tiempos recientes se ha contado con agentes que fijan y neutralizan el factor de necrosis tumoral (TNF). Uno de éstos es un receptor a TNF tipo II fusionado a IgG1 (etanercept), el segundo es un anticuerpo monoclonal de roedor/humano químérico contra TNF (infliximab) y el tercero es un anticuerpo contra TNF completamente humano (adalimumab). Ensayos clínicos han demostrado que la administración parenteral de cualquiera de estos agentes neutralizantes del factor de necrosis tumoral es notablemente eficaz para controlar los signos y los síntomas de artritis reumatoide en pacientes en quienes no ha resultado eficaz el tratamiento con DMARD, lo mismo que en pacientes que nunca han recibido un DMARD. El tratamiento iterativo con estos agentes es eficaz con o sin metotrexato concomitante, si bien el tratamiento de combinación con metotrexato u otro DMARD al parecer confiere el máximo beneficio. Estos agentes no sólo son eficaces para el control persistente de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en la mayor parte de los casos, sino también se ha demostrado que desaceleran el avance de la lesión articular, según se valora en las radiografías, y mejoran la invalidez. Los efectos secundarios incluyen el potencial de un mayor riesgo de infecciones importantes. Es notable en particular la capacidad del bloqueo del factor de necrosis tumoral para aumentar el riesgo de que se presente reactivación de una tuberculosis latente. Es prudente llevar a cabo pruebas cutáneas de tuberculina y, si es necesario, otros estudios con radiografías torácicas antes de comenzar el tratamiento con un agente anti-TNF para limitar la posibilidad de desencadenar una reactivación de la tuberculosis. El tratamiento anti-TNF también tiene el potencial de incrementar el riesgo de linfoma y posiblemente otras neoplasias malignas en los pacientes tratados. Asimismo, el tratamiento neutralizante del TNF puede inducir la formación de anticuerpos anti-DNA, pero rara vez conlleva signos y síntomas de lupus eritematoso generalizado. Otros efectos secundarios son reacciones en el sitio de la inyección o la aplicación de la solución y rara vez una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. A pesar de que estos efectos

secundarios son raros, obligan a que este tipo de tratamiento sea supervisado por médicos con experiencia.

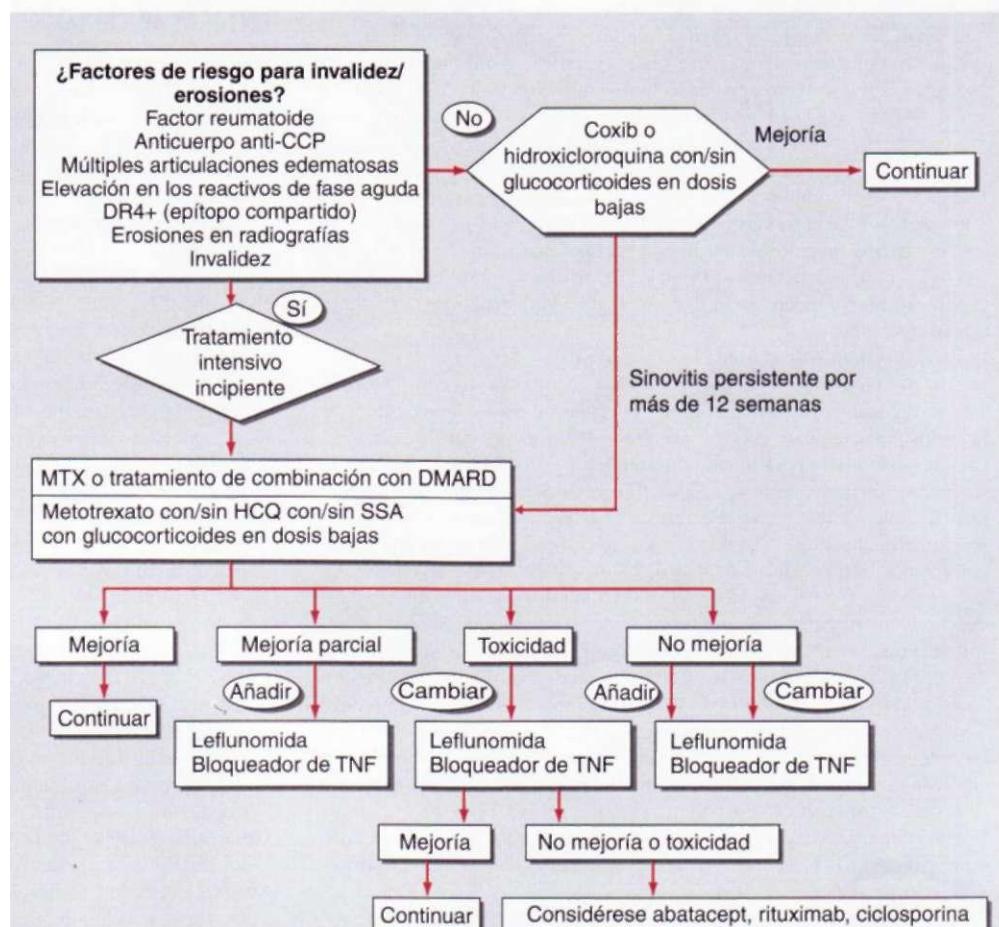
El anakinra es un antagonista recombinante de los receptores de IL-1 que bloquean de manera competitiva el enlace de IL-1 (3 e IL-1a con el receptor de IL-1, por lo cual inhibe la actividad de estas dos citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que el anakinra mejora los signos y síntomas de la artritis reumatoide, disminuye la incapacidad y reduce la rapidez del deterioro articular concurrente según las radiografías. Se puede administrar aislado o combinado con metotrexato. Su principal efecto secundario es la presencia de reacciones en el sitio de la inyección. En general, el impacto clínico de anakinra al parecer es menor que el del tratamiento neutralizante de factor de necrosis tumoral, pero se puede utilizar en pacientes en quienes no es posible tal tratamiento. Raras veces es eficaz en quienes ha fracasado el tratamiento neutralizante del factor de necrosis tumoral.

La combinación de anakinra con un agente bloqueador del factor de necrosis tumoral no incrementa la eficacia y conlleva una mayor frecuencia de infecciones, por tanto no es recomendable. El rituximab, un anticuerpo químérico dirigido a CD20 que produce agotamiento de linfocitos B maduros, se ha aprobado para tratar a los pacientes con artritis reumatoide en quienes no ha resultado eficaz el tratamiento anti-TNF. En combinación con metotrexato, este tratamiento mejora los signos y los síntomas en estos casos y también retarda el avance de la lesión ósea. Los principales efectos adversos guardan relación con las reacciones a la transfusión que pueden controlarse con glucocorticoides. Si bien no se ha establecido el esquema óptimo, el tratamiento se puede repetir por lo general a intervalos de seis meses, cuando regresan los linfocitos B de la circulación.

Abatacept es una proteína de fusión que consta de CTLA4 y la porción Fe de IgGL. Inhibe la activación de linfocito T al impedir en forma competitiva la estimulación concomitante de los linfocitos T que resulta de la interacción de CD28 expresado por el linfocito T y CD80/86 expresado por las células presentadoras de antígeno. Se puede utilizar con o sin metotrexato, aunque su eficacia es mayor como tratamiento concomitante con dicho medicamento. Tiene un posible efecto sobre los signos y los síntomas de la artritis reumatoide y también retraza la lesión ósea progresiva. Suele reservarse para los pacientes en quienes el tratamiento neutralizante de factor de necrosis tumoral no ha resultado eficaz o en aquellos que tienen contraindicaciones para el bloqueo de factor de necrosis tumoral. Abatacept es tolerado muy bien; combinado con un agente bloqueador del factor de necrosis tumoral no aumenta la eficacia, y se acompaña de una mayor cantidad de reacciones adversas, entre las que se incluyen infecciones importantes y, por tanto, no es recomendable.

**TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR.** Se ha demostrado que los fármacos inmunodepresores azatioprina, leflunomida, ciclosporina y ciclofosfamida son eficaces en el tratamiento de la RA y que ejercen un efecto terapéutico similar al de los DMARD. No obstante, estos agentes no son más eficaces que los DMARD. Además, producen diferentes efectos adversos tóxicos y la ciclofosfamida parece predisponer a la aparición de tumores malignos. Por tanto, estos fármacos se deben reservar para los pacientes que claramente no responden al tratamiento con DMARD y agentes biológicos. En ocasiones la afección extraarticular, como la vasculitis reumatoide, puede requerir el tratamiento con estos fármacos citotóxicos inmunodepresores.

La leflunomida se metaboliza hasta formar un metabolito activo que actúa inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidrorotato, enzima indispensable para la biosíntesis de la pirimidina. Su acción principal es inhibir la proliferación de los linfocitos T. Se ha demostrado que la leflunomida reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la velocidad del daño articular, con la misma eficacia que el metotrexato. Se puede administrar sola o combinada con metotrexato y es el inmunosupresor más utilizado en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Se utiliza como monoterapia en los pacientes que han tenido reacciones adversas al metotrexato o no responden al mismo. Su principal efecto secundario es la elevación de las enzimas hepáticas en 5%



**FIGURA 314-3. Algoritmo para la farmacoterapia de la artritis reumatoide.** Coxib, inhibidores de la COX-2; DMARD, fármacos antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad; CCP, polipéptido citrulinado cítrico; MTX, metotrexato; SSA, sulfasalazina; TNF, factor de necrosis tumoral.

de los pacientes que reciben leflunomida sola y en más de 50% de los individuos que la combinan con metotrexato.

**CIRUGÍA.** La cirugía desempeña un papel importante en el tratamiento de los pacientes con articulaciones gravemente lesionadas. Aunque las artroplastias y las sustituciones articulares totales pueden efectuarse en diferentes articulaciones, los mejores resultados se obtienen en caderas, rodillas y hombros. Los objetivos realistas de estos procedimientos son el alivio del dolor y la disminución de la incapacidad. La cirugía reconstructora de la mano puede conseguir una mejoría estética y un cierto beneficio funcional. La sinovectomía abierta o artroscópica puede resultar útil en algunos pacientes con monoartritis persistente, ante todo en la rodilla. La sinovectomía se vincula con un alivio inmediato de los síntomas, pero no existe ningún dato de que retrase la destrucción ósea o la evolución natural de la enfermedad. Además, la tenosinovectomía precoz de la muñeca puede impedir la rotura tendinosa.

### ESTUDIO DEL PACIENTE: Artritis reumatoide

El método básico del tratamiento médico de los pacientes con artritis reumatoide se recoge en la figura 314-3. Los principios básicos del tratamiento de estos pacientes reflejan la variabilidad de la enfermedad, la naturaleza persistente de la inflamación y su potencial para producir incapacidad, la relación entre la inflamación mantenida y las erosiones óseas, la necesidad de evaluar frecuentemente al paciente para comprobar la respuesta sintomática al tratamiento, la evolución de la incapacidad y de las lesiones articulares, y los efectos adversos del tratamiento. Al principio de la enfermedad es difícil pronosticar la evolución natural en un paciente concreto. Por tanto, el método habitual es intentar aliviar los síntomas del enfermo con NSAID o Coxibs. Algunos pacientes pueden presentar una afección leve que no requiera ningún tratamiento

adicional. Sin embargo, la mayoría requerirá tratamiento adicional, y el médico tratante debe mantenerse a la expectativa y estar preparado para instaurar el tratamiento apropiado tan pronto como esté indicado. Casi todos los pacientes se beneficiarán de un esquema de glucocorticoides en dosis bajas, y esto se considerará en forma sistemática. Si el enfermo tiene datos de enfermedad agresiva, según se describió con anterioridad, o sinovitis persistente por más de tres meses, se considerará tan pronto como sea factible el tratamiento con DMARD. Al parecer, en los pacientes con artritis reumatoide existe una ventana de oportunidad al principio de la enfermedad, durante la cual el inicio de un tratamiento energético tendrá un mayor efecto en el daño ulterior a las estructuras articulares y la incapacidad.

En algún momento durante la evolución de la mayoría de los pacientes, se contempla la posibilidad de iniciar el tratamiento con DMARD. La confluencia de factores de riesgo para la lesión ósea o la invalidez o la sinovitis persistente de más de tres meses de duración, constituyen indicaciones habituales para iniciar el tratamiento con DMARD. La decisión de iniciar un tratamiento con DMARD, dosis bajas de glucocorticoides por vía oral, o ambas cosas, requiere una vigilancia cuidadosa de la tumefacción articular y de la actividad funcional, así como un conocimiento de la tolerancia al dolor del paciente y de las expectativas del tratamiento. En este contexto, el paciente debe recibir toda la información posible y debe desempeñar un papel muy activo en la decisión de emprender el tratamiento con DMARD o glucocorticoides en dosis bajas, tras una cuidadosa revisión del potencial tóxico y terapéutico de los diferentes fármacos. Cuando el tratamiento con DMARD, casi siempre metotrexato, no reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide, se podrá considerar la adición de alguna anticitocina. Estos medicamentos son potentes contra los signos y síntomas de la artritis reumatoide, reducen el ritmo de deterioro de las estructuras articulares y limitan la incapacidad, pero son muy caros y tienen una variedad de efectos adversos. Para utilizarlos es necesario tener suficiente experiencia y criterio, y obtener el consentimiento informado del paciente.

Cuando el enfermo responde a uno de los DMARD, el tratamiento debe continuar con una cuidadosa vigilancia para evitar la toxicidad. Todos los DMARD ejercen un efecto supresor y, por tanto, requieren una administración prolongada. Incluso cuando el tratamiento resulta eficaz, puede requerirse la inyección local de glucocorticoides para disminuir la inflamación que persiste en un número limitado de articulaciones. Además, los NSAID o Coxibs pueden requerirse para mitigar los síntomas. Incluso después de que la inflamación haya desaparecido totalmente, la presencia de síntomas debidos a la pérdida del cartílago y a la afección articular degenerativa subsiguiente, o las propias deformidades, pueden requerir un tratamiento adicional. La cirugía también puede requerirse para aliviar el dolor o para disminuir la alteración funcional secundaria a las alteraciones en la función articular.

## LEIIUIWO MUIUHHHL »

- ARNETT FC et al:** The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315, 1988
- BERGLIN E et al:** Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 65(4):453, 2006
- BONGARTZ T et al:** Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 295(19):2275, 2006
- BREEDVELD FC et al:** The PRFJvLIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54(1):26, 2006
- COHEN SB et al:** A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 63(9):1062, 2004 *Epub 2004 Apr 13*
- COSTENBADER KH et al:** Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 119(6):503, 2006
- DA SILVA JA et al:** Safety of low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 65(3):285, 2006 *Epub 2005 Aug 17. Review*
- EMERY P et al:** The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54(5):1390, 2006
- FINCKH A et al:** The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 54(1):54, 2006
- GOLDBACH-MANSKY R, LIPSKY PE:** New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 54:197, 2003 *Epub 2001 Dec 3. Review*
- KUHN KA et al:** Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 116(4):961, 2006
- LIPSKY PE et al:** Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 343(22):1594, 2000
- MESSORI A et al:** New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 351(9):937, 2004
- SMOLEN JS et al and the ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF PATIENTS RECEIVING INFILIXIMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS OF EARLY ONSET (ASPIRE) STUDY GROUP:** Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54(3):702, 2006
- TURESSON C, MATTESEN EL:** Genetics of rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 81(1):94, 2006

## 315 Fiebre reumática aguda

Jonathan R. Carapetis

La fiebre reumática aguda (*acute rheumatic fever*, ARF) es una enfermedad multiorgánica debida a una reacción autoinmunitaria a la infección por estreptococos del grupo A. Aunque resultan afectadas muchas partes del organismo, casi todas las manifestaciones se resuelven en su totalidad. La excepción es la lesión de las válvulas cardíacas [cardiopatía reumática (*rheumatic heart disease*, RHD)], que puede persistir después que han desaparecido otras manifestaciones.

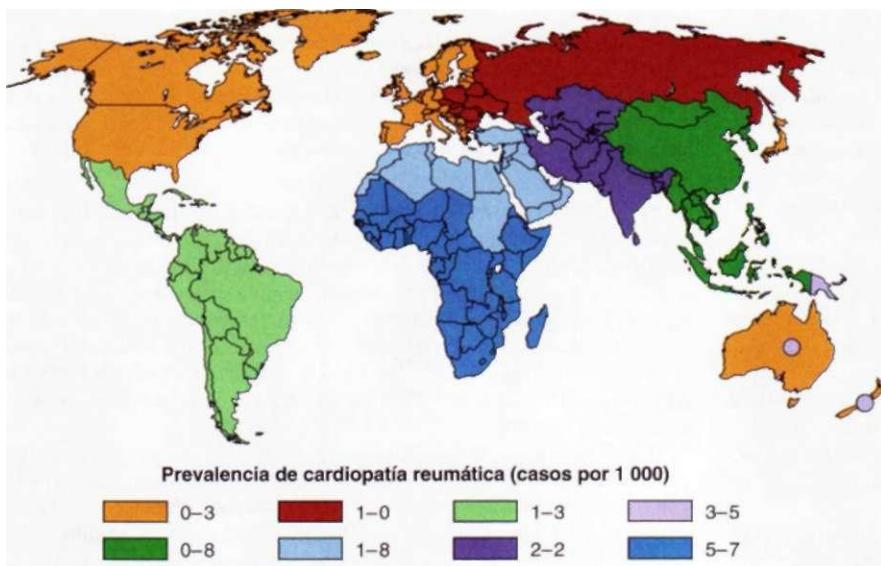
La fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática son enfermedades de la pobreza. Fueron muy comunes en todos los países hasta principios del siglo xx, que fue cuando comenzó a disminuir su incidencia en los países industrializados. Esta disminución en gran parte fue debida a mejores condiciones de vida (en particular menor hacinamiento y mejores condiciones higiénicas) lo cual dio lugar a una disminución en la transmisión de los estreptococos del grupo A. El advenimiento de los antibióticos y las mejoras en los sistemas de atención médica tuvieron un efecto complementario. Los brotes epidémicos recidivantes de fiebre reumática aguda comenzaron en el decenio de 1980 en los estados de las Montañas Rocosas de Estados Unidos, donde persisten tasas elevadas.

La práctica desaparición de la fiebre reumática aguda y la disminución de la incidencia de la cardiopatía reumática en los países industrializados durante el siglo xx lamentablemente no se reprodujeron en los países en vías de desarrollo (pobres), donde estas enfermedades persisten. La cardiopatía reumática es la causa más común de enfermedades cardíacas en los niños de estos países y es una causa importante de mortalidad y morbilidad también en los adultos. En tiempos recientes se estimó que en todo el mundo entre 15 y 19 millones de personas son afectadas por cardiopatía reumática y casi un cuarto de millón de defunciones se presenta cada año. Alrededor de 95% de los casos de fiebre reumática aguda y de defunciones por cardiopatía reumática en la actualidad ocurren en los países pobres.

Si bien la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática son relativamente comunes en todos los países pobres, ocurren con tasas muy elevadas en determinadas regiones. Estos "puntos calientes" son África subsahariana, los países del Pacífico, Oceanía y el subcontinente Indú (fig. 315-1).

### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La fiebre reumática aguda es sobre todo una enfermedad de los niños de cinco a 14 años de edad. Los episodios iniciales se volvieron menos comunes en adolescentes mayores y en adultos jóvenes y son raros en personas de más de 30 años de edad. En cambio, los episodios recidivantes de fiebre reumática aguda siguen siendo relativamente comunes en adolescentes y adultos jóvenes. Esta pauta contrasta con la prevalencia de la cardiopatía reumática, que alcanza su



**FIGURA 315-1.** Prevalencia de cardiopatía reumática en niños de 5 a 14 años de edad. Los círculos en Australia y en Nueva Zelanda representan poblaciones indígenas, y también isleños del Pacífico en Nueva Zelanda. (Reimpresa con autorización de JR Carapetis et al: Lancet Infect Dis.)

máximo entre los 25 y los 40 años de edad. No hay una relación clara respecto al género sexual para la fiebre reumática aguda, pero la cardiopatía reumática afecta con más frecuencia a las mujeres, a veces hasta el doble de frecuencia que a los varones.

#### PATOGENIA

**Factores relacionados con el microorganismo.** Con base en los datos disponibles, la fiebre reumática aguda es causada exclusivamente por la infección de la parte alta del sistema respiratorio por estreptococos del grupo A. En la actualidad se considera que cualquier cepa de estreptococo del grupo A tiene el potencial de ocasionar fiebre reumática aguda. Hoy en día se está investigando la posible intervención de las infecciones cutáneas y de los estreptococos de los grupos C y G. Se ha postulado que se requiere una serie de infecciones estreptocócicas precedentes para "preparar" al sistema inmunitario antes de la infección final que produce directamente la enfermedad.

**Factores relacionados con el hospedador.** Aproximadamente 3 a 6% de toda población es susceptible a la fiebre reumática aguda, y esta proporción no varía mucho entre las poblaciones. Las observaciones del agrupamiento familiar de casos y concordancia en gemelos monocigóticos (en particular para la corea) confirman que la susceptibilidad a la fiebre reumática aguda es una característica hereditaria. Alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase II específicos, al parecer guardan una importante relación con la susceptibilidad. Asimismo, se han referido relaciones con altos niveles de lectina fijadora de mañas en la circulación sanguínea y pleomorfismos del gen del factor transformador del crecimiento P<sub>j</sub> y los genes para la inmunoglobulina. La expresión en alto grado de un determinado aloantígeno presente en los linfocitos B, D8-17, se ha observado en pacientes con un antecedente de fiebre reumática aguda en muchas poblaciones, con una expresión de grado intermedio en los familiares de primer grado, lo cual sugiere que éste es un marcador de susceptibilidad hereditaria.

**La respuesta inmunitaria.** Cuando un hospedador susceptible encuentra un estreptococo del grupo A, sobreviene una reacción autoinmunitaria, la cual lesiona tejidos humanos como resultado de la reactividad cruzada entre epítopos en el organismo y en el hospedador (fig. 315-2).

Los epítopos presentes en la pared celular, la membrana celular y las regiones repetidas A, B y C de la proteína M estreptocócica son similares desde el punto de vista inmunológico a las moléculas que se encuentran en miosina, tropomiosina, queratina, actina, laminina, vimentina y N-acetilglucosamina del ser humano. Este mimetismo

molecular constituye la base de la respuesta autoinmunitaria que desencadena fiebre reumática aguda. Se ha planteado la hipótesis de que moléculas humanas (sobre todo epítopos en la miosina cardíaca) originan una sensibilización en el linfocito T. Estos linfocitos T luego son alistados después de la exposición subsiguiente a estreptococos del grupo A que comparten epítopos similares desde el punto de vista inmunológico.

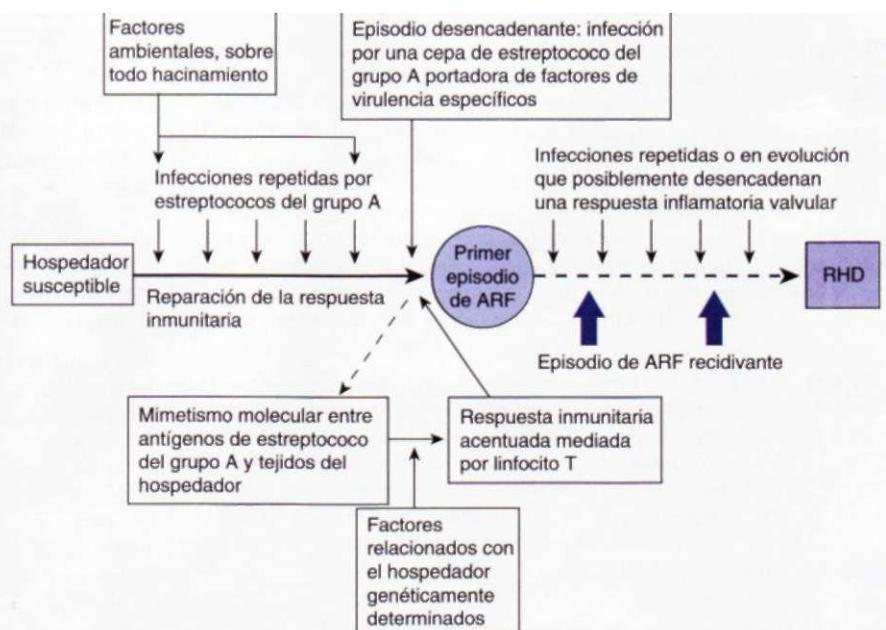
Sin embargo, la reactividad cruzada de la miosina con la proteína M no explica la lesión valvular que es el dato distintivo de la carditis reumática, dado que la miosina no se encuentra en el tejido valvular. El enlace puede ser con la laminina, otra proteína de hélice enrollada helicoidal alfa parecida a la miosina y a la proteína M, que se encuentra en el endotelio cardíaco y es reconocida por los linfocitos T antimiosina, anti-proteína M. Es más, los anticuerpos contra el tejido valvular cardíaco reaccionan en forma cruzada con la N-acetilglucosamina de carbohidratos del estreptococo del grupo A, y hay ciertos datos de que estos anticuerpos intervienen en la lesión valvular.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay un periodo de latencia de una a cinco semanas (en promedio tres semanas) entre la infección por estreptococo del grupo A desencadenante y la aparición

de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática aguda. Las excepciones son corea y carditis indolente, que pueden presentarse tras períodos de latencia prolongados que persisten hasta por seis meses. Si bien muchos pacientes refieren una faringitis previa, el grupo precedente de infecciones por estreptococos del grupo A no suele ser sintomático; en estos casos sólo se confirma utilizando pruebas de anticuerpo estreptocócico. La presentación clínica más común de la fiebre reumática aguda es la poliartritis y la fiebre. La primera se presenta en 60 a 75% de los casos y la carditis en 50 a 60%. La prevalencia de la corea en la fiebre reumática aguda varía sustancialmente con la población y fluctúa de <2 a 30%. El eritema marginal y los nódulos subcutáneos en la actualidad son raros y se encuentran en <5% de los casos.

**Afección cardíaca.** Hasta 60% de los pacientes con fiebre reumática aguda evolucionan a la cardiopatía reumática. El endocardio, el pericardio o el miocardio resultan afectados. La lesión valvular es el dato distintivo de la carditis reumática. La válvula mitral casi siempre resulta afectada, a veces junto con la válvula aórtica; la afección aislada de la válvula aórtica es rara. La lesión valvular incipiente desencadena insuficiencia. En los años subsiguientes, por lo general como resultado de los episodios recidivantes, sobrevienen engrosamiento de las valvas, cicatrización, calcificación y estenosis valvular. La pe-



**FIGURA 315-2.** Vía patógena de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática. (Reimpresa con autorización de Lancet 366:155, 2005.)

ricarditis muy comúnmente produce una fricción o un derrame pequeño en la ecocardiografía y en ocasiones origina dolor torácico central de carácter pleurítico. La afección miocárdica casi nunca es la causa en sí de la insuficiencia cardiaca. Por tanto, la manifestación característica de la carditis en los individuos previamente no afectados es la insuficiencia mitral, que a veces se acompaña de insuficiencia aórtica. La inflamación miocárdica puede afectar las vías de conducción eléctrica, lo que lleva a una prolongación de intervalo P-R (bloqueo auriculoventricular [AV] de primer grado o raras veces bloqueo avanzado) y atenuamiento del primer ruido cardíaco.

**Afección articular.** Para que cumpla los requisitos como manifestación principal, la afección articular en la fiebre reumática aguda debe ser artrítica, es decir, dato objetivo de inflamación, con calor, edema e hiperemia o dolor de las articulaciones y afección de más de una (es decir, poliartritis). La artritis típica es migratoria, desplazándose de una articulación a otra en un periodo de horas. La fiebre reumática aguda casi siempre afecta a las articulaciones de gran tamaño (muy comúnmente las rodillas, los tobillos, las caderas y los codos) y es asimétrica. El dolor es intenso y por lo general invalidante hasta que se comienzan los medicamentos antiinflamatorios.

La afección articular menos grave también es relativamente común pero cumple los requisitos únicamente de una manifestación leve. La artralgia sin inflamación articular objetiva por lo general afecta las grandes articulaciones con la misma pauta migratoria que la poliartritis. En algunas poblaciones, la monoartritis aséptica representa una manifestación de la fiebre reumática aguda. Esto puede ocurrir debido a que se comienza a administrar pronto un medicamento antiinflamatorio antes que se establezca la distribución migratoria típica.

Las manifestaciones articulares de la fiebre reumática aguda responden muy bien a los salicilatos y a otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). De hecho, es improbable que la afección articular que persiste más de uno o dos días después de iniciar la administración de salicilatos se deba a fiebre reumática aguda. A la inversa, si se inicien los salicilatos en las primeras etapas de la enfermedad, antes que se manifiesten la fiebre y la poliartritis migratoria, es difícil establecer un diagnóstico de fiebre reumática aguda. Por esta razón, habrán de retenerse los salicilatos y otros NSAID (y el dolor tratarse con paracetamol y codeína) hasta que se confirme el diagnóstico.

**Corea.** La corea de Sydenham suele presentarse sin alguna otra manifestación, se da tras un periodo de latencia prolongado después de una infección por estreptococo del grupo A y se encuentra principalmente en mujeres. Los movimientos coreiformes afectan sobre todo la cabeza (ocasionando movimientos característicos de la lengua) y las extremidades superiores (cap. 367). Pueden ser generalizados o estar restringidos a un lado del cuerpo (hemicore). La gravedad de la corea es variable. En los casos leves se pone de manifiesto sólo con el examen cuidadoso, en tanto que en los casos más graves los individuos afectados no pueden realizar actividades cotidianas y corren el riesgo de lesionarse a sí mismos. La corea tarde o temprano se resuelve del todo, por lo general en las primeras seis semanas.

**Manifestaciones cutáneas.** El exantema típico en la fiebre reumática aguda es el *eritema marginal* (cap. 18), el cual comienza como máculas rosadas que tienen un aspecto claro en la parte central y que dejan un borde difuso serpiginoso. El exantema es evanescente, aparece y desaparece ante los ojos del examinador. Por lo general se presenta en el tronco, a veces en las extremidades, pero casi nunca en la cara.

Los *nódulos subcutáneos* consisten en masas indoloras móviles y pequeñas (0.5 a 2 cm) bajo la piel superpuesta a prominencias óseas, en particular en manos, pies, codos, occipucio y, en ocasiones, en las vértebras. Representan una manifestación tardía, que aparece dos a tres semanas después de iniciada la enfermedad, dura sólo algunos días a tres semanas y comúnmente se asocia a carditis.

**Otras manifestaciones.** En la gran parte de los casos de fiebre reumática aguda hay fiebre, aunque raras veces en pacientes con corea pura. Si bien la fiebre elevada ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) es la regla, no son raras las elevaciones de menor cuantía en la temperatura. En la mayor parte de los casos se encuentran elevados los reactantes de fase aguda. La proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP) y la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) a menudo tienen valores muy altos. En ocasiones, hay una elevación leve en el recuento leucocítico de sangre periférica.

**Datos de una infección previa por estreptococos del grupo A.** Con excepción de la corea y de la carditis leve, las cuales se manifiestan muchos meses más tarde, es esencial el dato de una infección previa por estreptococos del grupo A para establecer el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Ya que en

la mayor parte de los casos no se tiene un cultivo positivo de frotis faríngeo o una prueba de antígeno rápido, por lo general se requieren datos serológicos. Las pruebas serológicas más comunes son las concentraciones de antiestreptolisina O (ASO) y de anti-DNase B (ADB). Cuando sea posible, se determinarán los intervalos de referencia específicos de edad en una población local de personas sanas que no tengan una infección reciente por estreptococos del grupo A.

**Otros síndromes posestreptocócicos que pueden confundirse con fiebre reumática.** La artritis reactiva posestreptocócica (*post-streptococcal reactive arthritis*, PSRA) se distingue de la fiebre reumática aguda con base en: 1) afección de articulaciones pequeñas que a menudo es simétrica; 2) un periodo breve de latencia después de una infección estreptocócica (por lo general menor a una semana); 3) causada a veces por una infección debida a estreptococos hemolíticos beta que no son del grupo A; 4) reactividad más lenta a los salicilatos, y 5) la ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática aguda, en particular carditis.

El término *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection* (PANDAS) vincula una gama de trastornos de tics y síntomas obsesivo-compulsivos con infecciones por estreptococos del grupo A. Se dice que las personas con PANDAS no corren riesgo de carditis, a diferencia de los pacientes con corea de Sydenham. Los diagnósticos de PANDAS y PSRA raras veces se establecerán en poblaciones con una alta incidencia de fiebre reumática aguda.

**Confirmación del diagnóstico.** Dado que no existe una prueba definitiva, el diagnóstico de fiebre reumática aguda se basa en la presencia de una combinación de manifestaciones clínicas típicas junto con datos de una infección previa por estreptococos del grupo A, y la exclusión de otros diagnósticos. Esta incertidumbre hizo que en 1944 el Dr. T. Duckett Jones estableciera una serie de criterios (ulteriormente conocidos como los *criterios de Jones*) para ayudar a establecer el diagnóstico. Un grupo de expertos asignados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) esclareció el empleo de los criterios de Jones en las recidivas de la fiebre reumática aguda (cuadro 315-1). Estos criterios incluyen una infección previa por estreptococo del tipo A, así como alguna combinación de manifestaciones principales y secundarias.

## 0 FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

A los pacientes con posible fiebre reumática aguda se les efectuará un seguimiento estrecho para garantizar que se confirme el diagnóstico, se trate la insuficiencia cardiaca y otros síntomas y se inicien medidas preventivas que comprendan el comienzo de la profilaxis secundaria, entre lo que se incluye un registro de fiebre reumática aguda, y educación para la salud. Se lleva a cabo la ecocardiografía en todos los posibles casos para ayudar a establecer el diagnóstico y determinar la gravedad al inicio de cualquier carditis. En el cuadro 315-2 se enumeran otros estudios que habrán de realizarse.

No hay algún tratamiento para la fiebre reumática aguda que haya demostrado alterar la probabilidad del desarrollo, o la gravedad, de la cardiopatía reumática. Con la excepción del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, que puede salvar la vida en caso de carditis grave, el tratamiento de la fiebre reumática aguda es sintomático.

**ANTIBIÓTICOS.** Todos los pacientes con fiebre reumática aguda habrán de recibir antibióticos suficientes para tratar la infección por estreptococos del grupo A desencadenante (cap. 130). La penicilina es el medicamento de elección y se puede administrar por vía oral (penicilina, 500 mg PO dos veces por día durante 10 días) o como una sola dosis de 1.2 millones de U de penicilina G benztolinica por vía intramuscular. En pacientes con alergia a la penicilina se puede utilizar eritromicina, 250 mg cada 12 h. Dado que se requerirá la profilaxis secundaria a largo plazo (y la penicilina es el medicamento de elección para esto) se confirmará la alergia a la penicilina notificada, de preferencia mediante la interconsulta a un alergólogo.

**SALICILATOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID).** Éstos se pueden utilizar para tratar la artritis, la artralgia y la fiebre, una vez que se confirma el diagnóstico. No son de utilidad en el tratamiento de la carditis o de la corea. El ácido acetilsalicílico es el medicamento de elección. A menudo se requiere una dosis inicial de 80 a 100 mg/kg por día en los niños (4 a 8 g/día en los adultos) en cuatro a cinco dosis fraccionadas durante los primeros días hasta las dos semanas. Se utilizará una dosis más baja si surgieran síntomas de toxicidad por los salicilatos, por ejemplo: náusea, vómito o acúfenos. Cuando se resuelven sustancialmente los síntomas agudos, la dosis puede reducirse a 60 a 70 mg/kg por día durante otras dos a cuatro semanas. La fiebre, las manifestaciones articulares y la elevación de los reactivos de fase aguda a veces requiere hasta tres semanas después que se suspende el medicamento. Esto no indica una recidiva y se puede tratar reiniciando los salicilatos durante un breve periodo. Aunque se han estudiado en menor grado se ha comunicado que el naproxén en dosis de 10 a 20 mg/kg/día logra una respuesta sintomática satisfactoria.

**CUADRO 315-1 CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2002-2003) PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIEBRE REUMÁTICA Y CARDIOPATÍA REUMÁTICA (CON BASE EN LOS CRITERIOS DE JONES DE 1992 MODIFICADOS)**

Categorías diagnósticas	Criterios
<b>Episodio primario de fiebre reumática*</b>	
Ataque recidivante de fiebre reumática en un paciente sin cardiopatía reumática documentada	<b>Dos manifestaciones principales o una principal y dos secundarias más datos de infección previa por estreptococo del grupo A</b>
Ataque recidivante de fiebre reumática en un paciente con cardiopatía reumática documentada <sup>†</sup>	<b>Dos manifestaciones principales o una principal y dos secundarias más datos de una infección previa por estreptococo del grupo A</b>
Corea reumática	<b>Dos manifestaciones menores más datos de infección precedente por estreptococo del grupo A<sup>‡</sup></b>
Carditis reumática de instauración insidiosa <sup>†</sup>	<b>No se requieren otras manifestaciones principales o datos de infección por estreptococo del grupo A</b>
Lesiones valvulares crónicas de cardiopatía reumática (pacientes que se presentan por primera vez con estenosis mitral pura, valvulopatía mitral mixta o valvulopatía aórtica) <sup>†</sup>	<b>No se requiere algún otro criterio para diagnosticar cardiopatía reumática</b>
<b>Manifestaciones principales</b>	
<b>Manifestaciones secundarias</b>	
Datos que respaldan una infección estreptocócica precedente en los últimos 45 días	<b>Carditis</b> <b>Poliartritis</b> <b>Corea</b> <b>Eritema marginal</b> <b>Nódulos subcutáneos</b> <b>Clínicos: fiebre, poliartralgia</b> <b>Laboratorio: tasa de eritrosedimentación elevada o aumento en el recuento leucocítico</b> <b>Electrocardiograma: intervalo P-R prolongado</b> <b>Elevación o aumento en la antiestreptolisina O u otro anticuerpo estreptocócico, o</b> <b>Un cultivo faríngeo positivo o</b> <b>Prueba de antígeno rápido para estreptococo del grupo A o</b> <b>Fiebre escarlatina reciente<sup>†</sup></b>

\* Los pacientes pueden presentar poliartritis (o únicamente poliartralgia o monoartritis) y otras manifestaciones (tres o más) secundarias diversas, junto con datos de infección reciente por estreptococo del grupo A. Algunos de estos casos más tarde pueden resultar en fiebre reumática. Es prudente considerarlos como casos de "fiebre reumática probable" (una vez que se hayan descartado otros diagnósticos) y aconsejar la profilaxis secundaria con regularidad. Estos pacientes requieren seguimiento estrecho y examen periódico del corazón. Dicho enfoque cauteloso es muy apropiado en los pacientes de grupos de edad vulnerables en circunstancias de alta incidencia.

<sup>†</sup> Habrá de excluirse endocarditis infecciosa.

Algunos pacientes con ataques recidivantes pueden no cumplir con estos criterios.

<sup>‡</sup> Se descartará cardiopatía congénita.

Los criterios de Jones modificados en 1992 no incluyen elevación del recuento leucocítico como una manifestación de laboratorio secundaria (pero incluyen aumento en la proteína C reactiva) ni fiebre escarlatina reciente como dato que respalde una infección estreptocócica reciente.

**Fuente:** reimpresso con autorización de WHO Expert Consultaron on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001; Ginebra, Suiza): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.

**INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.** Glucocorticoides. El empleo de glucocorticoides en la fiebre reumática aguda sigue siendo controvertible. Dos metaanálisis no han logrado demostrar un beneficio de los glucocorticoides en comparación con placebo o salicilatos para mejorar el pronóstico de la carditis a corto o a más largo plazo. Sin embargo, los estudios incluidos en estos metaanálisis tuvieron lugar hace más de 40 años y no se emplearon medicamentos que se usan comúnmente en la actualidad. Muchos clínicos tratan los casos de carditis grave (que producen insuficiencia cardiaca) con glucocorticoides en la creencia de que pueden reducir la inflamación aguda y ocasionar una resolución más rápida de la insuficiencia. Sin embargo, los beneficios potenciales de este tratamiento habrán de sopesarse considerando los posibles efectos adversos, entre los que se incluyen hemorragia gastrointestinal y retención de líquido. Si se utilizan, se recomienda la prednisona o la prednisolona en dosis de 1 a 2 mg/kg por día (máximo, 80 mg). La metilprednisolona por vía intravenosa se puede utilizar en los casos de carditis muy grave. Los glucocorticoides a menudo sólo se requieren durante algunos días o hasta por un máximo de tres semanas.

#### TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. Véase el capítulo 227.

**REPOSO EN CAMA.** Las recomendaciones tradicionales para el reposo en cama a largo plazo, que en un tiempo fueron parte fundamental del tratamiento, ya no suelen ponerse en práctica. Más bien, el reposo en cama se prescribirá según se requiera mientras haya artritis y artralgia, y en los pacientes

con insuficiencia cardiaca. Una vez que se controlan bien los síntomas se puede iniciar la movilización según se tolere.

**COREA.** Los medicamentos para controlar los movimientos anormales no alteran la duración o el desenlace de la corea. Los casos más leves por lo general se tratan proporcionando un ambiente tranquilo. En los pacientes con corea grave, la carbamazepina o el valproato sódico son preferibles al haloperidol. Es posible que no se observe una respuesta durante una a dos semanas, y una respuesta satisfactoria sólo consistirá en reducir más que en resolver los movimientos anormales. Los medicamentos habrán de continuarse durante una a dos semanas después de que ceden los síntomas.

**INMUNOGLOJULINA INTRAVENOSA.** Estudios a pequeña escala han sugerido que el magnesio puede llevar a una resolución más rápida de la corea pero no han demostrado un beneficio en el pronóstico a corto o a largo plazo de la carditis en la fiebre reumática aguda sin corea. Ante la falta de mejores datos, no se recomienda la inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin, IVIg*) excepto en casos de corea grave resistente a otros tratamientos.

#### PRONÓSTICO

Cuando no se trata, la fiebre reumática aguda tiene una duración promedio de 12 semanas. Con el tratamiento, los pacientes por lo general son dados de alta del hospital en un lapso de una a dos semanas. Se vigilarán los marcadores inflamatorios cada una a dos semanas hasta que se hayan normalizado (por lo general en las primeras cuatro a seis semanas) y se lleva a cabo una ecocardiografía después de un mes para determinar si ha habido un avance hacia la carditis. Los casos con carditis más grave requieren vigilancia clínica y ecocardiográfica estrecha a largo plazo.

Una vez que se ha resuelto el episodio agudo, la prioridad en el tratamiento es garantizar el seguimiento clínico a largo plazo y apegarse a un esquema de profilaxis secundaria. Los pacientes habrán de entrar en el registro local de fiebre reumática aguda (si se dispone de él) y se establecerá contacto con los médicos de atención primaria para garantizar un plan de seguimiento y administración de profilaxis secundaria antes de darlos de alta. A los enfermos y a sus familias también se les informará sobre su enfermedad, resaltando la importancia de cumplir con el esquema de profilaxis secundaria. Si existe carditis, también se les informará sobre la necesidad de profilaxis con antibiótico contra la endocarditis en caso de procedimientos dentales y quirúrgicos.

#### PREVENCIÓN

**Prevención primaria.** En condiciones ideales, la prevención primaria comprenderá la eliminación de los principales factores de riesgo para la infección

**CUADRO 315-2 ESTUDIOS RECOMENDADOS EN CASOS DE POSIBLE FIEBRE REUMÁTICA AGUDA**

#### Recomendados en todos los casos

- Recuento leucocítico
- Tasa de eritrosedimentación
- Proteína C reactiva
- Hemocultivos si hay fiebre
- Electrocardiograma (se repite en dos semanas y dos meses si hay prolongación del intervalo P-R u otra anormalidad en el ritmo)
- Radiografía torácica si hay datos clínicos o ecocardiográficos de carditis .
- Ecocardiograma (considérese repetir después de un mes si es negativo)
- Frotis faríngeo (de preferencia antes de administrar antibiótico), cultivo para estreptococo del grupo A
- Estudio serológico antiestreptocócico: tanto concentraciones de antiestreptolisina O como de anti-DNase B, si están disponibles (se repiten 10 a 14 días más tarde si la primera prueba no confirma el diagnóstico)
- Estudios para diagnósticos alternativos, lo que depende de las manifestaciones clínicas
- Hemocultivos repetidos ante una posible endocarditis
- Aspirado articular (examen microscópico y cultivo) para una posible artritis séptica
- Cobre, ceruloplasmina, anticuerpo antinuclear, detección de fármacos por movimientos coreiformes
- Estudio serológico y marcadores autoinmunitarios para artritis por arbovirus, autoinmunitaria o reactiva

**Fuente:** reimpresso con autorización del National Heart Foundation of Australia.

### CUADRO 315 3 DURACIÓN SUGERIDA DE LA PROFILAXIS SECUNDARIA\*

Categoría de paciente	Duración de la profilaxis
Paciente sin carditis demostrada	Durante 5 años después del último ataque o 18 años de edad (lo que sea más prolongado)
Pacientes con carditis (insuficiencia mitral leve o carditis cicatrizada)	Durante <b>10</b> años después del último ataque, o 25 años de edad (lo que sea más prolongado)
Valvulopatía más grave	De por vida
Cirugía valvular	De por vida

\* Se trata sólo recomendaciones y deben modificarse conforme a la necesidad de las circunstancias individuales.

**Fuente:** reimpreso con autorización de WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001; Ginebra, Suiza); *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.

estreptocócica, en particular el hacinamiento y la infraestructura higiénica inadecuada. Esto es difícil en la mayor parte de los lugares donde es común la fiebre reumática aguda.

Por tanto, la base de la prevención primaria de la fiebre reumática aguda sigue siendo la profilaxis primaria, es decir, el tratamiento oportuno y completo de la faringitis por estreptococos del grupo A con antibióticos. Si se comenzó en los primeros nueve días después de iniciada la faringitis, un esquema de 10 días con penicilina V (500 mg cada 12 h por vía oral en los adultos) o una sola inyección intramuscular de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica evitará casi todos los casos de fiebre reumática aguda que por lo demás podrían presentarse. Esta importante estrategia está condicionada a que los individuos se presenten para recibir atención médica cuando tienen una faringitis, la disponibilidad de personal sanitario y de microbiología capacitado junto con los materiales y la infraestructura para tomar los frotis faríngeos, así como un aporte fiable de penicilina. Lamentablemente, muchos de estos elementos no se dan en los países pobres. Asimismo, la mayor parte de los casos de fiebre reumática aguda no se presentan tras una faringitis tan grave que obligue al paciente a buscar atención médica.

**Prevención secundaria.** La base fundamental del control de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática es la prevención secundaria. Dado que los pacientes con fiebre reumática aguda tienen un riesgo considerable-

mente mayor que la población general de desarrollar un episodio adicional de fiebre reumática aguda después de una infección por estreptococo del grupo A, habrán de recibir profilaxis con penicilina a largo plazo para prevenir las recidivas. El mejor antibiótico para la profilaxis secundaria es la penicilina G benzatínica (1.2 millones de U, o 600 000 U si el paciente pesa <30 kg) que se administran cada cuatro semanas o con más frecuencia (p. ej., cada tres semanas o incluso cada dos semanas) a personas que se consideran con un riesgo más elevado. En cambio, la penicilina V oral (250 mg) se puede administrar dos veces por día, pero es un poco menos eficaz que la penicilina G benzatínica. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina (250 mg) dos veces por día.

La duración de la profilaxis secundaria es determinada por muchos factores, en particular la duración desde el último episodio de fiebre reumática aguda (las recidivas son menos probables conforme aumenta el tiempo), la edad (las recidivas son menos probables a medida que aumenta la edad) y la gravedad de la cardiopatía reumática (si es grave, es prudente incluso evitar un riesgo muy pequeño de recidiva por lo peligroso de las consecuencias potenciales) (cuadro 315-3). Es conveniente aplicar la profilaxis secundaria como parte de un programa coordinado para el control de la cardiopatía reumática, basado en torno a un registro de pacientes. Los registros mejoran la capacidad para el seguimiento de los pacientes y para identificar a los que no reciben adecuadamente la profilaxis e instaurar estrategias para mejorar el cumplimiento.

### LECTURAS ADICIONALES

CARAPETIS JR et al: Acute rheumatic fever. Lancet 366:155, 2005

CARAPETIS JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 5:685, 2005

CILLIERS AM: Rheumatic fever and its management. BMJ 333:1153, 2006

GUILHERME L et al: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity 39:31, 2006

NATIONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA: *Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Australia: Complete Evidence-Based Review and Guideline*. Melbourne, National Heart Foundation of Australia, 2006

SPECIAL WRITING GROUP OF THE COMMITTEE ON RHEUMATIC FEVER, ENDOCARDITIS AND KAWASAKI DISEASE OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION: Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. JAMA 268:2069, 1992

## 316 Esclerosis (esclerodermia) generalizada y trastornos relacionados

John Varga

### DEFINICIÓN

La esclerosis generalizada (*systemic sclerosis*, SSc) es un trastorno multiorgánico crónico de causa desconocida. Se caracteriza por engrosamiento de la piel (esclerodermia) y afección distintiva de múltiples órganos internos, muy notablemente pulmones, sistema gastrointestinal, corazón y riñones. Las primeras etapas de la enfermedad, que se acompañan de manifestaciones inflamatorias prominentes, van sucedidas de la aparición de alteraciones funcionales y estructurales difusas en múltiples lechos vasculares y disfunción gradual de órganos viscerales a consecuencia de la fibrosis. El engrosamiento de la piel (esclerodermia) distingue a la esclerosis generalizada de otras enfermedades del tejido conjuntivo. La induración de la piel esclerodermoide se presenta en diversos trastornos, lo mismo que la esclerodermia circunscrita (cuadro 316-1), y es importante distinguir con precisión tales alteraciones de la esclerosis generalizada. La enfermedad es muy heterogénea. Los pacientes con esclerosis generalizada se clasifican en dos subgrupos distintos que se definen por el tipo de distribución y la magnitud de la afección cutánea, lo mismo que por otras manifestaciones clínicas y de laboratorio (cuadro 316-2). La esclerosis generalizada cutánea difusa (*diffuse cutaneous systemic sclerosis*, dcSSc) se presenta con induración cutánea progresiva, que comienza en los dedos y asciende desde la parte distal hasta la proximal de las extremidades, el rostro y el tronco. Estos pacientes corren riesgo de sufrir fibrosis pulmonar en las primeras etapas y de afección renal aguda. En la esclerosis generalizada cutánea limitada (*limited cutaneous systemic sclerosis*, lcSSc), los pacientes por lo general presentan un fenómeno de Raynaud crónico antes que aparezcan

otras manifestaciones de esclerosis generalizada. La induración cutánea se circunscribe a los dedos (esclerodactilia), la parte distal de las extremidades y la cara, en tanto que el tronco no resulta afectado. Un subgrupo de pacientes con lcSSc presenta calcinosis cutánea prominente, fenómeno de Raynaud, dismobilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia, una serie de manifestaciones que se denominan síndrome CREST (*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia*). Sin embargo, estas manifestaciones también se observan en pacientes con esclerosis generalizada cutánea difusa. La afección de órganos viscerales en la lcSSc tiende a mostrar una evolución insidiosa. Si bien el pronóstico a largo plazo en la lcSSc es mejor que en la dcSSc, en las etapas tardías de la primera se presenta hipertensión arterial pulmonar (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria. En algunos pacientes, el fenómeno de Raynaud y otras manifestaciones típicas de esclerosis generalizada se presentan sin que ocurra un engrosamiento cutáneo detectable. A este síndrome se le ha denominado *esclerosis generalizada sin esclerodermia*.

### EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis generalizada es una enfermedad esporádica adquirida **M** con una distribución mundial y que afecta a individuos de todas las **f**<sup>l</sup><sup>u</sup><sup>r</sup> razas. En Estados Unidos, la frecuencia es de nueve a 19 casos por millón por año. La única encuesta basada en la comunidad sobre la esclerosis generalizada reveló una prevalencia de 286 casos por millón de población. Se calcula que existen 100 000 casos de esclerosis generalizada en Estados Unidos, si bien esta cifra puede ser un poco más elevada si también se incluyen los pacientes que no cumplen con los criterios de clasificación estrictos. Estudios realizados en Inglaterra, Australia y Japón demostraron tasas de esclerodermia generalizada más bajas que en Estados Unidos. La edad, el sexo y las características étnicas son factores importantes que determinan la susceptibilidad a la enfermedad. Al igual que otras enfermedades del tejido conjuntivo, la esclerodermia generalizada muestra un predominio en mujeres, máximo en la edad reproductiva y que disminuye después de la menopausia. Si bien la

CUADRO 316-1 TRASTORNOS RELACIONADOS CON INDURACIÓN ESCLERODÉRMICA	
<b>Esclerosis generalizada</b>	
<b>Esclerosis generalizada cutánea limitada</b>	
<b>Esclerosis generalizada cutánea difusa</b>	
<b>Esclerodermia circunscrita</b>	
<b>Morfea gustativa, morfea difusa</b>	
<b>Esclerodermia lineal, esclerodermia en sable, atrofia hemifacial</b>	
<b>Síndromes superpuestos</b>	
<b>Enfermedad mixta del tejido conjuntivo</b>	
<b>Esclerosis generalizada/polimiositis</b>	
<b>Enfermedades indiferenciadas del tejido conjuntivo</b>	
<b>Escleredema y escleredema diabético</b>	
<b>Escleromixedema (mucinoso papilar)</b>	
<b>Síndrome fibrosante nefrógeno (dermatopatía fibrosante nefrógena)</b>	
<b>Enfermedad injerto contra hospedador crónica</b>	
<b>Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinofílica)</b>	
<b>Síndrome de eosinofilia y mialgia</b>	
<b>Trastornos esclerodérmicos provocados por sustancias químicas</b>	
<b>Enfermedad provocada por cloruro de vinilo</b>	
<b>Fibrosis cutánea provocada por pentazocina</b>	
<b>Síndrome paraneoplásico</b>	

esclerosis generalizada puede presentarse a cualquier edad, la edad más frecuente a la que se inicia es del orden de 30 a 50 años. Los afroestadounidenses tienen una mayor frecuencia que los individuos de raza blanca y el inicio de la enfermedad se presenta a una edad más joven. Por otra parte, los afroestadounidenses tienen más posibilidades de presentar la forma cutánea difusa de la esclerodermia generalizada con afección pulmonar intersticial y también con un pronóstico más desfavorable.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La esclerodermia generalizada muestra una herencia no mendeliana. La tasa de concordancia para la esclerosis

**SU** generalizada en gemelos es baja (4.7%), aunque la concordancia para la presencia de anticuerpos antinucleares es significativamente mayor. Una contribución genética a la susceptibilidad a la enfermedad se refleja en el hecho de que 1.6% de los pacientes con esclerosis generalizada tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. También aumenta el riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias, entre las que se incluyen lupus eritematoso diseminado (cap. 313) y artritis reumatoide (cap. 314). Entre los nativos americanos Choctau, la prevalencia de la esclerosis generalizada se ha comunicado en cifras elevadas del orden de 4 690 por millón. Las investigaciones genéticas en la esclerosis generalizada hasta el momento se han enfocado a los polimorfismos de genes putativos, en particular los que intervienen en la inmunidad y la inflamación, la función vascular y la homeostasis del tejido conjuntivo. Se han comunicado asociaciones de polimorfismo de un solo nucleótido [*single nucleotide polymorphism*, SNP] para la esclerosis generalizada en los genes que codifican la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE); la endotelina 1 y la sintasa de óxido nítrico; marcadores de linfocito 8 (CD19); quimiocinas (proteína quimiotaxina del monocito 1) y receptores a quimiocina; citocinas [interleucina 1α, IL-4 y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α)]; factores de crecimiento y sus receptores [factor de crecimiento del tejido conjuntivo (*connective tissue growth factor*, CTGF) y factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β)]; y proteínas de la matriz extracelular [fibronectina, fibrilina y proteína ácida secretada rica en cisteína (*secretedprotein acidic-rich in cysteine*, SPARC)].

#### FACTORES AMBIENTALES

Los pacientes con esclerosis generalizada tienen un aumento en los anticuerpos séricos contra el citomegalovirus humano (*human cytomegalovirus*, hCMV), y autoanticuerpos antitopoisomerasa-I (Scl-70) reconocen epítotos antigenicos presentes en las proteínas derivadas de hCMV, lo que sugiere un mimetismo molecular como una posible vinculación mecanicista entre la infección por hCMV y la esclerosis generalizada. También se han presentado datos de infección por parvovirus humano B19 en pacientes con esclerodermia generalizada; sin embargo, todavía no se ha demostrado la importancia etiológica de los virus. No se han fundamentado mediante investigaciones cuidadosas los informes del agrupamiento geográfico de casos de esclerodermia generalizada que sugieran exposiciones a factores ambientales. En el decenio de 1980 ocurrió en España una epidemia de un síndrome nuevo con carac-

terísticas sugestivas de esclerosis generalizada. El brote epidémico, denominado *síndrome por aceite tóxico* y que afectó a más 20 000 individuos, se relacionó con el consumo de aceites de semilla de nabo contaminados utilizados para cocinar. Un decenio más tarde, en Estados Unidos ocurrió un brote epidémico similar, denominado *síndrome de eosinofilia y mialgia (eosinophilia-myalgia syndrome, EMS)*. Los individuos afectados presentaron eosinofilia periférica notable y mialgia grave, que se acompañaron de la aparición de lesiones cutáneas crónicas escleroderoides. La epidemia se vinculó con el consumo de lotes importados de L-triptófano usado como complemento alimentario. La tasa de frecuencia de casos nuevos de EMS demostró una declinación formidable tras la retirada de los productos con L-triptófano en todo el país. Si bien estos dos síndromes toxicopépidicos al parecer nuevos se caracterizaron por lesiones cutáneas escleroderoides crónicas y afección variable de órganos viscerales, sus manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y de laboratorio claramente los distingue de la esclerosis generalizada. La frecuencia de esta última enfermedad es mayor en mineros expuestos a silicio. Otras sustancias a las que se está expuesto en el trabajo y que tentativamente guardan relación con la esclerodermia generalizada incluyen cloruro de polivinilo, resinas epóxicas e hidrocarburos aromáticos, entre los que se encuentran tolueno y tricloroetileno. Los medicamentos implicados en enfermedades similares a la esclerosis generalizada incluyen bleomicina, pentazocina y cocaína, y supresores del apetito vinculados a la hipertensión pulmonar. Los informes de casos y series que describen esclerosis generalizada en mujeres con implantes mamarios de silicona han planteado dudas respecto a la posible importancia etiológica de la silicona en la esclerosis generalizada. Sin embargo, investigaciones epidemiológicas a gran escala no han demostrado datos de un aumento en el riesgo de esclerodermia generalizada.

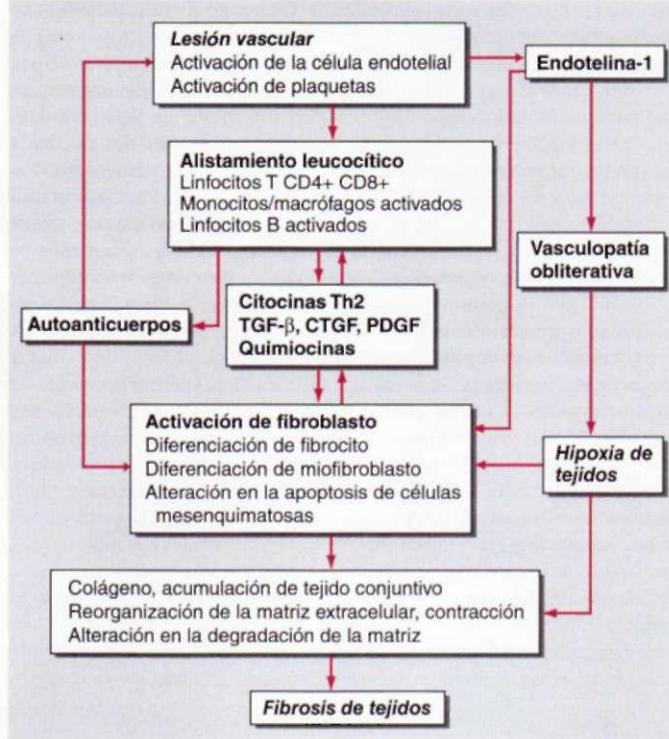
#### PATOGENIA

En un análisis completo de la patogenia de la esclerodermia generalizada hay que tomar en cuenta las tres manifestaciones fundamentales de la enfermedad; a saber: 1) vasculopatía, 2) inmunidad celular y humoral y 3) fibrosis visceral y vascular progresiva en múltiples órganos (fig. 316-1). La autoinmunidad y las alteraciones en la función de la célula endotelial y la reactividad vascular representan las manifestaciones más incipientes de la esclerosis generalizada. Se considera que la interacción compleja entre estos procesos inicia y luego amplifica y mantiene el proceso fibrótico.

**Modelos animales de la enfermedad.** No existe un solo modelo animal que reproduzca los tres procesos fundamentales inherentes a la patogenia de la esclerosis generalizada, pero algunos modelos recapitulan algunas características de la enfermedad. El ratón de piel tensa es un modelo de fibrosis natural que se caracteriza por un engrosamiento espontáneo de la piel. La mutación que origina el fenotipo, una duplicación en el gen de la fibrilina 1, produce un ensamble de matriz extracelular defectuoso y la activación anómala de TGF- $\beta$ . No se han descrito mutaciones en el gen de la fibrilina 1 en pacientes con esclerosis generalizada. La fibrosis crónica en la piel y los pulmones es desencadenada en los ratones por las inyecciones de bleomicina y por el trasplante de médula ósea del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) incompatible o de células esplénicas. Cada vez es más frecuente manipular los ratones mediante mutagénesis o modificaciones genéticas específicamente orientadas, como la inactivación de genes o la transgénesis para crear nuevos modelos de esclerosis generalizada y analizar la manera en que las moléculas individuales intervienen en los procesos subyacentes. Por ejemplo, la manipulación genética específica de Smad3, un transductor de señal de TGF- $\beta$  intracelular, o de la proteína-1 quimiotáctica de monocito (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) generó ratones que eran resistentes a la esclerodermia provocada por la bleomicina.

CUADRO 316-2 SUBGRUPOS DE ESCLEROSIS GENERALIZADA (SSC): SSC CUTÁNEA CIRCUNSCRITA FRENTE A SSC CUTÁNEA DIFUSA

Características	SSc cutánea circunscrita	SSc cutánea difusa
<b>Afección cutánea</b>	Limitada a los dedos de las manos, distal a los codos, la cara; evolución lenta	Difusa: dedos de las manos, extremidades, cara, evolución rápida en el tronco
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	Antecede a la afección cutánea, se acompaña de isquemia crítica	Inicio concomitante a la afección cutánea
<b>Fibrosis pulmonar</b>	Puede presentarse, moderada	Frecuentes, incipiente y grave
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>	Frecuente, tardía, puede ser aislada	Puede presentarse, asociada a fibrosis pulmonar
<b>Crisis renal esclerodérmica</b>	Muy rara	Ocurre en 15%; incipiente
<b>Calcinosis cutánea</b>	Frecuente, prominente	Puede presentarse, leve
<b>Autoanticuerpos característicos</b>	Anticentrómero	Antitopoisomerasa I (Scl-70)



**FIGURA 316-1.** La patogenia de la esclerosis generalizada. La lesión vascular inicial en individuos genéticamente susceptibles origina alteraciones vasculares funcionales y estructurales, inflamación y autoinmunidad. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias inician y mantienen la activación y la diferenciación del fibroblasto, dando por resultado fibrogénesis patológica y lesión hística irreversible.

**Vasculopatía.** La afección vascular en la esclerosis generalizada es considerable y tiene consecuencias clínicas importantes. El fenómeno de Raynaud, una manifestación inicial, se caracteriza por alteraciones en la respuesta del flujo sanguíneo a los estímulos fríos. La anomalía vascular inicialmente reversible conlleva alteraciones en los sistemas nerviosos autónomo y periférico, con alteraciones en la producción de neuropeptides, como el péptido relacionado con el gen para la calcitonina de nervios aferentes sensoriales, y un incremento en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  en las células de músculo liso vascular. Si bien el fenómeno de Raynaud aislado es relativamente benigno y no avanza, en los pacientes con esclerosis generalizada se acompaña de cambios morfológicos y funcionales reversibles. Los virus, los radicales superóxido y los factores citotóxicos vasculares, como las proteasas séricas, el complemento y los autoanticuerpos anticélula endotelial en la circulación sanguínea, contribuyen a la lesión de la célula endotelial en las primeras fases de la esclerosis generalizada. La lesión endotelial da por resultado la producción no regulada de sustancias vasodilatadoras derivadas del endotelio (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (endotelina 1), así como una mayor expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) y otras moléculas de adhesión a la superficie. Los microvasos muestran un aumento en la permeabilidad y en la diapédisis leucocítica transendotelial, activación de las cascadas de la coagulación y fibrinolítica y agregación plaquetaria. Las células de la mioíntima semejantes a las de músculo liso proliferan, la membrana basal se engrosa y se reduplica, y sobreviene fibrosis de las capas adventicias. El proceso vascular-patológico afecta capilares, arteriolas e incluso grandes vasos en muchos órganos, lo que ocasiona una disminución en el flujo sanguíneo y alteraciones en la oxigenación de los tejidos.

La oclusión luminal gradual a consecuencia de la hipertrofia de la íntima y de la media y de fibrosis de la adventicia, en combinación con el daño persistente y la apoptosis de la célula endotelial, establecen un ciclo vicioso que culmina en la falta notable de vasos sanguíneos en la angiografía de las manos y los riñones de pacientes con enfermedades en etapa terminal. El endotelio lesionado favorece la agregación de plaquetas con la liberación de granulos alfa plaquetarios que incluyen tromboxano, un vasoconstrictor potente y un factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF). La afección vascular se agrava más por la fibrinólisis defectuosa. El estrés oxidativo consecutivo a la isquemia y el restablecimiento del riesgo sanguíneo se acompañan de la generación de radicales libres que lesionan más el endotelio a través de la peroxidación de lípidos de la membrana. Paradójicamente, el proceso de revascularización que en condiciones normales restablece el flujo san-

guíneo al tejido isquémico es defectuoso en la esclerosis generalizada. La insuficiencia de la vasculogénesis se presenta en un contexto de elevación en las concentraciones séricas del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y otros factores angiogénicos. El número de células progenitoras endoteliales CD34+ CD133+ derivadas de la médula ósea se reduce sobremanera en la circulación, y se altera su diferenciación *in vitro* en células endoteliales maduras. Por consiguiente, la vasculopatía obliterativa difusa y la imposibilidad de reparar vasos lesionados son datos distintivos de la esclerodermia generalizada.

**Autoinmunidad celular y humoral.** En las primeras etapas de la esclerosis generalizada, los linfocitos T activados y los monocitos/macrófagos se acumulan en la piel lesionada, en los pulmones y en otros órganos afectados. Los linfocitos T infiltrativos expresan CD45 y marcadores de activación HLA-DR y despliegan señales de receptor restringidas que indican expansión oligoclonal en respuesta a antígenos (desconocidos). Los linfocitos T CD4+ en la circulación sanguínea muestran concentraciones elevadas de receptores a quimiocina y moléculas de adhesión de integrina α, que contribuyen a su mayor capacidad para unirse al endotelio y a los fibroblastos. Las células endoteliales expresan ICAM-1 y otras moléculas de adhesión que facilitan la diapédisis leucocítica. Los macrófagos activados y los linfocitos T muestran una respuesta inmunitaria polarizada a linfocitos T colaboradores (*helper T, T<sub>h</sub>2*) y secretan IL-4 e IL-13. Las citocinas de T<sub>h</sub>2 desencadenan la producción de TGF-fj y favorecen la síntesis de colágeno y otras respuestas profibróticas, en tanto que el interferón gamma (IFN-γ) de la citocina de T<sub>h</sub>1 inhibe la síntesis de colágeno y bloquea la activación de fibroblasto mediado por citocina. Dado que TGF-fj estimula su propia síntesis, así como la de CTGF (también denominado CCN2) y otras citocinas, TGF-fj establece un circuito estimulador autocírculo/paracrino que mantiene la activación de fibroblastos y otras células efectoras (caps. 308 y 312).

Los autoanticuerpos en la circulación sanguínea se presentan prácticamente en todos los pacientes con esclerosis generalizada. Estos autoanticuerpos mutuamente exclusivos son muy específicos para la esclerodermia generalizada y muestran una importante relación con fenotipos de enfermedades individuales y haplotipos de HLA genéticamente determinados. Las concentraciones de autoanticuerpos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y los títulos fluctúan con la actividad de la enfermedad. Algunos autoanticuerpos específicos de la esclerosis generalizada son antinucleares y están dirigidos contra proteínas que intervienen en la mitosis, como la topoisomerasa I, centrómero y las polimerasas de RNA; otros están dirigidos contra antígenos de la superficie celular o proteínas secretadas. Si bien los autoanticuerpos tienen una utilidad clínica documentada como marcadores diagnósticos o del pronóstico, aún no se ha dilucidado su importancia patogénica en las manifestaciones clínicas de la esclerosis generalizada. Los autoanticuerpos de topoisomerasa I pueden fijarse directamente a los fibroblastos, y los autoanticuerpos a los fibroblastos, células endoteliales, receptores de superficie celular PDGF, fibrilina 1, y se han descrito enzimas metaloproteinasas de la matriz en pacientes con esclerodermia generalizada. Algunos de estos autoanticuerpos desempeñan una función directa en la lesión hística.

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la generación de autoanticuerpos en la esclerodermia generalizada. De acuerdo con una teoría, en los pacientes con esta enfermedad, algunas proteínas experimentan modificaciones como desdoblamiento proteolítico, expresión acentuada o alteraciones en la ubicación subcelular, lo que da por resultado su reconocimiento por el sistema inmunitario. Por ejemplo, la proteasa granzima B es liberada por los linfocitos T citotóxicos, desdobra péptidos y genera nuevos epitopos potenciales que pueden destruir la tolerancia inmunitaria. Estudios recientes implican a los linfocitos B tanto en las respuestas autoinmunitarias como en las fibróticas de los pacientes con esclerosis generalizada. Además de su importancia reconocida en la producción de anticuerpos, los linfocitos B también presentan antígeno, producen IL-6 y TGF-fj y modulan la función del linfocito T y de la célula dendrítica. En los pacientes con esclerosis generalizada, los linfocitos B muestran una expresión elevada del receptor a membrana CD19, que expande el compartimiento de linfocito B no sensibilizado, y se reducen los números de linfocitos B con memoria y de células plasmáticas iniciales. La determinación de las características de la expresión génica de la piel lesionada ha identificado señales de expresión de mRNA características de los linfocitos B activados.

**Fibrosis.** La fibrosis que afecta múltiples órganos distingue a la esclerodermia generalizada de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Es característico que sobrevenga fibrosis y se considera que es una consecuencia de la autoinmunidad y la lesión vascular. El proceso, caracterizado por el reemplazo gradual de la estructura normal del tejido con tejido conjuntivo denso, contribuye

a la morbilidad y la mortalidad considerables que se observan en la esclerosis generalizada. Los fibroblastos son células mesenquimatosas que intervienen en el mantenimiento de la integridad funcional y estructural del tejido conjuntivo. Cuando son activados por TGF- $\beta$  y factores relacionados, los fibroblastos proliferan, emigran, elaboran colágeno y matriz extracelular, secretan factores de crecimiento y citocinas y expresan receptores de superficies para ellos, y se transdiferencian en miofibroblastos. En conjunto, estas respuestas permiten a los fibroblastos reparar la lesión hística en condiciones normales. Si bien el programa de reparación fibroblástica es rápido y cede espontáneamente en condiciones fisiológicas, la activación de los fibroblastos en la fibrosis anormal es persistente y acentuada, lo que da lugar a que se intensifique la remodelación de la matriz y la formación de cicatriz.

Además de los fibroblastos de tejido conjuntivo residentes, las células progenitoras mesenquimatosas que se originan en la médula ósea y que se encuentran en la circulación también contribuyen a la fibrosis. Aún se desconocen los factores que regulan la producción de las células progenitoras mesenquimatosas en la médula ósea y su tránsito desde la circulación hasta el tejido lesionado, y que favorecen su diferenciación *in situ* en fibroblastos adhesivos y contráctiles que producen matriz. Los fibroblastos experimentan la transdiferenciación en miofibroblastos semejantes al músculo liso. Si bien los miofibroblastos pueden detectarse transitoriamente durante la cicatrización normal de las heridas, persisten en el tejido cuando la fibrogénesis es anormal, lo cual posiblemente se debe a una resistencia anormal a la apoptosis. Los miofibroblastos contribuyen a la formación de cicatriz gracias a su capacidad para producir colágeno y TGF- $\beta$  y para contraer la matriz extracelular circundante, convirtiéndola en una cicatriz densa.

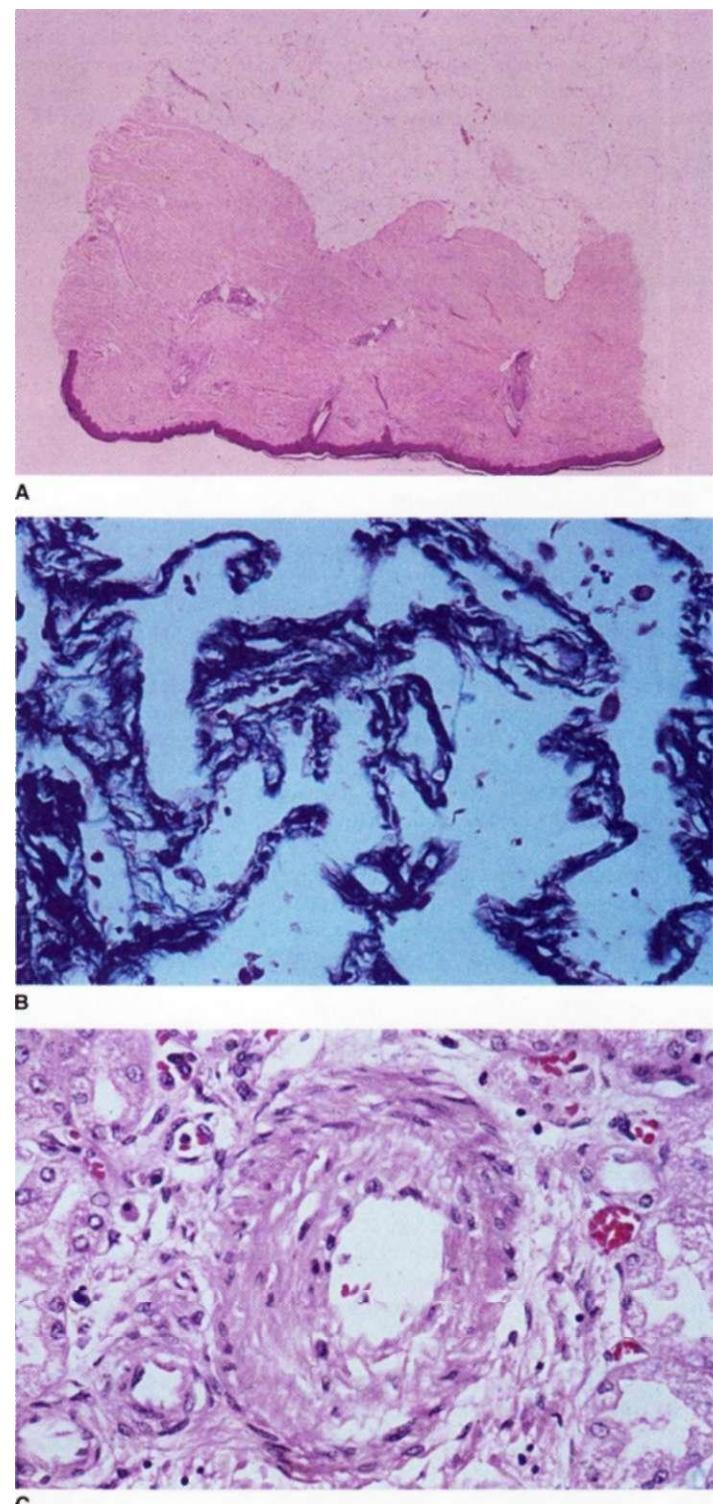
Los fibroblastos explantados de tejidos lesionados por la esclerosis generalizada despliegan un fenotipo anormal en cultivo indicativo de activación autónoma. En comparación con los fibroblastos normales, los fibroblastos de los pacientes con esclerosis generalizada se caracterizan por un aumento variable en las tasas de transcripción génica de colágeno. Asimismo, expresan fibras tensoras de actina de músculo liso; mayor síntesis y secreción de moléculas de la matriz extracelular, citocinas y factores de crecimiento; expresión de receptores a la quimiocina y moléculas de adherencia de superficie celular; resistencia a la apoptosis y señalización autocrina constitutiva de TGF- $\beta$ . El "fenotipo de esclerodermia" anormal persiste durante el paso sucesivo de estas células *in vitro*. Se desconocen los mecanismos subyacentes al fenotipo activado de manera autónoma; es posible que intervenga la activación persistente del fibroblasto a través de circuitos estimuladores autocrinos en los que interviene TGF- $\beta$ , selección de subgrupos de fibroblasto activados estimulados por la hipoxia o factores inmunitarios, anomalías intrínsecas en los fibroblastos de la esclerosis generalizada y alteraciones en la interacción de la célula y la matriz. Estudios recientes indican que el bloqueo intracelular de la señalización de TGF- $\beta$  puede "normalizar" parcialmente el fenotipo activado en los fibroblastos de las lesiones de esclerodermia generalizada, lo que sugiere que la señalización autocrina de TGF- $\beta$  contribuye al fenotipo fibrógeno persistente de los fibroblastos en la esclerodermia generalizada. Los resultados de los análisis del transcriptoma global de los fibroblastos de la esclerosis generalizada muestran la expresión diferencial de muchos genes de la matriz extracelular, entre los que se incluyen colágenos, fibronectina y fibrilina. La mayor parte de los genes de expresión anormal podrían vincularse de una manera mecanística con las respuestas de TGF- $\beta$ , pero en la esclerodermia generalizada también operan otras vías de señalización fibrógena.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El dato patológico distintivo de la esclerodermia generalizada es la combinación de la vasculopatía obliterativa difusa de pequeñas arterias y arteriolas y fibrosis en la piel y los órganos internos. En tanto que en la esclerodermia generalizada establecida estas lesiones se presentan sin que ocurra inflamación, durante las etapas relativamente iniciales de la enfermedad pueden detectarse infiltrados celulares perivasculares en múltiples órganos antes de la aparición de fibrosis. En la piel, los infiltrados están ubicados en la dermis reticular y constan principalmente de linfocitos T CD4+. Además, pueden detectarse linfocitos T CD8+, monocitos/macrófagos, células plasmáticas, mastocitos y en ocasiones linfocitos B. En los pulmones, la mayor parte de los linfocitos T infiltrantes son CD8+. Se observan datos de desgranulación del eosinófilo aunados a la falta de eosinófilos ilesos. La lesión vascular se caracteriza por proliferación de la íntima en las arterias de pequeño y mediano calibres, lo que produce una estenosis de la luz vascular. La vasculopatía obliterativa es el dato tardío más notable en corazón, pulmones, riñones y sistema intestinal. Se encuentra fibrosis de tejidos en piel, pulmones, sistema gastrointestinal, corazón, vaina tendinosa, tejido perifascicular que rodea al músculo esquelético y algunos órganos endocrinos. En estos tejidos, la acumulación de tejido conjuntivo que consta de colágeno, fibronectina, proteoglucanos y otras macromoléculas

estructurales desencadena el reemplazo gradual de la estructura normal de los tejidos, lo que origina una alteración funcional de los órganos afectados.

**Piel.** En la piel, la fibrosis produce expansión dérmica masiva y obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros apéndices (fig. 316-2A). La acumulación de fibras de colágeno es notable en la dermis reticular y el proceso fibrotíco invade la capa adiposa subyacente con atrapamiento de los adipocitos. La epidermis es atrófica y se observa aplanamiento de la red de proyecciones epidérmicas.



**FIGURA 316-2. Datos anatomopatológicos en la esclerosis generalizada.** A. Esclerosis dérmica. La piel está engrosada debido a la notable expansión de la dermis. Haces gruesos de colágeno densamente conglomerados reemplazan a los apéndices cutáneos. B. Neumopatía intersticial incipiente. Fibrosis difusa de los tabiques alveolares y un infiltrado crónico de células inflamatorias. Tinción tricrómica. C. Vasculopatía obliterativa arterial pulmonar. Hipertrofia notável de la íntima y estenosis de la luz de una arteria pulmonar pequeña, con fibrosis intersticial mínima, en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscripta.

**Pulmones.** La infiltración en placas de las paredes alveolares con linfocitos CD8+, macrófagos y eosinófilos se presenta en las primeras fases de la enfermedad. Conforme avanza el cuadro anatomopatológico, predominan la fibrosis intersticial y la lesión vascular, y a menudo coexisten en las mismas lesiones en pacientes con esclerosis generalizada cutánea difusa (dcSSc). La fibrosis pulmonar se caracteriza por expansión del intersticio alveolar, con acumulación de colágeno y otras proteínas del tejido conjuntivo. El patrón histológico más frecuente es la neumonitis intersticial no específica (fig. 316-2B). El engrosamiento gradual de los tabiques alveolares produce obliteración de los espacios aéreos y formación de panal de abeja, así como pérdida de vasos sanguíneos pulmonares. Este proceso altera el intercambio de gases y contribuye al agravamiento de la hipertensión pulmonar. El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares, que se observa mejor mediante la tinción para elastina, subyace a la hipertensión pulmonar (fig. 316-2C) y, en la necropsia, a menudo se relaciona con múltiples émbolos pulmonares y datos de fibrosis miocárdica.

**Sistema gastrointestinal.** Se encuentran cambios patológicos en cualquier segmento desde la boca hasta el recto. A menudo resulta afectada la parte baja del esófago, observándose una fibrosis intensa de la lámina propia y la submucosa, al igual que atrofia de las capas musculares; por lo general no es afectado el músculo estriado del tercio superior del esófago. A menudo se presentan lesiones vasculares características. El reemplazo de la estructura normal del sistema intestinal origina una actividad peristáltica desordenada lo cual se acompaña de reflujo gastroesofágico, trastornos en la motilidad y obstrucción del intestino delgado. El reflujo crónico conlleva inflamación del esófago, ulceraciones y formación de estenosis en este órgano y da por resultado metaplasia de Barrett premaligna.

**Ríñones.** En los riñones predominan las lesiones en las arterias interlobulillares, pero es rara la glomerulonefritis. La isquemia renal crónica se relaciona con retracción de los glomérulos. Los pacientes con crisis renal esclerodérmica muestran cambios formidables en las arterias renales pequeñas con reduplicación de la lámina elástica, notable proliferación de la íntima y estenosis de la luz, que suelen acompañarse de trombosis y hemólisis microangiopática.

**Corazón.** El corazón a menudo es afectado, de manera especial miocardio y pericardio. Las lesiones arteriales características consistentes en proliferación de la íntima y estenosis de la luz vascular se acompañan de necrosis de una banda de contracción, lo que refleja lesión por isquemia y restablecimiento del riego sanguíneo, lo mismo que fibrosis miocárdica en placas que también afecta al sistema de conducción.

**Otros Órganos.** La sinovitis se encuentra en las primeras etapas de la esclerodermia generalizada; sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la membrana sinovial se vuelve fibrotica. La fibrosis de las vainas tendinosas y la fascia produce roces palpables y a veces audibles de tendones. La miositis inflamatoria y, en las etapas avanzadas, la atrofia muscular y la fibrosis son datos comunes. Puede observarse fibrosis de la glándula tiroides y de las glándulas salivales menores.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Generalidades.** La esclerosis generalizada afecta prácticamente a todos los órganos (cuadro 316-3). La expresión clínica de la enfermedad varía mucho de un paciente a otro. Los pacientes pueden clasificarse en uno de dos subgrupos importantes que se definen por el grado de afección clínica de la piel (cuadro 316-2). En la dcSSc, la afección de órganos internos es rara y a menudo gradual. En cambio, la esclerosis generalizada cutánea limitada (lcSSc) se manifiesta por un fenómeno de Raynaud crónico, conlleva una piel indolente, una afección limitada de órganos internos y un mejor pronóstico. Aunque es

## AUTOANTICUERPOS EN ESCLEROSIS GENERALIZADA (SSC)

Antígeno diana	Subgrupo SSc	Características clínicas relacionadas
Topoisomerasa 1	dcSSc	Neumopatía intersticial, afección cardiaca, crisis renal esclerodérmica
Proteínas centroméricas U3-RNP	lcSSc	Isquemia digital, calcinosis, hipertensión arterial pulmonar aislada
Th/TO	lcSSc	Hipertensión arterial pulmonar, neumopatía intersticial, crisis renal esclerodérmica, miositis
PM/Scl	lcSSc	Calcinosis, miositis
UI-RNP	MCTD	Hipertensión arterial pulmonar
Polimerasa de RNAII	dcSSc	Afección difusa de la piel, crisis renal esclerodérmica

**Nota:** dcSSc, esclerosis generalizada cutánea difusa; lcSSc, esclerosis generalizada cutánea limitada.

de utilidad la clasificación de la esclerosis generalizada en subgrupos cutáneos difusos y limitados, la expresión de la enfermedad es mucho más compleja, y dentro de cada grupo se reconocen varios genotipos distintivos. Por ejemplo, 10 a 15% de los pacientes con lcSSc presentan hipertensión grave de la arteria pulmonar sin neumopatía intersticial (*interstitial lung disease*, ILD) importante. Otros pacientes tienen manifestaciones generales de esclerodermia generalizada sin afección cutánea apreciable (SSc sin esclerodermia). Los fenotipos clínicos singulares de la esclerodermia generalizada se asocian a autoanticuerpos específicos (cuadro 316-4). Los pacientes con "imbricación" tienen manifestaciones típicas de la esclerodermia generalizada aunadas a datos clínicos y de laboratorio de otra enfermedad autoinmunitaria, como polimiositis, tiroditis autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, poliartritis, hepatopatía autoinmunitaria o lupus eritematoso diseminado.

El término *esclerodermia* alude a una esclerodermia localizada y se utiliza para describir un grupo de trastornos cutáneos fibrosantes circunscritos que afectan principalmente a niños (cuadro 316-1). En contraste con la esclerodermia generalizada, la circunscrita raras veces se acompaña de afección de órganos internos. La morfea se presenta como placas circulares solitarias múltiples de piel engrosada y, con menos frecuencia, induración difusa (morfea generalizada), que respetan los dedos de las manos. La esclerodermia lineal (estrías de piel engrosadas, típicamente en una o en ambas extremidades inferiores) afecta los tejidos subcutáneos con fibrosis y atrofia de estructuras de apoyo, músculo y hueso. En los niños se retraza el crecimiento de los huesos largos afectados. Cuando las lesiones esclerodérmicas lineales cruzan articulaciones se presentan contracturas importantes.

**Cuadro clínico inicial.** El cuadro clínico inicial es muy diferente en las formas cutáneas difusas y limitadas de la enfermedad. En la dcSSc, el intervalo entre el fenómeno de Raynaud y la aparición de otras manifestaciones por lo general es breve (de semanas a meses). El edema de los tejidos blandos y el prurito intenso son signos de la fase "edematosas" inflamatoria inicial de la dcSSc. Suele resultar afectada primeramente la piel de los dedos de las manos, las manos, la parte distal de las extremidades y la cara. Los pacientes notan una hiperpigmentación difusa. Puede presentarse el síndrome del túnel del carpo. Las artralgias son comunes y se asocian a debilidad muscular y disminución de la movilidad articular. Durante las semanas a meses subsiguientes, la fase edematosas inflamatoria se desarrolla hacia la fase "fibrotica". La fibrosis comienza en la dermis y se acompaña de la pérdida de pelo, disminución en la producción de los aceites cutáneos y una disminución en la capacidad de sudación. El tejido subcutáneo resulta afectado, y se observa atrofia adiposa y fibrosis de la fascia subyacente, músculo y otras estructuras de tejidos blandos. Sobrevenen contracturas de los dedos de las manos por flexión progresiva. También son afectados muñecas, codos, hombros, cinturón de la cadera, rodillas y tobillos, debido a la fibrosis de las estructuras articulares de soporte. Si bien la afección cutánea que avanza es la manifestación más visible de las primeras etapas de la dcSSc activa, ocurre una afección gradual de órganos internos durante esta etapa. Los cuatro años iniciales de la enfermedad constituyen el periodo de evolución rápida de la afección multiorgánica; si no se presenta insuficiencia de órganos durante este periodo, entonces el proceso multiorgánico se estabiliza sin mayor avance.

La evolución de la enfermedad en la lcSSc es más indolente y relativamente benigna. El periodo entre el inicio del fenómeno de Raynaud y las manifestaciones adicionales, como reflujo gastroesofágico, telangiectasia o calcinosis suele ser de varios años. El fenómeno de Raynaud tiende a ser más grave en la lcSSc y a menudo se acompaña de isquemia crítica de los dedos, ulceraciones y autoamputaciones espontáneas. Si bien es rara la afección renal importante o

## AFECCIÓN DE ÓRGANOS INTERNOS: FORMAS CUTÁNEA CIRCUNSCRITA Y CUTÁNEA DIFUSA DE LA ESCLEROSIS GENERALIZADA

Características	SSc cutánea circunscrita (%)	SSc cutánea difusa (%)
Afección cutánea	90°	100
Fenómeno de Raynaud	99	98
Afección esofágica	99	89
Fibrosis pulmonar	25	15
Hipertensión arterial pulmonar	11	23
Miopatía	9	12
Afección cardíaca	2	15
Crisis renal esclerodérmica		

\* 10% de los pacientes con lcSSc tienen SSc sin esclerodermia.

la fibrosis pulmonar, la hipertensión aislada de la arteria pulmonar sobreviene en 10 a 15% de los pacientes con lcSSc. La imbricación de la esclerosis generalizada con otros síndromes autoinmunitarios, que incluyen el complejo seco, poliartritis, vasculitis cutánea y cirrosis biliar, se presenta principalmente en el subgrupo de pacientes con esclerosis generalizada cutánea limitada.

#### AFECCIÓN DE ÓRGANOS

**Fenómeno de Raynaud.** El fenómeno de Raynaud, definido como vasoconstricción episódica en los dedos de las manos y los pies, se presenta prácticamente en todo paciente con esclerosis generalizada. En algunos, los episodios también afectan el vértice de la nariz y los lóbulos de las orejas. Los ataques son desencadenados por la exposición al frío, una disminución en la temperatura, estrés emocional y la vibración. En climas más fríos, los pacientes suelen experimentar un aumento en la frecuencia y la gravedad de los episodios durante los meses de invierno. Los ataques típicos comienzan con palidez, seguida de cianosis de duración variable. Tardíamente o temprano sobreviene eritema espontáneo o con el recalentamiento de los dedos. El avance de las tres fases de color refleja los mecanismos patógenos subyacentes de la vasoconstricción, isquemia y restablecimiento del riesgo sanguíneo. Algunos pacientes con fenómeno de Raynaud experimentan sólo palidez o cianosis.

Hasta 3 a 5% de la población general presenta el fenómeno de Raynaud, y éste es más frecuente en las mujeres. Cuando no se presentan signos o síntomas concomitantes de algún trastorno subyacente, el fenómeno de Raynaud se clasifica como primario y representa una respuesta fisiológica acentuada al frío. El fenómeno de Raynaud secundario se da como una complicación de la esclerodermia generalizada y de otras enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos hematológicos y endocrinos, trastornos ocupacionales, así como junto con el empleo de bloqueadores adrenérgicos beta (p. ej., atenolol), antineoplásicos (p. ej., como cisplatino y bleomicina), y otros diversos medicamentos. El distinguir el fenómeno de Raynaud primario del secundario plantea dificultades diagnósticas. La falta de una causa subyacente del fenómeno de Raynaud a juzgar por los antecedentes y la exploración física; un antecedente familiar positivo de fenómeno de Raynaud, la falta de necrosis de los tejidos de los dedos, ulceración o gangrena; y una prueba negativa para los anticuerpos antinucleares apoyan el diagnóstico de fenómeno de Raynaud primario. El secundario tiende a presentarse a una mayor edad (>30 años), clínicamente es más grave (los episodios son más frecuentes, prolongados y dolorosos) y a menudo se asocian a lesiones isquémicas e infarto en los dedos de las manos (fig. 316-3). Los capilares cutáneos en el lecho ungual pueden visualizarse bajo una gota de aceite de inmersión grado B utilizando un microscopio estereoscópico de baja resolución. El examen microscópico del pliegue ungual es de utilidad en el fenómeno de Raynaud; los pacientes con este fenómeno tienen capilares normales con un aspecto de asas vasculares paralelas espaciadas a intervalos regulares, en tanto que en la esclerosis generalizada y en otras enfermedades del tejido conjuntivo, los capilares del lecho ungual están distorsionados con asas ensanchadas e irregulares, luz dilatada y zonas de "deserción" vascular. En los pacientes con esclerodermia generalizada, la reactividad vascular anormal semejante al fenómeno de Raynaud puede afectar a múltiples lechos vasculares, y se ha documentado vasospasmo episódico provocado por el frío en las circulaciones pulmonar, renal, gastrointestinal y coronaria.



FIGURA 316-3. Necrosis de los dedos. Necrosis bien delimitada de las yemas de los dedos en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscripta.



FIGURA 316-4. Esclerodactilia. Adviértase la induración cutánea y las contracturas por flexión constante en las articulaciones interfalángicas proximales en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscripta.

**Manifestaciones cutáneas.** El engrasamiento de la piel clínicamente evidente es el dato distintivo de la esclerosis generalizada que la distingue de otras enfermedades del tejido conjuntivo. La distribución del engrasamiento de la piel por lo general es simétrica y bilateral. En las primeras etapas de la dcSSc, el edema gradualmente es reemplazado por el engrasamiento de la piel, que de manera característica avanza desde la parte distal hasta la proximal de las extremidades en forma centrípeta ascendente. En las zonas afectadas, la piel está firme, correosa y engrosada. Las extremidades y el tronco tienen una pigmentación oscura. En algunos pacientes, el bronceado difuso sin exposición a la luz solar es una manifestación muy incipiente de la afección cutánea. En los pacientes de tez oscura puede presentarse una hipopigmentación vitíligoidea. Dado que la pérdida de pigmento respeta las zonas perifolículares, se podrá observar un aspecto de "sal y pimienta" de la piel; esta distribución es más común en el cuero cabelludo, la parte superior del dorso y el tórax. La esclerosis dérmica debida a la acumulación de colágeno produce obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas, lo cual ocasiona pérdida de pelo, disminución de la sudación y sequedad de la piel. Los pliegues transversos en el dorso de los dedos desaparecen (fig. 316-4). En los dedos se presentan contracturas por flexión constante, que ocasionan una disminución en la movilidad de la mano y atrofia muscular. El engrasamiento de la piel en combinación con fibrosis de los tendones subyacentes contribuye a las contracturas de muñecas, codos y rodillas. Las arrugas gruesas del cuello debido a la adherencia firme de la piel al músculo subcutáneo subyacente interfieren en la extensión del cuello. La cara asume un aspecto de "cabeza de ratón" característico con piel tensa y brillante, pérdida de las arrugas y en ocasiones un rostro inexpresivo debido a la disminución en la movilidad de los párpados, las mejillas y la boca. El adelgazamiento de los labios con la acentuación de los dientes incisivos centrales y arrugas finas (surco radial) alrededor de la boca completan el cuadro clínico. La abertura de la boca se reduce considerablemente; la microstomía interfiere en la ingestión de alimentos y en la higiene oral. La nariz asume un aspecto pinchado, en forma de pico de ave.

En la esclerodermia generalizada establecida de larga duración, la piel afectada está firmemente unida a la grasa subcutánea (adherida) y experimenta engrasamiento y atrofia. Es frecuente la telangiectasia macular de 2 a 20 mm de diámetro, sobre todo en la lcSSc. Estas lesiones cutáneas, que semejan a las de la telangiectasia observada en la hemorragia hereditaria, son prominentes en cara, manos, labios y cavidad oral. La degradación de la piel atrófica origina úlceras de cicatrización lenta que son más comunes en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales. Otros sitios de ulceraciones cutáneas incluyen los cojinetes volares de los dedos de las manos y las prominencias óseas como los codos y los maléolos. Las úlceras crónicas son indoloras y experimentan infección secundaria, lo cual produce osteomielitis. La cicatrización de las ulceraciones isquémicas de las yemas de los dedos deja "hendiduras" características en los dedos. La pérdida de tejido blando en las yemas digitales debida a isquemia es frecuente y se acompaña de una resorción notable de las falanges terminales (acroosteólisis) (fig. 316-5).

Los depósitos de calcio se presentan en la piel y en los tejidos blandos, sobre todo en pacientes con lcSSc que son positivos para los anticuerpos anticitrómero. Los depósitos, que varían de tamaño, desde pequeñas lesiones punteadas hasta grandes masas conglomeradas, constan de cristales de hidroxiapatita de calcio y fácilmente se visualizan en las radiografías simples. Las lesiones frecuentes incluyen los cojinetes de los dedos, palmas, superficies extensoras de los antebrazos y el olécranon y las bolsas prerrotulianas (fig. 316-6). Las calcificaciones parraquíticas originan complicaciones neurológicas. Los depósitos calcificados generalmente se observan como masas subcutáneas firmes, no dolorosas, persistentes y en ocasiones se ulceran a través de la piel superpuesta, produciendo secreción de un material blanco cretáceo, dolor e inflamación local.



**FIGURA 316-5. Acroosteólisis.** Adviértase la disolución de las falanges terminales en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita crónica.

**Manifestaciones pulmonares.** La afección pulmonar se documenta en la mayoría de los pacientes con esclerodermia generalizada y en la actualidad es la principal causa de decesos. Los dos principales tipos de afección pulmonar importantes son la neumopatía intersticial (ILD) y la hipertensión arterial pulmonar (PAH); muchos pacientes presentan cierto grado de ambas complicaciones. Es menos frecuente que las manifestaciones pulmonares incluyan neumonitis por broncoaspiración que complica al reflujo gastroesofágico, hemorragia pulmonar debida a telangiectasia endobronquial, bronquiolitis obliterativa, reacciones pleurales, defecto ventilatorio restrictivo debido a fibrosis de la pared torácica y neumotorax espontáneo. La frecuencia de cáncer pulmonar, sobre todo carcinoma broncoalveolar, aumenta en pacientes con esclerosis generalizada.

La afección pulmonar se mantiene asintomática hasta que se encuentra en una etapa avanzada. Los síntomas de presentación más frecuente de la afección pulmonar: disnea de esfuerzo, fatiga y reducción en la tolerancia al ejercicio, a menudo son sutiles y lentamente progresivos. Es posible que se presente una tos seca y crónica. La exploración física revela crepitaciones de tipo "velero" en los vasos pulmonares. Las pruebas de funcionamiento pulmonar (*pulmonary function testing*, PFT) son un método sensible para detectar la afección pulmonar inicial en pacientes asintomáticos. Las anormalidades más comunes son reducciones en la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) o en la capacidad de difusión en una sola respiración (capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón [*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*, DLCO]). Una reducción en la DLCO significativamente desproporcionada a la reducción de la capacidad vital forzada, sugiere una vasculopatía pulmonar, pero también se debe a anemia. Con el ejercicio los pacientes muestran una disminución en la presión parcial de oxígeno (Por-

**NEUMOPATÍA INTERSTICIAL (ILD).** Se encuentran ciertos datos de neumopatía intersticial en la necropsia de hasta 90% de los casos de esclerosis generalizada y en la tomografía computadorizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography*, HRCT) de corte delgado en 85%. La neumopatía intersticial y la fibrosis pulmonar producen neumopatía restrictiva con alteraciones en el intercambio de gas, que se caracterizan en las pruebas de funcionamiento pulmonar por disminución de la capacidad vital forzada y de la DLCO pero

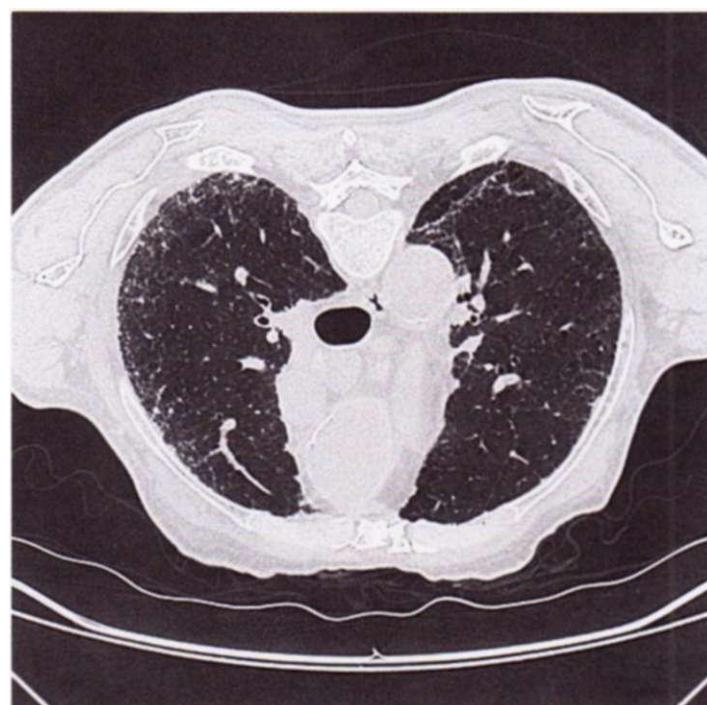


**FIGURA 316-6. Calcinosis cutánea.** Adviértase la rotura transcutánea de depósitos calcificados en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita.

sin afección de las tasas de flujo. La neumopatía intersticial clínicamente importante sobreviene en 16 a 43% de los pacientes con esclerodermia generalizada, y la frecuencia depende del método de detección que se utilice y de las características de la población de los pacientes. Los factores de riesgo incluyen sexo masculino, raza negra, afección difusa de la piel, reflujo gastrointestinal grave y la presencia de autoanticuerpos de topoisomerasa I, así como una capacidad vital forzada o una DLCO bajas al inicio del cuadro clínico. En los pacientes que presentan neumopatía intersticial importante, el avance más rápido en la neumopatía ocurre en las etapas incipientes de la evolución de la enfermedad (en los primeros tres años), cuando la capacidad vital forzada declina un promedio de 32% por año.

Las radiografías torácicas son útiles para descartar infecciones y otras causas de afección pulmonar, pero son relativamente insensibles para detectar neumopatía intersticial incipiente. La HRCT del tórax es más sensible y muestra opacidades lineales reticulares de predominio en los nodulos inferiores, incluso en los pacientes asintomáticos (fig. 316-7). Los datos adicionales incluyen linfadenopatía mediastínica, nodulos y defectos en panal de abeja. La opacificación en vidrio esmerilado, que se observa en 50% de los pacientes, no es específica para identificar alveolitis o predecir una neumopatía de evolución rápida. El lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) es útil para identificar la inflamación en la parte baja del sistema respiratorio y descartar infecciones. En algunos estudios, una proporción elevada de neutrófilos (>2%) o de eosinófilos (>3%), o de ambas células a la vez, en el líquido obtenido mediante lavado bronquial, se relacionó con una neumopatía más difusa, una declinación más rápida en la capacidad vital forzada y una disminución en la sobrevida. La biopsia pulmonar está indicada únicamente en pacientes con datos atípicos en las radiografías torácicas y se utilizará con control toracoscópico. Las características histológicas en la biopsia pulmonar son útiles para predecir el riesgo de la evolución de la neumopatía intersticial. La configuración más común en la esclerodermia generalizada, la neumonitis intersticial no específica, conlleva un mejor pronóstico que la neumonitis intersticial habitual. Estudios recientes sugieren que la determinación de los marcadores séricos como KL-6, una glucoproteína que se encuentra en los neutrófilos tipo II y los macrófagos alveolares, son de utilidad para la detección y la vigilancia serial de la neumopatía intersticial en pacientes con esclerodermia generalizada.

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (PAH).** La hipertensión arterial pulmonar, que se define como una media de presión arterial pulmonar de >25 mmHg en reposo, según se determina mediante cateterismo del hemicardio derecho, cada vez se reconoce más como una complicación importante de la esclerosis generalizada. Aproximadamente 12 a 25% de los pacientes con esclerosis ge-



**FIGURA 316-7. Tomografía computadorizada de alta resolución pulmonar.** Obsérvense las opacificaciones reticulonodulares bilaterales y periféricas en los lóbulos inferiores de los pulmones en un paciente con esclerosis generalizada cutánea difusa.

neralizada tienen datos de hipertensión arterial pulmonar. En ellos tal hipertensión se presenta simultáneamente con la neumopatía intersticial o con una anormalidad pulmonar independiente. La evolución natural de la hipertensión arterial pulmonar relacionada con la esclerosis generalizada es variable, pero muchos pacientes tienen una evolución de agravamiento inexorable con la aparición de insuficiencia cardiaca derecha y una mortalidad significativa. Los factores de riesgo para la aparición de hipertensión pulmonar arterial incluyen afección cutánea limitada con anticuerpos anticentrómero, edad tardía al inicio de la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave y la presencia de anticuerpos U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina) y B23.

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar incipiente por lo general no aquejan síntomas. El síntoma inicial típicamente es la disnea de esfuerzo y la disminución en la capacidad de ejercicio. Conforme avanza, aparece angina de pecho, síncope de esfuerzo inminente y síntomas y signos de insuficiencia cardiaca derecha. La exploración física muestra taquipnea, un segundo ruido cardiaco pulmonar prominente (S2), levantamiento palpable del ventrículo derecho, elevación de la presión venosa yugular y edema gravitacional. La ecocardiografía Doppler permite estimar las presiones sistólicas de la arteria pulmonar y también indica si hay anomalías valvulares o disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo que podría causar hipertensión pulmonar debido a la elevación en las presiones venosas pulmonares. Las estimaciones ecocardiográficas de las presiones sistólicas de la arteria pulmonar que sobrepasan 40 mmHg en reposo sugieren hipertensión arterial pulmonar. Las pruebas de funcionamiento pulmonar mostrarán una disminución de la DLCO sola o combinada con una pauta funcional restrictiva. Es necesario el cateterismo del hemicardio derecho para confirmar una hipertensión arterial pulmonar y valorar con exactitud su gravedad. Estudios recientes indican que la elevación en las concentraciones séricas del péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP) y el BNP N-terminal se correlacionan con la presentación y la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar, lo que sugiere la posible utilidad de las determinaciones de BNP para la detección sistemática de hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con esclerodermia generalizada y para vigilar la respuesta al tratamiento. El pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar está determinado por el grado de elevación de la tensión arterial pulmonar.

**Afección gastrointestinal.** El sistema gastrointestinal es afectado hasta en 90% de los pacientes con esclerodermia generalizada y puede ser asintomático o manifestarse por merma ponderal inexplicable. La afección gastrointestinal se caracteriza por una motilidad anormal de esófago, estómago e intestinos delgado y grueso. Las manifestaciones patológicas son similares en todo el sistema gastrointestinal, siendo prominentes la atrofia y la fibrosis de músculo liso, la mucosa intacta y la vasculopatía obstructiva de vasos pequeños. Las manifestaciones orofaríngeas son frecuentes y se deben a una combinación de xerostomia, disminución de la apertura de la boca y enfermedad periodontal. Los síntomas de reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) surgen en las primeras etapas. La mayoría de los pacientes presentan pirosis, regurgitación y disfagia. Una combinación de descenso de la presión del esfínter esofágico inferior, alteraciones de la depuración esofágica del contenido gástrico que refluye debidas a disminución de la motilidad de los dos tercios distales del esófago, y el retardo del vaciamiento gástrico, constituyen la causa del reflujo gastroesofágico. En pacientes con síntomas mínimos es posible encontrar una esofagitis erosiva grave en el examen endoscópico. Éste es necesario para descartar infecciones oportunistas por *Candida*, herpesvirus y citomegalovirus. El reflujo gastroesofágico crónico puede complicarse con estenosis esofágicas y esófago de Barrett. Dado que el esófago de Barrett se asocia a adenocarcinoma, los pacientes con esclerodermia generalizada que tienen esta lesión deben someterse a exámenes endoscópicos periódicos y biopsia. Se presentan manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico, como son disfonía y tos crónica, así como neumonitis por broncoaspiración que agrava a la neumopatía intersticial.

La gastroparesia es común y puede ocasionar saciedad incipiente, dolor abdominal y distensión, así como agravamiento de los síntomas de reflujo. La presentación y la gravedad de la gastroparesia se valoran mediante estudios de vaciamiento gástrico con gammagrafía. La ectasia vascular gástrica se presenta en el antró. Estas lesiones subepiteliales, que son parte de la vasculopatía difusa que afecta a vasos pequeños en la esclerodermia generalizada, dan un aspecto de sandía en el examen endoscópico. Los pacientes con estómago en sandía tienen episodios recidivantes de hemorragia gastrointestinal oculta, que da por resultado una anemia inexplicable. Las pruebas manométricas muestran anormalidades en la parte alta del intestino delgado en la mayoría de los individuos con esclerosis generalizada. La alteración en la motilidad ocasiona absorción deficiente y diarrea crónica consecutiva a proliferación bacteriana.

Sobreviene absorción deficiente de grasas y proteínas y deficiencia de vitamina B12 y vitamina D, que a veces culmina en una desnutrición grave. Los trastornos en la función motora intestinal también ocasionan seudoobstrucción intestinal. Los pacientes presentan episodios recidivantes de dolor abdominal agudo, náusea y vómito. Los estudios radiográficos muestran obstrucción intestinal aguda, y el principal reto diagnóstico radica en diferenciar entre la seudoobstrucción, que responde a los cuidados de apoyo y complementos nutricionales intravenosos, y la obstrucción mecánica. La afección colónica produce estreñimiento, incontinencia fecal y prolapsus rectal. En la esclerosis generalizada en las etapas tardías se presentan divertículos de boca amplia en el colon, los cuales pueden perforarse y sangrar. Un dato radiológico ocasional es la neumatosis quística intestinal que se debe al atrapamiento de aire en la pared intestinal, misma que puede romperse y ocasionar un neumoperitoneo benigno. La cirrosis biliar primaria puede presentarse simultáneamente con la esclerosis generalizada.

**Afección renal.** La hipertensión y la proteinuria crónica no progresiva son frecuentes en la esclerosis generalizada. La crisis renal esclerodérmica, que es la complicación más temida de la esclerosis generalizada, se presenta en 20 a 25% de los pacientes, muy comúnmente en los primeros cuatro años de iniciada la enfermedad. Hasta el advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), la sobrevida a corto plazo en los pacientes con crisis renal esclerodérmica era de <10%. La patogenia de la crisis renal esclerodérmica implica una vasculopatía obliterativa de las arterias corticales renales. La reducción gradual en el flujo sanguíneo renal, que se agrava con vasoespasmo, lleva a hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, secreción de renina y activación del eje renina-angiotensina, con una vasoconstricción renal adicional que origina un ciclo vicioso, el cual culmina en una hipertensión maligna. Los factores que afectan más el flujo sanguíneo renal ya de por sí alterado, como son la deshidratación y la hipotensión, son importantes para desencadenar una crisis renal esclerodérmica. Los factores de riesgo comprenden raza negra, sexo masculino, afección cutánea difusa y de evolución rápida y autoanticuerpos contra polimerasa de RNA III. La detección de roces de tendones mediante palpación, derrame pericárdico, una anemia reciente inexplicable y trombocitopenia, permiten predecir una crisis renal esclerodérmica inminente. A los pacientes con riesgo elevado habrá de vigilárseles estrechamente y aconsejárseles que se midan todos los días la presión arterial. Los pacientes con lcSSc raras veces desarrollan crisis renal esclerodérmica. Dado que hay una relación significativa entre el empleo de glucocorticoides y el inicio de crisis renal esclerodérmica, se evitará la prednisona en pacientes con esclerosis generalizada que tienen un riesgo elevado.

Es característico que los pacientes presenten hipertensión maligna de insauración brusca. Se quejan de cefalea intensa, visión borrosa y dolor torácico y presentan una elevación notable en la presión arterial. En casi 10% de los pacientes, la presión arterial se mantiene normal (crisis renal con normotensión). El examen de orina muestra proteinuria y hematuria microscópica; se observa trombocitopenia y datos de una hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados. Por lo general sobreviene una insuficiencia renal oligúrica de evolución rápida. En algunos pacientes, la crisis renal esclerodérmica se diagnostica erróneamente como púrpura trombocitopenica trombótica. Un valor de creatinina de >3 mg/100 ml en la presentación predice un pronóstico desfavorable, con hemodiálisis permanente y una mortalidad elevada. El tratamiento intensivo rápido con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para lograr el control de la presión arterial antes de la insuficiencia renal permite obtener un pronóstico significativamente mejor.

**Afección cardiaca.** La afección cardiaca se manifiesta por miocardiopatía y pericardiopatía y anomalías en el sistema de conducción. La afección cardiaca también es consecutiva a la hipertensión arterial pulmonar y a la crisis renal esclerodérmica. Pese a la presentación de vasculopatía obliterativa difusa en la esclerosis generalizada, no está elevada la frecuencia de arteriopatía coronaria clínica o patológica. La mayoría de los pacientes con afección cardiaca se mantienen asintomáticos hasta que ocurre insuficiencia cardiaca o arritmia grave. Los signos manifiestos de afección cardiaca en la esclerosis generalizada se acompañan de un aumento en la mortalidad. Los estudios de perfusión con talio documentan un riesgo sanguíneo cardiaco anormal en la mayoría de los pacientes. Se ha descrito un vasoespasmo episódico de las arterias coronarias similar al fenómeno de Raynaud. Son frecuentes los datos ecocardiográficos de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica puede deberse a hipertensión o fibrosis miocárdica, pero no está clara su importancia clínica. La miocarditis sobreviene asociada a polimiositis inflamatoria. Son frecuentes los defectos en la conducción y las arritmias consecutivas a fibrosis o isquemia del sistema de conducción. Se presentan derrames pericárdicos que ocasionan síntomas y, raras veces, taponamiento.

**Complicaciones mUSCulosqueléticas.** A menudo se presenta el síndrome del túnel y puede ser una manifestación de la esclerosis generalizada. La artralgia y la rigidez generalizada destacan en las primeras fases de la enfermedad. La movilidad de las articulaciones se altera en forma progresiva, sobre todo en pacientes con dcSSc. Resultan afectadas con más frecuencia las manos, en las que sobrevienen contracturas en las articulaciones interfalangícas proximales y en las muñecas, que a veces se acompañan de roces de tendones caracterizados por crepitación correosa que puede escucharse o palparse con el movimiento pasivo. Los roces de los tendones se deben a la fibrosis difusa y a la adherencia de las vainas tendinosas y los planos aponeuróticos de la articulación afectada. A menudo está reducido el movimiento de codos, hombros y rodillas. Es rara la inflamación articular verdadera; sin embargo, uno que otro paciente desarrolla características de artritis reumatoide y, raras veces, poliartritis asimétrica erosiva grave de las articulaciones en las manos. La debilidad muscular refleja descondicionamiento, atrofia por desuso y desnutrición. Es menos común que ocurra miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis idiopática. En algunos pacientes con esclerosis generalizada en etapa tardía se observa una miopatía no inflamatoria crónica caracterizada por atrofia y fibrosis sin que se observen elevaciones en las concentraciones de las enzimas musculares. La resorción ósea, una complicación tardía frecuente, es más común en las falanges terminales, donde produce pérdida de los penachos distales (acroosteólisis) (fig. 316-5). La acroosteólisis de los cóndilos mandibulares origina dificultades en la oclusión. La osteólisis también afecta a las costillas y la parte distal de las clavículas.

**Otras manifestaciones de la enfermedad.** Muchos pacientes con esclerosis generalizada desarrollan sequedad de los ojos y de la boca (complejo de sequedad). La biopsia de glándulas salivales menores muestra fibrosis en vez de infiltración linfocítica focal característica del síndrome de Sjogren primario (cap. 317). El hipotiroidismo es común y por lo general se debe a fibrosis de la glándula tiroides. Si bien no suele resultar afectado el sistema nervioso central en la esclerosis generalizada, puede presentarse una neuropatía del trigémino sensorial a consecuencia de fibrosis o vasculopatía, que se manifiesta por la instauración gradual de dolor y entumecimiento. El embarazo en las mujeres con esclerosis generalizada se acompaña de una tasa elevada de mortinatos. Asimismo, puede ocurrir agravamiento de la afección cardiopulmonar durante el embarazo y se ha descrito la instauración reciente de crisis renal esclerodémica. Es frecuente la disfunción eréctil en varones con esclerosis generalizada y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. La imposibilidad para lograr o mantener la erección del pene se debe a insuficiencia vascular y fibrosis.

#### DATOS DE LABORATORIO

La anemia es frecuente en pacientes con esclerosis generalizada y puede obedecer a diferentes causas. Es muy común la anemia normocítica o microcítica leve debida a inflamación crónica. Las concentraciones séricas de hierro son bajas o normales, en tanto que las de ferritina se encuentran elevadas. La anemia ferropénica indica hemorragia gastrointestinal causada por estómago en sandía o esofagitis crónica. La anemia macrocítica, que indica un trastorno en la maduración, es causada por deficiencia de folato y vitamina B<sub>12</sub>, a causa de la proliferación bacteriana en el intestino delgado y de la absorción deficiente, o de los medicamentos que interfieren en el metabolismo celular de DNA, como el metotrexato o los alquilantes. La anemia hemolítica microangiopática aguda, causada por el traumatismo mecánico y la fragmentación de los eritrocitos durante su paso a través de vasos microscópicos cubiertos de fibrina o de trombos plaquetarios, a menudo acompaña a la crisis renal esclerodémica. La trombocitopenia y la leucopenia son raras y por lo general indican toxicidad de fármacos. En contraste con otras enfermedades del tejido conjuntivo, la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate, ESR*) en general es normal; una elevación indica miositis o cáncer concomitante.

Los autoanticuerpos antinucleares se detectan en casi todos los pacientes con esclerosis generalizada y se presentan al inicio de la enfermedad. Algunos de estos autoanticuerpos, como los dirigidos contra la topoisomerasa I (Scl-70) y el centrómero, tienen una gran especificidad para la esclerosis generalizada y son mutuamente excluyentes. Asimismo, un perfil de autoanticuerpo específico del paciente se mantiene estable en el transcurso del tiempo. Cada uno de los ocho autoanticuerpos distintivos descritos en la esclerosis generalizada muestra una relación intensa con un fenotipo de enfermedad particular (cuadro 316-4). Se detectan anticuerpos a topoisomerasa I en 31% de los pacientes con dcSSc, pero en sólo 13% de los pacientes con lcSSc; por el contrario, se detectan anticuerpos anticentrómero en 38% de los pacientes con lcSSc, pero en sólo 2% de los pacientes con dcSSc. Los anticuerpos contra topoisomerasa I por lo general se presentan en pacientes con dcSSc y neumopatía intersticial de inicio reciente. Los anticuerpos anticentrómero

se presentan en pacientes con lcSSc con hipertensión arterial pulmonar, en tanto que la afección cardíaca y renal y la neumopatía intersticial significativa son raras en estos pacientes. Los enfermos con anticuerpo de topoisomerasa I tienen una menor sobrevida en comparación con los que no tienen este anticuerpo, en tanto que los pacientes con anticuerpo anticentrómero tienen una mejor sobrevida que aquellos que no presentan este anticuerpo. El modelo de inmunofluorescencia nucleolar característico en la esclerosis generalizada que se detecta en las pruebas serológicas, se debe al reconocimiento de U3-RNP (fibrilarina) por anticuerpo, Th/To y PM/Scl. No se ha documentado alguna intervención patogénica directa de los autoanticuerpos relacionados con la esclerosis generalizada; sin embargo, estudios recientes indican que los títulos de anticuerpo se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y fluctúan con la actividad de ésta.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de esclerosis generalizada se establece principalmente con base en los datos clínicos y por lo general es directo en pacientes con enfermedad documentada. La induración cutánea, con una distribución simétrica característica asociada a manifestaciones típicas de órganos viscerales, permite establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza. Aunque los trastornos enumerados en el cuadro 316-1 se acompañan de induración cutánea variable, la distribución de estas lesiones, la ausencia del fenómeno de Raynaud y la falta de manifestaciones típicas de órganos viscerales o de autoanticuerpos específicos para esclerosis generalizada, ayudan a distinguir estos trastornos de la esclerosis generalizada. En ocasiones está indicada la biopsia cutánea de todo el espesor de la piel para establecer el diagnóstico de esclerodermia, escleromixedema o fibrosis generalizada nefrógica. En la lcSSc un antecedente de fenómeno de Raynaud y de síntomas de reflujo gastroesofágico, aunado a la presentación de esclerodactilia, a menudo en combinaciones con telangiectasia y calcinosis cutánea, ayuda a documentar el diagnóstico. El encontrar cicatrices punteadas en las yemas de los dedos y datos radiográficos de fibrosis pulmonar en los lóbulos inferiores es de gran ayuda diagnóstica. El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno común que debe diferenciarse de la esclerosis generalizada incipiente o limitada. El examen microscópico del pliegue ungual es muy útil en esta situación, ya que en el fenómeno de Raynaud primario los capilares del pliegue ungual son normales, en tanto que en la esclerosis generalizada pueden detectarse anomalías capilares aun antes de otras manifestaciones de la edad.

El documentar un diagnóstico de esclerosis generalizada en las primeras etapas de la enfermedad puede representar un reto. En los pacientes con dcSSc, los síntomas iniciales a menudo no son específicos y guardan relación con la inflamación. El fenómeno de Raynaud puede no presentarse en esta etapa, y los pacientes se quejan de fatiga, edema, dolor vago y rigidez; la debilidad muscular y el adelgazamiento pueden ser intensos. La exploración física revela edema difuso e hinchazón de los dedos de las manos. A los pacientes a veces se les diagnostica artritis reumatoide incipiente, lupus eritematoso generalizado, miositis o, con más frecuencia, alguna enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciada. En un término de semanas a meses, sobreviene el fenómeno de Raynaud, y la enfermedad asume sus manifestaciones clínicas características con una induración cutánea que avanza. La presentación de autoanticuerpos antinucleares y específicos de la esclerosis generalizada, muy comúnmente anticentrómero o antitopoisomerasa I, confiere un alto grado de especificidad diagnóstica. El fenómeno de Raynaud con ulceraciones en las puntas de los dedos u otros datos de isquemia digital, aunado a telangiectasia, dismotilidad de la porción distal del esófago, neumopatía intersticial inexplicable o hipertensión arterial pulmonar, o hipertensión maligna con insuficiencia renal sin que haya una induración cutánea, sugiere el diagnóstico de esclerosis generalizada sin esclerodermia. Estos pacientes por lo general tienen anticuerpos anticentrómero.

## 0 ESCLEROSIS GENERALIZADA

**GENERALIDADES.** Hasta el momento, no se ha demostrado que algún tratamiento modifique en grado importante la evolución natural en la esclerosis generalizada. En contraste, las múltiples intervenciones son muy eficaces para aliviar los síntomas y tornar lento el avance de la lesión acumulada de órganos. Se ha observado una reducción significativa en la mortalidad relacionada con la enfermedad durante los últimos 25 años. Debido a la heterogeneidad notable en los cuadros clínicos, los pacientes con esclerosis generalizada requieren investigación cuidadosa, y la evaluación y los enfoques terapéuticos deben ajustarse en forma individual de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente. El tratamiento óptimo incorpora los siguientes principios: diagnóstico rápido y preciso; clasificación y estratificación del riesgo con base en la valoración clínica y los datos de laboratorio; reconocimiento de las complicaciones de órganos en las primeras etapas y valoración de su magnitud, gravedad y posibilidad de deterioro; vigilancia periódica constante para valorar evolución, actividad

de la enfermedad y respuesta al tratamiento; y formación constante del paciente. Para minimizar la lesión orgánica irreversible debe asumirse una actitud activa en el control de las complicaciones potencialmente fatales, con detección sistemática periódica e instauración de intervenciones terapéuticas apropiadas a la mayor brevedad posible. En vista de la naturaleza tan compleja y multiorgánica de la esclerosis generalizada, es mejor un enfoque integral que incorpore la asistencia por especialistas de múltiples disciplinas. La mayoría de los pacientes se tratan con combinaciones de medicamentos que ejercen su acción en diferentes aspectos de la enfermedad. Es importante que los pacientes se familiaricen con toda la gama de complicaciones potenciales, que comprendan con detalle las opciones terapéuticas y la evolución natural de la enfermedad y que se les estimule para que colaboren con sus médicos en su tratamiento. Es típico que esto requiera de una relación a largo plazo entre el paciente y el médico, con asesoría y estímulo constante.

**Modalidades de tratamiento para modificar la enfermedad.** LOS agentes inmunosupresores que son eficaces para controlar otras enfermedades del tejido conjuntivo en general, han mostrado una ventaja modesta o nula en el tratamiento de la esclerosis generalizada. Los glucocorticoides disminuyen la rigidez y el dolor en los pacientes con dcSSc en las etapas iniciales pero no influyen en el avance de la afección de la piel o de órganos internos. Asimismo, el empleo de glucocorticoides en dosis altas conlleva un mayor riesgo de crisis renal esclerodémica. Por tanto, se evitará en lo posible los glucocorticoides; cuando sea absolutamente necesario se administrarán a la dosis más baja posible y sólo por períodos breves. Se ha estudiado bastante la ciclofosfamida, dada su eficacia en el tratamiento de la vasculitis (cap. 319), el lupus eritematoso generalizado (cap. 313) y otras enfermedades autoinmunitarias (cap. 312). En una serie de estudios clínicos retrospectivos no comparativos se valoró la eficacia de la ciclofosfamida oral diaria e intravenosa intermitente en la neumopatía intersticial relacionada con esclerosis generalizada. Estos estudios, al igual que un ensayo clínico multicéntrico reciente comparativo con placebo, demostraron que la ciclofosfamida disminuía el avance de la neumopatía intersticial en pacientes con enfermedad sintomática incipiente, logrando la estabilización y, raras veces, una mejoría modesta en las anomalías del funcionamiento pulmonar y en los datos observados en la tomografía computadoraizada de alta resolución (HRCT). Asimismo, se ha observado una mejoría en la magnitud de la induración cutánea. Los pacientes con esclerosis generalizada en etapa incipiente y datos de afección pulmonar progresiva al parecer son aptos para recibir tratamiento a base de ciclofosfamida. Ésta en general se administra durante seis a 12 meses, pero no se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Los beneficios de la ciclofosfamida deben sopesarse considerando su toxicidad potencial. Los efectos adversos reconocidos incluyen supresión de la médula ósea, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica y cáncer vesical, insuficiencia ovárica prematura y tumores malignos secundarios de aparición tardía.

En ensayos clínicos a pequeña escala, el metotrexato, un antimetabolito utilizado ampliamente en el tratamiento de la artritis reumatoide, demostró un beneficio terapéutico modesto. Los efectos profibróticos potenciales del metotrexato, manifestados como cirrosis hepática rara y neumopatía intersticial, despiertan preocupación en torno a su empleo en un trastorno fibrótico. El tratamiento con mofetilo de micofenolato se relacionó con una mejoría en la induración de la piel en estudios no comparativos y en general fue bien tolerado. La inmunomodulación terapéutica con el empleo de ciclosporina, azatioprina, fotofresis extracorporeal, talidomida o rapamicina en la actualidad no está bien respaldada por los estudios publicados en la literatura sobre el tema. Se ha llevado a cabo la ablación inmunitaria utilizando quimioterapia en dosis elevadas, seguida de la reconstitución con célula madre periférica análoga, en pacientes con esclerosis generalizada. Dado que estudios no comparativos han demostrado que el trasplante de célula madre en enfermos de esclerosis generalizada difusa y un pronóstico desfavorable se acompañó de una respuesta clínica variable, esta forma de intervención en la actualidad se está sometiendo a valoración mediante estudios clínicos prospectivos aleatorizados. En vista de su sustancial morbilidad y mortalidad, el trasplante autólogo de célula madre en la esclerosis generalizada todavía se considera en etapa experimental.

En virtud de que la fibrosis generalizada de los tejidos produce lesión orgánica progresiva en la dcSSc, los fármacos que interfieren en el proceso fibrótico representan un enfoque razonable en el tratamiento. Se ha utilizado ampliamente la D-penicilamina en la esclerosis generalizada como un agente fibrótico. Estudios retrospectivos indicaron que, debido a su actividad inmunosupresora y capacidad para prevenir el enlace cruzado de fibras de colágeno extracelular, la D-penicilamina estabilizó y mejoró la induración de la piel, previno la nueva afección de órganos internos y mejoró la sobrevida. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado y comparativo en la esclerosis generalizada activa incipiente no demostró diferencia en la magnitud de la afección cutánea entre pacientes tratados con dosis estándar (750 mg/día) o dosis muy bajas (125 mg cada tercer día) de D-penicilamina. La minociclina, la relaxina recombinante y el interferón gamma no han demostrado un beneficio clínico significativo en estudios a pequeña escala.

El objetivo del tratamiento vascular es controlar los episodios de fenómeno de Raynaud, prevenir la aparición e intensificar la curación de las complicaciones isquémicas y lenticular el avance de la vasculopatía obliterativa. A los pacientes con fenómeno de

Raynaud se les recomendará utilizar prendas tibias, reduzcan al mínimo la exposición al frío o el estrés y eviten medicamentos que pudieran desencadenar o exacerbar los episodios vasoespásticos. Algunos enfermos responden a la psicoterapia de biorrealimentación. Los bloqueadores de los canales del calcio como la nifedipina o el diltiazem suelen utilizarse pero muestran únicamente una eficacia moderada, y su empleo a menudo es limitado por sus efectos secundarios (palpitaciones, edema gravitacional, mareos). Si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no son eficaces para reducir la frecuencia o la gravedad de los episodios, los antagonistas del receptor a la angiotensina II como el losartán, son eficaces y por lo general bien tolerados. Los tratamientos vasoactivos adicionales para el fenómeno de Raynaud incluyen antagonistas del receptor adrenérgico α<sub>1</sub> (p. ej., prazosina), inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p. ej., sildenafilo), inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina), nitroglicerina tópica y prostaglandinas intravenosas. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas y el dipiridamol previenen la agregación plaquetaria y es posible que sean de utilidad como agentes auxiliares. En los pacientes con ulceraciones isquémicas en los dedos de las manos, el antagonista del receptor a la endotelina 1 bosentano disminuye la aparición de nuevas úlceras. La simpatectomía digital es eficaz en algunos pacientes con fenómeno de Raynaud grave asociado a isquemia. El tratamiento empírico a largo plazo con estatinas y antioxidantes puede retardar la evolución de la lesión vascular y la obliteración.

**Tratamiento de complicaciones gastrointestinales.** Debido a que el reflujo gastroesofágico es muy común, todos los pacientes con esclerosis generalizada habrán de tratarse de esta complicación. El reflujo significativo se presenta aun cuando no haya síntomas. Se recomendará a los pacientes que eleven la cabecera de la cama y que ingieran comidas pequeñas y frecuentes. Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> son eficaces y es necesario administrarlos en dosis relativamente elevadas. La hemorragia recidivante por ectasia vascular en el antró gástrico (estómago en sandía) es susceptible de tratamiento mediante fotoocoagulación con láser. La proliferación bacteriana debida a dismotilidad del intestino delgado produce meteorismo y diarrea y puede llevar a absorción deficiente y desnutrición grave. El tratamiento intensivo con esquemas breves de antibióticos de amplio espectro que se rotan, como metronidazol, eritromicina y tetraciclina, permite erradicar la proliferación bacteriana. La hiperalimentación parenteral está indicada cuando sobreviene desnutrición. La hipomotilidad crónica del intestino delgado responde a las inyecciones de octreótido.

**Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.** A los pacientes con esclerosis generalizada se les vigilará con regularidad para detectar la presentación de hipertensión arterial pulmonar. Cuando la hipertensión arterial pulmonar es sintomática, se iniciará el tratamiento con un antagonista del receptor a la endotelina 1 por vía oral. La mayoría de los pacientes también recibirán diuréticos, anticoagulantes orales y digoxina cuando sea apropiado. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor a la endotelina 1, como el bosentano, mejoran la tolerancia al ejercicio y ralentizan el deterioro clínico en la hipertensión arterial pulmonar. Si se documenta la hipoxemia se administrará oxígeno complementario mediante cánula nasal para evitar la vasoconstricción pulmonar secundaria desencadenada por la hipoxia. Está demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafilo) son eficaces a corto plazo en la hipertensión arterial pulmonar y se pueden utilizar combinados con bosentano. Si se observa una respuesta clínica inadecuada o el avance de la enfermedad, se utilizarán análogos de la prostaciclina por vía parenteral. El epoprostenol o el treprostilo se administra por vía intravenosa o mediante infusión subcutánea continua, y el iloprost mediante inhalación frecuente. El trasplante pulmonar sigue siendo una opción en algunos casos de esclerosis generalizada que no responden al tratamiento.

**Tratamiento de la crisis renal.** La crisis renal esclerodémica representa una urgencia médica en virtud de que su pronóstico depende en gran parte de la magnitud de la lesión renal en el momento que se inicia el tratamiento intensivo. Por tanto, es esencial el reconocimiento inmediato de la crisis renal esclerodémica inminente o incipiente, y se hará lo posible por evitar su presentación. A los pacientes con esclerosis generalizada incipiente y con alto riesgo y afección cutánea difusa y progresiva se les instruirá para que se vigilen diariamente la tensión arterial y comuniquen de inmediato alteraciones significativas a su médico. Habrán de evitarse antiinflamatorios no esteroides (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y glucocorticoides. Cuando ocurre una crisis renal esclerodémica, el tratamiento habrá de iniciarse de inmediato con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La biopsia renal raras veces está indicada en estas circunstancias. La diálisis a corto plazo es apropiada, sobre todo porque puede ocurrir una recuperación renal sustancial después de la crisis renal, y es posible que los pacientes puedan suspender la diálisis. El trasplante renal se considera en los enfermos que no pueden interrumpir la diálisis después de uno a dos años.

**Cuidados cutáneos.** Dado que la afección de la piel en la esclerosis generalizada nunca es potencialmente fatal, se estabiliza y puede incluso experimentar regresión espontánea con el tiempo, el tratamiento global de la enfermedad no estará determinado por sus manifestaciones cutáneas. Los síntomas inflamatorios de la afección cutánea incipiente pueden controlarse eficazmente con antihistamínicos generales y el

empleo cauteloso de glucocorticoides en dosis bajas (<5 mg/día de prednisona) por períodos breves. Los estudios retrospectivos han demostrado que la o-penicilamina redujo la magnitud y la evolución de la induración cutánea; sin embargo, estos beneficios no pudieron fundamentarse en un ensayo prospectivo comparativo. Asimismo, se ha demostrado que la ciclofosfamida y el metotrexato tienen efectos modestos en la induración de la piel. Debido a que la induración se asocia a sequedad, los pacientes habrán de utilizar ungüentos hidrofílicos y aceites de baño. El masaje cutáneo con regularidad es útil. La telangiectasia plantea un problema estético, sobre todo cuando ocurre en la cara. El tratamiento a base de láser con colorante pulsado es eficaz. Las ulceraciones en las yemas de los dedos habrán de protegerse mediante apositos oclusivos para favorecer la cicatrización y evitar la infección. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos. El desbridamiento quirúrgico en ocasiones es necesario. No se ha demostrado que algún tratamiento sea eficaz para prevenir la formación de depósitos de calcio en los tejidos blandos o para favorecer su disolución.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución natural de la esclerosis generalizada es muy variable y difícil de predecir, sobre todo en las primeras etapas, cuando no está claro el subtipo de enfermedad específica, forma cutánea difusa o limitada. Los pacientes con dcSSc tienen una enfermedad de evolución más rápida y un peor pronóstico que aquellos con esclerosis generalizada cutánea limitada.

En la dcSSc, los síntomas inflamatorios iniciales como fatiga, edema, artralgias y prurito, tienden a desaparecer dos a cuatro años después del inicio de la enfermedad, y el grado de engrasamiento de la piel alcanza una meseta después de la cual por lo general muestra una regresión lenta. Durante la etapa edematoso incipiente, que por lo general dura menos de tres años, sobreviene y avanza la afección de órganos viscerales. Si bien la afección de órganos viscerales, como la fibrosis pulmonar, puede seguir avanzando, la afección de órganos nuevos es rara después que la afección cutánea alcanza su máximo grado. La crisis renal esclerodérmica casi siempre ocurre en los primeros cuatro años de iniciada la enfermedad. En los pacientes con dcSSc en etapa tardía (más de seis años), la piel suele ser blanda y atrófica. Es característico que ocurra regresión de la lesión cutánea en un orden que es inverso a la afección inicial, con reblanecimiento en el tronco seguido de la parte proximal y luego distal de las extremidades. La esclerodactilia y las contracturas de los dedos de las manos por lo general persisten. Son comunes la telangiectasia cutánea y la calcinosis, por lo que es difícil diferenciar la dcSSc de la lcSSc en etapa tardía. Es rara la recaída o la recidiva del engrasamiento de la piel después de alcanzado el máximo de afección cutánea. Los pacientes con lcSSc tienen una evolución clínica muy diferente de la que se observa en la dcSSc, y la lcSSc conlleva un mejor pronóstico. En este subgrupo de esclerosis generalizada, es típico que el fenómeno de Raynaud anteceda a otras manifestaciones de la enfermedad por años e incluso decenios. Las complicaciones de órganos viscerales como la hipertensión arterial pulmonar generalmente sobrevienen en una etapa tardía y tienden a una evolución lenta.

La esclerosis generalizada conlleva un aumento sustancial en el riesgo de deceso prematuro, y las tasas de mortalidad ajustadas para edad y género sexual son cinco a ocho tantos más elevadas que en la población general. En un estudio poblacional de pacientes con esclerosis generalizada con todas las formas de la enfermedad, la mediana de sobrevida fue 11 años. En los pacientes con dcSSc, las tasas de sobrevida a cinco y a 10 años son de 70 y 55%, respectivamente, en tanto que en los pacientes con lcSSc, las tasas de sobrevida a cinco y a 10 años son de 90 y 75%, respectivamente. El pronóstico de la esclerosis generalizada se correlaciona con la magnitud de la afección cutánea, la cual en sí es un sustitutivo de la afección de órganos viscerales. Las principales causas de defunción en la esclerosis generalizada son hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar, afección gastrointestinal, afección cardiaca y crisis renal esclerodérmica. El cáncer pulmonar y los decesos excesivos por causas cardiovasculares también contribuyen a un aumento en la mortalidad. Los indicadores de un pronóstico más desfavorable son sexo masculino, edad de inicio de la enfermedad más avanzada, raza negra, engrasamiento difuso de la piel con afección troncal, datos de afección significativa o progresiva de órganos viscerales y la presentación de anticuerpos de topoisomerasa I. Los datos adicionales demostrables en la valoración inicial que conllevan un aumento en la mortalidad incluyen una elevación en la tasa de eritrosedimentación, anemia y proteinuria. En un estudio, los pacientes con esclerosis generalizada y con afección cutánea difusa, una capacidad vital pulmonar de <55% respecto de la prevista, afección gastrointestinal importante (seudoobstrucción o absorción deficiente), datos de afección cardiaca (arritmias o insuficiencia cardiaca congestiva) o crisis renal esclerodérmica, tuvieron una sobrevida a nueve años acumulada de <40%. La gravedad de la hipertensión arterial pulmonar por sí sola guarda una importante relación con la mortalidad, y los pacientes con

esclerosis generalizada que tuvieron una presión arterial >45 mmHg mostraron una sobrevida a tres años de 33%. El advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a principios del decenio de 1980 tuvo una repercusión formidable en la sobrevida de los pacientes con crisis renal esclerodérmica, de una sobrevida a un año de <20% en la época previa al tratamiento a una sobrevida a un año de >70% en la actualidad.

## ENFERMEDADES DE TEJIDO CONJUNTIVO MIXTO

Los pacientes con manifestaciones de lcSSc concomitante a manifestaciones de lupus eritematoso diseminado, polimiositis y artritis reumatoide pueden tener una enfermedad mixta del tejido conjuntivo (*mixed connective tissue disease*, MCTD). Este síndrome superpuesto por lo general se acompaña de la presentación de concentraciones elevadas de autoanticuerpos contra U1-RNP. La presentación inicial característica es el fenómeno de Raynaud asociado a dedos abotagados y mialgias. En forma gradual, sobrevienen las manifestaciones de la lcSSc consistentes en esclerodactilia, calcinosis y telangiectasias cutáneas. Se presentan exantemas sugestivos de lupus eritematoso diseminado (exantema malar, fotosensibilidad) o de la dermatomiositis (exantema heliotropo en los párpados, exantema eritematoso en los nudillos). Aunque la artralgia es común, algunos pacientes presentan poliartritis erosiva. Sobreviene fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar aislada o secundaria. Otras manifestaciones incluyen dismotilidad esofágica, pericarditis, síndrome de Sjogren y nefropatía, sobre todo glomerulonefritis membranosa. La valoración de laboratorio indica características de la inflamación con elevación de la tasa de eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia. Si bien se detectan anticuerpos anti-U1RNP en el suero en títulos elevados, no se encuentran autoanticuerpos específicos de la esclerosis generalizada. En contraste con la esclerosis generalizada, los pacientes con MCTD a menudo muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento con glucocorticoides, y el pronóstico a largo plazo es mejor que para la esclerosis generalizada. Todavía es motivo de controversia si la MCTD es una entidad **verdaderamente** distintiva o es, más bien, un subgrupo de lupus eritematoso diseminado o de esclerosis generalizada.

## FASCITIS EOSINOFÍLICA

La fascitis eosinofílica es un trastorno idiopático raro que se acompaña de induración esclerodérmica de la piel que por lo general sobreviene con rapidez y afecta las extremidades superiores. Los adultos son los afectados principalmente. La piel tiene un aspecto de empedrado burdo de "cascara de naranja". En contraste con la esclerosis generalizada, la afección de órganos internos es rara en la fascitis eosinofílica, y no se presenta el fenómeno de Raynaud. Asimismo, la afección cutánea respeta los dedos de las manos. La biopsia de todo el espesor de la piel lesionada revela una fibrosis subcutánea intensa y engrasamiento de las capas faciales subcutáneas. La inflamación y la infiltración eosinofílica en la fascia son variables. En la fase aguda de la enfermedad, por lo general se presenta eosinofilia sanguínea periférica pero puede ser transitoria. No se presentan autoanticuerpos. El tratamiento con glucocorticoides lleva a la resolución rápida de la eosinofilia, pero los cambios cutáneos muestran sólo una mejoría lenta y variable. El pronóstico de los pacientes con fascitis eosinofílica es favorable.

## LECTURAS ADICIONALES

- ABRAHAM DJ, VARGA J: Scleroderma: From cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 26:587, 2005
- FEGHALI-BOSTWICK C et al: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 48:1956, 2003
- KUWANA M et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 364:603, 2004
- MAYES MD et al: Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 48:2246, 2003
- SATO S et al: Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naïve B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 50:1918, 2004
- SCUSSEL-LONZETTI L et al: Predicting mortality in systemic sclerosis: Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 81:154, 2002
- TASHKIN DP et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655, 2006
- WHITFIELD ML et al: Systemic and cell type-specific gene expression patterns in SSc skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12319, 2003

# 317 Síndrome de Sjögren

Haralampos M. Moutsopoulos

## DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica y de avance lento caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que acaba produciendo xerostomia y sequedad ocular. Un tercio aproximadamente de los pacientes presenta además manifestaciones generales. En un número pequeño pero relevante de casos pueden aparecer linfomas malignos. La enfermedad puede verse aisladamente (síndrome de Sjögren primario) o vinculada a otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias (síndrome de Sjögren secundario) (cuadro 317-1).

La enfermedad afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (proporción mujer-varón de 9:1), aunque puede observarse en todas las edades, incluida la infancia. La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es, aproximadamente, de 0.5 a 1.0%. Además del síndrome primario, 30% de los pacientes con enfermedad reumática de origen inmunitario presenta un síndrome de Sjögren secundario.

## PATOGENIA

El síndrome de Sjögren se caracteriza por infiltración de linfocitos T en las glándulas exocrinas e hiperreactividad del linfocito B. Hasta en 25% de los pacientes resulta evidente un proceso de linfocito B oligomonoclonal, que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables con actividad de factor reumatoide.

El suero de los pacientes con síndrome de Sjögren contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano, como son ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoideos) y los antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa) unidas a RNA citoplásmico, mientras que la proteína La/SS-B, de 48 kDa se une a los productos transcritos por la polimerasa III de RNA. Por lo general, al momento del diagnóstico se identifican autoanticuerpos contra Ro/SS-A y antígenos La/SS-B, los cuales se relacionan con un comienzo más precoz de la enfermedad, mayor duración de ésta, hipertrofia de las glándulas salivales, mayor infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores y ciertas manifestaciones extraglandulares. En el suero de los pacientes con la enfermedad de Sjögren se han identificado anticuerpos contra fodrina alfa (120 kDa), proteína específica de las glándulas salivales. Las principales células que infiltran a las glándulas exocrinas son linfocitos T y B activados. Rara vez se observan macrófagos y células citolíticas. En las lesiones crónicas, un número pequeño pero persistente de células dendríticas aparecen en formaciones similares a folículos linfoides que semejan centros germinativos. Las células epiteliales glandulares experimentan apoptosis inducidas por mecanismos extracelulares (Fas/ligando Fas y perforina/granzimas) e intracelulares (incremento en las moléculas apoptóticas por contraposición a las antiapoptóticas, p. ej., Bax frente a Bcl-2). Los linfocitos infiltrativos no sólo proporcionan mensajes apoptóticos a las células epiteliales sino también tienden a ser resistentes a la apoptosis. Las células epiteliales de los conductos y acinares al parecer son importantes en la iniciación y perpetuación de la lesión autoinmunitaria. Expresan complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II y moléculas coestimuladoras y, por tanto, pueden brindar señales esenciales para la activación linfocítica. Los autoantígenos que normalmente son intracelulares son descubiertos en la superficie de las células, probablemente a través de los mecanismos apoptóticos antes mencionados. Por último, producen en forma inapropiada citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfoatrayentes necesarias para mantener la lesión autoinmunitaria o evolucionar a la formación de centros germinativos ectópicos más refinados. Estudios recientes han demostrado

que, de una manera similar a los linfocitos T, los linfocitos B CD40+ también tienen tendencia a resistir a la apoptosis. Se ha encontrado elevado el factor activador de linfocito B (*B cell activating factor*, BAFF) en pacientes con síndrome de Sjögren, sobre todo en aquellos con hipergammaglobulinemia, y probablemente contribuye a este efecto antiapoptótico. Resulta interesante que las células epiteliales de las glándulas desempeñen una función activa en la producción de BAFF. El factor desencadenante de la activación epitelial al parecer es una infección enterovírica persistente (posiblemente por cepas del virus Coxsackie).

Se ha propuesto un defecto en la actividad colinérgica mediada a través del receptor M3, que lleva a la disfunción neuroepitelial y a una disminución en las secreciones glandulares. Por último, la observación de que la proteína de los canales de agua acuaporina 5 se redistribuye desde las membranas apicales hasta el citoplasma de las células epiteliales de los acinos ofrece una teoría alternativa para la patogenia del síndrome de Sjögren.

Estudios inmunogenéticos han demostrado que HLA-B8, -DR3 y -DRw52 prevalecen en pacientes con síndrome de Sjögren primario. El análisis molecular de genes de HLA de clase II ha revelado que los pacientes con síndrome de Sjögren, sea cual sea su origen étnico, están muy relacionados con el alelo de HLA DQA 1\*0501, lo cual señala que la predisposición genética desempeña una función importante.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren tiene síntomas relacionados con la disminución de función de las glándulas lagrimales y salivales. En la mayoría de los pacientes, la forma primaria de la enfermedad evoluciona de manera lenta y benigna. Las primeras manifestaciones pueden ser inespecíficas o consistir en sequedad de las mucosas, y transcurren ocho a 10 años desde los primeros síntomas hasta que la enfermedad se desarrolla por completo.

El principal síntoma bucal del síndrome de Sjögren es la sequedad (xerostomia). El paciente lo describe como dificultad para deglutar el alimento, incapacidad para hablar sin interrupciones, sensación de quemazón, intensificación de la caries dental y problemas para llevar dentadura postiza completa. La exploración física demuestra una mucosa bucal seca, eritematosa y pegajosa. Hay atrofia de las papilas filiformes del dorso de la lengua, y la saliva de las glándulas principales es turbia o no puede recogerse. En dos tercios de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, las parótidas u otras glándulas salivales principales están agrandadas, pero esto es raro en la forma secundaria del síndrome. Las pruebas complementarias del diagnóstico son la sialometría, la sialografía y la gammagrafía. Una biopsia de las glándulas salivales menores que se encuentran en los labios permite confirmar histopatológicamente la presencia de infiltrados linfocíticos focales.

La afección ocular es la otra manifestación importante del síndrome de Sjögren. Los pacientes suelen quejarse de sequedad de los ojos, que perciben como una sensación de arenilla bajo los párpados. También hay sensación de quemazón, acumulación de secreción espesa en forma de hebras en el ángulo interno de los ojos, menor producción de lágrimas, enrojecimiento, picor y fatiga ocular, así como aumento de la fotosensibilidad. Estos síntomas son atribuibles a la destrucción del epitelio conjuntival que cubre la córnea y el globo ocular; reciben la denominación de *queratoconjuntivitis seca*. La evaluación diagnóstica de la queratoconjuntivitis seca consiste en medir el flujo lagrimal con la prueba de Schirmer I y en precisar la composición de las lágrimas determinando el tiempo de disolución de la lágrima o su contenido de lisozima. El examen con lámpara de hendidura de la córnea y la conjuntiva después de teñir con rosa de Bengala descubre la existencia de úlceras corneales puntiformes y de filamentos unidos al epitelio corneal.

Con menos frecuencia se observa afección de otras glándulas exocrinas, como es la menor secreción de las glándulas mucosas de la parte superior e inferior del árbol respiratorio, lo que origina sequedad de la nariz, la garganta y la tráquea (xerotráquea), disminución de la secreción de las glándulas del tubo digestivo, lo que produce atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica. También puede haber sequedad de la piel y dispareunia por sequedad de los genitales externos.

Las manifestaciones extraglandulares (generales) aparecen en 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren (cuadro 317-2), aunque son muy raras en los casos de síndrome de Sjögren aislado a artritis reumatoide. Estos pacientes se quejan fundamentalmente de fatigarse con facilidad, febrícula, fenómeno de Raynaud, mialgias y artralgias. La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presenta por lo menos un episodio de artritis no erosiva durante la evolución de su enfermedad. Son frecuentes las manifestaciones derivadas de la afección pulmonar, aunque es raro que adquieran

### CUADRO 317-1 VINCULACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN A OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso generalizado
- Esclerodermia
- Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
- Cirrosis biliar primaria
- Vasculitis
- Hepatitis crónica activa

CUADRO 317-2 INCIDENCIA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES SI DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Manifestación clínica	Porcentaje
Artralgias o artritis	60
Fenómeno de Raynaud	37
Linfadenopatías	14
Afección pulmonar	14
Vasculitis	11
Afección renal	9
Afección hepática	6
Linfomas	6
Espenomegalia	3
Neuropatía periférica	2
Miositis	1

importancia clínica. La manifestación más destacada es la tos, que se atribuye a enfermedad de la pequeña vía respiratoria. La afección renal consiste en una nefritis intersticial que se manifiesta clínicamente por hipostenuria y trastornos de la función tubular renal, con o sin acidosis. La acidosis no tratada puede acabar produciendo nefrocalcinosis. La glomerulonefritis es una manifestación rara que aparece en los pacientes con vasculitis generalizada o crioglobulinemia, o cuando hay superposición del síndrome de Sjögren con el lupus eritematoso generalizado. La vasculitis afecta a los vasos de pequeño y mediano calibres. Sus manifestaciones clínicas más habituales son púrpura, urticaria recidivante, úlceras cutáneas, glomerulonefritis y mononeuritis múltiple. La sordera neurosensitiva observada en la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren se ha correlacionado con la presentación de anticuerpos anticardiolipina, en tanto que la positividad anti-Ro/SSA se relaciona con bloqueo cardíaco congénito.

Se ha señalado que el síndrome de Sjögren primario con vasculitis también puede manifestarse por una afección multifocal, recidivante y progresiva del sistema nervioso en forma de hemiparesia, mielopatía transversa, déficit hemisensoriales, convulsiones y trastornos de los movimientos. También se han descrito en estos pacientes meningitis aséptica y esclerosis múltiple.

Los linfomas son manifestaciones bien conocidas del síndrome de Sjögren, que aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Un agrandamiento persistente de la glándula parótida, adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, linfopenia, crioglobulinemia y niveles bajos del complemento C4 son manifestaciones que sugieren la aparición de linfoma. Resulta interesante que los mismos factores de riesgo contribuyan a la glomerulonefritis y que sean los que confieran un aumento en la mortalidad. La mayor parte de los linfomas son extraganglionares, de origen en las células B de la zona marginal, y de bajo grado de malignidad. Por lo general los linfomas poco malignos se identifican en forma accidental al valorar una biopsia labial. Los ganglios linfáticos afectados son casi siem-

CUADRO 317-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Infección por el VIH y síndrome de Sjögren	Síndrome de Sjögren	Sarcoidosis
Predominio en varones jóvenes	Predominio en mujeres de mediana edad	No se modifica
Ausencia de autoanticuerpos Ro/SS-AoLa/SS-B	Presencia de autoanticuerpos	Ausencia de autoanticuerpos contra Ro/SS-AoLa/SS-B
Infiltración de las glándulas salivales por linfocitos CD8+	Infiltración linfocítica de las glándulas salivales por linfocitos CD4+	Granulomas en las glándulas salivales
Vinculación de HLA-DR5	Vinculación a los HLA-DR3y-DRw52	Se desconoce
Pruebas serológicas para el VIH positivas	Pruebas serológicas para el VIH negativas	Pruebas serológicas para el VIH negativas

CUADRO 317-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Xerostomia	Xeroftalmia	Hipertrofia parotídea bilateral
Infecções víricas	Inflamación	Infecções víricas
Fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson	Parotiditis
Psicoactivos	Penfigoide	Gripe
Parasimpaticolíticos	Conjuntivitis crónica	Virus de Epstein-Barr
Hipotensores	Blefaritis crónica	Coxsackievirus A
Psicogena	Síndrome de Sjögren	Citomegalovirus
Irradiación	Fenómenos tóxicos	VIH
Diabetes mellitus	Quemaduras	Sarcoidosis
Traumatismos	Fármacos	Amiloidosis
Síndrome de Sjögren	Procesos neurológicos	Síndrome de Sjögren
	Trastornos funcionales de las glándulas lagrimales	Procesos metabólicos
	Trastornos de la función palpebral	Diabetes mellitus
Otros		Hiperlipoproteinemias
	Traumatismos	Pancreatitis crónica
	Hipovitaminosis A	Cirrosis hepática
	Anomalías del parpadeo	Causas endocrinas
	Cicatrices palpebrales	Acromegalia
	Anestesia corneal	Hipogonadismo
	Irregularidad epitelial	

pre periféricos. La supervivencia es menor en los pacientes con síntomas B, ganglios linfáticos mayores de 7 cm de diámetro y un grado histológico alto o intermedio.

Los estudios sistemáticos de laboratorio revelan anemia normocrómica, normocítica y, en aproximadamente 70% de los pacientes, elevación de la velocidad de sedimentación eritrocítica.

#### DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO Y DIFERENCIAL

El diagnóstico de síndrome primario de Sjögren se establece cuando el paciente manifiesta xeroftalmia y sequedad bucal, queratoconjuntivitis seca, manifestaciones clásicas bucales y reacción del suero con los autoantígenos Ro/SS-A y La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien, para descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmia o hipertrofia de las glándulas parótidas, se realiza una biopsia labial (cuadros 317-3 y 317-4). En un estudio europeo se estableció una serie de criterios para el diagnóstico, que han sido mejorados por un grupo de estudio europeo-americano (cuadro 317-5). Es necesario descartar infección por el virus de la hepatitis C, pues aparte de las pruebas serológicas, las partes restantes del cuadro clínico patológico son casi idénticas a las del síndrome de Sjögren.

CUADRO 317-5 CRITERIOS INTERNACIONALES PARA CLASIFICAR EL SÍNDROME DE SJÖGREN\*\*

I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:

1. ¿Ha padecido usted de sequedad ocular diaria y persistente por lo menos durante tres meses?
2. ¿Ha tenido usted sensación recurrente de arena en los ojos?
3. ¿Utiliza sustitutivos de lágrimas más de tres veces al día?

II. Síntomas orales: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:

1. ¿Ha sentido diariamente la boca seca durante más de tres meses?
2. ¿Ha padecido de hipertrofia de las glándulas salivales recurrente o persistente como adulto?

III. Signos oculares: evidencia objetiva de daño ocular, que se define como el resultado positivo en por lo menos una de las dos pruebas siguientes:

1. Prueba I de Shirmer, realizada sin anestesia (<5 mm en 5 min)
2. Rosa de Bengala o alguna otra calificación con colorante ocular (s4 de acuerdo con el sistema de clasificación de van Bijsterveld)

IV. Histopatología: en las glándulas salivales menores, sialoadenitis linfocítica focal con una calificación >1.

V. Lesiones de las glándulas salivales: evidencia objetiva de daño de las glándulas salivales, que se define por el resultado positivo en por lo menos una de las pruebas siguientes:

1. Secreción salival sin estímulo (< 1.5 ml en 15 min)
2. Sialografía parotídea
3. Gammagrafía de las glándulas salivales

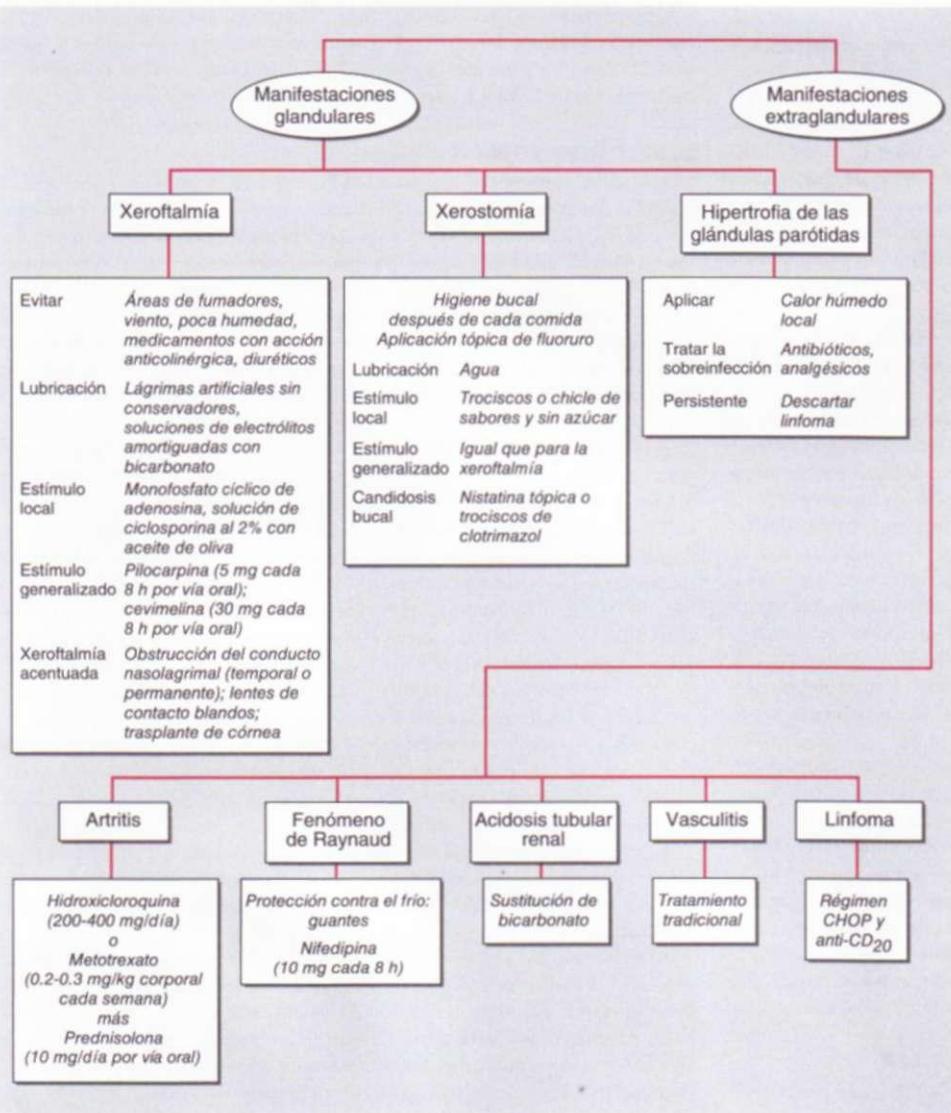
VI. Anticuerpos séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos

\* Criterios de exclusión: radioterapia previa de cabeza y cuello, hepatitis C, SIDA, linfoma, sarcoidosis, enfermedad del injerto contra el hospedador, anticolinérgicos.

† Síndrome primario de Sjögren: cualesquiera de cuatro de los seis elementos señalados, a condición de que el elemento IV (histopatología) o el VI (serología) sean positivos, o cualesquiera de los tres o cuatro criterios objetivos (elementos III, IV, V y VI).

‡ En los pacientes con otra posible enfermedad (p. ej., otra enfermedad conocida del tejido conjuntivo), la presencia de los elementos I o II sumada a dos de los elementos III, IV y V puede considerarse indicativa de síndrome secundario de Sjögren.

Fuente: tomado de Vitali C y colaboradores.



## SÍNDROME DE SJÓGREN

El tratamiento en el síndrome de Sjögren pretende aliviar los síntomas y limitar los efectos nocivos circunscritos de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca al sustituir o simular las secreciones ausentes (fig. 317-1).

Existen varios preparados oftálmicos (Tearisol; Liqifilm, metilcelulosa al 0.5%; Hypo Tears) para subsanar la ausencia de lágrimas. En caso de que existan úlceras corneales se recomienda cubrir el ojo y aplicar una pomada a base de ácido bórico. Es importante evitar ciertos medicamentos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival como los diuréticos, los antihipertensivos, anticolinérgicos y los antidepresivos.

El mejor sustitutivo en la xerostomía es el agua. En el caso de sequedad vaginal se pueden utilizar geles a base de ácido propiónico. Para estimular las secreciones se administra pilocarpina (5 mg cada 8 h) o cevimelina (30 mg cada 8 h) por vía oral; ambas mejoran la sequedad y son bastante bien toleradas. La hidrocloroquina (200 mg) es útil para las artralgias.

En los pacientes con acidosis tubular renal se administra bicarbonato de sodio por vía oral (0.5 a 2.0 mmol/kg cada 6 h). Los glucocorticoides (1 mg/kg/día) y los inmunosupresores (p. ej., ciclofosfamida) sólo están indicados para el tratamiento de la vasculitis generalizada. Los agentes anti-TNF al parecer son ineficaces, en tanto que el tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-C2020 en combinación con un esquema de CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina [Oncovin] y prednisolona) típico origina un aumento en la sobrevida en pacientes con linfoma.

## LECTURAS ADICIONALES

KASSAN S, MOUTSOUPOULOS HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 164:1275, 2004

MAVRAGANI C P et al: The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheum* 2:252, 2006

MITSIAS DI et al: The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesion: Lessons from Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus* 15:255, 2006

PIJPE J et al: Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 52:2740, 2005

TRIANTAFYLLOPOULOU A et al: Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 50:2897, 2004

VITALI C et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61:554, 2002

# 318 Espondiloartritis

Joel D. Taurog

Las espondiloartritis constituyen un grupo de enfermedades que tienen en común determinadas características clínicas y relaciones genéticas. Entre ellas están la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis y la espondilitis psoriásicas (soriásicas), la artritis y la espondilitis enteropáticas, la espondiloartritis juvenil y la espondiloartritis indiferenciada. Sus similitudes en cuanto al cuadro clínico y la predisposición genética sugieren que estas enfermedades tienen mecanismos patógenos muy similares.

## ESONDILITIS ANQUILOANTE

La espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) es un proceso inflamatorio de causa desconocida que ataca principalmente al esqueleto axial, pero que también puede afectar a las articulaciones periféricas y a las estructuras extraarticulares. Esta enfermedad suele comenzar en los decenios se-

gundo y tercero de la vida; su prevalencia es unas dos a tres veces mayor en los varones que en las mujeres. Otros nombres antiguos son *enfermedad de Marie-Strümpell* o *enfermedad de Bechterew*.

## EPIDEMIOLOGÍA

La AS muestra una estrecha relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y se observa en todo el mundo en proporciones aproximadas a las de ese antígeno (cap. 309). En caucásicos estadounidenses la prevalencia de B27 es de 7%, en tanto que en pacientes con espondiloartritis es de 90%, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

En encuestas realizadas en poblaciones, las espondiloartritis se presentan en 1 a 6% de los adultos que heredan el antígeno HLA-B27, en tanto que la prevalencia es de 10 a 30% en parientes adultos de primer grado B27+ de probandos de espondiloartritis. La tasa de concordancia en gemelos idénticos es aproximadamente 65%. Al parecer la susceptibilidad a la espondiloartritis está determinada en gran parte por factores genéticos, de manera tal que B27 comprende alrededor de un tercio del componente genético. Se ha encontrado un vínculo probable con el conglomerado de genes de la interleucina 1 (IL-1) en el cromosoma 2 y con otras regiones genómicas diversas.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los sitios de inflamación axial en la espondiloartritis son inaccesibles a la biopsia sistemática y raras veces se puede tener acceso a ellos mediante procedimientos quirúrgicos. Por consiguiente, el conocimiento de la histopatología axial se basa en un número limitado de casos en su mayor parte avanzados. La sacroilitis constituye a menudo la primera manifestación de espondiloartritis. Se encuentra sinovitis, paño, médula mixoide, tejido de granulación subcondral y edema de la médula, entesitis y diferenciación condroide. Hay prevalencia de los macrófagos, los linfocitos T y los osteoclastos. Pero tarde o temprano los bordes articulares horadados son reemplazados gradualmente por regeneración de fibrocartílago y luego por osificación. La articulación se oblitera en su totalidad.

En la columna, la lesión inicial consiste en la aparición de tejido de granulación de carácter inflamatorio en la unión formada por el anillo fibroso del cartílago discal y el borde del hueso vertebral. Las fibras más externas del anillo resultan erosionadas y acaban siendo sustituidas por hueso, formándose así el esbozo de un sindesmofito óseo; más tarde éste sigue creciendo por osificación endocranal continuada y acaba formando un puente con los cuerpos vertebrales adyacentes. La evolución progresiva de este proceso en dirección ascendente da lugar a la imagen radiográfica de la columna "en caña de bambú". Otras lesiones de la columna son: osteoporosis difusa, erosión de los cuerpos vertebrales en el borde del disco, aspecto cuadrangular de las vértebras e inflamación y destrucción del borde osificado del disco. Con frecuencia hay artritis inflamatoria de las articulaciones interapofisarias, con erosión del cartílago por el paño sinovial, seguida a menudo de anquilosis ósea.

En el transcurso de la evolución de la enfermedad disminuye sobremanera la densidad mineral ósea en la columna vertebral y el fémur proximal, antes de que produzca inmovilización importante.

La sinovitis periférica en los pacientes con espondiloartritis anquilosante muestra una intensa vascularidad, hiperplasia de la capa de revestimiento, infiltraciones linfoides y formación de paño. Las erosiones cartilaginosas centrales causadas por la proliferación de tejido de granulación subcondral son comunes.

La inflamación de la entesis fibrocartilaginosa, la región donde un tendón, ligamento o cápsula articular se adhieren al tejido óseo, es una lesión característica en la espondilitis anquilosante y en otras espondiloartritis (*spondyloarthritides*, SpA), tanto en sitios axiales como en periféricos. La entesitis se acompaña de edema notable de la médula ósea adyacente y a menudo se caracteriza por lesiones erosivas que tarde o temprano experimentan osificación.

## PATOGENIA

No se comprende bien la patogenia de la espondilitis anquilosante pero es casi seguro que sea mediada por factores inmunitarios. Existe un debate acalorado en torno al principal sitio de inicio de la enfermedad. Un concepto unificador es que el proceso de la espondilitis anquilosante comienza en sitios donde cartílago articular, ligamentos y otras estructuras se adhieren al hueso. La respuesta formidable de la enfermedad al bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ) indica que esta citocina desempeña una función central en la immunopatogenia de la espondilitis anquilosante. La articulación sacroiliaca inflamada es infiltrada con linfocitos T CD4+ y CD8+ y macrófagos, y muestra altos niveles de TNF- $\alpha$ , sobre todo en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad. Se ha encontrado factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ) abundante en lesiones más avanzadas. La sinovitis periférica en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis se caracteriza por neutrófilos, macrófagos que expresan CD68 y CD163, linfocitos T CD4+ y CD8+, lo mismo que linfocitos B. Hay una tinción intensa para molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1), molécula de adherencia de las células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), metaloproteína de la matriz 3 (*matrix metalloproteinase-3*, MMP-3) y proteínas 8 y 14 relacionadas con mieloide (*myeloid-related protein*, MRP)-8 y MRP-14). A diferencia de la membrana sinovial en la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA), no se encuentran proteínas citrulinadas ni complejos de cartílago gp39 péptido-complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC).

No se ha identificado algún fenómeno específico o algún agente exógeno que desencadene el inicio de la enfermedad, aunque las características superpuestas a la artritis reactiva y la enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) sugieren que las bacterias entéricas desempeñan una función importante. Son comunes las elevaciones en los títulos séricos de anticuerpos para determinadas bacterias entéricas en los pacientes con espondilitis anquilosante, pero no se ha identificado alguna función de estos anticuerpos en la patogenia de la enfermedad. Pruebas sólidas de que el antígeno HLABI2 interviene directamente las proporcionan los estudios epidemiológicos genéticos y la observación de que ratas transgénicas para B27 desarrollan espontáneamente artritis y espondilitis considerable. Aún no se ha determinado

si la intervención del antígeno B27 implica la presentación típica del antígeno peptídico a los linfocitos T CD8+ o algún otro mecanismo, o ambos a la vez. En términos más generales, aún no se ha determinado el grado relativo de la participación de la inmunidad innata y adaptativa.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen advertirse al final de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta; en los países occidentales la mediana de edad es de 23 años. En 5% de los pacientes los síntomas comienzan pasados los 40 años de edad. El primer síntoma suele ser el dolor sordo, de comienzo insidioso, que se percibe profundamente en los glúteos y la región lumbar baja, y que conlleva rigidez lumbar matutina de varias horas de duración que mejora con el ejercicio y reaparece después de un periodo de inactividad. A los pocos meses del comienzo, el dolor se vuelve más prolongado y es bilateral. Pueden ser frecuentes las exacerbaciones nocturnas del dolor, que obligan al paciente a levantarse y a moverse.

En algunos pacientes, los dolores y la rigidez de espalda conllevan hiper-sensibilidad ósea con el contacto y la presión (lo que tal vez refleje entesitis), mientras que en otros este último síntoma puede ser la molestia predominante. Las localizaciones más frecuentes del dolor óseo provocado son las articulaciones esternocostales, las apófisis espinosas, las crestas iliacas, el trocánter mayor de ambos fémures, las tuberosidades isquiáticas, las espinas tibiales y los talones. En ocasiones, los dolores óseos del tórax son la primera manifestación. Se observa artritis de caderas y hombros (articulaciones de las "raíces" de los miembros) en 25 a 35% de los pacientes, muchas veces en estadios precoces de la enfermedad. La afección de otras articulaciones periféricas distintas de las caderas y los hombros suele ser asimétrica y aparece hasta en 30% de los pacientes en cualquier momento de la enfermedad. El dolor y la rigidez del cuello por afección de la región cervical suelen ser manifestaciones muy tardías. Alguno que otro paciente, ante todo del grupo de edad más avanzada, presenta síntomas preferentemente generales.

La espondilitis anquilosante (AS) en los países en vías de desarrollo suele ser una enfermedad de comienzo juvenil. Suele predominar la artritis periférica y la entesitis, mientras que los síntomas axiales sobrevienen al final de la adolescencia.

Al principio, los signos de la exploración física reflejan la existencia del proceso inflamatorio. Los datos más específicos consisten en pérdida de la movilidad de la columna, limitación de los movimientos de flexión-extensión hacia delante y a los lados a nivel de la región lumbar, y menor amplitud de las dilataciones respiratorias. La limitación de los movimientos suele ser desproporcionada con respecto al grado de anquilosis ósea, debido a la existencia de un espasmo muscular secundario al dolor y la inflamación. El dolor de las articulaciones sacroiliacas se puede desencadenar ejerciendo compresión directa o con maniobras de distensión articular. Además, suele haber hiper-sensibilidad con la palpación en las zonas con sensibilidad ósea sintomática y espasmo de los músculos paraespinales.

La prueba de Schober es útil para medir el grado de flexión de la región lumbar. Con el paciente en pie y los talones juntos se trazan marcas en la columna 5 cm por debajo y 10 cm por encima de la unión lumbosacra (determinada por una línea horizontal que pasa por las espinas iliacas posterosuperiores). Luego, el paciente se inclina al máximo hacia delante, y entonces se mide la distancia entre ambas marcas. Esta distancia debe aumentar en 5 cm o más cuando la movilidad de la columna es normal, y es menor de 4 cm cuando esa movilidad está disminuida. La amplitud de las dilataciones torácicas se mide por la diferencia que existe entre la inspiración máxima y la inspiración forzada máxima a nivel del cuarto espacio intercostal en los varones, o inmediatamente por debajo de las mamas en las mujeres. La expansión normal del tórax es de 5 cm o más.

Si esas articulaciones están afectadas suele haber limitación o dolor con los movimientos de caderas o de hombros. Hay que advertir que en las primeras fases evolutivas de los casos leves, los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos, y que la exploración física puede ser completamente normal.

El curso de la enfermedad es sumamente variable, desde los casos con rigidez ligera y unos signos radiográficos de sacroileftis ambiguos hasta los pacientes que presentan fusión completa de la columna y una artritis intensa de ambas caderas acompañadas posiblemente de artritis periférica y de manifestaciones extraarticulares. El dolor tiende a persistir al comienzo de la enfermedad para volverse luego intermitente, con períodos alternados de exacerbaciones y remisiones. En un caso grave y típico sin tratamiento, en el que la espondilitis avanza hasta que se forman sindesmofitos, la postura del paciente sufre una serie de cambios característicos, con lordosis lumbar, atrofia de los glúteos y xifosis torácica pronunciada. En ocasiones el cuello se curva en sentido anterogrado o aparecen contracturas de flexión en la cadera, que son compensadas por la flexión de las rodillas. La evolución de la enfermedad puede estimarse clínicamente por la disminución de la estatura, la limitación

de la expansión torácica y de la flexión raquídea y la distancia de occipucio a pared. Algunos individuos resultan con datos físicos avanzados que refieren nunca haber tenido síntomas importantes.

Para un determinado paciente, la rapidez de la evolución de la lesión demostrable en las radiografías es lineal en el transcurso de decenios. En algunos estudios, el inicio de la enfermedad en la adolescencia y la afección incipiente de la cadera se correlacionan con un peor pronóstico. La enfermedad en las mujeres tiende a evolucionar con menos frecuencia hacia la anquilosis raquídea, si bien hay ciertos datos de una mayor prevalencia de anquilosis cervical aislada y artritis periférica en las mujeres. En países industrializados, la artritis periférica (distal a las caderas y los hombros) se presenta en forma general en menos de la mitad de los pacientes con espondilitis anquilosante, por lo general como una manifestación tardía, en tanto que en los países en vías de desarrollo, la prevalencia es mucho más elevada, y es típico que el inicio sea en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad. El embarazo no tiene un efecto uniforme sobre la espondilitis anquilosante, de manera tal que los síntomas mejoran, permanecen igual o se deterioran en casi un tercio de las pacientes embarazadas, respectivamente.

La complicación más importante de la enfermedad raquídea es la fractura de las vértebras, que puede presentarse incluso con el traumatismo menor de la columna osteoporótica rígida. La parte baja de la columna cervical es la afectada con más frecuencia. Estas fracturas suelen estar desplazadas y occasionar lesión de la médula ósea. Una encuesta reciente sugirió un riesgo de fractura de por vida de >10%. En ocasiones, la fractura a través de una unión discovertebral y un arco neural adyacente, denominada *seudoartrosis* y que se presenta con más frecuencia en la columna toracolumbar, puede ser una fuente no reconocida de dolor circunscrito persistente o de disfunción neurológica, o de ambos problemas a la vez. La deformación en cuña de las vértebras dorsales es común y se correlaciona con una cifosis acentuada.

La manifestación extraarticular más frecuente es la uveitis aguda anterior, que aparece en 40% de los pacientes y en ocasiones precede a la espondilitis. Los episodios son unilaterales y se caracterizan por dolor, fotofobia y lagrimeo. Estas crisis tienden a recurrir, a menudo en el ojo opuesto. Tanto las cataratas como el glaucoma secundario constituyen secuelas relativamente frecuentes. Hasta 60% de los pacientes padece inflamación del colon o el ileon. Ésta suele ser asintomática, pero la enteropatía inflamatoria (IBD) declarada se presenta en 5 a 10% de los pacientes con espondilitis anquilosante (véase más adelante en este capítulo "Artritis enteropática"). Casi 10% de los pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de espondilitis anquilosante presentan psoriasis (véase más adelante en este capítulo "Artritis psoriásica"). La insuficiencia aórtica, que en ocasiones produce síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, se presenta en un bajo porcentaje de los pacientes, en ocasiones en las primeras fases de la afección raquídea pero por lo general después de la enfermedad prolongada. El bloqueo cardíaco de tercer grado puede presentarse en forma independiente o aunado a insuficiencia aórtica. Las lesiones pulmonares asintomáticas y la disfunción cardíaca son relativamente comunes. El síndrome de cauda equina y la fibrosis del lóbulo pulmonar superior son complicaciones tardías raras. La fibrosis retroperitoneal es un trastorno concomitante raro. Se ha comunicado que la prostatitis tiene una mayor prevalencia. La amiloidosis es rara (cap. 324).

Recientemente se han creado varias escalas validadas de medida de la actividad de la enfermedad y el resultado funcional. A pesar de la cronicidad de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con AS puede desempeñar un trabajo retribuido. Algunos estudios, pero otros no, sugieren que acorta la supervivencia, comparada con la de la población general. La mortalidad atribuible a la enfermedad se debe en gran medida a traumatismos sobre la columna, insuficiencia aórtica, insuficiencia respiratoria, nefropatía amiloidea o complicaciones del tratamiento, como son las hemorragias digestivas altas.

#### ANÁLISIS DE LABORATORIO

No existe un estudio de laboratorio que permita diagnosticar espondilitis anquilosante. En la mayor parte de los grupos étnicos, 90% de los pacientes con esta enfermedad posee B27. A menudo conlleva aumento en la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y la proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP). En ocasiones aparece anemia leve. Cuando la enfermedad es grave se eleva la fosfatasa alcalina. También se incrementa la IgA sérica. El factor reumatoideo, y los anticuerpos antipolipéptidos citrulinados cíclicos (*cyclic citrullinated polypeptides*, CCP) y antinucleares en gran parte no se encuentran a menos que sean causados por una enfermedad concomitante, si bien esta última puede aparecer con el tratamiento anti-TNF. El líquido sinovial de las articulaciones periféricas en la espondilitis anquilosante presenta inflamación inespecífica. Cuando la motilidad de la pared torácica es limitada, frecuentemente disminuye la capacidad vital y aumenta la capacidad residual funcional, pero en general las medidas de la corriente aérea son normales al igual que la ventilación.

#### SIGNS RADIOGRÁFICOS

En la AS suele haber una sacroilitis radiográficamente demostrable. La primera alteración de las articulaciones sacroiliacas que se pone de manifiesto en la radiografía simple es la borrosidad del borde cortical del hueso subcondral, seguida de erosiones y esclerosis. El empeoramiento de las erosiones produce "seudoesanchamiento" del espacio articular; cuando sobreviene la anquilosis, primero fibrosa y luego ósea, las articulaciones pueden acabar por obliterarse. Las lesiones y su tendencia a empeorar suelen ser bilaterales y simétricas.

En la región lumbar, el avance de la enfermedad produce un enderezamiento secundario a la desaparición de la lordosis, y existe una esclerosis reactiva causada por la osteítis del borde anterior de los cuerpos vertebrales seguida de erosión, lo que da lugar a una imagen de cuerpos vertebrales "cuadrados". La osificación progresiva de las capas superficiales del anillo fibroso conduce al final a la formación de sindesmofitos marginales, visibles en la radiografía simple como puentes óseos superiores de un cuerpo vertebral a otro por delante y por los lados.

En los casos leves pueden transcurrir años antes de que las alteraciones inequívocas de las articulaciones sacroiliacas sean evidentes en la radiografía simple. La tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) y las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden detectar fielmente las alteraciones en un estadio más temprano de la enfermedad que la radiografía simple. La resonancia magnética nuclear dinámica con saturación de grasa, sea mediante recuperación de inversión tan corta (*short tau inversion recovery*, STIR) secuencia o imágenes ponderadas en TI con intensificación de contraste, es muy sensible y específica para identificar la inflamación intraarticular en las primeras etapas, cambios en el cartílago y edema subyacente de la médula ósea en la sacroilitis (fig. 318-1). Estas técnicas también son muy sensibles para valorar los cambios agudos y crónicos (fig. 318-2).

La disminución de la densidad mineral ósea se puede detectar por absorciometría de fotón doble del cuello femoral o la región lumbar. Las lecturas erróneamente altas en relación con la osificación de la columna se pueden evitar empleando una proyección lateral del cuerpo vertebral de L3.

#### DIAGNÓSTICO

Es importante documentar el diagnóstico de espondilitis anquilosante en una fase temprana antes que aparezca la deformidad irreversible. Esta meta plantea un reto por varias razones: 1) la dorsalgia es muy común, pero la espondilitis anquilosante es mucho menos frecuente; 2) un diagnóstico presuntivo incipiente a menudo se basa en información clínica que requieren experiencia considerable; 3) los individuos jóvenes con espondilitis anquilosante incipiente a menudo se muestran renuentes a buscar asistencia médica. Los criterios de Nueva York modificados se utilizan ampliamente (1984), representan una clasificación más que criterios diagnósticos, y son insensibles en los casos incipientes o leves. Consisten en lo siguiente: 1) un antecedente de dorsalgia inflamatoria (véase más adelante en este capítulo), 2) limitación del movimiento de la columna lumbar tanto en los planos sagital como frontal, 3) expansión torácica limitada y 4) sacroilitis radiográfica definitiva. El criterio 4 más algu-

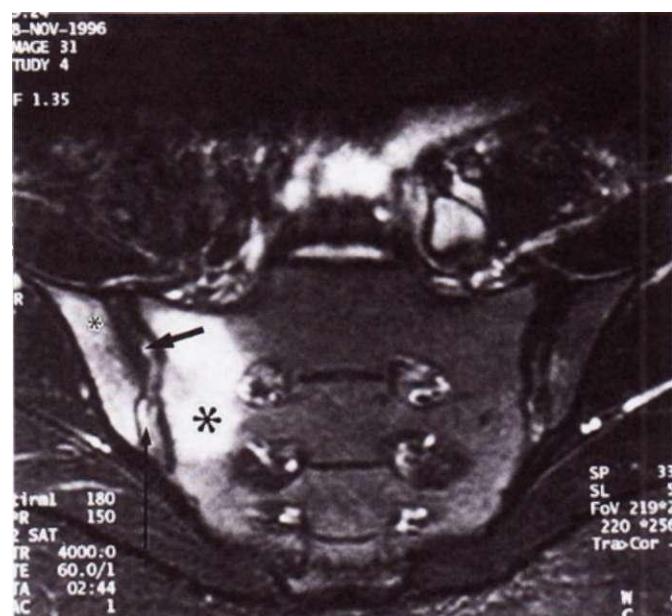
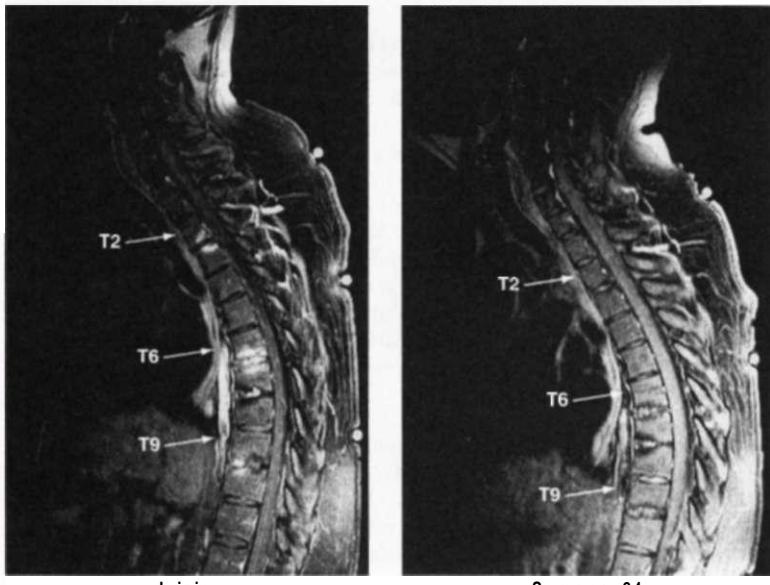


FIGURA 318-1. Sacroilitis incipiente en un paciente con AS, indicada por edema prominente de la médula ósea del sacro (asteriscos) en una imagen de resonancia magnética nuclear en plano oblicuo coronal STIR (de recuperación de la inversión tau corta). (Reproduced from DS Levine et al: Clin Radiol 59:400, 2004.)



**FIGURA 318-2. Inflamación raquídea (espondilodisquitis) en un paciente con AS y su respuesta espectacular al tratamiento con infliximab. Imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 intensificadas con gadolinio, con saturación de grasa, al inicio y después de 24 semanas del tratamiento con infliximab. (DeJ Brauner et al.)**

no de los otros tres es suficiente para un diagnóstico de espondilitis anquilosante definitiva. La resonancia magnética nuclear dinámica es definitivamente más sensible que las radiografías simples. Si bien aún no se ha definido su sensibilidad y especificidad exactas es recomendable en casos sospechosos en los cuales las radiografías simples no muestran cambios definitivos o no son convenientes (p. ej., en mujeres jóvenes o en niños).

La presencia del antígeno HLA-B27 no es necesaria ni suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, de acuerdo con el teorema de Bayes, la presencia o ausencia de este antígeno aumenta o disminuye bastante, respectivamente, la probabilidad de espondilitis anquilosante en pacientes con datos clínicos equívocos que no tienen anomalías radiográficas. Asimismo, el no observar antígeno HLA-B27 en un caso típico de espondilitis anquilosante aumenta en grado significativo la probabilidad de enteropatía intestinal concomitante.

La espondilitis anquilosante debe distinguirse de otras múltiples causas de lumbalgia, algunas mucho más comunes que la espondilitis anquilosante propiamente dicha. Durante varios decenios se han utilizado las siguientes cinco características para distinguir la dorsalgia inflamatoria de la espondilitis anquilosante: 1) edad de inicio de menos de 40, 2) inicio insidioso, 3) duración de más de tres meses antes de procurar atención médica, 4) rigidez matutina y 5) mejoría con el ejercicio o la actividad. Las causas más comunes de dorsalgia diferentes a la espondilitis anquilosante son mecánicas o degenerativas más que principalmente inflamatorias y no muestran conglomerado de estas manifestaciones. Una revaloración reciente ha llevado a los siguientes criterios propuestos para la dorsalgia inflamatoria en adultos de 50 años de edad o menores: 1) rigidez matutina de más de 30 min, 2) mejoría con el ejercicio pero no con el reposo, 3) el despertarse a causa de la dorsalgia solamente durante la segunda mitad de la noche y 4) dolor alternante en la nalga.

Asimismo, es necesario distinguir de la espondilitis anquilosante causas metabólicas, infecciosas y malignas de dorsalgia que son menos comunes, entre las que se incluyen espondilitis infecciosa, espondilodisquitis y sacroilitis. La ocrrosis produce un fenotipo que desde el punto de vista clínico y radiográfico es similar a la espondilitis anquilosante. La calcificación y la osificación de los ligamentos parraquideos ocurre en la *hiperostosis esquelética idiopática difusa (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH)*, la cual ocurre en personas de mediana edad y ancianos y por lo general no es sintomática. La calcificación ligamentosa da el aspecto de "escrúrrimiento de cera" en los cuerpos anteriores de las vértebras. Se conservan los espacios de los discos intervertebrales, y las articulaciones sacroiliacas y apofisiarias tienen aspecto normal, lo que ayuda a distinguir a la DISH de la espondilosis y de la espondilitis anquilosante, respectivamente.

#### ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Todo tratamiento de la espondilitis anquilosante incluirá un programa de ejercicio ideado para mantener la postura y el arco de movilidad. Hasta en tiempos recientes, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) han constituido la base fundamental de la

farmacoterapia de la espondilitis anquilosante. Reducen el dolor y la hipersensibilidad e incrementan la movilidad en muchos pacientes con espondilitis anquilosante. Asimismo, en un ensayo aleatorizado y comparativo reciente de dos años de duración, la evolución radiográfica de la espondilitis anquilosante fue significativamente más lenta en los pacientes que tomaban NSAID todos los días que en los que sólo los tomaban cuando lo requerían por el dolor intenso o la rigidez. Sin embargo, muchos enfermos de espondilitis anquilosante siguen con síntomas y desarrollan deformidades pese al tratamiento con NSAID. A partir del año 2000 se comunicaron respuestas formidables al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis. Los sujetos con espondilitis anquilosante tratados con infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  humano/de ratón químérico), etanercept (proteína soluble de fusión de receptor p75 TNF- $\alpha$ -IgG) o adalimumab (anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  humano) han demostrado reducciones rápidas, intensas y prolongadas en todos los indicadores clínicos y de laboratorio de la actividad de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad crónica e incluso algunos con anquilosis raquídea completa han demostrado una mejoría notable tanto en indicadores objetivos como en subjetivos de la actividad de la enfermedad y la función, lo que incluía rigidez matutina, dolor, movilidad raquídea, edema de articulaciones periféricas, proteína C reactiva y tasa de eritrosedimentación. Los estudios de resonancia magnética nuclear indican la resolución sustancial del edema de la médula ósea, la entesitis y los derrames articulares en las articulaciones sacroiliacas, la columna vertebral y las articulaciones periféricas (fig. 318-2). Se han obtenido resultados similares en ensayos comparativos aleatorizados de gran alcance de estos tres agentes y en muchos estudios abiertos. Si bien la mitad de los pacientes logran una reducción de >50% en el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), el indicador más común de la actividad en la enfermedad. Se observa un aumento en la densidad mineral ósea desde las primeras 24 semanas después de iniciado el tratamiento. Aún no se define si se ralentiza la evolución de las alteraciones radiográficas de la enfermedad.

Las dosificaciones de estos agentes utilizadas en pacientes con espondilitis anquilosante por lo general han sido similares a las aplicadas en la artritis reumatoide. Se administra infliximab mediante una infusión intravenosa, típicamente a una dosis de 3 a 5 mg/kg de peso corporal y luego se repite dos semanas más tarde, de nuevo seis semanas después y a partir de entonces a intervalos de ocho semanas. Se ha logrado cierto éxito con intervalos más prolongados, entre los que se incluyen la infusión únicamente tras la recidiva de los síntomas. Se administra etanercept mediante inyección subcutánea en dosis de 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana; adalimumab mediante inyección subcutánea en dosis de 40 mg cada dos semanas.

Si bien estos agentes inmunosupresores potentes hasta el momento han sido relativamente seguros, no son raros siete tipos de efectos secundarios; a saber: 1) infecciones importantes, que incluyen tuberculosis diseminada; 2) trastornos hematológicos, como pancitopenia; 3) trastornos desmielinizantes; 4) exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva; 5) autoanticuerpos relacionados con el lupus eritematoso generalizado y sus manifestaciones clínicas; 6) reacciones de hipersensibilidad por infusión o inyección, y 7) hepatopatía grave. El aumento en la frecuencia de cáncer es de importancia teórica pero no se ha observado en pacientes con espondilitis anquilosante tratados hasta por cinco años.

Debido a los efectos secundarios elevados, potencialmente graves, y a los efectos desconocidos a largo plazo de estos agentes, su uso se restringirá a los pacientes con un diagnóstico definitivo, y enfermedad activa (BASDAI >4 de 10 y opinión de experto) que no responde en forma adecuada al tratamiento por lo menos con dos NSAID diferentes. Antes del inicio del tratamiento anti-TNF, todos los pacientes serán sometidos a pruebas de reactividad a la tuberculina, y los que tengan reacción positiva (>5 mm) serán tratados con antifúngicos. Las contraindicaciones incluyen infección activa o riesgo elevado de infección; cáncer o trastornos premalignos; y antecedente de lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple o autoinmunidad relacionada. El embarazo y la alimentación al seno materno son contraindicaciones relativas. La continuación después de 12 semanas de tratamiento requiere una reducción de 50% en BASDAI (o reducción absoluta de 2 de 10) y la opinión favorable de un experto. La sulfasalazina, en dosis de 2 a 3 g/día ha demostrado un beneficio modesto, principalmente en la artritis periférica. Un ensayo terapéutico con este agente antecederá a cualquier empleo de agentes anti-TNF en pacientes con artritis predominantemente periférica. El metotrexato, aunque se utiliza ampliamente, no ha demostrado algún beneficio en la espondilitis anquilosante, ni se ha documentado que el oro o los glucocorticoides orales tengan alguna utilidad terapéutica. Se ha comunicado un beneficio potencial en la espondilitis anquilosante para la talidomida, 200 mg/día, que tal vez actúa a través del inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa.

La indicación más frecuente de la cirugía en los pacientes con AS es la artritis grave de la cadera, donde el dolor y la rigidez se alivian de forma espectacular con una artroplastia total. Hay un pequeño número de pacientes que puede mejorar corrigiendo quirúrgicamente las deformidades extremas en flexión de la columna o la subluxación atlantoaxial.

Los brotes de uveitis suelen tratarse con buenos resultados aplicando glucocorticoideos y midriáticos por vía tópica, aunque algunos casos requieren glucocorticoïdes por vía general, o incluso inmunodepresores y, rara vez, infliximab. Los inhibidores del TNF reducen la frecuencia de ataques de uveitis en pacientes con espondilitis anquilosante. Algunos individuos han presentado uveitis reciente o recidivante tras el empleo de un inhibidor de TNF, sobre todo etanercept.

En algunos casos, los problemas cardíacos concomitantes requieren un marcapasos o una sustitución valvular aórtica. En la actualidad el tratamiento de la osteoporosis del esqueleto axial es el mismo que en la osteoporosis primaria, ya que no existen datos específicos para la espondilitis anquilosante.

## ARTRITIS REACTIVA

El término *arthritis reactiva* (*reactive arthritis*, ReA) se aplica a una artritis aguda no supurativa que aparece como complicación de una infección localizada en otro sitio del organismo. En los últimos años, este nombre se ha utilizado para referirse a las espondiloartropatías que siguen a infecciones entéricas o urogenitales. Otras formas de artritis que no se vinculan con el B27 y que ofrecen un espectro distinto de manifestaciones clínicas, como la fiebre reumática o la enfermedad de Lyme, se tratan en los capítulos 315 y 166.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde hace siglos se conoce el vínculo entre la artritis aguda y los accesos de diarrea o uretritis. Durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales se observaron muchos casos que centraron la atención en la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis, que se conoció con el nombre de *síndrome de Fiebiger-Leroy-Reiter* y que a menudo coexistía con otras lesiones mucocutáneas. Este epónimo reviste sólo interés histórico en la actualidad.

Al identificarse las especies bacterianas capaces de desencadenar el cuadro clínico y ante el dato de que muchos pacientes eran portadores del antígeno HLA-B27 surgió la idea unitaria de la ReA como un síndrome clínico provocado por agentes causales específicos que actúan en un hospedador genéticamente vulnerable. Hay varias manifestaciones clínicas parecidas que pueden aparecer consecutivamente a infecciones intestinales causadas por algunas especies de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*, de infecciones genitales originadas por *Chlamydia trachomatis* y, posiblemente, también por otros agentes. La tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis es sólo parte del espectro del cuadro clínico de la artritis reactiva. Para los fines del presente capítulo, el término *arthritis reactiva* se limitará a los casos de espondiloartritis en que existen por lo menos pruebas preliminares de una infección precedente y relacionada. En los pacientes con un cuadro clínico de artritis reactiva pero sin información que demuestre antecedente infeccioso, se considerará el diagnóstico de *espondiloartritis indiferenciada*, que se describe más adelante en este capítulo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Tras los primeros informes de la relación de la artritis reactiva con el antígeno HLA-B27, en la mayor parte de las series hospitalarias en las cuales *Shigella*, *Yersinia* o *Chlamydia* fueron los agentes infecciosos desencadenantes, se observó que 60 a 85% de los pacientes eran positivos para B27, y una menor prevalencia de artritis reactiva desencadenada por *Salmonella* y *Campylobacter*. En la mayor parte de los estudios epidémicos basados en la comunidad o de fuentes comunes, la prevalencia del antígeno B27 a menudo se ha observado en menos de 50%, y en algunos casos ni siquiera se ha elevado. El intervalo de edad más común es de 18 a 40 años, pero la artritis reactiva puede presentarse tanto en niños de más de cinco años de edad como en adultos de edad avanzada.

La relación de grupo sexual en la artritis reactiva tras la infección entérica es de casi 1:1, en tanto que la artritis reactiva adquirida por transmisión venérea se presenta de manera predominante en los varones. La prevalencia y la incidencia globales de la artritis reactiva son difíciles de valorar debido a la prevalencia variable de las infecciones desencadenantes y factores de susceptibilidad genética en diferentes poblaciones. En países escandinavos se ha comunicado una frecuencia anual de 10 a 28/100 000. Las espondiloartritis anteriormente casi no se conocían en África subsahariana. Sin embargo, la artritis reactiva y otras espondiloartritis periféricas en la actualidad se han convertido en las enfermedades reumáticas más comunes en africanos al florecimiento de la epidemia de SIDA, sin relación con el antígeno B27, el cual es muy raro en tales poblaciones. La espondiloartritis en los africanos infectados por VIH casi siempre aparece en individuos con el estadio I de la enfermedad (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud). A menudo constituye la primera manifestación de la infección y remite cuando la enfermedad avanza. Al contrario, los pacientes caucásicos y occidentales con VIH y espondiloartritis casi siempre poseen el gen B27 y la artritis recrudece conforme el SIDA avanza.

## PATOLOGÍA

La histología sinovial es similar a la de otras artropatías inflamatorias. La entesitis presenta mayor vascularidad e infiltración de macrófagos en el fibrocartílago. En ocasiones se observan datos histopatológicos microscópicos de inflamación en el colon y el ileon de los pacientes con artritis reactiva posvenérea, que es mucho menos común que la artritis reactiva posintestinal. Las lesiones cutáneas de la queratodermia blenorragica, ligada principalmente a la artritis reactiva venérea, son idénticas desde el punto de vista histológico a las lesiones de la psoriasis.

## CAUSA Y PATOGENIA

De las cuatro especies de *Shigella*, *S. sonnei*, *S. boydii*, *S. flexneri* y *S. dysenteriae*, *S. flexneri* se ha encontrado en la mayor parte de los casos de artritis reactiva, tanto esporádica como epidémica. Datos recientes sugieren que *S. sonnei* y *S. dysenteriae* desencadenan algunos casos de artritis reactiva.

Otras bacterias identificadas definitivamente como detonantes de la artritis reactiva incluyen diversas especies de *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni* y *Chlamydia trachomatis*. Asimismo, cada vez hay más información que involucra a *Clostridium difficile*, *Campylobacter coli*, determinadas cepas toxígenas de *E. coli* y posiblemente *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium*. Asimismo, se ha implicado la infección respiratoria con *Chlamydia pneumoniae*. Hay múltiples informes aislados de artritis aguda precedida de otras infecciones bacterianas, víricas o parasitarias, pero aún no se ha determinado si los microorganismos causales son verdaderos detonantes de la artritis reactiva.

Tampoco se ha determinado si la ReA se produce por el mismo mecanismo patógeno consecutivo a la infección por cada uno de estos microorganismos, ni está plenamente aclarado ese mecanismo con ninguno de los agentes bacterianos que lo desencadenan. La mayor parte, si no todos los microorganismos desencadenantes, produce lipopolisacárido (LPS), tienen capacidad para atacar a las mucosas, invadir las células hospedadoras y permanecer vivos en su interior. Se ha comprobado que en la sinovial de los pacientes con ReA existen抗原s de *Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Shigella* que persisten mucho tiempo después de un ataque agudo de la enfermedad. En la ReA desencadenada por *Y. enterocolitica*, años después de activada la infección, en eritrocitos periféricos se han observado LPS bacterianos y抗原s de proteína por choque térmico. El DNA de *Yersinia* y DNA y RNA de *C. trachomatis* se han detectado en tejido sinovial de pacientes con artritis reactiva, lo que sugiere la presencia de microorganismos viables pese a un fracaso invariable para cultivar el microorganismo en estos especímenes. La forma latente de *C. trachomatis* que persiste en la sinovia regula por incremento la transcripción de muchos genes ortólogos a los genes regulados por incremento en la infección por *M. tuberculosis*.

En la sinovial inflamada de los pacientes con ReA, pero no en la sangre periférica, se encuentran células T que responden específicamente a los抗原s del microorganismo causal. Estas células T son ante todo CD4+, pero también se han aislado células T CD8+ citolíticas específicas para las bacterias restringidas al B27 en la ReA inducida por *Yersinia* y por *C. trachomatis*. En las células T sinoviales con restricción de B27 provenientes de pacientes con artritis reactiva se ha identificado una secuencia única de receptores抗原s de las células T. A diferencia de los linfocitos CD4 sinoviales en la artritis reumatoide, que son predominantemente del fenotipo de linfocitos T colaboradores (*helper T*, T<sub>h</sub>1) los que se encuentran en la artritis reactiva, también muestran un fenotipo T<sub>J2</sub>. Asimismo, se ha encontrado un fenotipo T regulador 1 (Tr1) con elevación de la IL-10 y el TGF-β en linajes de linfocitos T, B y de macrófagos en la membrana sinovial de pacientes con artritis reactiva. Se ha observado que los haplotipos promotores de IL-10 difieren en grado importante en los pacientes con artritis reactiva a diferencia de los testigos B27+.

El HLA-B27 al parecer se relaciona con formas de artritis reactiva más graves y crónicas, pero aún no se ha determinado su participación patógena. La presencia de HLA-B27 prolonga considerablemente la supervivencia intracelular de *Y. enterocolitica* y *S. enteritidis* en las líneas celulares de ser humano y ratón. Esta larga supervivencia bacteriana, que es facilitada por B27 y otros factores, permite el desplazamiento de los leucocitos infectados desde el sitio primario de la infección hasta las articulaciones, donde la respuesta de las células T a los抗原s bacterianos persistentes produce artritis.

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la artritis reactiva constituyen una gama que fluctúa desde las monoartritis aisladas transitorias, hasta la enfermedad multiorgánica grave. Una historia clínica cuidadosa por lo general revelará datos de una infección precedente una a cuatro semanas antes del inicio de los síntomas de la artritis reactiva. Sin embargo, en una minoría considerable no es posible encontrar datos clínicos ni de laboratorio sobre una infección previa.

En muchos casos de artritis reactiva adquirida presuntamente a través de una infección venérea, consta un cambio reciente de pareja sexual, aunque no existan datos de laboratorio propios de la infección.

Los síntomas generales son frecuentes, como fatiga, malestar, fiebre y pérdida de peso. Los síntomas musculoesqueléticos suelen ser de comienzo agudo. La artritis suele ser asimétrica y aditiva, es decir, se afectan nuevas articulaciones aparte de las previamente enfermas en un plazo de días a una a dos semanas. Las más afectadas son las articulaciones de los miembros inferiores, en particular las rodillas, los tobillos y las articulaciones subastragalinas, metatarsofalángicas e interfalángicas de los dedos del pie, pero también pueden afectarse la muñeca y los dedos de las manos. Es una artritis bastante dolorosa, no siendo raros los derrames articulares a tensión, en particular en la rodilla. Muchos pacientes no pueden caminar sin apoyo. Una característica distintiva de la artritis reactiva y de otras espondiloartritis periféricas es la dactilitis, o "dedo de salchicha", que se caracteriza por el edema difuso de un solo dedo de las manos o los pies; sin embargo, esta manifestación también puede observarse en la gota poliarticular y la sarcoidosis. La tendinitis y la fascitis son lesiones especialmente características que producen dolor en múltiples puntos de inserción, ante todo en la inserción del tendón de Aquiles, la fascia plantar y diversos puntos a lo largo del esqueleto axial. Los dolores de espalda y de la región lumbar son bastante frecuentes y pueden deberse a inflamación de las inserciones, espasmo muscular, sacroilitis aguda o, supuestamente, artritis de las articulaciones intervertebrales.

Suele haber infecciones urogenitales durante todo el curso de la enfermedad. Los varones pueden tener una uretritis intensa o relativamente asintomática bien como un elemento concurrente de la infección desencadenante o bien por efecto de la fase reactiva de la enfermedad. También es frecuente la prostatitis. De igual modo, en las mujeres puede haber cervicitis o salpingitis debidas al agente infeccioso desencadenante o al proceso reactivo estéril.

La afección ocular es frecuente y varía desde una conjuntivitis asintomática y transitoria, hasta una uveítis anterior agresiva, en ocasiones resistente al tratamiento, y que puede acabar en ceguera.

Las lesiones mucocutáneas son frecuentes. En la boca hay úlceras superficiales, transitorias y, muchas veces, asintomáticas. La lesión cutánea característica es la *queratodermia blenorragica*, constituida por vesículas que se vuelven hiperqueratósicas y acaban formando costras antes de desaparecer. Son más frecuentes en las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero también pueden aparecer en cualquier otra parte. En los pacientes infectados por el VIH, estas lesiones suelen ser muy extensas y sumamente graves, hasta el punto de dominar el cuadro clínico (cap. 182). A menudo hay lesiones del glande, que se denominan *balanitis arañadas*; consisten en vesículas que pronto se rompen para formar erosiones superficiales indoloras; en los individuos circuncidados pueden formar costras parecidas a las de la queratodermia blenorragica. A menudo hay lesiones ungueales consistentes en onicólisis, coloración amarillenta de la parte distal de las uñas e hiperqueratosis en capas superpuestas.

Son manifestaciones menos frecuentes o raras de la ReA los defectos de conducción cardíacos, la insuficiencia aórtica, las lesiones del sistema nervioso central o periférico y los infiltrados pleuropulmonares.

Es típico que la artritis persista durante tres a cinco meses, pero puede haber evoluciones de hasta un año. Los síntomas articulares crónicos persisten en casi 15% de los pacientes y en hasta 60% en series basadas en hospitales. Asimismo, son comunes las recidivas del síndrome agudo. La incapacidad para trabajar o los cambios forzados en el tipo de ocupación son comunes en pacientes con síntomas articulares persistentes. El dolor crónico en el talón suele ser muy molesto. También son secuelas comunes la lumbalgia, la sacroilitis y la espondilitis anquilosante declarada. En la mayor parte de los estudios, los pacientes positivos para HLA-B27 han mostrado un peor pronóstico que los pacientes B27-negativos. Los enfermos con artritis provocada por *Yersinia* tienen una enfermedad menos crónica que los que presentan un episodio inicial luego de una shigelosis epidémica.

## HALLAZGOS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICOS

La tasa de eritrosedimentación (ESR) por lo general se incrementa durante la fase aguda de la enfermedad. En ocasiones conlleva anemia leve y los reactivos de la fase aguda tienden a elevarse. El líquido sinovial presenta inflamación inespecífica. En la mayor parte de los grupos étnicos, alrededor de la mitad de los pacientes posee el gen B27. Es raro que la infección desencadenante persista en el sitio de la infección mucosa primaria hasta que comienza el problema reactivo, pero en ocasiones es posible cultivar al microorganismo, por ejemplo, en el caso de *Yersinia* o *Chlamydia*. Otras veces aparecen datos serológicos de una infección reciente, como elevación de los anticuerpos contra *Yersinia*, *Salmonella* o *Chlamydia*. Se dice que la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en muestras de orina del chorro inicial para detectar DNA de *Chlamydia* tiene gran sensibilidad.

Es posible que al comienzo de la enfermedad o en los casos leves no haya signos radiográficos o que éstos se reduzcan a una osteoporosis yuxtaarticular. En las formas persistentes y de larga evolución pueden verse erosiones marginales y desaparición del espacio articular. Lo característico de la enfermedad es, como en todas las espondiloartropatías, la periostitis con formación secundaria de hueso nuevo. En la inserción de la fascia plantar son frecuentes los espolones óseos.

También puede haber sacroilitis y espondilitis como secuelas tardías. La sacroilitis es asimétrica con mayor frecuencia que en la espondilitis anquilosante (AS), y la espondilitis en lugar de ascender simétricamente desde los segmentos lumbares inferiores, puede empezar a cualquier altura de la región lumbar. A veces los sindesmositos son bastos y no nacen a partir de los bordes sino a partir de la parte media de los cuerpos vertebrales, hecho que rara vez se observa en la AS primaria. Es raro el empeoramiento progresivo de las fusiones vertebrales como secuela de la artritis reactiva.

## DIAGNÓSTICO

La ReA es un diagnóstico clínico y no existen signos radiográficos ni de laboratorio que tengan valor diagnóstico definitivo. La enfermedad debe sospecharse en todo paciente que presente una tendinitis o artritis aditiva, inflamatoria aguda y asimétrica. La evaluación de esos pacientes debe consistir en un interrogatorio dirigido a descubrir un proceso anterior desencadenante, como un episodio de diarrea o de disuria. En la exploración física hay que prestar mucha atención a la distribución de las lesiones articulares o tendinosas y a los tejidos/órganos extraarticulares que posiblemente estén afectados, como los ojos, las mucosas, la piel, las uñas y los genitales. La aspiración y el análisis del líquido sinovial pueden servir para excluir una artritis séptica o cristalina. Cultivo, serología o métodos moleculares ayudan a identificar una infección desencadenante.

Aunque no es necesario tipificar el B27 para confirmar el diagnóstico en los casos evidentes, este estudio tiene importancia pronostica sobre la gravedad, cronicidad y tendencia hacia la espondilitis y la uveítis. Asimismo, si es positiva, es de utilidad diagnóstica en casos atípicos, pero una prueba negativa es de escasa utilidad diagnóstica. Las pruebas para VIH a menudo están indicadas y suelen requerirse para poder seleccionar el tratamiento apropiado.

Es importante distinguir la artritis reactiva de la gonococia diseminada (cap. 137), puesto que ambas se pueden adquirir por transmisión venérea y concurren con uretritis. A diferencia de la artritis reactiva, la artritis y tenosinovitis gonocócicas tienden a abarcar por igual a las extremidades superiores e inferiores, no conllevan molestias en la espalda y se manifiestan por lesiones vesiculares características en la piel. La presencia de un cultivo gonocócico positivo de la uretra o el cuello uterino no excluye el diagnóstico de artritis reumática pero el cultivo del gonococo a partir de la sangre, una lesión cutánea o la capa sinovial establece el diagnóstico de gonococia diseminada. El estudio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para detectar *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis* suele ser útil. En ocasiones el único método para distinguir entre ambas es administrar un esquema terapéutico de antibióticos.

La artritis reactiva comparte muchas de las características de la artropatía por psoriasis. Sin embargo, la artritis psoriásica casi siempre comienza en forma gradual; la artritis tiende a ubicarse principalmente en las extremidades superiores; conlleva menos periartritis y no suelen aparecer úlceras bucales, uretritis o síntomas intestinales.

## 0 ARTRITIS REACTIVA

La mayoría de los pacientes con artritis reactiva se benefician en cierto grado con los NSAID, si bien los síntomas agudos raras veces se mitigan por completo, y algunos enfermos no logran siquiera responder. La indometacina en dosis fraccionadas de 75 a 150 mg/día constituye el tratamiento de elección inicial, pero se puede intentar con otros antiinflamatorios no esteroideos.

La antibioticoterapia apropiada y rápida de la uretritis por *Chlamydia* aguda o de la infección entérica previene el surgimiento de la artritis reactiva. Sin embargo, en diversos estudios comparativos no se ha demostrado algún beneficio de la antibioticoterapia que se inicia después que comienza la artritis. Un estudio de seguimiento a largo plazo sugirió que si bien la antibioticoterapia no tenía algún efecto sobre el episodio agudo de la artritis reactiva, ayudaba a evitar la espondiloartritis crónica subsiguiente. Otro de estos estudios no demostró algún beneficio a largo plazo.

Ensayos multicéntricos han sugerido que la sulfasalazina, en dosis fraccionadas de hasta 3 g/día, confiere beneficio a los pacientes con artritis reactiva persistente. Los individuos con enfermedad persistente responden a la azatioprina, en dosificación de

"Hasta el momento de esta publicación, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) no había aprobado la azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, pamidronato y talidomida para estos fines.

1 a 2 mg/kg por día, o al metotrexato, en dosis de hasta 20 mg por semana. Aunque no se han comunicado ensayos sobre anti-TNF- $\alpha$  en la artritis reactiva, pruebas anecdóticas apoyan el empleo de estos agentes en casos crónicos graves, si bien también se ha observado una falta de respuesta.

La tendinitis y otras lesiones de la entesis pueden mejorar en ocasiones mediante infiltraciones de glucocorticoides en el interior de las lesiones. La uveítis puede exigir un tratamiento energético con glucocorticoides para evitar secuelas graves. Por lo general, las lesiones cutáneas sólo requieren un tratamiento sintomático. Los pacientes con ReA e infectados por el VIH, muchos de los cuales tienen lesiones cutáneas graves, parecen responder al tratamiento con antirretrovíricos. Las complicaciones cardíacas se combaten con el tratamiento convencional y el tratamiento de las complicaciones neurológicas es sintomático.

Un tratamiento completo debe ocuparse de asesorar a los pacientes para que eviten las enfermedades de transmisión sexual y la exposición a los patógenos intestinales, y para que hagan un uso apropiado de la fisioterapia; del asesoramiento profesional y de la vigilancia continua de las complicaciones a largo plazo, como la espondilitis anquilosante.

## ARTRITIS PSORIASICA

El término *artritis psoriásica* (*psoriatic arthritis*, PsA) se refiere a una artritis inflamatoria que aparece en los individuos con psoriasis.

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La relación existente entre la artritis y la psoriasis se identificó desde el siglo xix. En el decenio de 1960, a partir de información epidemiológica y clínica, se supo que a diferencia de la artritis reumatoide, la ligada a la psoriasis suele ser seronegativa, a menudo abarca las articulaciones interfalangicas distales (*distal interphalangeal*, DIP), las sacroiliacas y de la columna, tiene características radiográficas distintivas y presenta una agregación familiar considerable. En el decenio de 1970, la artritis psoriásica se incluyó dentro de la categoría de las espondiloartritis por poseer características similares a las de la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva.

### EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la prevalencia de la artritis psoriásica en los individuos con psoriasis fluctúan entre 5 y 30%. En las poblaciones caucásicas se calcula que la psoriasis tiene una prevalencia de 1 a 3%. La psoriasis y la artritis psoriásica son menos frecuentes en otras razas en ausencia de infección por VIH. Los familiares en primer grado de los pacientes con artritis psoriásica tienen mayor riesgo de padecer psoriasis, artritis psoriásica y otras variedades de espondiloartritis. De los pacientes con psoriasis, 30% tiene algún familiar de primer grado enfermo. En los gemelos monocigotos, la concordancia para psoriasis es >65% y para artritis psoriásica >30%. Se ha identificado una gran variedad de asociaciones con el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA). El HLA-Cw6 tiene una relación estrecha con la psoriasis, en particular con la de tipo familiar juvenil (tipo I). El HLA-B27 está muy ligado a la espondilitis psoriásica (véase más adelante en este capítulo). Los HLA-DR7, -DQ3 y -B57 están vinculados con la artritis psoriásica por el desequilibrio de enlace con Cw6. Otras asociaciones comprenden a HLA-B13, -B37, -B38, -B39 y DR4. Hace poco también se publicó que existe cierta relación entre el alelo MIC-A-A9 y el locus ligado a HLA-B MIC-A con la artritis psoriásica, así como ciertos alelos de receptores de ciertas inmunoglobulinas citolíticas (*kilier immunoglobulin-like receptor*, KIR). Estos patrones tan complejos de herencia de la psoriasis y la artritis psoriásica sugieren que se necesitan varios loci de alelos independientes para producir predisposición. Sin embargo, sólo el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) ha demostrado una relación constante en los diversos estudios.

### PATOLOGÍA

La membrana sinovial inflamada en la artritis psoriásica es similar a la de la artritis reumatoide, pero con menos hiperplasia y celularidad que en ésta y con una mayor vascularidad. Algunos estudios indican que en la artritis psoriásica la tendencia a la fibrosis sinovial es mayor. A diferencia de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica presenta entesitis prominente, con una histología similar a la de otras espondiloartritis.

### PATOGÉNIA

La artritis psoriásica casi seguramente es mediada por factores inmunitarios y tal vez comparte mecanismos patógenos con la psoriasis. La membrana sinovial en la artritis psoriásica muestra infiltración con linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células que expresan receptor de células citocidas (*natural killer*, NK), con regulación por incremento de los receptores de hospedaje leucocítico. Los linfocitos T CD8+ de expansión clonal son frecuentes en la artritis psoriásica. La producción de citocina en la membrana sinovial de pacientes

con artritis psoriásica semeja a la observada en las lesiones cutáneas psoriásicas y en la membrana sinovial de la artritis reumatoide, teniendo un modelo de T<sub>h</sub>1 predominante. Se ha encontrado interleucina (IL) 2, interferón gamma, TNF- $\alpha$  e IL-1 p, -6, -8, -10, -12, -13 y -15 en la sinovia o el líquido sinovial de pacientes con artritis psoriásica. En congruencia con las lesiones óseas considerables de la artritis psoriásica, los pacientes con esta enfermedad han mostrado un aumento notable de los precursores osteoclastos en sangre periférica y regulación por incremento de RANKL (receptor activador de ligando NF-**K<sub>p</sub>** (*receptor activador o/NF-K<sub>p</sub> ligand*) en la capa de revestimiento sinovial.

### CUADRO CLÍNICO

En 60 a 70% de los casos, la psoriasis precede al trastorno articular. En 15 a 20%, ambas manifestaciones aparecen con un año de diferencia. En 15 a 20% de los casos la artritis precede a la psoriasis y en ocasiones constituye un reto desde el punto de vista diagnóstico. La frecuencia en varones y mujeres es casi idéntica, aunque los esquemas de la enfermedad difieren con el sexo. Este padecimiento puede empezar en la niñez o en etapas tardías de la vida, pero típicamente comienza entre el cuarto y quinto decenios, a un promedio de 37 años de edad.

La gama de cuadros de artropatía relacionados con la psoriasis es muy amplia. Se han propuesto muchos esquemas de clasificación. En el esquema original de Wright y Molí se describieron cinco tipos: 1) artritis de las articulaciones interfalangicas distales; 2) oligoartritis asimétrica; 3) poliartritis simétrica similar a la artritis reumatoide; 4) afección axial (articulaciones de la columna y sacroiliacas), y 5) artritis mutilante, una forma de enfermedad muy destructiva. Estos patrones no son constantes, y el tipo que persiste en forma crónica a menudo difiere de la presentación inicial. Un esquema más simple que se utiliza recientemente contiene tres tipos; a saber: oligoartritis, poliartritis y artritis axial.

En 90% de los pacientes con artritis psoriásica aparecen cambios ungueales, comparado con sólo 40% de los pacientes con psoriasis sin artritis y se dice que la psoriasis pustulosa conlleva una artritis más grave. Varias características articulares distinguen a la artritis psoriásica de otros trastornos articulares. Más de 30% de los pacientes manifiestan dactilitis; la entesitis y la tenosinovitis también son frecuentes y probablemente aparecen en la mayor parte de los casos, aunque a menudo no se aprecian en la exploración física. El acortamiento digital por osteólisis de fondo es especialmente característico de la artritis psoriásica y existe una tendencia mucho mayor que en la artritis reumatoide a padecer tanto anquilosis fibrosa como ósea de las articulaciones pequeñas. No es raro encontrar una anquilosis rápida de una o más articulaciones interfalangicas proximales (*proximal interphalangeal*, PIP) desde el principio del padecimiento. En la artritis psoriásica a menudo se observa dolor y rigidez de espalda y cuello.

En 15% de los casos predomina una artropatía confinada a las articulaciones interfalangicas distales. Casi siempre conlleva cambios ungueales en los dedos afectados. Estas articulaciones a menudo padecen otros modelos de la artritis psoriásica. Cerca de 30% de los pacientes presentan oligoartritis asimétrica. Dicho modelo abarca una rodilla u otra articulación grande con algunas articulaciones pequeñas de los dedos de las manos o los pies, frecuentemente con dactilitis. En 40% de los pacientes con artritis psoriásica aparece al principio poliartritis simétrica. A pesar de que es muy parecida a la artritis reumatoide en cuanto a las articulaciones afectadas, casi siempre conlleva otras características clásicas de la artritis psoriásica. En general, las articulaciones periféricas en la artritis psoriásica tienden a ser más dolorosas que en la artritis reumatoide, si bien no existen signos de inflamación. Esta enfermedad se ubica casi en cualquier articulación periférica. En 5% de los pacientes conlleva artropatía axial sin lesiones periféricas. En ocasiones es idéntica a la espondilitis anquilosante idiopática, aunque es característico encontrar más lesiones en el cuello y menos daño de la columna toracolumbar, y en la espondilitis anquilosante no existen cambios ungueales. Cerca de 5% de los pacientes con artritis psoriásica padece de artritis mutilante, que se caracteriza por acortamiento extenso de los dedos ("en telescopio"), en ocasiones acompañado de anquilosis y contracturas en otros dedos.

Se conocen seis tipos de lesiones ungueales: punteadas, rugosidades horizontales, onicólisis, coloración amarillenta de los bordes ungueales, hiperqueratosis distrófica y combinaciones de éstas. También son comunes otras manifestaciones extraarticulares de las espondiloartritis. Las lesiones oculares, ya sea conjuntivitis o uveítis, tienen una frecuencia de 7 a 33% de los casos de artritis psoriásica. A diferencia de la uveítis que acompaña a la espondilitis anquilosante, la uveítis en la artritis psoriásica tiene más a ser bilateral, crónica o posterior. Se ha observado insuficiencia valvular aórtica en menos de 4% de los pacientes, casi siempre después de una enfermedad prolongada.

El desenlace clínico de la artritis psoriásica es muy variable. En el peor de los casos, la artritis psoriásica con artritis mutilante es por lo menos tan incapacitante.

tante y letal como la artritis reumatoide grave. Sin embargo, a diferencia de ésta, muchos pacientes con artritis psoriásica tienen remisiones temporales. En general, la mayoría desarrolla una artritis erosiva, la variedad progresiva con deformidad e incapacidad es muy común y en algunas series grandes publicadas se encontró que la mortalidad es bastante mayor que en la población general.

La psoriasis y la artropatía concomitante que se observa en los individuos con VIH tienden a ser graves y aparecen en poblaciones con muy poca psoriasis en los individuos no infectados. Conlleva entesopatía pronunciada, dactilitis y destrucción articular de rápido avance, aunque rara vez se ubica en el esqueleto axial. Este problema se previene o responde bastante bien al tratamiento antirretrovírico.

#### HALLAZOS DE LABORATORIO Y RADIGRÁFICOS

No existe un análisis de laboratorio diagnóstico de artritis psoriásica. Por lo general la tasa de eritrosedimentación (ESR) y la proteína C reactiva (CRP) se elevan. En un pequeño porcentaje de pacientes la concentración de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares es reducida. Cuando la psoriasis es extensa se eleva el ácido úrico. En 50 a 70% de los pacientes con lesiones del esqueleto axial aparece HLA-B27, lo que sólo sucede en <15 a 20% de los individuos con lesiones de las articulaciones periféricas.

Las lesiones periféricas y del esqueleto axial en la artritis psoriásica presentan un conjunto de características radiográficas que las distinguen de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, respectivamente. Algunas de las características de la artritis psoriásica son lesiones en las articulaciones interfalangicas distales, incluida la deformidad de "lápiz en taza"; erosiones marginales con proliferación ósea adyacente ("bigotes"); anquilosis de las articulaciones pequeñas, osteólisis de los huesos falángicos y metacarpianos, con dedos en telescopio; y periostitis y proliferación de hueso neoformado en los sitios de la entesitis (fig. 318-3). Una de las características de la artritis psoriásica del esqueleto axial es la sacroileítis asimétrica; comparada con la espondilitis anquilosante, se observa menos artritis articular cigoapofisaria, menos sindesmofitos simétricos y delicados; hiperostosis esponjosa en los cuerpos vertebrales anteriores; lesiones agresivas de la región cervical, con tendencia a la subluxación atlantoaxial sin abarcar a la columna toracolumbar; y osificación paravertebral. La ecografía y la resonancia magnética presentan fácilmente la entesitis y los derrames de las vainas tendinosas, que son difíciles de valorar en la exploración física. En un estudio reciente con resonancia magnética nuclear (MRI), en 68 pacientes con artritis psoriásica se encontró sacroilitis en 35%, no relacionada con el alelo HLA-B27 pero sí correlacionada con una restricción en el movimiento de la columna vertebral.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis psoriásica es sobre todo clínico, basándose en la presentación de síntomas, signos, datos e imágenes característicos de psoriasis en articulaciones periféricas o vertebrales. El diagnóstico es difícil cuando la artritis precede a la psoriasis, si ésta no se diagnostica o es difícil de identifi-



FIGURA 318-3. Lesiones características en la artritis psoriásica. La inflamación es prominente en las articulaciones interfalangicas distales (5a, 4a y 2a izquierdas; 3a y 5a derechas) y las articulaciones interfalangicas proximales (2a izquierda, 2a derecha, 4a y 5a). Se observa dactilitis en el segundo dedo y en el pulgar del lado izquierdo, con efectos de desplazamiento longitudinal acentuado del segundo dedo izquierdo. La distrofia ungual (hiperqueratosis y onicólisis) afecta a cada uno de los dedos, excepto el tercer dedo izquierdo, que es el único dedo sin artritis. (Cortesía de Donald Raddatz, MD.)

car, o la afección articular semeja bastante a otro tipo de artritis. En cualquier paciente con una artropatía inflamatoria sin diagnóstico se necesita un alto grado de sospecha. Dentro de la historia clínica se buscan antecedentes de psoriasis en el paciente y sus familiares. Se le debe pedir desnudarse para la exploración física en busca de lesiones psoriasisiformes en el cuero cabelludo, pabellones auriculares, ombligo y pliegues glúteos, además de otros sitios más accesibles; las uñas de los dedos de manos y pies se examinan en forma minuciosa. Otras claves de gran utilidad son los síntomas o signos del esqueleto axial, dactilitis, entesitis, anquilosis, el patrón de las lesiones articulares y los cambios radiográficos característicos. El diagnóstico diferencial de las lesiones aisladas en las articulaciones interfalangicas distales es pequeño. La osteoartritis (nódulos de Heberden) no suele ser inflamatoria; la gota que abarca a varias articulaciones interfalangicas distales a menudo se extiende hasta otros sitios y conlleva tofos; la reticulohistiocitosis multicéntrica, enfermedad rara, se extiende hasta otras articulaciones y conlleva nódulos cutáneos periumgueales pequeños y aperlados característicos; por último, en la osteoartritis inflamatoria, también rara, no se observan los cambios ungueales de la artritis psoriásica. La radiografía resulta útil en todos estos casos y para distinguir entre espondilitis psoriásica y espondilitis anquilosante idiopática. Se dice que el signo traumático en la articulación enferma previo a la artritis es más frecuente en la artritis psoriásica que en otras variedades de artritis, lo que quizás refleja el fenómeno de Koebner, en el que se pueden formar lesiones cutáneas psoriásicas en los sitios donde la piel se traumatiza.

#### O ARTRITIS PSORIÁSICA

El método ideal es tratar simultáneamente las lesiones cutáneas y las articulares. Como se explicó en el caso de la espondilitis anquilosante, los anti-TNF- $\alpha$  prometen revolucionar el tratamiento de la artritis psoriásica. La resolución rápida y espectacular de la artritis y las lesiones cutáneas se han observado en ensayos comparativos aleatorizados extensos sobre etanercept, infliximab y adalimumab. Muchos de los pacientes que respondieron tenían enfermedad crónica que había resistido todos los tratamientos anteriores, lo mismo que afección cutánea difusa. La respuesta clínica es más espectacular que en la artritis reumatoide, y en las radiografías se ha demostrado el retraso en la evolución de la enfermedad. Asimismo, el agente biológico antiinfluyente T alefacept, combinado con metotrexato, ha resultado eficaz tanto en la artritis psoriásica como en la psoriasis.

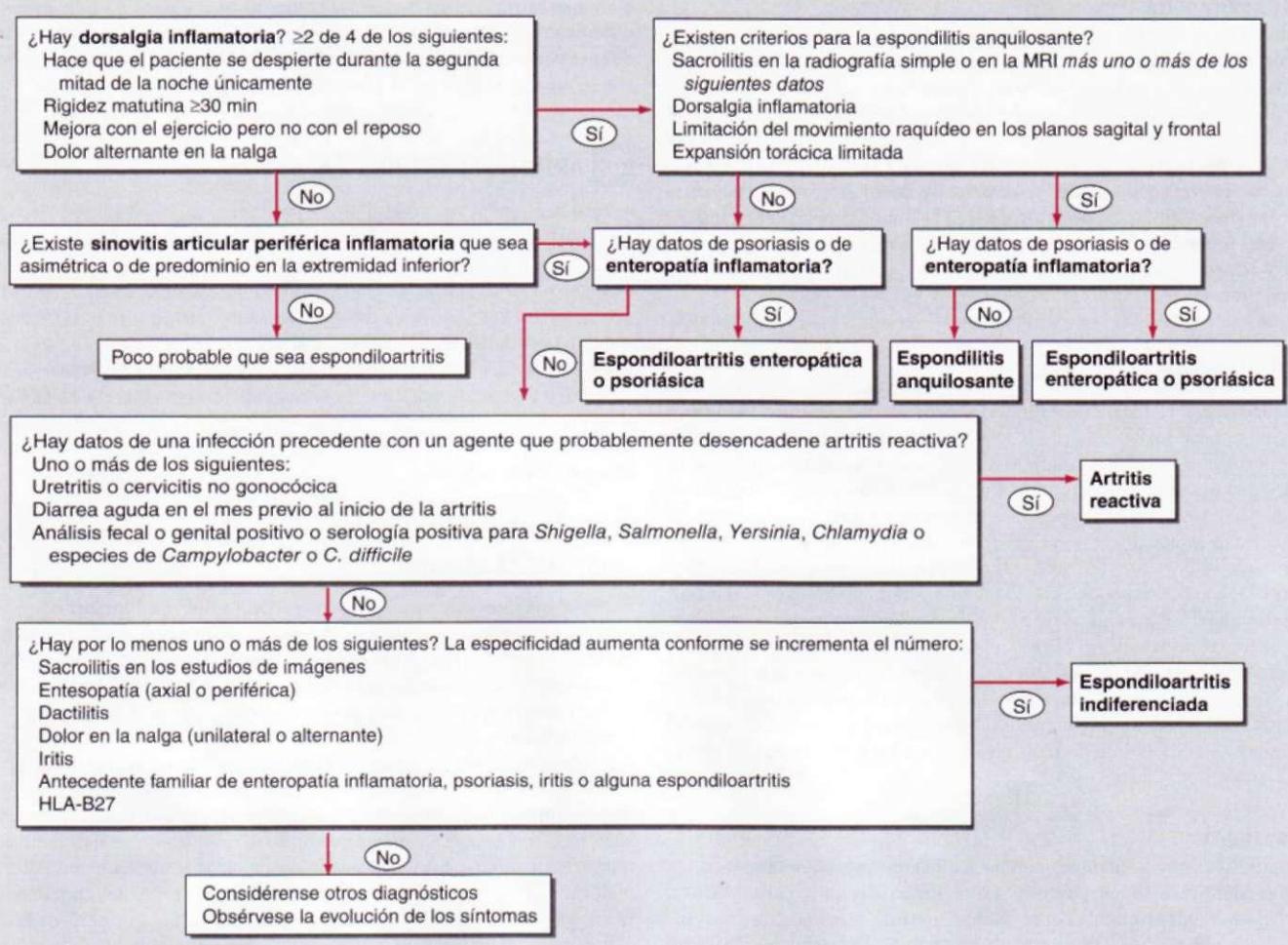
Otro método para tratar la artritis psoriásica consiste en la administración de medicamentos eficaces contra la artritis reumatoide o la psoriasis. En algunos estudios clínicos comparativos se ha demostrado que el metotrexato, en dosis de 15 a 25 mg por semana, y la sulfasalazina (casi siempre en dosis de 2 a 3 g/día) son eficaces desde el punto de vista clínico, pero ninguna detiene el avance de las erosiones articulares. Otros fármacos que son eficaces en la psoriasis y han dado resultados positivos en la artritis psoriásica son la ciclosporina, los derivados del ácido retinoico y el psoraleno combinado con luz ultravioleta (*psoralen plus ultraviolet light, PUVA*). La eficacia del oro y los antipalúdicos en la artritis psoriásica es motivo de controversia, si bien se utilizan de manera extensa en la artritis reumatoide. Se ha demostrado que el inhibidor de la sintetasa de pirimidina, leflunomida, es eficaz tanto en la psoriasis como en la artritis psoriásica, de acuerdo con un ensayo comparativo aleatorizado.

Todos estos tratamientos deben ser supervisados. En la artritis psoriásica que acompaña al VIH está indicado el uso de inmunosupresores con mucha cautela.

En una serie prospectiva extensa, 7% de los pacientes con artritis psoriásica necesitaron una cirugía musculoesquelética a los 13 años de iniciada la enfermedad (promedio). Las indicaciones quirúrgicas son similares a las de la artritis reumatoide, aunque al parecer los resultados en la artritis psoriásica son menos satisfactorios.

#### ESPONDILOARTRITIS INDIFERENCIADA Y JUVENIL

Muchos pacientes, casi siempre adultos jóvenes, manifiestan algunas de las características de las espondiloartritis antes descritas, pero carecen de los criterios para establecer estos diagnósticos. Por ejemplo, un paciente presenta sinovitis inflamatoria de una rodilla, tendinitis de Aquiles y dactilitis de un dedo o sacroilitis en ausencia de otros criterios de espondilitis anquilosante. En ellos se considera que se trata de una espondilitis indiferenciada, o simplemente de una espondilitis, como la define el *European Spondyloarthropathy Study Group* (criterios del ESSG, fig. 318-4). Algunos pacientes padecen de artritis reactiva con una infección desencadenante silenciosa. En otros casos el paciente al final manifiesta enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis o cumple con los criterios de espondilitis anquilosante. Cerca de 50% de los individuos con espondiloartritis indiferenciada posee HLA-B27 y, por tanto, la ausencia de B27 carece de utilidad para establecer o excluir el diagnóstico. En los casos familiares, que casi siempre llevan B27, el problema por lo general avanza hasta convertirse en espondilitis anquilosante.



**FIGURA 318-4.** Algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis, adaptada de los criterios del European Spondyloarthropathy Study Group y los criterios de Amor (M Dougados et al: *Arthritis Rheum* 34:1218, 1991; B Amor: *Rev Rhum Mal Osteoartic* 57:85, 1990). La sensibilidad y la especificidad para cualquier grupo de de-

La espondiloartritis juvenil comienza entre los siete y 16 años de edad, predomina en niños (de 60 a 80% de los casos) y aparece en forma de oligoartritis asimétrica de una sola extremidad inferior con entesitis y sin características extraarticulares. La prevalencia de B27 en este trastorno, que se ha denominado síndrome seronegativo de entesopatía y artropatía (*seronegative, enthesopathy, arthropathy*, SEA), es cercana a 80%. Muchos de estos pacientes acaban por desarrollar espondilitis anquilosante al final de la adolescencia o en la madurez.

El tratamiento de la espondiloartritis indiferenciada es similar al de otras espondiloartritis. Se han publicado casos que responden al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , pero éste sólo se utiliza en los casos más agresivos, que no responden a otras terapéuticas. Hay un estudio reciente que comunicó un beneficio importante en pacientes con espondiloartropatía indiferenciada crónica tratada durante nueve meses con doxiciclina y rifampicina. Aún no se ha confirmado tal información.

Consultense los libros de texto pediátricos y revistas más actuales para obtener información sobre el tratamiento de la espondiloartritis juvenil. En la figura 318-4 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis en el adulto.

## ARTRITIS ENTEROPÁTICA

### HISTORIA

En el decenio de 1930 se observó que existía cierta relación entre la artritis y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). En los decenios de 1950 y 1960 se definió mejor esta relación por medio de estudios epidemiológicos y en el de 1970 se introdujo el concepto de las espondiloartritis.

### EPIDEMIOLOGÍA

Ambas variedades de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) en enfermedad de Crohn (*Crohn's disease*, CD) (cap. 289)

ciación determinado son de aproximadamente 80%, si se establece un diagnóstico de artropatía psoriásica, artritis reactiva o espondiloartritis indiferenciada con base en la artropatía periférica, entonces es necesario considerar la infección por virus de inmunodeficiencia humana.

conllevan espondiloartritis. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn tienen una prevalencia aproximada de 0.05 a 0.1% y se piensa que la frecuencia de cada una ha aumentado en los últimos decenios. La espondilitis anquilosante y la artritis periférica guardan una relación estrecha con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La frecuencia de esta relación es muy variable en los estudios publicados. En una serie reciente se diagnosticó espondilitis anquilosante en 1 a 10%, y artritis periférica en 10 a 50% de los pacientes con enteropatía inflamatoria. Son comunes la dorsalgia inflamatoria y la entesopatía, y muchos pacientes tienen sacroilitis en los estudios de imágenes.

Se cree que la prevalencia de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en los pacientes con espondilitis anquilosante es de 5 a 10%. No obstante, al estudiar enfermos de espondiloartritis por medio de una ileocolonoscopia, se observó que entre 33 y 66% de los pacientes con espondilitis anquilosante padece de inflamación intestinal subclínica que se manifiesta desde el punto de vista macroscópico o histológico. Estas lesiones también se han observado en los pacientes con espondiloartritis indiferenciada o artritis reactiva (ambas adquiridas por vía entérica y urogenital).

Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn tienden a la agrupación familiar, principalmente esta última. Las asociaciones con HLA son débiles e inconstantes. En 70% de los pacientes con enfermedad inflamatoria y espondilitis anquilosante se puede aislar HLA-B27, lo que sólo sucede en 15%, o menos, de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aislada o con artritis periférica. Se observaron tres alelos del gen *NOD2/CARD15* en el cromosoma 16 hasta en 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Estos alelos no están relacionados con las espondiloartritis en sí. Sin embargo, se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en 1) pacientes con enfermedad de Crohn que tienen sacroilitis que en aquellos que no la presentan y 2) más en pacientes con espondiloartritis (Spa) con lesiones inflamatorias crónicas del intestino que en aquellos con características histológicas del intestino normales. Estas relaciones son independientes del alelo del antígeno leucocítico humano B27.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Los datos disponibles para la artritis periférica relacionada con enteropatía inflamatoria sugieren un cuadro histológico sinovial similar al de otras espondiloartritis. La correlación con una artropatía no modifica la histología intestinal de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (cap. 289). Las lesiones inflamatorias subclínicas en el colon y tercio distal del ileón que conllevan espondiloartritis se clasifican en agudas o crónicas. Las primeras simulan una enteritis bacteriana aguda, donde gran parte de la arquitectura se encuentra intacta y aparece infiltración de neutrófilos en la lámina propia. La segunda es similar a las lesiones de la enfermedad de Crohn, con distorsión de las vello-sidades y criptas, úlceras aftoides e infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

## **PATOGENIA**

Tanto la enfermedad inflamatoria intestinal como las espondiloartropatías son mediadas por el sistema inmunitario, pero los mecanismos patógenos específicos todavía no se conocen bien y la relación entre ambas es incierta. La enfermedad inflamatoria intestinal es un fenotipo común en varios linajes de roedores con hiperexpresión transgénica o supresión deliberada de los genes que participan en los procesos inmunitarios. Dos de estos modelos de enfermedad inflamatoria intestinal conllevan artritis como característica concomitante importante, las ratas y ratones transgénicos para HLA-B27 e hiperexpresión constitutiva de TNF-cc; en ambos también destaca la dis regulación inmunitaria. Varias líneas de comprobación indican desplazamiento de los leucocitos entre el intestino y la articulación. Se ha demostrado que los leucocitos de la mucosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se fijan con avidez a la vasculatura sinovial a través de diversas moléculas de adherencia. En las lesiones inflamatorias del intestino y la membrana sinovial de los pacientes con espondiloartritis predominan los macrófagos que expresan a CD163.

## **CUADRO CLÍNICO**

La espondilitis anquilosante que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal es idéntica desde el punto de vista clínico a la variedad idiopática. Su evolución es independiente del problema intestinal y en muchos casos incluso precede varios años a la enfermedad intestinal. La artritis periférica no rara vez comienza antes del inicio de la enteropatía manifiesta. La gama de presentaciones de la artritis periférica incluye ataques agudos de oligoartritis que ceden espontáneamente y que a menudo coinciden con recaídas de enteropatía inflamatoria, y artritis poliarticular más crónica y simétrica que tiene una evolución independiente de la actividad de la enteropatía inflamatoria. Los tipos de afección articular son similares en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. En general, las erosiones y deformidades son bastante raras en la artritis periférica de la enfermedad inflamatoria intestinal y casi nunca se necesita cirugía articular. Asimismo, la dactilitis y la entesopatía son ocasionales. Además de alrededor de 20% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis, un porcentaje similar padece artralgias o fibromialgias.

También se observan otras manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal además de la artropatía como uveítis, pioderma gangrenosa, eritema nudoso y dedos hipocráticos, los cuales son más comunes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. La uveítis comparte las características ya descritas a propósito de la uveítis que acompaña a la artritis psoriásica.

## **ANÁLISIS DE LABORATORIO Y DATOS RADIOGRÁFICOS**

Los resultados de los análisis de laboratorio reflejan las manifestaciones inflamatorias y metabólicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. El líquido articular es casi siempre ligeramente inflamatorio. De los pacientes con espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal, 30 a 70% poseen el gen HLA-B27, en comparación con más de 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante aislada y 50 a 70% de aquellos con espondilitis y psoriasis. Por tanto, la espondilitis anquilosante definitiva o probable en un individuo sin B27 en ausencia de psoriasis obliga a buscar enfermedad inflamatoria intestinal oculta. Los datos radiográficos en el esqueleto axial son los mismos que los que se observan en la espondilitis anquilosante no complicada. Es raro observar erosiones en las artritis periféricas, pero llegan a aparecer ante todo en las articulaciones metatarsofalángicas. También se ha descrito destrucción aislada de la cadera.

## **DIAGNÓSTICO**

Tanto la diarrea como la artritis son manifestaciones comunes que coexisten por diversas razones. Cuando existe una relación etiopatógena, las causas más

comunes son la artritis reactiva y la artritis que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal. Otras causas raras son enfermedad celiaca, síndromes de asa ciega y enfermedad de Whipple. Por lo general, el diagnóstico depende de la investigación del problema intestinal.

## **O ARTRITIS ENTEROPÁTICA**

Al igual que con las espondiloartritis, el tratamiento de la enfermedad de Crohn ha experimentado cambios con el advenimiento de los agentes anti-TNF. El infliximab y adalimumab son eficaces para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en la enfermedad de Crohn, y se ha demostrado que infliximab es eficaz en las fistulas que se presentan en pacientes con enfermedad de Crohn. La artritis relacionada con enteropatía inflamatoria también responde a estos agentes. Los tratamientos adicionales para la enfermedad inflamatoria intestinal, como la sulfasalazina y fármacos similares, los glucocorticoides por vía sistémica y los inmunosupresores, también son útiles para tratar la artritis periférica concomitante. Asimismo, los NSAID resultan útiles y se toleran bastante bien, pero en algunos casos precipitan exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria.

## **SÍNDROME DE SAPHO**

El síndrome que comprende sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones cutáneas y musculosqueléticas. Algunas de las manifestaciones dermatológicas son pustulosis palmoplantar, acné conglobado, acné fulminante e hidroadenitis supurativa. Las características musculosqueléticas principales son hiperostosis esternoclavicular y espinal, focos crónicos y recurrentes de osteomielitis estéril y en ocasiones artritis periférica. Probablemente la regla general comprende casos con una o unas cuantas manifestaciones. La tasa de eritrosedimentación casi siempre se eleva, en ocasiones de manera dramática. En algunos casos, las bacterias, con más frecuencia *Propionibacterium acnes*, se han cultivado de muestras de biopsia ósea y en ocasiones de otros sitios. La enteropatía inflamatoria se presentó simultáneamente en 8% de los pacientes en una serie extensa. Se encontró el alelo HLA-B27 sólo en una pequeña minoría de los casos. Tanto la gammagrafía ósea como la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) son de utilidad para el diagnóstico. Los NSAID en dosis elevadas brindan alivio al dolor óseo. Recientemente apareció una serie de casos no comparados y de informes de casos respecto al tratamiento exitoso sobre pamidronato u otros bisfosfonatos. Asimismo, se ha observado respuesta al tratamiento con anti-TNF-ex, aunque en algunos casos esto se ha acompañado de una exacerbación de las manifestaciones cutáneas. También se ha comunicado sobre la antibioticoterapia prolongada satisfactoria.

## **ENFERMEDAD DE WHIPPLE**

La enfermedad de Whipple (véase también el cap. 288) es una infección bacteriana crónica, principalmente de varones maduros de raza blanca, producida por *Tropheryma whippelii*. Por lo menos 75% de los enfermos desarrollan oligoartritis o poliartritis. Las manifestaciones articulares casi siempre preceden a los demás síntomas de la enfermedad cinco años o más; son especialmente importantes porque el tratamiento con antimicrobianos es curativo, mientras que la enfermedad que no se trata es letal. Este trastorno se ubica en las articulaciones periféricas grandes y pequeñas e incluso en las sacroiliacas. La artritis comienza repentinamente, es de tipo migratorio y tiene una duración de unas cuantas horas o días, para luego desaparecer por completo. En ocasiones conlleva poliartritis crónica y pérdida del espacio articular en la radiografía, pero estos datos no son típicos. Por último, conllevan diarrea prolongada, malabsorción y pérdida de peso. Otras manifestaciones sistémicas son fiebre, edema, serositis, endocarditis, neumonía, hipotensión, linfadenopatía, hiperpigmentación, nódulos subcutáneos, dedos hipocráticos y uveítis. Hasta en 80% de los pacientes que no reciben tratamiento aparecen síntomas del sistema nervioso central con cambios cognoscitivos, cefalalgie, diplopia y papiledema, y a menudo hay signos en la resonancia magnética. Se dice que la miorritmia oculomasticatoria y oculofacial-esquelética, acompañadas de parálisis supranuclear de la mirada vertical son patognomónicas. Los resultados de laboratorio se caracterizan por anemia y cambios por malabsorción. Si existe relación con HLA-B27, a lo sumo es débil. El líquido sinovial es casi siempre inflamatorio. En ciertos casos la radiografía revela erosiones articulares, pero en ocasiones muestra sacroileitis. La tomografía abdominal revela linfadenopatía. En la biopsia de intestino delgado, membrana sinovial, ganglios linfáticos y otros tejidos se observan macrófagos espumosos que contienen vestigios bacterianos que se tiñen con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff, PAS*).

En el año 2003 se publicó la secuencia genómica completa de *T. whippelii*. El diagnóstico se establece mediante la amplificación de las secuencias del gen ribosómico 16S u otros genes de *T. whippelii* en el tejido obtenido mediante biopsia con análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En lo futuro, esto sustituirá o complementará a los estudios serológicos. Este síndrome responde al tratamiento con penicilina (o ceftriaxona) y estreptomicina durante dos semanas, seguido de trimetoprim-sulfametoaxazol durante uno a dos años. Es muy importante vigilar si aparecen recidivas del sistema nervioso central.

## LECTURAS ADICIONALES

- BORENSTEIN D: Inflammatory arthritides of the spine: Surgical versus nonsurgical treatment. Clin Orthop Relat Res 443:208, 2006
- BRAUN J et al: Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum 54:1646, 2006

FELDTKELLER E et al: Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 26:234, 2006

KIM TH et al: Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 17:400, 2005

LEIRISALO-REPO M: Reactive arthritis. Scand J Rheumatol 34:251, 2005

MEASE PJ et al: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 54:1638, 2006

REVEILLE JD, ARNETT FC: Spondylarthritis: Update on pathogenesis and management. Am J Med 118:592, 2005

RUDWALEIT M et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 54:569, 2006

TAYLOR W et al: Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum, 54:2665, 2006

ZOCHLING J et al: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 65:442, 2006

# 319 Síndromes de las vasculitis

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

## DEFINICIÓN

La *vasculitis* es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Suele haber afección de la luz vascular vinculada con isquemia de los tejidos que reciben su riego sanguíneo del vaso implicado. Tal proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes, porque es capaz de afectar a los vasos de cualquier clase, calibre y localización. Las vasculitis y sus consecuencias pueden ser la principal o la única manifestación de una enfermedad; otras veces, la vasculitis constituye un fenómeno secundario a alguna enfermedad primaria. Además, las vasculitis pueden circunscribirse a un solo órgano, como la piel, o afectar simultáneamente a varios órganos y aparatos.

## CLASIFICACIÓN

Una característica importante del conjunto de los síndromes vasculíticos es la gran heterogeneidad y, al mismo tiempo, una considerable superposición entre todos ellos. Dos factores que han entorpecido la creación de un sistema coherente para clasificar a estas enfermedades son la diversidad y la superposición, además de los conocimientos insuficientes sobre la patogenia de estos síndromes. En el cuadro 319-1 se enumeran los principales síndromes de las vasculitis; posteriormente se describirán sus características distintivas y compartidas.

## FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNIA

En general, se supone que la mayor parte de los síndromes de las vasculitis son mediados, por lo menos en parte, por mecanismos inmunopatogénicos que ocurren por reacción a ciertos estímulos antigenicos (cuadro 319-2). Sin

## CUADRO 319-2 MECANISMOS POSIBLES DE LESIÓN VASCULAR EN LOS SÍNDROMES VASCULÍTICOS

### Formación o depósito de complejos inmunitarios patógenos

Púrpura de Henoch-Schónlein

Vasculitis vinculada a enfermedades vasculares de la colágena

Enfermedad del suero y síndromes de vasculitis cutánea

Crioglobulinemia mixta esencial vinculada a hepatitis C

Poliarteritis nudosa vinculada a hepatitis B

### Producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

Poliangitis microscópica

### Respuesta patógena de los linfocitos Ty formación de granulomas

Arteritis de células gigantes

Arteritis de Takayasu

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

Fuente: adaptado de Sneller y Fauci.

embargo, las pruebas que respaldan esta hipótesis son casi en su totalidad indirectas y quizás reflejen epifenómenos, en lugar de una verdadera relación causal. Además, no se conoce la razón de que algunos individuos desarrollan vasculitis en respuesta a ciertos estímulos antigenicos, y no así otros. Lo más probable es que participen varios factores en la expresión final de un síndrome de vasculitis. Comprenden a la predisposición genética, el contacto ambiental y los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria a ciertos antígenos.

**Formación de inmunocomplejos patógenos.** En general, las vasculitis se incluyen dentro del amplio grupo de las *enfermedades por inmunocomplejos* que abarcan la enfermedad del suero y ciertas enfermedades del tejido conjuntivo cuyo prototipo es el lupus eritematoso generalizado (cap. 313). El mecanismo más comúnmente admitido en las vasculitis es el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos, aunque no está demostrado claramente la importancia causal de los complejos inmunitarios en la mayor parte de los síndromes vasculíticos. Los complejos inmunitarios circulantes no tienen que depositarse de manera necesaria en los vasos sanguíneos y producir seguidamente la vasculitis, y hay muchos pacientes con vasculitis en actividad que no tienen complejos inmunitarios demostrables en la circulación ni depositados en los vasos. Sólo rara vez se ha identificado el antígeno que realmente forma parte de los complejos inmunitarios. A este respecto, se sabe que hay un subgrupo de pacientes con vasculitis generalizada, más concretamente en la poliarteritis nudosa (PAN; véase más adelante en este capítulo), donde el antígeno de la hepatitis B forma parte de los complejos inmunitarios que circulan y se depositan en los vasos. El síndrome de crioglobulinemia mixta esencial guarda una relación estrecha con el virus de la hepatitis C; se han identificado viriones de hepatitis C y complejos antígeno-anticuerpo con el virus de hepatitis C en los crioprecipitados de estos pacientes (véase más adelante en este capítulo).

## IJIMiMHHI SÍNDROMES DE VASCULITIS

Síndromes primarios de vasculitis	Síndromes secundarios de vasculitis
Granulomatosis de Wegener	Vasculitis medicamentosa
Síndrome de Churg-Strauss	Enfermedad del suero
Poliarteritis nudosa	Vasculitis acompañada de otras enfermedades primarias
Poliangitis microscópica	Infección
Arteritis de células gigantes	Cáncer
Arteritis de Takayasu	Enfermedad reumática
Púrpura de Henoch-Schónlein	
Vasculitis cutánea idiopática	
Crioglobulinemia mixta esencial	
Síndrome de Behcet	
Vasculitis aislada del sistema nervioso central	
Síndrome de Cogan	
Enfermedad de Kawasaki	

**El mecanismo de la lesión hística en las vasculitis mediadas por complejos inmunitarios** es similar al descrito en la enfermedad del suero. En este modelo se forman complejos antígeno-anticuerpo con exceso de antígeno que se depositan en las paredes de los vasos, cuya permeabilidad aumenta por la acción de las aminas vasoactivas como la histamina, la bradicinina y los leucotrienos liberados por las plaquetas o los mastocitos consecutivamente a mecanismos desencadenados por la IgE. El depósito de los complejos produce activación de los factores del complemento, especialmente de C5a, con un efecto quimiotáctico intenso para los neutrófilos. De inmediato, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan a los complejos inmunitarios y liberan enzimas intracitoplasmáticas que lesionan la pared vascular. Cuando el proceso se vuelve subagudo o crónico, las células mononucleares infiltran las paredes de los vasos. El denominador común del cuadro resultante es la disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas en los tejidos cuyo riego sanguíneo depende de los vasos afectados. Diversas variables ayudan a explicar por qué únicamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y sólo algunos vasos se lesionan en cada paciente. Entre ellas está la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar los complejos circulantes de la sangre, el tamaño y la propiedad fisicoquímica de los complejos inmunitarios, el grado relativo de turbulencia de la sangre circulante, la presión hidrostática intravascular en los distintos vasos y la integridad previa del endotelio vascular.

**Anticuerpos antineutrófilos citoplásicos.** Los anticuerpos antineutrófilos citoplásicos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas de los granulos citoplásicos de los neutrófilos y monocitos. Estos autoanticuerpos abundan en los pacientes con ciertos síndromes vasculíticos generalizados, especialmente la granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica, así como en los pacientes con glomerulonefritis necrosante semilunar. Existen dos categorías principales de ANCA según los objetivos de los anticuerpos. El término *ANCA citoplásico* (c-ANCA) se refiere al modelo difuso y granular con el que se tifie el citoplasma bajo el microscopio inmunofluorescente cuando los anticuerpos séricos se fijan a los neutrófilos indicadores. El antígeno principal de c-ANCA es la proteinasa 3, que es la proteinasa neutra de serina de 29 kDa presente en los granulos azurofílicos de los neutrófilos. Más de 90% de los pacientes con granulomatosis típica activa de Wegener posee anticuerpos identificables contra la proteinasa 3 (véase más adelante en este capítulo). El término *ANCA perinuclear* (p-ANCA) se refiere al patrón de tinción perinuclear o nuclear más circunscrito de los neutrófilos indicadores. El objetivo principal de p-ANCA es la enzima mieloperoxidasa; otros objetivos que originan un modelo de p-ANCA son la elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima y proteína bactericida y amplificadora de la permeabilidad. Sin embargo, únicamente los anticuerpos contra la mieloperoxidasa se han ligado de manera convincente a las vasculitis. Se ha publicado que en distintos porcentajes de pacientes con poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis semilunar, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegener (véase más adelante en este capítulo) aparecen anticuerpos antimieloperoxidasa. El modelo de tinción de p-ANCA que no es producido por anticuerpos antimieloperoxidasa se ha vinculado con algunas enfermedades no vasculíticas como trastornos autoinmunitarios reumáticos y no reumáticos, enfermedad inflamatoria intestinal, algunos medicamentos e infecciones como endocarditis e infecciones respiratorias bacterianas en pacientes con fibrosis quística.

No se conoce la razón por la que los pacientes con estos síndromes desarrollan anticuerpos contra la mieloperoxidasa o proteinasa 3, siendo que estos anticuerpos son muy raros en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Existen varias observaciones *in vitro* que sugieren los posibles mecanismos por los que estos anticuerpos contribuyen a la patogenia de estos síndromes. La proteinasa 3 y la mieloperoxidasa residen en granulos azurofílicos y lisosomas de los neutrófilos y monocitos en reposo, donde parecen ser inaccesibles a los anticuerpos séricos. No obstante, cuando los neutrófilos o monocitos son preparados por el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa o la interleucina-1 (IL-1), la proteinasa 3 y mieloperoxidasa se trasladan hasta la membrana celular, donde pueden interactuar con el ANCA extracelular. A continuación los neutrófilos se desgranulan y producen una especie de oxígeno reactivo que suele dañar a los tejidos. Además, los neutrófilos activados por ANCA se pueden adherir a las células endoteliales *in vitro* y eliminarlas. Asimismo, la activación de neutrófilos y monocitos a través de ANCA induce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 y IL-8. Los experimentos recientes de transferencia adoptiva en ratones creados por medio de ingeniería genética aportan más pruebas sobre la participación directa de ANCA *in vivo* en la

patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, también existen varias observaciones tanto clínicas como de laboratorio que van en contra de la participación primaria de ANCA en este sentido. Algunos pacientes padecen de granulomatosis activa de Wegener en ausencia de ANCA; la concentración absoluta de anticuerpos no se correlaciona con la actividad de la enfermedad; muchos pacientes con granulomatosis de Wegener en remisión siguen teniendo una concentración alta de antiproteína 3 (c-ANCA) durante varios años (véase más adelante en este capítulo). Por tanto, todavía no se conoce la participación de estos autoanticuerpos en la patogenia de la vasculitis generalizada.

**Respuestas patógenas de los linfocitos T y formación de granulomas.** Además de los mecanismos clásicos mediados por complejos inmunitarios y los ANCA en las vasculitis, hay otros mecanismos inmunopatógenos que pueden contribuir a las lesiones vasculares. Los más destacados son la hipersensibilidad retardada y la lesión mediada por la inmunidad celular, como se refleja en el cuadro histopatológico de la vasculitis granulomatosa. Ahora bien, los propios complejos inmunitarios pueden inducir respuestas granulomatosas. Las células endoteliales de los vasos pueden expresar las moléculas del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase II después de ser activadas por citocinas como el interferón (IFN) gamma. Esto permite a estas células participar en las reacciones inmunitarias, como es la interacción con los linfocitos T CD4+, de manera parecida a como actúan los macrófagos que presentan los antígenos. Las células endoteliales pueden secretar IL-1, que es capaz de activar a los linfocitos T e iniciar o propagar los procesos inmunitarios *in situ* en el interior de la pared vascular. Además, la IL-1 y el TNF- $\alpha$  son potentes inductores de la molécula de adherencia del leucocito al endotelio 1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*, ELAM-1) y de la molécula de adherencia a las células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), que favorecen la adherencia leucocítica a las células endoteliales de la pared vascular.

Se han sugerido otros mecanismos en ciertas clases de lesiones vasculares como son la citotoxicidad celular directa, los anticuerpos dirigidos contra los componentes de los vasos o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Pero no hay pruebas convincentes de que influyan en la patogenia de alguno de los síndromes vasculíticos conocidos.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Vasculitis

El diagnóstico de vasculitis casi siempre se sospecha ante el paciente con una enfermedad generalizada inexplicable. Sin embargo, existen algunas anomalías clínicas que cuando aparecen solas o combinadas sugieren este diagnóstico. Entre ellas cabe mencionar púrpura palpable, infiltrados pulmonares y hematuria microscópica, sinusitis inflamatoria crónica, mononeuritis múltiple, incidentes isquémicos inexplicables y glomerulonefritis con datos de una enfermedad que abarca sistemas múltiples. Varias enfermedades que no son vasculitis también causan algunas de estas anomalías. Por tanto, el primer paso ante el paciente con sospecha de vasculitis es excluir otras enfermedades que originan un cuadro clínico similar al de la vasculitis (cuadro 319-3). Una de las medidas más importantes es excluir alguna infección con características que se superponen a las de la vasculitis, especialmente cuando el paciente se deteriora pronto y se contempla la posibilidad de administrar algún inmunosupresor empírico.

Una vez que se excluyen las enfermedades similares a la vasculitis se sigue una serie de pasos para establecer el diagnóstico y definir, cuando sea posible, la categoría del síndrome de que se trata (fig. 319-1). Este paso es de gran importancia, puesto que varios de los síndromes vasculíticos requieren tratamiento enérgico con glucocorticoides y citotóxicos, mientras que otros se resuelven espontáneamente y sólo necesitan tratamiento sintomático. El diagnóstico definitivo de las vasculitis se logra mediante biopsia del tejido afectado. El rendimiento de las biopsias "ciegas" de órganos sin datos subjetivos u objetivos de afección es muy bajo y debe evitarse. Cuando se sospechan procesos como la poliarteritis nudosa (PAN) clásica, la arteritis de Takayasu, o la vasculitis aislada en el sistema nervioso central (SNC), debe realizarse una angiografía de los órganos supuestamente afectados. Pero no deben efectuarse angiografías sistemáticas en los pacientes con vasculitis cutánea circunscrita que no tengan signos clínicos de participación visceral.

CUADRO 319-3 ENFERMEDADES QUE PUEDEN SIMULAR UNA VASCULITIS

**Enfermedades infecciosas**

Endocarditis bacteriana

Gonococia diseminada

Histoplasmosis pulmonar

Coccidioidomicosis

Sífilis

Enfermedad de Lyme

Fiebre moteada de las Montañas Rocosas

Enfermedad de Whipple

Coagulopatías o microangiopatías trombóticas

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Púrpura trombocitopénica trombótica

Neoplasias

Mixoma auricular

Linfoma

Carcinomatosis

Toxicidad medicamentosa

Cocaína

Anfetaminas

Alcaloides del cornezuelo de centeno

Metisergida

Arsénico

Sarcoidosis

Ateroembolias

Síndrome de Goodpasture

Amiloidosis

Jaqueca

Criofibrinogenemia

La constelación de datos clínicos, analíticos, radiográficos e histopatológicos suele permitir la clasificación e identificación correcta de un síndrome vasculítico concreto, y su tratamiento apropiado debe iniciarse de acuerdo con esta información (véase más adelante, en este capítulo, cada uno de los síndromes). Si se encuentra un antígeno nocivo capaz de desencadenar la vasculitis, en lo posible debe eliminarse. Cuando la vasculitis se vincula con una enfermedad subyacente, como una infección, una neoplasia o una enfermedad del tejido conjuntivo, hay que combatir el proceso de fondo. Si el síndrome no se resuelve después de eliminar al antígeno causal o de corregir la enfermedad de fondo, o cuando no exista una enfermedad reconocible, se iniciará el tratamiento de acuerdo con la categoría del síndrome vasculítico. Las opciones terapéuticas se describen en los apartados referentes a cada síndrome (véase más adelante en este capítulo) y los principios generales del tratamiento se explican al final del capítulo.

**GRANULOMATOSIS DE WEGENER**

**Definición.** La granulomatosis de Wegener es una entidad anatomoclínica especial caracterizada por una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis. Además, puede existir una vasculitis diseminada de intensidad variable que afecta a las arterias y venas de pequeño calibre.

**Incidencia y prevalencia.** La granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente con prevalencia estimada de tres en 100 000. Es sumamente rara en la raza negra en comparación con la blanca; la proporción varón/mujer es de 1:1. Puede observarse a cualquier edad; alrededor de 15% de los pacientes tiene menos de 19 años, y sólo rara vez aparece antes de la adolescencia; la edad promedio de aparición es de 40 años.

**Fisiopatología y patogenia.** Los rasgos histopatológicos característicos de la granulomatosis de Wegener son la vasculitis necrosante de las arterias y venas de pequeño calibre, y la formación de granulomas que pueden ser intravasculares o extravasculares (fig. 319-2), que en la biopsia típica casi siempre muestran vasculitis granulomatosa necrosante. Las lesiones de las vías respiratorias superiores, especialmente las de los senos paranasales y la nasofaringe, por lo general revelan inflamación, necrosis y formación de granulomas con o sin vasculitis.

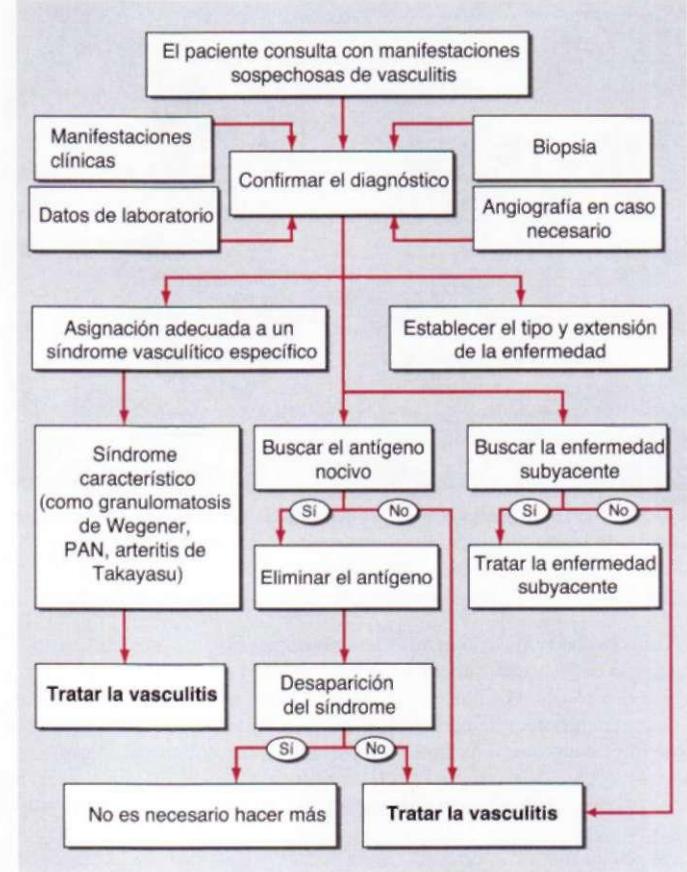


FIGURA 319-1. Algoritmo de la conducta que se debe seguir en un paciente diagnosticado de probable vasculitis. PAN, poliarteritis nudosa.

En su forma más precoz, las lesiones renales se caracterizan por una glomerulitis local y segmentaria que puede evolucionar a una glomerulonefritis de rápido avance, con formación de semilunas. En la biopsia renal es raro observar granulomas. A diferencia de otras variedades de glomerulonefritis, en la lesión renal de la granulomatosis de Wegener no se encuentran signos del depósito de complejos inmunitarios. Junto con la clásica tríada de afección renal y de vías respiratorias superiores e inferiores, prácticamente todos los órganos del cuerpo pueden estar afectados por la vasculitis, los granulomas, o por ambas lesiones.

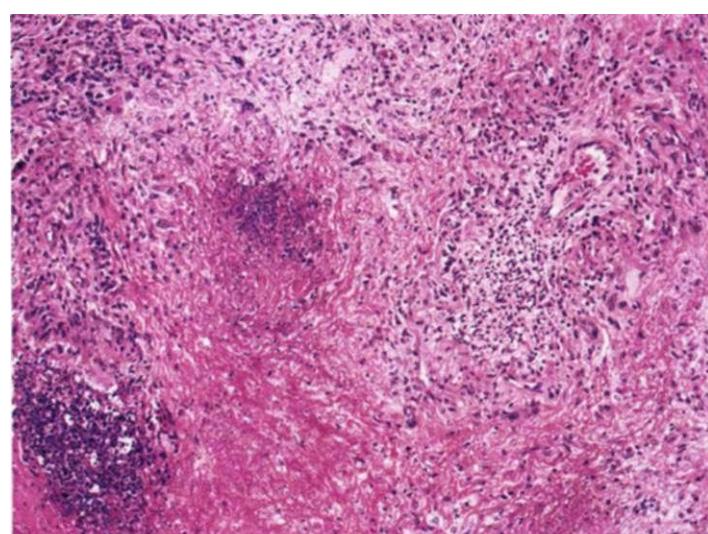
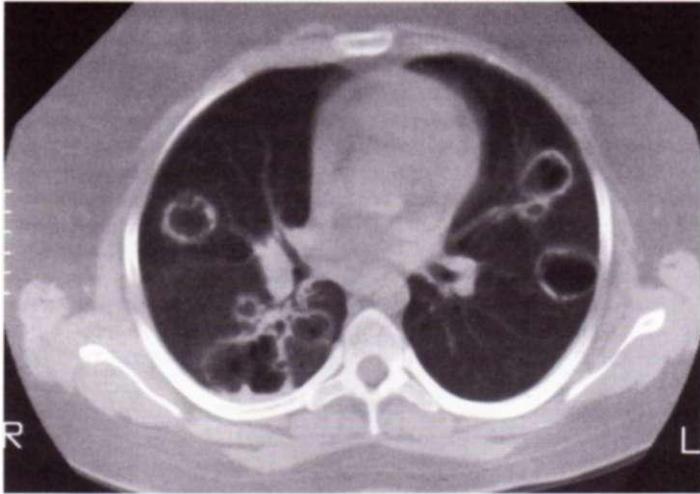


FIGURA 319-2. Características histológicas pulmonares en la granulomatosis de Wegener. Esta zona de necrosis regional tiene un borde serpiginoso de histiocitos y células gigantes que rodean una zona necrótica central. La vasculitis también se presenta con neutrófilos y linfocitos que infiltran la pared de una arteriola pequeña (arriba a la derecha). (Cortesía de William D. Travis, MD.)

**1 GRANULOMATOSIS DE WEGENER: FRECUENCIA  
I DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 158 PACIENTES  
I ESTUDIADOS EN LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH**



**FIGURA 319-3. Tomografía computadoraizada de un paciente con granulomatosis de Wegener.** El paciente presentaba múltiples infiltrados bilaterales cavitados.

No están claros los fenómenos inmunitarios que intervienen en la patogenia de esta enfermedad, aunque la afección de las vías respiratorias superiores sugiere una reacción de hipersensibilidad anómala a algún antígeno exógeno, e incluso endógeno, que penetraría o residiría en las vías respiratorias altas. Se ha informado que el hecho de ser portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* se vincula con mayores tasas de recidivas en la granulomatosis de Wegener; pero no hay pruebas de que este agente contribuya a la patogenia del proceso.

Las células mononucleares de sangre periférica obtenidas de pacientes con granulomatosis de Wegener muestran una mayor secreción de IFN- $\gamma$  pero no de IL-4, IL-5 o IL-10, cuando se comparan con testigos normales. Además, está aumentada la producción de factor de necrosis tumoral alfa por los mononucleares de sangre periférica y por los linfocitos T CD4+. Más aún, los monocitos de los pacientes con granulomatosis de Wegener producen cantidades superiores de IL-12. Estos datos indican un modelo desequilibrado de tipo linfocitos T colaboradores (*helper T, T<sub>h</sub> 1*) de citocinas de linfocitos T en esta enfermedad, que puede tener implicaciones patógenas y, quizás en último término, terapéuticas.

Un gran porcentaje de pacientes con granulomatosis de Wegener desarrolla ANCA, autoanticuerpos que quizás participen en la patogenia de la enfermedad (véase más adelante en este capítulo).

**Cuadro (línea y análisis de laboratorio.** En 95% de los pacientes con granulomatosis de Wegener aparecen lesiones del aparato respiratorio superior. Muchos de ellos manifiestan signos y síntomas importantes de tal aparato, como dolor y secreción de los senos paranasales, secreción purulenta o sanguinolenta por vía nasal, con o sin úlceras de la mucosa nasal (cuadro 319-4). En algunos casos el tabique nasal se perfora, originando una deformidad en silla de montar. También puede haber otitis media serosa, por obstrucción de la trompa de Eustaquio. Cerca de 16% de los pacientes manifiestan estenosis traqueal subglótica a causa de la enfermedad activa o de la formación de cicatrices y ésta puede obstruir las vías aéreas.

Las lesiones pulmonares se manifiestan en forma de infiltrados asintomáticos o por tos, hemoptisis, disnea y dolor precordial. Entre 85 y 90% de los pacientes padecen estas lesiones. El trastorno endobronquial, ya sea en su variedad activa o a causa de las cicatrices fibrosas, origina obstrucción con atelectasias.

La afección ocular (52% de los pacientes) puede oscilar entre una conjuntivitis leve y una dacriocistitis, epiescleritis, escleritis, esclerouveítis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares y lesiones retroorbitarias ocupantes de espacio que dan lugar a proptosis.

Las lesiones cutáneas (46% de los casos) aparecen en forma de pápulas, vesículas, púrpura palpable, úlceras o nódulos subcutáneos; la biopsia descubre lesiones de vasculitis, granulomas, o ambas. La afección cardíaca (8% de los pacientes) se manifiesta por pericarditis, vasculitis coronaria o, rara vez, por miocardiopatía. Las manifestaciones del sistema nervioso (23% de los pacientes) consisten en neuritis de los pares craneales, mononeuritis múltiple y, en raras ocasiones, vasculitis o granulomas cerebrales.

Manifestación	Al comienzo de la enfermedad	Durante toda la evolución de la enfermedad
<b>Riñón</b>		
Glomerulonefritis	18	
Otorrinolaringología	73	92
Sinusitis	51	85
Lesiones nasales	36	68
Otitis media	25	44
Sordera	14	42
Estenosis subglótica	1	16
Dolor de oídos	9	14
Lesiones de la boca	3	10
<b>Pulmón</b>	45	85
Infiltrados pulmonares	25	66
Nódulos pulmonares	24	58
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
<b>Ojos</b>		
Conjuntivitis	5	18
Dacriocistitis	1	18
Escleritis	6	16
Proptosis	2	15
Dolor ocular	3	11
Pérdida de la visión	0	8
Lesiones retinianas	0	4
Lesiones corneales	0	1
Iritis	0	2
<b>Otras*</b>		
Artralgias o artritis	32	67
Fiebre	23	50
Tos	19	46
Alteraciones de la piel	13	46
Pérdida de peso (más de 10% del peso corporal)	15	35
Neuropatía periférica	1	15
Afección del sistema nervioso central	1	8
Pericarditis	2	6
Hipertiroidismo	1	3

\* Menos de 1% tenía afección de parótidas, arteria pulmonar, mamas o aparato genitourinario inferior (uretra, vagina, cuello uterino, testículos).

Fuente: Hoffman et al.

La nefropatía (77% de los pacientes) predomina con frecuencia en el cuadro clínico y, si se deja sin tratar, justifica de manera directa o indirecta la mayor parte de los casos letales de esta enfermedad. Aunque en algunos casos puede limitarse a una glomerulitis leve con proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos, resulta evidente que en cuanto se produce un deterioro clínico de la función renal, suele desarrollarse una insuficiencia renal progresiva, salvo que se instituya un tratamiento apropiado.

Cuando la enfermedad se mantiene en actividad, la mayoría de los pacientes tiene síntomas y signos inespecíficos, como malestar, debilidad, artralgias, anorexia y pérdida de peso. La fiebre puede indicar actividad del proceso subyacente, pero es más frecuente que sea un signo de infección secundaria, por lo general de las vías respiratorias superiores.

Los datos característicos de laboratorio consisten en la tasa de eritro-sedimentación (*erythrocyte sedimentation rate, ESR*) intensamente alta, anemia ligera con leucocitosis, hipergammaglobulinemia discreta (especialmente de la IgA) y un título un poco alto de factor reumatoide. Puede haber trombocitosis como reactivo de fase aguda. Cerca de 90% de los pacientes con granulomatosis activa de Wegener poseen ANCA antiproteína 3. No obstante, en ausencia de actividad, la sensibilidad desciende hasta casi 60 a 70%. Un pequeño porcentaje de pacientes con granulomatosis de Wegener posee anticuerpos antimieloperoxidasa en lugar de antiproteína 3.

Se ha observado que los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas venosas. Si bien no es recomendable el tratamiento anticoagulante sistemático en todos los pacientes, conviene tener muy presente cualesquier manifestaciones clínicas que sugieran trombosis venosa profunda o émbolos pulmonares.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de granulomatosis de Wegener se establece al demostrar una vasculitis granulomatosa necrosante en la pieza de biopsia de un paciente con un cuadro clínico compatible. El tejido pulmonar es el que produce mayor rendimiento diagnóstico, ya que revela casi constantemente la vasculitis granulomatosa. En la biopsia de las vías respiratorias superiores suele encontrarse una inflamación granulomatosa con necrosis, pero a veces no se descubre la vasculitis. En la biopsia renal se confirma la existencia de glomerulonefritis.

La especificidad de un título positivo de antiproteína 3 ANCA es muy alta en la granulomatosis de Wegener, especialmente si hay glomerulonefritis en actividad. Sin embargo, la existencia de ANCA debe ser un dato coadyuvante o complementario y, salvo muy raras excepciones, no debería sustituir al diagnóstico histológico. Se ha descrito la aparición de títulos falsamente positivos de ANCA en algunas infecciones y neoplasias.

En su forma habitual de presentación, el complejo anatomooclínico clásico de la granulomatosis de Wegener suele diferenciarse fácilmente de otros procesos. Sin embargo, si todas las manifestaciones típicas no se presentan a la vez, es necesario distinguir este proceso de otras vasculitis, del síndrome de Goodpasture (cap. 277), de la policondritis recurrente (cap. 321), de los tumores de las vías respiratorias superiores y del pulmón y ciertas enfermedades infecciosas como la histoplasmosis (cap. 192), las leishmaniosis mucocutáneas (cap. 205) y el rinoescleroma (cap. 31), así como de las enfermedades granulomatosas no infecciosas.

De especial interés es la distinción con el *granuloma de la línea media* y con las *neoplasias de las vías respiratorias superiores*, que forman parte del amplio grupo de las *enfermedades destructivas de la línea media*. Estos procesos causan una extraordinaria destrucción y mutilación de los tejidos de las vías respiratorias superiores situados en la línea media, los senos paranasales entre ellos; con frecuencia se produce erosión de la piel de la cara, un fenómeno que es sumamente raro en la granulomatosis de Wegener. Aunque los vasos sanguíneos pueden resultar afectados por la intensa reacción inflamatoria y la necrosis, rara vez se observa una vasculitis primaria. Cuando la enfermedad se generaliza, suele manifestarse como un proceso neoplásico. A este respecto, es probable que el granuloma de la línea media sea parte de un espectro de *lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas*, que se considera representan a un conjunto de lesiones proliferativas de las células T postimáticas, y que deben ser tratadas como tales (cap. 105). El término *idiopático* ha sido aplicado al granuloma de la línea media cuando, después de aplicar un amplio abanico de pruebas diagnósticas y de hacer múltiples biopsias, no se consigue más que demostrar la inflamación y la necrosis. En esas circunstancias es posible que haya células neoplásicas ocultas, o encubiertas por la intensa reacción inflamatoria. Esos casos han respondido a la irradiación local con 50 Gy (5 000 rad). En la granulomatosis de Wegener, las lesiones de las vías respiratorias nunca deben irradiarse. La lesión de los tejidos provocada por la cocaína es otro trastorno importante que mimetiza a la granulomatosis de Wegener en pacientes que presentan enfermedad destructiva aislada en la línea media. El ANCA dirigido a la elastasa de neutrófilo humano puede encontrarse en personas con lesiones destructivas de la línea media provocadas por la cocaína y confundir la diferenciación respecto de la granulomatosis de Wegener.

La granulomatosis de Wegener también debe distinguirse de la *granulomatosis linfomatoide*, que consiste en la proliferación de células B positivas para virus de Epstein-Barr que conlleva una reacción exuberante de células T. La granulomatosis linfomatoide se caracteriza por lesiones pulmonares, cutáneas, del sistema nervioso central y renales donde un grupo de células linfocitoides y plasmacitoides atípicas infiltran al tejido no linfoide en forma angioinvasora. A este respecto difiere claramente de la granulomatosis de Wegener en el sentido de que no es una vasculitis inflamatoria clásica, sino una infiltración vascular con células mononucleares atípicas; algunas veces se forman granulomas en los tejidos afectados. Hasta 50% de los pacientes desarrollan un linfoma maligno verdadero.

## [J] GRANULOMATOSIS DE WEGENER

### INDUCCIÓN DE CICLOFOSFAMIDA PARA ENFERMEDAD GRAVE.

Antiguamente, la granulomatosis de Wegener era siempre fatal, en general pocos meses después de comenzar las manifestaciones evidentes de afección renal. Los glucocorticoides solos producían una ligera mejoría de los síntomas, pero tenían pocos efectos en la evolución final de la enfermedad. Se ha comprobado claramente que el tratamiento preferente en esta enfermedad es la ciclofosfamida administrada en dosis de 2 mg/kg/día, por vía oral, junto con glucocorticoides. Durante el tratamiento hay que vigilar de cerca el recuento de leucocitos y ajustar las dosis para que la cifra

de leucocitos se mantenga por encima de 3 000/u.l, lo que equivale a un número aproximado de neutrófilos de 1 500/pl. De ese modo por lo común se puede inducir y mantener una remisión clínica sin producir leucopenia intensa ni exponerse al riesgo asociado de infecciones. Según se estudió originalmente, el régimen de la ciclofosfamida se prolongó durante un año después de inducir la remisión completa y se redujo gradualmente hasta suspenderlo.

Al principio del tratamiento deben administrarse glucocorticoides junto con la ciclofosfamida. Puede usarse prednisona en dosis iniciales de 1 mg/kg/día, con tomas diarias durante el primer mes, pasando luego gradualmente a una pauta de esteroides en días alternos; por último se disminuyen en forma paulatina las dosis hasta interrumpir el fármaco al cabo de casi seis meses.

Con esta pauta terapéutica el pronóstico de la enfermedad es excelente: hay mejoría intensa en más de 90% de los pacientes, y se obtienen remisiones completas en 75% de los casos. Algunos pacientes que evolucionaban hacia la insuficiencia renal irreversible, pero que con este tratamiento lograron una remisión, se han sometido con éxito al trasplante renal.

A pesar de la notable remisión inducida por la pauta antes citada, la vigilancia de los pacientes a largo plazo ha demostrado que alrededor de 50% de las remisiones se asocian más adelante a una o más recidivas. Casi siempre se logra inducir otra nueva remisión, pero un alto porcentaje de pacientes acaba sufriendo cierta morbilidad debido a las manifestaciones irreversibles del proceso, como insuficiencia renal de intensidad variable, sordera, estenosis traqueal, deformidad nasal en silla de montar y trastornos crónicos de la función de los senos paranasales. Para diagnosticar una recidiva es necesario contar con datos objetivos de actividad descartando otros trastornos con un aspecto semejante, como infecciones, intoxicación medicamentosa o secuelas de una enfermedad crónica. En ocasiones, la concentración de ANCA produce confusión. Muchos pacientes que logran la remisión siguen con títulos altos durante años. Además, más de 40% de los pacientes que se encontraban en remisión y presentaron un aumento al cuadruplo en el título de ANCA no sufrieron recidiva de la enfermedad. A menudo se producen recidivas varios meses o años después de la elevación inicial de ANCA. Por tanto, la elevación de ANCA no pronostica una recidiva y su presencia no debe ser la causa de sustituir ni aumentar la dosis del tratamiento inmunosupresor. No obstante, este dato debe persuadir al médico de examinar en forma minuciosa al paciente en busca de datos objetivos de actividad y de vigilarlo.

Los efectos secundarios tóxicos del tratamiento causan varios tipos de morbilidad. Algunos efectos adversos de los glucocorticoides son diabetes mellitus, cataratas, complicaciones graves de las infecciones, osteoporosis grave y rasgos cushingoides pronunciados. El riesgo de sufrir estas manifestaciones se puede reducir administrando los glucocorticoides cada tercer día, como ya se mencionó. La toxicidad de la ciclofosfamida es más frecuente y agresiva. Por lo menos 30% de los pacientes padecen cistitis, 6% cáncer vesical y 2% mielodisplasia, además de que existe un riesgo alto de infertilidad permanente, tanto para varones como para mujeres.

Algunas publicaciones han descrito éxitos terapéuticos con efectos secundarios menos frecuentes y graves empleando dosis intermitentes de ciclofosfamida intravenosa (1 g/m<sup>2</sup> por mes) en lugar de la administración diaria. Sin embargo, otros y los propios autores de este capítulo, han encontrado una frecuencia mayor de recidivas con la ciclofosfamida intravenosa. Por tanto, se recomienda vivamente emplear el fármaco en forma de dosis diarias por vía oral.

En los pacientes con una enfermedad potencialmente letal, como la glomerulonefritis de rápido avance, el tratamiento preferente para inducir la remisión consiste con claridad en administrar a diario ciclofosfamida y glucocorticoides. Sin embargo, una vez que se alcance la remisión, lo cual ocurre en tres a seis meses, la ciclofosfamida deberá suspenderse y sustituirse por metotrexato o azatioprina, para prolongar la remisión. La finalidad de este método es reducir la toxicidad de la ciclofosfamida en administración prolongada. El metotrexato se administra por vía oral, empezando con una dosis de 0.3 mg/kg una vez por semana y sin pasar de 15 mg semanales. Si el paciente tolera el tratamiento después de una o dos semanas, la dosis se incrementa 2.5 mg por semana hasta alcanzar entre 20 y 25 mg semanales. Este esquema se prolonga hasta dos años después de la remisión, para luego reducir 2.5 mg cada mes hasta la interrupción total. Para reducir su toxicidad, por lo general se administra con ácido fólico, 1 mg/día, o ácido folínico, de 5 a 10 mg una vez por semana 24 h después del metotrexato. También la azatioprina, en dosis de 2 mg/kg/día, ha prolongado la remisión en algunos pacientes, después de inducirla con ciclofosfamida diaria. Hasta la fecha no existen estudios donde se compare el metotrexato con la azatioprina para prolongar la remisión. En ausencia de estos datos, la elección del fármaco depende de su perfil de toxicidad, ya que el metotrexato no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía crónica. En los pacientes que no pueden recibir metotrexato o azatioprina o que han recaído después de tal tratamiento, se han estado descubriendo datos que sugieren que el micofenolato de mofetilo, en dosificación de 1 000 mg dos veces por día, también mantiene la remisión después de la inducción con ciclofosfamida en algunos pacientes.

## INDUCCIÓN CON METOTREXATO EN ENFERMEDAD NO GRAVE.

En casos donde la enfermedad no pone en peligro la vida, y en aquellos en que ha habido efectos tóxicos de la ciclofosfamida, otra opción es administrar metotrexato con glucocorticoides en las dosis antes descritas, como tratamiento inicial.

**TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS.** Los agentes biológicos se han investigado cada vez más en la granulomatosis de Wegener. El etanercept, una proteína de fusión dimérica que contiene el receptor a TNF 75 kDa unido a IgG1 humana, no mantuvo la remisión cuando se utilizó en forma complementaria al tratamiento estándar y no debe utilizarse en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener. Se han comunicado resultados preliminares favorables con el empleo de rituximab (anti-CD20) en la granulomatosis de Wegener. Sin embargo, mientras no se investigue más este agente por medio de estudios prospectivos rigurosos, no se utilizará rituximab en lugar de los agentes estándar que tienen eficacia demostrada.

**TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL.** Aunque algunas publicaciones afirman que la combinación trimetoprim-sulfametoza (TMP-SMX) es de utilidad en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, no existen resultados sólidos para comprobarlo, especialmente en los pacientes con problemas renales y pulmonares graves. En un estudio en el que se examinaron los efectos de trimetoprim-sulfametoza en las recidivas, éstas cedieron únicamente en lo referente a los problemas respiratorios, sin que hubiera diferencia en la frecuencia de recidivas de los órganos principales. Por tanto, la combinación trimetoprim-sulfametoza no debe utilizarse en forma aislada como tratamiento de la granulomatosis activa de Wegener fuera de las vías respiratorias.

**TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE ÓRGANO.** No todas las manifestaciones de la granulomatosis de Wegener requieren o responden al tratamiento con citotóxicos. Al enfrentarse a un problema de algún órgano que no es mayor, como los senos paranasales, articulaciones o la piel, es importante ponderar el riesgo del tratamiento contra sus beneficios. En vista de la toxicidad potencial de este fármaco, el uso de ciclofosfamida rara vez se justifica en el tratamiento de la sinusitis aislada por granulomatosis de Wegener. Si bien estos pacientes mejoran con citotóxicos, se debe vigilar la posibilidad de que la enfermedad se extienda hacia los pulmones, riñones y otros órganos importantes. Dos ejemplos de manifestaciones que no responden a los inmunosupresores por vía generalizada son la estenosis traqueal subglótica y la estenosis endobronquial.

## SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

**Definición.** El síndrome de Churg-Strauss, llamado también *angitis y granulomatosis alérgicas*, fue descubierto en 1951 por Churg y Strauss. Se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia hística y periférica, formación de granulomas extravasculares y vasculitis de varios órganos y sistemas.

**Frecuencia y prevalencia.** El síndrome de Churg-Strauss es una enfermedad rara con una frecuencia anual aproximada de uno a tres por millón de habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad, con la posible excepción de los lactantes. La edad promedio de inicio es de 48 años y es más frecuente en mujeres que en varones con una relación de 1.2:1.

**Patología y patogenia.** La vasculitis necrosante del síndrome de Churg-Strauss abarca a las arterias musculares de pequeño y mediano calibres, capilares, venas y vérulas. Una característica histopatológica del síndrome de Churg-Strauss es la formación de reacciones granulomatosas en los tejidos o incluso dentro de las paredes vasculares. Por lo general conllevan infiltración hística de eosinófilos. Este proceso ocurre en cualquier órgano del cuerpo, con mayor predilección por los pulmones, seguidos de piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y aparato digestivo. Aunque no se conoce la patogenia exacta de esta enfermedad, su relación tan estrecha con el asma y sus manifestaciones clinicopatológicas, como eosinofilia, granulomas y vasculitis, indican que se trata de un fenómeno inmunitario aberrante.

**Cuadro clínico y análisis de laboratorio.** Los pacientes con síndrome de Churg-Strauss a menudo manifiestan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso, que son características de una enfermedad que abarca varios aparatos y sistemas. En el cuadro clínico destacan los datos pulmonares, con crisis asmáticas intensas e infiltrados pulmo-

nares. La segunda manifestación más común es la mononeuritis múltiple, que ocurre hasta en 72% de los casos. Hasta en 61% se observan rinitis y sinusitis alérgica, casi siempre al principio de la enfermedad. En casi 14% de los pacientes conlleva cardiopatía reconocible, que es causa importante de mortalidad. En alrededor de 51% de los casos hay también lesiones cutáneas, como púrpura y nódulos tanto cutáneos como subcutáneos. Las lesiones renales en el síndrome de Churg-Strauss son menos frecuentes y agresivas que en la granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica.

El dato de laboratorio característico en casi todos los pacientes con síndrome de Churg-Strauss es la eosinofilia pronunciada, que alcanza hasta más de 1 000 células/pl en más de 80% de los pacientes. En 81% de los casos aparece evidencia de inflamación, que se traduce por ESR acelerada, aumento del fibrinógeno o de las globulinas  $\alpha_1$ . Los demás resultados de laboratorio reflejan los órganos y aparatos afectados. Alrededor de 48% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss posee ANCA circulante, casi siempre anti-mieloperoxidasa.

**Diagnóstico.** El mejor método para establecer el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss es la biopsia en el paciente con un cuadro clínico característico (véase antes en este capítulo), pero algunas veces la confirmación histológica es difícil, puesto que las características patognomónicas no aparecen simultáneamente. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener datos de asma, eosinofilia en la sangre periférica y un cuadro clínico compatible con vasculitis.

## 0 SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss no tratado es sombrío, con una supervivencia a cinco años de 25%. Con tratamiento, el pronóstico es muy favorable y en un estudio se publica una supervivencia a 78 meses de 72%. La causa más común de muerte son las lesiones miocárdicas, que explican 39% de la mortalidad. En muchos pacientes los glucocorticoides aislados son eficaces. Sin embargo, la reducción de las dosis se limita por el asma y muchos pacientes necesitan una dosis disminuida de prednisona por asma persistente durante varios años después de la recuperación clínica de la vasculitis. Cuando los glucocorticoides fracasan en los pacientes con una enfermedad fulminante que abarca varios aparatos y sistemas, el tratamiento preferente es un esquema combinado de ciclofosfamida y prednisona (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" donde se ofrece una descripción detallada de este esquema terapéutico).

## PANARTERITIS NUDOSA

**Definición.** La *panarteritis nudosa* (PAN), llamada también *PAN clásica*, fue descrita por primera vez en 1866 por Kussmaul y Maier. Es una vasculitis necrosante extensa de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres que se caracteriza por la participación de las arterias renales y viscerales. No se extiende hasta las arterias pulmonares, aunque en ocasiones afecta a los vasos bronquiales; no se observan granulomas, eosinofilia importante ni diátesis alérgica.

**Frecuencia y prevalencia.** Es difícil establecer con precisión la frecuencia de la PAN, puesto que las publicaciones anteriores incluyen a la PAN y la poliangitis microscópica, así como otras vasculitis similares. La PAN, como se define en la actualidad, parece ser una enfermedad sumamente rara.

**Patología y patogenia.** La lesión vascular en la panarteritis nudosa es la inflamación necrosante de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres. Estas lesiones son segmentarias y tienden a extenderse hasta las bifurcaciones y ramificaciones arteriales. Algunas veces se extienden de manera circunferencial hasta abarcar a las venas adyacentes. Sin embargo, no llegan hasta las vérulas y, cuando esto sucede, significa que se trata de una poliangitis microscópica (véase más adelante en este capítulo). Durante la fase aguda de la enfermedad, aparecen neutrófilos polimorfonucleares infiltrando todas las capas de la pared vascular y las zonas perivasculares, con lo que la capa íntima prolifera y la pared vascular degenera. Conforme las lesiones evolucionan hacia las fases subaguda y crónica, la zona es infiltrada por mononucleares. A continuación los vasos sufren necrosis fibrinoide, con reducción de la luz,

trombosis, infarto de los tejidos irrigados por el vaso enfermo y, en algunos casos, hemorragia. Durante la fase de cicatrización se deposita colágena, que obstruye aún más la luz vascular. Una característica de la PAN es la dilatación aneurismática de hasta 1 cm a lo largo de las arterias afectadas. No es frecuente observar granulomas ni eosinofilia pronunciada con infiltración eosinófila de los tejidos y, si se observa, sugiere síndrome de Churg-Strauss (véase antes en este capítulo).

Esta enfermedad se extiende hacia varios órganos y sistemas y los datos clínicos y patológicos reflejan el grado y la ubicación de las lesiones vasculares y los cambios isquémicos resultantes. Como ya se mencionó, en la panarteritis nudosa no se lesionan las arterias pulmonares y rara vez abarca las arterias bronquiales. La patología del riñón en la panarteritis nudosa clásica es la de una arteritis sin glomerulonefritis. En los pacientes con hipertensión es posible observar características patológicas típicas de glomeruloesclerosis. Además, también se pueden percibir las secuelas patológicas de la hipertensión en otros sitios del organismo.

La presencia de antigenemia de hepatitis B en alrededor de 10 a 30% de los pacientes con vasculitis diseminada, especialmente de tipo PAN, combinada con la presencia de complejos inmunitarios circulantes formados por antígeno de hepatitis B e inmunoglobulina y la demostración por medio de inmunofluorescencia de antígeno contra hepatitis B, IgM y complemento en las paredes vasculares, sugiere la participación de una serie de fenómenos inmunitarios en la patogenia de esta enfermedad. La panarteritis nudosa en ocasiones conlleva leucemia de tricoleucocitos; no se conocen los mecanismos patógenos de esta relación.

**Manifestaciones clínicas y análisis de laboratorio.** Las características de la panarteritis nudosa son signos y síntomas inespecíficos. En más de 50% de los casos se observa fiebre, pérdida de peso y malestar general. La mayoría de los pacientes se queja de síntomas vagos, como debilidad, malestar general, cefalalgia, dolor abdominal y mialgias que en ocasiones evolucionan rápidamente hasta degenerar en una enfermedad fulminante. En ocasiones ciertas molestias específicas causadas por la lesión vascular en determinado órgano o sistema dominan el cuadro clínico e incluso la evolución completa de la enfermedad (cuadro 319-5). En la panarteritis nudosa, la lesión renal suele manifestarse en forma de hipertensión, insuficiencia renal o hemorragia por microaneurismas.

No existen pruebas serológicas para diagnosticar esta enfermedad. En más de 75% de los casos existe leucocitosis con predominio de neutrófilos. La eosinofilia es rara y, cuando es alta, sugiere el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. Otras veces conlleva una anemia por ser una enfermedad crónica y la tasa de eritrosedimentación casi siempre está aumentada. Los demás resultados de los análisis de laboratorio reflejan el órgano afectado. Algunas veces existe hipergammaglobulinemia y hasta en 30% de los pacientes la prueba de antígenos de superficie de hepatitis B es positiva. Rara vez conlleva anticuerpos contra mieloperoxidasa o proteinasa 3 (ANCA).

**Diagnóstico.** El diagnóstico de panarteritis nudosa depende de demostrar los datos característicos de vasculitis en la biopsia de los órganos afectados.

**CUADRO 319-5 | MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS LESIONES DE DIVERSOS ÓRGANOS Y SISTEMAS EN LA PANARTERITIS NUDOSA CLÁSICA**

Órgano o sistema	Frecuencia, porcentaje	Manifestaciones clínicas
Renal	60	Insuficiencia renal, hipertensión
Musculoesquelético	64	Artritis, artralgias, mialgias
Sistema nervioso periférico	51	Neuropatía periférica, mononeuritis múltiple
Aparato digestivo	44	Dolor abdominal, náusea y vómito, hemorragia, infarto y perforación intestinal, colecistitis, infarto hepático, infarto pancreático
Piel	43	Eritema, púrpura, nódulos, infartos cutáneos, <i>livedo reticularis</i> , fenómeno de Raynaud
Cardíaco	36	Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, pericarditis
Genitourinario	25	Dolor testicular, ovárico o del epidídimo
Sistema nervioso central	23	Enfermedad vascular cerebral, alteraciones mentales, convulsiones

Fuente: tomado de TR Cupps, AS Fauci: *The Vasculitides*. Philadelphia, Saunders, 1981.

En ausencia de un tejido fácilmente accesible para la biopsia, basta con demostrar por un método angiográfico los vasos afectados, especialmente en forma de aneurismas de las arterias de pequeño y mediano calibres en la vasculatura renal, hepática y visceral. Los aneurismas vasculares no son patognomónicos de PAN; de hecho, no es necesario que haya aneurismas y a veces los datos angiográficos se limitan a segmentos estenosados y obliteración vascular. El mayor rendimiento diagnóstico se obtiene de la biopsia de los órganos afectados como lesiones nodulares en la piel, testículos dolorosos y nervios/músculos.

## POLIARTERITIS NUDOSA

El pronóstico de la PAN no tratada es sombrío y la supervivencia a cinco años es de 10 a 20%. Estos pacientes casi siempre mueren por complicaciones digestivas, especialmente infartos y perforaciones intestinales y causas cardiovasculares. La hipertensión refractaria produce disfunción en otros órganos y sistemas como los riñones, el corazón y el sistema nervioso central, originando una mayor mortalidad y morbilidad tardía. Con el tratamiento la supervivencia aumenta en grado considerable. Se han publicado resultados favorables con una combinación de prednisona y ciclofosfamida (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" para obtener una descripción detallada de este esquema terapéutico). En los casos menos graves de PAN, los glucocorticoïdes aislados producen remisión. También se han obtenido resultados favorables en la PAN por virus de hepatitis B con tratamiento antirretrovírico combinado con glucocorticoïdes y plasmaféresis. El tratamiento de la hipertensión reduce la morbilidad y mortalidad tardía vinculadas con las complicaciones renales, cardíacas y del sistema nervioso central de esta enfermedad. Después de un tratamiento satisfactorio, se calcula que las recidivas tienen una frecuencia de únicamente 10 por ciento.

## POLIANGITIS MICROSCÓPICA

**Definición.** El término *poliarteritis microscópica* fue acuñado en la literatura por Davson en 1948 al reconocer la presencia de glomerulonefritis en los pacientes con panarteritis nudosa. En 1992, la *Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis* adoptó el término *poliangiitis microscópica* para referirse a una vasculitis necrosante con escasos complejos inmunitarios que afecta a los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas). Esta enfermedad suele acompañarse de glomerulonefritis y capilaritis pulmonar. Se dice que la ausencia de inflamación granulomatosa en la poliangitis microscópica la distingue de la granulomatosis de Wegener.

**Frecuencia y prevalencia.** Todavía no se establece con certeza la frecuencia de la poliangitis microscópica por su inclusión previa como parte de la panarteritis nudosa. La edad promedio de inicio es de casi 57 años y es un poco más frecuente en varones que en mujeres.

**Patología y patogenia.** La lesión vascular en la poliangitis microscópica es similar desde el punto de vista histológico a la de la PAN. A diferencia de ésta, en la vasculitis de la poliangitis microscópica existe cierta predilección por los capilares y vénulas además de las arterias de pequeño y mediano calibres. La tinción inmunohistoquímica revela escasez de depósitos de inmunoglobulina en la lesión vascular de la poliangitis microscópica, lo que sugiere que la formación de complejos inmunitarios no participa en la patogenia de este síndrome. La lesión renal que se observa en esta enfermedad es idéntica a la de la granulomatosis de Wegener. Al igual que ésta, la poliangitis microscópica se correlaciona con la presencia de ANCA, que probablemente interviene en la patogenia de este síndrome (véase antes en este capítulo).

**Cuadro clínico y análisis de laboratorio.** Por su predilección por los vasos pequeños, la poliangitis microscópica y la granulomatosis de Wegener comparten un cuadro clínico similar. La enfermedad con frecuencia se inicia de manera gradual con fiebre, pérdida de peso y dolor musculoesquelético. Sin embargo, frecuentemente es aguda. En por lo menos 79% de los casos conlleva glomerulonefritis que suele ser de rápido avance, produciendo insuficiencia renal. En ocasiones la hemoptisis constituye el primer síntoma de

una hemorragia alveolar, que tiene una frecuencia de 12% de los casos. Otras manifestaciones son mononeuritis múltiple y vasculitis digestiva y cutánea. En la poliangitis microscópica no suele haber alteraciones de las vías aéreas superiores ni nódulos pulmonares, de manera que, cuando aparecen, sugieren granulomatosis de Wegener.

Algunas veces se observan características inflamatorias como tasa de eritrosedimentación alta, anemia, leucocitosis y trombocitosis. En 75% de los pacientes aparecen ANCA en los pacientes con poliangitis microscópica y predominan los anticuerpos antimieloperoxidasa.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se establece al encontrar datos histológicos de vasculitis o glomerulonefritis pausinunitaria en un paciente con un cuadro clínico compatible. A pesar de que esta enfermedad está muy relacionada con los ANCA, no existen estudios que establezcan la especificidad y sensibilidad de estos anticuerpos en dicha enfermedad.

## 0 POLIANGITIS MICROSCÓPICA

La supervivencia a cinco años para los pacientes con poliangitis microscópica es de 74%; la muerte es producida por hemorragia alveolar o trastornos digestivos, cardíacos o renales. Hasta la fecha, la información sobre el tratamiento de la poliangitis microscópica es muy limitada. La información disponible combinada con la predilección de esta enfermedad por los vasos pequeños apoya un método terapéutico similar al que se emplea en la granulomatosis de Wegener. En los casos más graves se utiliza una combinación de prednisona y ciclofosfamida diaria (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" para obtener una descripción más detallada de este esquema terapéutico). Se observan recidivas en por lo menos 34% de los pacientes, y se atienden de manera similar a como se trata el cuadro inicial, dependiendo del sitio y la gravedad del problema.

## ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

**Definición.** La arteritis de células gigantes, llamada también arteritis craneo o arteritis temporal, es la inflamación de las arterias de mediano y gran calibres. Se extiende de manera característica hasta una o más ramas de la arteria carótida, especialmente la arteria temporal. Sin embargo, es una enfermedad multiorgánica que afecta arterias en múltiples sitios, sobre todo la aorta y sus principales ramas.

La arteritis de células gigantes está íntimamente relacionada con la polimialgia reumática, la cual se caracteriza por rigidez, dolor sordo y dolor en los músculos de cuello, hombros, parte baja del dorso, caderas y muslos. Es muy común que la polimialgia reumática ocurra en forma aislada, pero puede verse en 40 a 50% de los pacientes con arteritis de células gigantes. Además, alrededor de 10 a 20% de los enfermos que en un principio presentan manifestaciones de polimialgia reumática aislada más tarde experimentan arteritis de células gigantes. Esta importante relación clínica junto con datos derivados de estudios fisiopatológicos ha apoyado cada vez más la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática representa cuadros clínicos diversos de un mismo proceso patológico.

**Frecuencia y prevalencia.** La arteritis de células gigantes es casi exclusiva de personas mayores de 50 años de edad. Es más frecuente en mujeres que en varones y es muy rara en las personas de raza negra. Su frecuencia varía en los diversos estudios y las distintas regiones geográficas. Se ha encontrado una frecuencia muy alta en Escandinavia y las regiones de Estados Unidos con una población importante de escandinavos, mientras que la frecuencia en el sur de Europa es mucho menor. Los índices de frecuencia anual en personas de 50 años o más varían de 6.9 a 32.8 por 100 000 habitantes. Se ha descrito acumulación de casos en una misma familia, así como su vinculación con el HLA-DR4. Además, los estudios de ligamiento genético han demostrado que la arteritis de la temporal se relaciona con los alelos del locus HLA-DRB1, especialmente a las variedades del HLAB1\*04. En el condado de Olmsted, Minnesota, la incidencia anual de la polimialgia reumática en las personas de 50 años o más, es de 58.7 por 100 000 habitantes.

**Fisiopatología y patogenia.** Aunque la arteria temporal es la que más veces se afecta en esta enfermedad, es frecuente que los pacientes tengan una vasculitis generalizada de las arterias de mediano y grueso calibres, que puede pasar inadvertida. Por sus características histopatológicas, la enfermedad consiste en una panarteritis que conlleva infiltrados inflamatorios formados por células mononucleares situados en el seno de la pared vascular y acompañados con frecuencia de la formación de células gigantes. Hay proliferación de la íntima y rotura de la lámina elástica interna. Las manifestaciones fisiopatológicas que aparecen en los órganos se deben a la isquemia que ocasionan los vasos afectados.

Datos experimentales apoyan que la arteritis de células gigantes es una enfermedad provocada por antígeno en la cual linfocitos T activados, macrófagos y células dendríticas desempeñan una función decisiva en la patogenia de la enfermedad. El análisis de la secuencia del receptor del linfocito T de las células T que infiltran tejidos en lesiones de arteritis de células gigantes, indica una expansión clonal restringida, lo que sugiere la presencia de un antígeno que reside en la pared arterial. Se considera que la arteritis de células gigantes es iniciada en la adventicia, en tanto que los linfocitos T CD4+ se activan y coordinan la diferenciación del macrófago. Los linfocitos T adheridos hacia las lesiones vasculares en pacientes con arteritis de células gigantes producen predominantemente IL-2 e IFN-γ, y se ha sugerido que este último interviene en el avance a la arteritis manifiesta.

**Manifestaciones clínicas y de laboratorio.** La arteritis de células gigantes se caracteriza clínicamente por el complejo consistente en fiebre, anemia, tasa de eritrosedimentación elevada y cefaleas en un paciente de más de 50 años de edad. Otras manifestaciones incluyen malestar, fatiga, anorexia, adelgazamiento, sudaciones, artralgias y polimialgia reumática asociada.

En los pacientes con afección de la arteria temporal, el síntoma más destacado es la cefalalgia, que puede asociarse a la presencia de una arteria engrosada, con nódulos palpables, y dolorosa con el contacto y la presión, que conserva las pulsaciones al comienzo del proceso, pero que acaba ocluyéndose más adelante. Puede haber también dolor del cuero cabelludo y claudicación de la mandíbula y la lengua. Una complicación bien conocida y temible de la arteritis de la temporal, especialmente en los pacientes que no reciben tratamiento, es la afección ocular, que consiste fundamentalmente en una neuritis óptica isquémica capaz de producir síntomas visuales graves e incluso en algunos casos una ceguera de aparición súbita. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se queja de molestias relacionadas con la cabeza o los ojos antes de que exista pérdida visual. Prestando atención a estos síntomas e iniciando tempranamente el tratamiento apropiado (véase más adelante en este capítulo) suele evitarse esta complicación. Se ha descrito también claudicación de los miembros, ictus, infarto del miocardio, así como diversas viscerales. Debe señalarse que la arteritis de la temporal conlleva un incremento notable del riesgo de aneurisma de la aorta, que es una complicación tardía y que puede llevar al aneurisma disecante y ser una causa de muerte.

Los datos de laboratorio característicos, junto con la tasa de eritrosedimentación (ESR) alta, son anemia normocrómica o ligeramente hipocrómica, así como frecuentes alteraciones de la función hepática, que suelen conllevar elevación especial de los niveles de fosfatasa alcalina. Se ha señalado aumento de IgG y del complemento. Las enzimas que indican lesión muscular, como la creatincinasa, no se elevan.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de arteritis de la temporal y del síndrome anatómico asociado suele hacerse demostrando el cuadro clínico típico de fiebre, anemia, ESR alta con o sin síntomas de polimialgia reumática en un paciente de más de 50 años de edad. El diagnóstico se confirma por medio de biopsia de la arteria temporal. Las lesiones vasculares algunas veces son segmentarias, de manera que el rendimiento positivo se incrementa si se toma un segmento para la biopsia de 3 a 5 cm y varios cortes seriados. Se ha descrito que la ecografía de la arteria temporal ayuda a establecer el diagnóstico. Además, cuando existen signos y síntomas oculares la biopsia arterial debe practicarse lo antes posible y, en esas circunstancias, el tratamiento no debe demorarse en espera de la biopsia. En relación con esto se ha informado que las biopsias de la arteria temporal pueden mostrar vasculitis, incluso pasados 14 días de un tratamiento con glucocorticoides. Asimismo, una respuesta espectacular a un tratamiento de prueba con glucocorticoides puede servir para confirmar el diagnóstico.

La polimialgia reumática aislada es un diagnóstico clínico establecido por la presentación de síntomas típicos como rigidez, dolor vago y dolor en los músculos de la cadera y el cinturón del hombro, un aumento en la tasa de eritrosedimentación, la falta de manifestaciones clínicas sugestivas de arteritis

de células gigantes, y una respuesta terapéutica inmediata o rápida a la prednisona administrada en dosis bajas.

## ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

La muerte por arteritis de células gigantes es muy rara, pero llega a suceder por enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio o rotura de aneurisma aórtico.

La finalidad del tratamiento es reducir los síntomas y, principalmente, prevenir la pérdida visual. La arteritis de células gigantes y sus síntomas son muy sensibles a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con prednisona, de 40 a 60 mg/día durante casi un mes, seguida de su reducción gradual. En caso de signos y síntomas oculares es importante emprender el tratamiento o ajustarlo hasta que aquéllos disminuyan. Todavía no se establece la duración óptima del tratamiento con glucocorticoides, pero en la mayor parte de las series se ha encontrado que los pacientes lo necesitan durante dos años, o más. La recidiva de los síntomas durante la disminución gradual de la dosis de prednisona ocurre en 60 a 85% de los pacientes con arteritis de células gigantes, lo cual requiere un incremento en la dosificación. La tasa de eritrosedimentación constituye un indicador útil de la actividad inflamatoria para supervisar y reducir el tratamiento y se puede emplear para definir la velocidad con la que se reduce la prednisona. No obstante, algunas veces la tasa de eritrosedimentación se incrementa ligeramente al reducir los glucocorticoides, lo que no necesariamente refleja una exacerbación de la arteritis, en especial si no aparecen síntomas. En estas circunstancias la prednisona se sigue reduciendo pero con cautela. Entre 35 y 65% de los pacientes sufre los efectos tóxicos de los glucocorticoides, que constituyen una causa importante de morbilidad. Se ha observado que el ácido acetilsalicílico disminuye la presentación de complicaciones isquémicas cefálicas en la arteritis de células gigantes y se administra, además de los glucocorticoides, en pacientes que no tienen contraindicaciones. Se ha analizado el empleo de metotrexato semanal como un agente para evitar el uso de glucocorticoide, en dos ensayos comparativos con placebo aleatorizados que llegaron a conclusiones contrapuestas.

Los pacientes con polimialgia reumática aislada responden rápidamente a la prednisona, la cual puede iniciarse a una dosis más baja de 10 a 20 mg/día. De un modo similar a la arteritis de células gigantes, la tasa de eritrosedimentación sirve de indicador útil para la vigilancia y para reducir la prednisona. Los síntomas de polimialgia recidivantes se presentan en la mayoría de los pacientes durante la reducción gradual de la dosis de prednisona. En un estudio acerca del metotrexato semanal se encontró que el empleo de este medicamento disminuía la dosis de prednisona en promedio sólo 1 mg y no disminuía los efectos secundarios relacionados con la prednisona.

## ARTERITIS DE TAKAYASU

**Definición.** La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria y estenosante de las arterias de mediano y grueso calibres que muestra gran predilección por el cayado aórtico y sus ramas. Por este motivo se suele conocer como *síndrome del cayado aórtico*.

**Frecuencia y prevalencia.** La arteritis de Takayasu es una enfermedad rara con una frecuencia anual de 1.2 a 2.6 casos por millón de habitantes. Predomina en mujeres adolescentes y jóvenes. Si bien es más común en Asia, no se circscribe a ninguna raza ni zona geográfica.

**Fisiopatología y patogenia.** La enfermedad ataca a las arterias de tamaño mediano y grueso, con marcada preferencia por el cayado aórtico y sus ramas; la arteria pulmonar también puede afectarse. En el cuadro 319-6 se citan las arterias con mayor frecuencia implicadas según los estudios angiográficos. La afección de las ramas principales de la aorta es mucho más intensa en su origen que distalmente. El proceso consiste en una panarteritis con infiltrados inflamatorios por mononucleares y, en ocasiones, con células gigantes. Hay intensa proliferación y fibrosis de la íntima, cicatrización y vascularización de la media, y rotura y degeneración de la lámina elástica. La luz del vaso sufre un estrechamiento acompañado o no de trombosis. Con frecuencia los vasos vasculares están afectados. Se observan lesiones anatomopatológicas en diversos órganos secundarias al menor flujo sanguíneo que atraviesa los vasos afectados.

En esta enfermedad se sospecha la existencia de mecanismos inmunopatogénicos, cuya naturaleza exacta no está clara. Al igual que en otros síndromes

CUADRO 319-6 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS ARTERIOGRÁFICOS Y DE LAS POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE AFECCIÓN ARTERIAL EN LA ENFERMEDAD DE TAKAYASU

Arteria	Porcentaje de alteraciones arteriográficas	Posibles manifestaciones clínicas
Subclavia	93	Claudicación de los brazos, fenómeno de Raynaud
Carótida común	58	Trastornos visuales, sícope, ataques isquémicos transitorios, ictus
Aorta abdominal*	47	Dolor abdominal, náusea, vómito
Renales	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado y raíz de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva
Vertebrales	35	Alteraciones visuales, mareos
Eje celíaco*	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Mesenterica superior*	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Iliacas	17	Claudicación de las piernas
Pulmonares	10-40	Dolor precordial atípico, disnea
Coronarias	<10	Dolor precordial, infarto del miocardio

\* Las lesiones arteriográficas en esas localizaciones suelen ser asintomáticas pero pueden causar síntomas.

Fuente: Kar et al.

vasculíticos se ha demostrado la presencia de complejos inmunitarios circulantes, pero no está clara su significación patógena.

**Manifestaciones Clínicas y de laboratorio.** La arteritis de Takayasu es una enfermedad diseminada, con síntomas generales y locales. Los primeros consisten en malestar, fiebre, sudores nocturnos, artralgias, anorexia y pérdida de peso, todos los cuales pueden aparecer antes de que haya una evidente afección vascular. Estos síntomas se combinan con los que son causados por las alteraciones vasculares y la isquemia orgánica. Los pulsos de los vasos lesionados se encuentran ausentes, especialmente de la arteria subclavia. En el cuadro 319-6 aparece la frecuencia de las anomalías arteriográficas y las manifestaciones clínicas potenciales. Entre 32 y 93% de los pacientes padece de hipertensión, que contribuye a las lesiones cardíacas, renales y cerebrales.

Los datos de laboratorio característicos son ESR alta, anemia ligera y niveles altos de inmunoglobulinas.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de la enfermedad de Takayasu debe sospecharse fundamentalmente en una mujer joven que presenta disminución o desaparición de las pulsaciones arteriales, desigualdad de la presión arterial y soplos arteriales. El diagnóstico se confirma por los signos característicos de la arteriografía, como irregularidad de las paredes vasculares, estenosis, dilataciones posstenóticas, formación de aneurismas, occlusiones y aumento de la circulación colateral. Se debe realizar una aortografía completa, salvo que exista contraindicación por el riñón, con el fin de observar totalmente la distribución e intensidad de las lesiones arteriales. La demostración histopatológica de los vasos inflamados es otro dato de confirmación; sin embargo, pocas veces resulta fácil obtener tejido para su estudio.

## O ARTERITIS DE TAKAYASU

El resultado a largo plazo de los pacientes con arteritis de Takayasu varía con el estudio. En dos publicaciones estadounidenses se encontró que la supervivencia global es de 94%, o más, si bien la mortalidad a cinco años en otros estudios varía de 0 a 35%. La muerte es ocasionada principalmente por insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio, rotura de un aneurisma o insuficiencia renal. Incluso en ausencia de una enfermedad potencialmente letal, la arteritis de Takayasu puede acompañarse de una morbilidad considerable. La evolución de la enfermedad es también variable y aunque puede haber remisiones espontáneas, suele ser crónica y recurrente. Los glucocorticoides, a razón de 40 a 60 mg de prednisona por día, reducen los síntomas pero no existen estudios convincentes comprobando que aumenten la supervivencia. La combinación de glucocorticoides para los signos y síntomas agudos y de un tratamiento quirúrgico o angioplástico energético en los vasos estenosados ha mejorado en grado considerable el desenlace y reducido la morbilidad al disminuir el riesgo de apoplejía, corregir la hipertensión

por estenosis de la arteria renal y mejorar la irrigación de las viscera y extremidades isquémicas. A menos que se requiera con urgencia, las arterias estenosadas se deberán operar únicamente cuando el proceso inflamatorio se ha regulado por medio de un tratamiento médico. En los casos refractarios o cuando no es posible reducir los glucocorticoides, el metotrexato en dosis de hasta 25 mg por semana ha producido resultados alentadores.

## PÚRPURA DE HENOCH-SCHÓNLEIN

**Definición.** La *púrpura de Henoch-Schönlein*, también denominada *púrpura anafilactoide*, es un cuadro de vasculitis generalizada singular que se caracteriza por la presencia de púrpura palpable (distribuida principalmente en las nalgas y los miembros inferiores), artralgias, signos y síntomas gástricos y glomerulonefritis. Es una vasculitis de los vasos de pequeño calibre.

**Incidencia y prevalencia.** La púrpura de Henoch-Schonlein se suele observar en niños; la mayoría de los pacientes tiene de cuatro a siete años, pero también puede verse en lactantes y adultos. No es una enfermedad infrecuente: en una serie dio lugar a un total de cinco a 24 ingresos anuales en un hospital infantil. La proporción varón-mujer es de 1.5:1. Se han registrado variaciones estacionales, siendo máxima su incidencia en la primavera.

**Fisiopatología y patogenia.** El supuesto mecanismo patógeno de la púrpura de Henoch-Schönlein es el depósito de complejos inmunitarios. Se sospecha que existen múltiples antígenos desencadenantes, como las infecciones de las vías respiratorias superiores, diversos fármacos, alimentos, picaduras de insectos e inmunizaciones. Los anticuerpos que con mayor frecuencia forman parte de los complejos inmunitarios pertenecen a la clase IgA, cuya presencia se ha demostrado también en las biopsias renales de estos pacientes.

**Cuadro clínico y análisis de laboratorio.** En la población pediátrica, la púrpura palpable se observa en casi todos los pacientes; la mayoría desarrolla poliartralgias en ausencia de artritis franca. Los trastornos digestivos, que se ven en cerca de 70% de los pacientes pediátricos, se caracterizan por dolor abdominal de tipo cólico, acompañado de náusea, vómito, diarrea o estreñimiento, y frecuentemente también por expulsión de sangre y moco por el recto; puede haber invaginación intestinal. Entre 10 y 50% de los pacientes padecen lesiones renales, caracterizados por glomerulonefritis leve que origina proteinuria y hematuria microscópica, con cilindros de eritrocitos en la mayor parte de los casos (cap. 277); casi siempre se resuelve espontáneamente sin tratamiento. En raras ocasiones degenera en glomerulonefritis progresiva. En los adultos los síntomas casi siempre reflejan las lesiones cutáneas y articulares y las molestias intestinales son menos comunes. Aunque según algunos estudios la nefropatía es más grave en los adultos, esto no siempre es así. Sin embargo, la evolución de la afección renal en los adultos puede ser más insidiosa, por lo cual exige un seguimiento más estricto. En los adultos puede haber participación miocárdica, pero es rara en los niños.

Los datos de laboratorio por lo general muestran una leucocitosis ligera, una cifra normal de plaquetas y, en ocasiones, eosinofilia. Los factores del complemento en el suero son normales, y en cerca de 50% de los pacientes la IgA está elevada.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de púrpura de Henoch-Schonlein se basa en los signos y síntomas clínicos. La biopsia cutánea es de utilidad para confirmar una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA y C3 en el estudio con inmunofluorescencia. Rara vez se necesita biopsia renal para el diagnóstico, pero a veces proporciona información de gran utilidad.

## PÚRPURA DE HENOCH-SCHÓNLEIN

El pronóstico de la púrpura de Henoch-Schönlein es excelente. La mortalidad es muy rara y entre 1 y 5% de los niños sufren nefropatía terminal. La mayoría de

los pacientes se recupera completamente y algunos no necesitan tratamiento. Éste es similar en adultos y niños. Cuando se necesitan glucocorticoides se utiliza prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso/día, que se reduce gradualmente según la respuesta clínica; se ha demostrado que es útil para reducir el edema hístico, las artralgias y el dolor abdominal. Sin embargo, no se ha comprobado que mejore las lesiones cutáneas ni renales y tampoco acorta la duración de la enfermedad activa ni disminuye la probabilidad de recurrencia. Existen publicaciones anecdóticas de pacientes con glomerulonefritis de rápido avance que mejoran con una plasmaférésis intensiva, combinada con citotóxicos. Se han observado recurrencias en 10 a 40% de los pacientes.

## VASCULITIS CUTANEA IDIOPATICA

**Definición.** El término *vasculitis cutánea* se refiere a la inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis. A causa de su heterogeneidad, este trastorno se ha descrito con una gran variedad de términos, como *vasculitis por hipersensibilidad y angiitis leucocitoclástica cutánea*. No obstante, la vasculitis cutánea no es una enfermedad específica sino una manifestación que se puede observar en gran variedad de circunstancias. En más de 70% de los casos forma parte de una vasculitis diseminada primaria o constituye una vasculitis secundaria por algún elemento incitador o una enfermedad de fondo (véase más adelante en este capítulo "Vasculitis secundarias"). En la proporción restante, de 30% de los casos, la vasculitis cutánea es idiopática.

**Frecuencia y prevalencia.** La vasculitis cutánea es la vasculitis más común en la práctica médica. Su frecuencia precisa no se ha definido por su tendencia a acompañar a otra enfermedad de fondo y por su evolución clínica tan variable.

**Patología y patogenia.** La característica histopatológica clásica de la vasculitis cutánea es la presencia de vasculitis en los vasos pequeños. Los vasos más afectados son las vérulas poscapilares; con menos frecuencia aparece en los capilares y arteriolas. Esta vasculitis se caracteriza por una *leucocitoclasis*, término que se refiere a los restos nucleares que quedan de los neutrófilos que han infiltrado a los vasos durante la fase aguda. En la fase subaguda o crónica, predominan los mononucleares; en algunos subgrupos se observa infiltración de eosinófilos. Los eritrocitos a menudo se salen de los vasos lesionados, originando púrpura palpable.

**Cuadro Clínico y análisis de laboratorio.** El sello distintivo de la vasculitis cutánea idiopática es el predominio de las lesiones cutáneas. Tienen el aspecto típico de púrpura palpable, pero en ocasiones conllevan otras manifestaciones cutáneas, como máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y una urticaria recurrente crónica. Estas lesiones cutáneas son en ocasiones pruriginosas o incluso dolorosas, con sensación urente. Casi siempre aparecen en las extremidades inferiores en el paciente ambulatorio o en la región sacra en los pacientes confinados a la cama por los efectos de la fuerza hidrostática sobre las vérulas poscapilares. Otras lesiones conllevan edema y a menudo aparece hiperpigmentación en las zonas donde se forman lesiones recurrentes o crónicas.

No existen análisis específicos de laboratorio para diagnosticar vasculitis cutánea idiopática. Es característico encontrar una leucocitosis ligera con o sin eosinofilia, al igual que una tasa de eritrosedimentación incrementada. El objetivo de los análisis de laboratorio debe ser descartar ciertas características que sugieren alguna enfermedad de fondo o vasculitis diseminada.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de vasculitis cutánea se establece al observar vasculitis en la biopsia. Un principio importante para el diagnóstico en los pacientes con vasculitis cutánea es buscar la causa del problema, ya sea un elemento exógeno como un medicamento o una infección o un problema endógeno, como una enfermedad de fondo (fig. 319-1). Además, se debe realizar exploración física y una evaluación completa de laboratorio para descartar la posibilidad de vasculitis diseminada. Al principio se realizan los estudios menos cruentos y solamente cuando haya indicación clínica se procederá a los más cruentos.

## a VASCULITIS CUTANEA IDIOPATICA

Cuando se reconoce un estímulo antigénico como factor desencadenante de la vasculitis cutánea, éste se debe eliminar; si se trata de un microorganismo se administra el tratamiento correspondiente con antimicrobianos. Cuando la vasculitis acompaña a otra enfermedad de fondo, el tratamiento de ésta producirá la resolución de la primera. Cuando la enfermedad parece autolimitada, no estará indicado tratamiento alguno, con la posible excepción de terapéutica sintomática. Cuando la vasculitis cutánea persiste y no existen datos de un elemento incitante, enfermedad concomitante o vasculitis diseminada de fondo, la decisión de prescribir tratamiento deberá ponderar el grado de los síntomas y el riesgo del tratamiento. Algunos casos de vasculitis cutánea idiopática se resuelven espontáneamente, mientras que otros remiten y recaen. En los pacientes con vasculitis persistente se ha intentado una gran variedad de esquemas terapéuticos con resultados variables. En general, ha sido poco satisfactorio. Afortunadamente, esta enfermedad se limita a la piel, así que la falta de una respuesta constante al tratamiento no origina situaciones que pongan en peligro la vida. Uno de los tratamientos más comunes de la vasculitis cutánea son los glucocorticoides. Casi siempre se empieza con prednisona, 1 mg/kg/día y la dosis se reduce poco a poco (a condición de que la enfermedad lo permita), ya sea de modo directo hasta suspender el medicamento o por un esquema alternativo que igualmente desemboca en la interrupción medicamentosa. En los casos refractarios a los glucocorticoides se puede intentar un esquema a base de citotóxicos. Algunos pacientes con vasculitis crónica circunscrita a las vénulas cutáneas responden de manera espectacular a cualquier esquema terapéutico, de modo que en ellos los citotóxicos se utilizan como único recurso. En estos casos se han utilizado metotrexato y azatioprina pero las publicaciones son anecdóticas. La ciclofosfamida constituye el tratamiento más eficaz para la vasculitis diseminada, pero casi nunca se utiliza en los casos cutáneos idiopáticos, por su toxicidad. Otros medicamentos de eficacia anecdótica son dapsona, colquicina y los antiinflamatorios no esteroides.

## CRYOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

**Definición.** Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o polyclonales que se precipitan con el frío. La crioglobulinemia se acompaña en ocasiones de una vasculitis diseminada que se caracteriza por púrpura palpable, artralgias, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis. Aunque este fenómeno puede observarse en una gran cantidad de trastornos de fondo como mieloma múltiple, trastornos linfoproliferativos, enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones y hepatopatías, en muchos casos es de tipo idiopático. Este trastorno se llama *crioglobulinemia mixta esencial* por la ausencia aparente de una enfermedad de fondo y la presencia de crioprecipitado que contiene inmunoglobulinas oligoclonales/policlonales. Desde que se descubrió la hepatitis C se ha establecido que en la generalidad de los casos la crioglobulinemia mixta esencial está muy relacionada con una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C crónica.

**Frecuencia y prevalencia.** Todavía no se conoce la frecuencia de la crioglobulinemia mixta esencial. Sin embargo, se calcula que 5% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollará este síndrome.

**Patología y patogenia.** La biopsia cutánea en la crioglobulinemia mixta esencial revela un infiltrado inflamatorio alrededor de las paredes vasculares con necrosis fibrinoide, hiperplasia de células endoteliales y hemorragia. A menudo se depositan inmunoglobulinas y complemento. La piel sana presenta también anormalidades como alteraciones de la membrana basal y depósitos en las paredes vasculares. En este síndrome, 80% de las lesiones renales corresponde a glomerulonefritis membranoproliferativa.

La relación existente entre la hepatitis C y la crioglobulinemia mixta esencial se basa en la frecuencia tan alta de hepatitis C demostrada, la presencia de anticuerpos contra el RNA de la hepatitis C y antihepatitis C en los crioprecipitados del suero, la evidencia de antígenos de hepatitis C en las lesiones vasculíticas y la eficacia del tratamiento antivírico (véase más adelante en este capítulo). Las pruebas más actuales sugieren que en la mayor parte de los casos la crioglobulinemia mixta esencial aparece cuando una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C produce la formación de complejos inmunitarios que constan de antígenos de hepatitis C, IgG policlonal específica para hepatitis C y factor reumatoide monoclonal de IgM. El depósito de estos complejos inmunitarios en las paredes vasculares desencadena una secuencia inflamatoria cuyo resultado es el síndrome clínico llamado crioglobulinemia mixta esencial.

**Cuadro clínico y análisis de laboratorio.** Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la crioglobulinemia mixta esencial son vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis. Entre 10 y 30% de los pacientes padece de trastornos renales. Rara vez se produce una glomerulonefritis o vasculitis del sistema nervioso central (SNC), aparato digestivo o corazón que es de rápido avance y pone en peligro la vida.

El dato fundamental en este síndrome es la presencia de crioprecipitados circulantes. Casi siempre concurre con factor reumatoide, que constituye una clave importante para establecer el diagnóstico cuando no se identifican crioglobulinas. En 90% de los casos conlleva hipocomplementemia. La tasa de eritrosedimentación a menudo se incrementa y existe anemia. En todo paciente se debe investigar la presencia de hepatitis C, realizando pruebas en busca de anticuerpos contra hepatitis C y RNA de hepatitis C.

## 3 CRYOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

La mortalidad aguda por crioglobulinemia mixta esencial es muy rara, pero la presencia de glomerulonefritis constituye un signo de pronóstico sombrío para estos pacientes. De éstos, 15% evoluciona a nefropatía terminal y 40% sufre más tarde algún episodio cardiovascular, infección o insuficiencia hepática que les produce la muerte. Como se señaló antes, la mayor parte de los casos concurre con hepatitis C. En estos enfermos algunas veces es útil el tratamiento con IFN- $\alpha$  y ribavirina (cap. 298). La mejoría clínica con tratamiento antirretrovírico depende de la respuesta virológica. Cuando se elimina la hepatitis C de la sangre mejora la vasculitis desde el punto de vista objetivo y disminuye la concentración de crioglobulinas circulantes, IgM y factor reumatoide. No obstante, un gran número de pacientes con hepatitis C no presenta una respuesta virológica sostenida al tratamiento y la vasculitis recae cuando se restablece la viremia. Los glucocorticoides producen mejoría transitoria, pero sólo se observa una respuesta completa en 7% de los casos. También se han utilizado la plasmáferesis y los citotóxicos en algunas publicaciones anecdóticas. Sus resultados no han sido confirmados y además estas terapéuticas conllevan un riesgo alto.

## SÍNDROME DE BEHÇET

El *síndrome de Behcet* es una entidad clinicopatológica que se caracteriza por episodios recurrentes de úlceras orales y genitales, iritis y lesiones cutáneas. El proceso patológico de fondo es una venulitis leucocitoclástica, aunque también se extiende a los vasos de cualquier tamaño y a cualquier órgano. Este trastorno se describe en detalle en el capítulo 320.

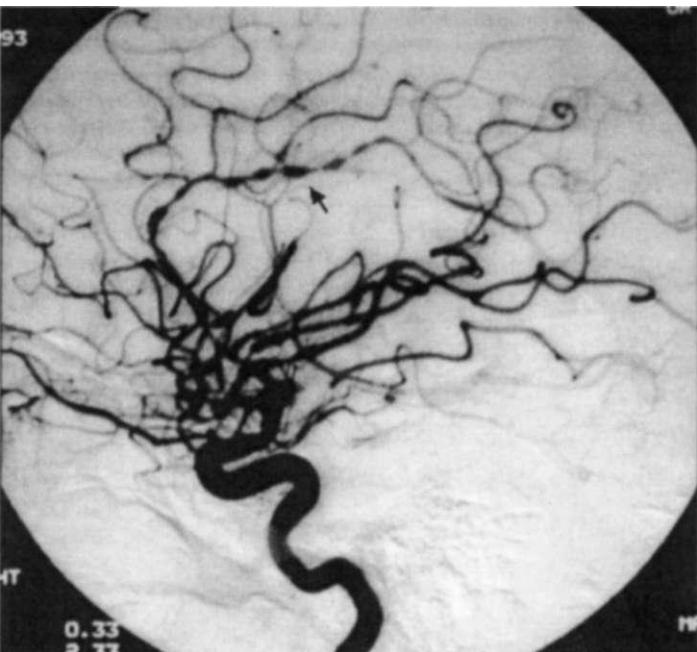
## VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La *vasculitis aislada del sistema nervioso central* también llamada *angitis primaria del SNC* es una entidad clinicopatológica rara que se caracteriza por vasculitis limitada a los vasos del SNC, sin más lesiones aparentes. Predomina en las arteriolas, pero puede extenderse hacia los vasos de cualquier calibre. El proceso inflamatorio consta de infiltrados mononucleares con o sin formación de granulomas.

Estos pacientes manifiestancefalalgiá intensa, alteraciones mentales y defectos neurológicos focales. No suelen manifestar síntomas generalizados. Algunas veces presentan anormalidades neurológicas devastadoras, dependiendo del grado de la lesión vascular. Las imágenes anormales en el estudio de resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cerebro, una punición lumbar anormal o la demostración de anormalidades características de los vasos en la arteriografía, o los tres tipos de datos a la vez, sugieren el diagnóstico (fig. 319-4), pero se confirma mediante biopsia del parénquima cerebral y las leptomeninges. En ausencia de biopsia cerebral se debe tener cuidado de no confundirla con las anormalidades angiográficas de vasculitis producidas por otra causa. El diagnóstico diferencial comprende infecciones, embolias ateroescleróticas, enfermedades del tejido conjuntivo, sarcoidosis, cáncer, vasoespasmo y otras causas medicamentosas. El pronóstico es sombrío, pero se ha afirmado que los glucocorticoides, solos o combinados con ciclofosfamida, como se mencionó anteriormente en este capítulo, inducen remisión clínica sostenida en algunos pacientes.

## SÍNDROME DE COGAN

El *síndrome de Cogan* se caracteriza por queratitis intersticial y síntomas vestibuloauditivos. En ocasiones conlleva vasculitis diseminada, en especial aor-



**FIGURA 319-4.** Angiografía cerebral de un varón de 32 años de edad con vasculitis del sistema nervioso central. Se observa la gran cantidad de cuentas típica (flecha) de la vasculitis.

litis que se extiende hasta la válvula aórtica. El tratamiento, que consiste en la administración de glucocorticoides, debe iniciarse a la brevedad, para mejorar el pronóstico de la pérdida auditiva.

### ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki, llamada también *síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos*, es una enfermedad aguda y febril de los niños que se extiende a varios aparatos y sistemas. Cerca de 80% de los casos ocurren antes de los cinco años, pero su frecuencia máxima es a los dos años de edad, o antes. Se caracteriza por adenitis cervical no supurada y alteraciones en la piel y las mucosas del tipo de edema, congestión conjuntival, eritema de la cavidad bucal, labios y palmas de las manos, así como descamación de la piel de las puntas de los dedos. Suelte ser un proceso benigno que cura espontáneamente, pero en casi 25% de los casos se vincula con la aparición de aneurismas en las arterias coronarias; la tasa de mortalidad global varía de 0.5 a 2.8%. Estas complicaciones suelen aparecer hacia la tercera o cuarta semana de evolución de la enfermedad, durante la fase de convalecencia. En casi todos los casos letales sometidos a necropsia se observa la existencia de vasculitis de las arterias coronarias. Hay una proliferación típica de la íntima e infiltración de las paredes vasculares por células mononucleares. A lo largo de la arteria pueden verse aneurismas en rosario y trombosis. Otras manifestaciones consisten en pericarditis, miocarditis, isquemia, infarto del miocardio y cardiomegalia.

A parte de 2.8% de pacientes que, como máximo, sufren complicaciones fatales, la probabilidad de recuperarse sin incidentes en esta enfermedad es excelente. Se ha comprobado la eficacia de la gammaglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg en goteo único administrado durante 10 h) más la toma de ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día, durante 14 días, seguido de 3 a 5 mg/kg/día durante varias semanas); esta pauta disminuye la prevalencia de alteraciones de las arterias coronarias cuando se administra en las primeras fases de la enfermedad.

### SÍNDROMES MIXTOS DE POLIANGITIS

Algunos pacientes con vasculitis diseminada manifiestan características clínicopatológicas que no cuadran exactamente con ninguna enfermedad específica, pero que tienen características mixtas de distintas vasculitis. La vasculitis diseminada activa en estos casos tiene las mismas posibilidades de causar daño orgánico irreversible que cuando acontece en alguno de los síndromes enumerados en el cuadro 319-1. La conducta diagnostico-terapéutica y el pronóstico en estos pacientes dependen de los sitios y la gravedad de la vasculitis activa. Los pacientes con vasculitis que puede causar daño irreversible en un

órgano importante se deben tratar como se describe en el apartado "Granulomatosis de Wegener".

## VASCULITIS SECUNDARIAS

### VASCULITIS MEDICAMENTOSA

La vasculitis que acompaña a las reacciones medicamentosas casi siempre se manifiesta en forma de púrpura palpable generalizada o circunscrita a las extremidades inferiores u otras zonas declives; no obstante, también puede haber urticaria, úlceras y ampollas hemorrágicas (cap. 56). Los signos y síntomas se circunscriben a la piel, pero en algunos casos aparecen manifestaciones generalizadas como fiebre, malestar general y poliartralgias. Si bien la piel es el órgano principal afectado, la vasculitis diseminada puede ser consecuencia de una reacción medicamentosa. Los fármacos que pueden causar vasculitis son el allopurinol, las tiazidas, el oro, las sulfonamidas, la fenilhidantoina y la penicilina (cap. 56).

Cada vez se publican más fármacos que pueden causar vasculitis con ANCA y antimieloperoxidasa. De éstos, la mejor relación causal es la que existe para la hidralazina y el propiltiouracilo. Las manifestaciones clínicas de la vasculitis medicamentosa con ANCA varían desde lesiones cutáneas hasta glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. Fuera de suspender el fármaco, el tratamiento depende de la gravedad de la vasculitis. Los pacientes con vasculitis de vasos pequeños potencialmente letal deben recibir desde el principio glucocorticoides y ciclofosfamida, como se describe para la granulomatosis de Wegener. Una vez que mejoran desde el punto de vista clínico, los medicamentos se empezarán a reducir en forma gradual.

### ENFERMEDAD DEL SUERO Y REACCIONES SIMILARES ALA ENFERMEDAD DEL SUERO

Estas reacciones se caracterizan por la aparición de fiebre, urticaria, poliartralgias y linfadenopatía entre siete y 10 días después del contacto primario y entre dos y cuatro días después del contacto secundario con una proteína heteróloga (enfermedad del suero clásica) o un fármaco no proteínico como penicilina o sulfa (reacción similar a la enfermedad del suero). La mayor parte de las manifestaciones no es causada por una vasculitis; sin embargo, en algunos pacientes existe venulitis cutánea típica que evoluciona rara vez hasta convertirse en vasculitis diseminada.

### VASCULITIS ACOMPAÑADA DE OTRAS ENFERMEDADES PRIMARIAS DE FONDO

Ciertas infecciones desencadenan directamente una vasculitis inflamatoria. Por ejemplo, las rickettsias pueden invadir y proliferar las células endoteliales de los vasos pequeños produciendo una vasculitis (cap. 167). Además, la reacción inflamatoria alrededor de los vasos sanguíneos que acompaña a algunas micosis generalizadas como histoplasmosis (cap. 192) simula en ocasiones una vasculitis primaria. La vasculitis leucocitoclástica que afecta principalmente a la piel y en ocasiones a otros órganos y sistemas forma parte de muchas otras infecciones. Algunas de éstas son *endocarditis bacteriana subaguda*, *infección por virus de Epstein-Barr*, *infección por VIH* y otras.

También algunos cánceres pueden acompañarse de una vasculitis, especialmente las neoplasias linfoides o reticuloendoteliales. El dato más común es la venulitis leucocitoclástica confinada a la piel, pero también puede haber vasculitis diseminada. Es importante subrayar la relación existente entre la *leucemia de tricoleucocitos* (cap. 105) y panarteritis nudosa.

Muchas enfermedades del tejido conjuntivo conllevan vasculitis como manifestación secundaria del proceso primario de fondo. Las principales son el *lupus eritematoso generalizado* (cap. 313), *artritis reumatoide* (cap. 314), *miositis inflamatoria* (cap. 383), *policondritis recurrente* (cap. 321) y *síndrome de Sjögren* (cap. 317). La variedad de vasculitis más común en estos padecimientos es la venulitis de vasos pequeños de la piel. No obstante, algunos pacientes desarrollan una vasculitis necrosante diseminada fulminante.

También se han observado vasculitis secundarias en la *colitis ulcerativa*, *deficiencia congénita de diversos componentes del complemento*, *fibrosis retroperitoneal*, *cirrosis biliar primaria*, *deficiencia de antitripsina α1* y *derivación intestinal quirúrgica*.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de vasculitis hay que tomar decisiones sobre la estrategia terapéutica que se debe aplicar (fig. 319-1). Los síndromes vasculíticos constituyen un amplio grupo de enfermedades de gravedad variable. Como

**CUADRO 319-7 PRINCIPALES EFECTOS TÓXICOS DE LOS FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS GENERALIZADAS**
**Glucocorticoides**

Osteoporosis	Supresión del crecimiento en los niños
Cataratas	Hipertensión arterial
Glaucoma	Necrosis óseas avasculares
Diabetes mellitus	Miopatía
Alteraciones electrolíticas	Alteraciones del estado de ánimo
Trastornos metabólicos	Psicosis
Supresión de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, lo que favorece las infecciones oportunistas	Seudotumor cerebral
Rasgos cushingoides	Predisposición a la úlcera péptica

**Ciclofosfamida**

Supresión de la médula ósea	Hipogammaglobulinemia
Cistitis	Fibrosis pulmonar
Carcinoma de vejiga	Mielodisplasia
Supresión gonadal	Oncogenia
Intolerancia digestiva	Teratogenicidad
	Infecciones oportunistas
Metotrexato	
Intolerancia digestiva	Neumonitis
Estomatitis	Efectos teratógenos
Supresión de la médula ósea	Infecciones oportunistas
Hepatotoxicosis capaz de culminar en fibrosis o cirrosis	

los efectos secundarios potencialmente tóxicos de algunas pautas terapéuticas son importantes, hay que ponderar con todo cuidado la relación riesgo/beneficio de cualquier método terapéutico. Ya se han descrito las pautas terapéuticas específicas indicadas en cada uno de los síndromes vasculíticos; pero hay unos principios generales que deben tenerse en cuenta para todas ellas. Por un lado, los glucocorticoides o los inmunodepresores deben instituirse de inmediato en las enfermedades donde está plenamente confirmada la aparición de trastornos funcionales irreversibles de órganos y aparatos, y una alta morbilidad y mortalidad. La granulomatosis de Wegener es el prototipo de las vasculitis generalizadas de carácter grave que exigen esa clase de actitud terapéutica (véase anteriormente en este capítulo). Por otro lado, debe evitarse en lo posible un tratamiento enérgico de las manifestaciones vasculíticas que rara vez producen trastornos funcionales irreversibles de órganos y sistemas, y que no suelen responder al tratamiento. Por ejemplo, la vasculitis exclusivamente cutánea se resuelve en principio con medidas sintomáticas, y los ciclos prolongados de glucocorticoides pocas veces consiguen mejorías clínicas. No se ha comprobado que los citotóxicos tengan efectos beneficiosos en la vasculitis cutánea idiopática y sus efectos secundarios tóxicos casi siempre superan cualquier posible efecto beneficioso. En las vasculitis que no pueden clasificarse de manera específica o para las que no existe un tratamiento establecido, se deben administrar glucocorticoides; los citotóxicos se añaden únicamente si no se obtiene una respuesta satisfactoria o si la única manera de lograr la remisión y mantenerla es con un esquema demasiado tóxico de glucocorticoides. Una vez que se logra la remisión se debe hacer lo posible por reducir gradualmente la dosis de corticosteroides hasta administrarlos cada tercer día e interrumpirlos en cuanto sea posible. Cuando se decide utilizar citotóxicos, el fármaco elegido depende de la información disponible sobre su eficacia terapéutica en esta enfermedad, el sitio y la gravedad de la lesión orgánica y el perfil tóxico del fármaco.

Los médicos deben conocer los efectos secundarios tóxicos de los medicamentos que utilizan (cuadro 319-7). La frecuencia y duración de muchos de los efectos secundarios de los glucocorticoides se pueden reducir si se administran cada tercer día en lugar de diariamente. Cuando se da ciclofosfamida durante un tiempo largo en dosis de 2 mg/kg/día (entre uno y varios años), la frecuencia de cistitis es de al menos 30% y la de cáncer vesical llega a cerca de 6%. El cáncer vesical puede aparecer varios años después de suspender el tratamiento con ciclofosfamida, de manera que en los pacientes que reciben ciclofosfamida diariamente durante un tiempo prolongado es importante vigilar de manera continua la posibilidad del referido cáncer. Un método para reducir el riesgo de lesión vesical es pedir al enfermo que tome toda la dosis de ciclofosfamida por la mañana y beba gran cantidad de líquidos durante el día para mantener una orina diluida. Cuando se utilizan dosis reducidas por largo tiempo es raro que produzca alopecia. Sin embargo, puede haber infertilidad permanente tanto en varones como en mujeres. Un efecto tóxico importante de la ciclofosfamida es la supresión medular, que algunas veces se observa al disminuir en forma progresiva los glucocorticoides o bien con el tiempo, incluso después de un período estable. Una manera de prevenir la citopenia es vigilando la biometría hemática completa cada una o dos semanas mientras el paciente reciba ciclofosfamida. Si los leucocitos permanecen por arriba de 3 000/pl y el paciente no recibe glucocorticoides cada día, la frecuencia de infecciones oportunistas potencialmente fatales es muy baja. Sin embargo, los leucocitos no permiten calcular con precisión el riesgo de todas las infecciones oportunistas; puede haber infección por *Pneumocystis jiroveci* y ser vistos algunos hongos a la par de leucocitos normales, especialmente en los pacientes que reciben glucocorticoides. Los pacientes con vasculitis que no son alérgicos a las sulfas y que reciben diariamente glucocorticoides combinados con citotóxicos, deben recibir también trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX), en profilaxis de infección por *P. jiroveci*.

Por último, se debe subrayar que cada paciente es único y que las decisiones deben ser individuales. El resumen anterior debe servir sólo como guía acerca de los métodos terapéuticos pero es importante tener flexibilidad para obtener la mayor eficacia terapéutica con la menor cantidad de efectos secundarios tóxicos en cada paciente.

---

**LECTURAS ADICIONALES**


---

- GUILLEVIN L et al: Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42:421, 1999
- HOFFMAN GS, SPECKS U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 41:1521, 1998
- \_\_\_\_ et al: Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488, 1992
- JENNETTE JC et al: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187, 1994
- KERR G et al: Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 120:919, 1994
- LANGFORD CA et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. *Ann Intern Med* 129:49, 1998
- \_\_\_\_ et al: Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 114:463, 2003
- LUDVIKSSON BR et al: Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th-1 type T cell cytokine pattern: Reversal with IL-10. *J Immunol* 160:3602, 1998
- SNELLER MC, FAUCI AS: Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 81:221, 1997

(IMUIHW'AI) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE BEHCET**Úlceras recidivantes de la boca, más dos de las siguientes manifestaciones:**

- Úlceras genitales recidivantes**
- Lesiones oculares**
- Lesiones cutáneas**
- Prueba de patergia**

**DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA**

El síndrome de Behcet es un trastorno multiorgánico que se manifiesta **por** la aparición de úlceras bucales y genitales y por afección ocular. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios diagnósticos acordados internacionalmente (**cuadro 320-1**).

Este síndrome afecta a varones y mujeres jóvenes de las regiones del Mediterráneo y Medio y Lejano Oriente, lo que sugiere cierta relación con el antiguo Camino de la Seda. Su frecuencia es la misma en varones y mujeres, pero en ellos es más agresivo. Muy rara vez son afectados individuos de raza negra.

**PATOGENIA**

La etiología y la patogenia de este síndrome aún no se han dilucidado. La principal lesión anatómopatológica es la perivasculitis generalizada con infiltración incipiente de neutrófilos, edema endotelial y necrosis fibrinoide. Además de los neutrófilos se observa un mayor número de linfocitos T<sub>h</sub>1 infiltrantes. Los autoanticuerpos contra enolasa alfa de las células endoteliales y los *anticuerpos anti-Sacharomyces cerevisiae* [anf-Sacharomyces cerevisiae antibodies, ASGA], característicos de la enfermedad de Crohn se encuentran en la circulación sanguínea en las etapas avanzadas de la enfermedad. Una tendencia hacia la formación de trombos venosos contribuye a las múltiples consecuencias del síndrome de Behcet, aunque no está claro si se debe a factores trombofílicos adicionales (p. ej., mutación de factor V de Leiden, disminución en las concentraciones de proteína C activada) o la vasculitis inflamatoria en sí. Por último, la asociación importante con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B5 (B51) (presente casi exclusivamente en las regiones de la ruta de la seda antes mencionada) y el hecho de que casi uno de cada 10 pacientes tenga un pariente afectado subraya el fundamento genético del síndrome de Behcet.

**CUADRO CLÍNICO**

La característica principal para establecer el diagnóstico es la presencia de úlceras aftosas recurrentes. Se trata de úlceras dolorosas, poco profundas o profundas con una base necrótica central amarillenta, que aparecen en forma aislada o en brotes y se ubican en cualquier sitio de la cavidad bucal. Persisten durante una a dos semanas y desaparecen sin dejar cicatrices. Las úlceras genitales son menos comunes, más específicas, no se ubican en el glande ni en la uretra y dejan cicatrices en el escroto.

En la piel se observan foliculitis, eritema nudoso, un exantema afín al acné y, pocas veces, vasculitis. Una manifestación frecuente y específica del proceso es la reactividad inflamatoria inespecífica de la piel a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (prueba de patergia).

La complicación más temida es la lesión ocular con una panuveítis bilateral y cicatrizable que a veces degenera rápidamente en ceguera. El problema ocular casi siempre aparece al principio, pero a veces en los primeros años. Además de iritis también se puede observar uveítis posterior, obstrucción de los vasos retinianos y neuritis óptica en algunos pacientes con este síndrome. La uveítis por hipopión es una manifestación específica, pero rara, que consta de una capa de células inflamatorias visibles por los efectos de la gravedad; casi siempre indica una vasculopatía retiniana agresiva.

La artritis del síndrome de Behcet no es deformante y afecta a rodillas y tobillos.

En la cuarta parte de los pacientes se observan trombosis venosas superficiales y profundas. Las embolias pulmonares son una complicación rara. En ocasiones hay obstrucción de la vena cava superior que produce un cuadro clínico espectacular. Con poca frecuencia se observa afección arterial que se manifiesta por aortitis o aneurismas de las arterias periféricas y trombosis ar-

teriales. En tiempos recientes, en 5% de los pacientes se han comunicado vasculitis de la arteria pulmonar que se manifiesta por disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados en las radiografías torácicas, y deben diferenciarse de la enfermedad tromboembólica ya que requiere tratamiento antiinflamatorio y no trombolítico.

La lesión neurológica (de 5 a 10%) es básicamente una variedad parenquimatososa (80%); conlleva lesiones en el tallo encefálico y su pronóstico es sombrío (*síndrome de Behcet del sistema nervioso central* [SNC]). Los trombos en el seno de la duramadre (20%) concurren con cefalalgia e hipertensión intracranial. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o la espectroscopia de resonancia magnética con protones (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS) son muy sensibles y se utilizarán cuando se sospeche síndrome de Behcet del sistema nervioso central.

La afección gastrointestinal consiste en ulceraciones de la mucosa intestinal que semejan a la enfermedad de Crohn.

Los hallazgos de laboratorio son principalmente indicadores no específicos de inflamación, como leucocitosis y elevación en la tasa de eritrosedimentación, lo mismo que en las concentraciones de proteína C reactiva; se encuentran autoanticuerpos (véase antes en este capítulo).

**O SÍNDROME DE BEHCET**

La gravedad del síndrome suele ceder con el tiempo. Aparte de los pacientes con síndrome de Behcet del SNC y enfermedad de los grandes vasos, la esperanza de vida parece normal y la única complicación grave es la ceguera.

La afección de las mucosas puede mejorar con la aplicación local de glucocorticoides en forma de colutorios o de pasta. En casos más graves resulta eficaz la talidomida (100 mg/día). La tromboflebitis se trata con ácido acetilsalicílico, 325 mg/día. La colquicina puede ser beneficiosa en las manifestaciones mucocutáneas de este síndrome. La uveítis y la afección del sistema nervioso central exigen un tratamiento con glucocorticoides por vía general (prednisona, 1 mg/kg/día) y azatioprina, 2 a 3 mg/kg/día. Se ha demostrado que el interferón es muy eficaz no sólo para el síndrome de Behcet del SNC, sino también para la uveítis resistente al tratamiento. Los resultados preliminares sugieren que otro método terapéutico para la panuveítis es el bloqueo del factor de necrosis tumoral. La administración inmediata de azatioprina tiende a mejorar el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.

**LECTURAS ADICIONALES**

**INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHCET'S DISEASE:** Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 335:1078, 1990

**KURAL-SEYAHİ E et al:** The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 82:60, 2003

**LEE KH et al:** Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. Arthritis Rheum 48:2025, 2003

**MELIKOGLU M et al:** Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: A double blind, placebo controlled study. I Rheumatol 32:98, 2005

**VERITY DH et al:** Behcet's disease: From Hippocrates to the third millennium. Br J Ophthalmol 87:1175, 2003

**YURDAKUL S et al:** Behcet syndrome. Curr Opin Rheumatol 16:38, 2004

La policondritis recidivante es un trastorno inflamatorio poco frecuente y de causa desconocida que se caracteriza por afectar preferentemente al cartílago del pabellón auricular, de la nariz y del arbor laringotraqueobronquial, y que evoluciona de manera episódica y por lo general progresiva. Se observan además otras manifestaciones como escleritis, sordera neurosensitiva, poliartritis, vasculitis, alteraciones cardíacas, lesiones cutáneas y glomerulonefritis. Su incidencia es máxima entre los 40 y 50 años, pero la policondritis recidivante puede aparecer también en niños y ancianos. Se observa en todas las razas, afecta por igual a ambos sexos y no presenta tendencia familiar. El antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR4 se encuentra con más frecuencia en los pacientes con policondritis recidivante que en los individuos normales, pero no se ha observado predominio de ningún subgrupo de alelo(s) del HLA-DR4. Alrededor de 30% de los pacientes con policondritis recidivante padecen otro trastorno reumático, el más frecuente de los cuales es una vasculitis seguida de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), síndrome de Sjögren o espondilitis anquilosante. Los trastornos no reumáticos que se asocian a la policondritis recidivante son la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirrosis biliar primaria y los síndromes mielodisplásicos (cuadro 321-1).

Hace más de 20 años que McAdam *et al.* sugirieron unos criterios diagnósticos que Damiani y Levine modificaron años después, y que todavía siguen utilizándose en la práctica clínica. McAdam *et al.* propusieron los siguientes: 1) condritis recidivante de ambos pabellones auriculares; 2) artritis inflamatoria no erosiva; 3) condritis del cartílago nasal; 4) inflamación de las estructuras oculares manifestada por conjuntivitis, queratitis, escleritis/epiescleritis y uveitis; 5) condritis de la laringe y de los cartílagos traqueales, y 6) lesiones cocleares y vestibulares que producen sordera neurosensitiva, acúfenos y vértigos. El diagnóstico se establece cuando existen tres o más de esas características, aunadas a una biopsia positiva de cartílago auricular, nasal o respiratorio. Más adelante, Damiani y Levine sugirieron que el diagnóstico podría establecerse sólo con uno o más de esos datos si la biopsia era positiva, si había inflamación del cartílago en dos o más sitios separados que respondían a los glucocorticoides o a la dapsona, o si existían tres o más de los datos citados. En la mayoría de los pacientes no se necesita la biopsia cuando la enfermedad resulta clínicamente evidente.

#### **ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA**

La alteración histológica que sucede primero en el cartílago es la pérdida focal o difusa de la tinción basófila, que indica el agotamiento de los proteoglucanos en la matriz del cartílago afectado. Éste contiene infiltrados inflamatorios formados principalmente por mononucleares y alguna que otra célula plasmática. En las formas agudas del trastorno puede haber también leucocitos polimorfonucleares. La destrucción del cartílago se inicia por su borde externo y avanza hacia el centro. Se observan fisuras lagunares y desaparición de los condrocitos. El cartílago degenerado es sustituido por tejido de granulación y luego por fibrosis y zonas de calcificación focal. A veces se observan pequeños focos de regeneración del cartílago. Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado la presencia de inmunoglobulinas y de complemento en las zonas afectadas. El material granular extracelular que se observa al microscopio electrónico en la matriz cartilaginosa degenerada se supone que es formado por enzimas, inmunoglobulinas o proteoglicanos.

En la patogenia de la policondritis recidivante intervienen mecanismos inmunitarios. En los lugares inflamados existen depósitos de inmunoglobulinas y de complemento. Además, en el suero de algunos pacientes se detectan inmunocomplejos y anticuerpos contra colágena de tipo II y la matrilinea 1. La posibilidad de que una respuesta inmunitaria contra colágena de tipo II sea un factor patógeno importante está basada en la aparición experimental de condritis auricular en las ratas que han sido inmunizadas con colágena de tipo II. En el suero de estos animales se encuentran anticuerpos dirigidos contra colágena de tipo II, y en los sitios inflamados de la oreja se detectan depósitos inmunitarios. En algunos pacientes se ha demostrado que hay respuestas de la inmunidad humoral y celular a colágena, matrilinea 1 y pro-

teína de matriz oligomérica de cartílago de los tipos IX y XI. En un estudio se observó que las ratas vacunadas con matrilinea 1 desarrollaban estridor inspiratorio pronunciado y edema del tabique nasal. Estas ratas mostraban inflamación con erosiones del cartílago afectado, que se caracterizaba por un mayor número de células T CD4+ y CD8+ en las lesiones. No había lesiones en el cartílago de las articulaciones y los pabellones auriculares. Todas ellas tenían anticuerpos IgG contra la matrilinea 1. Esta sustancia es una proteína no colagenosa que existe en la matriz extracelular del cartílago. Su concentración en la tráquea es alta y también aparece en el tabique nasal, pero no en el cartílago articular. En un estudio subsecuente se encontraron anticuerpos séricos contra matrilinea 1 aproximadamente en 13% de los pacientes con policondritis recurrente; cerca de 70% de estos individuos padecía síntomas respiratorios. También es probable que la lesión de los tejidos sea causada por inmunidad de tipo celular, ya que es posible demostrar transformación linfocítica cuando los linfocitos de los pacientes tienen contacto con extractos de cartílago. En algunos enfermos se han observado células T específicas de colágena de tipo II y en los sitios de inflamación cartilaginosa se observan células T CD4+. Estos resultados sugieren que la inmunidad tanto humoral como celular tiene una participación importante en la patogenia de la policondritis recurrente.

En los conejos jóvenes se puede disolver la matriz del cartílago inyectando por vía intravenosa papaina, una enzima proteolítica que en 4 h provoca colapso de las orejas normalmente rígidas de estos animales. La matriz se regenera en los siete días siguientes. En la policondritis recidivante tal vez la desaparición de la matriz del cartílago se deba también a la acción de las enzimas proteolíticas de los condrocitos, de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos activados por los mediadores de la inflamación.

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

A menudo, la policondritis recidivante comienza de manera súbita, con inflamación del cartílago en uno o dos sitios. Hay fiebre, cansancio y pérdida de peso que pueden preceder en varias semanas a los signos clínicos de la policondritis. Este trastorno puede pasar inadvertido durante meses o incluso años en los pacientes que al principio tienen sólo dolor o hinchazón articular intermitente, o que presentan de manera inexplicable inflamación ocular, sordera, una cardiopatía valvular o síntomas pulmonares. El tipo de afección del cartílago y la frecuencia de los episodios varían mucho con el paciente.

La condritis auricular es la manifestación inicial más frecuente de la policondritis recidivante en 40% de los pacientes, y en último término se encuentra en 85% de los casos aproximadamente (cuadro 321-2). Se afectan uno o ambos pabellones auriculares en forma sucesiva o simultánea. Los pacientes presentan dolor de comienzo brusco, con hipersensibilidad local excesiva e hinchazón de la porción cartilaginosa del pabellón auricular (fig. 321-1). Los lóbulos de la oreja están respetados porque carecen de cartílago. La piel suprayacente toma un color rojo oscuro o violáceo. Los episodios prolongados o recurrentes acaban dejando unas orejas flácidas o caídas a causa de la destrucción del cartílago. La hinchazón puede ocluir la trompa de Eustaquio (produciendo otitis media) o el conducto auditivo externo, con deterioro ulterior de la audición. La inflamación de la arteria auditiva interna o de su rama coclear produce sordera, vértigo, ataxia, náusea y vómito. El vértigo casi siempre se acompaña de pérdida auditiva. El cartílago de la nariz se inflama durante el primer ataque o en los siguientes; al final, hay afección de la nariz en 50% de los casos. Los pacientes pueden experimentar congestión nasal, rinorrhea y epistaxis. El dorso de la nariz está hinchado y enrojecido, con dolor por el contacto y la presión y puede hundirse produciendo una deformidad en silla de montar (fig. 321-2). En algunos casos, esta deformidad se desarrolla insidiosamente sin franca inflamación. La nariz en silla de montar se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en particular en las mujeres.

#### **CUADRO 321-1 TRASTORNOS ACOMPAÑADOS DE POLICONDRITIS RECURRENTE<sup>a</sup>**

- Vasculitis sistémica**
- Artritis reumatoide**
- Lupus eritematoso generalizado**
- Síndrome de Sjögren**
- Espondiloartropatías**
- Síndrome de Behcet**
- Enfermedad inflamatoria intestinal**
- Cirrosis biliar primaria**
- Síndrome mielodisplásico**

<sup>a</sup> La vasculitis sistémica es la más común, seguida de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y síndrome de Sjögren.

Fuente: modificada de Michet.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA POLICONDITIS RECIDIVANTE

Frecuencia, %

Signo clínico	Cuadro inicial	Cifra acumulativa
Condritis auricular	43	89
Artritis	32	72
Condritis nasal	21	61
Inflamación ocular	18	59
Síntomas laringotraqueales	23	55
Hipoacusia	7	40
Deformidad de nariz en "silla de montar"	11	25
Signos cutáneos	4	25
Estenosis laringotraqueal	15	23
Vasculitis	2	14
Aumento de creatinina	7	13
Regurgitación aórtica o mitral	0	12

Fuente: con autorización de Kent et al.

La artritis es la primera manifestación de la policondritis recidivante en aproximadamente un tercio de los casos y puede preceder en varios meses a los demás signos de esta enfermedad. Al final, 50% de los pacientes tienen artritis, que suele ser asimétrica, es oligoarticular o poliarticular y afecta más a las grandes articulaciones periféricas. Los episodios de artritis duran de días a semanas y desaparecen espontáneamente sin deformidad articular residual. Estos ataques artíticos puede que no coincidan en el tiempo con las demás manifestaciones de la policondritis recidivante. Las articulaciones están calientes, dolorosas e hinchadas. Se ha descrito que el líquido articular tiene caracteres inflamatorios. Además de las articulaciones periféricas, la inflamación puede afectar a los cartílagos costocondrales, esternoclaviculares y del manubrio esternal. La destrucción de estos cartílagos puede ir seguida de una deformidad en tórax en embudo, e incluso de flacidez de la pared torácica anterior. La policondritis recidivante puede aparecer en pacientes previamente diagnosticados de artritis reumatoide, síndrome de Reiter, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.

Las manifestaciones oculares aparecen en 50% de los pacientes y consisten en conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, iritis y queratitis. La afección ocular raras veces es el signo de presentación. Puede haber úlceras y perforación de la córnea seguida de ceguera. También se observa edema palpebral y periorbitario, exoftalmia (exoftalmos), cataratas, neuritis óptica, parálisis de los músculos extraoculares, vasculitis retiniana y oclusión de las venas renales.

Existe participación laringotraqueobronquial en cerca de 50% de los pacientes. Los síntomas consisten en ronquera, tos sin expectoración y sensibilidad local excesiva en la laringe y la tráquea proximal. El edema de la mucosa, con estrechez e incluso colapso del cartílago laríngeo o traqueal



FIGURA 321-2. Esta nariz en silla de montar es resultado de la destrucción y el colapso del cartílago nasal. (Reimpresa de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © /99/, 1995, 1997, 1998, 1999. Con autorización del American College of Rheumatology.)

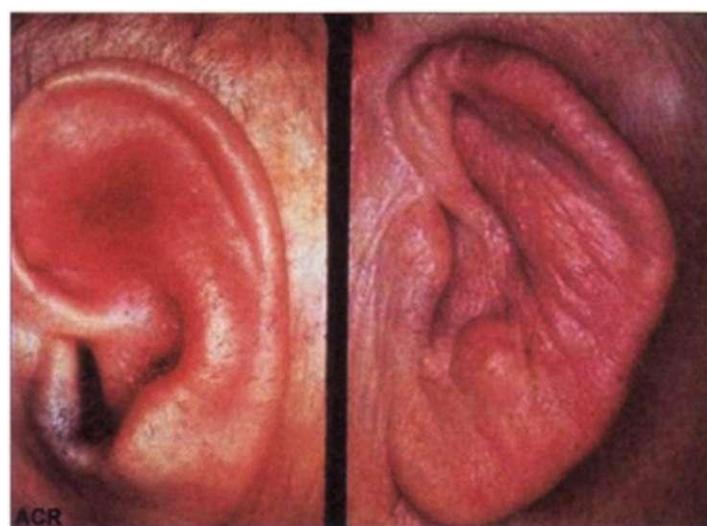


FIGURA 321-1. **Izquierda.** El pabellón auricular está eritematoso, edematoso e hipersensible. No se muestra el lóbulo auricular, que no presenta datos patológicos porque no posee cartílago. **Derecha.** El pabellón auricular se encuentra engrosado y deformado. La destrucción del cartílago origina un pabellón auricular flexible. (Reimpresa de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © /99/, /995, /997, /998, /999. Con autorización del American College of Rheumatology.)

produce a veces estridor y obstrucción de las vías respiratorias con amenaza para la vida, que obliga a realizar una traqueostomía. El colapso de los cartílagos bronquiales da lugar a neumonía y, cuando es extenso, a insuficiencia respiratoria.

Alrededor de 5% de los pacientes tienen insuficiencia de la válvula aórtica, que se debe a la dilatación progresiva del anillo aórtico o a la destrucción de las cúspides valvulares. La mitral y demás válvulas cardíacas se afectan con menos frecuencia. Otras manifestaciones cardíacas son pericarditis, miocarditis y trastornos de la conducción. Puede haber aneurismas de la aorta proximal, torácica o abdominal, aun en la ausencia de condritis activa, que en ocasiones se rompen.

La policondritis recidivante puede asociarse a una vasculitis generalizada, como la vasculitis leucocitoclástica, la poliarteritis, la arteritis de la temporal y la arteritis de Takayasu (cap. 319). Suelen haber alteraciones neurológicas secundarias a la vasculitis subyacente, que se manifiestan por convulsiones, ictus, ataxia y neuropatías periféricas y de los pares craneales. Por lo general se lesionan los pares craneales II, III, VI y VII. Cerca de 25% de los pacientes presentan lesiones cutáneas, ninguna de las cuales es característica de policondritis recurrente, que refleja la vasculitis concomitante. Se observan púrpura, eritema nudoso, eritema multiforme, angioedema-urticaria, *livedo reticularis* y paniculitis. En algunos pacientes sin vasculitis se ha observado una glomerulonefritis necrosante segmentaria con formación de semilunas, por lo común asociada a poliangitis microscópica, pero puede ocurrir en la ausencia de vasculitis sistémica.

La evolución de la enfermedad es muy variable, y los episodios duran días o semanas para remitir luego espontáneamente. Los ataques se repiten con intervalos de semanas a meses. En otros pacientes, la enfermedad tiene un curso crónico y lento. A veces, la enfermedad se agota después de uno o dos episodios de inflamación del cartílago. En un estudio se ha calculado una supervivencia de 74% a los cinco años y de 55% a los 10 años. A diferencia de las primeras series, sólo cerca de 50% de las muertes podrían atribuirse a la policondritis recidivante o a las complicaciones del tratamiento. Las complicaciones pulmonares explican sólo 10% de todas las defunciones. En general, los pacientes con formas más extensas de la enfermedad tienen peor pronóstico.

## ANÁLISIS DE LABORATORIO

A menudo se acompaña de leucocitosis moderada y anemia normocítica normocrómica. En 10% de los casos se advierte eosinofilia. La tasa de eritrosedimentación y la proteína C reactiva se elevan. Las pruebas de factor reumatoide y anticuerpo antinuclear a veces son positivas en concentraciones bajas. En menos de 50% de los casos se aislan anticuerpos contra colágena de tipo II, que son específicos. También es posible identificar complejos inmunitarios circulantes, ante todo al principio de la enfermedad activa. Puede haber elevación de las globulinas gamma. En algunos pacientes también se

observan anticuerpos anticitoplasma de antineutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), ya sea citoplásicos (C-ANCA) o perinucleares (P-ANCA). Las vías aéreas superiores e inferiores se examinan utilizando algunas técnicas imagenológicas como tomografía lineal, laringotraqueoendoscopia y tomografía computarizada (CT) y por medio de una broncoscopia. La resonancia magnética (MRI) es útil para evaluar la laringe y la tráquea. Asimismo, se realiza una broncografía para demostrar la presencia de estenosis bronquial. De igual forma la obstrucción de las vías aéreas intratorácicas se puede evaluar por medio de estudios de flujo inspiratorio-expiratorio. La radiografía de tórax presenta estenosis traqueal, del bronquio principal o ambos, crecimiento de la aorta ascendente o descendente por un aneurisma y cardiomegalia cuando se acompaña de insuficiencia aórtica. En caso de dilatación aneurismática de la aorta se realiza una resonancia magnética. Las radiografías presentan calcificación en los sitios de daño cartilaginoso previo en los ófidos, nariz, laringe o tráquea.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la observación de las manifestaciones clínicas típicas. La biopsia del cartílago lesionado de las orejas, la nariz o las vías respiratorias confirma el diagnóstico, pero sólo se necesita cuando las manifestaciones clínicas no son típicas. Los pacientes con granulomatosis de Wegener pueden tener nariz en silla de montar y lesiones pulmonares pero se distinguen porque no están afectados los pabellones auriculares y hay lesiones granulomatosas en el árbol traqueobronquial. Los pacientes con síndrome de Cogan tienen queratitis intersticial y alteraciones auditivas y vestibulares, pero este síndrome no afecta a las vías respiratorias ni a las orejas. El síndrome de Reiter se parece al principio a la policondritis recidivante por la artritis oligoarticular y la afección ocular, pero se distingue con el tiempo al aparecer la uretritis y las lesiones mucocutáneas características y por la falta de lesiones del cartílago nasal y auricular. Al principio, la artritis reumatoide se parece a la policondritis recidivante por la artritis y la inflamación ocular, pero las lesiones articulares de la artritis reumatoide son erosivas y simétricas. Además, los títulos del factor reumatoide suelen ser más altos que en la policondritis recidivante. Las infecciones bacterianas del pabellón auricular se pueden confundir con la policondritis recidivante, pero se diferencian porque sólo afectan a uno de ellos, incluido el lóbulo. Por último,

el cartílago auricular también puede sufrir lesiones por traumatismos y por congelación.

La policondritis recidivante puede aparecer en los pacientes afectados por diversos trastornos autoinmunitarios, como el SLE, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren y las vasculitis. En general, estos trastornos preceden casi siempre en meses o años a las manifestaciones de la policondritis. Es probable que estos pacientes tengan un trastorno de la inmunidad que les predisponga a la aparición de esta serie de trastornos inmunitarios.

#### O POLICONDRITIS RECIDIVANTE

En los pacientes con condritis activa la administración de prednisona, 40 a 60 mg/día, resulta eficaz para suprimir la actividad de la enfermedad; la dosis se reduce de manera gradual una vez que desaparecen los síntomas. En algunos pacientes es posible interrumpir la prednisona, pero en otros es necesario seguir administrando de 10 a 15 mg/día para controlar el problema. También se ha usado dapsona en lugar de prednisona para suprimir la inflamación en algunos pacientes. Los inmunosupresores del tipo del metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina deben reservarse para los pacientes que no responden a la prednisona o que necesitan dosis muy altas para regular la actividad de la enfermedad. Los pacientes con inflamación ocular importante suelen necesitar esferoides intraoculares además de dosis altas de prednisona. A veces es necesario sustituir una válvula cardíaca o reparar un aneurisma aórtico. Cuando hay obstrucción intensa es necesaria la traqueostomía, y el colapso traqueobronquial puede resolverse colocando una endoprótesis.

#### LECTURAS ADICIONALES

- KENT PD et al: Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 16:56, 2004  
LETKO E et al: Relapsing polychondritis: A clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 31:384, 2002  
MICHERET CJ et al: Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 104:74, 1986  
STAATS BA et al: Relapsing polychondritis. *Semin Respir Crit Care Med* 23: 145,2002  
TRENTHAM DE, LE CH: Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 129:114, 1998

## 322 Sarcoidosis

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

#### DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos. Suele afectar múltiples órganos y sistemas, y para confirmar el diagnóstico específico se necesita que haya afección de dos o más de ellos. El hallazgo de granulomas no es un signo específico de sarcoidosis y hay que descartar otros trastornos que los originan. Entre estos últimos están infecciones por micobacterias y hongos, cánceres y agentes ambientales como el berilio. La sarcoidosis puede afectar prácticamente cualquier órgano, pero el que sufre el ataque con mayor frecuencia es el pulmón. Otros órganos afectados a menudo son hígado, piel y ojos. El pronóstico clínico de la sarcoidosis es variable y en más de la mitad de los pacientes se observan remisiones en término de unos años de haber hecho el diagnóstico; sin embargo, en el grupo restante aparece una enfermedad crónica que dura decenios.

#### CAUSA

A pesar de múltiples investigaciones se desconoce la causa de la sarcoidosis. Se piensa hoy día que muy probablemente interviene un agente infeccioso o no infeccioso del entorno que desencadena una respuesta inflamatoria en un hospedador genéticamente susceptible. Entre los posibles agentes infecciosos los estudios cuidadosos han señalado una incidencia mucho mayor de *Propionibacter acnes* en los ganglios linfáticos de personas con sarcoidosis, en comparación con los testigos. En un modelo animal se observó que dicho microorganismo induce una respuesta granulomatosa en ratones

similar a la de sarcoidosis. Otras investigaciones refuerzan la posibilidad de la intervención de una micobacteria atípica, dato que no ha sido confirmado en estudios con animales y testigos adecuados. Investigaciones recientes han demostrado la presencia de una proteína de micobacteria [la catalasa-peroxidasa de *Mycobacterium tuberculosis* (mKatG)] en los granulomas de sujetos sarcoidóticos. Dicha proteína es muy resistente a la degradación y pudiera constituir el antígeno persistente en la enfermedad. Las exposiciones ambientales a insecticidas y mohos se han vinculado con un mayor peligro de que aparezca la enfermedad. Además, el personal asistencial al parecer está expuesto a un mayor peligro de presentar el trastorno. Algunos autores han sugerido que la enfermedad no es causada por un solo agente sino que constituye una reacción de un hospedador particular a diversos agentes. Una estrategia interesante para detectar el origen de la sarcoidosis es relacionar las exposiciones ambientales, con marcadores genéticos. Los datos de los estudios en cuestión han reforzado la hipótesis de que el factor fundamental en la enfermedad es el hospedador genéticamente susceptible.

#### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

\*\*\* la sarcoidosis afecta a nivel mundial y se ha notificado su prevalencia máxima en poblaciones nórdicas (de Europa). En Estados Unidos ha habido notificaciones más frecuentes en sujetos de raza negra que en los de raza blanca, y la proporción entre uno y otro grupos varía de 3:1 a 17:0. Al parecer las mujeres son un poco más susceptibles que los varones. La cifra más baja se obtuvo de un estudio reciente de una gran organización de conservación de la salud en Detroit. Los primeros estudios en Estados Unidos detectaron que la mayor incidencia en negros podría estar influida porque tal grupo poblacional al parecer presenta neumopatías más extensas y crónicas. Muchas clínicas de sarcoidosis son atendidas por neumólogos y quizás haya ocurrido un sesgo o error de selección. A nivel

mundial, la prevalencia de la enfermedad varía de 20 a 60 por 100 000 personas en lo que toca a muchos grupos como japoneses, italianos y blancos estadounidenses. Se observa una cifra mayor en Irlanda y países del norte de Europa. En una comunidad observada con minuciosidad en Suecia, fue de 3% el riesgo "permanente" de que apareciera sarcoidosis.

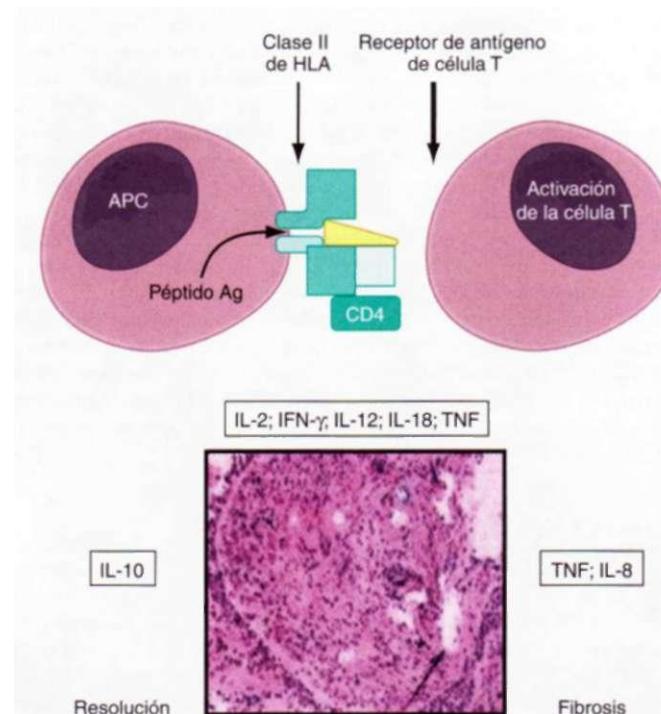
La sarcoidosis suele afectar a adultos jóvenes por lo demás sanos. Es poco común diagnosticarla en personas menores de 18 años. Sin embargo, se ha advertido que alrededor de los 60 años se observa un segundo pico en su incidencia. En una investigación de más de 700 sujetos con sarcoidosis recién diagnosticada en Estados Unidos, la mitad tenían 40 años o más en la fecha del diagnóstico.

Muchos casos de la enfermedad son esporádicos, pero existe una forma familiar de la misma. Como mínimo, 5% de personas con sarcoidosis contarán con un pariente también con la enfermedad. Los sujetos sarcoidóticos irlandeses o afroestadounidenses al parecer tienen una cifra de enfermedad familiar dos a tres veces mayor.

## FITOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA

El granuloma es el signo patológico de la sarcoidosis y una manifestación peculiar de la misma en la acumulación local de células inflamatorias. Los estudios extensos por empleo de material de lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) han señalado que la respuesta inflamatoria inicial es una penetración de linfocitos T auxiliadores. Además, hay acumulación de monocitos activados. En la figura 322-1 se incluye un modelo propuesto para la enfermedad. Por empleo del complejo HLA-CD4, las células presentadoras de antígeno realizan su función al presentarlo al linfocito T auxiliador. Los estudios han esclarecido que los haplotipos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) específicos como HLA-DRB1\*1101 se acompañan de un mayor peligro de que surja sarcoidosis. Además, los diferentes haplotipos del HLA se acompañan de resultados clínicos distintos.

El cúmulo de macrófagos/linfocitos T auxiliadores origina la activación y con ello una mayor liberación de citocinas; entre ellas están la interleucina (IL) 2, liberada de la célula T, e interferón y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), por parte del macrófago. La célula T es un elemento necesario de la respuesta inflamatoria inicial. En la infección avanzada y no tratada por VIH la persona que no tiene células T auxiliadoras rara vez presenta sarcoidosis. A diferencia de ello, algunos señalamientos confirman que la sarcoidosis termina por manifestarse conforme los sujetos infectados por VIH



**FIGURA 322-1. Esquema de los fenómenos iniciales de la sarcoidosis.** El complejo formado por la célula presentadora de antígeno y el linfocito auxiliador T hace que se liberen múltiples citocinas y así se forma un granuloma. Con el tiempo este último puede mostrar resolución o culminar en un cuadro crónico que incluya fibrosis. APC, célula presentadora de antígeno (*antigen-presenting cell*); IFN- $\gamma$ , interferon gamma.

reciben antirretrovíricos, con restauración ulterior de su sistema inmunitario. A diferencia de ello, el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar establecida, con ciclosporina, que minusregula la respuesta de células T auxiliadoras, al parecer tiene escaso efecto en la sarcoidosis.

La respuesta granulomatosa propia de la sarcoidosis muestra resolución con tratamiento o sin él. Sin embargo, en 20% de los individuos sarcoidóticos, como mínimo, aparece la forma crónica; esta forma persistente se acompaña de la secreción de niveles altos de IL-8. También, algunas investigaciones han señalado que en personas con la forma crónica de la enfermedad, en las áreas de inflamación son liberadas cantidades excesivas de factor de necrosis tumoral (TNF).

En los comienzos a veces es difícil conocer la culminación clínica definitiva de la enfermedad. Una forma de ella, el llamado *síndrome de Lófgren*, incluye eritema nudoso, adenopatía hilar en las radiografías de tórax y uveitis. El síndrome en cuestión conlleva un buen pronóstico y más de 90% de quienes lo muestran presentan resolución de la enfermedad en término de dos años. Estudios recientes han demostrado que la presencia de HLA-DQBP0201 guarda un vínculo importante con el síndrome de Lófgren. A diferencia de lo mencionado, rara vez presentan remisión de su enfermedad los sujetos con lupus pernio, dermatosis desfigurante o afecciones del corazón o el sistema nervioso.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial de la enfermedad varía desde ausencia de síntomas hasta la aparición de insuficiencia de órganos. No se ha dilucidado la frecuencia con que surge la enfermedad sin síntomas. En países en donde se practican radiografías sistemáticas de tórax como método de cribado, 20 a 30% de los casos pulmonares se detectan en sujetos asintomáticos. La imposibilidad de identificar otras formas asintomáticas de la enfermedad podría sugerir que incluso 33% de los individuos con sarcoidosis no tienen síntomas.

Los síntomas iniciales más comunes son las molestias de vías respiratorias como tos y disnea. En muchos casos la persona acude al médico inicialmente con el antecedente de haber mostrado ambos síntomas durante dos a cuatro semanas. Por desgracia, ante la inespecificidad de dichos síntomas pulmonares la persona puede acudir a varios médicos incluso 12 meses antes de confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad suele ser sugerido sólo cuando se realiza una radiografía de tórax.

Los dos síntomas que siguen en frecuencia son los de ataque de la piel y de ojos. Las lesiones cutáneas suelen ser inespecíficas. Sin embargo, dado que se observan fácilmente, el paciente y su médico a menudo tienen certeza del diagnóstico. A diferencia de las personas con el ataque de los pulmones, los individuos con lesiones cutáneas tienen mayor posibilidad de ser diagnosticados en término de seis meses de aparecer sus síntomas.

Entre los síntomas generales inespecíficos están fatiga fácil, fiebre, sudores nocturnos y pérdida ponderal. La fatiga quizás constituya el síntoma general más frecuente en los pacientes mencionados. Por la naturaleza insidiosa del problema la persona por lo regular no se percata del vínculo con la sarcoidosis, hasta que la enfermedad muestra resolución.

El cuadro 322-1 registra la incidencia global de sarcoidosis para la fecha del diagnóstico y el ataque final de órganos comunes. Con el paso del tiempo se manifiestan más las lesiones en piel, ojos y sistema nervioso. En Estados Unidos la frecuencia de ataque de órganos específicos al parecer depende de la edad, la raza y el género. Por ejemplo, el ataque ocular es más común en sujetos de raza negra. En personas menores de 40 años afecta con mayor fre-

**CUADRO 322-1 FRECUENCIA DE AFECIÓN FRECUENTE DE ÓRGANOS Y PELIGRO DURANTE TODA LA VIDA\***

	Cuadro inicial, % <sup>b</sup>	Revisiones de vigilancia, % <sup>c</sup>
Pulmones	95	94
Piel	24	43
Ojos	12	29
Ganglio linfático extratorácico	15	16
Hígado	12	14
Bazo	7	8
Sistema nervioso	5	16
Corazón	2	3

<sup>a</sup> Es posible que los pacientes tuvieran varios órganos afectados.

<sup>b</sup> Obtenido del estudio ACCESS de 736 pacientes evaluados en término de seis meses del diagnóstico.

<sup>c</sup> Tomado de datos de vigilancia de 1 024 individuos con sarcoidosis atendidos en la University of Cincinnati Interstitial Lung Disease and Sarcoidosis Clinic, de 2002 a 2006.

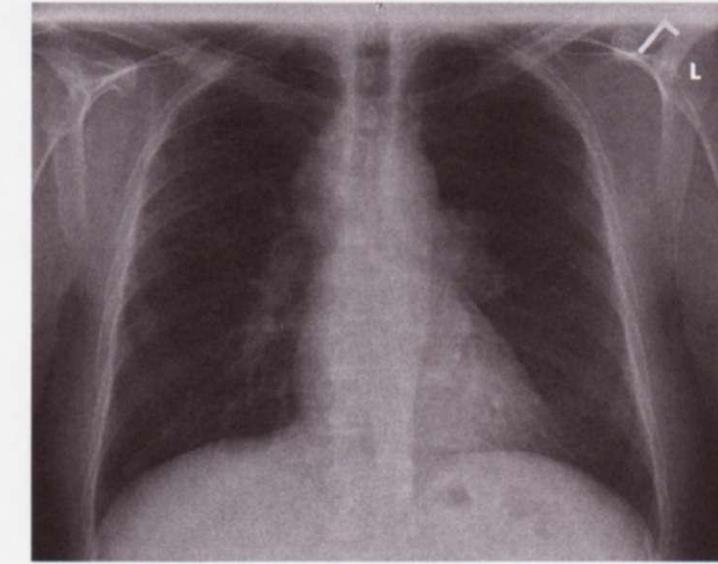


FIGURA 322-2. Radiografía posteroanterior de tórax en donde se observa en ambos lados adenopatía hilar, propia de enfermedad en etapa 1.

cuencia a mujeres. Sin embargo, entre quienes el diagnóstico se hace después de los 40 años, la afección ocular es más frecuente en varones.

#### PULMONES

En más de 90% de individuos con sarcoidosis hay afección de pulmón. El método más usado para detectar la neumopatía sigue siendo la radiografía de tórax. La figura 322-2 corresponde a una radiografía de tórax de un sujeto con sarcoidosis con adenopatía en ambos hilos pulmonares. La tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) ha modificado la estrategia diagnóstica del ataque intersticial de pulmón, pero esta última técnica por lo común no se usa como instrumento de vigilancia seriada en los individuos con sarcoidosis. La figura 322-3 señala algunos de los signos característicos observados en la CT que incluyen engrosamiento peribronquial y cambios nodulares reticulares predominantemente subpleurales. El engrosamiento peribronquial observado en la CT al parecer explica la gran identificación de granulomas en los fragmentos de biopsia bronquial realizados para el diagnóstico.

La tomografía computadoraizada es un método más sensible, pero el sistema cuantitativo corriente descrito por Scadding en 1961 de radiografías de tórax sigue siendo el preferido para identificar y clasificar la afección torácica. La etapa 1 incluye la sola adenopatía hilar (fig. 322-2), a menudo con ataque paratraqueal derecho. La etapa 2 es una combinación de adenopatía e infiltrados, en tanto que la etapa 3 indica la presencia de infiltrados solos. La etapa 4 consiste en fibrosis. Por lo común los infiltrados en la sarcoidosis se localizan predominantemente en el lóbulo superior. Sólo en unas cuantas enfermedades no infecciosas se advierte el predominio en dicho lóbulo. Además de la sarcoidosis, las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de ataque del lóbulo superior incluyen neumonitis por hipersensibilidad, silicosis e histiocitosis de células de Langerhans. En el caso de enfermedades infecciosas, los signos iniciales de tuberculosis y neumonitis por *Pneumocystis* pueden ser de ataque del lóbulo superior.

Los datos de volúmenes pulmonares, mecánica y difusión de gases son útiles para valorar enfermedades intersticiales del pulmón, como la sarcoidosis. La capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung, DL<sub>CO</sub>*) es el método más sensible para identificar enfermedad intersticial del pulmón. La disminución de los volúmenes pulmonares refleja el ataque restrictivo del pulmón observado en la sarcoidosis. Sin embargo, 33% de enfermos cuyo cuadro inicial es de sarcoidosis tendrán aún volúmenes pulmonares dentro de límites normales a pesar de anomalías en las radiografías de tórax y disnea.

En aproximadamente la mitad de los enfermos de sarcoidosis, el cuadro inicial incluye enfermedad obstructiva que se refleja por la disminución en la proporción de la capacidad vital forzada, espirada en el intervalo *t* (capacidad respiratoria forzada [*forced expiratory capacity, FEV<sub>t</sub>*]/capacidad vital forzada [*forced vital capacity, FVC*]). La tos es un síntoma muy frecuente. En muchos de los sarcoidóticos la tos se debe al ataque de vías respiratorias, que origina grados diversos de obstrucción. Sin embargo, la hiperreactividad de dichas vías, tal como se identifica por la prueba de estimulación con metacolina, será

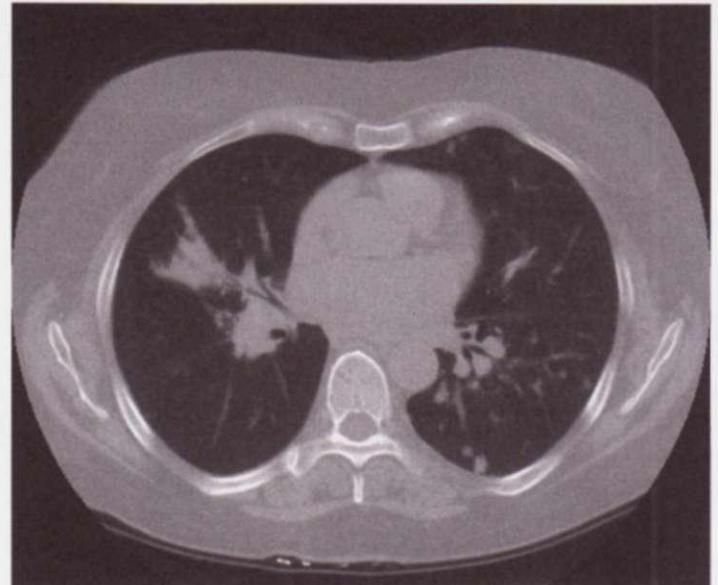


FIGURA 322-3. CT de alta resolución del tórax en donde se advierten nódulos reticulares dispersos que incluyen zonas de confluencia.

positiva en algunos de los pacientes. Unos cuantos sujetos con tos mejorarán con los broncodilatadores tradicionales como forma única de tratamiento. En algunos casos es útil usar glucocorticoides inhalados, en dosis altas, como único fármaco.

En al menos 5% de enfermos de sarcoidosis se ha señalado hipertensión de arteria pulmonar; el ataque vascular directo o las consecuencias de los cambios fibróticos en el pulmón pueden originar dicha forma de hipertensión. En sujetos con sarcoidosis con fibrosis terminal, que están en la lista de espera de trasplantes de pulmón, 70% mostrarán hipertensión de arteria pulmonar; ésta es una cifra de incidencia mucho mayor que la publicada respecto a otras enfermedades fibróticas del pulmón. En los sujetos en una etapa menos avanzada pero aún sintomáticos se ha observado en más de la mitad de los casos hipertensión de arteria pulmonar. Dicha forma de hipertensión vinculada con sarcoidosis pudiera mejorar con tratamiento, por lo cual hay que pensar en su detección y evaluación en individuos que persistentemente muestran síntomas.

#### PIEL

El ataque de la piel se identifica en más de 33% de pacientes con sarcoidosis. Las clásicas lesiones incluyen eritema nudoso, lesiones maculopapulosas, hiperpigmentación e hipopigmentación, formación de queloides y nódulos subcutáneos. Se conoce como *lupus pernio* (fig. 322-4) a un complejo específico que incluye afección del puente de la nariz, la zona retroorbitaria y los carrillos, y corrobora la presencia de la forma crónica de la sarcoidosis.

A diferencia de ello, el eritema nudoso es una erupción transitoria que a veces acompaña a la adenopatía hilar y la uveitis (síndrome de Lófgren). El



FIGURA 322-4. Lesiones inflamatorias crónicas en nariz, ojos y carrillos, conocidas como lupus pernio.



FIGURA 322-5. Lesiones maculopapulosas en el tronco de un sujeto con sarcoidosis.

eritema mencionado es más frecuente en mujeres y en algunos grupos demográficos autodescriptivos como sujetos de raza blanca y puertorriqueños. En Estados Unidos las demás manifestaciones de la sarcoidosis cutánea, en particular el lupus pernio, son más frecuentes en aquellos de raza negra que en los de raza blanca.

Las lesiones maculopapulosas provenientes de sarcoidosis constituyen la forma crónica más común de la enfermedad (fig. 322-5). El paciente y el médico a menudo no las identifican porque son crónicas y no duelen. En el comienzo las lesiones incluyen pápulas violáceas con 1 cm de elevación y menos de 3 cm de diámetro. Pueden confluir e infiltrar grandes zonas de la piel. Con tratamiento, el color y la induración pueden disminuir. Las lesiones son causadas por granulomas no caseosos y por ello en una biopsia de piel se puede confirmar fácilmente el diagnóstico de la enfermedad.

#### OJOS

La frecuencia de manifestaciones oculares en la sarcoidosis varía con las razas. En Japón, más de 70% de los sujetos afectados terminan por mostrar alguna oculopatía, en tanto que en Estados Unidos la tienen únicamente 30% de los sujetos, y es un problema más frecuente en individuos de raza negra que en los blancos. La manifestación más común es la uveitis anterior, pero más de 25% de los enfermos tendrán inflamación en la cámara posterior del ojo que incluye retinitis y la inflamación de la pars plana. A veces se observan manifestaciones como fotofobia, visión borrosa y epífora, pero algunos sujetos asintomáticos aún tendrán inflamación activa. Los individuos que no tienen síntomas en los comienzos pero muestran sarcoidosis ocular, terminarán por padecer ceguera. Por tal razón, se recomienda practicar una exploración oftalmológica detallada a todo individuo con la enfermedad. El síndrome seco aparece en más de la mitad de los individuos con sarcoidosis crónica. La xerofthalmia al parecer refleja el ataque de la glándula lagrimal. Es posible que el paciente ya no tenga inflamación activa, pero la sequedad de los ojos puede obligar al uso de lágrimas artificiales o de otros lubricantes.

#### HÍGADO

Por medio de biopsias para identificar enfermedad granulomatosa se detecta afección del hígado en más de la mitad de los sujetos con sarcoidosis. Sin embargo, si se emplean solamente los estudios de función de la viscera sólo 20 a 30% de los individuos mostrarán signos de ataque de la misma. La anomalidad más frecuente de la función del hígado es el mayor nivel de fosfatasa alcalina, congruente con un perfil de obstrucción. Además, a veces se observan aumentos de los niveles de transaminasa. El mayor nivel de bilirrubina es un marcador de la hepatopatía más avanzada. En forma global, sólo 5% de los sujetos con sarcoidosis mostrarán síntomas suficientes de su hepatopatía como para necesitar una terapia específica. Las manifestaciones pueden provenir de hepatomegalia, pero los síntomas más frecuentes son consecuencia de colestasis intrahepática extensa que origina hipertensión porta. En tal situación, surgen ascitis y várices esofágicas. Rara vez un individuo con sarcoidosis necesitará trasplante de hígado, porque incluso el que tiene cirrosis por sarcoidosis mejorará con la terapia sistémica. Como medida precautoria será mejor que

los individuos con sarcoidosis y hepatitis C no reciban interferon a, por el vínculo que guarda con la aparición o el empeoramiento de la enfermedad granulomatosa.

#### MÉDULA ÓSEA Y BAZO

En muchos sujetos con sarcoidosis es posible identificar una o más manifestaciones de la médula ósea. El problema hematológico más frecuente es la linfopenia, que refleja el secuestro de los linfocitos dentro de las áreas de inflamación. Se observa anemia en 20% de los enfermos y es menos común la leucopenia. El estudio de la médula ósea indicará granulomas en aproximadamente 33% de los pacientes. Se detecta esplenomegalia en 5 a 10% de los enfermos, pero la biopsia de bazo indicará la presencia de granulomas en 60% de los pacientes. Los datos de la tomografía computadoraizada pueden ser relativamente específicos del ataque sarcoidótico del bazo (fig. 322-6). La afección de médula ósea y del bazo es más frecuente en sujetos de raza negra que en los de raza blanca. Las manifestaciones aisladas mencionadas rara vez constituyen indicación para emprender tratamiento. A veces está indicada la esplenectomía si hay esplenomegalia sintomática masiva o pancitopenia profunda.

#### METABOLISMO DEL CALCIO

En aproximadamente 10% de las personas con sarcoidosis se observa hipercalcemia, hipercalcioria o ambos signos. Es más frecuente en sujetos blancos que en los negros, y en los varones. El mecanismo del metabolismo anormal de calcio incluye la mayor producción de 1,25-hidroxivitamina D por el propio granuloma. Dicha forma de la vitamina D intensifica la absorción de calcio por el intestino y ello ocasiona hipercalcemia con supresión del nivel de hormona paratiroididea (*parathyroid hormone, PTH*) (cap. 347). El problema se exacerba a veces si aumenta el aporte de vitamina D exógena en los alimentos o la exposición a la luz solar. Es importante medir el nivel de calcio sérico como parte de la evaluación inicial de todo enfermo sarcoidótico, y puede ser útil repetir la cuantificación durante los meses de verano en que aumenta la exposición a la luz solar. En personas con antecedente de cálculos renales habrá que hacer una medición de calcio en orina de 24 h. Si se planea administrar suplementos de calcio a un paciente sarcoidótico con el antecedente de cálculos renales, habrá que repetir la medición del nivel de calcio en orina de 24 horas.

#### NEFROPATÍA

En menos de 5% de los pacientes con sarcoidosis hay afección directa de los riñones; se vincula con granulomas en tales órganos y puede ocasionar nefritis. Sin embargo, la hipercalcemia es la causa más probable de la nefropatía propia de la sarcoidosis. En 1 a 2% de los sujetos que manifiestan la enfermedad, como resultado de la hipercalcemia, se puede detectar insuficiencia renal aguda. La terapia de la hipercalcemia con glucocorticoides y otras modalidades suele mejorar la disfunción renal, pero no la corrige del todo.

#### SISTEMA NERVIOSO

Se ha señalado ataque del sistema nervioso en 5 a 10% de las personas con sarcoidosis y al parecer ataca con igual frecuencia a todos los grupos étnicos.

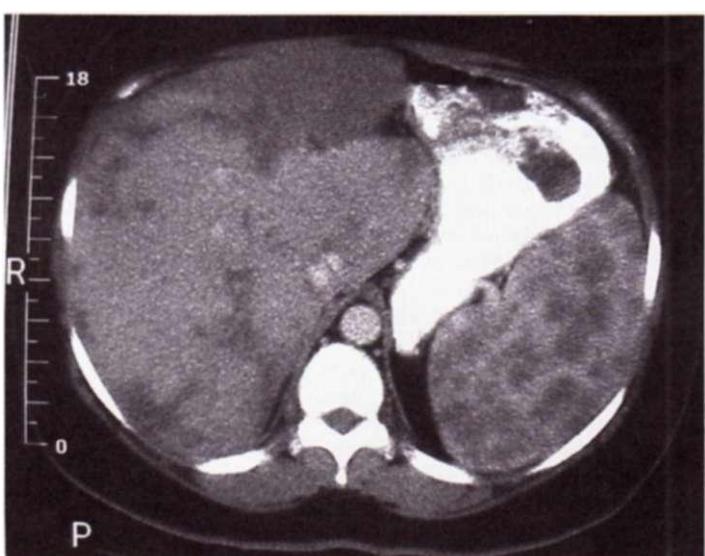


FIGURA 322-6. CT del abdomen después de administración oral e intravenosa de medios de contraste. El estómago está comprimido por el bazo agrandado y dentro de este último se identifican zonas de hipodensidad e hiperdensidad.

Puede afectar a cualquier zona del sistema nervioso central o el periférico. La presencia de la inflamación granulomatosa suele detectarse en estudios de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). En la MRI con contraste a base de gadolinio se pueden demostrar lesiones expansivas pero la resonancia a veces no aporta datos, por la pequeñez de las lesiones o el efecto de la terapia sistémica que aplaca la inflamación. Los signos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyen meningitis linfocítica con incremento leve en el nivel de proteínas. La glucosa en el LCR suele ser normal, aunque a veces disminuye. En la neurosarcoïdosis a menudo hay ataque de algunas zonas precisas del sistema nervioso; comprenden los pares craneales, la inflamación meníngea basilar, mielopatía y enfermedad hipotalámica anterior con diabetes insípida concomitante (cap. 334). Se observan también convulsiones y cambios en la esfera cognitiva. De los pares craneales, la parálisis del séptimo puede ser transitoria y a veces se le califica erróneamente de parálisis de Bell (parálisis idiopática del séptimo par). Dicha forma de neurosarcoïdosis suele mostrar resolución en término de semanas y no reaparece; por ello, puede haber surgido antes de que se haga el diagnóstico definitivo de la enfermedad. La neuritis óptica es otra manifestación de sarcoïdosis en otros pares craneales; tal signo es más crónico y por lo común obliga a emprender tratamiento sistémico por largo tiempo. Se acompaña de uveitis anterior y posterior. A veces es difícil diferenciar entre neurosarcoïdosis y esclerosis múltiple. En ambas enfermedades puede haber inflamación del nervio óptico. En algunos individuos con sarcoïdosis, por medio de MRI se detectan múltiples anomalías de mayor intensidad de la sustancia blanca, lo cual sugiere esclerosis múltiple. En tales casos, la presencia de intensificación de la imagen meníngea o ataque hipotalámico sugiere neurosarcoïdosis, al igual que pruebas de enfermedad extraneuronal, como el ataque de pulmones o de piel que también sugiere sarcoïdosis. La reacción de la neurosarcoïdosis a los glucocorticoides y los citotóxicos es diferente de la observada en la esclerosis múltiple, y es importante diferenciar entre una y otra enfermedades.

## CORAZÓN

La afección del corazón es un problema en donde influye la raza. En promedio, 25% de los japoneses con sarcoïdosis terminan por mostrar cardiopatía, en tanto que en Estados Unidos y en Europa sólo 5% de los individuos sarcoïdóticos terminaron por mostrar tal complicación. Sin embargo, no hay una diferencia neta entre los de raza blanca y los de raza negra. La cardiopatía suele aparecer en la forma de insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Las dos manifestaciones son consecuencia de infiltración del miocardio por granulomas. La afección granulomatosa difusa de dicha capa muscular puede hacer que las fracciones de expulsión sean menores de 10%. Incluso en tal situación, la terapia sistémica puede mejorar la fracción mencionada. Las arritmias también pueden surgir con la infiltración difusa o con el ataque más irregular del miocardio. Si hay infiltración del nudo auriculoventricular (AV) puede surgir bloqueo; tal anomalía se detecta por electrocardiografía corriente. Entre las causas frecuentes de muerte están las arritmias ventriculares y el fallecimiento repentino por taquicardia ventricular. Las arritmias se detectan mejor con el monitoreo ambulatorio durante 24 h. Dado que las arritmias ventriculares suelen ser multifocales por múltiples granulomas dispersos en el corazón, no es útil la ablación terapéutica. Hay que pensar en la implantación de un desfibrilador en sujetos con notables arritmias ventriculares, estrategia que al parecer ha disminuido el índice de fallecimientos en la sarcoïdosis cardíaca. La terapia sistémica puede ser útil para tratar las arritmias, pero los pacientes aún pueden mostrar las de tipo maligno, incluso seis meses después de comenzar el tratamiento satisfactorio, y siempre que disminuye poco a poco la dosis de los fármacos surge el peligro de que reaparezcan las arritmias.

## APARATO MUSCULOESEQUELÉTICO

En aproximadamente 10% de los sujetos con sarcoïdosis puede haber afección directa granulomatosa de hueso y músculo, como se corrobora en las radiografías, la resonancia magnética (fig. 322-7), el gammagrama con galio o la biopsia. Sin embargo, un porcentaje mayor de individuos con el trastorno se quejan de mialgias y artralgias; ambas son similares a las señaladas por sujetos con otras enfermedades inflamatorias que incluyen infecciones crónicas como la mononucleosis. La fatiga que acompaña a la sarcoïdosis puede ser abrumadora en muchos enfermos. Estudios recientes han señalado en la sarcoïdosis un vínculo entre la fatiga y el ataque de fibras nerviosas finas y en la periferia.

## afección de otros órganos

La sarcoïdosis puede afectar cualquier órgano del cuerpo, pero rara vez lo hace con mamas, testículos, ovarios o estómago. Ante la rareza de la afección, una masa en cualesquier de los órganos señalados obliga a la práctica de biopsia para descartar otras enfermedades, incluido el cáncer. Por ejemplo, en un estu-

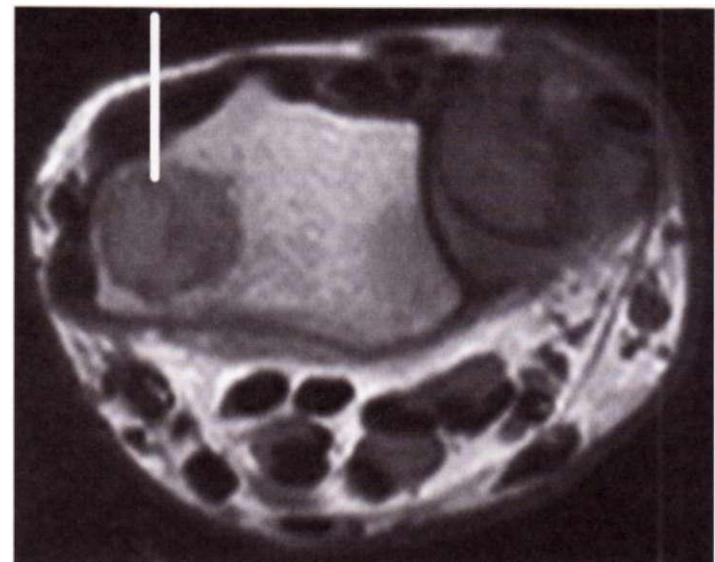


FIGURA 322-7. MRI de la muñeca en que se identifica un gran quiste en una persona con sarcoïdosis (línea).

dio de problemas mamarios en mujeres sarcoïdóticas hubo mayor posibilidad de que la lesión en las mamas incluyera granulomas sarcoïdóticos y no cáncer de tal glándula. Sin embargo, los signos en la exploración física o en el mamograma no permiten diferenciar con certidumbre entre una y otra lesiones. De mayor importancia, conforme envejecen las mujeres con sarcoïdosis, se torna más frecuente el cáncer mamario. Por tal razón, se recomienda como método de cribado sistemático la mamografía con otros estudios imagenológicos (ecograma, MRI) o biopsia, según esté indicada clínicamente.

## COMPLICACIONES

La sarcoïdosis por lo común es un trastorno que no amenaza la vida y que cede por sí solo. A pesar de ello puede haber afección que amenace algún órgano. Las complicaciones en cuestión incluyen ceguera, paraplejía o insuficiencia renal. En 5% de individuos atendidos en las clínicas terciarias de sarcoïdosis, la muerte proviene de esa causa. El origen corriente del fallecimiento por sarcoïdosis incluye afección de pulmones, corazón, sistema nervioso o hígado. En la insuficiencia respiratoria, la mayor presión de aurícula derecha constituye un signo de mal pronóstico. Las complicaciones pulmonares también incluyen infecciones como el micetoma que culminarán en hemorragia masiva. Además, el empleo de inmunosupresores puede incrementar la incidencia de infecciones graves.

## DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax sigue siendo el instrumento más usado para evaluar el ataque de los pulmones en la sarcoïdosis. Como se señaló, la radiografía mencionada permite clasificar la afección en cuatro etapas, y en ellas la primera y la segunda incluyen adenopatía hilar y paratraqueal. La tomografía computadorizada se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor para evaluar la neumopatía intersticial. En la sarcoïdosis, la presencia de adenopatía y un infiltrado nodular no es específica de tal entidad. En otras neumopatías inflamatorias como la fibrosis pulmonar idiopática también se detecta adenomegalia incluso de 2 cm. Sin embargo, el ataque de ganglios que sobrepasa los 2 cm en el eje corto refuerza el diagnóstico de sarcoïdosis en relación con otras neumopatías intersticiales.

El gammagrama con galio-67 se ha utilizado durante años para detectar la actividad inflamatoria en diversas zonas del cuerpo. Si sus resultados son negativos pueden ser interpretados fácilmente de modo erróneo, porque tal estudio puede normalizarse rápidamente durante la corticoterapia. Además, el estudio obliga a que el paciente retorne al departamento de medicina nuclear dos a cuatro días después. En fecha reciente se ha obtenido información similar a la que se obtiene con el gammagrama de galio, con la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) en que se emplea la fluorodesoxiglucosa marcada con isótopo, como marcador. La sensibilidad de la PET no se ha evaluado en forma exhaustiva en la sarcoïdosis, pero es importante advertir que la positividad de sus resultados pudiera depender de granulomas sarcoïdóticos y no de cáncer diseminado.

Los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) son útiles en el diagnóstico de la sarcoïdosis; sin

embargo, tal evaluación tiene sensibilidad y especificidad pequeñas. Según señalamientos, los mayores niveles de la AGE se observan en 60% de personas con la enfermedad aguda y sólo en 20% de los que tienen la forma crónica. Se han identificado algunas causas del incremento leve de la ACE, que incluyen diabetes, pero los incrementos mayores de 50% respecto al límite superior de lo normal aparecen sólo en unos cuantos cuadros que incluyen sarcoidosis, lepra, enfermedad de Gaucher, hipertiroidismo e infecciones granulomatosas diseminadas como la tuberculosis miliar. El nivel de la ACE en el linfoma suele ser menor de lo normal y permite hacer una diferenciación útil con la sarcoidosis. Se ha observado un polimorfismo de inserción/deleción (I/D) del gen ACE en que, en opinión de expertos, reside en la porción no crítica del gen. Se advierte una diferencia fenotípica de los niveles de la ACE, y el polimorfismo II tiene el menor nivel y el polimorfismo DD los mayores niveles de la ACE en sujetos sarcoidóticos y en testigos sanos. No hay un vínculo neto entre el fenotipo de la ACE y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El nivel de la enzima convertidora se mide por un ensayo biológico, razón por la cual el empleo concomitante de un inhibidor de la ACE como el lisinopril hará que disminuya a niveles bajísimos el de la enzima convertidora de angiotensina.

## DIAGNÓSTICO

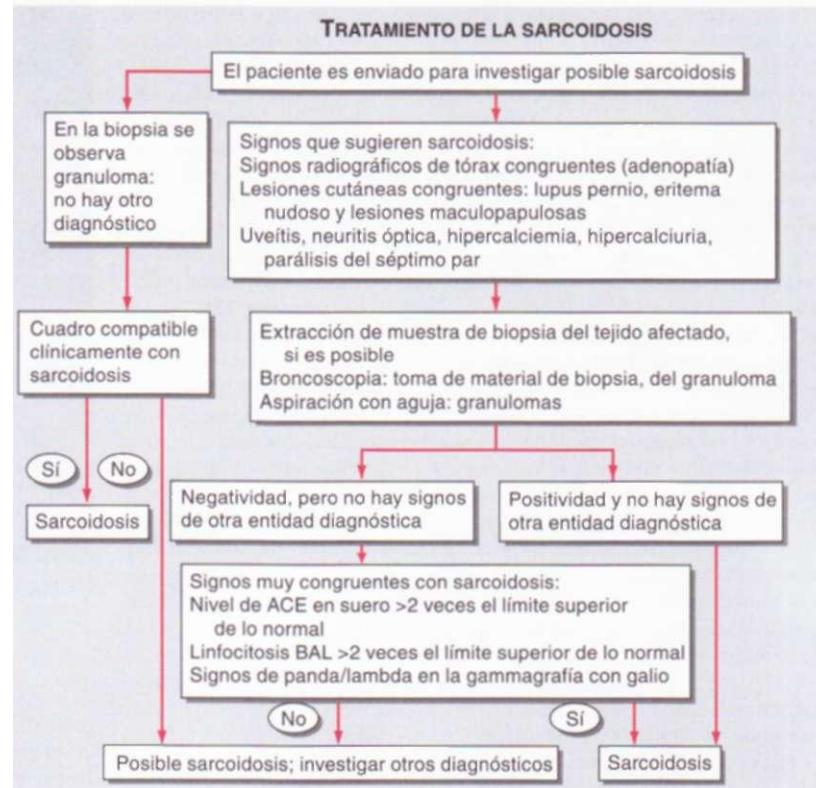
Para diagnosticar sarcoidosis se requiere compatibilidad de signos clínicos y datos histopatológicos. La causa del problema no se ha dilucidado y por ello es imposible hacer con certeza 100% el diagnóstico. A pesar de ello es posible realizarlo con certeza razonable, con base en datos de interrogatorio y signos físicos, junto con datos de estudios de laboratorio e histopatológicos.

Los pacientes suelen ser evaluados en busca de posible sarcoidosis, en dos situaciones (fig. 322-8). En la primera se puede extraer tejido para biopsia en donde se advierta un granuloma no caseoso en un pulmón o un órgano extrapulmonar. Si el cuadro inicial es congruente con sarcoidosis y no hay otra causa de los granulomas, se pensará que el paciente tiene sarcoidosis.

En la segunda situación, los signos y los síntomas que sugieren la sarcoidosis, como la presencia de adenopatía bilateral, se pueden detectar en una persona por lo demás asintomática o en un paciente de uveítis o una erupción compatible con sarcoidosis. En este punto habrá que hacer un método diagnóstico. En el caso de una lesión cutánea compatible habrá que pensar en la obtención de un fragmento de piel para biopsia. Otras biopsias por considerar incluyen las de hígado, ganglio linfático extratorácico o músculo. En algunos casos no es fácil obtener un fragmento del órgano afectado para la biopsia (como el encéfalo o una lesión de médula espinal). En otros casos, como el de la biopsia de endomiocardio, es poca la posibilidad de obtener resultados positivos. Ante la frecuencia grande de ataque pulmonar en tales casos, podría ser más fácil abordar al pulmón por medio de broncoscopia. Durante tal método se pueden obtener fragmentos de tejido transbronquial, bronquial o una aspiración transbronquial con aguja, de un ganglio mediastínico agrandado.

Si en la biopsia se advierten granulomas habrá que descartar otra entidad diagnóstica como infección o cáncer. El líquido de lavado obtenido por broncoscopia se envía para cultivos en busca de hongos y bacilos tuberculosos. En lo que toca al patólogo, mientras se le suministre más tejido, más certeza habrá del diagnóstico de sarcoidosis. La aspiración con aguja puede ser adecuada en un cuadro por lo demás clásico de sarcoidosis, pero quizás no sea suficiente en una persona en quien otra posibilidad sería linfoma o micosis. Se pueden identificar granulomas en el borde de un linfoma, razón por la cual la presencia de unos cuantos de ellos, en el material de aspiración con aguja, quizás no baste para esclarecer el diagnóstico. La mediastinoscopia sigue siendo el método más indicado para confirmar la presencia o ausencia de linfoma en el mediastino. Como otra posibilidad, en muchos enfermos, las manifestaciones de enfermedad extratorácica (caso de la afección de ojos) pudieran reforzar el diagnóstico de sarcoidosis.

En individuos en quienes los estudios histopatológicos son negativos, la positividad de métodos de "apoyo" podría incrementar la posibilidad del diagnóstico de sarcoidosis. Tales métodos incluyen elevación del nivel de la ACE, que también puede aumentar en otras enfermedades granulomatosas, pero no en cánceres. La positividad de un gammagrama con galio puede reforzar el diagnóstico si se advierte mayor actividad del núcleo en las parótidas y las glándulas lagrimales (*signo del panda*) o en la zona paratraqueal derecha e



**FIGURA 322-8. Algoritmo propuesto para el tratamiento del sujeto con posible sarcoidosis.** Presencia de uno o más de los signos siguientes refuerza el diagnóstico de sarcoidosis: uveítis, neuritis óptica, hipercalcemia, hipercaliuria, parálisis del séptimo par craneal y diabetes insípida.

hilar izquierda (*signo de lambda*). Por lo regular se practica un lavado broncoalveolar (BAL) durante la broncoscopia. El aumento en el porcentaje de linfocitos en dicho líquido refuerza el diagnóstico de sarcoidosis. Cabe recurrir a los marcadores linfocíticos CD4 y CD8 para conocer la proporción CD4/CD8 del incremento de linfocitos en el líquido obtenido por BAL. La proporción mayor de 3.5 sugiere fuertemente sarcoidosis, pero es menos sensible que el incremento en el número de linfocitos solo. En términos generales, el incremento de linfocitos en el líquido de BAL refuerza el diagnóstico, pero no hay que olvidar otras enfermedades.

Los métodos de apoyo anteriores, si se combinan con los signos clínicos que a menudo surgen con la enfermedad, pero que no son diagnósticos de sarcoidosis, pueden mejorar la probabilidad diagnóstica. Los signos no diagnósticos en cuestión incluyen uveítis, cálculos renales, hipercalcemia, parálisis del séptimo par craneal y eritema nudoso.

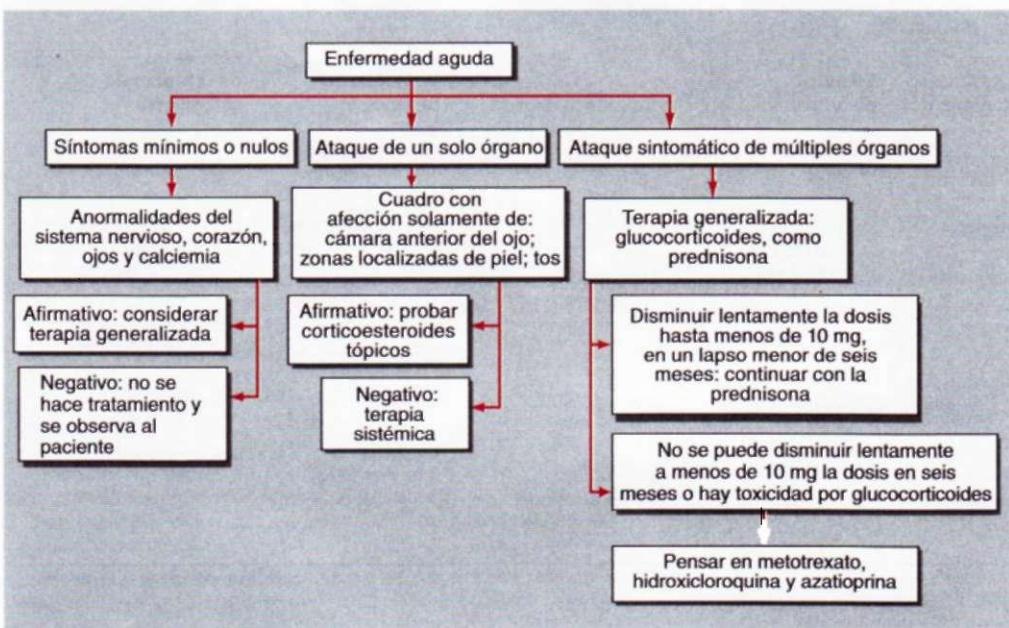
El *método de Kviem-Siltzbach* es un instrumento diagnóstico específico de sarcoidosis. Una preparación tisular especial obtenida del bazo de un sujeto con sarcoidosis diagnosticada se inyecta en plano intradérmico y cuatro a seis semanas después de la inyección se extrae un fragmento de biopsia. Si se identifican granulomas no caseosos, se tiene un dato muy específico para diagnosticar sarcoidosis. Por desgracia, no se cuenta en el comercio con el reactivo de Kviem-Siltzbach y algunos lotes preparados localmente tienen menor especificidad. Por tal motivo, el método tiene sólo interés histórico y rara vez se le utiliza en la práctica clínica.

El diagnóstico de sarcoidosis nunca será totalmente certero, pero con el tiempo pueden surgir otros signos que orienten hacia otra entidad diagnóstica. Por otra parte, al final los signos de ataque de nuevos órganos pueden confirmar el diagnóstico de sarcoidosis.

## PRONÓSTICO

El peligro de muerte o de pérdida de la función de un órgano por lo común es pequeño en la sarcoidosis. El mal pronóstico por lo regular se observa en sujetos que acuden al médico por primera vez en fase avanzada de la enfermedad y en quienes el tratamiento al parecer tiene escasa trascendencia. En dichas situaciones a menudo se han producido cambios fibróticos irreversibles.

En la gran mayoría de los pacientes el cuadro inicial se manifiesta durante la fase granulomatosa de la enfermedad, como se muestra en la figura 322-1. Se sabe que la enfermedad muestra resolución en muchos pacientes en un plazo de dos a cinco años; en ellos se califica a la sarcoidosis como aguda y que



**FIGURA 322-9.** El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en el nivel de los síntomas y la magnitud del ataque de órganos. En caso de síntomas leves no se necesita tratamiento alguno, salvo que surjan manifestaciones específicas.

cede por sí sola. Por otra parte, se conoce una forma de la enfermedad que no muestra resolución en los primeros dos a cinco años. Los pacientes crónicos pueden identificarse desde el inicio, por medio de algunos factores de riesgo como fibrosis en la radiografía de tórax, presencia de lupus pernio, quistes óseos, afección de corazón o sistema nervioso (excepto la parálisis aislada del séptimo par) y la presencia de cálculos renales por hipercalciuria. Estudios recientes indican también que los individuos que necesitan glucocorticoides contra cualquier manifestación de su enfermedad en los primeros seis meses de que aparecieron síntomas, tienen una posibilidad mayor de 50% de presentar la enfermedad crónica. A diferencia de ello, menos de 10% de individuos que necesitan terapia sistémica en los primeros seis meses, requerirán terapia por largo tiempo.

### SARCOIDOSIS

Las indicaciones para tratar la enfermedad deben basarse en síntomas. La persona con incremento de las cifras de las pruebas de función hepática o anormalidades en la radiografía de tórax probablemente no se beneficiará del tratamiento. A pesar de ello, habrá que hacer vigilancia seriada de tales pacientes en busca de enfermedad progresiva, sintomática.

En las figuras 322-9 y 322-10 se resumen las estrategias terapéuticas. A grandes rasgos se ha dividido tal situación en el tratamiento de la enfermedad aguda, en comparación con la forma crónica. En el caso de la primera (aguda), ningún tratamiento constituye una opción viable para pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves. Si los síntomas se circunscriben a un solo órgano, es preferible la terapia tópica. En el caso de ataque de múltiples órganos o enfermedad demasiado extensa y que no se puede emprender la terapia tópica, se perfila una estrategia para la terapia sistémica. Los glucocorticoides siguen siendo los fármacos más indicados contra esta enfermedad. Sin embargo, la decisión de seguir utilizándolos o agregar agentes que ahorren corticoesteroides depende de la tolerancia, la duración y la dosis de tales fármacos. En el cuadro 322-2 se resumen la dosis y la vigilancia de algunos fármacos de uso común. Según datos publicados de investigaciones se hacen algunas recomendaciones basadas en evidencia; muchas de ellas corresponden a neuropatías, porque muchas de las investigaciones se hicieron sólo en caso de enfermedad pulmonar. Las recomendaciones terapéuticas contra la enfermedad extrapulmonar suelen ser similares, con escasas modificaciones. Por ejemplo, la dosis de glucocorticoides suele ser mayor en el caso de la neurosarcoidosis, y menor si hay ataque cutáneo. Se han hecho algunas sugerencias de que las dosis más altas serían beneficiosas en la sarcoidosis cardíaca, pero en una investigación se observó que las dosis iniciales mayores de 40 mg/día de prednisona se acompañaban de un peor pronóstico.

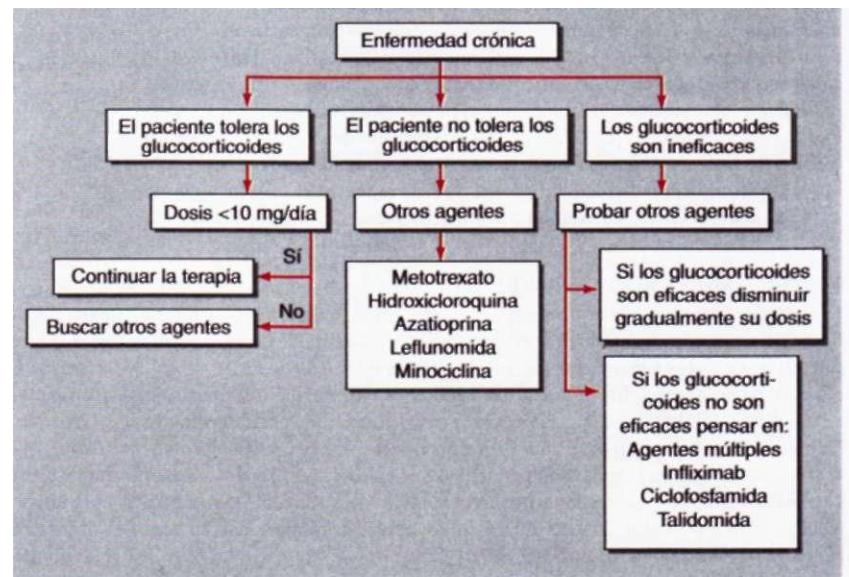
Muchos sujetos reciben glucocorticoides como terapia sistemática inicial, pero los efectos tóxicos con su empleo duradero suelen culminar en la búsqueda de otros preparados que ahorren esteroides. Los antipalúdicos como la hidroxicloroquina son más eficaces contra la afección de la piel que en la de los pulmones. La minociclina también se ha utilizado en la sarcoidosis cutánea. En el ataque de pulmones y otras zonas extrapulmonares a menudo se han empleado los citotóxicos como metotrexato, azatioprina, cloramibucil o ciclofosfamida. El agente citotóxico más usado ha sido el metotrexato; actúa en aproximadamente 66% de los individuos con sarcoidosis, sean cuales sean las manifestaciones de la enfermedad. Como se señala en el cuadro 322-2, se han planteado algunas directrices específicas para la vigilancia seriada del tratamiento. En un número reducido de casos también se

han utilizado moduladores de citocina como la talidomida y la pentoxifilina.

En fecha reciente se han estudiado en la sarcoidosis los agentes contra factor de necrosis tumoral (TNF), y se han completado algunas investigaciones aleatorizadas prospectivas con etanercept e infliximab. El primero tiene escasa utilidad como agente ahorrador de

corticoesteroides. Por otra parte, el infliximab suele mejorar la función pulmonar si se le administra a personas con enfermedad crónica y que ya recibían glucocorticoides y agentes citotóxicos. La diferencia en la respuesta a los dos fármacos es semejante a la observada en la enfermedad de Crohn en donde el infliximab es eficaz, pero no lo es el etanercept. Además, con el uso de infliximab, en comparación con etanercept, aumentan los peligros de que se reactive la tuberculosis. La cifra de respuesta diferencial puede explicarse por diferencias en el mecanismo de acción, dado que el etanercept es un antagonista de receptor al TNF y el infliximab es un anticuerpo monoclonal contra TNF. La dosis máxima del fármaco también pudiera ser diferente, dado que el etanercept se aplica por vía subcutánea, en tanto que el infliximab se administra por vía intravenosa (IV). Una dosis máxima más alta puede originar una mayor penetración intracelular y de este modo afectar el TNF transmembrana. A diferencia del etanercept, el infliximab se liga al TNF en la superficie de algunas células que liberan tal factor y ello pudiera ocasionar lisis celular; tal efecto se ha corroborado también en la enfermedad de Crohn.

Aún está en estudio la utilidad de nuevos agentes terapéuticos contra la sarcoidosis. Sin embargo, estas terapias con un fin determinado confirman que el TNF pudiera ser un elemento importante al que se orienten los esfuerzos, especialmente en el tratamiento de la enfermedad crónica. No obstante, en la mayor parte de los casos no se necesitó tratamiento o fue posible controlarla con glucocorticoides y agentes citotóxicos.



**FIGURA 322-10.** Algoritmo para el tratamiento de la sarcoidosis crónica que se basa en la tolerancia o la intolerancia a la corticoterapia.

## FÁRMACOS DE USO COMÚN CONTRA LA SARCOIDOSIS

Fármaco	Dosis inicial	Dosis de sosten (mantenimiento)	Estudios de vigilancia	Efectos tóxicos	Tratamiento de sosten"	Elementos de refuerzo de la vigilancia"
Prednisona	20-40 mg/día	Disminuir de 5-10 mg	Mediciones de glucosa, presión arterial y densidad de huesos	Diabetes, osteoporosis	A: pulmonar agudo D: extrapulmonar	
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	400 mg/día	Examen oftalmológico cada 6-12 meses	Ojos	B: alguna forma de la enfermedad	D: exploración ocular sistemática
Metotrexato	10 mg cada semana	2.5-15 mg cada semana	CBC, renal, hepático cada dos meses	Hematológicos, náuseas, hígado y pulmones	B: ahorro de esteroides C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia senada y sistemática de estudios en sangre, riñones e hígado
Azatioprina	50-150 mg/día	50-200 mg/día	CBC, estudios de riñon cada dos meses	Hematológicos, náuseas	C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia hematológica sistemática
Infliximab	3-5 mg/kg cada dos semanas, en un total de dos dosis	3-10 mg/kg cada 4-8 semanas	PPD inicial	Infecciones, reacciones alérgicas, o carcinógeno	B: enfermedad crónica pulmonar	C: cautela en individuos con tuberculosis latente o insuficiencia cardiaca congestiva avanzada

" Grado A: datos reforzados de dos investigaciones con testigos y aleatorizadas doblemente anónimas, como mínimo; grado B: reforzado por estudios de cohorte prospectivos; grado C: reforzado más bien por dos o más estudios retrospectivos; grado D: sólo cuando un estudio retrospectivo se basa en la experiencia con otras enfermedades.

**Nota:** CBC, biometría flemática completa (*complete blood count*); PPD, prueba con derivado proteínico purificado de tuberculosis (*purified protein derivative*).

**Fuente:** adaptado de Baughman y Selroos.

## LECTURAS ADICIONALES

BAUGHMAN RP, SELROOS O: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, in PG Gibson et al (eds): *Evidence-Based Respiratory Medicine*. Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, pp 491-508

—et al: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

HUNNINGHAKE GW et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 16:149, 1999

JUDSON MA and the ACCESS Research group: Defining organ involvement in sarcoidosis: The ACCESS proposed instrument. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 16:75, 1999

NEWMAN LS et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 170:1324, 2004

ROSSMAN MD et al: HLA-DRB1 \* 1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am J Hum Genet 73:720, 2003

SATO H et al: HLA-DQB1 \* 0201: A marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. Am J Respir Cell Mol Biol 27:406, 2002

SONG Z et al: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med 201:755, 2005

YEAGER H et al: Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 22:147, 2005

ZIEGENHAGEN MW et al: Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 19:185, 2002

## 323 Poliserositis familiar recurrente

Daniel L. Kastner

La poliserositis familiar recurrente, fiebre mediterránea familiar (*familial Mediterranean fever*, FMF) o poliserositis paroxística familiar, entre otros nombres, es el prototípico de un grupo de enfermedades hereditarias (cuadro 323-1) caracterizadas por accesos repetitivos de fiebre con inflamación de las serosas, membranas sinoviales o piel y en algunas personas, por la aparición de amiloidosis diseminada AA (cap. 324) en algún momento de su vida. Ante la poca frecuencia (relativa) con que se detectan títulos altos de autoanticuerpos o linfocitos T con especificidad antigénica, se ha propuesto el uso del término *autoinflamatorias* para describir a estas enfermedades.

### ASPECTOS ÉTNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS

La FMF fue identificada por primera vez en armenios, árabes, turcos y judíos no asquenazíes (preferentemente del norte de África y de Irak). Con el avance de métodos genéticos se ha corroborado la presencia de FMF con frecuencia creciente en judíos asquenazíes e italianos y confirmado la aparición de casos aislados, incluso sin que la persona tenga antepasados mediterráneos. La poliserositis tiene un mecanismo de herencia recesivo pero, particularmente en países en que las familias son pequeñas, sólo en cerca de 50% de los casos se puede identificar el antecedente positivo familiar. El estudio del DNA señala frecuencias de portador incluso de 1:3 en las poblaciones afectadas, lo cual sugiere una ventaja heterocigótica.

El gen FMF codifica una proteína de 781 aminoácidos y casi 95 kDa denominada *pirina* (o *marenostriňa*) que se expresa en los granulocitos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos sinoviales y peritoneales. El extremo

N terminal de 92 aminoácidos de la pirina define un motivo que es el dominio PYRIN, cuya estructura es similar a los dominios de apoptosis, a los dominios efectores de apoptosis (muerte) y a los de reclutamiento de caspasa. Los dominios PYRIN median las interacciones interproteínicas homotípicas y se han identificado en otras proteínas como la criopirina, que muestra mutación en otros tres síndromes de "fiebre recurrente". Por medio de la interacción de dicho dominio con la proteína adaptadora intermedia, la pirina regula la caspasa 1 [enzima convertidora de interleucina (IL) 1(3)] y con ello la secreción de IL-1(3). Los ratones con deficiencia de pirina muestran una sensibilidad muy grande a endotoxinas, producción excesiva de IL-1(3) y trastornos en la apoptosis de los monocitos.

### ATAQUES AGUDOS

Los accesos de fiebre de la FMF pueden comenzar incluso en los inicios de la lactancia; 90% de los pacientes han tenido ya su primer ataque a los 20 años de edad. Los accesos típicos persisten por lo común entre 24 y 72 h, y los ataques artríticos tienden a prolongarse un poco más. En algunos enfermos los accesos surgen con gran regularidad, pero la frecuencia de los ataques varía con el paso del tiempo y va desde lapsos de pocos días hasta remisiones que duran años. La aparición de los ataques suele ser impredecible, aunque algunas personas los vinculan con el ejercicio, el estrés o la menstruación; el embarazo se acompaña a veces de remisión.

Cuando se mide la temperatura se advierte casi siempre fiebre durante el tiempo que dura el ataque de FMF. En los lactantes se detectan en ocasiones hiperpirexia intensa e incluso convulsiones de origen febril y la fiebre a veces es la única manifestación de la enfermedad en los niños de corta edad.

Más de 90% de las personas con FMF presentan ataques abdominales en algún momento de su evolución. La intensidad de las crisis varía de dolor sordo, molesto y distensión leve a la palpación directa, hasta dolor intenso y generalizado con silencio intestinal (desaparición de ruidos), rigidez, adolorimiento de rebote y niveles hidroaéreos en radiografías con el sujeto erecto. Por medio

	<b>FMF</b>	<b>TRAPS</b>	<b>HIDS</b>	<b>MWS</b>	<b>FCAS</b>	<b>NOMID</b>
Etnia	Judíos, árabes, turcos, armenios, italianos	Cualquier grupo étnico	Predominantemente holandeses, norte de Europa	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico
Mecanismo de herencia	Recesivo	Dominante	Recesivo	Dominante	Dominante	Por lo común mutaciones de novo
Gen/cromosoma	<i>MEV1/16p13.3</i>	<i>TNFRSF1A/12p13</i>	<i>MVK/12q24</i>	<i>CIAS1/1q44</i>	<i>CIAS1/1q44</i>	<i>CIAS1/1q44</i>
Proteína	Pirina	Receptor p55 de TNF	Cinasa de mevalonato	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Duración del ataque	1-3 días	A menudo >7 días	3-7 días	1-2 días	Minutos a 3 días	Continuo, con exacerbaciones
Serosa afectada	Pleuritis, peritonitis, derrames pericárdicos asintomáticos	Pleuritis, peritonitis, pericarditis	Dolor abdominal pero pocas veces peritonitis; rara vez pleuritis y pericarditis	Es frecuente el dolor abdominal; rara vez pleuritis y pericarditis	Rara	Rara
Piel	Eritema erisipeloide	Eritema migratorio centrífugo	Erupción maculopapulosa difusa; úlceras en boca	Erupción urticarioide difusa	Erupción urticarioide inducida por frío	Erupción urticarioide difusa
Articulaciones	Monoartritis aguda; artritis crónica coxofemoral (rara)	Monoartritis aguda, artralgias	Artralgias, oligoartritis	Artralgias, oligoartritis que afecta a grandes articulaciones	Polartralgias	Hipertrofia epifisaria y rotuliana, acropatía (dedos hipertróficos)
Músculos	Es común la mialgia inducida por ejercicio; rara la mialgia febril prolongada	Mialgias migratorias	Poco común	Son comunes las mialgias	A veces mialgias	A veces mialgia
Ojos y oídos	Poco común	Edema periorbitario, conjuntivitis, rara vez uveítis	Poco común	Conjuntivitis, episcleritis, edema del disco óptico; pérdida auditiva neurosensorial	Conjuntivitis	Conjuntivitis, uveítis, edema del disco óptico, ceguera, hipoaacusia neurosensorial
SNC	Rara la meningitis aséptica	Cefalalgie	Cefalalgie	Cefalalgie	Cefalalgie	Meningitis aséptica, convulsiones
Amiloidosis	Muy común en homocigotos M694V	15% de los casos, en promedio	No se ha descrito	En promedio 25% de los casos	Poco común	Como complicación tardía
Tratamiento	Profilaxis con colquicina oral	Glucocorticoides, etanercept	NSAID contra la fiebre; IL-1 $\beta$ e inhibidores de TNF en fase de investigación	Anakinra (antagonista de receptores de IL-1)	Anakinra	Anakinra

**Abreviaturas:** FMF, poliserositis familiar recurrente; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAPS, síndrome periódico vinculado con receptor de TNF; HIDS, hiperglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica; MWS, síndrome de Muckle-Wells; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar

por frío; NOMID, enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la vida neonatal; SNC, sistema nervioso central; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

de la tomografía computadorizada (*computer tomography*, CT) se ha podido demostrar la presencia de un volumen pequeño de líquido en la cavidad abdominal. Si se efectúa en los pacientes la laparotomía exploradora se identificará un exudado peritoneal estéril con abundantes neutrófilos, a veces con adherencias que quedaron de crisis pasadas. Rara vez hay ascitis.

Los ataques pleurales por lo común se manifiestan por dolor retroesternal unilateral, cruento y transfixivo. Las radiografías pueden indicar la aparición de atelectasia y a veces derrame; por medio de toracocentesis se obtiene un líquido exudativo con abundantes neutrófilos. Después de ataques repetidos puede haber engrosamiento pleural.

La artritis de la FMF es más frecuente en personas que son homocigotas en relación con la mutación M694V, situación especialmente frecuente en judíos no asquenazies. La artritis aguda de la FMF por lo común afecta a una sola articulación, ante todo a la rodilla, el tobillo o la cadera, aunque son posibles otras características o perfiles, particularmente en niños. Es frecuente identificar derrames intraarticulares de gran volumen con líquido sinovial estéril donde abundan los neutrófilos, aunque no hay eritema ni calor como signos correspondientes. Incluso después de ataques artíticos repetidos, pocas veces surgen cambios radiográficos. Antes de que se contara con la colquicina como profiláctico, cerca de 5% de los sujetos artíticos por FMF desarrollaban artritis crónica de las rodillas o las caderas. La sacroilitis crónica se observa a veces en la FMF, independientemente del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B27, incluso en personas que reciben colquicina. En Estados Unidos hay una propensión mucho mayor a que los individuos con FMF presenten artralgia y no artritis.

La manifestación cutánea característica de la FMF es el eritema erisipeloidé, que es una erupción eritematosa aplana sobre saliente que aparece con mayor frecuencia en el dorso de los pies, en los tobillos o en las piernas, sola o en combinación con dolor abdominal, pleuritis o artritis. En la biopsia se advierten infiltrados de granulocitos y monocitos alrededor de los vasos. La erupción se observa con mayor frecuencia en homocigotos para M694V y es relativamente rara en Estados Unidos.

Las mialgias inducidas por ejercicio (no febres) son comunes y un pequeño porcentaje de enfermos tiende a desarrollar una mialgia febril prolongada que dura varias semanas. Rara vez hay afección sintomática del pericardio, aunque algunos pacientes muestran pequeños derrames en esa capa, como dato ecocardiográfico accidental. La inflamación unilateral y aguda del escroto puede observarse en varones prepúberes. Se ha señalado la aparición de meningitis aséptica, pero no hay consenso en cuanto a su relación causal. En la FMF podría haber una mayor frecuencia de vasculitis como la púrpura de Henoch-Schönlein y la periarteritis nudosa (cap. 319).

Los datos de los métodos de laboratorio en ataques de FMF son congruentes con la presencia de inflamación aguda e incluyen aumento de la tasa de eritrosedimentación; leucocitosis; trombocitosis (en niños), y elevaciones en los niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina e inmunoglobulina sérica. A veces se detectan albuminuria y hematuria transitorias.

#### AMILOIDOSIS

Antes de que se usara la colquicina como fármaco profiláctico, la amiloidosis diseminada era una complicación frecuente de la FMF. Es causada por el depósito de un fragmento del amiloide A sérico (reactivo de fase aguda), en riñones, suprarrenales, intestinos, bazo, pulmones y testículos (cap. 324). Hay que sospechar la presencia de amiloidosis en personas con proteinuria entre uno y otro ataques; casi siempre se emplea la biopsia renal o del recto para corroborar el diagnóstico. Entre los factores de peligro están el genotipo homocigoto M694V, el antecedente familiar positivo (independientemente del estado mutacional de FMF), el genotipo SAA 1, el sexo masculino, no recibir colquicina por incumplimiento de órdenes terapéuticas y haber nacido y haberse criado en Oriente Medio.

#### DIAGNÓSTICO

En los casos típicos, el médico experto puede corroborar el diagnóstico basado en los solos signos clínicos. Se ha demostrado que los criterios clínicos

para detectar FMF poseen notorias sensibilidad y especificidad en zonas del planeta en donde la probabilidad de FMF (antes de practicar pruebas) es grande. Los métodos genéticos constituyen un complemento útil en casos ambiguos o cuando el médico no posee experiencia en la detección de la FMF. Gran parte de las mutaciones de la FMF vinculadas con la enfermedad se localizan en el exón 10 del gen y otro grupo menor de ellas en el exón 2. En la página de Internet <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/> se incluye una lista actualizada de mutaciones de FMF y otras fiebres periódicas hereditarias.

Los métodos genéticos de estudio han ensanchado el espectro clínico y la distribución geográfica de la FMF y pueden tener utilidad pronostica. Casi todos los estudios indican que los homocigotos M694V tienen enfermedad de comienzo más temprano y una mayor frecuencia de artritis, erupciones y amiloidosis. En cambio, la mutación E148Q suele acompañarse de una enfermedad más benigna. E148Q a veces aparece en posición *cis* con mutaciones del exón 10, lo cual complica la interpretación de los resultados de los métodos genéticos. Sólo alrededor de 70% de los pacientes con la FMF clínicamente típica poseen dos mutaciones identificables en posición *trans*, lo cual sugiere que los métodos de cribado actual no detectan todas las mutaciones importantes o que puede bastar una sola mutación para que surja la enfermedad en determinadas circunstancias. En los casos mencionados es muy importante el criterio clínico del médico y, a veces, un lapso de prueba con colquicina con fines terapéuticos es útil para confirmar el diagnóstico. Los estudios genéticos de personas no afectadas no son recomendables, dada la posibilidad de falta de penetrancia y la trascendencia posible de un resultado positivo para la capacidad de suscribir seguros en lo futuro.

Si se atiende a la persona en su primer ataque, las entidades que intervienen en el diagnóstico diferencial son muchas, aunque delimitadas por la afección de órganos específicos. Después de algunos ataques, en el diagnóstico diferencial se pueden incluir los otros síndromes de fiebre periódica hereditaria (cuadro 323-1); el síndrome de fiebre periódica con úlceras anóxicas, faringitis y adenopatía cervical (*periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy*, PFAPA); la artritis reumatoide juvenil de comienzo generalizado o la enfermedad de Still del adulto; porfiria; angioedema hereditario; enteropatía inflamatoria; y, en mujeres, trastornos ginecológicos.

## 0 POLISEROSITIS FAMILIAR RECURRENTE

El tratamiento más indicado de la FMF comprende la ingestión diaria de colquicina, fármaco que disminuye la frecuencia y la intensidad de los ataques e impide que surja amiloidosis en los sujetos colaboradores. La administración intermitente cuando se inicia el ataque no tiene tanta eficacia como la profilaxis diaria y no se ha corroborado su utilidad para impedir la amiloidosis. La dosis usual de colquicina para el adulto es de 1.2 a 1.8 mg/día, que permite la disminución sustancial de los síntomas en 66% de los enfermos y una mejoría moderada en más de 90% de ellos. Los niños pueden necesitar dosis menores, aunque no en forma proporcional a su peso corporal.

Entre las reacciones adversas frecuentes de la colquicina están la distensión y los cólicos abdominales, la intolerancia a la lactosa y la diarrea, y todas ellas podrán llevarse al mínimo si se comienza su uso con dosis bajas y se aumentan poco a poco según la tolerancia, si se fracciona la dosis, con el uso de simeticona para combatir la flatulencia y la abstinenza de consumir productos lácteos. Si uno u otro progenitores la usan hacia la fecha de la concepción, la colquicina podría hacer que aumentara moderadamente el peligro de trisomía 21 (síndrome de Down). En ancianos con insuficiencia renal, el fármaco puede originar una mioneuropatía que se caracteriza por debilidad de músculos proximales y elevación de la cinasa de creatinina. La ciclosporina inhibe la excreción de la colquicina por el hígado, al ejercer efectos en el sistema de transporte MDR-1, lo cual a veces ocasiona lesiones tóxicas por el fármaco (colquicina) en personas que han recibido un riñón de trasplante por amiloidosis. En términos generales, será mejor no administrar el preparado intravenoso a personas que ya reciben colquicina por vía oral, porque en tal situación a veces surgen reacciones tóxicas que pueden ser fatales.

No se cuenta con otros medios profilácticos para el corto número de enfermos que no mejoran con la colquicina o que no toleran sus dosis terapéuticas, aunque están en fase de investigación los receptores de IL-1, antagonista e inhibidores del interferón alfa y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor, TNF*). Se ha sugerido el trasplante de médula ósea para los casos de FMF rebeldes, pero es inaceptable hoy en día en razón de su cociente riesgo/beneficio.

## OTRAS FIEBRES RECURRENTES HEREDITARIAS

A cinco años de haberse descubierto el gen de la FMF se identificaron tres genes más que originaban cinco síndromes de fiebre periódica hereditaria diferentes, lo cual fue el punto de partida de un cambio paradigmático en el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos.

**SÍNDROME PERIÓDICO VINCULADO CON EL RECEPTOR TNF.** El síndrome periódico vinculado con el receptor TNF (*TNF receptor-associated periodic syndrome*)

(*me, TRAPS*) es causado por las mutaciones que se heredan por mecanismos dominantes en los dominios extracelulares del receptor de TNF de 55-kDa (TNFRSF1A, p55). Fue descrito originalmente en una gran familia irlandesa (de la cual tomó su nombre de *fiebre familiar de Hibernia*), pero el síndrome tiene una amplia distribución étnica. Los accesos suelen comenzar en la niñez y la duración de los mismos va de uno a dos días a varias semanas y en casos graves, los síntomas pueden ser casi continuos. Además de los ataques de tipo peritoneal, pleural y sinovial semejantes a los observados en la FMF, los individuos con TRAPS a menudo tienen inflamación ocular (muy a menudo conjuntivitis, edema periorbitario o ambos signos) y una migraña migratoria característica, con eritema doloroso suprayacente. Los sujetos con TRAPS por lo común reaccionan mejor a los glucocorticoides que a la colquicina administrados con fines profilácticos. En promedio, 15% terminan por desarrollar amiloidosis. El diagnóstico de TRAPS se basa en la demostración de mutaciones de tipo *TNFRSF1A* en presencia de los síntomas característicos. Los leucocitos de pacientes con ciertas mutaciones TRAPS muestran un defecto en el desprendimiento de receptores del TNF, lo que tal vez afecte la homeostasis normal. Sin embargo, está surgiendo un cuadro más complejo con varias anomalías funcionales, algunas de las cuales son independientes al ligando, lo que contribuye al fenotipo autoinflamatorio. Etanercept es un inhibidor del TNF que aminora las crisis TRAPS, aunque no se ha demostrado su efecto sobre la amiloidosis.

**Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS).** La HIDS es un síndrome de fiebre recurrente que se hereda por mecanismos recesivos y que se identifica más bien en personas cuyos antepasados provinieron del norte de Europa. Es causado por mutaciones de la cinasa de mevalonato (*mevalonate kinase, MVK*), que codifica una enzima que interviene en la síntesis de colesterol e isoprenoides no esterólicos. Los ataques por lo común comienzan en la lactancia y duran de tres a cinco días. Las características clínicas distintivas incluyen adenopatía cervical dolorosa, exantema maculopapular difuso que en ocasiones afecta palmas y plantas, así como aftas; la pleuresia es poco común, al igual que la amiloidosis. La actividad clínica y patológica, a pesar de que se definió originalmente por el incremento persistente de IgD sérica, no guarda relación con dicho nivel y algunos sujetos con FMF o TRAPS pueden tener valores séricos ligeramente mayores de dicha inmunoglobulina. Además, algunos enfermos con mutaciones *MVK* y fiebre periódica tienen niveles de IgD normales. Todos los pacientes con mutaciones tienen elevación notable de las concentraciones de mevalonato durante sus crisis febiles, aunque sus manifestaciones inflamatorias tal vez se deban a deficiencia de isoprenoides más que a exceso de mevalonato. No existe un tratamiento establecido para hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica.

**Criopirinopatías.** Tres síndromes febiles hereditarios, que son el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (*familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS*), el síndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome, MWS*) y la enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID*), son causados por mutaciones en el gen *CIAS1* que codifica la criopirina (o NALP3) y que representan un espectro clínico de enfermedades. Las personas con FCAS tienen escalofríos, fiebre, cefalalgia, artralgias, conjuntivitis y una erupción similar a la urticaria como reacción a la exposición generalizada al frío. En el MWS se advierte una erupción similar, aunque no suele ser inducida por el frío. Los individuos con MWS también presentan fiebre, dolor abdominal y de extremidades, artritis, conjuntivitis, y con el paso del tiempo, pérdida auditiva neurosensorial. La NOMID es la más grave de las tres entidades e incluye meningitis aséptica crónica, una artropatía característica y una erupción urticariode. Al igual que la proteína FMF, la pirina, la criopirina tiene un dominio de PIRINA aminoterinal. La criopirina regula la producción de IL-1p\* a través de la formación de un complejo macromolecular conocido como *inflamasoma*. Los macrófagos de ratones con deficiencia en criopirina muestran disminución en la producción de IL-1p\* en respuesta a ciertas bacterias grampositivas, RNA bacteriano y cristales de urato monosódico. Los pacientes con las tres pirinopatías muestran una respuesta espectacular a las inyecciones diarias de anakinra, el antagonista de los receptores de interleucina 1.

## LECTURAS ADICIONALES

HOFFMAN HM et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 364:1779, 2004

HULL KM et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 81:349, 2002

LOBITO AA et al: Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 108:1320, 2006

MANDEY SH et al: A role for geranylgeranylation in interleukin-1 $\beta$  secretion. *Arthritis Rheum* 54:3690, 2006

## 324 Amiloidosis

David C. Seldin, Martha Skinner

### PRINCIPIOS GENERALES

El término *amiloidosis* se ha aplicado a enfermedades que surgen por el depósito extracelular de fibrillas insolubles de una proteína polimérica en tejidos y órganos. Constituyen un subgrupo de un conjunto cada vez mayor de trastornos causados por el "plegamiento" equivocado de proteínas; entre ellas están la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos degenerativos, las enfermedades transmisibles por priones y algunos trastornos genéticos causados por mutaciones que originan el plegamiento equivocado y la pérdida de función de proteínas, como en el caso de algunas de las mutaciones de la fibrosis quística. Las fibrillas de amiloide comparten una conformación estructural común de hojas con plegamiento beta que les confiere propiedades peculiares de tinción. El término *amiloide* se atribuye al patólogo Virchow, quien en 1854 pensó que los depósitos en cuestión se asemejaban a la celulosa.

Las enfermedades por amiloide se definen por la naturaleza bioquímica de la proteína en los depósitos de fibrilla, y se clasifican con base en si muestran ataque sistémico o localizado, si son adquiridas o hereditarias o por sus características clínicas (cuadro 324-1). La nomenclatura aceptada es AX, en que la A indica amiloidosis y la X representa la proteína en la fibrilla. AL es el amiloide compuesto de cadenas ligeras (*light chain*, LC) de inmunoglobulina (Ig) y ha recibido el nombre de *amiloidosis sistémica primaria*; aparece en trastornos clónales de células B, por lo común el mieloma. AF comprende las amiloidosis familiares, muy a menudo causadas por transtiretina, proteína de transporte de hormona tiroidea y proteína ligadora de retinol. El amiloide AA está compuesto de la proteína A sérica, reactivo de fase aguda y aparece dentro del cuadro de inflamación crónica o de enfermedades infecciosas. Las enfermedades vinculadas con el amiloide AA se han llamado *amiloidosis secundarias*.  $A\beta_3M$  es el amiloide compuesto de microglobulina B, y aparece en sujetos con nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) de larga duración. La  $Af_i$  es la forma más común de amiloidosis localizada. AB está en el encéfalo en la enfermedad de Alzheimer y proviene de "preparación" proteolítica anormal de la proteína precursora de amiloide (*amyloid precursor protein*, APP).

El diagnóstico y el tratamiento de las amiloidosis se fundan en el diagnóstico histopatológico de depósitos de amiloide y en la identificación inmunohistoquímica o bioquímica del tipo de tales depósitos (fig. 324-1). En las amiloidosis generalizadas se puede obtener un fragmento de los órganos afectados, pero los depósitos de amiloide pueden identificarse en cualquier tejido. Desde el punto de vista histórico se estudiaban los vasos sanguíneos de las encías o la mucosa rectal, pero el tejido más accesible que genera resultados positivos en más de 80% de individuos con la forma sistémica es la grasa. Despues de anestesia local, la grasa aspirada con aguja de la pared abdominal se puede expulsar en una laminilla y se tiñe, de modo que no haya necesidad de hacer incluso un mínimo método quirúrgico. Si no se obtienen resultados positivos con tal material, cabe pensar en la obtención de fragmentos de riñón, endomiocardio, hígado o una biopsia por endoscopia.

MARIATHASAN S, MONACK DM: Inflamasome adaptors and sensors: Intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 7:31, 2007

MASTERS SL et al: Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6:428, 2006

La estructura corriente de la lámina beta de los depósitos de amiloide presenta una birrefringencia verde peculiar en el microscopio de luz polarizada cuando se tiñen con rojo Congo; con microscopio electrónico se pueden identificar las fibrillas de 10 nm de diámetro. Una vez detectado el amiloide habrá que identificar el tipo de proteína, por lo común por inmunohistoquímica o microscopía inmunoeléctronica. El tipo de amiloide se puede conocer por la evaluación cuidadosa del perfil del paciente y el cuadro inicial, incluidos edad y origen étnico, ataque de órganos y sistemas, trastornos primarios y antecedentes familiares.

No hay consenso en cuanto a los mecanismos de formación de fibrillas y efectos tóxicos en tejidos. Un mecanismo común fundamental sería la formación de dímeros intermoleculares por interacción *trans* de láminas beta de APP parcialmente no plegadas que contribuirían a la formación de multímeros y polímeros de orden alto. Los factores que contribuyen a la fibrillogénesis incluyen estructuras variantes o inestables de proteínas; conformación extensa de láminas beta de la proteína precursora; preparación proteolítica de la proteína precursora; vínculo con componentes del suero o de la matriz o extracelular (como el componente P amiloide; el "factor de estimulación amiloide" en extractos de bazo, la apolipoproteína E o los glucosaminoglucanos) y propiedades físicas locales como el pH de los tejidos. Una vez que la fibrilla llega a un tamaño crítico se torna insoluble y se deposita en tejidos extracelulares; los depósitos macromoleculares mencionados interfieren en la

**CUADRO 324-1 PROTEÍNAS DE FIBRILLAS AMILOIDES Y SUS PRECURSORES**

Proteína del amiloide	Precursor	Forma sistémica (S) o localizada (L)	Síndrome o tejidos afectados
AL	Cadena ligera de inmunoglobulina	S, L	Primaria Vinculada con mieloma
AH	Cadena pesada de inmunoglobulina	S, L	Primaria Vinculada con mieloma
ATTR	Transtiretina	S	Familiar Sistémica senil Tenosinovial
		¿L?	
$\text{AB}_2\text{M}$	Microglobulina $\beta_2$	S	Hemodiálisis
		¿L?	Articulaciones
AA	AA (Apo)sérica	S	Secundaria, reactiva
AApoAI	Apolipoproteína AI	S L	Familiar Aórtica
AApoAI	Apolipoproteína AI	S	Familiar
AGel	Gelsolina	S	Familiar
ALys	Lisozima	S	Familiar
AFib	Cadena alfa de fibrinógeno	S	Familiar
ACys	Cistatina C	S	Familiar
ABri <sup>a</sup>	ABriPP	¿L, S?	Demencia familiar, inglesa
ADan <sup>a</sup>	ADanPP	L	Demencia familiar, danesa
$\text{A}\beta$	Precursor de proteína $\text{A}\beta$ ( $\text{A}\beta\text{PP}$ )	L	Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento
APrP	Proteína de prión	L	Encefalopatías espongiformes
ACal	(Pro)calcitonina	L	Tumores tiroideos de células C
AIAPP	Polipéptido de amiloide de islotes	L	Islotes de Langerhans Insulinomas
AANF	Factor natriurético auricular	L	Aurículas del corazón
APro	Prolactina	L	Hipófisis en envejecimiento Prolactinomas
Alns	Insulina	L	Yatrógena
AMed	Lactadherina	L	Aorta senil, capa media
AKer	Queratoepitelina	L	Córnea; familiar
$A(tbn)^b$	tbn <sup>b</sup>	L	Tumores de Pindborg
ALac	Lactoferrina	L	Córnea; familiar

<sup>a</sup> ADan proviene del mismo gen que ABri y su secuencia N-terminal es idéntica; seguramente se generarán discusiones en cuanto a si hay que incluir a ADan en la nomenclatura como proteína separada (consultar el texto).

<sup>b</sup> Se le dará nombre.

**Nota:** las proteínas en cursivas son preliminares.

**Fuente:** con autorización de P Westermark et al: A primer of amyloid nomenclature 14(3):179-183,2007. Con autorización de Taylor & Francis Ltd. (<http://www.tandf.co.uk/journals>).

## SOSPECHA CLÍNICA DE AMILOIDOSIS

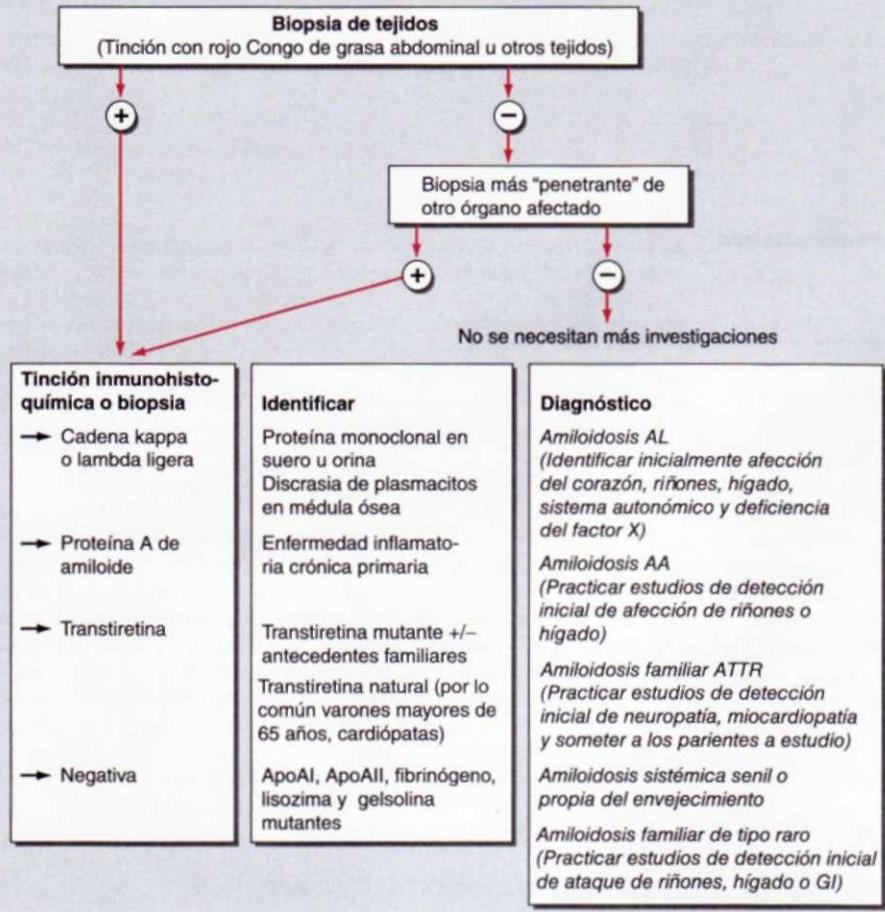


FIGURA 324-1. Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis e identificación de su tipo: sospecha clínica: casos inexplicados de nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoAI, apolipoproteína AH; GI, vías gastrointestinales.

función de órganos, y ello se debe, al menos en parte, a la captación celular de precursores amiloideos oligoméricos que originan toxicidad de las células en las que se depositan.

Los síndromes clínicos de las amiloidosis se acompañan de alteraciones relativamente inespecíficas en los métodos corrientes de laboratorio. La bioometría hemática suele ser normal, aunque a menudo hay incremento de la velocidad de eritrosedimentación. Los sujetos con afección de riñón por lo común tendrán proteinuria que puede llegar incluso a 30 g/día y producir así hipalbuminemia con niveles menores de 1 g/100 ml. Las personas con afección de corazón a menudo mostrarán incremento del nivel de péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP), pro-BNP y troponina; las sustancias mencionadas pueden ser útiles para la vigilancia seriada de la actividad de la enfermedad y se han propuesto como factores pronósticos; pueden mostrar elevación falsa en presencia de disfunción renal. Las personas con afección de hígado, incluso en fase avanzada, por lo común presentan colesterol con incremento del nivel de fosfatasa alcalina, pero elevación mínima de las transaminasas y conservación de la función de síntesis. En la amiloidosis AL pueden surgir endocrinopatías y los estudios de laboratorio señalar la presencia de hipotiroidismo, hipoadrenalinismo e incluso hipopituitarismo. Los datos anteriores no son específicos de amiloidosis. El diagnóstico de la enfermedad depende de dos elementos básicos: la identificación de depósitos de fibrillas en los tejidos y la tipificación del amiloide.

**AMILOIDOSIS AL****CAUSAS E INCIDENCIA**

La amiloidosis AL suele ser causada por la expansión clonal de plasmacitos en la médula ósea, secretores de LC de Ig clonal que se deposita en la forma de fibrillas de amiloide en tejidos. Es totalmente aleatorio o casual que los plasmacitos clonales produzcan una LC que se pliegue erróneamente y produzca amiloidosis AL o los plegamientos en realidad, y permitan que las células se expandan inexorablemente con el paso del tiempo y terminen por generar un

mieloma múltiple (cap. 106). También es posible que los dos mecanismos tengan diferentes causas moleculares. La amiloidosis AL puede aparecer en el mieloma múltiple y otras enfermedades linfoproliferativas B incluido el linfoma no-Hodgkin (cap. 105) y la macroglobulinemia de Waldström (cap. 106). La amiloidosis AL es el tipo más frecuente de la variante sistémica en Estados Unidos. Se ha calculado que su incidencia es de 4.5 casos por 100 000 personas; sin embargo, la identificación sigue siendo inadecuada y la incidencia real pudiera ser mucho mayor. La amiloidosis mencionada, a semejanza de otras enfermedades de plasmacitos, suele atacar después de los 40 años y su evolución es rápida y letal si no es tratada. Aparece en aproximadamente 15% de los mielomas. En promedio, 20% de todos los sujetos con amiloidosis AL tienen mieloma; el resto tiene otras enfermedades de células B.

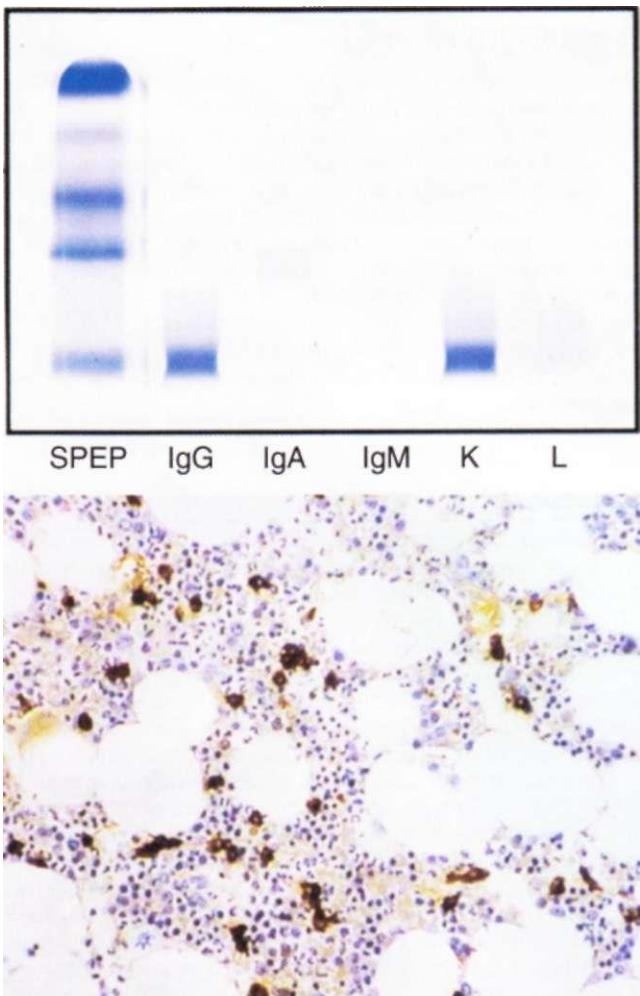
**DIAGNÓSTICO**

La identificación de una discrasia plasmacítica clonal permite diferenciar AL de otros tipos de amiloidosis. En más de 90% de los enfermos se detecta por electroforesis de inmunofijación una proteína Ig monoclonal en suero u orina (fig. 324-2A) o por un método de cadenas ligeras libres. La electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*, SPEP) y la que se hace de proteínas en orina (*urine protein electrophoresis*, UPEP) no son métodos útiles de detección inicial, porque la Ig clonal en la amiloidosis AL, a diferencia de lo observado en el mieloma múltiple, no suele estar en cantidades suficientes en el suero para producir un pico "M" monoclonal en tales pruebas. Un método nefelométrico disponible en el comercio cuantifica con exactitud LC normales que circulan sin tener cadenas pesadas, en el mieloma múltiple y la amiloidosis AL. En AL, en 75% de los pacientes se observan mayores niveles de LC libre con un cambio a la proporción normal entre kappa/lambda

da libres. LC lambda es más común que LC kappa en la amiloidosis AL. Es esencial analizar tal proporción porque en la insuficiencia renal disminuye la eliminación de cadenas ligeras libres y habrá aumento de ambos tipos de LC. Además, en 90% de los enfermos, aproximadamente, surge un mayor porcentaje de plasmacitos en la médula ósea; tales células son monoclonales según la tinción inmunohistoquímica en busca de kappa y lambda (fig. 324-2B) o por un seleccionador de células activadas por fluorescencia. No obstante, la sola proteína sérica monoclonal no confirma el diagnóstico de amiloidosis porque en ancianos es frecuente observar una gammopathy monoclonal de significación incierta (*monoclonal gammopathy of uncertain significance*, MGUS) (cap. 106). Sin embargo, cuando MGUS aparece en una persona con amiloidosis corroborada por biopsia, se sospecha fuertemente que se trata del tipo AL. La tinción inmunohistoquímica de los depósitos de amiloide es útil si ligan un anticuerpo de cadena ligera, de preferencia a otro; algunos depósitos de AL ligan muchos antisueros de modo inespecífico. Puede ser más fiable la microscopía inmunoelectrónica, pero no se practica ampliamente. La microsecuenciación basada en espectrometría de masas, de pequeñas cantidades de proteína extraída de depósitos de fibrillas al final, quizás constituya el método más fiable para identificar los componentes de estas últimas. En casos ambiguos habrá que descartar con toda minuciosidad otras formas de amiloidosis.

**SIGLOS HISTOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS**

Los depósitos de amiloide aparecen en forma extensa y abundante en la amiloidosis AL, y a veces están en el espacio intersticial de todos los órganos, excepto el sistema nervioso central. Los depósitos de fibrilla de amiloide están hechos de cadenas ligeras intactas de Ig monoclonal de 23 kDa o fragmentos más pequeños de 11 a 18 kDa que representan la sola región variable (V) o esta última y parte de la región constante (C). A pesar de que todos los subtipos kappa y lambda de cadena ligera (LC) se han identificado en fibrillas de amiloide AL, predominan los subtipos lambda, y el subtipo lambda VI al parecer posee propiedades estructurales peculiares que lo predisponen a la formación de fibrillas, a menudo en los riñones.



**FIGURA 324-2. Signos de laboratorio de amiloidosis AL.** A. Por electroforesis de inmunofijación se advierte una proteína monoclonal IgGc; los datos de electroforesis proteínica en suero suelen ser normales. B. La muestra de biopsia de médula ósea en otro paciente, teñida con anticuerpo contra la cadena ligera lambda ( $\lambda$ ), y revelada con peroxidasa de rábano picante mostró plasmacitos clonotípicos positivos a  $\lambda$  (400x); la tinción de anticuerpos en busca de kappa ( $\kappa$ ) permitiría detectar algunas células positivas a  $\kappa$  o ninguna de ellas. (Cortesía de C. O'Hara.)

La amiloidosis AL suele ser un trastorno de evolución rápida cuyos cuadros iniciales incluyen síndromes característicos cuya identificación es fundamental para corroborar el diagnóstico. Los síntomas iniciales como fatiga y enfraquecimiento son comunes, pero el diagnóstico rara vez se confirma hasta que surgen síntomas atribuibles a un órgano específico. Los riñones constituyen los órganos afectados con mayor frecuencia (80%). La amiloidosis renal suele manifestarse por proteinuria que suele estar dentro de los límites nefróticos y que se acompaña de notable hipalbuminemia y edema o anasarca; en raras ocasiones, el depósito de amiloide en túbulos y no en glomerulós produce hiperazozemia sin proteinuria significativa. El cuadro inicial que ocupa el segundo lugar en frecuencia es el de síntomas de corazón (40%), pero la disfunción de tal órgano origina la muerte en 75% de los pacientes.

El electrocardiograma puede incluir voltaje bajo con un trazo de seudoinfarto. Con la afección importante del corazón, el electrocardiograma mostrará engrosamiento concéntrico de los ventrículos (el espesor del tabique interventricular es un parámetro útil para vigilar) y disfunción diástólica; sin embargo, la función sistólica se conserva hasta etapas tardías de la enfermedad. Las características del ataque del sistema nervioso comprenden neuropatía sensitiva periférica (18%), síndrome de túnel carpiano (25%), disfunción de sistema autónomo con perturbaciones de la motilidad de vías gastrointestinales (o ambos problemas) (saciedad temprana, diarrea y estreñimiento) e hipotensión ortostática (16%). Un signo patognomónico de la amiloidosis AL es la macroglosia en la cual la lengua está agrandada, con indentaciones o inmóvil y aparece en 10% de los pacientes. La hepatomegalia identificada en 34% de los pacientes puede ser masiva, con anomalías colestásicas de la función del hígado, aunque pocas veces hay insuficiencia de tal órgano. El bazo a menudo es atacado y puede haber hipoesplenismo funcional sin que exista esplenomegalia notable. Muchas personas señalan que fácilmente presentan "moretones" por depósito de amiloide en capilares y deficiencia del factor X de coagulación; aparecen equimosis en la piel en particular en zonas perioculares y así surge el signo de "ojos de mapache". Otros signos incluyen distrofia de uñas, alopecia y artropatía por amiloide con engrosamiento de membranas sinoviales (fig. 324-3).

### 31 AMILOIDOSIS AL

La amiloidosis de ese tipo se caracteriza por el ataque extenso de múltiples órganos y sistemas y la mediana de supervivencia sin tratamiento es de unos 12 meses desde la fecha del diagnóstico. Las terapias actuales se centran en los plasmacitos clonales de médula ósea y para ello utilizan técnicas usadas en el mieloma múltiple. La administración cíclica de melfalán y prednisona orales disminuye el número de plasmacitos, pero origina una remisión hematológica completa sólo en un porcentaje pequeño de individuos y mínimas respuestas de órganos y mejoría en la supervivencia (como mediana, dos años). La sustitución de prednisona por dosis elevadas de dexametasona en forma breve e intermitente origina una cifra mayor de respuesta y remisiones más duraderas, aunque dicho corticoesteroide no siempre es tolerado de modo adecuado por personas con edema o cardiopatía importante. La administración intravenosa del melfalán en dosis alta seguida del trasplante de hemoblastos autólogos es mucho más eficaz que el melfalán y la prednisona ingeribles. Los índices de respuesta hematológica completa se acercan a 40%, según como se evalúa por la pérdida completa de plasmacitos clonales en la médula ósea y la desaparición de LC monoclonal por medio de electroforesis de inmunofijación. En individuos sin una respuesta hematológica completa suele observarse mejoría significativa en parámetros hematológicos. También se observan índices similares de mejoría en la función de órganos y calidad de vida, y la prolongación de la supervivencia rebasa la que se observó alguna vez en esta enfermedad. Las respuestas hematológicas completas al parecer son más duraderas que las identificadas en el mieloma múltiple y pueden incluso denotar cura, porque se han corroborado incluso remisiones de más de 10 años. Por desgracia, sólo la mitad, aproximadamente, de los sujetos con amiloidosis AL son candidatos para dicho tratamiento intensivo e incluso en los centros especializados la mortalidad peritransplante es mayor que la de otras enfermedades hematológicas, por la deficiente función de algunos órganos. El exceso de morbilidad y mortalidad depende de la miocardiopatía por amiloide, del estado nutricional deficiente, por el deterioro del estado funcional por enfermedades de múltiples órganos. La diátesis hemorrágica por adsorción del factor X de coagulación a fibrillas de amiloide también conlleva elevada mortalidad durante la terapia mielosupresora; sin embargo, dicho síndrome aparece sólo en un pequeño porcentaje de los pacientes. La edad como factor solo o la insuficiencia renal no tiene enorme trascendencia en las cifras de mortalidad o en los resultados, y dichos factores



**FIGURA 324-3. Signos clínicos de amiloidosis AL.** A. Macroglosia. B. Equimosis periorbitarias. C. Distrofia de uñas.

solos no deben ser pretexto para negar el tratamiento a los pacientes. En personas escogidas el trasplante en tandem puede generar una cifra todavía mayor de respuesta hematológica.

En el caso de sujetos con función cardíaca deficiente o arritmias por ataque amiloidótico del miocardio, la mediana de supervivencia es sólo de unos seis meses sin tratamiento, y son peligrosas la movilización de hemoblastos y los quimioterápicos en altas dosis. En los pacientes en cuestión podría realizarse un trasplante de corazón seguido de la administración de dosis altas de melfalán, y rescate a base de hemoblastos para evitar que se deposite amiloide en el corazón transplantado o en otros órganos. La talidomida y la lenalidomida son activas y la segunda es tolerada en forma razonable, particularmente en combinación con dexametasona, produce remisiones hematológicas completas y mejoría en la función de órganos. Los agentes nuevos como bortezomib, inhibidor de proteasomas, también está en investigación contra la amiloidosis AL.

Las medidas de apoyo son importantes para individuos con cualquier tipo de amiloidosis. En el caso del síndrome nefrótico, los diuréticos y las medias elásticas pueden mejorar el edema; cabe recurrir con cautela a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y no lentifican la evolución de la nefropatía. La insuficiencia cardíaca congestiva por la miocardiopatía por amiloide se trata mejor con diuréticos; hay que destacar que están contraindicados relativamente digitalicos, bloqueadores de conductos de sodio y bloqueadores beta porque interactúan con fibrillas de amiloide y producen bloqueo cardíaco y empeoran la insuficiencia cardíaca. La amiodarona ha sido utilizada contra arritmias auriculares y ventriculares. Los desfibriladores implantables automáticos tienen poca eficacia, a causa del engrosamiento del miocardio. La ablación auricular es otra técnica eficaz en la fibrilación auricular. En el caso de anomalías de conducción puede intentarse la estimulación ventricular exógena (marcapasos). La disfunción contrátil auricular es frecuente en la miocardiopatía por amiloide y es una contraindicación para usar anticoagulantes. La neuropatía autonómica se puede tratar con agonistas alfa, como la midodrina, para apoyar la presión arterial; la disfunción gastrointestinal puede reaccionar a agentes cinéticos o hidrófilos. También es importante el enriquecimiento nutricional por vía oral o parenteral.

En AL localizada, la infiltración de algunos sitios locales en vías respiratorias, vejiga, piel o ganglios linfáticos por plasmacitos clónales, puede generar depósitos de amiloide (cuadro 324-1), y ellos pueden mejorar por la intervención quirúrgica o la radioterapia; por lo común no conviene el tratamiento sistémico. Habría que enviar a los enfermos a un centro que tenga experiencia con el tratamiento de estas manifestaciones raras de amiloidosis.

## AMILOIDOSIS AA

### CAUSAS E INCIDENCIA

La amiloidosis AA puede surgir prácticamente con cualquier estado inflamatorio crónico (como artritis reumatoide, lupus, o enfermedad de Crohn), o infecciones crónicas como la tuberculosis o la endocarditis bacteriana subaguda. En Estados Unidos y Europa dicha forma de amiloidosis se ha tornado poco común y se observa en menos de 1% de pacientes de tales enfermedades, quizás por los progresos en la terapia antiinflamatoria y antimicrobiana. Sin embargo, en Finlandia hay notificaciones de que la amiloidosis AA es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en personas con artritis reumatoide. Dicha amiloidosis también es más frecuente en Turquía y el Cercano Oriente, en donde aparece junto con la poliserositis familiar recurrente (cap. 323). Es el único tipo de amiloidosis sistémica que afecta a niños.

### SIGNS HISTOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS

En la amiloidosis AA los depósitos son más limitados que en la variedad AL; por lo común comienzan en los riñones. Al evolucionar la enfermedad surgen hepatomegalia, esplenomegalia y neuropatía autonómica; en raras ocasiones hay miocardiopatía. Los síntomas y los signos son similares a los descritos en la amiloidosis AL. Las fibrillas de amiloide AA por lo común están compuestas de una porción Af-terminal de 76 aminoácidos de 8 kDa, de una proteína precursora de 12 kDa, que es amiloide A sérico (*serum amyloid A*, SAA). Esta última es una apoproteína de fase aguda sintetizada en el hígado y transportada por la lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*) HDL3 en el plasma. Algunos años de un trastorno inflamatorio primario que origina elevación crónica de SAA también antecede a la formación de fibrillas, si bien las infecciones producen con mayor rapidez el depósito de fibras AA. En modelos murinos y tal vez en personas puede acelerarse la formación de fibrilla AA gracias a la acción de un factor intensificador de amiloide que aparece en elevada concentración en el bazo (que pueden ser agregados o depósitos tempranos de SAA), por el proteoglucano sulfato de heparano de la membrana basal o por siembra con fibrillas AA o heterólogas.

## 3 AMILOIDOSIS AA

La terapia primaria en la amiloidosis AA es combatir la enfermedad inflamatoria o infecciosa primaria. Las medidas que suprimen o eliminan la inflamación o la infección también disminuyen la concentración de proteína SAA. En el caso de la poliserositis familiar recurrente, el fármaco adecuado es la colquicina en dosis de 1.2 a 1.8 mg/día. Dicho fármaco no ha sido útil en la amiloidosis AA de otras causas o en otros tipos de amiloidosis. En fecha reciente se terminó un estudio multicéntrico aleatorizado de fase III con el uso de eprodisato, cuyo objetivo fue interferir con la interacción de proteína amiloide AA con glucosaminoglucanos en tejidos, y así evitar o perturbar la formación de fibrillas. El fármaco en cuestión es tolerado de modo satisfactorio y al parecer retrasa en grado extraordinario la evolución de la nefropatía por AA, independientemente del cuadro inflamatorio primario. El eprodisato es el primer inhibidor prediseñado contra enfermedades del plegamiento erróneo y el depósito de proteínas.

## AMILOIDOSIS AF

Las amiloidosis AF hereditarias son enfermedades dominantes autosómicas en donde la proteína plasmática variante forma depósitos de amiloide; comienzan en la etapa media de la vida. Son enfermedades raras con una incidencia calculada menor de un caso por 100 000 personas. La forma más común de AF es causada por mutación de la transtiretina, abundante proteína plasmática (TTR, conocida también como *prealbúmina*). Se han identificado más de 100 mutaciones de TTR y muchas se vinculan con la amiloidosis ATTR. Una variante, lie 122, tiene una frecuencia de portador que puede llegar a 4% en la población de raza negra y se vincula con la amiloidosis cardiaca de comienzo tardío. La incidencia real de la enfermedad en la población mencionada ha sido tema de investigaciones clínicas constantes, pero sería prudente incluirla en el diagnóstico diferencial de individuos de raza negra con un cuadro inicial de hipertrofia cardíaca concéntrica y signos de disfunción diastólica, tengan o no antecedente de hipertensión. Incluso la transtiretina (TTR) de tipo natural forma fibrillas y ello origina la llamada amiloidosis sistémica senil (*senile systemic amyloidosis*, SSA) en ancianos. Se le detecta incluso en 25% de necropsias en sujetos mayores de 80 años y puede generar un síndrome clínico de miocardiopatía por amiloide semejante al que aparece en personas más jóvenes con TTR mutante. Otras amiloidosis familiares causadas por apolipoproteínas AI o AII variantes, gelsolina, fibrinógeno Aa o lisozima, según señalamientos, afectan sólo unas cuantas familias a nivel mundial.

En ATTR y otras formas de amiloidosis familiar la estructura variante de la proteína precursora es el factor decisivo en la formación de fibrillas. Es desconcertante la participación del envejecimiento, porque las personas que nacen con las proteínas variantes no tienen enfermedad clínica manifiesta hasta la etapa media de la vida, a pesar de que durante toda su vida tuvieron proteínas anormales. Otra prueba de que hay un elemento de "desencadenamiento" propio de la senectud es la aparición de SSA en los ancianos causado por el depósito de fibrillas derivadas de TTR normal.

### SIGNS CLÍNICOS

La amiloidosis AF tiene un cuadro inicial variable, pero suele ser constante dentro de familias afectadas con la misma proteína mutante. El antecedente familiar hace que AF sea más probable, pero se sabe de muchos pacientes que de manera esporádica tienen un cuadro inicial de nuevas mutaciones. La aparición de ATTR suele incluir un síndrome de polineuropatía o miocardiopatía amiloidótica familiar; en el seno de la familia casi siempre es constante la edad en que comienza la enfermedad. La neuropatía periférica comienza con ataque sensitivo y motor de extremidad pélvica y termina por abarcar las extremidades escapulares. La neuropatía autonómica se manifiesta por los síntomas gastrointestinales de diarrea y enflaquecimiento e hipotensión ortostática. Las personas con TTR Met-30, que es la mutación más frecuente, tienen imágenes ecocardiográficas normales, pero pueden mostrar defectos de conducción y necesitar un marcapasos. Los individuos con TTR Ala-60 y otras mutaciones muestran engrosamiento del miocardio semejante al causado por la amiloidosis AL, aunque es menos frecuente la insuficiencia cardíaca y el pronóstico es mejor. Las opacidades del vitreo causadas por depósitos de amiloide son un signo patognomónico de la amiloidosis ATTR.

Otros síndromes AF incluyen los que dependen de mutaciones hereditarias en la apolipoproteína AI (AApoAI), la apolipoproteína II (AApoAII), el fibrinógeno (AFib), la lisozima (*lysosome*) (ALys) y la gelsolina (AGel) que causan depósito de fibrillas amiloides. Son trastornos rarísimos que incluyen

la disfunción de evolución lenta de riñones, hígado, vías gastrointestinales y en el caso de la gelsolina, anormalidades de pares craneales y córnea.

El cuadro inicial en sujetos con amiloidosis AF incluye síndromes clínicos que se parecen a los observados en sujetos con AL. Los pacientes que no muestran un trastorno de plasmacitos deben ser sometidos a métodos de identificación inicial de AF; ello asume importancia particular en poblaciones étnicas con una elevada frecuencia de portador de alelos AF (pacientes de extracción portuguesa o de raza negra). Por lo común se detectan las proteínas TTR variantes por enfocamiento isoeléctrico, pero el establecimiento de la secuencia de DNA es la norma estándar para diagnosticar ATTR y las demás mutaciones AF.

### AMILOIDOSIS ATTR

Sin intervención, la supervivencia después de diagnosticar enfermedad ATTR es de cinco a 15 años. El trasplante ortotópico de hígado elimina la fuente principal de la producción de TTR variante y la sustituye por otra de TTR normal; también frena la evolución del trastorno y permite mejorar la neuropatía autonómica y periférica en algunas personas. La miocardiopatía a menudo no mejora y en algunos individuos incluso empeora después de trasplante de hígado, quizás por el depósito de TTR, natural, como se observa en SSA. Se han identificado compuestos que estabilizan TTR en una conformación tetramérica no patógena. El primero de ellos, el diflunisal, ha sido estudiado en una investigación multicéntrica de fase III y están en marcha métodos de cribado en busca de otros agentes.

### AMILOIDOSIS A<sub>P,M</sub>

La amiloidosis Ap,M está compuesta de microglobulina p., "cadena fija o invariante de los antígenos leucocíticos humanos de clase I y produce manifestaciones reumatólogicas en personas sometidas a hemodiálisis por largo tiempo. La microglobulina fi, es excretada por los riñones y aumentan sus niveles en caso de nefropatía terminal (ESRD). La masa molecular de p.M es 11.8 kDa por arriba del nivel de masa molecular de algunas membranas de diálisis. Con las nuevas técnicas dializantes al parecer ha disminuido la incidencia de dicha enfermedad.

El cuadro inicial de la amiloidosis AP,M suele ser el síndrome de túnel carpiano, derrames articulares persistentes, espondiloartropatía y lesiones quísticas en huesos. El síndrome mencionado (del túnel carpiano) suele ser la primera manifestación de la enfermedad. En épocas pasadas se observaban incluso en la mitad de individuos sometidos a diálisis por más de 12 años, los derrames articulares persistentes acompañados de molestias leves. La afección es bilateral y las articulaciones grandes más afectadas son las de hombros, rodillas, muñecas y cadera. El líquido sinovial no es inflamatorio y en el sedimento se identifican depósitos de amiloide p.M, si se tinge con rojo Congo. Los

depósitos viscerales de amiloide P.M, aunque menos frecuentes, suelen observarse en las vías gastrointestinales, corazón, tendones y tejido subcutáneo de los glúteos. No se cuenta con terapia específica contra este tipo de amiloidosis, pero puede obtenerse mejoría sintomática cuando se interrumpe la diálisis después de colocación de un aloinjerto de riñón.

### RESUMEN

El clínico debe pensar en la amiloidosis como entidad por considerar en casos no explicados de nefropatía, miocardiopatía (en particular con disfunción diastólica), neuropatía (periférica o autonómica), enteropatía y signos patognomónicos de partes blandas como macroglosia y equimosis periorbitaria. Es posible la identificación histopatológica de fibrillas de amiloide; el método más adecuado para usar inicialmente en casi todos los pacientes es la tinción con rojo Congo, de la grasa abdominal aspirada. Es esencial la tipificación precisa con una combinación de métodos inmunológicos, bioquímicos y genéticos para seleccionar la terapia apropiada (consúltense el algoritmo de investigación, fig. 324-1). En casos difíciles, los centros de tercer nivel cuentan con técnicas de diagnóstico especializadas y posibilidad de investigaciones clínicas.

### LECTURAS ADICIONALES

- AKAR H et al: Quantitative serum free light-chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis. *Amyloid J Protein Folding Disorders* 12:210, 2005
- BENSON M: Amyloidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5345-5378
- DEMBER LM et al: Effect of intravenous melphalan and autologous blood stem cell transplant on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med* 134:746, 2001
- MERLINI G, BELLOTTI V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003
- RAJKUMAR SV, GF.RTZ MA: Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2413, 2007
- SELDIN DC et al: Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Blood* 104:1888, 2004
- et al: Successful treatment of AL amyloidosis with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients over age 65. *Blood* 108:3945, 2006
- SKINNER M et al: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 140:85, 2004

## SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE ARTICULACIONES Y TEJIDOS ADYACENTES

### 325 Estudio de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas

John J. Cush, Peter E. Lipsky

Los síntomas del aparato musculoesquelético causan más de 315 millones de consultas externas cada año. Encuestas recientes de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*), de Estados Unidos, indican que 33% (69.9 millones) de la población estadounidense sufre de artritis o de algún otro trastorno articular. Muchos de éstos son problemas autolimitados que necesitan una evaluación mínima y tratamiento sintomático. Sin embargo, en algunos casos los síntomas

tomas musculoesqueléticos anuncian la presencia de otra enfermedad más grave que necesita una evaluación más detallada y una serie de análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico o demostrar el grado y la naturaleza del proceso patológico. El objetivo de la evaluación musculoesquelética es formular un diagnóstico diferencial para establecer el diagnóstico preciso y el tratamiento oportuno, evitando los estudios excesivos y el tratamiento innecesario (cuadro 325-1). Existen varios trastornos urgentes que se deben diagnosticar con rapidez a fin de evitar secuelas importantes o la muerte. Estos diagnósticos de "alarma" son artritis séptica, artritis aguda inducida por cristales (p. ej., gota) y fracturas. Todas ellas se deben sospechar si existe una molestia monoarticular o focal de comienzo agudo (véase más adelante en este capítulo).

Los pacientes con molestias musculoesqueléticas deben ser valorados de una manera lógica y uniforme, mediante historia clínica completa, explora-

Diagnóstico exacto  
Instauración del tratamiento en el momento adecuado

Evitar pruebas diagnósticas innecesarias

#### Estudio

- Localización anatómica de las molestias (articular o no articular)
- Determinación de la naturaleza del proceso patológico (inflamatorio o no inflamatorio)
- Determinación de la amplitud de la afección (monoarticular, poliarticular, focal, diseminada)
- Determinación de la cronología (aguda o crónica)
- Consideración primaria de los trastornos más comunes
- Formulación de un diagnóstico diferencial

ción física exhaustiva y en los casos adecuados, estudios complementarios. En la primera visita se debe determinar si las molestias musculoesqueléticas son: 1) de origen *articular* o *extraarticular*, 2) de naturaleza *inflamatoria* o *no inflamatoria*, 3) *agudas* o *crónicas* y 4) *localizadas* o *diseminadas* (*sistémicas*).

Con este enfoque y conociendo la fisiopatología de los procesos que determinan las molestias musculoesqueléticas, en la mayoría de los casos puede hacerse un diagnóstico adecuado. Sin embargo, algunos pacientes no encajan inmediatamente en una categoría diagnóstica concreta. Muchos trastornos musculoesqueléticos se parecen entre sí y algunos tardan semanas o meses en evolucionar hacia una entidad diagnóstica fácilmente identificable. Esta consideración debe atemperar el deseo de establecer siempre un diagnóstico definitivo en la primera visita.

### LOCALIZACIÓN PRIMARIA ARTICULAR O NO ARTICULAR

La valoración musculoesquelética debe discriminar la localización anatómica donde se originan las molestias del paciente. Por ejemplo, el dolor de tobillo puede ser consecuencia de diversos cuadros patológicos que afectan estructuras anatómicas dispares, como artritis gonocócica, fractura del calcáneo, tendinitis del tendón de Aquiles, celulitis o neuropatía periférica. Para distinguir entre un trastorno articular y uno no articular es importante realizar una exploración física metódica. Las estructuras articulares comprenden a la membrana sinovial, cartílago sinovial, cartílago articular, ligamentos intraarticulares, cápsula articular y hueso yuxtaarticular. La lesión en ocasiones se extiende hasta las estructuras no articulares (o periarticulares) como los ligamentos extraarticulares, tendones, bolsas, músculos, fascia, hueso, nervios y piel. Las molestias del aparato locomotor (musculoesquelético) suelen manifestarse en las articulaciones, pero la causa más frecuente son trastornos extraarticulares (no articulares). Diferenciar entre los posibles orígenes del dolor puede ser una tarea muy difícil para el explorador inexperto. Los trastornos articulares a menudo se caracterizan por dolor profundo o difuso, limitación del arco de movimiento tanto pasivo como activo, edema (por proliferación sinovial, derrame o hiperplasia ósea), crepitación, inestabilidad, "trabazón" o deformidad. Por el contrario, los trastornos que no son articulares tienden a ser dolorosos durante los movimientos activos más no en los pasivos, se acompañan de hipersensibilidad focal en otras regiones fuera de las estructuras articulares y exhiben signos físicos lejos de la cápsula articular. Además, rara vez se acompañan de crepitación, inestabilidad o deformidad.

### ENFERMEDADES INFLAMATORIAS O NO INFLAMATORIAS

Durante la evaluación del sistema musculoesquelético el explorador debe identificar la naturaleza del proceso patológico primario y si existen o no signos de inflamación. Los trastornos inflamatorios pueden ser infecciosos (infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Mycobacterium tuberculosis*), provocados por cristales (gota, seudogota), de tipo inmunitario [artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA), lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE)], reactivos ( fiebre reumática, síndrome de Reiter) o idiopáticos. Los trastornos inflamatorios pueden identificarse por la existencia de algunos o todos los signos cardinales de la inflamación (rubor [eritema], calor, dolor, tumor), por síntomas generales (fatiga, fiebre, erupciones, pérdida de peso) o por signos analíticos de inflamación (elevación de la tasa de eritrosedimentación [*erythrocyte sedimentation rate*, ESR] o de la proteína C reactiva [*C-reactive protein*, CRP]), trombocitosis, anemia de los trastornos crónicos, hipoalbuminemia). En los trastornos musculoesqueléticos crónicos es frecuente la rigidez articular. Sin embargo, la cronología y la magnitud

de esta rigidez pueden tener importancia para el diagnóstico. La rigidez matutina relacionada con trastornos inflamatorios (como la RA o polimialgia reumática) es precipitada por reposo prolongado, a menudo persiste durante varias horas y tiende a mejorar con la actividad y la medicación antiinflamatoria. Por el contrario, la rigidez intermitente asociada a los cuadros no inflamatorios, como la artrosis (*osteoarthritis*, OA), sucede durante períodos de reposo breves, suele durar menos de 60 min y se exacerba con la actividad. Algunas veces la fatiga acompaña a la inflamación (como en la artritis reumatoide y la polimialgia reumática) y también puede ser una característica de fibromialgia (un trastorno no inflamatorio), anemia, insuficiencia cardiaca, endocrinopatías, nutrición deficiente, sueño anormal o depresión. Los trastornos no inflamatorios son causados por traumatismos (laceración del manguito de los rotadores), reparación deficiente (artrosis), neoplasias (sinovitis villonodular pigmentada) o amplificación del dolor (fibromialgia). Los trastornos no inflamatorios a menudo se caracterizan por dolor sin tumefacción ni calor, ausencia de características inflamatorias o diseminadas, rigidez matutina mínima o ausente y análisis de laboratorio normales (para la edad) o negativos.

La identificación de la naturaleza del proceso subyacente y la localización de las molestias permitirán al médico reducir las posibilidades diagnósticas y valorar la necesidad de intervenciones diagnósticas o terapéuticas inmediatas, o de mantener la observación. En la figura 325-1 se muestra un enfoque lógico para el estudio de los pacientes con molestias musculoesqueléticas.

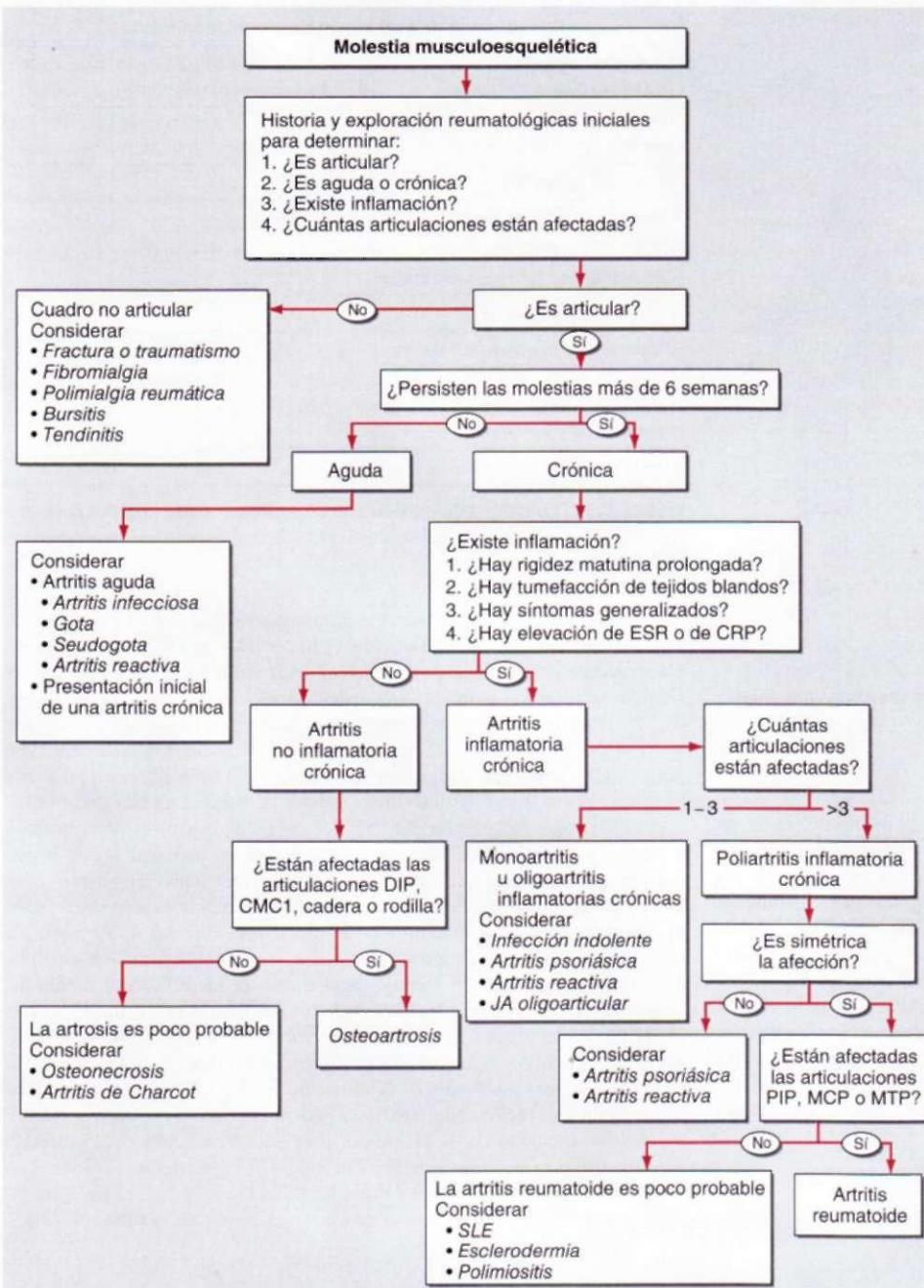
En el planteamiento del diagnóstico diferencial el explorador debe tener presente las causas más comunes de molestias musculoesqueléticas (fig. 325-2). Por tal razón, conocer la prevalencia de tales problemas en la población general puede facilitar el diagnóstico oportuno. Entre las causas más comunes del cuadro inicial están traumatismos, fracturas y fibromialgia y hay que pensar en ellas durante la entrevista inicial. La frecuencia de los problemas mencionados se esclarece al clasificar a los pacientes de acuerdo con su edad. Sobre tal base, los que tienen menos de 60 años suelen sufrir trastornos repetitivos de uso/abuso o sobrecarga (varones solamente), artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis infecciosa. Los individuos mayores de 60 años suelen sufrir el ataque de osteoartrosis, artritis por cristales (gota y seudogota), polimialgia reumática, fractura por osteoporosis y artritis séptica.

### **ANTECEDENTES PERSONALES**

Algunos datos adicionales de la anamnesis pueden aportar pistas importantes para el diagnóstico. Estos datos pueden ser los aspectos del perfil del paciente, la cronología de los síntomas, la magnitud de la afección de articulaciones y la presencia de factores desencadenantes. Algunas entidades son más frecuentes en distintos grupos por *edades* (fig. 325-2). El lupus eritematoso generalizado y la artritis reactiva aparecen con mayor frecuencia en personas jóvenes, en tanto que la fibromialgia y la artritis reumatoide afectan individuos en la etapa media de la vida y la osteoartrosis y la polimialgia reumática son más prevalentes en ancianos. También existen claves diagnósticas evidentes cuando se toman en cuenta el *sexo* y la *raza*. La gota y las espondiloartropatías (como la espondilitis anquilosante) son más frecuentes en varones, en tanto que patologías como artritis reumatoide, fibromialgias y lupus muestran mayor predilección por mujeres. En esta situación pudieran influir las *predilecciones raciales*. De esta manera, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes y la granulomatosis de Wegener son más frecuentes en los individuos de raza blanca, mientras que la sarcoidosis y el lupus eritematoso generalizado son más comunes entre los afroestadounidenses. Otras enfermedades muestran cierta *agregación familiar*, como espondilitis anquilosante, gota, artritis reumatoide y nodulos de Heberden de la artrosis.

La cronología de los síntomas es un rasgo importante para el diagnóstico que puede dividirse en *inicio*, *evolución* y *duración*. El inicio de ciertos trastornos como artritis séptica o gota tiende a ser repentino, mientras que artrosis, artritis reumatoide y fibromialgia comienzan en forma más insidiosa. Los síntomas pueden mostrar una evolución diferente y se clasifican en crónicos (OA), intermitentes (artritis por cristales o de Lyme), migratorios (fiebre reumática, artritis gonocócica o vírica), o aditivos (RA, artritis psoriásica). En forma típica se clasifica a los cuadros musculoesqueléticos en agudos o crónicos, según la duración de algún síntoma que sea menor o mayor de seis semanas, respectivamente. Las artropatías agudas tienden a ser infecciosas, inducidas por cristales o reactivas. Los cuadros crónicos incluyen artritis no inflamatorias o de origen inmunitario (como OA, RA) y trastornos no articulares (como la fibromialgia).

La *magnitud o extensión* del ataque articular es un dato que suele orientar en el diagnóstico. Los trastornos articulares se clasifican con base en el número de articulaciones afectadas, en *monoarticulares* (una articulación), *oligoarticulares* (dos o tres articulaciones) o *poliarticulares* (más de tres articulaciones). Las artritis por cristales y la infecciosa suelen ser monoarticulares



**FIGURA 325-1. Algoritmo para el diagnóstico de los trastornos musculoesqueléticos.** Método para la formulación de un diagnóstico diferencial (en cursivas). (ESR, velocidad de eritrosedimentación; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; CMC, carpometacarpiana; PIP, interfalángica proximal; MCP, metacarpofalángica; MIP, metatarsofalángica [metatarsophalangeal]; PMR, polimialgia reumática; SLE, lupus eritematoso generalizado; JA, artritis juvenil [*juvenile arthritis*].)

u oligoarticulares, pero son poliarticulares la osteoartrosis y la artritis reumatoide. Los trastornos no articulares se clasifican en focales o diseminados. Las molestias secundarias a un traumatismo y a la gota son focales o monoarticulares, mientras que otras, como las de polimiositis, artritis reumatoide y fibromialgia son más difusas o poliarticulares. La lesión articular en la artritis reumatoide tiende a ser simétrica y en espondiloartropatías y gota son asimétricas y oligoarticulares. La artritis reumatoide y la osteoartrosis a menudo abarcan las extremidades superiores, en tanto que la artritis de las extremidades inferiores es característica de la artritis reactiva y la gota en sus etapas iniciales. Tanto la artrosis como la espondilitis anquilosante suelen extenderse hasta el esqueleto axial, lo que es raro en la artritis reumatoide con la excepción notable de la columna vertebral cervical.

La historia clínica también permite identificar los *eventos precipitantes* como traumas, medicamentos (cuadro 325-2) o enfermedades previas o concomitantes que contribuyen a las molestias del paciente. Algunas enfermedades coexistentes pueden predisponer a la aparición de secuelas de tipo musculoesquelético; ello se observa en particular con la diabetes mellitus (síndrome del túnel carpiano); insuficiencia renal (gota); psoriasis (ar-

tritis psoriásica); mieloma (lumbalgia); cáncer (miositis); osteoporosis (fracturas) o cuando se utilizan algunos fármacos como los glucocorticoides (osteonecrosis, artritis séptica) y los diuréticos o quimioterápicos (gota). Por último, gracias a la revisión reumatológica de *aparatos y sistemas* es posible identificar algunos signos diagnósticos útiles. Diversos trastornos musculoesqueléticos pueden acompañarse de manifestaciones generales como fiebre (SLE, infección); erupciones (SLE, artritis psoriásica o reactiva); anomalías de uñas (artritis psoriásica o reactiva); mialgias (fibromialgia, miopatía), o debilidad (polimiositis, neuropatía). Además, algunas patologías se acompañan de ataque de otros órganos y sistemas, incluidos los ojos (enfermedad de Behcet, sarcoidosis, espondiloartritis), aparato gastrointestinal (esclerodermia, enteropatías inflamatorias), aparato genitourinario (artritis reactiva, gonocoecmia), sistema nervioso (enfermedad de Lyme, vasculitis).

Como último punto, el explorador debe evaluar la intensidad del dolor y la limitación física que acompaña a tal síntoma. Es posible cuantificar la intensidad del dolor, la rigidez o la debilidad, en una escala del 0 al 10, en forma verbal o con el empleo de una escala analógica visual de 10 cm (el 0 corresponde a la ausencia del dolor y el 10 al peor dolor). Es importante identificar y dejar constancia escrita de la limitación funcional y la discapacidad para comparaciones futuras. Se cuenta con algunos índices funcionales validados que son fáciles de incorporar en la evaluación del aparato musculoesquelético, como el llamado Cuestionario Modificado de Evaluación Funcional (fig. 325-3).

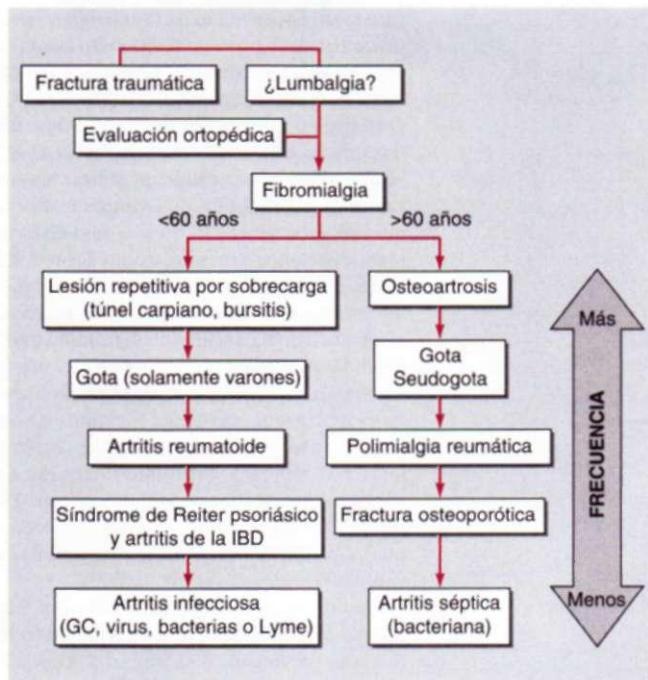
## EVALUACIÓN REUMATOLÓGICA DEL ANCIANO

La frecuencia de las enfermedades reumáticas aumenta con la edad, de tal forma que 58% de los individuos mayores de 65 años tienen alguna molestia articular. Los trastornos musculoesqueléticos con frecuencia no se diagnostican en el anciano, puesto que los signos y síntomas son insidiosos, crónicos o enmascarados por otras enfermedades concomitantes. A estas dificultades se suman la menor fiabilidad de las pruebas de laboratorio en este grupo de edad, debido a la mayor variabilidad no patológica. Por ejemplo, la tasa de eritrosedimentación (ESR) puede ser engañosamente elevada, mientras que se pueden ver títulos bajos de factor reumatoide o de anticuerpos

antinucleares (ANA) hasta en 15% de los ancianos. Aunque los ancianos pueden sufrir casi todos los trastornos reumáticos, algunas enfermedades o alteraciones provocadas por fármacos son especialmente comunes en ellos (cuadro 325-2). El médico debe abordar al anciano en la misma forma que lo hace con otros pacientes que padecen problemas musculoesqueléticos, pero prestará atención especial al identificar las posibles consecuencias reumáticas de enfermedades clínicas coexistentes o tratamientos. La osteoartrosis, osteoporosis, gota, seudogota, polimialgia reumática, vasculitis, lupus eritematoso inducido por fármacos y toxicosis crónica por salicilatos son más frecuentes en los ancianos que en los demás grupos de edad. La exploración física debe identificar la naturaleza de las manifestaciones musculoesqueléticas así como las enfermedades coexistentes que puedan influir en el diagnóstico y en la elección del tratamiento.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de la exploración física consiste en determinar cuáles son las estructuras afectadas, la naturaleza de la enfermedad subyacente, la magni-



**FIGURA 325-2. Algoritmo para detección de los trastornos musculoesqueléticos más comunes.** (IBD, enteropatía inflamatoria [*inflammatory bowel disease*]; GC, gonocócica.)

tud y las consecuencias funcionales del proceso, así como la presencia de manifestaciones generalizadas o extraarticulares. Para identificar las localizaciones de afección primaria y diferenciar los trastornos articulares de los no articulares, es necesario conocer la anatomía topográfica. La exploración musculoesquelética depende en gran medida de una inspección y palpación cuidadosas y de distintas maniobras físicas específicas que ponen al descubierto signos diagnósticos (cuadro 325-3). Aunque la mayoría de las articulaciones del esqueleto apendicular pueden ser examinadas de esta forma, en muchas articulaciones axiles (p. ej., las interapofisarias) no es posible llevar a cabo una inspección y palpación adecuadas; además, existen articulaciones que son totalmente inaccesibles (sacroiliacas o caderas). En estos casos, las maniobras específicas y las técnicas de imagen proporcionarán una valoración mucho más fiable.

#### CUADRO 325-2 CUADROS MUSCULOESQUELÉTICOS FARMACOINDUCIDOS

##### Artralgias

Quinidina, cimetidina, quinolonas, aciclovir por largo tiempo, interferón, interleucina 2, nocardipina, vacunas, rifabutina, inhibidores de aromatas y de proteasa de VIH

##### Mialgias/miopatías

Glucocorticoides, penicilamina, hidroxícloroquina, AZT, lovastatina, simvastatina, pravastatina, clofibrato, interferón, IL-2, alcohol, cocaína, taxol, docetaxel, colchicina, quinolonas y ciclosporina

##### Rotura tendinosa

Quinolonas y glucocorticoides

##### Gota

Diuréticos, ácido acetilsalicílico, cítotóxicos, ciclosporina, alcohol, whisky destilado clandestinamente, etambutol

##### Lupus farmacoinducido

Hídralazina, procainamida, quinidina, fenilhidantoína, carbamazepina, metildopa, isoniazida, clorpromazina, litio, penicilamina, tetraciclínas, inhibidores del TNF, inhibidores de la ACE y ticlopidina.

##### Osteonecrosis

Glucocorticoides, alcohol, radiación, bisfosfonatos

##### Osteopenia

Glucocorticoides, heparina por largo tiempo, fenilhidantoína y metotrexato

##### Esclerodermia

Cloruro de vinilo, bleomicina, pentazocina, solventes orgánicos, carbidopa, triptófano, aceite de colsa

##### Vasculitis

Alopurinol, anfetaminas, cocaína, tiazidas, penicilamina, propiltiouracilo, montelukast, inhibidores del TNF; vacuna contra hepatitis B, trimetoprim-sulfametoazol

**Nota:** AZT, azidotimidina o zidovudina; IL-2, interleucina 2; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*).

Cuestionario de evaluación funcional modificada				
El día de hoy usted puede (señale la casilla en blanco)	Sin dificultad	Dificultad moderada	Dificultad grande	Incapacidad total
Vestirse por sí mismo, que incluya atar agujetas o abotonarse				
Acostarse o levantarse de la cama				
Llevar a la boca una taza o vaso lleno				
Caminar al aire libre en suelo plano				
Lavar y secar todo el cuerpo				
Flexionar la cintura hacia delante y levantar ropas del suelo				
Girar los grifos corrientes, para abrirlos y cerrarlos				
Entrar y salir de un automóvil				

**FIGURA 325-3. Cuestionario modificado de evaluación funcional.** (Con autorización de TPincus et al: *Arthritis Rheum* 26:1346, 1983.)

La exploración de las articulaciones dañadas y sanas definirá si existe *dolor*, *calor*, *eritema* o *edema*. También es importante establecer la ubicación y el grado de dolor que se provoca con la palpación o los movimientos. Un ejemplo sería contar el número de articulaciones que duelen a la palpación, de las 28 articulaciones de exploración fácil [interfalángicas proximales (*proximal interphalangeals*, PIP); metacarpofalángicas (*metacarpophalangeals*, MCP), muñecas, codos, hombros y rodillas] (con límites de 0 a 28). En forma semejante, hay que contar y dejar constancia escrita del número de articulaciones inflamadas (0 a 28). Por medio de la exploración minuciosa es necesario diferenciar entre el verdadero edema articular (causado por derrame o proliferación sinovial) y el ataque extraarticular (o periartricular) que por lo común abarca zonas más allá de los bordes articulares normales. El derrame sinovial se distingue de la hipertrofia sinovial o la hipertrofia ósea por medio de palpación o realizando ciertas maniobras. Por ejemplo, un derrame pequeño o moderado de la rodilla se identifica por medio del "signo del abultamiento" o "peloteo de la rótula". Los derrames bursales (esto es, derrames del olecranon o la bolsa prerrotuliana) se ubican sobre las prominencias óseas y son fluctuantes con bordes bien definidos. La *estabilidad* articular se valora por medio de la palpación y aplicando tensión manual. La *subluxación* o *luxación*, que puede ser secundaria a una fuerza traumática, mecánica o inflamatoria, se valora por medio de inspección y palpación. El *edema* o *volumen* articular se define por medio de la palpación. La distensión de la cápsula articular produce dolor y tumefacción evidente. El paciente intentará reducir el dolor manteniendo la articulación en la posición con la

#### CUADRO 325-3 GLOSARIO DE TÉRMINOS

##### Crepitación

Sensación palpable (menos a menudo audible) de vibración o crujido desencadenada por el movimiento articular; es frecuente una crepitación suave y a menudo carece de importancia en grandes articulaciones; la crepitación fuerte indica alteraciones avanzadas del cartílago y degeneración (como sucede en la artrosis)

##### Subluxación

Alteración del alineamiento articular, de modo que la aproximación de las superficies articulares entre sí es incompleta

##### Luxación

Desplazamiento anormal de las superficies articulares, de modo que sus superficies no están en contacto

##### Arco de movimiento

En las articulaciones diartrodiales, el arco de movimientos mensurables a través del cual la articulación se desplaza en un solo plano

##### Contractura

Pérdida del movimiento completo debida a una resistencia fija por un espasmo tónico del músculo (reversible) o por fibrosis de las estructuras periarticulares (permanente)

##### Deformidad

Forma o tamaño anormal de una estructura; puede ser secundaria a hipertrofia ósea, a mala alineación de los componentes articulares o a lesión de las estructuras periarticulares de sostén

##### Entesitis

Inflamación de las inserciones tendinosas o ligamentosas en un hueso

##### Epicondilitis

Infección o inflamación que afecta al epicóndilo

menor presión intraarticular y el mayor volumen, casi siempre en flexión parcial. Es por esta causa que los derrames inflamatorios pueden originar contracturas en flexión. Desde el punto de vista clínico, este problema se manifiesta por edema evidente, deformidad voluntaria o fija en flexión o reducción del arco de movimiento, en especial en extensión, cuando los volúmenes articulares se reducen. Los *arcos de movimiento* tanto activos como pasivos se valoran en todos los planos, con comparación contralateral. La motilidad articular se evalúa en forma seriada con un goniómetro para medir el arco de movimiento. Cada articulación se examina a lo largo de todo su arco de movimiento (incluyendo, cuando corresponda, flexión, extensión, rotación, abducción, aducción, inclinación lateral, inversión, eversión, supinación, pronación, desviación medial o lateral, flexión plantar o inclinación). Los movimientos suelen limitarse por derrames, dolor, deformidad o contractura. Cuando el movimiento pasivo excede al movimiento activo se debe pensar en la posibilidad de un trastorno periarticular (p. ej., rotura de un tendón o miopatía). Las *contracturas* reflejan a menudo inflamación o traumatismo sinovial previo. Durante la palpación algunas veces se percibe *crepitación* articular, que en la artrosis es prominente. Las *deformidades* articulares indican un proceso patológico agresivo o prolongado. Estas deformidades pueden ser causadas por destrucción ligamentosa, contractura de tejidos blandos, hipertrofia ósea, anquilosis, trastornos erosivos o subluxación. Al explorar los músculos se evaluará su fuerza, atrofia, dolor o espasmo. La debilidad de los músculos apendiculares debe definirse en proximal o distal. La potencia muscular se valora al observar las actividades de la persona (como caminar, levantarse de una silla, tomar con la mano o escribir). La fuerza muscular se califica en una escala de cinco puntos: cero para la ausencia de movimiento; uno para movimientos mí nimos; dos para movimientos eliminando la gravedad; tres para movimientos únicamente en contra de la gravedad; cuatro para movimientos en contra de la gravedad y con resistencia, y cinco para la fuerza normal. El explorador debe buscar cuidadosamente la afección no articular o periarticular, sobre todo en ausencia de datos objetivos referidos a las cápsulas articulares que justifiquen las molestias. La identificación del dolor musculoesquelético que se origina en los tejidos blandos (dolor no articular) evitará estudios adicionales no justificados y a menudo, costosos. Existen maniobras especiales que pueden poner de manifiesto anomalías no articulares, como un síndrome de túnel carpiano (que puede identificarse gracias a los signos de Tinel o de Phalen). Otros ejemplos de alteraciones de los tejidos blandos son bursitis del olecranon, epicondilitis (codo de tenista), entesitis (p. ej., del tendón de Aquiles) y puntos desencadenantes (o "puntos gatillo") asociados a la fibromialgia.

## ESTUDIO DEL PACIENTE CON MOLESTIAS REUMÁTICAS REGIONALES

Aunque la valoración de todos los pacientes debe hacerse de manera lógica y completa, muchos casos de molestias musculoesqueléticas locales se deben a trastornos frecuentes que muestran un patrón previsible en cuanto a su aparición, evolución y localización y permite establecer el diagnóstico de manera inmediata a partir de información anamnésica limitada y de maniobras o pruebas seleccionadas. Aunque este tipo de enfoque puede aplicarse a casi todas las articulaciones se revisa aquí la valoración de cuatro regiones anatómicas frecuentemente afectadas: mano, hombro, cadera y rodilla.

### DOLOR DE MANO

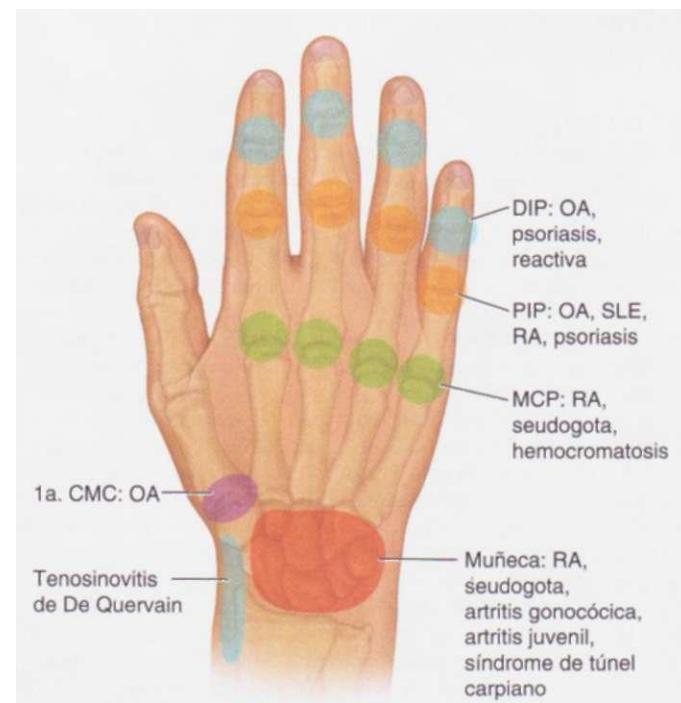
El dolor focal o unilateral de una mano puede ser consecuencia de traumatismo, sobreuso, infección y artritis reactiva o por cristales. Por el contrario, el dolor bilateral sugiere un trastorno degenerativo (p. ej., artrosis), generalizado o inflamatorio-inmunitario (p. ej., artritis reumatoide). La distribución o el patrón del daño articular sugiere fuertemente ciertas enfermedades (fig. 325-4). Así, la artrosis (o artritis degenerativa) puede manifestarse como dolor articular interfalángico distal (*distal interphalangeal*, DIP) o interfalángico proximal (PIP) con una hipertrofia ósea suficiente para producir, respectivamente, nódulos de Heberden o de Bouchard. El dolor (con o sin tumefacción ósea) que afecta la base del pulgar (primera articulación carpometacarpiana) es también muy típico de la artrosis. Por el contrario, la RA tiende a afectar las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, las intercarpianas y las carpometacarpianas (muñeca), con dolor, rigidez prolongada e hipertrofia palpable del tejido sinovial. La artritis psoriásica puede remediar el ataque articular propio de la osteoartrosis (articulaciones DIP y PIP), pero es posible diferenciarla por la presencia de signos inflamatorios (eritema, calor, edema sinovial), con ataque del carpo o sin él, depresiones ungueales u onicólisis. Hay que pensar en la posibilidad de hemocromatosis cuando en la segunda y tercera articulaciones MCP se observan cambios degenerativos (hipertrofia de huesos), que se acompaña de condrocalcinosis o de artritis inflamatoria y episódica del carpo.

Es posible que la tumefacción del tejido blando afecte el dorso de la mano y la muñeca, e indique una tenosinovitis del tendón extensor causada, posiblemente, por infección gonocócica,gota o artritis inflamatoria (p. ej., RA). El calor y el edema locales sugieren el diagnóstico de tenosinovitis, que se confirma provocando dolor cuando se mantiene la muñeca en una posición neutra fija y se flexionan los dedos por las articulaciones distales a las metacarpofalángicas, de modo que se distiendan las vainas de los tendones extensores.

El dolor focal en la muñeca localizado en la cara radial puede deberse a una tenosinovitis de De Quervain secundaria a la inflamación de las vainas de los tendones y que afecta el abductor largo y el extensor corto del pulgar (fig. 325-4). Este cuadro suele ser consecuencia de uso excesivo o se desarrolla después de un embarazo, y puede diagnosticarse con la prueba de Finkelstein. Dicha prueba es positiva cuando el dolor local de la muñeca aparece tras flexionar el pulgar sobre la palma de la mano y colocarlo dentro del puño cerrado mientras el paciente mueve la mano hacia abajo con la muñeca en desviación cubital. El síndrome de túnel carpiano es otro trastorno frecuente de la extremidad superior y se debe a la compresión del nervio mediano en el interior del túnel carpiano, lo que se traduce en parestesias del pulgar, de los dedos segundo y tercero y de la mitad radial del cuarto, así como, a veces, atrofia de la musculatura tenar. El síndrome de túnel carpiano suele asociarse a embarazo, edema, traumatismos, artrosis, artritis inflamatoria y trastornos infiltrativos (p. ej., amiloidosis). La positividad de los signos de Tinel o Phalen corrobora este diagnóstico. En ambas pruebas, el golpeteo repetido con el pulgar de la cara palmar de la muñeca (signo de Tinel) o la presión sobre las superficies extensoras de las dos muñecas flexionadas una contra otra (signo de Phalen) provoca o aumenta las parestesias de distribución mediana.

### DOLOR DE HOMBRO

Durante el estudio de los trastornos del hombro, el médico debe buscar cuidadosamente antecedentes de traumatismos, infecciones, enfermedades inflamatorias, riesgos laborales o enfermedades cervicales previas. Además, hay que preguntar al paciente sobre las actividades o movimientos que desencadenan el dolor. Es frecuente que el dolor de hombro proceda de la columna cervical, aunque también puede hacerlo desde lesiones intratorácicas (p. ej., un tumor de Pancoast) o de enfermedades que afectan vesícula biliar, hígado o diafragma. El médico sospechará la presencia de fibromialgia cuando el dolor glenohumeral se acompaña de dolor periarticular difuso



**FIGURA 325-4. Lugares de afección de la mano o la muñeca y sus posibles asociaciones con enfermedades.** (DIP, interfalángica distal; OA, artrosis; PIP, interfalángica proximal; SLE, lupus eritematoso generalizado; RA, artritis reumatoide; MCP, metacarpofalángica; CMC, carpometacarpiana). (De Cush et al, con autorización.)

(p. ej., subacromial o bicipital) y puntos hiperalgésicos (en el trapecio o el supraespino). Hay que desplazar el hombro por todo su arco de movimiento, tanto de manera activa como pasiva (con ayuda del explorador): flexión hacia delante, extensión, abducción, aducción y rotación. La inspección manual de las estructuras periarticulares suele proporcionar información diagnóstica útil. El médico debe aplicar presión manual directa sobre la bolsa subacromial, que se encuentra por fuera e inmediatamente debajo del acromion. La bursitis subacromial es una causa frecuente de dolor en el hombro. Por delante de la bolsa subacromial, el tendón bicipital sigue su trayecto en el surco bicipital. La mejor forma de identificarlo es por palpación en el surco haciendo que el paciente rote el húmero hacia dentro y fuera. La presión directa sobre el tendón puede inducir un dolor indicativo de tendinitis bicipital. La palpación de la articulación acromioclavicular puede desencadenar dolor local o revelar hipertrofia ósea o tumefacción sinovial. Aunque la artrosis y la RA suelen afectar la articulación acromioclavicular, es poco frecuente que la artrosis afecte la articulación glenohumeral, a menos que se deba a una causa traumática o laboral. La mejor forma de palpar la articulación glenohumeral es por delante, colocando el pulgar sobre la cabeza del húmero (inmediatamente por dentro y por debajo de la apófisis coracoides) y haciendo que el paciente rote el húmero hacia dentro y fuera. El dolor localizado en esta región indica la presencia de una afección glenohumeral. Raramente puede palparse un derrame articular o tejido, pero en tal caso debe pensarse en infección, RA o desgarro agudo del manguito de los rotadores.

La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores son causas muy frecuentes de dolor en el hombro. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespino, infraespino, redondo menor y subescapular. El dolor con la abducción activa (pero no con abducción pasiva), el dolor sobre la parte lateral del músculo deltoides, el dolor nocturno y la aparición de un signo de pinzamiento indican tendinitis del manguito de los rotadores. El signo de pinzamiento consiste en que el médico eleve el brazo del paciente en flexión forzada al mismo tiempo que estabiliza la escápula, evitando que rote. Si el dolor aparece antes de llegar a los 180° de flexión hacia delante, el signo es positivo. Un desgarro completo del manguito de los rotadores, frecuente consecuencia de traumatismos, puede manifestarse de la misma forma, aunque es menos común que la tendinitis. La prueba del brazo caído, que consiste en pedir al paciente que mantenga el brazo extendido mientras se lleva a cabo su abducción pasiva, sugiere este diagnóstico. Si el paciente no puede mantener el brazo en esta posición cuando alcanza una abducción de 90°, la prueba será positiva. La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores puede confirmarse con imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) o ultrasonido.

## DOLOR DE RODILLA

La historia clínica detallada permitirá establecer la cronología del dolor de rodilla y la presencia de algún factor predisponente, traumatismo o medicamento que pudiera ser la causa de la molestia. Así, un trastorno rotuliano femoral (p. ej., artrosis) puede originar dolor en la cara anterior de la rodilla que aumenta al subir escaleras. También es importante observar la marcha del paciente. Hay que inspeccionar de manera cuidadosa la rodilla en posición de pie (cargando) y en decúbito prono y descartar tumefacción, eritema, contusiones, heridas o alteraciones de la alineación. Las formas más frecuentes de alineación viciosa de la rodilla son el *genu varo* (piernas en paréntesis) y el *genu valgo* (piernas en X). La tumefacción ósea de la articulación de la rodilla suele ser secundaria a alteraciones óseas hipertróficas, comunes en trastornos como artrosis y artropatía neuropática. La tumefacción causada por la hipertrófia de las estructuras intrasinoviales (aumento del tamaño de la sinovial o derrame articular) puede manifestarse con fluctuación, peloteo o como un aumento del tejido blando en la bolsa suprarrotuliana (reflexión superior de la cavidad sinovial) o en la zona interna o externa de la rodilla. Los derrames articulares pueden detectarse también por el peloteo de la rótula hacia abajo por el surco femoral, o explorando el "signo del bulbo". Con la rodilla extendida, el examinador comprime manualmente, u "ordeña", el líquido sinovial en sentido inferior desde la bolsa suprarrotuliana a un lado de la rótula. Al aplicar presión manual lateral a la rótula se puede observar la desviación de líquido sinovial (abultamiento) hacia la cara medial. Es importante tener en cuenta que esta maniobra sólo es eficaz para detectar un derrame pequeño o moderado (<100 ml). Muchos trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, gota, seudogota y artritis reactiva se extienden hasta la articulación de la rodilla originando dolor, rigidez, tumefacción o calor. La mejor forma de palpar un *quiste poplítico de Baker* es con la rodilla parcialmente flexionada; dicho quiste se observa mejor con el paciente de pie y las rodillas completa-

mente extendidas para observar la presencia de hinchazón poplítica desde la proyección posterior.

La bursitis anserina es un trastorno que frecuentemente se pasa por alto y que puede causar dolor de rodilla en los adultos. La bolsa anserina se encuentra por debajo del tendón semimembranoso y a veces se inflama después de traumatismo, sobreuso o inflamación. En los pacientes con fibromialgia casi siempre es dolorosa. La bursitis anserina se manifiesta sobre todo como un punto de sensibilidad a la palpación situado por debajo y por dentro de la rótula, sobre la parte interna de la meseta tibial. Es posible que no existan tumefacción ni eritema. Otras bursitis se pueden presentar también con dolor de rodilla. La bolsa prerrotuliana es superficial y se encuentra sobre la parte inferior de la rótula. La bolsa infrarrotuliana es más profunda; se halla por debajo del ligamento rotuliano, antes de su inserción en la tuberosidad anterior de la tibia.

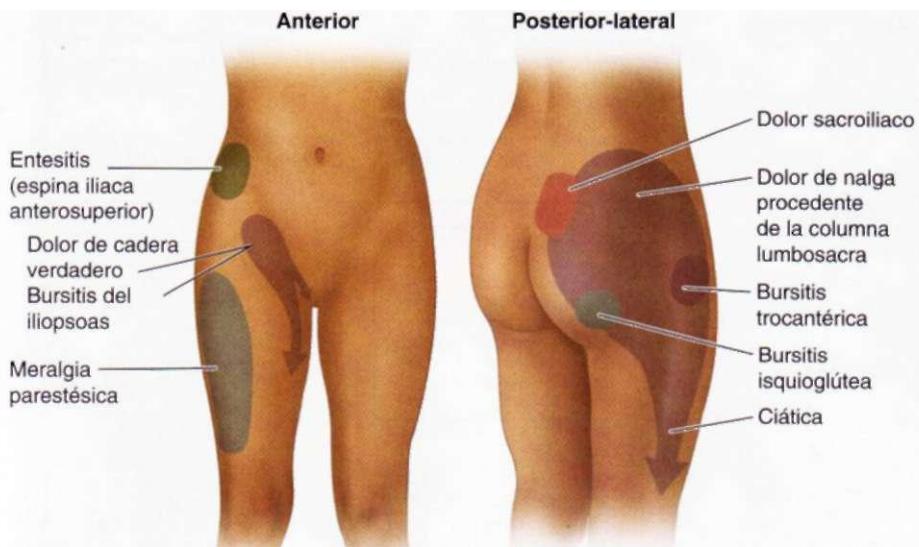
Las alteraciones internas de la rodilla pueden ser debidas a traumatismos o a procesos degenerativos. La lesión del cartílago del menisco (interno o externo) suele manifestarse con dolor crónico o intermitente en la rodilla. Debe pensarse en esta lesión en caso de un antecedente traumático o de actividad deportiva y cuando el paciente relata síntomas de bloqueo, chasquidos o sensación de que la articulación "cede". El dolor puede detectarse durante la palpación directa sobre la línea articular interna o externa. Asimismo, debe pensarse en este diagnóstico cuando el dolor aparece sobre la línea articular homolateral al someter a tensión interna o externa la articulación. La prueba de McMurray positiva puede indicar un desgarro del menisco. Para realizarla, se fija la rodilla en flexión de 90° y entonces se extiende la pierna, al mismo tiempo que se rota hacia dentro o afuera. Un chasquido doloroso durante la rotación interna puede indicar rotura del menisco externo, y el dolor durante la rotación externa, rotura del menisco interno. Por último, si el paciente tiene un dolor de aparición brusca, posiblemente con tumefacción, antecedentes de traumatismo o un aspirado de líquido sinovial macroscópicamente hemático, deberá sospecharse una lesión de los ligamentos cruzados. La mejor manera de explorar estos ligamentos consiste en provocar el signo del cajón. Con el paciente en decúbito supino se flexiona parcialmente la rodilla y se estabiliza el pie sobre una superficie. El médico debe intentar desplazar manualmente la tibia hacia delante o atrás en relación con el fémur. Si se detecta un movimiento anterior es probable que la lesión afecte el ligamento cruzado anterior. Por el contrario, un movimiento significativo hacia atrás indica lesión del ligamento cruzado posterior. La comparación con el lado opuesto ayuda a valorar el significado del desplazamiento anterior o posterior.

## DOLOR DE CADERA

La mejor forma de valorar la cadera es observando la marcha del paciente y explorando la amplitud de sus movimientos. La inmensa mayoría de enfermos que se quejan de "dolor de cadera" lo localizan en un solo lado y en la parte posterior, o en la musculatura glútea (fig. 325-5). Dicho dolor puede asociarse o no a dolor lumbar y tiende a irradiar hacia abajo, por la cara posterolateral del muslo. Esta presentación suele ser secundaria a una artritis degenerativa de la columna lumbosacra y habitualmente sigue una distribución por dermatomas, con afección de las raíces nerviosas que nacen entre L5 y S1. Otros pacientes localizan el "dolor de cadera" lateralmente al área que cubre la bolsa trocantérica. Debido a la profundidad de esta bolsa, no suelen encontrarse tumefacción ni calor. El diagnóstico de bursitis trocantérica puede confirmarse comprobando la sensibilidad al dolor en un punto sobre aquélla. El dolor glúteo y trocantérico también puede indicar fibromialgia subyacente. Es posible que el dolor limite el arco de movimiento. El dolor en la articulación de la cadera es menos frecuente y tiende a localizarse por delante, sobre el ligamento inguinal; puede irradiarse hacia dentro, en dirección a la ingle, o a lo largo de la cara anteromedial del muslo. En raras ocasiones, la bursitis del iliopsoas simula un verdadero dolor de cadera. Una historia de traumatismo o de artritis inflamatoria permite sugerir el diagnóstico de bursitis del iliopsoas. El dolor asociado a este tipo de bursitis tiende a empeorar con la hiperextensión de la cadera, y muchos pacientes prefieren flexionar y rotar externamente la cadera para reducir el dolor provocado por una bolsa distendida.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

La inmensa mayoría de los trastornos musculosqueléticos pueden diagnosticarse fácilmente por medio de historia clínica y exploración física completas. Otro objetivo de la visita inicial consiste en determinar si son necesarios estudios adicionales o se requiere instaurar un tratamiento inmediato. Existen varias características que señalan la necesidad de proseguir el estudio. Los cuadros monoarticulares obligan a continuarlo, lo mismo que sucede con las



**FIGURA 325-5. Origen del dolor y las disestesias de cadera.** (Tomada de Cush et al, con autorización.)

lesiones traumáticas o inflamatorias y las que van acompañadas de cambios neurológicos o de manifestaciones generalizadas de enfermedad grave. Por último, los pacientes con síntomas crónicos (más de seis semanas de duración), sobre todo cuando no han respondido a las medidas sintomáticas, son candidatos a un estudio más profundo. La amplitud y naturaleza de las pruebas adicionales deben estar guiadas por las manifestaciones clínicas y por la sospecha diagnóstica inicial. Los resultados de los análisis de laboratorio se utilizan para confirmar un diagnóstico clínico específico y no como herramienta de detección ni para valorar a los pacientes con molestias reumáticas vagas. El uso indiscriminado de extensas baterías de pruebas diagnósticas y de procedimientos radiológicos rara vez es un medio útil y económicamente racional de establecer un diagnóstico.

Junto con una biometría hemática completa con fórmula leucocítica, el estudio sistemático debe incluir la determinación de un indicador de fase aguda, como la tasa de eritrosedimentación (ESR) o la proteína C reactiva, que puede ayudar a discriminar los trastornos musculoesqueléticos inflamatorios de los no inflamatorios. Las dos determinaciones son económicas y fáciles de hacer; sus valores suelen aumentar en infecciones, inflamación, trastornos autoinmunitarios, neoplasias, embarazo, insuficiencia renal y edad avanzada.

Las determinaciones de ácido úrico en el suero sólo son útiles cuando se ha diagnosticado gota y se piensa en la posibilidad de instaurar un tratamiento. El ácido úrico, producto terminal del metabolismo de purinas, se excreta predominantemente por la orina. Sus valores séricos varían de 238 a 516 pmol/L (4.0 a 8.6 mg/100 ml) en varones; las cifras menores [178 a 351 pmol/L (3.0 a 5.9 mg/100 ml)] en mujeres son producto de los efectos uricosúricos de estrógenos. La concentración en orina normalmente es menor de 750 mg/24 h. La hiperuricemia [en particular concentraciones mayores de 535 pmol/L (9 mg/100 ml)] tiene relación con una mayor incidencia de gota y nefrolitiasis, aunque no muestra una correlación precisa con la intensidad de la enfermedad. La concentración de ácido úrico (y el peligro de gota) puede aumentar por errores innatos del metabolismo (síndrome de Lesch-Nyhan), cuadros patológicos (insuficiencia renal, enfermedades mieloproliferativas o psoriasis) o drogas-fármacos (alcohol, citotóxicos o tiazídicos). Casi todos los gotosos en algún momento de su enfermedad presentarán hiperuricemia, pero incluso 40% de individuos durante un ataque agudo de dicho trastorno mostrarán concentración normal de ácido úrico en suero. La cuantificación seriada en suero puede ser útil para evaluar la respuesta a los hipouricemiantes o los quimioterápicos.

Las pruebas serológicas de factor reumatoide, anticuerpos contra péptido citrulinado cíclico (*cyclic citrullinated peptide*, CCP), anticuerpos antinucleares (ANA), concentración de complemento, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) o anti-Lyme y la concentración de antiestreptolisina O (ASO) únicamente se realizan cuando existen datos clínicos que sugieren un diagnóstico pertinente, puesto que tienen un valor predictivo muy reducido cuando se utilizan con fines de detección, en especial cuando la probabilidad antes del estudio es baja. Si bien entre 4 y 5% de la población sana tendrá resultados positivos en las pruebas de factor reumatoide y ANA, sólo 1% y <0.4% de la población pa-

decerán artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado (SLE), respectivamente. La IgM de factor reumatoide (autoanticuerpos contra la porción Fe de la IgG) se observa en 80% de los pacientes con artritis reumatoide y en concentración reducida también en los pacientes con infecciones crónicas (*tuberculosis*, *lepra*); otras enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjogren) y enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas o renales. Si se piensa en artritis reumatoide (RA), los anticuerpos contra CCP tienen una sensibilidad similar a la del factor reumatoide, pero son más específicos. En la RA, la detección de los anticuerpos contra CCP y del factor reumatoide pudiera conllevar un mayor peligro de que exista poliartritis erosiva más grave. En casi todos los individuos con SLE se identifican anticuerpos antinucleares (ANA) y también pueden detectarse en sujetos con otras enfermedades autoinmunitarias (polimiositis, esclerodermia, síndrome antifosfolípidos); lupus farmacoinducido (consecuencia del consumo de hidralazina, procainamida, quinidina, tetraciclínas o inhibidores del factor de necrosis tumoral); hepatopatías o nefropatías crónicas y senectud. El ANA aparece en 5% de los adultos, e incluso en 14% de los ancianos o en sujetos con enfermedades crónicas.

La detección de dicho anticuerpo es muy sensible pero poco específica para la detección de lupus, porque la sola enfermedad ocasionará menos de 5% de todos los resultados positivos. La interpretación de una prueba positiva de ANA pudiera depender de la magnitud del título y de las características observadas en la microscopía de inmunofluorescencia (cuadro 325-4). Las imágenes difusas y "moteadas" son menos específicas, en tanto que la imagen periférica o de "aureola" (vinculada con autoanticuerpos contra DNA nativo de doble cordón) es muy específica y sugerente de lupus. Las imágenes centroméricas se identifican en individuos con esclerodermia limitada (síndrome CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia [*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia*]) o esclerosis primaria de vías biliares y las imágenes nucleolares se observan en individuos con esclerosis sistémica difusa o miositis inflamatoria.

La aspiración y el análisis de líquido sinovial siempre están indicados en la monoartritis aguda o si se sospecha una artropatía infecciosa o inducida por cristales. Las características de dicho líquido permitirán diferenciar entre cuadros no inflamatorios e inflamatorios, por el análisis de su aspecto, viscosidad y número de células. No se recomiendan las pruebas para medir glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica, ácido láctico o los autoanticuerpos en el líquido sinovial ya que no tienen utilidad diagnóstica. El líquido sinovial normal es claro, de color pajizo pálido y viscoso, fundamentalmente por los altos valores de hialuronato. El líquido sinovial no inflamatorio es claro, viscoso y de color ámbar, con recuento leucocítico <2 000/pl en el que predominan células mononucleares. La viscosidad del líquido sinovial se valora haciendo que drene de la jeringa gota a gota; normalmente se observa un efecto de filancia, ya que la gota deja una larga cola tras de sí. Los derrames debidos a artrosis o a traumatismos suelen tener esta viscosidad típica. Por el contrario, el líquido inflamatorio es turbio y amarillento, con aumento del número de leucocitos (2 000 a 50 000 células/pl) y predominio de polimorfonucleares; su viscosidad es menor, su concentración de hialuronato es baja y no forma cola o ésta es muy pequeña cuando se deja caer una gota. Los derrames de ese tipo se observan en la artritis reumatoide, la gota y otras artritis inflamatorias. El líquido séptico es opaco y purulento y el número de leucocitos por lo común es mayor de 50 000 células/pl con predominio de polimorfonucleares (>75%) y poca viscosidad. El derrame de ese tipo es característico de la artritis séptica, pero también puede ocurrir en la RA o la gota. El líquido sinovial hemorrágico puede surgir en traumatismos, hemartrosis o artritis neuropática. En la figura 325-6 se incluye un algoritmo para la aspiración y el análisis del líquido sinovial. Es importante el análisis inmediato de tal material, para detectar su aspecto, viscosidad y número de células. Los cristales de urato monosódico (propios de la gota) se identifican por microscopio polarizado, son largos, aciformes, con birrefringencia negativa y por lo común intracelulares. En la condrocalcinosis y la seudogota los cristales de pirofosfato calcico dihidratado por lo común son cortos, romboidales y con birrefringencia positiva. Siempre que se sospeche una infección deberán hacerse una tinción de Gram y un cultivo del líquido sinovial. Si la sospecha es de artritis gonocócica, lo indicado es sembrar inmediatamente el líquido en un medio de cultivo adecuado. En el líquido de las monoartritis crónicas

**CUADRO 325-4** IMÁGENES DE ANTICUERPOS ANTNUCLEARES (ANA) Y CORRESPONDENCIA CLÍNICA

Imagen de ANA	Antígeno identificado	Correlación clínica
Difusa	Desoxirribonucleoproteínas	Inespecífica
Periférica (aureola)	Histonas ds-DNA	Lupus farmacoinducido, lupus y 50% de los casos de lupus eritematoso generalizado (específico)
Moteada	U1-RNP Sm Ro (SS-A)	>90% de MCTD 30% de SLE (específico) 60% de casos de síndrome de Sjögren; SCLE, lupus neonatal y lupus con negatividad de ANA
	La (SS-B)	50% de síndrome de Sjögren y 15% de lupus
	Scl-70 PM-1 Jo-1	40% de esclerodermia difusa Polimiositis (PM) y dermatomiositis PM con/neumonitis y artritis
Nucleolar	Polimerasa I de RNA, otros	40% de PSS
Centrómera	Cinetocoro	75% de CREST (esclerodermia limitada)

**Nota:** SLE, lupus eritematoso generalizado; MCTD, enfermedad mixta de tejido conjuntivo (*mixed connective tissue disease*); SCLE, lupus eritematoso cutáneo subagudo (*subacute cutaneous lupus erythematosus*); PSS, esclerosis sistémica progresiva (*progressive systemic sclerosis*); CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica; esclerodactilia y telangiectasia.

deben hacerse cultivos para *M. tuberculosis* y hongos. Por último, hay que señalar que a veces una misma articulación puede sufrir a la vez una artritis inducida por cristales e infecciosa.

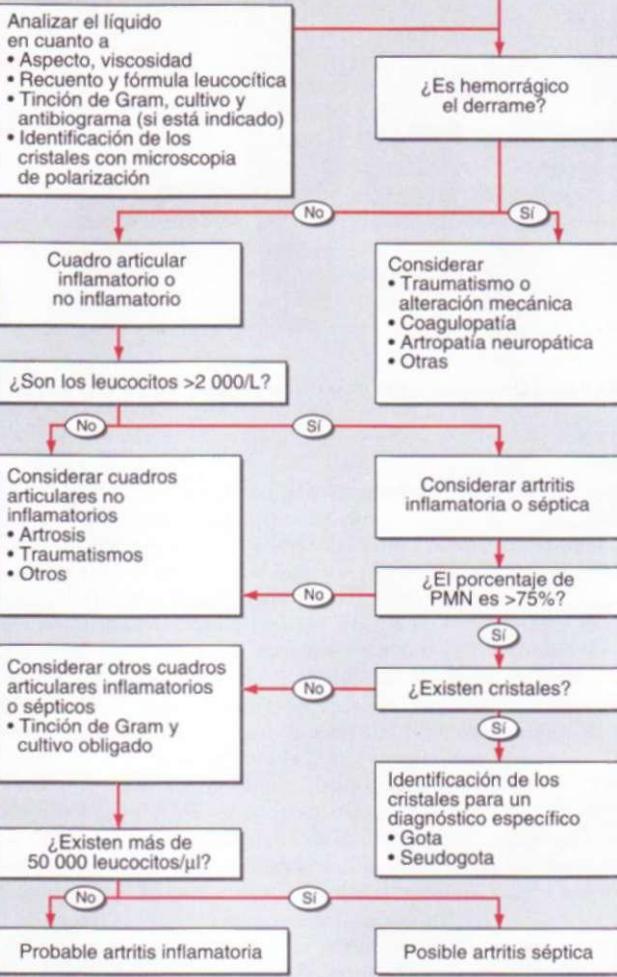
### DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

Las radiografías simples son una herramienta valiosa para el diagnóstico y la estadificación de los trastornos articulares. Cuando existen antecedentes de traumatismos, sospecha de infección crónica, incapacidad progresiva o afección monoarticular, si se considera la posibilidad de alteraciones terapéuticas o cuando se desea una valoración inicial de lo que parece un proceso crónico, las radiografías simples son de gran utilidad. Sin embargo, en la mayor parte de las enfermedades inflamatorias, las radiografías iniciales rara vez ayudan a establecer el diagnóstico y pueden mostrar únicamente tumefacción de las partes blandas o desmineralización yuxtaarticular. A medida que la enfermedad avanza pueden desarrollarse calcificaciones (de tejidos blandos, cartílago o hueso), reducción del espacio articular, erosiones, anquilosis ósea, neoforación ósea (esclerosis, formación de osteofitos o periostitis) o quistes subcondrales, que pueden sugerir entidades específicas. La consulta al radiólogo ayudará a determinar la técnica y posición adecuadas y evitirá la necesidad de estudios ulteriores.

Las nuevas técnicas de imagen mejoran la sensibilidad diagnóstica y facilitan el diagnóstico precoz en un número limitado de trastornos articulares, por lo que están indicadas en circunstancias concretas en que las radiografías ordinarias no resultan suficientes o no tienen valor diagnóstico (cuadro 325-5). La ecografía es útil para detectar alteraciones de los tejidos blandos que no pueden apreciarse bien en la exploración clínica. Aunque la ecografía es económica y fácil de realizar, sólo es el método de elección en un número limitado de situaciones. La aplicación fundamental de la ecografía es en el diagnóstico de los quistes sinoviales (de Baker), aunque también los desgarros del manguito de los rotadores y diversas lesiones tendinosas pueden estudiarse con ella, siempre que sea realizada por una persona con experiencia. La gammagrafía con radioisótopos proporciona información útil relativa al estado metabólico del hueso y, junto con la radiografía, resulta adecuada para la valoración corporal total de la amplitud y distribución de las alteraciones musculoesqueléticas; es muy sensible, aunque poco específica, en el diagnóstico de las alteraciones inflamatorias y metabólicas del hueso y de las estructuras perarticulares formadas por tejidos blandos. La limitada resolución histológica de la gammagrafía puede dificultar la distinción entre los procesos óseos y perarticulares, lo que obliga a recurrir a MRI adicional. La gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ , o leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$  se ha utilizado para estudiar diversos procesos articulares, con resultados variables (cuadro 325-5). La gammagrafía con perteconetato o difosfato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (fig. 325-7) puede ser útil para identificar infecciones, neoplasias, inflamaciones o incrementos de la vascularidad en huesos, remodelación o formación de hueso ectópico o necrosis vascular, pero en muchos casos se prefiere la resonancia magnética (MRI). La poca es-

pecificidad del gammagrama con  $^{99m}\text{Tc}$  ha frenado en gran medida su empleo y lo ha limitado a rastreos en busca de metástasis y enfermedad de Paget, en huesos. El método con galio utiliza  $^{67}\text{Ga}$ , que se liga a la transferrina y la lactotransferrina de suero y células, y es captada preferentemente por neutrófilos, macrófagos, bacterias y células tumorales (como el linfoma). Este método se utiliza en especial en la identificación de una infección o un cáncer oculto. Se ha utilizado el "rastreo" con leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$  para detectar poliomielitis y artritis infecciosas inflamatorias. A pesar de ello, el empleo de cualquiera de los dos métodos comentados (Indio o Galio) ha sido sustituido en gran medida por MRI, excepto si se sospecha que hay una infección en las prótesis articulares.

- Monoartritis (aguda o crónica)
- Traumatismo con derrame articular
- Monoartritis en un paciente con poliartritis crónica
- Sospecha de infección articular, artritis provocada por cristales o hemartrosis



**FIGURA 325-6. Algoritmo para el uso y la interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial. [PMN, leucocitos polymorfonucleares.]**

pecificidad del gammagrama con  $^{99m}\text{Tc}$  ha frenado en gran medida su empleo y lo ha limitado a rastreos en busca de metástasis y enfermedad de Paget, en huesos. El método con galio utiliza  $^{67}\text{Ga}$ , que se liga a la transferrina y la lactotransferrina de suero y células, y es captada preferentemente por neutrófilos, macrófagos, bacterias y células tumorales (como el linfoma). Este método se utiliza en especial en la identificación de una infección o un cáncer oculto. Se ha utilizado el "rastreo" con leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$  para detectar poliomielitis y artritis infecciosas inflamatorias. A pesar de ello, el empleo de cualquiera de los dos métodos comentados (Indio o Galio) ha sido sustituido en gran medida por MRI, excepto si se sospecha que hay una infección en las prótesis articulares.

Por medio de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se logra una visualización detallada del esqueleto axial. Con ella es posible evaluar de modo eficaz articulaciones que eran difíciles de visualizar por radiografía (como la cigoapofisaria, las sacroiliacas, esternoclaviculares y de la cadera). La CT ha sido útil en el diagnóstico de síndromes de lumbalgia (p. ej., para diferenciar entre estenosis raquídea y la hernia de disco), sacroilitis, osteoma osteoide y fracturas por fatiga. Una nueva técnica que es rápida, con eficacia proporcional a su costo y sensible para el diagnóstico de embolia pulmonar o fracturas poco manifiestas, a menudo dentro del marco de signos inicialmente equívocos, es la CT helicoidal o espiral (con angiografía de contraste o sin ella). Es posible recomendar la CT de alta resolución para evaluar alguna neumopatía infiltrante sospechada o confirmada (como esclerodermia o pulmón reumatoide). El empleo reciente de técnicas combinadas [tomo-

## CUADRO 325-5 TÉCNICAS IMAGENOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS MUSCULOSQUELÉTICOS

Método	Tiempo de realización en horas	Costo <sup>a</sup>	Indicaciones actuales
Ecografía <sup>b</sup>	<1		Quistes sinoviales Desgarros en el manguito de rotadores Lesión tendinosa
Gammagrama con radionúclidos <sup>99m</sup> Tc	!-4		Rastreo en busca de metástasis en huesos Evaluación de enfermedad de Paget Osteomielitis aguda y crónica Infección aguda Infección de prótesis Osteomielitis aguda Infecciones agudas y crónicas Osteomielitis aguda Hernia de disco intervertebral Sacroileitis Estenosis raquídea Traumatismo espinal Osteoma osteoide Fractura por fatiga Necrosis avascular Osteomielitis Perturbaciones intraarticulares y lesión de partes blandas Perturbaciones del esqueleto axial y la médula espinal Hernia de disco intervertebral Sinovitis villonodular pigmentada Alteraciones inflamatorias y metabólicas del músculo
1 fin-leucocitos	24		
<sup>99m</sup> Ga	24-48	++++	
Tomografía computadorizada	<1	+++	
Imágenes por resonancia magnética	1/2-2	+++++	

<sup>a</sup>Costo relativo para el estudio imagenológico.<sup>b</sup>Los resultados dependen del operador.

grafía con emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET)/CT o CT de emisión monofotónica [*single photon emission computed tomography*, SPECT]/CT] en la evaluación en busca de metástasis ha incorporado a la tomografía computadorizada para obtener una mejor localización anatómica de las anomalías detectadas por gammagrafía.

La *resonancia magnética* (MRI) ha ampliado notablemente la capacidad de visualizar estructuras musculoesqueléticas. Tiene la ventaja de generar imágenes en múltiples planos con detalle anatómico fino y resolución por contraste (fig. 325-8), que mejora sensiblemente la posibilidad de visualizar la médula ósea y estructuras periarticulares blandas. A pesar de que es más cara y tiene un tiempo de realización más largo que la CT, la resonancia se ha vuelto la técnica preferida en evaluación de trastornos musculoesqueléticos complejos.

Por medio de la resonancia magnética se pueden obtener imágenes de aponeurosis, vasos, nervios, músculos, cartílagos, ligamentos, tendones, pannus,

derrames sinoviales y médula ósea. La visualización de estructuras particulares se puede mejorar si se altera la secuencia de pulsos para generar un espín-eco con predominio de TI o T2, un eco de gradiente o recuperación de la inversión [incluida la recuperación de la inversión Tau breve (*short tau inversion recovery*, STIR)]. La MRJ, por su sensibilidad para identificar cambios de la grasa medular, es una técnica sensible pero inespecífica para la detección de osteonecrosis, osteomielitis e inflamación de médula que denote sinovitis u osteítis suprayacentes (fig. 325-8). Esta técnica, al mejorar la resolución de partes blandas, es más sensible que la artrografía o la CT en el diagnóstico de lesiones de tales estructuras (desgarros de meniscos y del manguito de rotadores); perturbaciones intraarticulares; anomalidades de médula ósea (osteonecrosis, mieloma) y daño de médula espinal o raíces nerviosas, o sinovitis.

## LECTURAS ADICIONALES

AVOUAC J et al: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 65(7):845, 2006

CUSH JJ et al: Evaluation of musculoskeletal complaints, in *Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics*, 2d ed, JJ Cush, A Kavanaugh, CM Stein (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20

HOOTMAN JM, HELMICK CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum* 54(1):226, 2006

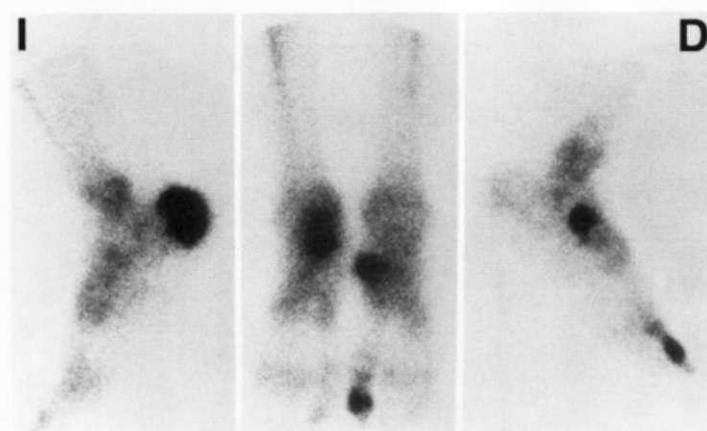
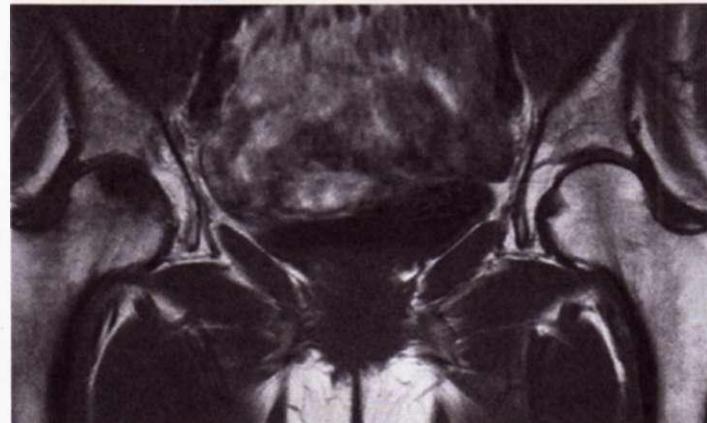


FIGURA 325-7. Gammagrafía con difosfonato marcado con  $[^{99m}\text{Tc}]$  de los pies de un varón de raza negra de 33 años con artritis reactiva, caracterizada por sacroileitis, uretritis, uveitis, oligoartritis asimétrica y entesitis. Esta gammagrafía ósea demuestra un aumento de captación indicativo de entesitis de las inserciones del tendón de Aquiles izquierdo, la aponeurosis plantar y el tendón del tibial posterior derecho, así como artritis de la primera articulación interfalángica derecha.

FIGURA 325-8. Sensibilidad superior de la resonancia magnética en el diagnóstico de osteoporosis de la cabeza femoral. Una mujer de 45 años tratada con glucocorticoides en dosis altas experimentó dolor en la cadera derecha. Las radiografías ordinarias (arriba) mostraron sólo una esclerosis leve de la cadera femoral derecha. La MRI ponderada en TI (abajo) reveló una señal de baja densidad en la cadera femoral derecha, diagnóstica de osteonecrosis.

- KAVANAUGH A: The utility of immunologic laboratory tests in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 44:2221, 2001
- ORY PA: Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(3):495, 2003
- RUOWALEIT M et al: How to diagnose axial spondylarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63(5):535, 2004

- SHMERLING RH et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? *JAMA* 264:1009, 1990
- SIVA C et al: Diagnosing acute monoarthritis in adults: A practical approach for the family physician. *Am Fam Physician* 68(1):83, 2003

## 326 Osteoartrosis

David T. Felson

La osteoartrosis (OA) es el tipo más frecuente de artritis. Su elevada prevalencia, en particular en los ancianos, y el alto índice de discapacidad que origina, han hecho que ocupe el primer lugar como trastorno invalidante en ese segmento de la población. Ante el envejecimiento de las poblaciones de países industrializados y la obesidad, que constituye un importante factor de riesgo, se han detectado aumentos de su prevalencia y por ello tal tendencia persistirá en forma cada vez más grande. En Estados Unidos, la prevalencia de osteoartrosis aumentará de 66 a 100% para 2020.

La osteoartrosis afecta algunas articulaciones, pero no todas (fig. 326-1); entre las más afectadas están la columna cervical y la lumbosacra, las caderas, las rodillas y la primera articulación metatarsofálgica (*metatarsal phalangeal, MTP*). En las manos el ataque predomina en las articulaciones interfalángicas distales y proximales y la base del pulgar. El trastorno por lo común no afecta la muñeca, el codo y el tobillo. Las articulaciones surgieron con una finalidad evolutiva y funcional, en una etapa en que los humanos aún utilizaban los brazos con fines utilitarios. Por tal razón, surge OA en articulaciones cuyo diseño no ha sido totalmente adecuado para tales funciones, es decir, las que intervienen en las maniobras de pinzamiento de los dedos y las articulaciones de extremidades pélvicas, que participan en la bipedestación. Algunas articulaciones, como los tobillos (tarso) no sufren el ataque porque su cartílago articular tiene extraordinaria resistencia a las cargas considerables.

La osteoartrosis se diagnostica con base en anormalidades estructurales, o por los síntomas que ellas desencadenan. Con base en estudios hechos en cadáveres, en los ancianos surgen de manera casi indefectible los cambios estructurales de OA; comprenden pérdida del cartílago (como se advierte por el angostamiento del espacio interarticular en las radiografías), y la aparición de osteofitos. Muchos sujetos con signos radiográficos de la enfermedad no tienen síntomas articulares, y si bien la prevalencia de anomalidades estructurales es útil para conocer la patogenia del problema, el aspecto que más importa desde la perspectiva clínica y sanitaria es la prevalencia de OA sintomática. Las manifestaciones, que suelen incluir dolor articular, son las que rigen la magnitud de la discapacidad, las visitas a los clínicos y los costos de la enfermedad.

En 12%, aproximadamente, de personas de 60 años y mayores en Estados Unidos y en 6% de todos los adultos de 30 años y mayores surge osteoartrosis sintomática de la rodilla (dolor en forma casi diaria en los últimos 30 días en la articulación además de signos radiográficos de osteoartrosis en ella). En promedio la osteoartrosis sintomática de la cadera (articulación coxofemoral) muestra una frecuencia de 33%, en comparación con la observada en la rodilla. La osteoartrosis radiográficamente manifiesta en las manos y el aspecto de engrosamiento óseo (hipertrofia) de las articulaciones afectadas en ellas (fig. 326-2) son signos muy frecuentes en ancianos, pero muchos casos a menudo son asintomáticos. Incluso en tal situación, estudios recientes sugieren que la osteoartrosis sintomática de las manos afecta a 10%, en promedio, de ancianos, y suele originar limitación funcional y física mensurable.

La prevalencia de la osteoartrosis guarda una relación neta con el envejecimiento. Sea cual sea la forma en que se la define, la enfermedad es poco común en adultos menores de 40 años y su prevalencia es grande en quienes tienen más de 60 años. También es una enfermedad que, cuando menos en personas en etapa media de la vida y en ancianos, afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones, y hay diferencias entre un sexo y otro en el incremento de la prevalencia con el envejecimiento.

Los signos radiográficos de la osteoartrosis son frecuentes en la zona lumbar y en el cuello, pero la lumbalgia y la cervicalgia no guardan relación indefectible con los signos mencionados. Por tal razón ambas formas de dolor son tratadas de manera separada (cap. 16).



FIGURA 326-1. Articulaciones más afectadas por la osteoartrosis.

### DEFINICIÓN

La osteoartrosis es un cuadro de deficiencia y deterioro articular, trastorno en el cual todas las estructuras de la articulación muestran cambios patológicos a menudo simultáneamente. El signo patológico del trastorno es la pérdida del cartílago hialino de la articulación, que en el comienzo surge en zonas focales y de modo desordenado; ello se acompaña de engrosamiento y esclerosis de la lámina subcondral, con aparición de osteofitos en el borde articular, distensión de la capsular articular, sinovitis leve en muchas articulaciones afectadas y debilidad de músculos periartriculares. En las rodillas, la degeneración de los



FIGURA 326-2. Osteoartrosis intensa de las manos que ataca las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y las proximales (nódulos de Bouchard); no se advierte hipertrofia neta de otro sitio frecuente en las manos, que es la base del pulgar.

meniscos es parte del trastorno. Se conocen innumerables factores que culminan en la deficiencia articular, pero la primera fase suele ser el daño articular, al ser ineficaces los mecanismos protectores.

#### MECANISMOS DE PROTECCIÓN DE LA ARTICULACIÓN Y SU INEFICACIA

Los elementos protectores de la articulación incluyen: su cápsula y ligamentos, músculos, fibras aferentes sensitivas y huesos subyacentes. La cápsula y los ligamentos actúan como protectores al fijar límites a movimientos (excusión) y de este modo fijar el arco cinético de la articulación.

El líquido sinovial aminorá la fricción entre las superficies del cartílago de la articulación y se constituye en un elemento de protección mayor contra el desgaste del cartílago inducido por la fricción; dicha función de lubricación depende de la molécula *lubricina*, glucoproteína mucinosa secretada por los fibroblastos sinoviales cuya concentración disminuye después del daño articular, y también en casos de inflamación sinovial.

Los ligamentos, junto con la piel suprayacente y los tendones, contienen fibras aferentes sensitivas con mecanorreceptores y estos últimos son activados con frecuencias diferentes en todo el arco de movimiento de la articulación y así envían señales de retroalimentación a la médula espinal, a músculos y tendones. Como consecuencia, estas últimas estructuras deben asumir la tensión justa en las articulaciones adecuadas en el movimiento de la estructura, para actuar como elementos óptimos de protección, y anticipar la carga que soportará.

Los músculos y los tendones que constituyen los elementos expuestos alrededor de la articulación son los que fundamentalmente la protegen. Las contracciones concertadas en el momento exacto del movimiento permiten contar con la fuerza y la aceleración apropiadas para que la extremidad realice sus funciones. El estrés focal por la articulación es llevado al mínimo por contracción de músculos, que desaceleran la articulación antes del impacto y aseguran que una vez que se produce este último, se distribuye en forma amplia en toda la superficie articular.

El hueso que está debajo del cartílago también tiene una función de absorción de choque, porque puede distenderse sutilmente ante la carga del impulso que le llega.

La ineficacia de los elementos de protección agrava el peligro de lesión articular y con ello de aparición de osteoartrosis. Por ejemplo, en los animales surge a muy breve plazo el trastorno cuando se secciona un nervio sensitivo que va a la articulación y se induce daño en ella. En forma semejante, la artropatía de Charcot que es OA grave y de evolución rápida, aparece cuando se produce una lesión pequeña en la articulación en presencia de neuropatía periférica de la columna posterior de la médula. Otro ejemplo de la ineficacia del elemento protector es la rotura de los ligamentos, causa perfectamente identificada de la osteoartrosis de aparición temprana.

**Cartílago y su participación en la ineficacia articular.** Además de que el cartílago constituye un tejido que fácilmente puede lesionarse, también actúa como protector de la articulación. Es una estructura en forma de borde fino hístico en los extremos de dos huesos en puntos opuestos y es lubricada por líquido sinovial, con lo cual se tiene la superficie prácticamente con deslizamiento total, por ella se mueven los dos huesos. La compresibilidad coriácea del cartílago en comparación con la del hueso, hace que la articulación tenga capacidad de absorber impacto. La superficie uniforme y deslizante y la compresividad recién mencionada del cartílago son mecanismos de protección que impiden la lesión articular.

Los cambios incipientes de la osteoartrosis pueden surgir en el cartílago, y las anormalidades en ese sitio aceleran la aparición de la enfermedad; por tales razones, el conocimiento de la estructura y las funciones del cartílago es de importancia decisiva para entender la patogenia de la enfermedad. Los dos grandes macromoléculas en el cartílago son el colágeno de tipo 2 que confiere a tal tejido su potencia tensil, y el agrecano, una macromolécula de proteoglucano emparentada con el ácido hialurónico, que está compuesta de glucosaminoglucanos con fuerte carga negativa. En el cartílago normal, el entramado del colágeno tipo 2 es muy cerrado y atrapa las moléculas de agrecano entre los intersticios que están entre los cordones de colágeno, de tal forma que obligan a estas moléculas con fuerte carga negativa a estar en muy íntima cercanía. La molécula de agrecano, por repulsión electrostática de sus cargas negativas, confiere al cartílago su compresividad coriácea (rigidez compresiva). Los condrocitos, células dentro del tejido avascular, sintetizan todos los elementos de la matriz. Además, producen enzimas que degradan la matriz, y citocinas y factores de crecimiento que a su vez se encargan de la retroalimentación autocrina/paracrína que modula la síntesis de moléculas de la matriz (fig. 326-3). La síntesis de matriz del cartílago y su catabolia están en equilibrio dinámico, influído por el entorno de citocinas y factor de crecimiento y por las cargas mecánicas. Los condrocitos sintetizan innumerables enzimas, en particular

las metaloproteinasas de matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP), pero sólo unas cuantas tienen importancia decisiva para regular la degradación del cartílago. El cartílago de tipo 2 es degradado predominantemente por MMP-13 (colagenasa 3), en tanto que otras enzimas de ese tipo desempeñan una función menor. La degradación de agrecano es compleja, pero al parecer en parte es consecuencia de la activación de la agrecanasa 1 (ADAMTS-4) y tal vez de MMP. La collagenasa y la agrecanasa actúan fundamentalmente en la matriz territorial que rodea los condrocitos; sin embargo, conforme aparece y evoluciona el proceso osteoartrósico, sus actividades y efectos se propagan a toda la matriz, en particular en las capas superficiales del cartílago.

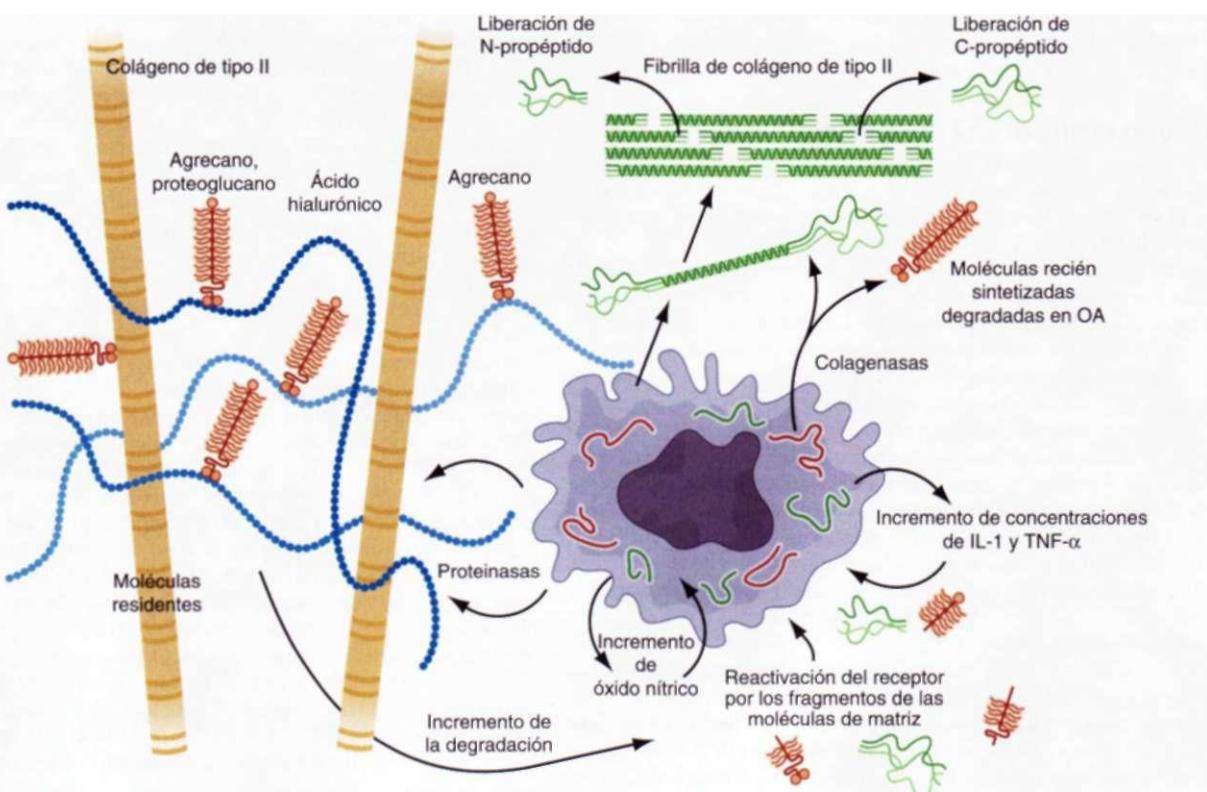
La membrana sinovial y los condrocitos sintetizan innumerables factores de crecimiento y citocinas; entre ellos destacan la interleucina (IL) 1, que tiene efectos transcriptivos en los condrocitos, estimula la producción de proteinasas y suprime la síntesis de matriz del cartílago. En modelos animales de osteoartrosis el bloqueo de IL-1 impide la pérdida del cartílago. El factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa tiene una función similar a la de IL-1. Tales citocinas inducen a los condrocitos a sintetizar prostaglandina E<sub>2</sub>, óxido nítrico y la proteína morfógena del hueso 2 (*bone morphogenic protein* 2, BMP-2), que concertadamente ejercen efectos complejos en la síntesis y la degradación de la matriz. El óxido nítrico inhibe la síntesis de agrecano e intensifica la actividad de proteinasa, en tanto que la BMP-2 es un potente estimulante de la actividad anabólica. En las fases iniciales de la respuesta de la matriz a la lesión y en la reacción sana a las cargas, el efecto neto de la estimulación de citocina pudiera ser la renovación de la matriz, pero, en definitiva, el exceso de interleucina 1 desencadena un proceso de degradación de dichas sustancias. Los inhibidores de la activación son los que frenan la acción de las enzimas en la matriz e incluyen el inhibidor hístico de la metaloproteína (*tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP). Los factores de crecimiento también son parte de esta red compleja, y entre ellos destacan, para estimular la anabolía por parte de condrocitos, el factor de crecimiento tipo insulina 1 y el factor transformador del crecimiento beta.

En tanto el metabolismo del cartílago sano es perezoso, la renovación de la matriz es lenta y también hay un equilibrio neto entre la síntesis y la degradación, el cartílago en la fase inicial de la osteoartrosis o después de una lesión muestra enorme actividad metabólica. En esta última situación, los condrocitos estimulados sintetizan enzimas y moléculas de nueva matriz, y las enzimas mencionadas son activadas en el tejido matricial, de modo que el agrecano y el colágeno de tipo 2 degradados pasan al cartílago y de ahí al líquido sinovial. El cartílago en la osteoartrosis se caracteriza por el agotamiento gradual de agrecano, un desenrollamiento de la matriz de colágeno entrelazada íntimamente, y la pérdida del colágeno de tipo 2. Con los cambios anteriores el cartílago muestra vulnerabilidad cada vez mayor, pues ha perdido sus propiedades compresivas (coriáceas).

#### FACTORES DE RIESGO

La vulnerabilidad y las cargas que soporta el cartílago constituyen los dos factores principales que contribuyen a la génesis de OA. Por una parte, la articulación vulnerable cuyos elementos de protección son disfuncionales puede presentar OA con mínimos niveles de carga, quizás incluso con los que surgen durante las actividades diarias. Por otra parte, en la articulación de un joven con elementos de protección competentes, se necesita una grave lesión aguda o una sobrecarga por largo tiempo para desencadenar la enfermedad. Es posible conocer mejor los factores de riesgo de que surja OA, por medio de su efecto en la vulnerabilidad o en las cargas que soporta la articulación (fig. 326-4).

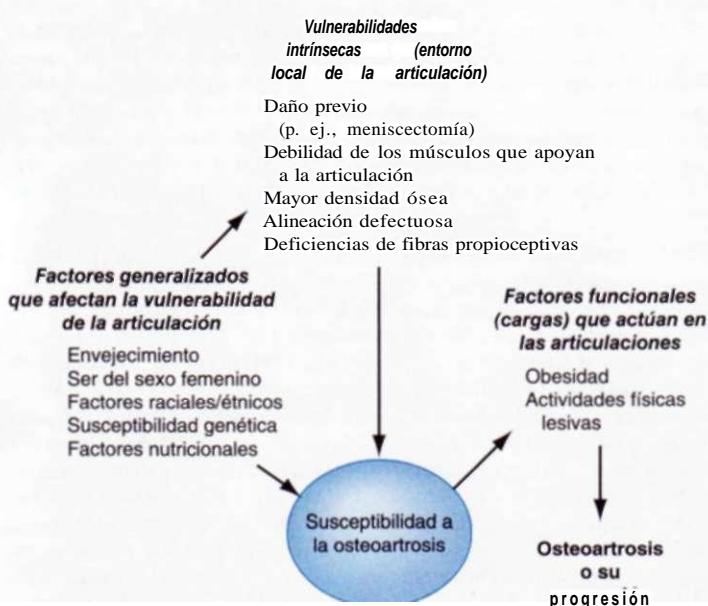
**Factores generalizados de riesgo.** El envejecimiento constituye el factor de riesgo más potente de que surja OA y conforme la persona envejece aumentan impresionantemente la prevalencia y la incidencia de la enfermedad. Los signos radiográficos de OA son raros en personas menores de 40 años; sin embargo, en algunas articulaciones como las de las manos se advierte osteoartrosis en más de la mitad de individuos que tienen más de 70 años. El envejecimiento intensifica la vulnerabilidad de la articulación, por varios mecanismos. La carga dinámica de las articulaciones estimula la síntesis de matriz de cartílago por los condrocitos en los tejidos del joven, pero el cartílago del anciano reacciona menos a tales estímulos. En consecuencia, ante la poca capacidad de respuesta a dichos estímulos por parte del cartílago envejecido, son menos útiles y más difíciles las operaciones de trasplante de cartílago en los ancianos, que en sujetos jóvenes. La situación anterior en parte se debe a que el cartílago ya no sintetiza matriz por el estímulo de las cargas, se adelgaza con la edad y el cartílago más delgado soporta mayores cargas de cizallamiento en sus capas báslas y está expuesto a un mayor peligro de sufrir lesión. El envejecimiento también agrava la posibilidad de que sean deficientes los principales elementos protectores de la articulación. Los músculos que rodean y apoyan la articulación se debilitan con la edad y también reaccionan con mayor lentitud a los impulsos



**FIGURA 326-3. Condrocitos y sus productos**, colágeno de tipo II, aggrecano y enzimas que degradan tales estructuras, junto con moléculas que estimulan a dichas

que les llegan. Los impulsos sensitivos se lentifican con el envejecimiento y retardan la acción del bucle de retroalimentación de los mecanorreceptores a músculos y tendones, que dependen de su tensión y posición. Los ligamentos se distienden con la edad y con ello son menos capaces de absorber impulsos. La combinación de todos los factores mencionados actúa concertadamente para incrementar la vulnerabilidad de articulaciones de personas más viejas, a la osteoartrosis.

Las ancianas están expuestas a un elevado riesgo de presentar enfermedad de todas las articulaciones, que se manifiesta después de los 60 años de vida. Las deficiencias hormonales que acompañan a la menopausia pueden contribuir a dicho riesgo, pero son escasos los conocimientos sobre la vulnerabilidad de las articulaciones de las ancianas a la osteoartrosis.



**FIGURA 326-4. Los factores de peligro de que surja osteoartrosis** contribuyen a la susceptibilidad de la articulación (factores generalizados o aquellos en el entorno local de la articulación) o que incrementan el riesgo por el gran peso que imponen a las articulaciones. En combinación, los factores ponderales y los de susceptibilidad deben combinarse para originar la enfermedad o su progresión.

células. [Con autorización de AR Poole et al: Ann Rheum Dis 61:78, 2002.]

**Aspectos hereditarios y genéticos.** La osteoartrosis es una enfermedad fácilmente heredable, pero tal posibilidad varía con cada articulación. La mitad de la frecuencia del ataque de manos y cadera en la población comunitaria podría atribuirse a mecanismos hereditarios, es decir, la enfermedad también afecta a otros miembros de la familia. Sin embargo, la fracción del ataque de rodillas, de origen hereditario, en el mejor de los casos es de 30%, y algunos estudios sugieren que no existe el factor hereditario absolutamente. Muchos sujetos tienen la enfermedad en múltiples articulaciones, pero este fenotipo de "osteoartrosis generalizada" rara vez se hereda y muy a menudo es más bien consecuencia del envejecimiento.

Datos que han surgido recientemente sugieren que las personas con mutaciones genéticas en proteínas que regulan la transcripción de las grandes moléculas de cartílago están expuestas a un elevado riesgo de presentar OA. Un gen que al parecer interviene en dichas situaciones *FRZB*, y su mutación impone a las mujeres un mayor peligro de la enfermedad en la cadera. *FRZB* es un gen que codifica la proteína Frizzle que antagoniza un ligando Wnt extracelular, y la vía de señales de Wnt interviene decisivamente en la síntesis de la matriz y el desarrollo de la articulación.

**Consideraciones globales.** La osteoartrosis coxofemoral es rara en China y en personas que migran de dicho país a Estados Unidos.

- Sin embargo, la enfermedad en las rodillas prácticamente tiene la misma frecuencia (y quizás sea mayor) en chinos que en los sujetos blancos estadounidenses y el ataque en dicha articulación constituye una causa importante de discapacidad en China. Las diferencias anatómicas entre las articulaciones coxofemorales de chinos y personas de raza blanca pudieran explicar gran parte de la divergencia en la prevalencia, y la articulación mencionada en sujetos blancos presentaría una frecuencia mayor de predisposiciones anatómicas a que surja osteoartrosis. Los individuos provenientes de África, pero no los afroestadounidenses, también pueden tener una frecuencia muy pequeña de OA coxofemoral.

**Factores de riesgo en el entorno articular.** Algunos factores de riesgo incrementan la vulnerabilidad de la articulación, por medio de los efectos locales en el entorno articular. Por ejemplo, el cambiar la anatomía de la articulación, las cargas que a ella se imponen no se distribuyen de modo uniforme en la superficie articular, sino que más bien aumentan las sobrecargas en puntos precisos (focales). En la articulación coxofemoral (cadera) aparecen desde la vida fetal o en la niñez tres anormalidades poco comunes del desarrollo que son la displasia congénita, la enfermedad de Legg-Perthes y la epifisiolistesis

capital femoral, y de este modo los niños muestran deformidades en la anatomía de la articulación mencionada que suelen culminar en osteoartrosis en etapas ulteriores de la vida. Las niñas son afectadas predominantemente por la displasia acetabular, una forma benigna de luxación congénita, en tanto que las demás anomalías afectan con mayor frecuencia a los niños. Con base en la gravedad de las anomalías anatómicas aparecerá osteoartrosis de la cadera en el comienzo de la vida adulta (anomalías graves) o en la etapa media de la vida adulta (anomalías leves).

Las lesiones graves de una articulación también pueden originar anomalías anatómicas que la vuelven susceptible de mostrar OA. Por ejemplo, la fractura por la superficie articular suele causar OA en articulaciones en donde normalmente no son afectadas por el trastorno, como el tarso y el carpo. La necrosis avascular puede ocasionar el colapso del hueso desvitalizado que está debajo de la superficie articular y así generar irregularidades anatómicas y más adelante osteoartrosis.

El desgarro de ligamentos que protegen las articulaciones como el ligamento cruzado anterior en la rodilla y el borde acetabular en la articulación coxofemoral, incrementa la susceptibilidad de dichas estructuras y suele culminar en osteoartrosis prematura. Los desgarros de meniscos pueden agravar el peligro de que surja la enfermedad, pero las meniscectomías que incluyen algunas selectivas, incrementan el peligro de trastornos ulteriores, quizás independientemente del desgarro que justificó la operación. Incluso lesiones que no causan el daño diagnosticado en la articulación pueden agravar el peligro de OA, tal vez porque oportunamente no se detectó la lesión estructural. Por ejemplo, en los sujetos del estudio Framingham, en varones con el antecedente de una lesión importante de la rodilla pero no operados, hubo un incremento 3.5 veces mayor del riesgo de que más adelante presentaran osteoartrosis en tal articulación.

Otro factor causal de la anomalía anatómica es la alineación defectuosa en la articulación (fig. 326-5); tal factor ha sido estudiado mejor en la rodilla que es el fulcro (punto de apoyo) del brazo de palanca más largo del cuerpo. Las rodillas en varo con osteoartrosis están expuestas a un riesgo altísimo de destrucción de cartílago en el compartimiento interno de tal articulación, en tanto que la alineación en valgo predispone a dicha pérdida rápida en el compartimiento externo. La alineación defectuosa origina dichos problemas al disminuir el área de contacto durante las cargas al incrementar las sobrecargas en zonas focales o cartílago, que pierden su continuidad. Hay datos de que la alineación defectuosa de la rodilla, además de originar destrucción del cartílago, daña el hueso subyacente y en él produce lesiones medulares que se identifican en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*).

Es probable que la debilidad de los músculos que refuerzan la articulación agrave el peligro de OA en ella, pero no hay pruebas definitivas en ese sentido.

Las personas con OA de la rodilla muestran disminución de la propriocepción en tal zona, lo cual puede predisponerlas a la evolución del padecimiento. No se conoce en detalle la participación del hueso como absorbente de los impactos y su carga, pero quienes tienen mayor densidad ósea están expuestos al riesgo alto de OA, lo cual sugiere que en la génesis de la enfermedad posiblemente intervenga la resistencia del hueso a los impactos durante el empleo de las articulaciones.

**Factores ponderales** • **OBESIDAD.** En la posición simple de bipedestación, la rodilla soporta tres a seis veces el peso corporal. Cualquier aumento ponderal puede multiplicarse por dicho factor para así conocer la fuerza excesiva que se impone en ella durante la marcha en individuos con sobrepeso. La obesidad es un factor perfectamente identificado y potente de riesgo para que surja OA de rodilla y, en menor grado, de la cadera. El exceso de peso an-

tecede a la aparición de la enfermedad y no es simplemente consecuencia de la inactividad de quienes tienen el padecimiento. El exceso ponderal es un factor más grave de riesgo de que la enfermedad ataque a mujeres, y no a varones, y en ellas la relación del peso con el riesgo de enfermedad es lineal, de tal modo que con cualquier incremento ponderal hay el aumento correspondiente en los riesgos. La pérdida ponderal en mujeres disminuye el peligro de que surja la enfermedad sintomática. Además de la obesidad como factor de riesgo de OA en articulaciones de las extremidades inferiores, los obesos también tienen síntomas más graves por su padecimiento.

El efecto de la obesidad en la génesis y la progresión de la enfermedad son mediados más bien por el incremento de la carga en las articulaciones que soportan peso (columna vertebral, caderas y extremidades pélvicas) en individuos con sobrepeso. Sin embargo, la relación pequeña de la obesidad con un mayor peligro de OA de manos sugiere que pudiera haber un factor metabólico generalizado, en la circulación de obesos, que también modifica el riesgo de padecer la enfermedad.

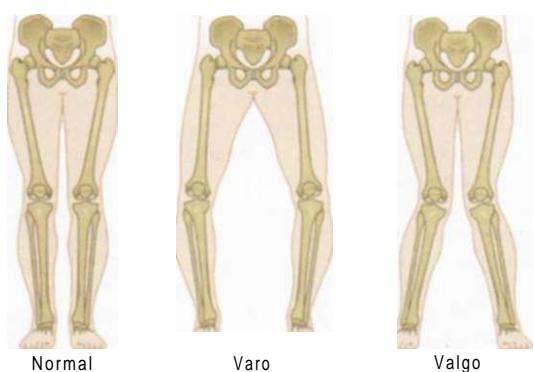
**EMPLEO REPETITIVO DE LA ARTICULACIÓN.** Se conocen dos categorías de empleo repetitivo de una articulación, que son la ocupacional y las actividades físicas por recreo. Los trabajadores que realizan tareas repetitivas como parte de sus ocupaciones durante muchos años están expuestos a un elevado peligro de mostrar OA en las articulaciones de uso repetido. Por ejemplo, los granjeros tienen el gran peligro de padecer OA de cadera; los mineros tienen frecuencias grandes de la enfermedad en rodillas y columna y los trabajadores de astilleros y muelles, tienen una mayor prevalencia del trastorno en rodillas y dedos de la mano que quienes laboran en oficinas. Incluso al operar la máquina de hilados, las mujeres que necesitan potencia para la prensión fina [que incrementa la carga por las articulaciones interfalangícas (*interphalangeal, IP*)] tienen una frecuencia mayor de OA en articulaciones IP distales (*distal interphalangeal, DIP*) que aquellas de la misma edad cuya ocupación les obliga a una prensión potente y repetida, movimiento que no impone cargas a las articulaciones DIP. Las personas cuya ocupación les obliga a la genuflexión regular o a alzar o transportar cargas importantes, tienen una frecuencia grande de OA de rodillas. Una de las causas por las que ellos pueden enfermarse es que durante largas jornadas laborales los músculos poco a poco se agotan y dejan de ser protectores eficaces de las articulaciones.

El ejercicio es el principal elemento para la terapia de la OA, pero algunos tipos de ellos, como cosa paradójica, pueden agravar el peligro del padecimiento. Los corredores aficionados no están expuestos a un mayor peligro de OA de rodillas, pero algunos estudios sugieren que sí muestran un riesgo ligeramente mayor de ataque en las caderas. Sin embargo, los individuos que han sufrido grandes lesiones de la rodilla están expuestos a un mayor peligro de OA progresiva de dicha articulación, como consecuencia de las carreras. Los corredores de élite (profesionales y los de equipos olímpicos) en comparación con los no corredores, están expuestos a un elevado riesgo de mostrar OA de rodilla y cadera. Ante la recomendación muy difundida de adoptar un modo de vida más sano y con la práctica de más ejercicios, los estudios estadísticos longitudinales de esta actividad incluyen notas precautorias. Por ejemplo, las mujeres con mayores niveles de actividad física en su adolescencia o a la edad de 50 años, tienen un mayor peligro de presentar coxopatía sintomática en etapa ulterior de su vida que aquellas que son sedentarias. Otras actividades deportivas que imponen elevado riesgo de daño articular, como el fútbol, también predisponen a la aparición de osteoartropatía.

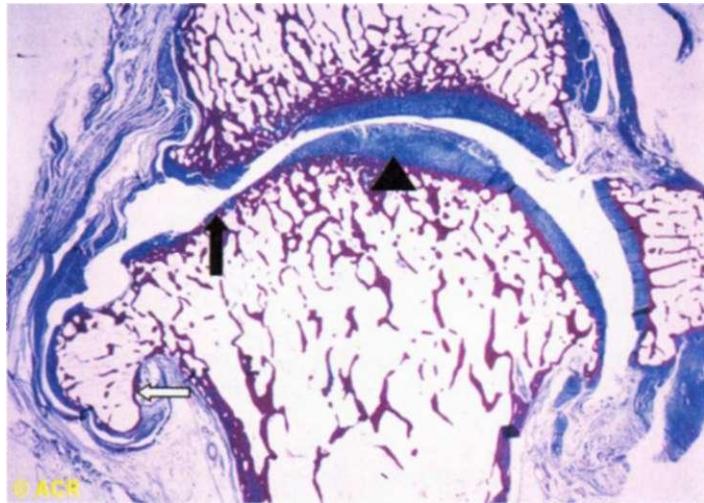
## PATOLOGÍA

En el cuadro patológico de OA hay signos de ataque panarticular. En el comienzo, el cartílago muestra la disposición en fibrillas e irregularidades en su superficie. Al evolucionar el trastorno, en ellas surgen erosiones focales que poco a poco se extienden hasta el hueso subyacente. Al evolucionar el cuadro todavía más, la erosión del cartílago que llega hasta el hueso se amplía para afectar una proporción más grande de la superficie articular, a pesar de que la OA sigue siendo un trastorno focal con la pérdida irregular de cartílago (fig. 326-6).

Después del daño del cartílago, los condrocitos muestran mitosis y agrupamientos. Es grande la actividad metabólica de tales agrupamientos, pero el efecto neto de dicha actividad es estimular la disminución de proteoglicanos en la matriz que rodea los condrocitos; ello se debe a que la catabolia es mayor que la síntesis. Al evolucionar la enfermedad hay daño de la matriz de colágeno, quedan al descubierto las cargas negativas de los proteoglicanos y el cartílago muestra urgencia por atracción iónica de moléculas de agua. Los proteoglicanos dañados del cartílago se alejan y dejan de estar en gran proximidad, y por ello el cartílago no recupera su forma (pierde su elasticidad) después de soportar una carga como ocurre cuando está sano, y tal estructura se torna vulnerable a nuevas lesiones. Los condrocitos a nivel basal del cartílago presentan apoptosis.



**FIGURA 326-5.** Los dos tipos de alineación defectuosa de extremidades, en el plano frontal: varo, en donde las grandes cargas se imponen en el compartimiento interno de la articulación de la rodilla; valgo, en donde dichas cargas se imponen en el compartimiento lateral de esa articulación.



**FIGURA 326-6. Cambios patológicos de la osteoartrosis en la articulación de un dedo del pie.** Se destaca la pérdida irregular no uniforme de cartílago (puntas de flecha, en comparación con flechas completas); el mayor espesor de la cubierta de hueso subcondral (flecha negra) y el osteofito (flecha blanca). (Con autorización de American College of Rheumatology.)

Al destruirse el cartílago surgen alteraciones en el hueso subcondral. Los osteoclastos y los osteoblastos en la lámina ósea exactamente debajo del cartílago, estimulados por factores de crecimientos y citocinas, se activan. La osteogénesis origina engrosamiento y rigidez de la lámina subcondral que surge antes de que el cartílago se ulceré. El traumatismo del hueso durante las cargas articulares pudiera ser el factor primario que desencadene dicha respuesta ósea, con cicatrización después de lesión (que incluye microhendiduras) que generan rigidez. Por lo común surgen zonas pequeñas de osteonecrosis en articulaciones con ataque avanzado. La necrosis de hueso puede ser causada por el traumatismo a dicho tejido con corte de vasos finos por cizallamiento, con lo cual se interrumpe el riego a algunas zonas de hueso.

En los bordes de la articulación, cerca de las zonas donde se perdió cartílago, se forman osteofitos. Comienzan como excreencias del nuevo cartílago y al invadir nervios y vasos del hueso, el cartílago se osifica. Los osteofitos constituyen un signo radiográfico patognomónico de la osteoartrosis. En las articulaciones que han perdido su alineación, los osteofitos crecen más hacia el lado de la articulación sometida a muchas de las grandes cargas (como en el caso de las rodillas en varo, los osteofitos asumen mayor tamaño en el lado interno).

La membrana sinovial genera líquidos lubricantes que llevan al mínimo las cargas por cizallamiento durante el movimiento. En las articulaciones sanas, la membrana sinovial consiste en una sola capa discontinua llena de lipocitos, que incluye dos tipos de células que son los macrófagos y los fibroblastos, pero en la osteoartrosis a veces muestra edema e inflamación. Se advierte migración de macrófagos de la periferia al centro del tejido y proliferan las células que revisten la membrana sinovial. Las enzimas secretadas por dicha membrana digieren la matriz del cartílago que ha sido desprendida de la superficie de tal tejido.

En la cápsula se observan más cambios patológicos, con estiramiento, edema y al final fibrosis.

El cuadro patológico de OA no es idéntico de una articulación a otra. En las manos con OA grave, por ejemplo, a menudo hay erosiones de cartílago en el centro de la articulación posiblemente producidas por la presión ósea que proviene de la mitad contraria de la articulación. La remodelación ósea es el signo notable de OA de la mano, en parte por el cartílago delgado en cada articulación de dicho órgano. En la OA de la mano se han observado cambios patológicos en zonas de inserción de ligamentos, que pueden permitir la propagación de la enfermedad.

En el estudio microscópico de muchas articulaciones con osteoartrosis terminal se identifican cristales de fosfato de calcio básico y de pirofosfato calcico dihidratado. No se ha dilucidado su participación en el cartílago osteoartroscico, pero la liberación de ellas del cartílago y su paso al espacio y al líquido articulares muy posiblemente desencadenen inflamación de la sinovial, la cual, a su vez hará que se liberen enzimas y se desencadene la estimulación de nociceptores.

#### ORÍGENES DEL DOLOR

El cartílago no posee fibras nerviosas, y por ello al desaparecer en una articulación, no surge dolor. Por tal razón, el dolor en la osteoartrosis posiblemente nace de estructuras fuera del cartílago. Entre aquellas inervadas en la articulación están la membrana sinovial, los ligamentos, la cápsula articular, los músculos y el hueso subcondral. Gran parte de tales estructuras no son visua-

lizadas en las radiografías, y la intensidad de los cambios radiográficos en la osteoartrosis no guarda una relación precisa con la intensidad del dolor.

Con base en los estudios hechos con MR] en rodillas osteoartrósicas, en comparación con las que tuvieron dolor o no lo tuvieron y con arreglo a estudios que localizaron gráficamente el dolor a la palpación en articulaciones no anestesiadas, entre los orígenes posibles del dolor estuvieron inflamación sinovial, derrames articulares y edema de médula ósea. Se observa sinovitis leve en muchas de las articulaciones osteoartrósicas, aunque no en todas. Algunas articulaciones afectadas no tienen sinovitis en tanto que otras presentan inflamación de la membrana sinovial que es similar a la de articulaciones con artritis reumatoide (cap. 314). La identificación de la sinovitis en MRI guarda relación con la presencia e intensidad del dolor de la rodilla. La distensión capsular por acción del mayor volumen de líquido sinovial estimula las fibras nociceptivas en tal región e induce dolor. La mayor carga focal como parte de la enfermedad daña el cartílago y también probablemente el hueso subyacente. Como consecuencia, en MRI se identifica edema de médula ósea; en su imagen histológica dicho signo puede denotar la presencia de microhendiduras y cicatrices que son las consecuencias del traumatismo. Las lesiones mencionadas pueden estimular las fibras nociceptivas de hueso. Asimismo, la presión hemostática intraósea aumenta en la OA y la hipertensión misma puede estimular fibras nociceptivas y ocasionar dolor. Por último, los propios osteofitos pueden causar dolor. Al crecer ellos, los nervios finos y los vasos penetran por la base del hueso al cartílago y de ahí al de osteofito en desarrollo.

El dolor puede provenir de estructuras extraarticulares también, incluidas las bolsas junto a las articulaciones. Las entidades frecuentes en esta situación, cerca de la rodilla, son la bursitis anserina (pata de ganso) y el síndrome de la banda iliotibial.

#### CUADRO CLÍNICO

El dolor articular por OA depende de la actividad. Surge durante el empleo de la articulación o poco después de su uso, para mostrar resolución gradual. Entre los ejemplos estarían el dolor de la rodilla o de la cadera al subir o bajar escaleras; el que aparece en las articulaciones de extremidades pélvicas que soportan peso, con la marcha, y en el caso de la osteoartrosis de la mano, el dolor después de preparar alimentos (cocinar). En los comienzos el dolor es episódico y surge a menudo uno o dos días después de la hiperactividad de alguna articulación enferma, como el caso de la persona con osteoartrosis de rodilla que camina mucho y percibe el dolor días después. Al evolucionar la enfermedad, la molestia se torna continua e incluso causa desazón por la noche. La rigidez de la articulación afectada puede ser notable, pero la que surge por la mañana suele ser breve (menos de 30 min).

En las rodillas puede haber flexión lateral por la debilidad de los músculos alrededor de la articulación. Los síntomas mecánicos como serían la flexión mencionada, la trabazón repetida o el bloqueo también pueden denotar subluxación interna, como serían los desgarros de meniscos, que es necesario evaluar. En las rodillas, el dolor por actividades que obligan a la flexión articular como ascender escaleras o levantarse desde una silla suele surgir en el compartimiento rotulofemoral de la zona que no se articula activamente, hasta que se llega a una flexión aproximada de 35 grados.

La OA es la causa más frecuente de dolor crónico de rodillas en personas mayores de 45 años, pero la lista de entidades en el diagnóstico diferencial es grande. En este entorno es probable que haya artritis inflamatoria si se advierte notable rigidez matinal y otras articulaciones muestran afección. La bursitis a menudo aparece alrededor de rodillas y caderas. La exploración física debe orientarse a dilucidar si la hipersensibilidad (dolor a la palpación) se localiza sobre la línea articular (en la unión de los dos huesos alrededor de la cual se efectúa la articulación) o por fuera de ella. La bursitis anserina, en sentido interno y distal a la rodilla, es una causa muy frecuente de dolor crónico en tal zona, pero puede mejorar con la inyección de glucocorticoides. El dolor predominantemente nocturno e intenso en ausencia de OA en fase terminal obliga a usar métodos de investigación diferentes. En el caso del dolor coxofemoral cabe detectar OA por la pérdida de rotación interna con el movimiento pasivo, y el dolor circunscrito a una zona por fuera de la articulación coxofemoral por lo común traduce la presencia de bursitis trocantérica.

Ningún método hematológico está indicado sistemáticamente en el estudio de personas con osteoartrosis, salvo que los signos y los síntomas sugieran artritis inflamatoria. El examen de líquido sinovial suele aportar datos más útiles en el diagnóstico que la simple radiografía. Si el recuento leucocítico en dicho líquido excede de 1 000 células/pl es probable que haya artritis inflamatoria, gota o seudogota; estas dos últimas entidades se identifican por la presencia de cristales.

Los estudios radiográficos están indicados para evaluar el dolor crónico de la mano y el dolor coxofemoral que al parecer es causado por la osteoartrosis, dado que no es fidedigno el diagnóstico si no se confirma por imágenes radiográficas. En el caso de dolor de la rodilla habrá que practicar radiografías si los



**FIGURA 326-7.** Radiografía de la rodilla con osteoartrosis del compartimiento interno. Se destaca el angostamiento del espacio intraarticular en el lado interno de la articulación únicamente (flecha blanca), la esclerosis del hueso en el mismo compartimiento, que denota engrosamiento cortical (flecha negra) y los osteofitos en la mitad interna del fémur (triángulo blanco).

signos o los síntomas no son típicos de osteoartrosis o si el dolor persiste después de tratamiento eficaz. En la osteoartrosis los signos radiográficos (fig. 326-7) casi no guardan relación con la presencia e intensidad del dolor. Además, los signos radiográficos pueden ser normales en la enfermedad incipiente, porque no perciben la desaparición del cartílago y otras manifestaciones tempranas.

La MRI puede denotar la magnitud de las alteraciones en una articulación osteoartrosica, pero no está indicada su práctica como parte de la investigación diagnóstica. En muchos sujetos con OA de la rodilla se advierten signos como desgarros del menisco en cartílagos y lesiones óseas, pero casi nunca justifican cambios en la terapéutica.

## OSTEOARTROSIS

Los objetivos del tratamiento de la osteoartrosis son aliviar el dolor y llevar al mínimo la pérdida de la función física. Ambos factores son consecuencias de inflamación, de debilidad extraarticular, de laxitud e inestabilidad, razones por las cuales las terapias de la enfermedad se enfocan por separado a cada uno de ellos. La terapia integral consiste en una estrategia multimodal que incluye elementos no farmacológicos y farmacológicos.

Las personas cuyos síntomas son ligeros e intermitentes quizás sólo necesiten tranquilización verbal o elementos no farmacológicos. Los que padecen dolor constante y discapacitante quizás necesiten las dos modalidades terapéuticas.

Los tratamientos de osteoartrosis de la rodilla han sido evaluados en forma más exhaustiva que los correspondientes a la enfermedad de caderas, manos u otras articulaciones. De este modo, los principios terapéuticos son idénticos en todas las articulaciones, pero este capítulo se centra en el tratamiento de la enfermedad de rodillas, con recomendaciones específicas para el ataque de otras articulaciones, en particular cuando hay diferencias de la afección rotuliana.

**MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.** La osteoartrosis es una enfermedad en la cual intervienen elementos mecánicos y por ello un aspecto básico del tratamiento es modificar las cargas por la articulación dolorosa y cambiar la función de los elementos protectores de la articulación para así distribuir mejor las fuerzas en todas las estructuras. Entre los mecanismos para disminuir la carga focal por la articulación están:

- 1) no emprender actividades que sobrecarguen la articulación, tal como se manifiesta por el dolor que causan;
- 2) mejorar la potencia y el condicionamiento de los músculos alrededor de la articulación para llevar a pleno óptimo su función; y
- 3) aliviar de cargas la articulación, es decir por redistribución de la carga intraarticular por medio de una ortesis o una férula o por descarga durante la bipedestación con empleo de un bastón o una muleta.

El tratamiento más sencillo y eficaz en muchos pacientes es no emprender actividades que desencadenen el dolor. Por ejemplo, la persona en etapa intermedia de la vida cuya marcha por largas distancias desencadena los síntomas en la rodilla, podría aliviar con una forma menos intensiva de actividad locomotora. En el anciano cuyas acostumbradas caminatas de subir y bajar colinas desencadenan el dolor de la rodilla, los síntomas pueden disminuir o desaparecer si se siguen otras vías menos onduladas.

Cada libra de peso corporal incrementa tres a seis veces la carga que se impone a las rodillas. El adelgazamiento puede tener el efecto multiplicador correspondiente y eliminar peso de rodillas y caderas. Por tal razón, la pérdida ponderal, en particular si es importante, puede aminorar los síntomas de osteoartrosis de rodillas y caderas.

En las articulaciones de las manos afectadas por OA, la colocación de férulas, al limitar el movimiento, lleva el dolor al mínimo en quienes muestran afección en la base del pulgar o en las articulaciones DIP o IP proximales. Con el apoyo apropiado se puede conservar la función. Las articulaciones que soportan peso (que intervienen en la bipedestación) como las rodillas y las caderas pueden ser aligeradas si se utiliza un bastón en la mano contraria a la de la articulación afectada, y así se descarga parcialmente el peso. Un fisioterapeuta será útil para enseñar al paciente la forma de utilizar de manera óptima el bastón, incluido asegurar que su altura sea la más adecuada para la descarga ponderal. Las muletas o las andaderas pueden generar un beneficio similar.

**Ejercicio.** El dolor osteoartrosico en las rodillas o las caderas durante la bipedestación origina inactividad y escasa movilidad y dado que es muy frecuente la enfermedad, dicha inactividad representa un problema de salud pública, porque agrava el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de obesidad. La capacidad aeróbica es deficiente en muchos ancianos con osteoartrosis sintomática de las rodillas, peor que en otros coetáneos.

La aparición de debilidad de músculos que sostienen las articulaciones osteoartrosicas tiene origen multifactorial. En primer lugar, con el envejecimiento disminuye su potencia; en segundo lugar, con la escasa movilidad, aparece atrofia por desuso. En tercer lugar, los individuos con dolor de rodillas o caderas por osteoartrosis alteran la marcha para disminuir el peso que se impone a la articulación afectada, situación que disminuye todavía más el uso de los músculos. En cuarto lugar surge a veces "inhibición artrógena" y, con ello, la contracción de los músculos que apoyan la articulación es inhibida por el bucle aferente nervioso de retroalimentación que surge en la cápsula articular hinchada y distendida; tal situación impide que se llegue a la potencia máxima voluntaria. La potencia y el condicionamiento musculares adecuados son de importancia decisiva para la protección de la articulación, razón por la cual la debilidad en algún músculo que soporte alguna articulación enferma hace que ella se vuelva más susceptible a lesión y dolor más intensos. El grado de debilidad guarda relación neta con la intensidad del dolor y el grado de limitación física. Uno de los elementos cardinales del tratamiento de la osteoartrosis es mejorar la función de los músculos que rodean la articulación.

En lo que toca a la osteoartrosis de rodilla, cuando menos, datos de investigaciones han indicado que el ejercicio aminorá el dolor y mejora la función física. Los regímenes ergométricos más eficaces consisten en ejercicios aeróbicos, contra resistencia, o de ambos tipos, y estos últimos tienen como objetivo reforzar los músculos periartrulares. Es posible que se logre eficacia con los ejercicios, en particular si se ejercitan aquellos que intervienen en actividades diarias de la persona. Algunos ejercicios en realidad agravan el dolor articular y es mejor no practicarlos, y es importante individualizar el régimen para cada paciente y así llevar a lo óptimo su eficacia y al mínimo las molestias. Los ejercicios en el arco de movimiento que no refuerzan los músculos y los isométricos que si lo hacen pero no en todo el arco mencionado, posiblemente no sean eficaces en sí mismos. El reforzamiento isoincéntrico e isotónico (reforzamiento que surge cuando la persona flexiona o extiende las rodillas contra resistencia) siempre ha demostrado su eficacia. Los ejercicios de bajo impacto como los aeróbicos acuáticos y ejercicios acuáticos contra resistencia, son tolerados mejor que los ejercicios con carga de impacto como la carrera o los que se hacen en banda sin fin. Habría que enviar a la persona para que participe en una clase o con un terapeuta que elabore un régimen individualizado y de este modo pueda practicar en el hogar dicho régimen.

No hay pruebas de gran peso de que los individuos con osteoartrosis de cadera o mano se beneficien del ejercicio terapéutico, si bien habrá que probar en toda persona con la enfermedad programas ergométricos individualizados. El cumplimiento del programa por largo tiempo es el principal problema con que se topa una prescripción ergométrica. En estudios practicados en pacientes con osteoartrosis de rodilla interesados en el tratamiento ergométrico, a los seis meses 33 a 50% de los individuos habían dejado de ejercitarse. Menos de 50% continuaron regularmente el ejercicio a los 12 meses. El elemento de predicción de mayor peso de la perseverancia en un paciente es el antecedente personal de que se ejercitaba de modo satisfactorio. Los médicos deben insistir y reforzar esta prescripción en cada visita a la clínica, auxiliar al paciente a identificar barreras que se opongan a su ejercicio diario, y también señalar momentos cómodos para hacerlo sistemáticamente. La combinación de ejercicio y restricción calórica es particularmente eficaz para aplacar el dolor.

Los datos de una investigación clínica han sugerido que en personas con osteoartrosis muy temprana, la participación en un programa de ejercicios de reforzamiento y multimodales mejoró las características bioquímicas del cartílago, tal como se identificó en la MRI. Sin embargo, no han surgido otras pruebas de que el reforzamiento u otros ejercicios influyan en la estructura articular.

**Corrección de la alineación defectuosa.** La alineación defectuosa en el plano frontal (varo-valgo) incrementa extraordinariamente las cargas que soporta la articulación, lo cual ocasiona a veces que la enfermedad evolucione y culmine en dolor y discapacidad (fig. 326-5). La corrección de la alineación defectuosa, por medios quirúrgicos u ortesis, puede aliviar el dolor en sujetos que tienen la alineación mencionada en las rodillas. Las deficiencias de la alineación surgen con el paso de años como consecuencia de alteraciones anatómicas graduales en la articulación y los huesos, y

su corrección suele ser muy difícil. Una forma sería usar una ortesis adaptada que incluya a la rodilla osteoartrosica en varo al reforzarla haciendo que las cargas en valgo se distribuyan por la articulación. Por desgracia, muy pocos pacientes tienen la voluntad de utilizar una ortesis de realineación de rodilla, no se diga los obesos, porque las ortesis se deslizan con el uso y pierden su efecto de realineación. Están indicadas para individuos convencidos de que pueden aprender a colocarlas en forma correcta y en quienes no se deslizan o cambian de sitio.

Otras formas de corregir la alineación defectuosa en la rodilla incluyen el empleo de ortesis en el calzado. Por desgracia, son muy pocos sus efectos en la alineación de la rodilla, y las investigaciones, en consecuencia, no han demostrado la eficacia de una ortesis en cuña lateral, en comparación con los placebos cuneiformes.

El dolor que nace del compartimiento rotulofemoral de la rodilla puede ser causado por basculación de la rótula o alineación defectuosa de este hueso, en que él se desplaza hacia fuera (o con menor frecuencia hacia dentro), en la escotadura intercondilea. El empleo de una prótesis para realinear la rótula o una cinta adherente para devolverla a la escotadura mencionada o aminorar su desviación en comparación con la colocación de cintas a manera de placebo en estudios en seres humanos, ha aplacado el dolor rotulofemoral. Sin embargo, para los pacientes es difícil aplicarse cintas adhesivas y es frecuente que la piel se irrite. Los dispositivos ortopédicos para rótula que se expenden en el comercio pudieran resolver el problema, pero no han sido estudiados adecuadamente.

Los manguitos de neopreno para cubrir la rodilla disminuyen el dolor, su uso es fácil y los pacientes los aceptan, pero es cuestionable su utilidad para corregir la alineación defectuosa. No se tiene una explicación clara de su efecto terapéutico en el dolor.

En personas con osteoartrosis de la rodilla, con la acupuntura se obtiene leve analgesia en comparación con agujas de tipo placebo y pudiera ser una medida complementaria.

**FARMACOTERAPIA.** Las modalidades no farmacológicas constituyen uno de los elementos básicos de la terapia, pero los fármacos son un complemento importante en el tratamiento de la OA. Ellos se administran por vías oral, tópica e intraarticular.

**Paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de la COX-2.** El paracetamol (acetaminofén) es el fármaco inicial más indicado al que se recurre en casos de osteoartrosis de rodillas, caderas o manos. En algunos pacientes es adecuado controlar los síntomas y por tal razón será mejor no utilizar productos más tóxicos como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*). Cabe utilizar dosis inclusiva de 1 g cuatro veces al día (cuadro 326-1).

Los antiinflamatorios no esteroideos son los productos de uso más difundido para combatir el dolor de osteoartrosis. En estudios en personas generan una mejoría casi 30% mayor en el dolor que el paracetamol en dosis altas. Algunos pacientes que reciben los antiinflamatorios mencionados muestran alivio extraordinario del dolor, en tanto que en otros la mejoría es mínima. En el comienzo el paciente los usará "según sean necesarios", porque los efectos adversos son menos frecuentes con dosis intermitentes pequeñas que pueden ser muy eficaces. En ocasiones los fármacos no son lo suficientemente eficaces y conviene utilizarlos todos los días y en este caso se escoge una dosis con propiedades antiinflamatorias (cuadro 326-1). Hay que recordar al enfermo que reciba dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico y de NSAID en momentos diferentes para eliminar las interacciones medicamentosas.

Los antiinflamatorios no esteroideos generan efectos adversos, intensos y frecuentes y de ellos los más comunes son los de tipo tóxico en vías gastrointestinales altas, que incluyen dispepsia, náusea, timpanismo, hemorragia de vías gastrointestinales y ulceropatías. Se sabe que 30 a 40% de los pacientes que presentan dichos efectos en las vías mencionadas (GI) los tienen de intensidad tal que ellos obligan a interrumpir la farmacoterapia. Las estrategias para evitar o llevar al mínimo el peligro de efectos adversos en vías GI por los fármacos no esteroideos, comprenden:

- Consumir los fármacos después de comidas
- No usar dos NSAID
- Utilizar un fármaco relativamente inocuo. En términos de los efectos tóxicos en vías GI, los metaanálisis han sugerido que entre los productos más inocuos están los salicilatos no acetilados, ibuprofén y nabumetona; entre los más peligrosos están piroxican, ceforolaco y cetoprofén.
- En casos de sujetos con gran peligro de mostrar hemorragias de vías GI, complicaciones o ambos problemas, administrar un agente gastroprotector (cuadro 326-1)

CUADRO 326-1 FARMACOTERAPIA CONTRA LA OSTEOARTROSIS

Tratamiento	Dosis	Comentarios
Paracetamol NSAID <sup>a</sup>	Incluso 1 g qid	Prolonga la semivida de la warfarina Ingerir después de alimentos. Frecuencia grande de efectos adversos de vías gastrointestinales que incluyen úlceras y hemorragia. Es importante que toda persona con gran peligro de mostrar efectos adversos gastrointestinales ingiera un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol. <sup>b</sup> Ha aumentado la preocupación en cuanto a las reacciones adversas (vías gastrointestinales o hemorragia) cuando se combinan los fármacos con ácido acetilsalicílico. También pueden originar edema e insuficiencia renal.
Naproxen	375-500 mg bid	
Salsalato	1 500 mg bid	
Ibuprofén	600-800 mg 3-4 veces al día	
Inhibidores de ciclooxigenasa 2 Celecoxib	100-200 mg/día	Las dosis altas se acompañan de un mayor riesgo de infarto del miocardio y accidente vascular cerebral. A veces originan edema y disfunción renal.
Opiáceos	Diversos	Entre los efectos adversos frecuentes están mareos, sedación, náusea o vómito, xerostomia, estreñimiento, retención de orina y prurito. A veces surge depresión respiratoria y del sistema nervioso central.
Capsaicina	Crema, 0,025-0,075% 3-4 veces al día	Irrita a veces las membranas mucosas.
Inyecciones intraarticulares Hialuronanos Corticoesteroides	Varía de 3-5 inyecciones semanales según la preparación	Dolor leve a moderado en el sitio de inyección. No hay consenso en cuanto a su eficacia.

<sup>a</sup> NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

<sup>b</sup> Las personas expuestas a gran peligro son aquellas que han tenido problemas de vías gastrointestinales; quienes tienen 60 años o más de vida y los que reciben glucocorticoides. Los estudios han demostrado la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones y del misoprostol para evitar úlceras y hemorragia. El uso del misoprostol se acompaña de diarrea y cólicos con gran frecuencia, razón por la cual se utilizan más los inhibidores mencionados para aplacar los síntomas de vías gastrointestinales vinculados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: con autorización de Felson.

Los principales efectos adversos en vías GI por NSAID se observan en personas que no señalan los síntomas en esa zona del aparato digestivo. En un estudio de sujetos hospitalizados por hemorragia de vías GI, 81% no tuvieron síntomas premonitarios.

Se han identificado otros efectos adversos frecuentes de NSAID, incluida la tendencia a producir edema, por la inhibición del aporte de sangre aferente a los glomerulus renales (por acción de la prostaglandina) y por razones similares, una predilección a ocasionar insuficiencia renal reversible. La presión arterial puede aumentar levemente en algunos individuos que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

Otros antiinflamatorios son los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2). El número e intensidad de efectos adversos en vías GI con ellos puede ser menor que en el caso de los NSAID corrientes, pero es semejante la capacidad que ellos tienen de originar edema e insuficiencia renal. Además, los inhibidores de la COX2, especialmente en dosis grandes, agravan el riesgo de infarto del miocardio y accidente vascular cerebral; ello se debe a que los inhibidores selectivos de la COX2 disminuyen la producción de Pgl, por parte del endotelio vascular, pero no inhiben la producción de tromboxano A<sub>2</sub> plaquetario, con lo cual se agrava el peligro de trombosis intravascular.

**Inyecciones intraarticulares:** glucocorticoïdes y ácido hialurónico. Es posible que la inflamación de la membrana sinovial constituya una causa principal de dolor en individuos con OA, razón por la cual las terapias antiinflamatorias locales por vía intraarticular pudieran ser eficaces para aplacar el dolor, cuando menos de modo temporal. Los glucocorticoïdes en inyección intraarticular son eficaces en este sentido, pero su acción es mayor solamente durante una o dos semanas, que las inyecciones de placebo; ello quizás se deba a que no se modifica el elemento mecánico de la enfermedad, y cuando la persona comienza a utilizar la articulación, reaparecen los factores ponderales que indujeron el dolor. Las inyecciones de glucocorticoïdes son útiles para que las personas superen exacerbaciones agudas del dolor y pueden estar especialmente indicadas si con la osteoartrosis hay alguna enfermedad por depósitos de cristales, en particular los de pirofosfato calcico dihidratado (cap. 327). No hay datos de que las inyecciones repetidas de los medicamentos en cuestión en el interior de la articulación sean peligrosas.

Se aplican inyecciones de ácido hialurónico para tratar los síntomas en la osteoartrosis de rodillas y caderas, pero no hay consenso en cuanto a si son más eficaces respecto al placebo (cuadro 326-1).

La terapia óptima contra OA a veces se logra por ensayo y error (tanteo), pues cada paciente muestra respuestas de idiosincrasia a tratamientos específicos. Si han sido ineficaces las medidas médicas y hay una disminución inaceptable de la calidad de vida, dolor y discapacidad constantes, en lo que se refiere a la osteoartrosis de rodillas y caderas, cuando menos conviene la artroplastia total.

**CIRUGÍA.** En la terapia de la osteoartrosis de rodillas se dispone de algunas operaciones, y entre las más aceptadas, cuando menos en Estados Unidos, están el desbridamiento y el lavado por artroscopia. Los datos de un estudio perfectamente realizado y aleatorizado que valoró dicha operación indicaron que su eficacia no era mayor que la de cirugía ficticia en el alivio del dolor y la incapacidad. No ha cesado la controversia en cuanto a si los síntomas mecánicos como la flexión lateral, que es muy común en individuos con OA de las rodillas, mejoran con el desbridamiento con artroscopia. El signo mencionado por lo común proviene de debilidad de músculos, pero el antecedente de lesión reciente junto con síntomas de trabazón o bloqueos repetitivos pudieran sugerir un desgarro de meniscos como elemento que contribuye a tal molestia. En los casos mencionados pudiera estar justificado el desbridamiento artroscópico con extirpación parcial de meniscos.

En el caso de OA de rodilla circunscrita solamente al compartimiento interno, las operaciones para realinear la articulación y aminorar las cargas en el compartimiento interno pueden aliviar el dolor; incluyen osteotomía tibial alta en que se secciona la tibia por debajo de los plátanos y se realinea para que la carga se ejerza en el compartimiento externo indemne, o la sustitución de un compartimiento con realineación. Cada operación puede brindar alivio del dolor por varios años, antes de que se necesite el reemplazo total de rodilla.

Por último, si han sido ineficaces las modalidades médicas en la OA de rodilla o cadera y subsiste el dolor con limitaciones de la función física que deterioran la calidad de la vida, cabe enviar al paciente para que se le practique artroplastia total de rodilla o cadera. Son operaciones muy eficaces que alivian el dolor y mejoran la función en una gran mayoría de pacientes. Los índices actuales de ineficacia son de 1% al año, aproximadamente, aunque las cifras son mayores en obesos. Las posibilidades de buenos resultados con las operaciones son mayores en centros que cada año realizan como mínimo 50 operaciones de ese tipo o el paciente es atendido por cirujanos que

realizan un número similar por año. La fecha en que se practica el reemplazo de rodilla o cadera es de suma importancia. Si la persona ha sufrido durante muchos años hasta que disminuyó su estado funcional notablemente, en que hay debilidad intensa de músculos, es posible que después de la operación su estado funcional no alcance el nivel que lograron otros pacientes que fueron operados en fecha más temprana de su padecimiento.

**Regeneración del cartílago.** No ha sido eficaz el trasplante de condrocitos en OA, quizás porque la enfermedad incluye alteraciones de la mecánica articular que no se corrigen con los trasplantes de tales células. En forma similar, no se ha estudiado adecuadamente la artroplastia por abrasión (condroplastia) en cuanto a su eficacia de OA, pero genera fibrocartílago en vez del cartílago hialino lesionado. Es muy posible que los dos intentos quirúrgicos para regenerar y reconstituir el cartílago auricular sean eficaces en los comienzos de la enfermedad en que aún no han surgido la alineación defectuosa y otras anormalidades extracartilaginosas que caracterizan a la osteoartrosis.

## LECTURAS ADICIONALES

- BENNELL K, HINMAN R: Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 17:634, 2005  
 BRANDT K et al (eds): *Osteoarthritis*, 2d ed. Oxford, Oxford University Press, 2003  
 FELSON DT: Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 354:841, 2006  
 KROHN K: Footwear alterations and bracing as treatments for knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 17:653, 2005  
 LO G et al: Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA* 290:3115, 2003

## 327 Gota y otras artropatías por cristales

H. Ralph Schumacher Lan X. Chen

El empleo del microscopio con luz polarizada durante el análisis de líquido sinovial en 1961, por McCarty y Hollander, y la aplicación ulterior de otras técnicas cristalográficas como la microscopía electrónica, el análisis elemental con dispersión de energía y la difracción radiográfica, permitió a los investigadores identificar la intervención de los microcristales como los de urato monosódico (*monosodium urate*, MSU), pirofosfato calcico dihidratado (*calcium pyrophosphate dihydrate*, CPPD), apatita y oxalato de calcio (*calcium oxalate*, CaOx), como inductores de artritis o periartritis agudas o crónicas. Los fenómenos clínicos que son consecuencia del depósito de MSU, CPPD, apatita y CaOx guardan muchas semejanzas, pero también tienen diferencias importantes. Antes de que se aplicaran técnicas cristalográficas en la reumatología, muchos de los casos considerados como artritis gotosa de hecho no lo eran. Dado el cuadro clínico inicial muy semejante, siempre se insistirá en la necesidad de emprender análisis de líquido sinovial para diferenciar el tipo de cristales lesivos. La sola técnica de microscopía con luz polarizada permite identificar muchos de los cristales típicos, aunque la apatita es una excepción. La aspiración y el análisis de derrames también son importantes para evaluar la posibilidad de infección. Salvo la identificación de materiales microcristalinos o microorganismos específicos, las características del líquido sinovial en las enfermedades por cristales son inespecíficas y puede tener carácter inflamatorio o no inflamatorio. En el cuadro 327-1 se incluye una lista de posibles manifestaciones musculoesqueléticas de artritis por cristales.

### GOTA

La gota es una enfermedad metabólica que afecta más a menudo a varones en la etapa media de la vida o ancianos y a posmenopáusicas. Es consecuencia del incremento del fondo común de uratos en el organismo, que surge con la hiperuricemia. De manera típica se caracteriza por episodios de artritis aguda o crónica por depósito de cristales de MSU en articulaciones y por tofos en tejido conjuntivo, así como el peligro de depósito en el plano intersticial de riñones o la aparición de nefrolitiasis por ácido úrico (cap. 353).

### ARTRITIS AGUDA Y CRÓNICA

La artritis aguda es la manifestación inicial más frecuente de la gota. Por lo común en el comienzo afecta sólo una articulación, pero en episodios siguientes puede haber ataque poliarticular agudo. La articulación metatarsofalángica

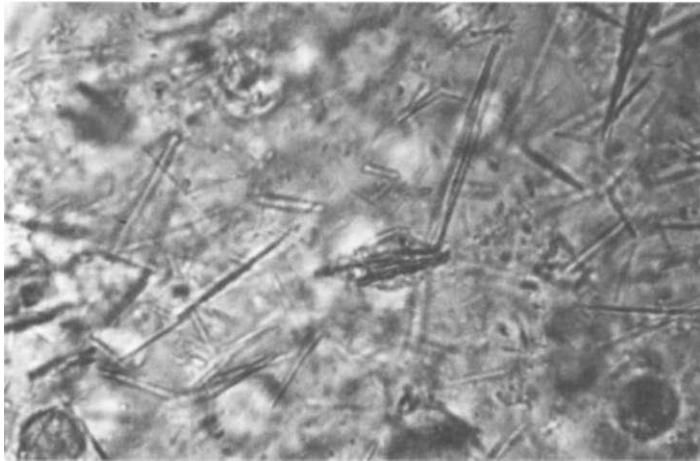
### CUADRO 327-1 MANIFESTACIONES MUSCULOSQUELÉTICAS DE LA ARTRITIS INDUCIDA POR CRISTALES

Monoartritis o poliartritis agudas	Artropatías destructivas
Bursitis	Seudoartritis reumatoide
Tendinitis	Seudoespondilitis anquilosante
Entesitis	Estenosis raquídea
Depósitos tofáceos	Síndrome de la apófisis odontoides
Un tipo peculiar de osteoartritis	Síndrome del túnel carpiano
Osteocondromatosis sinovial	Rotura de tendones

del primer dedo del pie es la más afectada, pero también el trastorno puede manifestarse en articulaciones tarsianas, tobillos y rodillas. También puede de haber ataque de articulaciones de los dedos de la mano, particularmente en ancianos o en fases avanzadas de la enfermedad. La primera manifestación de la artritis gotosa podría ser la aparición de nódulos de Heberden o de Bouchard. El primer episodio de artritis gotosa agudo suele comenzar por la noche, con artralgia e hinchazón impresionantes. A muy breve plazo las articulaciones se tornan calientes, enrojecidas y dolorosas al tacto y la imagen clínica suele recordar la de celulitis. Los ataques en el comienzo tienden a ceder de manera espontánea en término de tres a 10 días y muchos sujetos tienen intervalos variables sin síntomas residuales, hasta que surge el siguiente episodio. Algunos factores pueden desencadenar la artritis gotosa aguda: excesos alimentarios, traumatismos, operaciones, ingestión excesiva de etanol, terapia hipouricemante y enfermedades médicas graves como el infarto del miocardio y el accidente vascular cerebral.

Después de muchos ataques monoarticulares u oligoarticulares agudos una fracción de los gotosos puede presentar sinovitis crónica no simétrica, lo cual a veces origina confusiones con el cuadro de artritis reumatoide (cap. 314). Con menor frecuencia la artritis gotosa crónica será la única manifestación del trastorno y en ocasiones más raras, el problema se manifestará sólo en la forma de depósitos tofáceos periarticulares sin sinovitis. Las mujeres comprenden sólo 5 a 20% de todas las personas con gota. La gota en la fase premenopáusica es rara; ataca más bien personas con el antecedente familiar neto de la enfermedad. Se han descrito grupos familiares de gota temprana en mujeres jóvenes, causada por la menor eliminación de uratos por riñones, y la insuficiencia de tales órganos. Muchas mujeres con artritis gotosa son posmenopáusicas y ancianas, tienen osteoartritis e hipertensión arterial que ocasiona insuficiencia renal leve, y por lo común consumen diuréticos.

**Diagnóstico por métodos de laboratorio,** incluso si el cuadro clínico sugiere fuertemente gota, habrá que confirmar el diagnóstico por medio de la aspiración de las articulaciones con ataque agudo o crónico o los depósitos tofáceos, con una aguja. El cuadro clínico inicial puede ser muy similar en el



**FIGURA 327-1. Cristales extracelulares e intracelulares de urato monosódico, como se observan en una preparación reciente del líquido sinovial, que señala la diferencia entre los cristales birrefringentes fuertemente negativos, en forma de aguja y cilíndricos (microscopio de luz polarizada compensada, 400x).**

caso de artritis séptica aguda, algunas de las demás artropatías por cristales, reumatismo palindrómico y artritis psoriásica. Durante los ataques gotosos agudos se identifican de manera típica dentro y fuera de las células (fig. 327-1) los cristales de MSU fuertemente birrefringentes y en forma de aguja. El número de células en el líquido sinovial aumenta de 2 000 a 60 000/pl. El líquido sinovial tiene aspecto turbio, porque en él hay un mayor número de leucocitos. Las grandes cantidades de cristales a veces hacen que el líquido sinovial sea muy espeso o de consistencia gredácea. La infección bacteriana suele coexistir con los cristales de urato en el líquido sinovial; si hay alguna sospecha de artritis séptica también se hará cultivo de dicho líquido.

Los cristales de MSU a menudo se demuestran en la primera articulación metatarsofalángica y en rodillas afectadas por un cuadro gotoso no agudo. La artrocentesis en dichas estructuras es una técnica útil para confirmar el diagnóstico interepisódico degota.

Los niveles séricos de ácido úrico son normales o menores en el momento del ataque agudo, porque las citocinas inflamatorias pueden ser uricosúricas y el comienzo eficaz de la terapia hipouricemante desencadena los ataques; ello aminora la utilidad de las cuantificaciones de ácido úrico en suero, para el diagnóstico degota. A pesar de ello, los niveles de urato en suero casi siempre aumentan en algún momento y las cifras son importantes para "vigilar" la evolución y resultados de la terapia hipouricemante. En algunos casos la detección de ácido úrico en orina de 24 h es útil para evaluar la posibilidad de cálculos, para investigar la producción excesiva o la excreción disminuida de ácido úrico y para decidir si será conveniente emprender la administración de uricosúricos (cap. 353). La excreción de más de 800 mg de ácido úrico durante 24 h con el consumo de una dieta corriente sugiere que hay que pensar en la hiperproducción de purina como causa del problema. También hay que hacer análisis de orina, mediciones de creatinina sérica, hemoglobina, recuento leucocítico, pruebas de función hepática y nivel de lípidos en suero por secuelas patológicas posibles degota u otras enfermedades coexistentes que necesitan tratamiento y como una cifra inicial para evaluar los posibles efectos adversos del tratamiento contra lagota.

**Signos radiográficos.** En los comienzos de la enfermedad los estudios radiográficos pueden confirmar sólo la hinchazón clínicamente manifiesta. Entre los signos radiográficos característicos de lagota tofácea crónica avanzada están cambios quísticos, erosiones perfectamente definidas con bordes escleróticos (a menudo con bordes óseos en plano superior) y masas en partes blandas.

## Q GOTAS

**ARTRITIS GOTOSA AGUDA.** El elemento básico del tratamiento durante un ataque agudo lo constituyen los fármacos antiinflamatorios como los antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID], colquicina o glucocorticoides. Los NSAID se usan muy a menudo en personas sin otros cuadros coexistentes de complicación. La colquicina y los NSAID a veces no son tolerados y pueden ser peligrosos en el anciano y en presencia de insuficiencia renal y trastornos gastrointestinales. Si el ataque abarca una o dos articulaciones, a veces se prefieren las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides y son eficaces. También se obtiene a

veces algún beneficio con la aplicación de compresas heladas y el reposo de articulaciones afectadas. El tratamiento tradicional y eficaz, si se utiliza en fase temprana del ataque, es la colquicina ingerida. Pueden administrarse uno o dos comprimidos de 0.6 mg cada 6 a 8 h durante varios días, con una disminución progresiva de las dosis; el esquema anterior suele ser mejor tolerado que el antiguo régimen de administrar el fármaco cada hora. Se necesita interrumpir a breve plazo el uso del fármaco, cuando aparece el primer signo de diarrea o heces laxas, y contra ellas se emprenderá tratamiento sintomático. A veces se utiliza la colquicina por vía endovenosa, como en el caso de la profilaxis preoperatoria o posoperatoria, en dosis de 1 a 2 mg en individuos que no pueden ingerir fármacos. Se han descrito con la administración de más de 4 mg/día IV de colquicina efectos tóxicos que pueden ser letales y muerte repentina. La colquicina por vía IV debe administrarse de manera lenta en un catéter venoso ya colocado, en un lapso de 10 mm en un soluset. La dosis total nunca excederá de 4 miligramos.

Los NSAID en dosis antiinflamatorias completas son eficaces en 90%, aproximadamente, de los pacientes, y en cuestión de cinco a ocho días por lo regular logran la resolución de signos y síntomas. Los fármacos más eficaces son cualesquier de los que tienen una semivida breve, e incluyen indometacina, en dosis de 25 a 50 mg tres veces al día; ibuprofén, 800 mg tres veces al día o diclofenaco, 50 mg tres veces al día. A veces en lagota poliarticular son útiles los glucocorticoides ingeridos como prednisona, a razón de 30 a 50 mg/día como dosis inicial, para disminuirla poco a poco conforme el ataque muestre resolución. En el caso de que el ataque abarque una articulación o pocas, ha sido eficaz y bien tolerado el acetónido de triamcinolona intraarticular a razón de 20 a 40 mg o la metilprednisolona, en dosis de 25 a 50 mg. También es eficaz la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) en individuos congota poliarticular aguda refractaria o en aquellos que tienen alguna contraindicación para utilizar colquicina o NSAID, en una inyección intramuscular de 40 a 80 UI en dosis única o cada 12 h, durante uno a dos días.

**TERAPIA HIPOURICEMIANTE.** El control definitivo de lagota obliga a corregir el defecto básico, que es la hiperuricemia. Los intentos de normalizar el nivel de ácido úrico a menos de 300 a 360 pmol/L (5.0 a 6.0 mg/100 ml) para evitar los ataques recurrentes de la enfermedad y eliminar los depósitos tofáceos, obliga a que durante largo tiempo la persona siga regímenes y use fármacos hipouricemiantes, de manera permanente. Habrá que considerar la terapia hipouricemante (como ocurre en muchos enfermos), si la hiperuricemia no se corrige con medidas sencillas (control de peso corporal, dieta con poca purina, aumento del ingreso de líquidos, limitación del consumo de etanol y evitar el uso de diuréticos). La decisión de emprender la terapia mencionada por lo común toma en consideración el número de ataques agudos (la disminución de uratos puede ser una maniobra cuya eficacia sea proporcional a su costo, después de dos ataques); los niveles de ácido úrico en suero (la evolución es más rápida en individuos con ácido úrico sérico >535 pmol/L [>9.0 mg/100 ml]), buena voluntad del paciente para seguir toda su vida el tratamiento, o la presencia de cálculos de ácido úrico. La terapia hipouricemante debe emprenderse en toda persona que tenga ya tofos o artritis gotosa crónica. Los agentes uricosúricos como el probenecid se utilizarán en individuos con función renal satisfactoria, pero que excretan deficientemente ácido úrico, es decir, menos de 600 mg en una muestra de orina de 24 h. El volumen de orina debe conservarse por la ingestión de 1 500 ml de agua todos los días. Se comenzará a usar el probenecid en dosis de 250 mg dos veces al día, que se aumentará poco a poco según sea necesario, hasta llegar a 3 g y así conservar el ácido úrico sérico en nivel <300 pmol/L (5 mg/100 ml). El probenecid por lo común no es eficaz en individuos con niveles de creatinina sérica mayores de 177 pmol/L (2.0 mg/100 ml). Los pacientes en cuestión pueden necesitar allopurinol o benzborazona (no se distribuye en Estados Unidos); esta última es otro uricosúrico que es más eficaz en sujetos con insuficiencia renal. Señalamientos recientes han identificado que losartán, fenofibrato y amlodipina tienen efectos uricosúricos débiles.

El allopurinol, inhibidor de oxidasa de xantina, es el hipouricemante más utilizado y el mejor para disminuir el nivel de uratos séricos en personas que los producen de manera excesiva, en quienes forman cálculos de urato y en individuos con alguna nefropatía. Se puede administrar una sola dosis matinal de 100 a 300 mg en el comienzo y aumentar a 800 mg si es necesario. En individuos con una nefropatía crónica habrá que disminuir la dosis inicial de dicho fármaco y ajustarla con base en la concentración sérica de creatinina; por ejemplo, en caso de que la depuración de creatinina sea de 10 ml/min, el médico por lo común podría utilizar 100 mg cada 48 h. Las dosis se pueden aumentar poco a poco hasta llegar a un nivel preescogido de ácido úrico; sin embargo, se necesitan más estudios para aportar orientación exacta. Las personas con ataques agudos frecuentes también necesitan a veces dosis iniciales menores, para evitar las exacerbaciones. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor los efectos tóxicos del allopurinol en individuos con insuficiencia renal que utilizan diuréticos tiazídicos y en pacientes alérgicos a la penicilina y la ampicilina. Los efectos adversos más graves incluyen erupción cutánea, que evoluciona hasta la necrólisis epidémica tóxica letal; la vasculitis sistémica; la supresión de médula ósea, la hepatitis granulomatosa y la insuficiencia renal. Las personas con reacciones cutáneas leves al allopurinol pueden considerar más adelante el empleo de un uricosúrico o intentar la desensibilización al

fármaco. También pueden prestar atención cada vez mayor a la alimentación y conocer otros nuevos agentes en investigación (véase más adelante en este capítulo). Los agentes hipouricemiantes por lo común no se administran durante ataques agudos, pero sí después de que se estabilizó la situación del enfermo y se inició el uso de dosis bajas de colquicina para disminuir el peligro de exacerbaciones que a menudo aparecen cuando se disminuye el nivel de uratos. Por lo común se continúa la profilaxis con dosis de 0.6 mg de colquicina una a dos veces al día, junto con la terapia hipouricemante, hasta que la persona sea normouricémica y no tenga ataques de gota durante seis meses o durante el tiempo en que no desaparezcan los tofos. Entre los nuevos hipouricemiantes en investigación están la uricasa PEGilada y un nuevo inhibidor de oxidasa de xantina específico, el febuxostat.

## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO CALCICO DIHIDRATADO (CPPD)

### PATOGENIA

El depósito de cristales de CPPD en tejidos articulares es más frecuente en el anciano, y se detecta en 10 a 15% de individuos de 65 a 75 años y en 30 a 50% de los que tienen más de 85 años. En muchos casos el fenómeno no genera síntomas y no se sabe la causa por la que se depositan CPPD. Dado que más de 80% de los pacientes rebasan los 60 años y en 70% hay daño articular persistente por otros trastornos, es posible que los cambios bioquímicos en el cartílago que envejece o está enfermo, estimulen la nucleación de cristales. En sujetos con artritis por CPPD hay una mayor producción de pirofosfato inorgánico y menores niveles de glucosaminoglicanos de cartílago, que normalmente inhiben y regulan la aparición de núcleos de cristales. Estudios *in vitro* han demostrado que el factor transformante de crecimiento Rj y el del crecimiento epidérmico, pueden estimular la producción de pirofosfato en cartílago articular y de este modo contribuir al depósito de cristales de pirofosfato calcico dihidratado.

Después de que los cristales de CPPD quedan libres en el espacio articular, monocitos-macrófagos y neutrófilos se encargan de fagocitarlos, células que reaccionan al liberar sustancias quimiotácticas e inflamatorias.

Un corto número de individuos con artropatía por CPPD tienen anomalías metabólicas o la enfermedad de CPPD hereditaria (cuadro 327-2). Las relaciones mencionadas sugieren que diferentes productos metabólicos podrían intensificar el depósito de CPPD al alterar de manera directa las pirofosfatasas inorgánicas de cartílago o inhibidoras; entre los trastornos en cuestión podemos incluir hiperparatiroidismo, hemocromatosis, pirofosfatosis e hipomagnesemia. La presencia de artritis por CPPD en personas menores de 50 años debe hacer que el médico piense en dichas enfermedades metabólicas y en formas hereditarias de enfermedad, incluidas las identificadas en diversos grupos étnicos (cuadro 327-2). Los estudios de DNA genómico hechos en grupos familiares diferentes han señalado un posible sitio de defectos genéticos en los cromosomas 8q o 5p, en una región que expresa el gen del conducto de pirofosfato de membrana (gen ANKH). La mutación descrita en el gen comentado en grupos familiares con artritis por CPPD puede aumentar el nivel extracelular de pirofosfato e inducir la formación de cristales de CPPD.

### CUADRO 327-2 TRASTORNOS QUE ACOMPAÑAN A LA ENFERMEDAD

#### — POR PIROFOSFATO CALCICO DIHIDRATADO

##### Envejecimiento

##### Enfermedad por CPPD que acompaña a

Hiperparatiroidismo primario

Hemocromatosis

Hipoftalasias

Hipomagnesemia

Gota crónica

Estado ulterior a meniscectomía

##### Displasias epifisarias

Hereditarias: eslovaca-húngara, española, española-estadounidense (argentina,<sup>1</sup> colombiana y chilena), francesa,<sup>2</sup> sueca, holandesa,<sup>3</sup> canadiense, mexicana-estadounidense, italiana-estadounidense,<sup>4</sup> germana-estadounidense, japonesa, tunecina, judía e inglesa<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Mutaciones en el gen ANKH.

El estudio de pacientes más jóvenes con depósito de tales cristales debe incluir búsqueda de pruebas de agregación familiar y evaluación de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, hierro y transferrina séricos.

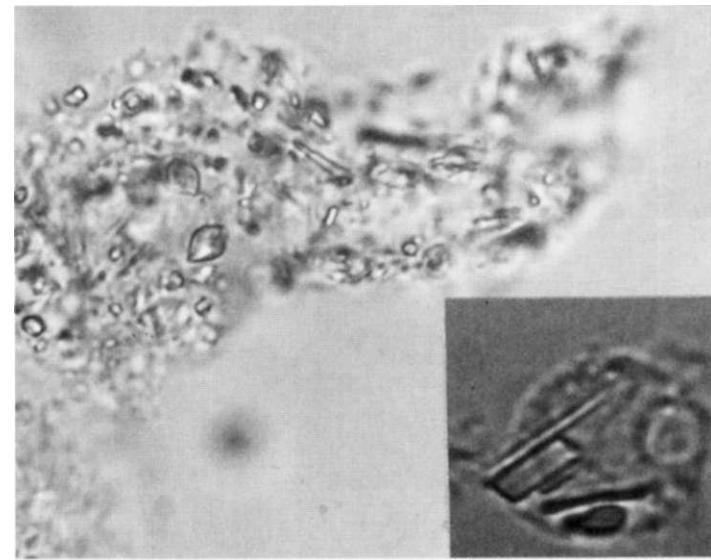
### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artropatía por CPPD puede ser asintomática, presentar un cuadro agudo, subagudo o crónico u originar sinovitis aguda sobreañadida a articulaciones con afección crónica. Originalmente, McCarty *et al.* dieron el nombre de *seudogota* a la artritis aguda por CPPD, por su gran semejanza con la gota. Otras manifestaciones clínicas del depósito de CPPD incluyen: 1) inducción o agravamiento de formas peculiares de osteoartritis; 2) inducción de enfermedad destructiva grave, que en su imagen radiográfica puede remediar la artritis neuropática; 3) producción de sinovitis proliferativa simétrica, similar en su cuadro a la artritis reumatoide que a menudo surge en formas familiares de comienzo temprano; 4) calcificación de discos y ligamentos intervertebrales con restricción de la movilidad espinal, que recuerda la espondilitis anquilosante (también aparece en formas hereditarias), y 5) en raras ocasiones estenosis raquídea (más frecuentemente en el anciano) (cuadro 327-1).

La rodilla es la articulación más afectada en la artropatía por CPPD; otros sitios incluyen las muñecas, el hombro, el tobillo, el codo y las manos. En contadas ocasiones también hay ataque de la articulación temporomandibular y el ligamento amarillo del conducto raquídeo. Los signos clínicos y radiográficos señalan que el depósito de CPPD es poliarticular, como mínimo, en 66% de los pacientes. Si el cuadro clínico se asemeja al de la osteoartritis de evolución lenta, puede ser difícil el diagnóstico. La distribución del ataque articular puede aportar pistas importantes que sugieran enfermedad por CPPD. Por ejemplo, la osteoartritis primaria rara vez afecta las articulaciones metacarpofalángicas, de la muñeca, el codo, el hombro o el tobillo. Si en las radiografías se observan depósitos radiodensos multiformes, lineales, o de ambos tipos en los meniscos fibrocartilaginosos o el cartílago hialino articular (*condrocalcinosis*), se refuerza la posibilidad diagnóstica de ataque por CPPD. Para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la presencia de los cristales típicos en líquido sinovial o tejido articular (fig. 327-2). En caso de no haber derrame sinovial o indicaciones para obtener tejido para biopsia de membrana sinovial, la condrocalcinosis es un cuadro presuncional del depósito de CPPD. Una excepción sería la condrocalcinosis por CaOx en algunas personas con insuficiencia paratiroidectomía.

Los ataques agudos de artritis por CPPD pueden ser desencadenados por traumatismos. La disminución rápida de la calcemia, que a veces se observa en cuadros médicos graves o después de operaciones (en particular después de paratiroidectomía) también puede culminar en ataques de seudogota.

Incluso en la mitad de los enfermos, los episodios de inflamación inducida por CPPD se acompañan de febrícula y, a veces, la temperatura puede llegar a 40°C. Se advierte o no algún signo radiográfico de condrocalcinosis en las articulaciones afectadas, son esenciales el análisis de líquido sinovial y el cultivo microbiano del mismo para descartar la posibilidad de infección. La infección en una articulación con un cuadro por depósito de microcristales



**FIGURA 327-2. Cristales intracelulares y extracelulares de pirofosfato calcico dihidratado**, según se observan en una preparación reciente de líquido sinovial donde se identifican los cristales birrefringentes débilmente positivos, rectangulares, cilíndricos o romboides (microscopía de luz polarizada compensada, 400x).

puede originar su "desprendimiento" y sinovitis ulterior por cristales y algún microorganismo. El líquido sinovial en la enfermedad aguda por CPPD posee características inflamatorias. El recuento leucocítico puede variar de miles a 100 000 células/pl, con una media de 24 000 células/pl, aproximadamente, y la célula predominante es el neutrófilo. Por microscopía con luz polarizada se suele observar la presencia de cristales romboides, cuadrados o de tipo cilíndrico, con una birrefringencia débil positiva dentro de los fragmentos hísticos y coágulos de fibrina y en neutrófilos (fig. 327-2). Los cristales de CPPD pueden coexistir con MSU y apatita en algunos casos.

## 0 ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CPPD

Sin tratamiento, los ataques agudos pueden durar días o incluso un mes. La aspiración articular y el empleo de NSAID o la inyección intramuscular de glucocorticoides pueden hacer que en 10 días o menos la situación vuelva al estado original. En pacientes con ataques recurrentes frecuentes de seudogota, puede ser útil la administración profiláctica diaria de dosis pequeñas de colquicina, para disminuir la frecuencia de los ataques. Los ataques poliartriculares intensos por lo común necesitan de la administración de glucocorticoides en ciclos breves. Por desgracia, no hay una forma eficaz de eliminar los depósitos de cristales en el cartílago y la membrana sinovial. Estudios no comparativos sugieren que la administración de antipalúdicos o incluso de metotrexato puede ser útil para controlar la sinovitis persistente. Los individuos con una artropatía destructiva progresiva de una gran articulación a veces necesitan reemplazo de la misma.

## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA CALCICA

### PATOGENIA

La apatita es el mineral primario de huesos y dientes normales. En áreas de daño hístico (calcificación distrófica) puede haber acumulación anormal; también puede haberla en estados de hipercalcemia o hiperparatiroidismo (calcificación metastásica) y en algunas situaciones de causa desconocida (cuadro 327-3). En la insuficiencia renal crónica la hiperfosfatemia puede contribuir al depósito extenso de apatita en el interior y en el exterior de las articulaciones. Rara vez se advierte agregación de casos en familias; hasta la fecha no se han descrito vínculos con mutaciones de ANKH. Los cristales de apatita se depositan preferentemente en vasos de la matriz. Las alteraciones poco esclarecidas de proteoglucanos de matriz, fosfatos, hormonas y citocinas probablemente influyen en la formación de cristales.

Los agregados de apatita aparecen a menudo en líquido sinovial en casos de artropatía crónica fuertemente destructiva del anciano, que más a menudo afecta hombros (hombro de Milwaukee), y en un proceso similar, caderas, rodillas y también osteoartritis erosiva de dedos de la mano. La destrucción articular se acompaña de daño del cartílago y estructuras de sostén, con lo cual surgen inestabilidad y deformidades. La evolución tiende a ser indolente y el recuento de leucocitos en líquido sinovial por lo regular es menor de 2 000 células/pl. Los síntomas varían de mínimos a dolor y discapacidad intensos, que pueden obligar a alguna operación de reemplazo articular. No se sabe si los casos de individuos con fuerte afección representan simplemente una respuesta extrema del tejido sinovial a los cristales de apatita, que son tan frecuentes en la osteoartritis. En los cultivos de células de la membrana sinovial expuestas a cristales de apatita (o CPPD), aumenta extraordinariamente la liberación de

colagenasas y proteasas neutras, lo cual destaca la posibilidad de destrucción de células anormalmente estimuladas de la membrana sinovial.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los depósitos de cristales pueden observarse alrededor o dentro de las articulaciones, y acompañarse a veces de inflamación reversible aguda, lesión crónica de cápsula articular, tendones, bolsas o superficies articulares o varios de estos sitios de consumo. Los sitios más frecuentes de depósito de apatita incluyen las bolsas y tendones en el interior de rodillas, hombros, caderas y dedos de mano o alrededor de los mismos. Las manifestaciones clínicas comprenden anomalías radiográficas sin síntomas; sinovitis aguda, bursitis, tendinitis y artropatía destructiva crónica. La verdadera incidencia de artritis por apatita no se conoce, pero 30 a 50% de individuos con osteoartritis tienen microcristales de dicho mineral en su líquido sinovial. Los cristales a menudo se identifican en las articulaciones osteoartíticas clínicamente estables, pero muy probablemente el médico los descubra en sujetos en quienes hay empeoramiento agudo o subagudo del dolor y la hinchazón articulares. El número de leucocitos en líquido sinovial en la artritis por apatita suele ser bajo (<2 000 células/pl), a pesar de síntomas impresionantes, con predominio de mononucleares.

### DIAGNÓSTICO

En las radiografías se identifican a veces calcificaciones en el interior, en el exterior de las articulaciones, o en ambos sitios, con cambios erosivos, destructivos o hipertróficos o sin ellos (fig. 327-3). Es importante diferenciar los cambios mencionados de las calcificaciones lineales que son típicas de la enfermedad por depósito de pirofosfato calcico dihidratado.

El diagnóstico definitivo de la artropatía por apatita depende de identificar cristales en líquido o tejidos sinoviales (fig. 327-3). Los cristales individuales que por lo común contienen más bien apatita con sustitución de carbonato, son pequeñísimos y se identifican sólo por microscopía electrónica. Los cúmulos de ellos pueden asumir la forma de glóbulos o agregados no birrefringentes en el interior o el exterior de las células, brillantes, de 1 a 20 pm, que captan el color violeta con el colorante de Wright y rojo vivo con rojo S de alizarina. La identificación absoluta depende de la microscopía electrónica con análisis elemental con dispersión de energía, difracción de rayos X o espectroscopía infrarroja, pero por lo común no se necesitan en el diagnóstico clínico.

## 0 ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA CALCICA

El tratamiento de la artritis o la periartritis por apatita es inespecífico. Los ataques agudos de bursitis o de sinovitis pueden ceder por sí solos en cuestión de días o semanas. Al parecer, la duración y la intensidad del cuadro disminuyen con la aspiración de los derrames y el empleo de NSAID o colquicina ingerible durante dos semanas, o la inyección intraarticular o periaricular de un glucocorticoide en su presentación de depósito. Los depósitos de apatita periartriculares pueden reabsorberse y los ataques mostrar resolución. Los agentes que disminuyen la hiperfosfatemia pueden ocasionar resorción de depósitos en la insuficiencia renal, en sujetos sometidos a hemodiálisis. En enfermos con cambios articulares destructivos básicos graves no es tan satisfactoria la respuesta a la terapia médica.

## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO (CaOx)

### PATOGENIA

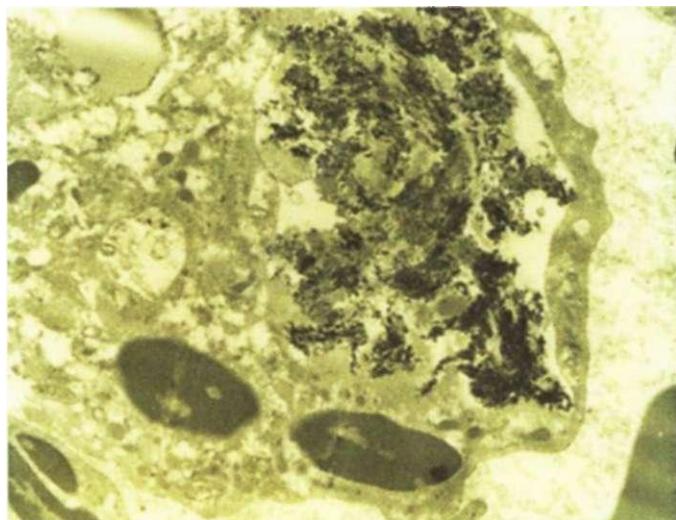
La *oxalosis primaria* es un raro trastorno metabólico hereditario (cap. 358). La mayor producción de ácido oxálico puede ser consecuencia de dos defectos enzimáticos diferentes que ocasionan hiperoxalemia y depósito de cristales de oxalato de calcio en los tejidos. La nefrocálcinosis, la insuficiencia renal y la muerte suelen acaecer antes de los 20 años de vida. La artritis por CaOx de tipos aguda, crónica o ambos, pueden complicar la oxalosis primaria durante años ulteriores de la enfermedad.

La *oxalosis secundaria* es más frecuente que el cuadro primario. Es una de las muchas anomalías metabólicas que complican la nefropatía terminal. En la enfermedad crónica de riñones se han identificado desde hace mucho depósitos de oxalato de calcio en viscerales, vasos sanguíneos, huesos e incluso en cartílago. Sin embargo, apenas en 1982 se demostró que los depósitos en cuestión eran una de las causas de artritis en la insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha los casos publicados han dependido de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal por largo tiempo (cap. 275) y muchos enfermos han recibido suplementos de ácido ascórbico. Dicho ácido es metabolizado hasta la forma de oxalato que no es eliminado del todo en la uremia, ni por diálisis. Los suplementos en cuestión por lo común no se usan en programas de diálisis ante el peligro de agravar la hiperoxalosis y sus secuelas.

### 1 CUADROS QUE SE ACOMPAÑAN DE ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA

- Envejecimiento
- Osteoartritis
- Derrames hemorrágicos en el hombro del anciano (hombro de Milwaukee)
- Artropatía destructiva
- Tendinitis, bursitis
- Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
- Depósitos que acompañan a enfermedades
  - Hiperparatiroidismo
  - Síndrome de leche y alcalinos
  - Insuficiencia renal/diálisis permanente
  - Enfermedades de tejido conjuntivo (como esclerosis sistémica, miositis idiopática o SLE)
  - Calcificación heterotopia después de catástrofes neurológicas (como accidente vascular cerebral o lesión de médula espinal)
- Hereditarias
  - Bursitis, artritis
  - Calcinosis tumoral
  - Fibrodisplasia osificante progresiva

**Nota:** SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*).



B

**FIGURA 327-3.** A. Radiografía en donde se identifica calcificación por cristales de apatita alrededor de una articulación erosionada. B. Micrografía electrónica en donde se observan cristales de apatita en forma de aguja y oscuros dentro de una vacuola de una célula mononuclear en líquido sinovial (30 000x).

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los agregados de oxalato de calcio pueden identificarse en tejido óseo, cartílago articular, membrana sinovial y zonas periartriculares. Desde esos sitios los cristales pueden desprenderse y originar sinovitis aguda. Los agregados persistentes de CaOx pueden, a semejanza de la apatita y del CPPD, estimular la proliferación de células sinoviales y la liberación de enzimas, de lo cual resulta destrucción articular progresiva. También se ha corroborado la pre-



**FIGURA 327-4.** Los cristales de oxalato de calcio polimorfos pequeños y bipiramidales, en líquido sinovial, constituyen el hallazgo clásico en la artropatía por CaOx (microscopio corriente, 400x).

sencia de depósitos en dedos de la mano, muñecas, codos, rodillas, tobillos y pies.

Los signos clínicos de la artritis aguda por CaOx quizás sean idénticos a los causados por el urato sódico, el CPPD o la apatita. Las radiografías pueden señalar condrocalcinosis o calcificaciones de tejidos blandos. Los derrames sinoviales inducidos por oxalato de calcio comúnmente no son inflamatorios, tienen menos de 2 000 leucocitos/pl o causan inflamación leve. Predominan neutrófilos o mononucleares. Los cristales mencionados tienen forma variable y birrefringencia diversa en la luz polarizada. Las formas reconocidas más comúnmente son bipiramidales, tienen birrefringencia intensa (fig. 327-4) y se tiñen con rojo de alizarina S.

#### ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

El tratamiento de la artropatía por CaOx mediante NSAID, colquicina, glucocorticoides intraarticulares, y una mayor frecuencia de diálisis (o varios de estos elementos juntos) ha ocasionado sólo mejoría leve de la oxalosis primaria, y el trasplante de hígado ha inducido una notable disminución en los depósitos de dichos minerales (cap. 358).

#### AGRADECIMIENTO

*El artículo presente fue revisado en la versión original escrita por el Dr. Antonio Reginato, de las ediciones previas de Principios de Medicina Interna de Harrison.*

#### LECTURAS ADICIONALES

- CHOI HK et al: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499-516, 2005
- MALDONADO I et al: Oxalate crystal deposition disease. Curr Rheumatol Rep 4:257, 2002
- MOLLOY ES, MCCARTHY GM: Hydroxyapatite deposition disease of the joint. Curr Rheumatol Rep 5:215, 2003
- SCHUMACHER HR, CHEN LX: Newer therapeutic approaches: Gout. Rheum Dis Clin North Am 32:235, 2006
- WORTMANN RL et al (eds): *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite-Associated Syndromes*. New York, Taylor & Francis, 427 pp, 2006
- ZAKA R, WILLIAMS CJ: Genetics of Chondrocalcinoses. Osteoarthritis Cartilage, 13:745, 2005

## 328 Artritis infecciosa

Lawrence C. Madoff

#### INTRODUCCIÓN

Así como *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias son los agentes que más a menudo producen artritis infecciosas, hay también diversas micobacterias, espiroquetas, hongos y virus que pueden infectar las

articulaciones (cuadro 328-1). Dado que las infecciones bacterianas agudas pueden destruir rápidamente el cartílago articular es indispensable evaluar sin demora todas las articulaciones inflamadas para descartar los procesos no infecciosos y para determinar el tratamiento antimicrobiano y las técnicas de drenaje que tendrán que aplicarse. El lector debe consultar los capítulos que tratan de estos microorganismos para obtener información más detallada sobre las artritis infecciosas causadas por ellos.

La infección bacteriana aguda suele afectar una sola o unas pocas articulaciones. En caso de monoartritis u oligoartritis subaguda o crónica se debe sospechar infección micobacteriana o fúngica; la evolución en forma

Artritis monoarticular aguda	Artritis monoarticular crónica	Artritis poliarticular
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<b>Micobacterias no tuberculosas</b>	<i>N. gonorrhoeae</i>
<b>Estreptococos hemolíticos beta</b>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<b>Artritis bacteriana no gonocócica</b>
<b>Bacilos gramnegativos</b>	<i>Treponema pallidum</i>	<b>Endocarditis bacteriana</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<b>Especies de Candida</b>	<b>Especies de Candida</b>
Especies de <i>Candida</i>	<i>Sporothrix schenckii</i>	<b>Enfermedad de Ponct (reumatismo tuberculoso)</b>
<b>Artritis inducida por cristales</b>	<i>Coccidioides immitis</i>	<b>Virus de la hepatitis B</b>
<b>Fracturas</b>	<b>Blastomyces dermatitidis</b>	<b>Parvovirus B19</b>
<b>Hemartrosis</b>	<b>Especies de Aspergillus</b>	<b>VIH</b>
<b>Cuerpos extraños</b>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<b>Virus linfotrópico T humano de tipo I</b>
<b>Artrosis</b>	<b>Especies de Nocardia</b>	<b>Virus de la rubéola</b>
<b>Necrosis isquémica</b>	<b>Especies de Brucella</b>	<b>Virus transmitidos por artrópodos</b>
<b>Artritis reumatoide monoarticular</b>	<b>Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes</b>	<b>Brotes de drepanocitosis</b>
	<b>Artrosis</b>	<b>Artritis reactivas</b>
		<b>Enfermedad del suero</b>
		<b>Fiebre reumática aguda</b>
		<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>
		<b>Lupus eritematoso generalizado</b>
		<b>Artritis reumatoide-enfermedad de Sti</b>
		<b>Otras vasculitis</b>
		<b>Sarcoidosis</b>

de brotes de inflamación articular se observa en sífilis, enfermedad de Lyme y artritis reactiva que sigue a infecciones intestinales y a uretritis por clamidias. La inflamación poliarticular aguda ocurre como una reacción inmunitaria en el curso de endocarditis, fiebre reumática, infección gonocócica generalizada y hepatitis B aguda. En ocasiones, las bacterias y los virus infectan muchas articulaciones, y las primeras atacan sobre todo a personas con artritis reumatoide.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE:

##### Artritis infecciosa

La aspiración del líquido sinovial, un elemento esencial para el estudio de las articulaciones potencialmente infectadas, se puede realizar sin problemas en gran parte de los casos introduciendo una aguja de grueso calibre en el punto donde se percibe la máxima fluctuación o dolor con el contacto y la presión, o siguiendo la vía de más fácil acceso. Se puede recurrir a la ecografía o a la fluoroscopia para dirigir la punción-aspiración en los derrames de difícil acceso, como los de la cadera y, en ocasiones, los del hombro y de otras articulaciones. El líquido sinovial normal contiene <180 células/pl (mononucleares predominantemente). En las infecciones bacterianas agudas, el número de células en el líquido sinovial es, por término medio, de 100 000/pl (intervalo de 25 000 a 250 000/pl) con >90% de neutrófilos. La artritis reumatoide, las artropatías inducidas por cristales y otras artritis inflamatorias no infecciosas suelen cursar con <30 000 a 50 000 células/pl; los recuentos de 10 000 a 30 000/pl con 50 a 70% de neutrófilos y el resto de linfocitos son frecuentes en las infecciones por micobacterias y por hongos. El diagnóstico seguro de un proceso infeccioso se basa en la identificación del patógeno causal en los frotis teñidos del líquido sinovial, en su aislamiento en los cultivos de sangre o líquido sinovial, o en la detección de los ácidos nucleicos y proteínas microbianas mediante análisis basados en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y técnicas inmunológicas.

#### ARTRITIS BACTERIANA AGUDA

**Patogenia.** Las bacterias llegan a la articulación llevadas por la corriente sanguínea; desde un foco contiguo de infección situado en el hueso o los tejidos blandos; o por inoculación directa durante intervención quirúrgica, inyección o traumatismo. En la infección hematogena, las bacterias atraviesan fácilmente los capilares sinoviales, que carecen de membrana basal, y en cuestión de horas provocan infiltración neutrófila de la membrana sinovial. Los neutrófilos y las bacterias penetran en el espacio articular y, luego, las bacterias se adhieren al cartílago articular. La degradación del cartílago comienza en las 48 h siguientes como consecuencia del aumento de la presión intraar-

ticular, la liberación de proteasas y citocinas por los condrocitos y macrófagos sinoviales, y la invasión del cartílago por las bacterias y las células inflamatorias. En el estudio histológico se observa la presencia de bacterias que recubren la sinovial y el cartílago, y de abscesos que se extienden por la sinovial, por el cartílago y, en casos graves, por el hueso subcondral. La proliferación de la sinovial da lugar a la formación del paño sinovial que recubre al cartílago y a esto se suma la trombosis de los vasos sinoviales inflamados. Los factores bacterianos que parecen ser importantes en la patogenia de la artritis infecciosa son varias adhesinas de superficie elaboradas por *S. aureus* que favorecen su adherencia al cartílago, y las endotoxinas que contribuyen a la destrucción del cartílago mediada por los condrocitos.

**Microbiología.** La infección hematogena es la vía más frecuente en todos los grupos de edad y casi cualquier bacteria patógena es capaz de causar artritis séptica. En los lactantes, los patógenos habituales son estreptococos del grupo B, bacilos intestinales gramnegativos y *S. aureus*. Desde que se obtuvo la vacuna

contra *Haemophilus influenzae*, las bacterias que han predominado en niños menores de cinco años son *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) y en algunos centros *Kingella kingae*. En adultos jóvenes y adolescentes, *N. gonorrhoeae* es el microorganismo causal más frecuente. *S. aureus* causa la mayor parte de las infecciones que sufren los adultos de cualquier edad cuando no se aisan gonococos; por su parte, bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos hemolíticos beta (especialmente de los grupos A y B, pero también de los grupos C, G y F) están implicados hasta en un tercio de los casos observados en adultos de edad avanzada, en particular los que padecen otras enfermedades subyacentes.

Las infecciones secundarias a una intervención quirúrgica o a lesiones penetrantes se deben principalmente a *S. aureus* y, en ocasiones, a otras bacterias grampositivas o a bacilos gramnegativos. Las infecciones por estafilococos coagulasanegativos son poco frecuentes salvo después de artroscopia o de colocar una prótesis articular. Los agentes anaerobios, a menudo asociados a bacterias aerobias o facultativas, se observan después de mordeduras humanas y cuando una úlcera por decubito o un absceso intraabdominal se extiende a una articulación adyacente. Las infecciones polimicrobianas complican lesiones traumáticas muy contaminadas. Las mordeduras y arañazos de gatos y otros animales pueden introducir *Pasteurella multocida* en las articulaciones, y las mordeduras de otros humanos pueden introducir *Eikenella corrodens* u otros componentes de la flora oral.

**Artritis bacteriana no gonocócica • EPIDEMIOLOGÍA.** Aunque en personas sanas se observan infecciones hematogena por microorganismos virulentos como *S. aureus*, *H. influenzae* y los estreptococos piógenos, en la mayor parte de los casos de artritis séptica existe una predisposición subyacente en el hospedador. La artritis infecciosa, debida casi siempre a *S. aureus*, alcanza su máxima incidencia en los pacientes con artritis reumatoide como resultado de inflamación articular crónica, tratamiento con glucocorticoides, rotura frecuente de nódulos reumatoideos, úlceras secundarias a vasculitis y deformidad de la piel que cubre las articulaciones. Igual ocurre con diabetes mellitus, administración de glucocorticoides, neoplasias malignas y hemodiálisis, factores todos que aumentan el riesgo de infecciones por *S. aureus* y por bacilos gramnegativos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) (etanercept e infliximab), cada vez más utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, predisponen a las infecciones micobacterianas y quizás a otras infecciones bacterianas piógenas, además de que posiblemente facilitan la artritis séptica en esta población. Las infecciones neumocócicas complican alcoholismo, déficit de la inmunidad humoral y hemoglobinopatías. Los neumococos, *Salmonella* y *H. influenzae* producen artritis sépticas en personas infectadas por el VIH. Los pacientes con déficit primario de inmunoglobulinas están expuestos a padecer una artritis por micoplasmas que provoca una lesión articular permanente si no se instaura un tratamiento inmediato con tetraciclina y se repone la inmunoglobulina por vía intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg). Quienes usan drogas inyectadas adquieren infecciones por estafilococos y estreptococos de su propia microflora, y se infectan por



**FIGURA 328-1. Artritis séptica aguda de la articulación esternoclavicular.** Varón en el quinto decenio de la vida con antecedente de cirrosis que acudió con fiebre de inicio reciente y dolor en cuello. No existe el antecedente de consumo de drogas intravenosas o colocación previa de catéter. A la exploración física era evidente la ictericia y un área inflamada dolorosa sobre la articulación esternoclavicular izquierda. Los hemocultivos obtenidos al momento de la hospitalización reportaron estreptococo del grupo B. El paciente presentó recuperación después del tratamiento con penicilina intravenosa. (Cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston; con autorización).

seudomonas y otros agentes gramnegativos que contaminan las drogas y el equipo de inyección.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En alrededor de 90% de los pacientes está afectada una sola articulación, sobre todo la rodilla, y con menos frecuencia la cadera, y todavía menos el hombro, la muñeca o el codo. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies son afectadas más a menudo después de una mordedura o por inoculación directa. Las personas que se inyectan drogas por vía intravenosa presentan infecciones de columna, articulaciones sacroiliacas o esternoclaviculares (fig. 328-1) con más frecuencia que en las articulaciones de los miembros. La infección poliarticular predomina en los pacientes con artritis reumatoide y puede confundirse con un brote de la enfermedad subyacente.

Las manifestaciones habituales consisten en dolor moderado o intenso que es homogéneo alrededor de toda la articulación, con derrame, espasmo muscular y limitación de los movimientos. Suele haber fiebre de 38.3 a 38.9°C y a veces más alta, pero puede faltar, en particular en pacientes con artritis reumatoide, insuficiencia hepática o renal, o en los procesos que requieren tratamiento con inmunodepresores. En la exploración se observa una clara inflamación e hinchazón articular salvo en el caso de las articulaciones profundas, como la cadera, el hombro o las articulaciones sacroiliacas. La artritis séptica debe distinguirse de celulitis, bursitis y osteomielitis aguda, procesos que pueden dar un cuadro clínico parecido, pero donde la limitación de los movimientos es menor y la hinchazón no se extiende a toda la circunferencia articular. Hay que buscar siempre un foco infeccioso extraarticular, como un forúnculo o una neumonía. En la sangre periférica suele haber leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) o de la proteína C reactiva.

En las radiografías simples se encuentran signos de hinchazón de los tejidos blandos, ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos hísticos debido a la distensión de la cápsula articular. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas son signos de infección avanzada y de mal pronóstico. La ecografía es útil para detectar derrames de la cadera, y la tomografía computadora (computed tomography, CT) o la resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI) pueden descubrir las infecciones de las articulaciones sacroiliacas, esternoclaviculares y de la columna vertebral.

**DATOS DE LABORATORIO.** Es necesario obtener muestras de la sangre periférica y del líquido sinovial antes de iniciar la administración de antibióticos. Los hemocultivos son positivos hasta en 50 a 70% de las infecciones por *S. aureus*,

pero bastante menos en las debidas a otros microorganismos. El líquido sinovial es turbio, serosanguinolento o francamente purulento. Los frotis teñidos con técnica de Gram demuestran la presencia de abundantes neutrófilos. Las concentraciones de proteínas totales y de deshidrogenasa láctica en el líquido sinovial están elevadas, y la glucosa está disminuida; sin embargo, estos datos no son específicos de infección, ni tampoco se necesitan para establecer el diagnóstico. En el líquido sinovial deben buscarse cristales, porque la gota y la seudogota pueden producir un cuadro clínico parecido al de la artritis séptica, y en ocasiones coexisten infección y enfermedad articular inducida por cristales. Se descubren microorganismos en los frotis de líquido sinovial en alrededor de 75% de las infecciones por *S. aureus* y por estreptococos, y en 30 a 50% de los casos debidos a agentes gramnegativos o a otras bacterias. El cultivo del líquido sinovial es positivo en >90% de los casos. Cuando el líquido sinovial se siembra en un frasco que contiene el medio líquido utilizado para los hemocultivos se incrementa el porcentaje de resultados positivos, en especial si el patógeno es un microorganismo difícil de cultivar ("trofospécífico") o si el paciente está tomando antibióticos. Los análisis del DNA bacteriano mediante la PCR no están ampliamente disponibles todavía, pero servirán para diagnosticar a los pacientes parcialmente tratados o con cultivos bacterianos negativos.

## ARTRITIS BACTERIANA NO GONOCOCICA

La administración inmediata de antibióticos por vía general y el drenaje de la articulación enferma pueden evitar la destrucción del cartílago, la artropatía degenerativa posinfecciosa, la inestabilidad y la deformidad articular. Una vez obtenidas las muestras de sangre y de líquido sinovial para realizar los cultivos, deben administrarse los antibióticos presumablemente eficaces contra las bacterias detectadas en los frotis o contra los patógenos probables, teniendo en cuenta la edad del paciente y los factores de riesgo. Al principio se utilizarán bactericidas por vía intravenosa, no es preciso instilar antibióticos directamente en la articulación para obtener concentraciones suficientes en el tejido y el líquido sinovial. En la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias de los adultos donde los frotis no han descubierto los microorganismos causales, se consigue una cobertura suficiente con una cefalosporina de tercera generación por vía intravenosa, como cefotaxima (1 g cada 8 h) o bien ceftriaxona (1 a 2 g cada 24 h) por vía intravenosa. Si en los frotis se encuentran cocos grampositivos se emplean oxacilina o nafcilina (2 g cada 4 h). Si el posible patógeno es *S. aureus* resistente a meticilina, como ocurre cuando éste prevalece en la comunidad o en pacientes hospitalizados, debe darse vancomicina intravenosa (1 g cada 12 h). Además, en los usuarios de drogas por vía intravenosa o en los casos en que el agente causante puede ser *Pseudomonas aeruginosa* se debe añadir un aminoglucósido o cefalosporina de tercera generación.

El tratamiento definitivo se basa en la identidad y la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas en los cultivos. Las infecciones por estafilococos se tratan con oxacilina, nafcilina o vancomicina durante cuatro semanas. Las infecciones neumocócicas y estreptocócicas por cepas sensibles a la penicilina responden a la administración durante dos semanas de benzilpenicilina (penicilina G) (2 millones de U cada 4 h por vía intravenosa); las infecciones causadas por *H. influenzae* o por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina se tratan con ceftriaxona o cefotaxima durante dos semanas. Una gran parte de las infecciones por agentes intestinales gramnegativos se cura en tres a cuatro semanas con una cefalosporina de segunda o tercera generación inyectada por vía intravenosa o con una fluoroquinolona, como la levofloxacin (500 mg por vía intravenosa o por vía oral cada 24 h). Las infecciones por *P. aeruginosa* deben tratarse al menos durante dos semanas con un aminoglucósido combinado con una penicilina de amplio espectro, como la mezlocilina (3 g por vía intravenosa cada 4 h) o con una cefalosporina antiseudomonas, como la ceftazidima (1 g por vía intravenosa cada 8 h). Si se tolera bien, esta pauta se mantiene durante dos semanas más; otra posibilidad es dar una fluoroquinolona, como ciprofloxacina (750 mg por vía oral cada 12 h), sola o junto con la penicilina o la cefalosporina en lugar del aminoglucósido.

Para obtener un pronóstico favorable es necesario drenar el pus y los restos necróticos en el momento oportuno. En las articulaciones de fácil acceso, como la rodilla, puede bastar la punción-aspiración con aguja si no hay loculaciones ni partículas sólidas en la articulación que impidan el vaciamiento y la descompresión completos. También se puede realizar drenaje y lavado por artroscopia desde el primer momento o días después de advertir que, incluso repitiendo las aspiraciones con aguja, los síntomas no se alivian, que el volumen del derrame y el número de leucocitos en el líquido sinovial no disminuyen y que las bacterias no desaparecen de los frotis ni de los cultivos. En algunos casos es necesaria la artrotomía para suprimir las loculaciones y desbridar la sinovial, el cartílago o el hueso infectados. La artrotomía es el mejor recurso para tratar la artritis séptica de la cadera, en especial en los niños pequeños, donde la infección amenaza la viabilidad de la cabeza femoral. En las artritis sépticas no es necesaria la inmovilización, salvo para aliviar el dolor antes de que el tratamiento consiga atenuar

los síntomas. Hay que evitar la carga o el apoyo sobre la articulación enferma hasta que remitan los signos de la inflamación, pero está indicado realizar precozmente movimientos pasivos para conservar la máxima movilidad. En las artritis por *S. aureus* de animales de experimentación, el pronóstico mejora añadiendo glucocorticoides al tratamiento citado, pero en los seres humanos no se han realizado ensayos clínicos para valorar ese tratamiento.

**Artritis gonocócica • EPIDEMIOLOGÍA.** Si bien su incidencia ha descendido en los últimos años, la artritis gonocócica (cap. 137) provoca hasta 70% de los episodios de artritis infecciosa en individuos menores de 40 años de edad en Estados Unidos. La artritis por *N. gonorrhoeae* es el resultado de la bacteriemia por la infección gonocócica o, con más frecuencia, de la colonización gonocócica asintomática de las mucosas de uretra, cuello uterino o faringe. Las mujeres están más expuestas durante la menstruación o en el embarazo y tienen dos a tres veces más probabilidades de padecer infecciones diseminadas gonocócicas (*disseminated gonococcal infection*, DGI) y artritis gonocócicas que los varones. Los pacientes con déficit del complemento, en especial de los últimos factores, tienden a sufrir episodios repetidos de gonococemias. Las cepas de gonococos que causan infecciones diseminadas con mayor frecuencia son las que producen colonias transparentes en los cultivos, las que tienen la proteína de tipo IA en la membrana externa o las del tipo auxótrofo AUH.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO.** Las manifestaciones más frecuentes de infección gonocócica diseminada son fiebre, escalofríos, erupción cutánea y síntomas articulares. En el tronco y la superficie de extensión de la parte distal de los miembros aparece un pequeño número de pápulas que se convierten en pústulas hemorrágicas. Destaca mucho una artritis migratoria con tenosinovitis de rodillas, manos, muñecas, pies y tobillos. Se supone que las lesiones cutáneas y las manifestaciones articulares se deben a una reacción inmunitaria dirigida contra los gonococos circulantes y al depósito de inmunocomplejos en los tejidos. Por eso, los cultivos del líquido sinovial son constantemente negativos, y los hemocultivos son positivos en <45% de los pacientes. A veces es difícil extraer el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, que habitualmente sólo contiene de 10 000 a 20 000 leucocitos por microlitro.

La artritis séptica gonocócica genuina es menos frecuente que el síndrome de infección diseminada descrito previamente, y siempre sigue a una infección generalizada que no se diagnostica en un tercio de los pacientes. Por lo común sólo está afectada una articulación, como la cadera, la rodilla, el tobillo o la muñeca. El líquido sinovial, que contiene >50 000 leucocitos/pl, es fácil de obtener; el gonococo sólo se descubre alguna que otra vez en los frotis teñidos con técnica de Gram, y el cultivo del líquido sinovial es positivo en <40% de los casos. Los hemocultivos son casi siempre negativos.

Dada la dificultad de aislar los gonococos en el líquido sinovial y la sangre, las muestras para el cultivo deben obtenerse de los puntos de las mucosas posiblemente infectados. De cuando en cuando, los cultivos y los frotis de las lesiones cutáneas teñidas con técnica de Gram dan resultados positivos. Todas las muestras destinadas al cultivo y tomadas a la cabecera de la cama deben sembrarse directamente en una placa con agar de Thayer-Martin o en un medio especial de transporte para llevarlas de inmediato al laboratorio de microbiología en una atmósfera de C O<sub>2</sub> a 5%, como la que produce una vela dentro de una vasija. Los análisis basados en la PCR tienen mucha sensibilidad para detectar el DNA gonocócico en el líquido sinovial. Si los cultivos son negativos, el diagnóstico clínico del síndrome de infección gonocócica diseminada se consolida mucho más cuando 12 a 24 h después de iniciar un tratamiento antibiótico correcto se observa alivio impresionante de los síntomas.

## 0 ARTRITIS GONOCÓCICA

El tratamiento inicial consiste en administrar ceftriaxona (1 g IV o intramuscular [IM] cada 24 h) para abarcar los microorganismos resistentes a la penicilina. Una vez que los signos locales y generalizados empiezan a mejorar y si lo permite la sensibilidad de la cepa aislada, el esquema de siete días se completa por vía oral, por ejemplo con ciprofloxacina (500 mg cada 12 h). En caso de aislar microorganismos sensibles a la penicilina se puede administrar amoxicilina (500 mg cada 8 h). La artritis supurativa casi siempre responde a la aspiración con aguja combinada con un esquema de antimicrobianos con duración de siete a 14 días. Rara vez es necesario recurrir al lavado artroscópico o la artrotomía. Los pacientes con infección gonocócica diseminada deben recibir tratamiento contra *Chlamydia trachomatis* a menos que se descarte esta infección por medio de las pruebas correspondientes.

Vale la pena señalar que la meningococemia se acompaña de síntomas de artritis similares a los de DGI. Se han descrito varios cuadros clínicos: síndrome de dermatitis-artritis, monoartritis purulenta y poliartritis reactiva. Todas responden al tratamiento con penicilina intravenosa.

## ARTRITIS POR SPIROQUETAS

**Enfermedad de Lyme.** La enfermedad de Lyme (cap. 166), debida a infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, produce artritis hasta en 70% de las personas no tratadas. Días a semanas después de la inoculación de esta espiroqueta por la garrapata *Ixodes* aparecen artralgias y mialgias intermitentes, pero no una verdadera artritis. Más tarde se configuran tres clases de afección articular: 1) 50% de las personas no tratadas sufren brotes intermitentes de monoartritis u oligoartritis que afectan la rodilla y otras articulaciones grandes. Los síntomas aparecen y desaparecen sin tratamiento en un periodo de meses, y cada año hay 10 a 20% de pacientes que refieren la desaparición de los síntomas articulares. 2) El 20% de los casos no tratados presentan un cuadro de artralgias que se acentúan y atenuan a intervalos. 3) El 10% de los pacientes padecen una sinovitis inflamatoria crónica consecutiva a las lesiones erosivas y a la destrucción de la articulación. En más de 90% de las personas con artritis de Lyme son positivas las pruebas serológicas que detectan los anticuerpos IgG dirigidos contra *B. burgdorferi* y en 85% de los casos los análisis basados en la PCR detectan el DNA de *Borrelia*.

## 0 ARTRITIS DE LYME

En general, la artritis de Lyme responde bien al tratamiento. Se aconseja un régimen a base de doxiciclina oral (100 mg cada 12 h durante 30 días), amoxicilina oral (500 mg cada 6 h durante 30 días), o ceftriaxona parenteral (2 g/día durante dos a cuatro semanas). Los pacientes que no mejoran después de dos meses de tratamiento oral o de un mes de tratamiento parenteral es poco probable que se alivien con más antibióticos y deben tratarse con antiinflamatorios o someterse a sinovectomía. Los fracasos terapéuticos se asocian a ciertas características del hospedador, como genotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR4, reactividad persistente a la OspA (proteína A de la superficie externa *outer-surface protein A*) y presencia de hLFA-1 (antígeno asociado a la función leucocítica humana 1 [*human leukocyte function-associated antigen 1*]), que muestra reacción cruzada con la proteína A de la superficie externa.

**Artritis sifilitica.** En los distintos períodos de la sífilis se observan manifestaciones articulares (cap. 162). En la sífilis congenita precoz hay hinchazón periartricular e inmovilidad de los miembros afectados (seudoparálisis de Parrot) que complican la osteocondritis de los huesos largos. Entre los ocho y 15 años de edad aparece la articulación de Clutton, una manifestación tardía de la sífilis congenita que consiste en sinovitis crónica indolora con derrames en las articulaciones grandes, especialmente las rodillas y los codos. La sífilis secundaria puede asociarse con artralgias, con artritis simétrica de rodillas y tobillos y en ocasiones de hombros y muñecas, y con sacroileitis. La artritis sigue una evolución subaguda o crónica, con pleocitosis mixta en el líquido sinovial por mononucleares y neutrófilos (en general con cifras de 5 000 a 15 000/pl). Es posible que mecanismos inmunitarios contribuyan a la artritis y los síntomas suelen mejorar en seguida con la penicilina. En la sífilis terciaria, las articulaciones de Charcot son secundarias a la pérdida de la sensibilidad producida por la tabes dorsal. En estos casos no es útil la penicilina.

## ARTRITIS POR MICOBACTERIAS

La artritis tuberculosa (cap. 158) representa aproximadamente 1% de todos los casos de tuberculosis y 10% de las formas extrapulmonares de esta enfermedad. La manifestación más frecuente es una monoartritis granulomatosa crónica. La enfermedad de Poncelet es un cuadro bastante raro de poliartritis reactiva simétrica que afecta a los pacientes con formas viscerales o diseminadas de la tuberculosis. En las articulaciones no se encuentran micobacterias y los síntomas desaparecen con los fármacos antituberculosos.

A diferencia de la osteomielitis tuberculosa (cap. 120), que suele afectar las porciones columnares dorsal y lumbar (50% de los casos), la artritis tuberculosa ataca principalmente articulaciones grandes que soportan peso, sobre todo caderas, rodillas y tobillos, y sólo de cuando en cuando articulaciones pequeñas que no soportan cargas. En el curso de meses a años se observan dolor e hinchazón progresivos de una sola articulación, y los síntomas gene-



**FIGURA 328-2.** Artritis crónica causada por *Histoplasma capsulatum* en la rodilla izquierda. **A.** Varón en el séptimo decenio de la vida originario de El Salvador quien acudió con antecedente de dolor progresivo en la rodilla y dificultad para caminar de varios años de evolución. Fue sometido a artroscopia por desgarro de meniscos siete años antes (sin alivio de los síntomas) y recibió varias inyecciones intraarticulares de glucocorticoides. El paciente desarrolló deformidad significativa de la rodilla con el paso del tiempo, lo que incluyó un gran derrame en la cara externa. **B.** Radiografía de la rodilla que muestra múltiples anomalías, lo que incluye estrechamiento grave del espacio articular femorotibial, varios quistes subcondrales grandes en la tibia y en el compartimiento patelofemoral, con derrame

articular suprapatelar grande y una gran masa de tejidos blandos que se proyecta hacia fuera sobre la rodilla. **C.** La MRI define estas anomalías y demostró la naturaleza quística de la anomalía en la cara externa de la rodilla. La biopsia sinovial demostró inflamación crónica con células gigantes y en los cultivos creció *H. capsulatum* después de tres semanas de incubación. Todas las lesiones clínicas y el derrame se resolvieron después de un año de tratamiento con itraconazol. El paciente fue sometido a reemplazo total de rodilla izquierda para tratamiento definitivo. (Cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston; con autorización.)

rales aparecen sólo en la mitad de los casos. La artritis tuberculosa ocurre durante la diseminación que sigue a la infección primaria o en una reactivación posterior, sobre todo en las personas infectadas por el VIH o portadoras de alguna otra inmunodepresión. Es raro que coexista una tuberculosis pulmonar activa.

En la punción-aspiración de la articulación enferma se obtiene líquido con 20 000 células/pl por término medio y casi 50% de neutrófilos. La tinción de los bacilos acidoresistentes en el líquido es positiva en menos de un tercio de los casos y los cultivos son positivos en 80%. En las muestras del tejido sinovial tomado por biopsia, el cultivo es positivo en alrededor de 90% de los casos y en la mayoría se encuentra una inflamación granulomatosa. Los métodos de amplificación del DNA, como la PCR, pueden reducir a uno o dos días el plazo de espera del diagnóstico. En las radiografías se observan erosiones periféricas en los puntos de fijación de la sinovial, osteopenia periarticular y, al final, estrechamiento del espacio articular. El tratamiento de la artritis tuberculosa es igual al de la tuberculosis pulmonar y exige la administración de varios fármacos durante seis a nueve meses. En los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, hay que prolongar más el tratamiento.

Hay varias micobacterias atípicas (cap. 160) que residen en el agua y en el suelo y que pueden producir una artritis insidiosa crónica. Este proceso es secundario a un traumatismo y a la inoculación directa que ocurre al practicar tareas agrícolas, jardinería o actividades acuáticas. Las articulaciones más afectadas suelen ser las pequeñas de los dedos, muñecas y rodillas. Es típica la participación de las bolsas sinoviales y las vainas tendinosas. Las especies de micobacterias que intervienen son *Mycobacterium marinum*, *M. avium-intracellulare*, *M. terrae*, *M. kansasi*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*. En las personas infectadas por el VIH o que toman fármacos inmunodepresores se han descrito infecciones articulares después de la diseminación hematogena de *M. kansasi*, *M. avium-intracellulare* y *M. haemophilum*. El diagnóstico exige habitualmente biopsias y cultivos, y el tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad a los antimicobacterianos.

## ARTRITIS MICOTICA

Raras veces, los hongos producen una artritis monoarticular crónica. Los hongos dimórficos endémicos *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* (menos a menudo) (fig. 328-2) producen una infección articular granulomatosa secundaria a siembra hematogena o a propagación directa desde las lesiones óseas que presentan las personas con formas diseminadas de la enfermedad. También se observan lesiones articulares con muy poca frecuencia como complicación de la esporotricosis (infección por *Sporothrix schenckii*) en los jardineros y otras personas que trabajan con tierra o musgos (género *Sphagnum*). La esporotricosis articular es seis veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y los alco-

hólicos y otros sujetos debilitados están expuestos a padecer una infección poliarticular.

Las infecciones por *Candida* que afectan una sola articulación, en especial rodilla, cadera u hombro, son secundarias a intervenciones quirúrgicas, inyecciones intraarticulares o a diseminación hematogena (en pacientes muy graves con enfermedades debilitantes, como diabetes mellitus, o con insuficiencia hepática o renal, y en los pacientes que siguen un tratamiento inmunodepresor). En quienes usan drogas por vía intravenosa, las infecciones por *Candida* suelen afectar columna vertebral, articulaciones sacroiliacas u otras articulaciones fibrocartilaginosas. En los pacientes inmunodeprimidos, los casos infrecuentes de artritis debidas a especies de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii* y a hongos dematiáceos se producen por inoculación directa o por infección hematogena diseminada.

El líquido sinovial de las artritis fúngicas suele contener de 10 000 a 40 000 células/pl, con casi 70% de neutrófilos. Las muestras del tejido sinovial teñidas y cultivadas confirman con frecuencia el diagnóstico de artritis fúngica cuando los análisis del líquido sinovial resultan negativos. El tratamiento consta de drenaje y lavado de la articulación combinados con la administración de algún antimicótico específico. La dosis y duración del tratamiento son iguales que en los casos diseminados (véase la Parte 7, Sección 16). La anfotericina B se ha aplicado por medio de goteo intraarticular además de la vía intravenosa clásica.

## ARTRITIS VÍRICA

Los virus producen artritis al infectar el tejido sinovial en el curso de la infección generalizada o provocan una reacción inmunitaria que ataca las articulaciones. En los tres días de la erupción que sigue a la infección espontánea por el virus de la rubéola y en las dos a seis semanas siguientes a la aplicación de la vacuna con virus vivos de la rubéola, hasta 50% de las mujeres afectadas experimentan artralgias persistentes y 10% presentan una artritis manifiesta. Es raro que los episodios de inflamación simétrica de dedos de las manos, muñecas y rodillas reaparezcan tras un periodo superior a un año, pero existe un síndrome de fatiga crónica, febrícula, cefaleas y mialgias que puede persistir durante meses o años. En casos seleccionados puede ser beneficiosa la administración intravenosa de inmunoglobulinas. En las dos semanas que dura una parotiditis puede observarse una monoartritis o poliartritis migratoria que desaparece espontáneamente; esta secuela es más frecuente en los varones que en las mujeres. Alrededor de 10% de los niños y 60% de las mujeres presentan artritis después de la infección por el parvovirus B19. En los adultos, la artropatía cursa a veces sin fiebre ni erupción. Se observa dolor y rigidez, además de hinchazón menos notoria (principalmente en las manos, pero también en rodillas, muñecas, y tobillos), síntomas que suelen desaparecer en semanas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes sufren una artropatía crónica.

Hasta 10% de los pacientes con hepatitis B aguda presentan, unas dos semanas antes de que aparezca la ictericia, una reacción mediada por inmuno-complejos que se parece a la enfermedad del suero y que se manifiesta por una erupción maculopapulosa, urticaria, fiebre y artralgias. Menos a menudo se observa artritis simétrica de manos, muñecas, codos o tobillos con rigidez matutina que se confunde con un brote de artritis reumatoide. Los síntomas se resuelven al aparecer la ictericia. Muchas personas con hepatitis C crónica se quejan de artralgias o artritis persistentes, tengan o no crioglobulinemia. También hay artritis, con dolor de las articulaciones grandes y a menudo acompañada de fiebre y de una erupción, en varias infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos, como los virus chikungunya, OYiyong-nyong, Ross River, Mayaro y Barman Forest. Durante la convalecencia de la infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria puede aparecer una artritis simétrica de manos y muñecas. Los pacientes infectados por enterovirus se quejan con frecuencia de artralgias y se han aislado echovirus en los pacientes con poliartritis aguda.

Algunos cuadros de artritis se asocian a la infección por el VIH. El síndrome de Reiter, con oligoartritis dolorosa de los miembros inferiores, suele seguir a un episodio de uretritis en personas infectadas por el VIH. El síndrome de Reiter asociado al VIH parece ser sumamente frecuente en las personas que tienen el haplotipo HLA-B27, pero es rara la afección de las articulaciones sacroiliacas y en la mayoría de los casos se observa principalmente en ausencia del HLA-B27. Hasta un tercio de las personas con psoriasis que están infectadas por el VIH presentan artritis psoriásica. En ocasiones, la infección por el VIH se complica con monoartropatía indolora y con poliartropatía simétrica persistente. En las mujeres infectadas por el virus linfotrópico de células T humanas de tipo I ocurre oligoartritis crónica persistente de hombros, muñecas, manos y rodillas. Se caracteriza por engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular y presencia de linfocitos atípicos de aspecto leucémico en el líquido sinovial, pero es rara la evolución hacia una leucemia de células T.

## **ARTRITIS PARASITARIA**

 Las artritis debidas a infección parasitaria son raras. El gusano *Dracunculus medinensis* puede provocar lesiones articulares destructivas en los miembros inferiores cuando las hembras grávidas de esta filaria emigran e invaden las articulaciones o causan úlceras en los tejidos blandos adyacentes que se infectan secundariamente. Los quistes hidatídicos se localizan en los huesos en 1 a 2% de los casos de infección por *Echinococcus granulosus*. Las lesiones quísticas, que son expansivas y destructivas, pueden destruir las articulaciones vecinas, en especial cadera y pelvis. En casos raros se ha observado sinovitis crónica asociada a la presencia de huevos de esquistosomas en la biopsia sinovial. En niños con filariosis linfática se observa artritis monoarticular que responde al tratamiento con diethylcarbamazina incluso en ausencia de microfilarias en el líquido sinovial. Se han descrito casos de artritis reactiva atribuidos a la infección por uncinarias, *Strongyloides*, *Cryptosporidium* y *Giardia*, pero es necesario confirmar esta asociación.

## **ARTRITIS POSINFECCIOSA O REACTIVA**

El síndrome de Reiter es una poliartritis reactiva que ocurre en alrededor de 1% de los pacientes unas semanas después de haber padecido una uretritis no gonocócica y en 2% de los pacientes que han contraído infecciones intestinales, en especial las producidas por *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* y especies de *Salmonella*. Sólo una minoría de estos pacientes presentan los demás datos del síndrome de Reiter clásico, a saber uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y erupción cutánea. En los estudios se ha detectado la presencia de antígenos o del DNA microbiano en el líquido sinovial o en la sangre, a pesar de lo cual no se conoce bien la patogenia de este proceso.

El síndrome de Reiter es más frecuente en varones jóvenes (salvo después de infecciones por *Yersinia*) y se ha relacionado con el locus HLA-B27 como posible factor genético predisponente. Los pacientes presentan oligoartritis dolorosa y asimétrica que afecta principalmente rodillas, tobillos y pies. Es frecuente el dolor lumbar y cuando la enfermedad es prolongada aparecen signos radiográficos de sacroileitis. La mayoría de los pacientes se recuperan en seis meses, pero hay formas recidivantes prolongadas de la enfermedad que son más frecuentes en los casos que siguen a una uretritis por clamidias. Los antiinflamatorios ayudan a aliviar los síntomas, pero hay controversia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico prolongado para eliminar al antígeno microbiano de la sinovial.

En los adultos, las manifestaciones habituales de la fiebre reumática aguda consisten en poliartritis migratoria acompañada de fiebre (cap. 315). Esta forma de presentación es distinta de la propia de la artritis reactiva posestreptocó-

cica, que también ocurre después de una infección por *Streptococcus* del grupo A, pero no es migratoria, dura más de las tres semanas del lapso máximo típico de la fiebre reumática aguda, y apenas responde al ácido acetilsalicílico.

## **INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES**

Estas infecciones se observan como complicación de 1 a 4% de todas las prótesis articulares. La mayoría de esas infecciones se adquieren en el acto operatorio o inmediatamente después, debido a infección o a dehiscencia de la herida; menos a menudo, afectan más tarde la prótesis articular y son secundarias a siembra hematogena o a inoculación directa. Las manifestaciones pueden ser agudas, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, en especial en las infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos intestinales. Otras veces, cuando intervienen microorganismos menos virulentos como estafilococos coagulasa-negativos o difteroides, la infección persiste meses o años sin provocar síntomas generales. Por lo común estas infecciones insidiosas se adquieren al realizar el implante articular y se descubren al evaluar un dolor crónico inexplicable o después de tomar una radiografía donde se demuestra la laxitud de la prótesis; la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen estar elevadas en esos casos.

El diagnóstico se establece por punción-aspiración de la articulación; hay que evitar a toda costa introducir microorganismos de manera accidental al aspirar. La infección se sospecha cuando en el líquido sinovial se encuentra pleocitosis y predominio de los polimorfonucleares neutrófilos, puesto que otros procesos inflamatorios rara vez afectan las prótesis articulares. El cultivo y la tinción de Gram suelen permitir aislar el patógeno causativo. A veces, cuando los cultivos sistemáticos y los dirigidos al aislamiento de anaerobios son negativos, es necesario emplear medios especiales para cultivar patógenos poco frecuentes, como hongos, micobacterias atípicas y *Mycoplasma*.

## **0 INFECCIONES DE ARTICULACIONES PROTÉSICAS**

El tratamiento incluye intervención quirúrgica y dosis elevadas de antibióticos por vía parenteral, que se administran durante cuatro a seis semanas porque el hueso suele estar afectado. Casi siempre hay que sustituir la prótesis por otra para curar la infección. Lo mejor es implantar la nueva prótesis con unas semanas o meses de retraso, porque durante ese plazo son más frecuentes las recidivas de la infección. En algunos casos es imposible el reimplante, y el paciente pierde esa articulación o queda con una fusión articular, o se necesita incluso amputar. En ocasiones, la infección se puede curar sin eliminar la prótesis cuando los microorganismos infecciosos son estreptococos o neumococos y no hay signos radiológicos de laxitud o desprendimiento de la prótesis. En esos casos se debe emprender el tratamiento antibiótico unos días después de comenzar la infección, y hay que efectuar un drenaje articular enérgico por artrotomía o por artroscopia. En ciertos casos, cuando el paciente prefiere evitar la morbilidad vinculada con la extracción y el reimplante de la articulación, una meta razonable es suprimir la infección con antimicrobianos. Se ha descrito una elevada tasa de conservación de la prótesis cuando se emplea un tratamiento combinado de rifampicina y ciprofloxacina por vía oral durante tres a seis meses en las personas con infecciones estafilococicas de la prótesis de breve duración. Se necesitan ensayos prospectivos que confirmen la eficacia de esta pauta, que se basa en la fase de crecimiento estacionario y en la capacidad de la rifampicina de destruir los microorganismos que se adhieren al material extraño de la prótesis.

**Prevención.** Para evitar las consecuencias desastrosas de la infección, los candidatos a una prótesis articular deben ser seleccionados de manera meticulosa. Las infecciones son especialmente frecuentes en los pacientes con artritis reumatoide, en los sometidos a una intervención previa de esa misma articulación y en las personas con procesos patológicos que exigen tratamiento con immunodepresores. La profilaxis perioperatoria con antibióticos (generalmente con cefazolina) y las medidas para reducir las contaminaciones intraoperatorias, como el empleo de un flujo laminar, han disminuido las tasas de infección perioperatoria a <1% en muchos centros. Después del implante, hay que tomar medidas para prevenir o tratar con rapidez las infecciones extraarticulares capaces de generar siembras hematogena que pueden llegar hasta la prótesis. No está demostrada la eficacia de los antibióticos profilácticos en la prevención de las infecciones hematogena después de someterse a manipulaciones dentales; en realidad, los estreptococos viridans y otros agentes de la microflora bucal son causas en extremo raras de infección de una prótesis articular. Por ello, la American Dental Association y la American Academy of Orthopaedic Surgeons no aconsejan la profilaxis antibiótica en la mayoría de los pacientes con problemas dentales que se someten a sustituciones articulares completas. En cambio, recomiendan esa profilaxis a los pacientes muy expuestos a sufrir una infección hematogena, como en caso de artropatías infla-

matorias, inmunodepresión, diabetes mellitus de tipo 1, sustitución articular en plazo de dos años, infección previa de una prótesis articular, desnutrición o hemofilia. El régimen aconsejado es a base de amoxicilina (2 g por vía oral) 1 h antes de efectuar las manipulaciones dentales asociadas a elevada incidencia de bacteriemia. La clindamicina (600 mg) por vía oral está indicada en los pacientes con alergia a la penicilina.

#### AGRADECIMIENTO

Se reconocen y agradecen las contribuciones de James H. Maguire y Scott J. Thaler a este capítulo en ediciones previas.

#### LECTURAS ADICIONALES

BARDIN T: Gonococcal arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:201, 2003  
DONATTO KC: Orthopedic management of septic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 24:275, 1998

- FRANSSILA R, HEDMAN K: Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1139, 2006  
HARRINGTON JT: Mycobacterial and fungal arthritis. Curr Opin Rheumatol 10:335, 1998  
MEDINA RODRIGUEZ F: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Rheum Dis Clin North Am 29:145, 2003  
MEEHAN AM et al: Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. Clin Infect Dis 36:845, 2003  
SHIRTLIFF ME, MADER JT: Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 15:527, 2002  
STENGEL D et al: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 1:175, 2001  
TARKOWSKI A: Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1029, 2006  
ZIMMERLI W et al: Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 351:145, 2004

329

## Fibromialgia

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland<sup>†</sup>

La fibromialgia es una enfermedad común caracterizada por dolor musculoesquelético diseminado, rigidez, parestesias, alteraciones del sueño y fatiga además de numerosos sitios dolorosos de distribución extensa y simétrica. Es más frecuente en mujeres que en varones, con una proporción de nueve a uno. Esta enfermedad existe en casi todos los países, la mayor parte de los grupos étnicos y en cualquier tipo de clima. Su prevalencia en la población general de una comunidad estadounidense según los criterios de clasificación de 1990, del American College of Rheumatology (ACR) (véase más adelante en este capítulo) es de 3.4% en mujeres y de 0.5% en varones. Al contrario de lo que se afirmaba antes, ahora se sabe que predomina en mujeres de 50 años de edad o más y no en jóvenes. Su prevalencia aumenta con la edad y alcanza 7.4% en las mujeres de 70 a 79 años. Aunque no es lo común, se han observado algunos casos en niños. La prevalencia de la fibromialgia en algunas clínicas de reumatología es hasta de 20%. La mayoría de los pacientes tienen entre 30 y 50 años de edad.

#### PATOGENIA

Se han postulado varios mecanismos causales para explicar la percepción anormal del dolor y se han sugerido diversas anormalidades del sistema nervioso central. Uno de los factores que supuestamente participa en la patogenia son las alteraciones del sueño. La mayoría de los pacientes con fibromialgia se quejan de un sueño poco reparador o de despertar cansados. Los estudios electroencefalográficos en estos individuos exhiben interrupción de la fase 4 de sueño normal [sueño de movimientos no rápidos (*non-rapid eye movement*, NREM)] por la intromisión de varias ondas alfa. La idea de que la privación de la fase 4 del sueño participa en la patogenia de esta enfermedad se ratificó al observar síntomas de fibromialgia en personas sanas con interrupción artificial de la fase 4 del sueño interponiendo ondas alfa inducidas. No obstante, se ha demostrado que esta alteración de sueño se produce en individuos sanos; en personas con trastornos emocionales; y en pacientes con apnea del sueño, fiebre, osteoartritis o artritis reumatoide. También se ha informado que existe una concentración reducida de metabolitos de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con fibromialgia, lo que sugiere la posible participación de la deficiencia de serotonina, neurotransmisor que regula el dolor y el sueño NREM, en la patogenia de esta enfermedad. Algunos investigadores han publicado que los pacientes con fibromialgia, como grupo, tienen una concentración reducida de hormona del crecimiento, que es importante para la reparación muscular y la fuerza. Normalmente la hormona del crecimiento se secreta durante la fase 4 del sueño, que es anormal en los pacientes con fibromialgia. Esta reducción de la hormona del crecimiento explicaría los períodos prolongados de dolor muscular que padecen estos pacientes después de hacer ejercicio. También se ha dicho que la concentración del neurotransmisor llamado sustancia P se eleva en el LCR de los pacientes con fibromialgia y que este fenómeno quizás ayuda

a diseminar el dolor muscular. Además, estos pacientes tienen una respuesta amortiguada del **Cortisol** al estrés. El **Cortisol** urinario reducido y la respuesta amortiguada del **Cortisol** a la hormona liberadora de corticotropina sugieren alguna anormalidad en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. También se ha expresado que la disfunción autónoma interviene en la patogenia de la fibromialgia. Algunos pacientes exhiben hipotensión ortostática en la prueba de inclinación y aumento de la frecuencia cardíaca de reposo en posición supina. De igual forma, ciertas alteraciones del sistema nervioso autónomo y periférico quizás expliquen la xeroftalmia, la xerostomía, la sensibilidad al frío y los síntomas similares al fenómeno de Raynaud en los pacientes con fibromialgia. La tomografía computadoraizada con emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) ha demostrado reducción de la irrigación en tálamo, núcleo caudado y techo protuberancial, que son áreas que participan en la formación de señales dolorosas, su integración y modulación. Hay pruebas de que los pacientes con fibromialgia perciben como dolorosos ciertos estímulos, como calor o presión, con un menor grado de estimulación que las personas sanas. El umbral real para percibir estímulos es similar en los enfermos y los individuos sanos. Algunos estudios también han sugerido que los pacientes con fibromialgia tienen anormalidades psicofisiológicas en su capacidad para inhibir la estimulación somatosensorial irrelevante.

Muchos pacientes con fibromialgia sufren anormalidades psicológicas; todavía no se sabe si estas anomalías representan reacciones al dolor crónico o si los síntomas de la fibromialgia reflejan una alteración psiquiátrica. Cerca de 30% de los pacientes se ajustan a un diagnóstico psiquiátrico, principalmente depresión, ansiedad, somatización e hipochondriasis. Los estudios también muestran una gran prevalencia de abuso sexual y físico y de trastornos de la alimentación. No obstante, la fibromialgia también afecta a pacientes sin problemas psiquiátricos importantes.

Puesto que los pacientes perciben dolor proveniente de los músculos y las uniones musculotendinosas, se han realizado numerosos estudios de los músculos, tanto desde el punto de vista estructural como fisiológico. No se han encontrado inflamación ni anormalidades específicas del músculo. Los datos indican falta de acondicionamiento muscular y los pacientes sienten dolor mucho más intenso después del ejercicio que las personas sanas. Se necesitan más estudios para comprender mejor esta enfermedad.

#### CUADRO CLÍNICO

Los síntomas se caracterizan por dolor musculoesquelético generalizado, rigidez y fatiga. Estos pacientes se quejan de lumbalgia, que en ocasiones se radia hacia nalgas y piernas. Otros refieren dolor y rigidez de cuello y hombros. También se quejan de dolor muscular después de realizar incluso un ejercicio muy leve y constantemente sienten algún grado de dolor. Algunos describen el dolor como tipo urente o lacerante; otros, como dolor sordo, rigidez o dolor persistente. En ocasiones comienza en una región, como hombros, cuello y región lumbar (cap. 330), para finalmente extenderse. Otras veces el paciente se queja de dolor articular y percibe edema de las articulaciones, pero en la exploración física no se observan anormalidades. La rigidez casi siempre es mayor por la mañana al levantarse y mejora con el transcurso de las horas, pero en algunos casos persiste todo el día. Muchos pacientes manifiestan adormecimiento de manos y pies, y algunos incluso sienten más frío que las demás personas que habitan en la misma casa; algunos presentan un fenómeno similar al de Raynaud o bien el fenómeno real de Raynaud. Muchos de ellos se sienten cansados y exhaustos desde que despiertan. Con frecuencia despiertan

<sup>†</sup> Fallecido. Colaborador de *Principios de medicina interna de Harrison* desde la 11a. ed., el Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.



**FIGURA 329-1. Puntos dolorosos en la fibromialgia.** Inserción del músculo suboccipital en la base del cráneo; cara anterior de los espacios entre las apófisis transversas de C5-C7; punto medio del borde superior del músculo trapecio; por encima de la espina escapular junto al borde interno de la escápula; segunda unión costocostal; epicóndilo externo; cuadrante superoexterno de las nalgas; cara posterior de la prominencia trocántrea; almohadilla adiposa interna de la rodilla (todos bilateralmente). (Tomada del folleto "Fibromyalgia", Arthritis Information, Advise and Guidance, Disease Series. Utilizado con autorización de la Arthritis Foundation.)

en medio de la noche y tienen dificultad para conciliar de nuevo el sueño. Algunas veces padecen deterioro cognitivo, con dificultad para el pensamiento y pérdida de la memoria de hechos recientes. Otro síntoma común es la cefalea, pero también puede haber mareo, ansiedad o depresión. Los síntomas empeoran con el estrés o la ansiedad, el frío, la humedad y el ejercicio excesivo. Estos pacientes mejoran durante el clima cálido y las vacaciones.

La característica principal en la exploración física es la presencia de sitios o puntos específicos que son más dolorosos que en las personas sanas. Los criterios de fibromialgia del ACR definen 18 puntos dolorosos (fig. 329-1). La ubicación de estos puntos dolorosos es muy constante. Al palparlos con los dedos se debe utilizar un grado constante y moderado de presión. Como principio para reducir las variaciones en la interpretación de la hipersensibilidad en estos puntos, la fuerza aplicada debe ser de 4 kg (casi 9 lb), que corresponde a la fuerza necesaria que hace palidecer la uña del dedo gordo de la persona que realiza el examen. Esta presión no produce dolor o hipersensibilidad significativos en las personas sanas. Algunos investigadores recomiendan palpar el punto doloroso utilizando un movimiento de rodillo, que en ocasiones es más eficaz para despertar dolor. Los sitios dolorosos también pueden examinarse con un dolorímetro, que es un calibrador de presión con un resorte; empero, la presión digital al parecer es igual de eficaz y precisa. Varios investigadores han medido el grado de hipersensibilidad o dolor, pero el número de puntos dolorosos tiene más valor diagnóstico. Algunos pacientes sienten dolor en todo el cuerpo, aunque de cualquier forma manifiestan hipersensibilidad o más dolor en ciertos puntos específicos.

Puede haber dolor al pelotear la piel, sobre todo en la región escapular alta. En los puntos dolorosos se palparán nódulos subcutáneos. Las personas normales tienen también nódulos en esos sitios, pero no son dolorosos.

La fibromialgia puede ser inducida por una serie de factores, como tensión emocional, infecciones y otras enfermedades, cirugía, hipotiroidismo y traumatismos. Se ha observado en algunos pacientes con hepatitis C, VIH, parvovirus B19 o enfermedad de Lyme. En esta última circunstancia, la fibromialgia suele persistir pese al tratamiento de la enfermedad de Lyme con antimicrobianos y es posible que los pacientes especialmente aprensivos crean que todavía sufren la infección. Algunos trastornos que se acompañan a menudo de fibromialgia son colon irritable, vejiga irritable, cefalea (incluyendo la jaqueca), dismenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de piernas inquietas, dolor de la articulación temporomandibular, precordialgia que no es de origen cardíaco, fenómeno de Raynaud y síndrome de Sjögren.

La evolución de la fibromialgia es variable. En algunos pacientes, los síntomas aparecen y desaparecen a intervalos, pero otros tienen dolores y fatiga

continuas independientemente del tratamiento. Estudios realizados en centros de tercer nivel indican que el pronóstico es desfavorable en la mayoría de los pacientes, pero puede ser algo mejor en los casos tratados en el medio extrahospitalario. En un estudio extrahospitalario se publicó que después de dos años de tratamiento, 24% de los pacientes estaban en remisión y 47% ya no cumplían los criterios de la fibromialgia exigidos por el American College of Rheumatology.

#### DIAGNÓSTICO

La fibromialgia se diagnostica por el antecedente de dolor musculoesquelético generalizado cuando menos durante tres meses y la demostración de hipersensibilidad o dolor cuando menos en 11 de los 18 puntos clásicos durante la palpación digital (fig. 329-1). Los criterios del ACR son de utilidad para estandarizar el diagnóstico, pero no todos los pacientes con fibromialgia satisfacen estos criterios (cuadro 329-1). Algunos pacientes tienen menos puntos dolorosos y más dolor regional pero se considera que padecen de fibromialgia.

En estos pacientes las exploraciones musculoesquelética y neurológica son normales y no existen anomalías en los resultados de laboratorio. Puede haber fibromialgia en los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), otras collagenopatías y diferentes enfermedades. En la actualidad ya no se distingue entre fibromialgia primaria y secundaria (la que coincide con otra enfermedad), puesto que los signos y síntomas son similares. La fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica comparten varias similitudes (cap. 384). Ambos se acompañan de fatiga, sueño anormal, dolor musculoesquelético, memoria y concentración deficientes y alteraciones psiquiátricas como depresión y ansiedad leves. No obstante, los pacientes con síndrome de fatiga crónica tienden a padecer otros síntomas sugerentes de infección vírica como febrícula, odinofagia y dolor en los ganglios linfáticos axilares y cervicales anteriores y posteriores. Este síndrome casi siempre comienza repentinamente; de hecho, los pacientes suelen ser capaces de señalar la fecha. Si bien muchos individuos con síndrome de fatiga crónica tienen puntos hipersensibles o dolorosos, el diagnóstico no requiere de su presencia. El diagnóstico de fibromialgia puede confundirse con SLE o síndrome de Sjögren, puesto que estos trastornos se acompañan de dolor musculoesquelético, xeroftalmia, manos frías y fatiga. La prueba de anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*, ANA) puede ser positiva. Sin embargo, la frecuencia de una prueba de ANA positiva en los pacientes con fibromialgia es similar a la de los testigos sanos de iguales edad y sexo, de manera que su valor predictivo en ausencia de síntomas y datos objetivos característicos es muy reducido. Por consiguiente, se recomienda cautela antes de solicitar

#### I CRITERIOS DE 1990 DÍL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY I PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA FIBROMIALGIA<sup>a</sup>

1. Antecedente de dolor difuso. El dolor se considera difuso cuando se cumplen todos los requisitos siguientes:
    - a. Dolor del lado izquierdo del cuerpo
    - b. Dolor del lado derecho del cuerpo
    - c. Dolor por encima de la cintura
    - d. Dolor por debajo de la cintura
    - e. Dolor en el esqueleto axial (columna cervical, parte anterior del tórax, columna dorsal o columna lumbar)
  2. Dolor la palpación digital en al menos 11 de los 18 puntos dolorosos siguientes (véase fig. 329-1):
    - a. Occipucio: bilateralmente, en la inserción del músculo suboccipital
    - b. Cervical inferior: bilateralmente, en la cara anterior de los espacios intertransversos a nivel de C5-C7
    - c. Trapecio: bilateralmente, en el punto medio del borde superior
    - d. Supraespino: bilateralmente, en su origen, por encima de la espina escapular, junto al borde interno
    - e. Segunda costilla: bilateralmente, a nivel de la segunda unión costocostal, inmediatamente por fuera de la unión, en la superficie superior
    - f. Epicóndilo externo: bilateralmente, 2 cm más allá del epicóndilo
    - g. Glúteo: bilateralmente, en el cuadrante superoexterno de la nalga
    - h. Trocánter mayor: bilateralmente, detrás de la prominencia trocántrea
    - i. Rodilla: bilateralmente, en la almohadilla adiposa interna proximalmente a la interlínea articular
- La palpación digital debe realizarse ejerciendo compresión moderada. Para considerar positivo un punto, el paciente debe afirmar que la palpación ha sido dolorosa. "Hipersensible" no se considera equivalente a doloroso.
- <sup>a</sup>A efectos de la clasificación se dice que los pacientes tienen fibromialgia si se cumplen ambos criterios. El dolor difuso o generalizado debe existir al menos durante tres meses. La presencia de algún otro proceso patológico no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

Fuente: modificado de F Wolfe et al: *Arthritis Rheum* 33:171,1990.

una prueba de ANA. Algunos pacientes con fibromialgia se quejan de debilidad muscular, pero en la prueba de fuerza muscular exhiben debilidad "por capitulación" a causa del dolor. La debilidad muscular proximal y las enzimas musculares elevadas la distinguen de la polimiositis. La polimialgia reumática se distingue de la fibromialgia en el anciano por la presencia de rigidez y dolor muscular más proximal y por la elevada velocidad de eritrosedimentación. Es importante buscar hipotiroidismo, que puede acompañar a la fibromialgia o bien simularla. Los pacientes con apnea del sueño y síndrome de piernas inquietas manifiestan también alteraciones del sueño, dolor musculoesquelético y fatiga. Un rasgo distintivo de la apnea del sueño es la considerable somnolencia diurna. Estos pacientes deben ser remitidos a un laboratorio del sueño para su evaluación y tratamiento. El síndrome de dolor miofascial, ubicado en los hombros o el cuello, quizás representa una variedad circunscrita de fibromialgia (cap. 330). Algunos pacientes con este síndrome evolucionan hasta padecer fibromialgia.

El diagnóstico de fibromialgia ha adquirido una dimensión más compleja por sus repercusiones en el ámbito laboral e industrial. El tema se ha vuelto importante al publicarse que de 10 a 25% de estos pacientes no pueden trabajar a ningún nivel, mientras que otros necesitan alguna modificación de sus tareas. La evaluación de la incapacidad en la fibromialgia es un asunto polémico. No todos aceptan el diagnóstico de fibromialgia. Es difícil evaluar las percepciones del paciente sobre su propia incapacidad para desenvolverse. La detección de los puntos dolorosos también puede adolecer de subjetividad tanto del médico como del paciente, en especial cuando se trata de obtener una indemnización. A los pacientes también les resulta difícil conseguir que su enfermedad sea reconocida como una incapacidad. Los médicos han tenido que asumir indebidamente la tarea de valorar la incapacidad del paciente en su puesto de trabajo, cuando realmente no están calificados para cuantificarla; sería mejor que esa tarea la realizará un especialista en peritaje laboral. Es evidente que se necesitan mejores instrumentos para determinar la incapacidad, en particular en los pacientes con fibromialgia.

### 3 FIBROMIALGIA

Es importante explicar al paciente que su enfermedad no es incapacitante, deformante o degenerativa y que existe tratamiento. El primer paso es mejorar la calidad del sueño. Los tricíclicos del tipo de amitriptilina (10 a 50 mg), nortriptilina (10 a 75 mg) y doxepina (10 a 25 mg) o una sustancia farmacológicamente similar, la ciclobenzaprina (10 a 40 mg), 1 o 2 h antes de acostarse, inducen un sueño reparador (fase 4 del sueño), con lo que el paciente mejora desde el punto de vista clínico. La dosis inicial debe ser reducida, e incrementarse de manera gradual conforme sea necesario. Su empleo es limitado por los efectos colaterales de los tricíclicos y la ciclobenzaprina, como estreñimiento, xerostosis, aumento de peso, somnolencia y dificultad para pensar. La trazodona y el zolpidem también mejoran la calidad del sueño. En pacientes con síndrome de piernas

inquietas, el clonazepam suele ser eficaz. La depresión y la ansiedad se corrigen con los medicamentos apropiados y, cuando está indicado, con consulta psiquiátrica. Se ha demostrado que la duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina, resulta beneficiosa en el tratamiento de los síntomas relacionados con la fibromialgia en pacientes con o sin un trastorno depresivo importante.

Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y otros inhibidores selectivos de la captación de serotonina se utilizan como antidepresivos. Trazodona y venlafaxina también son antidepresivos eficaces. Alprazolam y lorazepam son excelentes ansiolíticos. Muchos pacientes se sienten mejor realizando ejercicios aeróbicos con regularidad, que se inician una vez que han mejorado el sueño, el dolor y la fatiga. El ejercicio debe ser de bajo impacto comenzando con un nivel moderado. Con el tiempo el paciente deberá realizar 20 o 30 min de ejercicio tres o cuatro veces por semana. También es importante que realice ejercicios de estiramiento de manera regular. Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) mejoran los síntomas sólo parcialmente. Los glucocorticoides tampoco producen una mejoría notable y no se deben utilizar en estos enfermos. Los analgésicos opiáceos se deben evitar. Para reducir el dolor se utiliza paracetamol o tramadol. La gabapentina (300 a 1 200 mg/día divididos en varias dosis) también disminuye el dolor. Las medidas locales como calor, masaje, inyección de esferoides o lidocaína en los puntos dolorosos y acupuntura proporcionan alivio temporal de los síntomas. Existen otros métodos terapéuticos que ayudan en grado variable, como biorretroalimentación, modificación de la conducta, hipnoterapia, manejo del estrés y técnicas de relajación. Hay que detectar los factores de estrés que influyen en la vida del paciente y comentarlos con él, para ayudarle a afrontarlos. Los pacientes pueden mejorar con los servicios de un equipo interdisciplinario formado por un profesional de la salud mental, un fisioterapeuta y un especialista en rehabilitación. La terapia de grupo puede ser beneficiosa. Los pacientes deben estar bien informados sobre su trastorno y hay que enseñarles la importancia de la autoayuda. En muchas poblaciones existen grupos de apoyo para estos pacientes. Aunque el tratamiento de la fibromialgia es eficaz en algunos casos, otros continúan con un proceso crónico que sólo se alivia parcialmente.

### LECTURAS ADICIONALES

- BRADLEY LA, ALARCON GS:** Fibromyalgia, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1869-1910
- BURKHAM J:** Fibromyalgia, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 522-536
- GOLDENBERG DL:** Fibromyalgia syndrome a decade later: What have we learned? *Arch Intern Med* 159:777, 1999
- WOLFE F et al:** The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38:19, 1995

## 330 Artritis de las enfermedades generalizadas y otras artropatías

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

### ARTRITIS DE LAS ENFERMEDADES GENERALIZADAS

#### ARTROPATÍA DE LA ACROMEGALIA

La causa de la acromegalía es la producción excesiva de hormona del crecimiento por un adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis (cap. 333). Afecta sobre todo a personas de mediana edad. La secreción excesiva de hormona del crecimiento y de factor del crecimiento afín a la insulina de tipo I estimula la proliferación del cartílago, de tejido conjuntivo periarticular y de hueso, provocando una serie de alteraciones musculoesqueléticas como artrosis, dolor de espalda, debilidad muscular y síndrome de túnel del carpo.

Un signo frecuente es una artropatía similar a la artrosis que se ubica principalmente en rodillas, hombros, caderas y manos. Abarca a una sola o

a varias articulaciones. Al principio, el crecimiento excesivo de cartílago genera ensanchamiento del espacio articular. El cartílago recién sintetizado no se encuentra bien estructurado y es más propenso a sufrir fisuras, úlceras y cambios destructivos. La laxitud de los ligamentos articulares secundaria al crecimiento de tejido conjuntivo favorece también a la artrosis. Con la destrucción y pérdida de cartílago, el espacio articular disminuye y en las radiografías aparecen esclerosis subcondral y osteofitos. Al explorar la articulación se perciben crepitaciones pronunciadas y aumento de la movilidad. El líquido articular no es inflamatorio. En algunos casos de artropatía acromególica, el cartílago contiene cristales de pirofosfato calcico dihidratado y cuando esos cristales se extienden por la articulación originan ataques de seudogota. La condrocarkinosis también es visible en las radiografías. Alrededor de la mitad de los pacientes con acromegalía padecen dolores de espalda de predominio lumbosacro. La movilidad excesiva de la columna favorece esta molestia. En las radiografías se observan espacios intervertebrales normales o abiertos, osteofitos anteriores y calcificación de los ligamentos. Estos cambios se parecen a los observados en los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa. La cifosis dorsal, combinada con la elongación de las costillas, favorece el desarrollo del tórax toneliforme que presentan los pacientes con acromegalía. Las manos y los pies crecen a causa de la proliferación de los tejidos blandos. Los dedos de las manos son gruesos y sus extremos adquieren forma de pala. En un tercio de los pacientes el talón también es grueso y alrededor de 25% exhibe fenómeno de Raynaud.

El síndrome de túnel del carpo ocurre en la mitad de los pacientes. El nervio mediano queda comprimido en el túnel del carpo por el crecimiento excesivo

\* Fallecido. Colaborador de *Principios de medicina interna de Harrison* desde la 11a. ed., el Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.

del tejido conjuntivo. El nervio mediano también crece. Además, los pacientes con acromegalia manifiestan debilidad muscular proximal supuestamente por acción de la hormona del crecimiento sobre el músculo. La electromiografía y el análisis de las enzimas musculares dan resultados normales. En la biopsia muscular se aprecian fibras musculares de tamaño variable sin cambios inflamatorios.

#### ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es un trastorno del depósito de hierro. En el intestino se absorben cantidades excesivas de hierro, que se deposita en las células parenquimatosas con la consiguiente lesión hística y deterioro de la función de los órganos afectados (cap. 351). Los síntomas de la hemocromatosis comienzan generalmente entre los 40 y 60 años, pero pueden surgir antes. Entre 20 a 40% de los pacientes manifiestan artritis casi siempre después de los 50 años de edad y en ocasiones ésta constituye el primer signo clínico de la hemocromatosis. La artropatía es un trastorno inflamatorio similar a la artrosis que inicialmente se ubica en las articulaciones pequeñas de las manos y posteriormente abarca articulaciones más grandes como rodillas, tobillos, hombros y caderas. Las primeras articulaciones afectadas son muchas veces las metacarpofalángicas segunda y tercera de ambas manos y esto puede ser una pista importante para sospechar la hemocromatosis. Los pacientes se quejan de dolor y rigidez; la rigidez matutina suele durar menos de media hora. Las articulaciones enfermas están agrandadas y algo dolorosas; no se aprecia aumento del tejido sinovial. En las radiografías aparece estrechamiento irregular del espacio articular, esclerosis subcondral y quistes subcondrales. Hay proliferación yuxtaarticular de hueso y frecuentes osteofitos en forma de gancho. El líquido sinovial no es inflamatorio y en la membrana sinovial hay proliferación leve o moderada de las células de revestimiento, fibrosis y un escaso número de células inflamatorias que son mononucleares. En casi 50% de los pacientes hay indicios de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (*cakium pyrophosphate deposition disease*, CPPD) y muchos de ellos padecen episodios de seudogota. Se puede observar hierro en las células que revisten la membrana sinovial y en los condrocitos.

El hierro daña el cartílago articular de varias maneras. Cataliza la peroxidación de lípidos dependiente de superóxido, lo que probablemente participa en el daño articular. En modelos animales se ha demostrado que el hierro férreo interfiere en la formación de colágeno. También se ha comprobado que el hierro incrementa la liberación de enzimas lisosómicas por las células en la membrana sinovial. Es posible que participe asimismo en el desarrollo de la condrocalcinosis. El hierro inhibe la pirofosfatasa del tejido sinovial *in vitro* y, por tanto, puede inhibirla *in vivo*, con la consiguiente condrocalcinosis. En las células sinoviales, el hierro puede inhibir también la liberación de pirofosfato calcico por la articulación.

#### O ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis se trata con sangrías repetidas. Por desgracia, este tratamiento influye poco en la artritis, la cual junto con la condrocalcinosis, suele seguir evolucionando. El tratamiento de esta artritis se basa en administrar paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Los episodios de seudogota aguda se tratan con dosis superiores de NSAID o con un esquema breve de glucocorticoides. En los casos avanzados se han obtenido buenos resultados sustituyendo la cadera o rodilla con una prótesis.

#### ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La hemofilia es un proceso genético recesivo ligado al cromosoma X caracterizado por ausencia o déficit de factor VIII (hemofilia A o clásica) o factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas) (cap. 110). La hemofilia A es mucho más frecuente, pues representa 85% de los casos. Las hemartrosis espontáneas son el problema habitual de ambos tipos de hemofilia y pueden ir seguidas de artritis deformante crónica. La frecuencia y gravedad de las hemartrosis dependen del grado de déficit de los factores procoagulantes. Las hemartrosis no son frecuentes en otros trastornos hereditarios de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o el déficit de factor V.

Las hemartrosis se manifiestan pasado el primer año de edad, cuando el niño comienza a caminar y a correr. Las articulaciones más afectadas son, en orden de frecuencia, rodillas, tobillos, codos, hombros y caderas. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies son atacadas también de cuando en cuando.

En la primera fase de la artropatía, la hemartrosis produce calor, hinchazón tensa y dolor articular. El paciente mantiene la articulación enferma en flexión y evita cualquier movimiento. La sangre derramada en la articulación perma-

nece en estado líquido dada la falta de factores intrínsecos de la coagulación y la ausencia de tromboplastina hística en la sinovial. Esta sangre se reabsorbe a lo largo de una semana o más, según su volumen. La función articular suele recuperarse en unas dos semanas.

Con la repetición de las hemartrosis se desarrolla una artritis crónica, donde las articulaciones enfermas permanecen hinchadas y quedan deformadas en flexión. En las fases tardías de la artropatía hay limitación de los movimientos y restricción intensa del funcionamiento articular. Anquilosis, subluxación y laxitud articular son signos del estadio final de la enfermedad.

Las hemorragias en los músculos y tejidos blandos también provocan trastornos musculosqueléticos. En la hemorragia del músculo psoas ilíaco, la cadera permanece en flexión a causa del dolor, dando lugar a una contractura en flexión de ésta. La rotación de la cadera se conserva, lo cual distingue este problema de la hemorragia intraarticular. Si el hematoma aumenta puede haber compresión del nervio femoral, con la consiguiente neuropatía. Otro problema es el acortamiento del tendón de Aquiles secundario a una hemorragia del músculo gemelo. El derrame de sangre en un espacio cerrado como el compartimento de la cara palmar del antebrazo puede causar necrosis muscular, neuropatía y deformidades en flexión de la muñeca y los dedos. Cuando la hemorragia afecta periostio o hueso, se forma una masa seudotumoral. En los niños estas masas se forman distalmente a los codos o las rodillas y mejoran al tratar la hemofilia. La intervención quirúrgica está indicada si el seudotumor sigue aumentando de tamaño. En los adultos, estos hematomas aparecen en el fémur y en la pelvis y suelen ser rebeldes al tratamiento. En las hemorragias musculares pueden formarse quistes dentro de la masa muscular y la aspiración de esos quistes con aguja está contraindicada porque puede provocar una nueva hemorragia.

La hemofilia se acompaña a veces de artritis séptica, que es difícil de distinguir de una hemartrosis aguda en la exploración física. Cuando se sospecha que se trata de una articulación infectada, ésta se debe aspirar de inmediato para cultivar el material extraído y administrar antimicrobianos de amplio espectro mientras se tiene el resultado del estudio. Antes de pinchar la articulación es importante administrar el factor deficiente de la coagulación para reducir el peligro de una hemorragia ulterior.

Los signos radiográficos varían según el estadio de la enfermedad. En las primeras fases se encuentra solamente distensión de la cápsula; después aparecen osteopenia yuxtaarticular, erosiones marginales y quistes subcondrales. Al final se estrecha el espacio articular y hay proliferación ósea. Estas alteraciones se parecen a las observadas en la artrosis. Los signos característicos de la artropatía hemofílica son ensanchamiento de la muesca intercondilea femoral, aumento de tamaño de la parte proximal del radio y forma cuadrangular del extremo distal de la rótula.

La hemartrosis recidivante produce hipertrofia e hiperplasia sinovial. El cartílago queda cubierto por el paño sinovial y sufre lesiones debidas a la acción de la colagenasa y otras enzimas de degradación liberadas por las células mononucleares de la sinovial suprayacente. En las células del revestimiento sinovial, en la subsinovial y en los condrocitos se encuentra hemosiderina que, posiblemente, interviene también en la destrucción del cartílago.

#### O HEMARTROSIS

El tratamiento de la hemartrosis consiste en administrar los factores VIII o IX en goteo ante el primer signo de hemorragia articular o muscular. Se coloca al paciente en la cama, con la mayor extensión posible de la articulación enferma que el paciente sea capaz de tolerar. Dosis analgésicas de NSAID y hielo local pueden aliviar el dolor. Los NSAID se pueden usar sin riesgo durante breves períodos a pesar de su efecto estabilizador de las plaquetas. Se ha demostrado la ausencia de alteraciones importantes de la función plaquetaria o del tiempo de hemorragia en los hemofílicos tratados con ibuprofeno. Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 no interfieren en la función plaquetaria y se pueden administrar de manera inocua contra el dolor, si en opinión del médico su empleo es seguro y conveniente, con base en la razón de riesgos y beneficios. La sinovectomía artroscópica o abierta puede estar indicada en los pacientes con proliferación sinovial crónica y hemartrosis recidivantes. La sinovial hipertrófica está muy vascularizada y es propensa a sangrar. Las dos técnicas de la sinovectomía reducen la frecuencia de las hemartrosis y retrasan el empeoramiento de las lesiones radiográficas de la artropatía hemofílica. Sin embargo, la sinovectomía quirúrgica abierta produce cierta limitación de los movimientos. También ha sido eficaz la radiosinovectomía con silicato de litio-90 o con un coloide de fósforo-31 y puede ser otra alternativa cuando la sinovectomía quirúrgica no es una solución práctica. Si existe destrucción articular grave y dolor incapacitante está indicada la sustitución completa de la articulación. Dada la corta edad de los pacientes hemofílicos puede ser necesario sustituir las prótesis articulares totales más de una vez a lo largo de su vida.

## ARTROPATIAS ASOCIADAS A LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

**Drepanocitosis.** La drepanocitosis (cap. 99) se asocia a varias alteraciones musculoesqueléticas (cuadro 330-1). Los niños menores de cinco años pueden sufrir hinchazón difusa, hipersensibilidad y calor en las manos y los pies durante una a tres semanas. Este proceso, llamado *dactilitis drepanocítica* o *síndrome mano-pie*, se ha observado en la drepanocitosis y en la drepanotálasmia. Se supone que la dactilitis se debe al infarto de la médula ósea y del hueso cortical, que ocasiona periostitis e hinchazón de los tejidos blandos. En las radiografías se observa elevación del periostio, formación de neohueso subperióstico y zonas radiotransparentes y de densidad aumentada dispersas en metacarpianos, metatarsianos y falanges proximales. Estos cambios óseos desaparecen al cabo de unos meses. El proceso deja pocas o ninguna lesión residual. Como la hematopoyesis desaparece de estos pequeños huesos de manos y pies con la edad, este síndrome se observa rara vez pasados los cuatro o cinco años de edad y nunca en adultos.

Las crisis drepanocíticas suelen asociarse a derrames articulares y dolor periartricular. La articulación y los tejidos periartriculares están calientes y dolorosos. Rodillas y codos son los más frecuentemente afectados, pero pueden serlo otras articulaciones. Los derrames no son inflamatorios y contienen <1 000 leucocitos/pl, con predominio de mononucleares. Se han descrito casos de derrame inflamatorio estéril con recuentos celulares elevados formados principalmente por leucocitos polimorfonucleares. En la biopsia de sinovial se comprueba una ligera proliferación de las células de revestimiento y trombos de la microcirculación. En la gammagrafía se observa menor captación en la médula ósea adyacente a la articulación enferma. Se supone que el derrame articular y el dolor periartricular son secundarios a la isquemia y al infarto de la sinovial y del hueso y la médula ósea adyacentes. El tratamiento es el de toda crisis drepanocítica (cap. 99).

Los pacientes con drepanocitosis también pueden padecer osteomielitis, que suele afectar los huesos largos (cap. 120). Estos pacientes tienen especial susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular las causadas por *Salmonella*, que se detecta en más de la mitad de los casos. El microorganismo que se aísلا con más frecuencia es *S. typhimurium* (cap. 146). Las radiografías del sitio afectado muestran al principio elevación del periostio, seguida de rotura de la cortical ósea. Al combatir la infección, la lesión ósea se cura. La drepanocitosis se asocia también a infartos óseos consecutivos a las trombosis debidas a la falciformación de los eritrocitos. También puede haber infartos óseos en la enfermedad de hemoglobina drepanocítica y en la drepanotálasmia (cap. 99). El dolor óseo de las crisis drepanocíticas se debe a los infartos óseos y de la médula ósea. En los niños, el infarto del cartílago epifisario altera el crecimiento normal del miembro afectado. Radiográficamente, el infarto de la cortical ósea produce elevación del periostio y engrosamiento irregular de la corteza ósea. Los infartos de la médula ósea producen osteólisis, fibrosis y formación de hueso nuevo.

La necrosis avascular de la cabeza femoral se observa en casi 5% de los pacientes. También afecta la cabeza del húmero y con menos frecuencia fémur distal, cóndilos tibiales, radio distal, cuerpos vertebrales y otros sitios extraarticulares. El mecanismo de la necrosis avascular probablemente es el mismo que el del infarto óseo. La hemorragia subcondral puede influir en el deterioro del cartílago articular. La irregularidad de la cabeza femoral o de otras superficies óseas dañadas por la necrosis avascular produce finalmente una artropatía degenerativa. En las radiografías de la articulación afectada pueden verse áreas transparentes alternando con zonas de densidad aumentada seguidas de aplanamiento del hueso. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es una técnica sensible para detectar precozmente la necrosis avascular o los infartos. La sustitución total de la cadera o la colocación de prótesis en otras articulaciones puede mejorar la función y aliviar el dolor de los pacientes que tienen destrucciones articulares importantes.

En ocasiones, la drepanocitosis se complica con artritis séptica (cap. 328). Se pueden infectar muchas articulaciones, por siembra hematogena o a partir de una osteomielitis contigua. Entre los microorganismos aislados están *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* y *Salmonella*. Este último no se encuentra tan a menudo como en las osteomielitis. La artritis gotosa aguda es rara en la drepanocitosis, aunque 40% de los pacientes tienen hiperuricemia. Ésta se debe a la sobreproducción de ácido úrico secundaria al mayor recambio del metabolismo de las purinas. Los ataques, cuando ocurren, suelen ser poliarticulares.

En la drepanocitosis, la hiperplasia de la médula ósea se debe a ensanchamiento de las cavidades medulares, adelgazamiento de la corteza, engrosamiento de las trabéculas y excavación central de los cuerpos vertebrales. Estas alteraciones se observan también aunque con menor intensidad en la enfermedad de la hemoglobina drepanocítica y en la drepanotálasmia. En las personas normales, la médula ósea asienta principalmente en el esqueleto axial, pero

## CUADRO 330-1 ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN LA DREPANOCITOSIS

**Dactilitis drepanocítica**  
**Derrames articulares durante las crisis drepanocíticas**  
**Osteomielitis**  
**Infartos óseos**  
**Infartos de la médula ósea**

**Necrosis avascular**  
**Lesiones óseas secundarias a hiperplasia de la médula ósea**  
**Artritis séptica**  
**Artritis gotosa**

en la drepanocitosis se encuentra médula ósea en los huesos de los miembros e incluso en los huesos del tarso y del carpo. La compresión de las vértebras puede producir cifosis dorsal y el reblandecimiento óseo del acetábulo puede causar prominencia acetabular.

**Talasemia.** La talasemia beta es un trastorno congénito de la síntesis de hemoglobina que se caracteriza por síntesis insuficiente de las cadenas beta de la hemoglobina (cap. 99). La talasemia beta produce alteraciones óseas y articulares que son más frecuentes en las formas mayor e intermedia. En un estudio, casi 50% de los pacientes con talasemia tenían signos de artropatía simétrica de los tobillos que se manifestó por dolor sordo y profundo de intensidad variable, agravado con el apoyo y que apareció principalmente en los decenios segundo y tercero de la vida. En algunos casos, el dolor de los tobillos se resolvía espontáneamente y sólo ocurría después de realizar ejercicio intenso pero persistía varios días o semanas. Otros pacientes tenían dolores crónicos que empeoraban al caminar; finalmente, los síntomas desaparecieron con el tiempo en algunos casos. A veces, la compresión del tobillo, del calcáneo o del antepié provocaba el dolor en algunos pacientes. El líquido sinovial no tuvo caracteres inflamatorios en dos. En las radiografías de los tobillos se advirtió osteopenia, ensanchamiento de los espacios medulares, delgadez de la cortical ósea y trabéculas toscas. Estas alteraciones se debieron en gran parte a la expansión de la médula ósea. El espacio articular estaba conservado. Las muestras de hueso de tres pacientes mostraron osteopenia, osteomalacia y microfracturas. En la superficie del hueso se encontró aumento de los osteoblastos y de los tocos de reabsorción ósea. Con las tinciones para hierro se detectó este metal en las trabéculas óseas, en la matriz osteoide y en las líneas de cemento. En la sinovial se observó hiperplasia de las células de revestimiento, que contenían depósitos de hemosiderina. Se consideró que la artropatía estaba relacionada con la afección ósea subyacente. Se desconoce la participación de la sobrecarga de hierro o el trastorno del metabolismo óseo en la patogenia de esta artropatía. El tratamiento consistió en el empleo de férulas y analgésicos. También se transfundió sangre a los pacientes para disminuir la hematopoyesis y la expansión de la médula ósea.

En los pacientes con talasemia beta mayor e intermedia son afectadas también otras articulaciones, como rodillas, caderas y hombros. En los pacientes con talasemia se ha descrito hemocromatosis adquirida acompañada de la correspondiente artropatía. También pueden aparecer artritis gotosa y artritis séptica. La necrosis avascular no es un dato propio de la talasemia porque no existe falciformación capaz de provocar trombosis e infartos.

La talasemia beta menor (rasgo talasémico) se asocia también a manifestaciones articulares. Se ha descrito una oligoartritis crónica seronegativa que afecta predominantemente tobillos, muñecas y codos. Estos pacientes tienen sinovitis persistente leve sin grandes derrames y, al parecer, sin erosiones articulares. También se ha informado de una artritis aguda asimétrica con episodios recidivantes que duran menos de una semana y que pueden afectar rodillas, tobillos, hombros, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalangicas. Se desconoce la patogenia de esta artropatía. El tratamiento con fármacos no esteroideos no fue particularmente eficaz.

## TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS ACOMPAÑADOS DE HIPERLIPIDEDEMIA

(Véase también cap. 350.) Algunas veces la primera indicación de una enfermedad hereditaria del metabolismo de las lipoproteínas son ciertas manifestaciones musculoesqueléticas. Muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar (antiguamente llamada *hiperlipoproteinemia tipo II*) sufren poliartritis migratoria recurrente de las rodillas y otras articulaciones periféricas grandes y, en menor grado, de las articulaciones pequeñas. En unos cuantos, la artritis es monoarticular. En ocasiones la artritis se acompaña de fiebre. El dolor puede ser moderado, muy intenso o incluso incapacitante. Las articulaciones afectadas se encuentran calientes, eritematosas, edematizadas e hipersensibles. La artritis casi siempre comienza de manera repentina, tiene duración de unos cuantos días a dos semanas y no provoca daño articular.

Los episodios sugieren una crisis de gota aguda y ocurren varios ataques al año. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas no es inflamatorio, contiene leucocitos escasos y carece de cristales. La lesión articular a menudo representa una periartritis o peritendinitis inflamatoria y no un problema intraarticular. La naturaleza transitoria y recurrente de la artritis sugiere la posibilidad de fiebre reumática, en especial en vista de que en los pacientes con hiperlipoproteinemia la velocidad de eritrosedimentación es elevada y existe elevación falsa de la antiestreptolisina O. Algunos pacientes manifiestan además tendinitis de Aquiles, que suele ser muy dolorosa. Los episodios de tendinitis son graduales y duran unos cuantos días. No se acompañan de fiebre y los pacientes a menudo se encuentran asintomáticos entre los episodios. Durante la crisis, el tendón de Aquiles se encuentra caliente, eritematoso, edematoso y doloroso a la palpación. La tendinitis de Aquiles y otras manifestaciones articulares suelen preceder a los xantomas y en ocasiones constituyen la primera indicación clínica de una hiperlipoproteinemia. Algunas crisis de tendinitis ocurren después del tratamiento con un fármaco hipolipidemiante. Este trastorno se acompaña también de xantomas en los tendones de Aquiles, rotuliano y extensores de las manos (sobre los nudillos) y los pies. Asimismo, se han observado xantomas en el tendón peroneal, la aponeurosis plantar y el periostio que cubre el tercio distal de la tibia. Estos xantomas se ubican dentro de las fibras tendinosas. Los xantomas tuberosos son tumores subcutáneos situados en las superficies extensoras de codos, rodillas y manos, así como en las nalgas. Aparecen durante la infancia en los pacientes homocigotos y después de los 30 años en los heterocigotos. Algunos pacientes con elevación de lipoproteínas de muy baja densidad (*very low-density lipoprotein, VLDL*) y triglicéridos (antiguamente llamada *hiperlipoproteinemia tipo IV*) también exhiben a veces artritis inflamatoria leve de las articulaciones grandes y pequeñas, casi siempre con un patrón asimétrico que abarca unas cuantas articulaciones a la vez. La artritis suele empezar durante la madurez y puede ser persistente o recurrente; los episodios duran de unos cuantos días a varias semanas. En algunos pacientes el dolor articular es intenso, en otros existe rigidez matutina y en otros más hay hipersensibilidad articular, hiperestesia periaricular y engrosamiento sinovial. El líquido sinovial no suele ser inflamatorio y carece de cristales, pero puede contener leucocitos abundantes con predominio de mononucleares. Su aspecto en ocasiones es lechoso. Las radiografías muestran osteopenia yuxtaarticular y lesiones quísticas. En unos cuantos casos se han observado grandes quistes óseos, pero tanto los xantomas como los quistes óseos aparecen también en otros trastornos de las lipoproteínas. La patogenia de la artritis en los pacientes con hipercolesterolemia familiar o elevación de VLDL y triglicéridos no se conoce muy bien. Los salicilatos, otros NSAID o analgésicos por lo general alivian los síntomas. Algunos pacientes mejoran con el tratamiento hipolipidemiante; sin embargo, los que reciben una reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril/coenzima A (HMG-CoA) experimentan mialgias y unos cuantos desarrollan polimiositis o incluso rabdomiolisis. Asimismo, se han publicado casos de miositis con el uso de niacina (cap. 384).



**FIGURA 330-1. Artropatía de Charcot que surge en la diabetes mellitus.** La radiografía lateral del pie señala pérdida completa del arco, por fragmentación ósea y luxación en el mesopié. (Por cortesía de los Dres. Andrew Neckers Jean Schils.)

fragmenta y al final desaparece, mientras que el hueso subyacente sufre una condensación ebúrnea. En los bordes de la articulación se forman osteofitos. En las fases avanzadas aparecen erosiones en la superficie articular. También puede haber fracturas, hueso desvitalizado y cuerpos libres intraarticulares. En el tejido sinovial se encuentran fragmentos microscópicos de cartílago y de hueso.

Se supone que hay al menos dos mecanismos principales que intervienen en la patogenia de la artritis neuropática. Una alteración del sistema nervioso vegetativo podría aumentar el riego sanguíneo articular que seguidamente produciría reabsorción del hueso. La pérdida de hueso puede ser la primera manifestación, en especial en el pie diabético. Al perderse la sensibilidad profunda propioceptiva y los reflejos neuromusculares defensivos, la articulación sufre repetidas lesiones, como desgarros ligamentosos y fracturas óseas. Se supone que la patogenia de las lesiones consecutivas a las inyecciones intraarticulares frecuentes de glucocorticoïdes estriba en la acción analgésica de los esteroides la cual lleva al uso excesivo de una articulación ya dañada, lo cual induce lesión acelerada del cartílago. No se sabe por qué la artritis neuropática ocurre sólo en algunos pacientes afectados por neuropatías.

**Manifestaciones Clínicas.** La artropatía neuropática suele comenzar en una sola articulación y al empeorar ataca otras, dependiendo del proceso neurológico subyacente. La articulación enferma aumenta progresivamente de tamaño a causa del crecimiento óseo excesivo y al derrame sinovial. En la cavidad articular se pueden palpar cuerpos libres; después ocurren inestabilidad articular, subluxación y crepitaciones conforme el proceso empeora. Las lesiones de la artropatía neuropática pueden producirse rápidamente y en cuestión de semanas o meses se puede encontrar una articulación totalmente desorganizada con numerosos fragmentos óseos. La intensidad del dolor que experimenta el paciente es menor de lo que podría suponerse por el grado de afección articular. Los pacientes pueden sufrir dolores articulares bruscos debidos a las fracturas intraarticulares de los osteofitos o de los cóndilos.

La artritis neuropática se observa más a menudo en la diabetes mellitus, donde su incidencia es del orden de 0.5%. Suele atacar a pacientes >50 años de edad, después de varios años de diabetes, pero hay excepciones. Las articulaciones más afectadas suelen ser las tarsometatarsianas, seguidas por las metatarsofalángicas y las tibioastragalinas. En contadas ocasiones se afectan las rodillas y la columna. En 20% de los casos hay artritis neuropática en ambos pies. Los pacientes suelen atribuir sus primeros dolores de los pies a un traumatismo antiguo, como la torcedura de un pie. Las lesiones neuropáticas pueden ocurrir rápidamente después de una fractura o una luxación del pie. Muchas veces hay hinchazón del pie y el tobillo. El colapso hacia abajo de los huesos del tarso produce convexidad de la planta, conocida como "pie en medecora". A veces se observan grandes osteofitos que sobresalen en el dorso del pie y se forman callos en la cabeza de los metatarsianos que pueden ir seguidos de úlceras infectadas y de osteomielitis. En las radiografías puede haber reabsorción y afilamiento de la parte distal de los metatarsianos. A veces se utiliza el término *fractura-luxación de Lisfranc* para describir las lesiones destructivas de las articulaciones tarsometatarsianas.

## OTRAS ARTROPATIAS

### ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

La artropatía neuropática (articulación de Charcot) es una artritis destructiva progresiva que se asocia a la pérdida de la sensibilidad dolorosa, propioceptiva, o ambas. Además, están atenuados los reflejos musculares normales que regulan los movimientos articulares. Cuando se pierden estos mecanismos defensivos, las articulaciones quedan sometidas a la acción repetida de los traumatismos y sufren lesiones progresivas del cartílago y el hueso. En 1868, Jean-Martin Charcot fue el primero en describir la artropatía neuropática en los pacientes de tabes dorsal. El término *articulación de Charcot* suele utilizarse como sinónimo de *articulación neuropática*. En la actualidad, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de artropatía neuropática (fig. 330-1). Otros procesos que se asocian a esta artropatía son lepra, pian, siringomielia, mielomeningocele, indiferencia congénita al dolor, atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y amiloidosis. Se ha observado una artritis parecida a la articulación neuropática en los pacientes que se tratan con inyecciones repetidas de glucocorticoïdes en las articulaciones que soportan pesos y en los pacientes con enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato calcico. Las lesiones se distribuyen en las distintas articulaciones dependiendo del proceso neurológico subyacente (cuadro 330-2). En la tabes dorsal, son afectados sobre todo rodillas, caderas y tobillos; en la siringomielia, lo son articulación glenohumeral, codos y muñecas; y en la diabetes mellitus, las articulaciones tarsales y tarsometatarsianas.

**Anatomía patológica y fisiopatología.** Las lesiones de la artropatía neuropática se parecen a las observadas en la artrosis grave. El cartílago articular se

### CUADRO 330-2 PROCESOS ASOCIADOS A LA ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

Diabetes mellitus	Amiloidosis
Tabes dorsal	Lepra
Mielomeningocele	Indiferencia congénita al dolor
Siringomielia	Atrofia muscular peronea



**FIGURA 330-2. Acropaquias de los dedos de la mano.** (Reproducida de la Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, Copyright, 1991, 1995. Utilizada con autorización del American College of Rheumatology.)

**Diagnóstico.** El diagnóstico de artritis neuropática se basa en los datos clínicos y en los signos radiográficos de un paciente que padece una neuropatía sensitiva subyacente. El diagnóstico diferencial de la artritis neuropática debe hacerse con osteomielitis, osteonecrosis, artrosis avanzada, fracturas por sobrecarga y enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato calcico dihidratado (CPPD). Los primeros signos radiográficos de la artritis neuropática son los de una artrosis, con estrechamiento del espacio articular, esclerosis ósea subcondral, osteofitos y derrame articular, seguidos por intensas lesiones destructivas e hipertróficas. En las formas avanzadas hay hinchazón de los tejidos blandos, reabsorción ósea, fracturas, grandes osteofitos, fragmentos óseos extraarticulares y subluxaciones. Los datos radiográficos de la artritis neuropática pueden ser difíciles de distinguir de los de una osteomielitis, en especial en el pie diabético, pero los bordes de una articulación neuropática suelen estar bien dibujados, mientras que en la osteomielitis son borrosos. Para excluir la osteomielitis hay que recurrir con frecuencia a las técnicas de imagen y a los cultivos del líquido y el tejido articular. La resonancia magnética también sirve para diferenciar estos procesos. Otra técnica útil es la gammagrafía ósea con leucocitos (o inmunoglobulina G) marcados con indio-111, que demuestra la mayor captación del isótopo en la osteomielitis, pero no en la articulación neuropática; la gammagrafía con tecnecio no es de utilidad, porque la captación está aumentada en ambos procesos. El líquido articular de la artritis neuropática no es de carácter inflamatorio; puede ser xantocrómico o sanguinolento; y puede contener fragmentos de la sinovial, del cartílago y de hueso. La observación de cristales de pirofosfato calcico dihidratado sugiere una artropatía microcristalina asociada a la artropatía neuropática. Cuando hay abundantes leucocitos en ausencia de estos cristales debe sospecharse una osteomielitis.

## ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

El primer objetivo del tratamiento es proporcionar estabilidad a la articulación. Aunque se trate con éxito el proceso subyacente, la artropatía no suele modificarse. Son útiles las férulas y dispositivos ortopédicos, pero su empleo exige vigilancia, pues los pacientes son incapaces de percibir la presión excesiva de un aparato mal colocado. En los diabéticos, el diagnóstico y el tratamiento precoces de un pie de Charcot, prohibiendo cargar peso sobre el pie durante ocho semanas como mínimo, quizás pueda evitar la aparición de lesiones graves. La fusión de las articulaciones muy inestables puede mejorar la capacidad funcional, pero la seudoartrosis es frecuente, en especial cuando la inmovilización ha sido insuficiente.

## OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA Y ACROPAQUIAS

La osteoartropatía hipertrófica (*hypertrophic osteoarthopathy*, HOA) se caracteriza por la presencia de acropaquias digitales y, en fases más avanzadas, por la formación de hueso periódico nuevo y la aparición de derrames sinoviales. Hay formas primarias y familiares de HOA. El proceso suele comenzar en la niñez. La forma secundaria se asocia a neoplasias malignas intratorácicas, enfermedades supuradas del pulmón, cardiopatías congénitas y otros procesos y es más frecuente en los adultos. Las acropaquias son casi siempre un signo de HOA, pero también pueden aparecer aisladamente (fig. 330-2) y entonces se supone en general que representan una fase temprana o un elemento del espectro de la HOA. Las acropaquias como anomalía única en un paciente suelen tener la misma significación clínica que la osteoartropatía hipertrófica.

**Anatomía patológica y fisiopatología.** En la HOA, las alteraciones óseas de la parte distal de los miembros comienzan como una periostitis seguida de la formación de hueso nuevo. En esta fase se puede observar un área radiolúcida entre el hueso periódico nuevo y la cortical subyacente. A medida que avanza el proceso se van depositando varias capas de hueso nuevo que, superpuestas a las de la corteza, producen un engrosamiento de la cortical. La parte externa del hueso tiene aspecto laminado y superficie irregular. Al principio, la formación de neohueso periódico afecta la zona distal de la diáfisis de tibia, peroné, radio y cubito y, con menos frecuencia, fémur, húmero, metacarpo, metatarso y falanges. En ocasiones se afectan también escápulas, clavículas, costillas y huesos de la pelvis. En las formas de larga duración, las lesiones se extienden hasta afectar las metáfisis y las inserciones musculotendinosas. Las membranas interóseas adyacentes pueden llegar a osificarse. Las alteraciones óseas suelen ser bilaterales y simétricas. Puede haber engrosamiento de los tejidos blandos que cubren el tercio distal de los brazos y las piernas y a veces hay infiltración de mononucleares en el tejido blando adyacente. En el lecho ungual y el lado palmar de los dedos se observa proliferación del tejido conjuntivo, que imparte a las falanges un aspecto abombado. Los pequeños vasos sanguíneos de estos dedos "en palillo de tambor" están dilatados y tienen las

paredes engrosadas. En la sinovial de las articulaciones afectadas se observa edema, proliferación de los sinoviocitos de intensidad variable, engrosamiento de la subsinovial, congestión vascular, obstrucción vascular por trombos y un pequeño número de infiltrados linfocíticos.

Varias teorías tratan de explicar la patogenia de la HOA, pero gran parte de ellas han sido refutadas o sus argumentos son insuficientes para justificar las acropaquias en todos los procesos que cursan con HOA. Se considera que las antiguas teorías neurógenas y humorales ya no puedan explicar la HOA. La teoría neurógena se basaba en que la vagotomía producía una mejoría sintomática en un pequeño número de pacientes portadores de tumores pulmonares y de HOA. Se defendía que los estímulos vagales procedentes del sitio del tumor inducían de manera refleja impulsos nerviosos eferentes que se descargaban en la parte distal de los miembros, produciendo la HOA. Pero esta teoría no explicaba la HOA de procesos donde no existían impulsos vagales, como en las cardiopatías congénitas cianóticas o en los aneurismas arteriales. La teoría humoral propugnaba que ciertas sustancias solubles que normalmente eran desactivadas o eliminadas a su paso por los pulmones entraban en la circulación general y estimulaban la aparición de las HOA. Entre esas sustancias estaban prostaglandinas, ferritina, bradicinina, estrógenos y hormona del crecimiento. Pero es poco probable que esas sustancias sean las responsables, ya que sus valores sanguíneos en los pacientes con HOA se superponen con los observados en individuos sin HOA. Además, esas sustancias no explican la HOA localizada asociada a los aneurismas arteriales o a los injertos arteriales infectados.

Recientemente se ha propuesto que las plaquetas intervienen en la aparición de la HOA. Se ha observado que los megacariocitos y las partículas plaquetarias de gran tamaño presentes en la circulación venosa se dispersan al atravesar el pulmón normal. En los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas y otros procesos asociados a un cortocircuito de izquierda a derecha, estas grandes partículas plaquetarias pueden evadir su paso por el pulmón y llegar a la parte distal de los miembros, donde interactúan con las células endoteliales. Se ha comprobado que en la endocarditis bacteriana se depositan masas de plaquetas en las válvulas cardíacas infectadas y lo mismo ocurre en la pared de los aneurismas arteriales y en los injertos arteriales infectados. Estas partículas plaquetarias también pueden llegar a los miembros y reaccionar con las células endoteliales. Tras la reacción plaqueta-endotelio podrían liberarse el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF) y otros factores que estimularían la proliferación del tejido conjuntivo y el periostio. El PDGF y el factor transformador de crecimiento beta estimulan los fibroblastos, favoreciendo su proliferación y la síntesis de colágeno. En los pacientes con las formas primaria y secundaria de HOA se han encontrado valores plasmáticos elevados del antígeno del factor de von Willebrand, lo que indica que hay activación o lesión del endotelio. En la piel afectada de los pacientes con HOA primaria se han detectado alteraciones de la síntesis del colágeno; se ha observado que los fibroblastos de la piel afectada incrementan su producción de colágeno, tienen aumento del mRNA del procolágeno al (I) y muestran signos de regulación al alza de la transcripción del colágeno. Sin duda intervienen otros factores en la patogenia de la HOA y se necesitan más estudios para comprender mejor este proceso.

**Manifestaciones clínicas.** La HOA primaria o familiar, llamada también *paquidermoperiostitis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, suele comenzar de manera insidiosa en la pubertad, salvo en un número menor de pacientes donde ocurre en el primer año de la vida. Este proceso se hereda con carácter

autosómico dominante con expresión variable y es nueve veces más frecuente en los niños que en las niñas. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen antecedentes familiares de HOA primaria.

La HOA primaria se caracteriza por acropaquias, periostitis y signos cutáneos infrecuentes. En un pequeño número de pacientes, las acropaquias no se manifiestan. Las lesiones cutáneas y la periostitis son signos muy destacados de este síndrome: la piel se vuelve gruesa y tosca, aparecen pliegues nasolabiales muy marcados y en la frente se forman arrugas. Los pacientes pueden tener ptosis y engrasamiento de los párpados. La piel suele ser grasa y hay sudación excesiva de manos y pies. Además, puede observarse acné vulgar, seborrea y foliculitis. En algunos pacientes, la piel del cuero cabelludo engrosada forma ondulaciones, un signo que se ha descrito con el término de *cutis verticis gyrata*. La parte distal de los miembros, sobre todo de las piernas, se engruesa a causa de la neoformación de hueso y de tejido blando; cuando el proceso es extenso, la porción distal de los miembros inferiores adquiere un aspecto elefantíásico. La periostitis no suele ser dolorosa, como puede serlo en la HOA secundaria. Las acropaquias en los dedos de las manos pueden ser extensas y producir grandes deformidades bulbosas que entorpecen la manipulación. También puede haber acropaquias en los dedos de los pies. A veces, los pacientes tienen dolores articulares y periarticulares, especialmente en los tobillos y las rodillas y la movilidad articular puede estar algo restringida a causa del crecimiento excesivo del hueso periarticular. En muñecas, rodillas y tobillos ocurren derrames no inflamatorios; tampoco hay hipertrofia sinovial. Las alteraciones asociadas que se observan en los pacientes con HOA primaria son gastropatía hipertrófica, insuficiencia de la médula ósea, distribución femenina del vello púbico, ginecomastia y defectos de las suturas craneales. En los pacientes con HOA primaria, los síntomas desaparecen al llegar a la edad adulta.

La HOA secundaria a una enfermedad subyacente es más común que la HOA primaria. Se asocia a diversos procesos y puede anticiparse en meses a las manifestaciones clínicas del proceso acompañante. En esta forma secundaria son más frecuentes las acropaquias aisladas que el síndrome completo de la HOA. Como las acropaquias tardan meses en desarrollarse y a menudo son asintomáticas, suele ser el médico y no el paciente el primero en reconocerlas. A veces, los pacientes se quejan de una sensación quemante en las puntas de los dedos. Las acropaquias consisten en ensanchamiento de las puntas de los dedos, con engrasamiento de la parte distal de la almohadilla palmar, convexidad de las uñas y pérdida del ángulo normal de 15° que forma la zona proximal de la uña con la cutícula. El dedo es más grueso en la base de la uña que en la articulación interfalángica distal. Una valoración objetiva de la acropaquia consiste en medir el diámetro en la base de la uña y en la articulación interfalángica distal de los 10 dedos. Se considera que hay acropaquias cuando la suma de los cocientes de cada uno de los dedos es >10. A la cabecera de la cama, las acropaquias se descubren haciendo que el paciente muestre juntas la superficie dorsal de los cuartos dedos. Normalmente, en esa posición existe un área visible entre los dedos opuestos, pero cuando hay acropaquias, ese espacio libre deja de ser visible. Al comprimir la base de la uña se percibe una sensación esponjosa y es fácil hacer bacular la uña sobre su lecho. A menudo hay intenso eritema periumgue. En las acropaquias avanzadas, el dedo tiene un aspecto en palillo de tambor y puede haber hiperextensión de la articulación interfalángica distal. La afección del periostio de la parte distal de los miembros puede producir dolor de carácter quemante, o bien sordo y profundo, que a veces causa considerable discapacidad y se agrava al dejar el miembro en declive, pero se alivia al elevarlo. Puede haber hinchorón del tejido blando suprayacente y eritema leve de la piel. La compresión de la parte distal de los antebrazos y las piernas puede resultar bastante dolorosa.

Es posible que haya también dolor articular, sobre todo en tobillos, muñecas y rodillas. A veces hay derrames articulares que suelen ser escasos y sin signos inflamatorios. Rara vez se afectan las pequeñas articulaciones de las manos. A veces, el primer síntoma de una neoplasia maligna del pulmón es un intenso dolor articular u óseo, que puede ir seguido de acropaquias. Además, la evolución progresiva de la HOA suele ser más rápida cuando se asocia a un proceso maligno, principalmente al carcinoma broncogénico. A diferencia de lo que ocurre en la HOA primaria, en la forma secundaria no son frecuentes la sudación excesiva, la seborrea cutánea ni el engrasamiento de la piel de la cara.

La HOA se observa en 5 a 10% de los pacientes con neoplasias malignas intratorácicas, de las cuales las más frecuentes son carcinoma broncogénico y tumores pleurales (cuadro 330-3). La HOA se asocia pocas veces a metástasis pulmonares. También se observa HOA en las infecciones intratorácicas, como absceso de pulmón, empiemas, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y raras veces tuberculosis pulmonar. La HOA también puede encontrarse en neumonitis intersticial crónica, sarcoidosis y fibrosis quística.

En esta última son más frecuentes las acropaquias que el síndrome completo de HOA. Otras causas de acropaquias son cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprue y neoplasias de esófago, hígado, intestino delgado y colon. En los casos de cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda son más frecuentes las acropaquias aisladas que el síndrome completo de osteoartropatía hipertrófica.

Se han observado acropaquias unilaterales en los aneurismas de las arterias principales de los miembros, en los injertos arteriales infectados y en las fistulas arteriovenosas de los vasos braquiales. El aneurisma infectado de la aorta abdominal y el conducto arterioso persistente se han asociado a acropaquias de los dedos de los pies, pero no de las manos. Están descritas la acropaquia de un solo dedo en la gota tofácea y en la sarcoidosis después de un traumatismo. Aunque las acropaquias aisladas son más frecuentes que el síndrome completo en gran parte de las enfermedades, también se ha observado periostitis sin acropaquias en el miembro afectado de un paciente con injertos arteriales infectados.

En ocasiones, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves), tratado o sin tratar, se asocia a acropaquias y a periostitis de los huesos de las manos y los pies. Este proceso se denomina *acropaquia tiroidea*. La periostitis es asintomática y aparece en el tercio medio de la diáfisis de los huesos del metacarpo y las falanges. Rara vez se afectan los huesos largos de los miembros. En el suero de estos pacientes hay valores elevados de la sustancia estimuladora de la tiroides de acción prolongada.

**Datos de laboratorio.** Las alteraciones de laboratorio corresponden a las del proceso subyacente. El líquido sinovial de las articulaciones enfermas contiene <500 leucocitos/ml, con predominio de los mononucleares. Las radiografías muestran una fina línea radiolúcida por debajo del nuevo hueso perióstico en el extremo distal de los huesos largos. Estas alteraciones son más frecuentes en tobillos, muñecas y rodillas. En la punta de las falanges distales puede observarse reabsorción ósea. En los estudios radioisotópicos se detecta captación lineal pericortical a lo largo del borde de los huesos largos, un signo que puede verse antes que cualquier cambio radiográfico.

## OSTEOARTROPATHIA HIPERTRÓFICA

La finalidad del tratamiento de la HOA es identificar el proceso asociado y tratarlo correctamente. Los síntomas y signos de la HOA pueden desaparecer del todo si se extirpa o se aplica una quimioterapia eficaz al tumor subyacente, o si se realiza tratamiento antibiótico y drenaje de cualquier infección pulmonar crónica. La vagotomía o el bloqueo percutáneo del nervio vago consiguen aliviar sintomáticamente a algunos pacientes. Los síntomas de la HOA pueden combatirse con ácido acetilsalicílico, con otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o con analgésicos.

## SÍNDROME DE DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

El síndrome de distrofia simpática refleja se denomina actualmente *síndrome del dolor regional complejo de tipo I* según la nueva Clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*Classification of the International Association for the Study of Pain*). Se caracteriza por dolor e hinchorón, habitualmente localizados en la porción distal de un miembro, que se acompañan de labilidad vasomotora, alteraciones tróficas de la piel y desmineralización ósea de desarrollo rápido. El síndrome de distrofia simpática refleja, incluido su tratamiento, se estudia con más detalle en el capítulo 371.

## CUADRO 330-3 PROCESOS ASOCIADOS A OSTEOARTROPATHIA HIPERTRÓFICA

Pulmonares	Cardiovasculares
Cáncer broncogénico y otras neoplasias	Cardiopatías congénitas cianóticas
Abscesos de pulmón, empiema, bronquiectasias	Endocarditis bacteriana subaguda
Neumonitis intersticial crónica	Injertos arteriales infectados <sup>a</sup>
Fibrosis quística	Aneurisma aórtico <sup>b</sup>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Aneurisma de una arteria principal de un miembro <sup>b</sup>
Sarcoidosis	Conducto arterioso persistente <sup>b</sup>
Gastrointestinales	Fístula arteriovenosa de vasos importantes de un miembro <sup>b</sup>
Enfermedad inflamatoria intestinal	Tiroideos (acropaquias tiroideas)
Esprue	Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)
Neoplasias de esófago, hígado, intestino	

<sup>a</sup> Afección unilateral.

<sup>b</sup> Afección bilateral de los miembros inferiores.

## SÍNDROME DE TIETZE Y COSTOCONDritis

El síndrome de Tietze se manifiesta por hinchazón dolorosa de una o más articulaciones condrocostales. Suelen aparecer antes de los 40 años y afecta ambos sexos por igual. En la mayoría de los pacientes sólo enferma una articulación, que suele ser la segunda o la tercera costocondral. El dolor puede comenzar de forma brusca o pautatina; se irradia a los brazos o a los hombros y se acentúa con estornudos, tos, inspiración profunda o movimientos de giro del tórax. Se usan indistintamente los términos *costocondritis* y *síndrome de Tietze*, pero algunos autores sólo aplican el primero al dolor de las articulaciones condrocostales, sin hinchazón. La costocondritis se observa en pacientes de más de 40 años y más; tiende a afectar las articulaciones costocondrales tercera, cuarta y quinta; es frecuente en las mujeres. Ambos procesos simulan los dolores de origen cardíaco o de procesos de la parte superior del abdomen. Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y síndrome de Reiter pueden afectar las articulaciones condrocostales, pero se distinguen fácilmente por sus otras manifestaciones clínicas. Otros procesos dolorosos del esqueleto de la pared anterior del tórax son la xifoidalgia y el síndrome de la costilla flotante, que suele afectar la décima costilla. Ciertas neoplasias malignas como cáncer de mama, cáncer de próstata, plasmocitoma y sarcoma pueden invadir las costillas, la columna dorsal o la pared del tórax y producir síntomas que se parecen a los del síndrome de Tietze, pero es fácil distinguirlos en las radiografías y con la biopsia. Los síntomas se suelen aliviar con analgésicos, antiinflamatorios e inyecciones locales de glucocorticoides.

## SÍNDROME DEL DOLOR MIOFASCIAL

Este síndrome se caracteriza por dolor musculoesquelético localizado y por hipersensibilidad en los puntos de desencadenamiento (puntos "gatillo") asociados. El dolor es sordo y profundo y puede acompañarse de sensación quemante. El dolor miofascial (o mioaponeurótico) puede aparecer después de un traumatismo, por uso excesivo o por contracciones estáticas prolongadas de un músculo o un grupo muscular, como cuando se está leyendo, escribiendo en un pupitre o trabajando en una computadora. Además, este proceso puede asociarse a artrosis subyacente del cuello o la región lumbar. Los puntos de desencadenamiento son un signo diagnóstico de este síndrome, pues su palpación reproduce o acentúa el dolor. Estos puntos "gatillo" suelen localizarse en el centro de una masa muscular, pero también en otros sitios, como las articulaciones esternocostales, el apéndice xifoides, las inserciones tendinosas o ligamentosas, las fascias (aponeurosis) y las zonas adiposas. Las zonas de los puntos gatillo de los músculos se perciben como zonas de dureza y tensión y al palparlas puede provocarse un tirón o espasmo muscular. Sin embargo, se ha comprobado que estos datos no son exclusivos del síndrome de dolor miofascial, pues en un estudio comparativo los tenían también pacientes con fibromialgia y personas normales. El dolor miofascial afecta sobre todo parte posterior del cuello, hombros, tórax y región lumbar. En el dolor crónico de los músculos de la parte posterior del cuello puede haber también dolor referido desde el punto gatillo situado en el músculo erector del cuello o en la parte superior del trapecio, lo que da lugar a cefaleas persistentes que pueden durar días. Los puntos gatillo en los músculos paravertebrales de la región lumbar pueden causar dolor referido en las nalgas. El dolor puede irradiarse por la pierna hacia abajo desde un punto desencadenante situado en el glúteo medio, confundiéndose con una ciática. Un punto gatillo situado en el músculo infraspinoso puede producir dolor local y referido en la cara externa del deltoides y por fuera y hacia abajo del brazo hasta la mano. La inyección de un anestésico local, como lidocaína a 1% en el sitio del punto gatillo, a menudo alivia el dolor. Otra técnica útil es nebulizar primero con cloruro de etilo la zona desencadenante y el área de dolor referido y, luego, estirar el músculo, maniobra que a veces es necesario repetir varias veces. También pueden ser beneficiosos el masaje y una ecografía sobre el área afectada. Hay que informar al paciente sobre los métodos para evitar los sobresfuerzos musculares derivados del trabajo y las actividades recreativas. Las posturas correctas y la posición de reposo son importantes para evitar las tensiones musculares. El pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes. En ciertos casos, el síndrome de dolor miofascial puede evolucionar hacia una fibromialgia (cap. 329). Se piensa que los pacientes en riesgo de sufrir esta última son los que tienen ansiedad, depresión, fatiga y ausencia de sueño reparador.

## TUMORES ARTICULARES

Los tumores primarios y los procesos de tipo tumoral de la sinovial son poco frecuentes, pero deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las artropatías monoarticulares. Además, las metástasis óseas y los tumores primarios del hueso próximo a una articulación pueden producir síntomas articulares. Véanse más detalles en el capítulo 94.

*La sinovitis villonodular pigmentada* se caracteriza por proliferación exuberante y progresiva pero benigna del tejido sinovial, que suele afectar una sola articulación. Por lo común ocurre en el tercer decenio de la vida y afecta algo más a las mujeres que a los varones. Se desconoce su etiología.

La sinovial es de color castaño y muestra numerosas vellosidades grandes con aspecto de digitaciones cuya fusión produce nódulos pediculados. Hay marcada hiperplasia de las células sinoviales en el estroma de las vellosidades. En el tejido intersticial y en el citoplasma de los macrófagos se encuentran lípidos y granulaciones de hemosiderina. Puede haber células multinucleadas gigantes. La sinovial en proliferación crece hacia el tejido subsinovial e invade el cartílago y el hueso adyacente.

El cuadro clínico de la sinovitis villonodular pigmentada se caracteriza por hinchazón y dolor de comienzo insidioso en una sola articulación, principalmente la rodilla. Otras articulaciones afectadas son caderas, tobillos, articulaciones calcaneocuboideas, codos y pequeñas articulaciones de los dedos de las manos y los pies. El proceso puede afectar también la vaina del flexor común de la mano o de los dedos y con menos frecuencia las vainas tendinosas de muñeca, tobillo o pie. Los síntomas pueden ser leves o intermitentes y a veces transcurren años antes de que el paciente acuda al médico. En las radiografías puede observarse estrechamiento del espacio articular, erosiones y quistes subcondrales. El líquido articular contiene sangre y su color es rojo oscuro o casi negro; en él pueden encontrarse macrófagos cargados de lípidos. Sin embargo, el líquido puede ser claro si no se han producido hemorragias.

El tratamiento de la sinovitis villonodular pigmentada es la sinovectomía completa. Si la resección es incompleta, el proceso recidiva y el tejido crece aún más rápido que al principio. En algunos pacientes ha dado buen resultado la radioterapia de la articulación afectada.

La *condromatosis sinovial* consiste en numerosos focos de proliferación metaplásica de un cartílago de aspecto normal en la sinovial o en las vainas tendinosas. Se desprenden porciones del cartílago que quedan sueltas y siguen creciendo como cuerpos libres intraarticulares. Cuando esos cuerpos se calcifican y osifican, el proceso se conoce como *osteochondromatosis sinovial*. Esta entidad suele ser monoarticular y se observa en personas jóvenes o maduras. La rodilla es la articulación más afectada, seguida por cadera, codo y hombro. Los síntomas son dolor, hinchazón y menor movilidad articular. En las radiografías se aprecian varias calcificaciones redondeadas dentro de la cavidad articular. El tratamiento es la sinovectomía, pero el proceso puede recidivar.

Los *hemangiomas* aparecen en la sinovial y en las vainas tendinosas. Se localizan sobre todo en la rodilla. Los síntomas de dolor e hinchazón articular comienzan en la niñez en forma de episodios recidivantes. El líquido articular es sanguinolento. El tratamiento consiste en extirpar la lesión. Los *lipomas* aparecen sobre todo en la rodilla y se originan en la grasa subsinovial situada a ambos lados del tendón rotuliano. También aparecen lipomas en las vainas tendinosas de manos, muñecas, pies y tobillos. En algunos casos es necesario extirparlos quirúrgicamente.

El *sarcoma sinovial* es una neoplasia maligna que suele formarse cerca de una articulación grande en cualesquier de los cuatro miembros, pero es más frecuente en las extremidades inferiores. Rara vez comienza dentro de la propia articulación. Los sarcomas sinoviales constituyen 10% de todos los sarcomas. Se supone que el tumor se forma a partir del tejido mesenquimatoso primitivo que luego se diferencia bien en elementos epiteliales o en células fusiformes. Pueden encontrarse focos pequeños de calcificación en la masa del tumor. Se observa más a menudo en adultos jóvenes y predomina en el sexo masculino. El tumor se manifiesta como una masa implantada profundamente junto a una articulación; crece con lentitud y no es muy doloroso. Se localiza con mayor frecuencia en la zona de la rodilla, seguida por pie, tobillo, codo y hombro. Otras localizaciones primarias son nalgas, pared abdominal, área retroperitoneal y mediastino. Al crecer, el tumor se extiende por los planos hísticos. La localización más frecuente de las metástasis viscerales es el pulmón. El diagnóstico se establece por biopsia y el tratamiento consiste en la resección amplia del tumor junto con el músculo adyacente y los ganglios linfáticos regionales, seguida de radioterapia y quimioterapia. En la actualidad se emplean como fármacos antineoplásicos doxorubicina, ifosfamida y cisplatino. A veces es necesaria la amputación del miembro afectado. La quimioterapia antineoplásica es útil en algunos pacientes con metástasis; las metástasis pulmonares aisladas se pueden extirpar quirúrgicamente. La supervivencia a cinco años con tratamiento varía según el estadio del tumor, pero puede ser de 25 a 60% o más. Los sarcomas sinoviales tienden a recurrir en el mismo sitio y finalmente envían metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales, los pulmones y el esqueleto.

## LECTURAS ADICIONALES

ALTMAN RD, TENENBAUM J: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1748-1753

## 331 Trastornos periarticulares de las extremidades

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

Algunas enfermedades periarticulares se han hecho cada vez más frecuentes en los dos o tres últimos decenios en parte por un mayor número de personas de distinta edad que participan en actividades recreativas. En este capítulo se estudian algunos de los procesos periarticulares de las extremidades observadas con más frecuencia.

### BURSITIS

La bursitis es la inflamación de una bolsa sinovial, que es un saco de paredes delgadas, revestido de tejido sinovial. La función de la bolsa es favorecer el movimiento de los tendones y los músculos sobre las prominencias óseas. Las fuerzas de fricción excesivas, traumatismos, infecciones o algunas enfermedades generales (p. ej., artritis reumatoide, gota) pueden producir bursitis. La *bursitis subacromial* (bursitis subdeltoidea) es la forma más frecuente. La bolsa subacromial, que está junto a la bolsa subdeltoidea, se encuentra entre la superficie inferior del acromion y la cabeza del húmero y está cubierta por el músculo deltoides. La bursitis se produce al realizar movimientos repetidos con los brazos por encima de la cabeza y muchas veces se acompaña de tendinitis del manguito de los rotadores. Otra forma de bursitis que se observa con frecuencia es la *bursitis trocantérea*, que afecta la bolsa que rodea la inserción del glúteo medio en el trocánter mayor del fémur. Los pacientes presentan dolor en la cara externa de la cadera y en la parte superior del muslo y tienen hipersensibilidad en la cara posterior del trocánter mayor. La rotación externa y la abducción de la cadera contra resistencia inducen el dolor. La *bursitis del olecranon* ocurre sobre la cara posterior del codo y cuando la región se inflama es importante excluir la posibilidad de gota o infección aspirando la bolsa y realizando tinción de Gram y cultivo del líquido, además de buscar cristales de urato en éste. La *bursitis aquilea* afecta la bolsa situada por encima de la inserción del tendón del calcáneo y se debe a uso excesivo y a los roces que produce un calzado ajustado. La *bursitis retrocalcánea* es la inflamación de la bolsa situada entre el calcáneo y la superficie posterior del tendón de Aquiles. El dolor se percibe en la parte posterior del talón y aparece edema en la cara interna o externa del tendón. Se observa en espondiloartropatías, artritis reumatoide, gota o traumatismos. La *bursitis isquiática* (nalgas de tejedor) afecta la bolsa que separa el glúteo medio de la tuberosidad isquiática y aparece después de estar mucho tiempo sentado girando sobre una superficie dura. La *bursitis del psoas iliaco* afecta la bolsa que se encuentra entre el músculo psoas iliaco y la articulación de la cadera y por fuera de los vasos femorales. El dolor se localiza en esa zona y empeora con la flexión y extensión de la cadera. La *bursitis anserina* es una inflamación de la bolsa del músculo sartorio situada en la cara interna de la tibia inmediatamente por debajo de la rodilla y del tendón conjunto, y se manifiesta por dolor al subir escaleras. Existe sensibilidad excesiva al contacto y la presión en la inserción del tendón común del sartorio, del recto interno y del semitendinoso. La *bursitis prerrotuliana* (rodilla de fregona) se localiza en la bolsa situada entre la rótula y la piel suprayacente y ocurre al permanecer arrodillado sobre una superficie dura. También puede haber gota o infección en este sitio. El tratamiento de la bursitis consiste en prevenir la situación agravante, dar reposo a la región enferma, administrar un antiinflamatorio no esteroideo (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) o inyectar un glucocorticoide en el sitio de la inflamación.

### TENDINITIS DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES Y SÍNDROME DE COMPRESIÓN Y ATRAPAMIENTO

La tendinitis del manguito de los rotadores es la causa principal del dolor de hombro y actualmente se cree que obedece a la inflamación de uno o más

tendones. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespínoso, infraespínoso, subescapular y redondo menor, y se inserta en las tuberosidades del húmero. De todos estos tendones, el del supraespínoso es el afectado con más frecuencia, tal vez porque queda atrapado y pinzado repetidamente (*síndrome de atrapamiento*) entre la cabeza del húmero y la superficie inferior del tercio anterior del acromion y del ligamento acromiotoracodeo situado por encima y porque el riego sanguíneo del tendón disminuye durante la abducción del brazo (fig. 331-1). Con menos frecuencia se lesiona el tendón del infraespínoso o el de la porción larga del bíceps. El proceso comienza con edema y hemorragia del manguito de los rotadores, que evolucionan a engrosamiento fibroso y finalmente degeneración del manguito junto con desgarros del tendón y espolones óseos. Este proceso se acompaña también de una bursitis subacromial. Los síntomas suelen aparecer después de alguna lesión o del uso excesivo, en especial cuando se realizan movimientos de elevación del brazo con cierto grado de flexión hacia delante. El síndrome de compresión-atrapamiento ocurre en personas que practican béisbol, tenis o natación o que trabajan en tareas que obligan a elevar el brazo. Son especialmente susceptibles los individuos mayores de 40 años. Los pacientes se quejan de dolor sordo en el hombro que en ocasiones dificulta el sueño. El dolor se agudiza al realizar movimientos de abducción activa con el brazo para colocarlo por encima de la cabeza. El arco comprendido entre los 60 y 120° es especialmente doloroso. Existe hipersensibilidad en la cara externa de la cabeza del húmero inmediatamente por debajo del acromion. Los NSAID, la inyección local de glucocorticoïdes y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas. En los pacientes que no responden a las medidas conservadoras se deberá realizar una desbridación quirúrgica del espacio subacromial.

A veces se produce un desgarro del tendón del supraespínoso al caer con el brazo extendido o levantar un objeto pesado. Los síntomas consisten en dolor con debilidad para la abducción y la rotación externa del hombro; después aparece atrofia del músculo supraespínoso. El diagnóstico se confirma por artrografía, ecografía o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). En ocasiones es necesaria la reparación quirúrgica en los pacientes que no mejoran con las medidas conservadoras. La cirugía está indicada en los pacientes que tienen desgarros moderados o intensos acompañados de pérdida funcional.

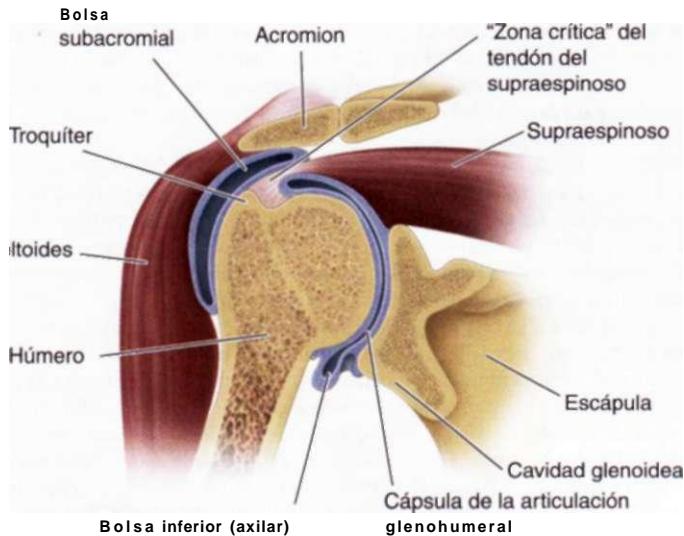
### TENDINITIS CALCIFICADA

Este proceso se caracteriza por el depósito de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita, en un tendón. No se conoce bien el mecanismo de esa calcificación pero quizás se inicie por efecto de la isquemia o de la degeneración del tendón. El tendón del supraespínoso es el afectado más a menudo porque sufre atrapamiento o compresión con mayor frecuencia, además de experimentar decremento de su riego sanguíneo durante la abducción del brazo. Este proceso suele verse en personas de más de 40 años. La calcificación tendinosa puede inducir inflamación aguda causante de dolor agudo e intenso en el hombro. Sin embargo, también puede ser asintomática o no guardar relación con los síntomas del paciente.

### TENDINITIS Y ROTURA DEL TENDÓN DEL BÍCEPS

La tendinitis o tenosinovitis bicipital se debe a la fricción que sufre el tendón de la porción larga del bíceps a su paso por el surco bicipital. Cuando la inflamación es aguda, los pacientes presentan dolor en la parte anterior del hombro que se irradia hacia abajo por el bíceps hasta el antebrazo. Hay dolor y movilidad limitada al efectuar los movimientos de abducción y rotación externa. El surco bicipital es muy doloroso a la palpación. Se puede provocar dolor a lo largo del tendón realizando con el antebrazo un movimiento de supinación contra resistencia, mientras el codo permanece en flexión de 90° (signo de la supinación de Yergason). Un esfuerzo enérgico con el brazo puede provocar la rotura brusca del tendón, que suele ser dolorosa. Si el paciente es joven, esta lesión debe repararse quirúrgicamente; en las personas mayores, la rotura del tendón produce dolor escaso o nulo y se reconoce por la presencia de hinchazón persistente del bíceps (músculo de "Popeye") que se debe a retracción de la porción larga del bíceps. En estos casos no suele ser necesaria la cirugía.

\* Fallecido. Colaborador de *Principios de medicina interna de Harrison desde la 11a. ed.*, el Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.



**FIGURA 331-1. Sección coronal del hombro**, que ilustra las relaciones de la articulación glenohumeral, la cápsula articular, la bolsa subacromial y el manguito de los rotadores (tendón supraespinoso). (De F Kozin, en *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed, WJ Koopman [ed]. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, con autorización.)

#### TENOSINOVITIS DE DE QUERVAIN

En este trastorno, la inflamación se extiende hasta el abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar en el sitio donde atraviesan una vaina fibrosa a nivel de la apófisis estiloides del radio. La causa es por lo general la rotación repetitiva de la muñeca. Puede ocurrir durante el embarazo y también en las madres de niños pequeños por cargarlos con el pulgar extendido. Estos pacientes sienten dolor como de pinchazo al tomar algo con el pulgar. A menudo se acompaña de edema e hipersensibilidad sobre la apófisis estiloides del radio. El signo de Finkelstein es positivo; éste se induce pidiendo al paciente que apoye el pulgar sobre la palma de la mano y luego que cierre los dedos. A continuación gira la muñeca en sentido cubital, lo que provoca dolor en la vaina tendinosa afectada en la región de la apófisis estiloides del radio. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una férula en la muñeca y la administración de NSAID. Si el dolor es intenso o refractario al tratamiento conservador, la inyección de glucocorticoides suele ser muy eficaz.

#### TENDINITIS ROTULIANA (RODILLA DEL SALTARÍN)

Esta tendinitis abarca el tendón rotuliano y su unión con el extremo inferior de la rodilla. Los pacientes sienten dolor al saltar jugando baloncesto, subir escaleras o hacer sentadillas. Se acompaña de hipersensibilidad a la exploración física del extremo inferior de la rodilla. El tratamiento consiste en reposo, aplicación de hielo y administración de NSAID, seguidos de ejercicios de estiramiento y flexibilidad.

#### CAPSULITIS ADHESIVA

Llamada habitualmente "hombro congelado", la capsulitis adhesiva se caracteriza por dolor y limitación de los movimientos del hombro, en ausencia casi siempre de una enfermedad intrínseca de éste. A menudo hay dolor nocturno en el hombro afectado. Sin embargo, la capsulitis adhesiva puede aparecer después de una bursitis o tendinitis del hombro o asociarse a ciertos procesos generales, como enfermedades pulmonares crónicas, infarto de miocardio y diabetes mellitus. La inmovilidad prolongada del brazo favorece el desarrollo de capsulitis adhesiva y se supone que la distrofia simpática refleja es un factor patógeno de ella. La cápsula del hombro está engrosada y puede haber un infiltrado inflamatorio poco intenso acompañado de fibrosis.

La capsulitis adhesiva ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años. El dolor y la rigidez suelen aparecer de manera paulatina durante varios meses a un año, pero en algunos pacientes empeora con rapidez. El dolor puede dificultar el sueño. El hombro es doloroso a la palpación y hay limitación de los movimientos activos y pasivos. Las radiografías del hombro muestran osteopenia. El diagnóstico se confirma con arrografía porque sólo se puede inyectar a presión una pequeña cantidad de medio de contraste, por lo general <15 ml, en la articulación del hombro.

En la mayor parte de los casos, este trastorno mejora de manera espontánea entre uno y tres años después de su inicio. Si bien el dolor suele disminuir, casi siempre queda cierta limitación en la motilidad del hombro. La movilización precoz del brazo después de sufrir la lesión puede evitar el desarrollo de esta enfermedad. La inyección lenta pero forzada del medio de contraste en la articulación es capaz de usar las adherencias y de conseguir la distensión de la cápsula, aumentando así la amplitud de los movimientos. En algunos pacientes es útil la manipulación forzada del hombro bajo anestesia. Una vez consolidado el proceso, el tratamiento influye poco en su evolución natural. Las inyecciones locales de glucocorticoides, los NSAID y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas.

#### EPICONDILITIS LATERAL

##### (CODO DE TENISTA)

Esta patología dolorosa, bastante frecuente en los jugadores de tenis, afecta los tejidos blandos de la cara externa del codo. El dolor se origina en el sitio de unión de los extensores comunes al epicóndilo o muy cerca del mismo y se irradia hacia el antebrazo y el dorso de la muñeca. Se supone que este proceso doloroso se debe a pequeños desgarros de la aponeurosis de los extensores, que resultan de contracciones repetidas contra resistencia de los músculos extensores del antebrazo. El dolor suele aparecer después de un trabajo o actividad recreativa que obliga a realizar movimientos repetidos de extensión y supinación de la muñeca contra resistencia. La mayoría de los pacientes se lesionan cuando realizan esfuerzos ajenos al tenis, como desyerbar, llevar maletas o portafolios, o usar un destornillador. En el tenis, la lesión suele producirse al golpear de revés con el codo en flexión. Movimientos como estrechar la mano al saludar o abrir una puerta pueden reproducir el dolor y lo mismo ocurre si la parte externa del codo se golpea con un objeto duro.

El tratamiento suele consistir en reposo junto con la administración de un NSAID. Ecocardiografía, hielo y masajes de fricción también ayudan a calmar el dolor. Cuando éste es intenso, conviene colocar el codo en flexión de 90° en un cabestrillo o una férula. Si el dolor es agudo y bien localizado, puede ser eficaz una inyección de glucocorticoides con aguja fina. Después, se aconseja al paciente que deje el brazo en reposo durante un mes como mínimo y que evite las actividades que agravan el proceso. Una vez que remiten los síntomas, el paciente debe iniciar un proceso de rehabilitación para aumentar la flexibilidad y fortalecer los músculos extensores antes de reanudar las actividades ordinarias con el brazo. La colocación de una banda de 2.5 a 5 cm en el antebrazo, por debajo del codo, ayuda a disminuir la tensión de los músculos extensores a nivel de su inserción en el epicóndilo. El paciente debe restringir los movimientos que exigen extensión y supinación forzadas de la muñeca. La mejoría puede tardar meses. A veces el paciente sigue quejándose de dolores leves, pero con el tratamiento suele evitarse la reaparición de un dolor incapacitante. En alguno que otro paciente es necesario liberar con cirugía la aponeurosis de los extensores.

#### EPISTROCLEITIS (EPICONDILITIS MEDIAL)

La epitrocleitis es un síndrome debido al uso excesivo, que produce dolor en la parte interna del codo con irradiación al antebrazo. Se considera que su causa estriba en la ejecución repetida de movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra alguna resistencia, los cuales dan lugar a microdesgarros y la aparición de tejido de granulación en el sitio de origen del pronador redondo y de los flexores del antebrazo, en especial del palmar mayor. Este síndrome de fatiga suele observarse en pacientes >35 años y es mucho menos frecuente que la epicondilitis lateral. Aparece sobre todo con los movimientos repetidos relacionados con ciertos trabajos pero también se observa en algunas actividades recreativas, como en los movimientos de *swinging* del golf (codo del jugador de golf) o en los lanzamientos del béisbol. En la exploración física se provoca dolor palpando distalmente a la epitroclea, en el origen de los flexores del antebrazo. El dolor se puede reproducir al realizar movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra resistencia, mientras se mantiene el codo en extensión. Las radiografías suelen ser normales. El diagnóstico diferencial de los pacientes con síntomas de la epitroclea debe hacerse con los desgarros del pronador redondo y con el desgarro agudo y la inestabilidad del ligamento colateral interno. La neuritis del cubital se ha encontrado en 25 a 50% de los pacientes con epitrocleitis, y produce sensibilidad excesiva al contacto y la presión sobre el nervio cubital a nivel del codo, así como hipoestesia y parestesias en el lado cubital de la mano.

El tratamiento inicial de la epitrocleitis es conservador y consiste en reposo, NSAID, fricciones, ultrasonidos y aplicación de hielo. Algunos pacientes requieren la colocación de una férula. Las inyecciones de glucocorticoides en el

sitio del dolor también pueden ser eficaces. Se le indica al paciente descansar por lo menos un mes. Además, los pacientes deben empezar a hacer fisioterapia una vez que ha remitido el dolor. En los pacientes con epitrocleitis debilitante crónica que siguen sin mejorar después de un año de tratamiento como mínimo, puede ser necesario liberar quirúrgicamente el músculo flexor en su origen, cirugía que suele dar buenos resultados.

### FASCITIS PLANTAR

La fascitis plantar es causa frecuente de podalgia en adultos y su incidencia máxima se observa entre 40 y 60 años. Aparece con mayor frecuencia en poblaciones jóvenes que comprenden corredores, personas que practican danza, ejercicios aeróbicos y bailarines de ballet. El dolor se origina en el sitio en que la fascia plantar se une a la tuberosidad interna del calcáneo. La aponeurosis plantar es una banda fibrosa gruesa que se extiende en sentido distal y se divide en cinco lengüetas que se insertan en cada cabeza de los metatarsianos. Actúa para tensionar y elevar el arco longitudinal y también para invertir la mitad trasera del pie durante la fase de "impulsión" de la marcha. Se cree que la fascitis plantar es consecuencia de microtraumatismos repetitivos del tejido. El cuadro histopatológico de la aponeurosis afectada indica degeneración de tejido fibroso con proliferación de fibroblastos e inflamación crónica o sin ella. Algunos de los factores que agravan el riesgo de padecer fascitis plantar son obesidad, pie plano (pronación excesiva del pie), pie cavo (con arco alto), limitación de la dorsiflexión del tobillo, permanecer de pie durante un tiempo prolongado, caminar en superficies duras y calzado deficiente. En los corredores, la carrera excesiva o un cambio a una superficie más dura para correr pueden desencadenar la fascitis mencionada.

El diagnóstico de fascitis plantar por lo común se hace con base en la anamnesis y la exploración física. El comienzo del dolor de la fascitis plantar en el talón en forma típica es gradual, pero en algunas personas es repentino. El individuo siente dolor intenso con los primeros pasos al levantarse por la mañana o después de inactividad durante el día. La molestia suele disminuir con la actividad de pie durante el día y empeora al continuarla. También empeora cuando la persona camina descalza o sube escaleras. En la exploración existe dolor a la palpación en la porción inferior del talón, que corresponde al sitio de inserción de la aponeurosis plantar.

Los estudios imagenológicos están indicados si no se corrabora el diagnóstico. En la radiografía simple se pueden detectar espolones calcáneos, que tienen poca importancia diagnóstica porque pueden existir en sujetos con fascitis plantar o sin ella. También en la radiografía simple se detecta en ocasiones una fractura por fatiga del calcáneo; sin embargo, el gammagrama óseo es más sensible. Este estudio en la fascitis plantar señala una mayor captación

del núclido en el punto de inserción de la aponeurosis plantar al calcáneo. La ecografía en esta enfermedad puede demostrar engrosamiento de la aponeurosis e hipoeogenicidad difusa, que denota edema en el punto de inserción de la aponeurosis con el hueso. La resonancia magnética (MRI) es un método sensible para detectar la fascitis, pero por lo común no es necesaria para corroborar el diagnóstico.

Entre las enfermedades por incluir en el diagnóstico diferencial del dolor calcáneo están fracturas por fatiga del calcáneo, espondiloartritis, artritis reumatoide, gota, cuadros neoplásicos infiltrantes de hueso y síndromes de compresión/atrapamiento de nervios. El diagnóstico de estos casos se hace en signos clínicos, datos de estudios imagenológicos e información de estudios de laboratorio, para así diferenciarlos de la fascitis plantar.

En estudios a largo plazo se ha observado que los síntomas desaparecen en 12 meses en más de 80% de los individuos. Una vez que se hace el diagnóstico el tratamiento debe comenzar inmediatamente. Se orienta a la persona a que disminuya o interrumpa actividades que exacerbaban la fascitis. Las medidas iniciales consisten en la aplicación de hielo o calor, masajes y estiramiento. Por lo común se recurre al estiramiento de la aponeurosis plantar y los músculos de la pantorrilla y puede ser beneficioso. Las ortesis permiten el apoyo del arco interno y a veces son eficaces para reducir los síntomas. Con frecuencia colocan bandas o cintas en los pies y algunos pacientes benefician de una férula nocturna para conservar el tobillo en posición neutra. Para aliviar los síntomas se puede recurrir por un lapso breve a los NSAID en individuos en que los beneficios son mayores que los riesgos. También se ha demostrado eficacia de inyecciones locales de glucocorticoides, pero pudieran conllevar un mayor peligro de que se rompa la aponeurosis plantar. La fasciotomía plantar se reserva para individuos que no han mejorado después de utilizar tratamiento conservador durante seis a 12 meses, como mínimo.

### LECTURAS ADICIONALES

- BUCHBINDER R: Plantar fasciitis. *N Engl J Med* 350:2159, 2004  
ERIEMAN BG et al: Rotator cuff disease: A review of diagnosis, pathophysiology, and current trends in treatment. *Arch Phys Med Rehabil* 75:604, 1994  
HUSNI EM, DONOHUE JP: Painful shoulder and reflex sympathetic dystrophy syndrome, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, W) Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 2133-2152  
MARTIN SD, THORNHILL TS: Shoulder pain, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 557-587  
NEER CS II: Impingement lesions. *Clin Orthop* 173:70, 1983

# PARTE 15: Endocrinología y metabolismo

## SECCIÓN 1 ENDOCRINOLOGÍA

### 332 Principios de endocrinología

J. Larry Jameson

El tratamiento de los trastornos endocrinos obliga a conocer áreas tan dispares como el metabolismo intermedio, la fisiología de la reproducción, el metabolismo óseo y el crecimiento. Por tanto, la práctica de la endocrinología está íntimamente vinculada al marco conceptual del conocimiento de la secreción hormonal, la acción hormonal y los principios de los sistemas de regulación por retroalimentación. El sistema endocrino se investiga fundamentalmente a través de las determinaciones de la concentración hormonales, que proporcionan al médico información diagnóstica muy útil. Casi todos los trastornos del sistema endocrino pueden tratarse de forma eficaz, una vez establecido el diagnóstico; los cuadros relacionados con el exceso de hormonas, generalmente debidos a adenomas glandulares benignos, se tratan mediante la extirpación quirúrgica del tumor o reduciendo la concentración hormonal con procedimientos médicos.

#### AMBITO DE LA ENDOCRINOLOGÍA

La especialidad de la endocrinología abarca el estudio de las glándulas y de las hormonas que éstas producen. El término *endocrino* fue acuñado por Starling para marcar el contraste entre las hormonas de secreción interna (*endocrinas*) y las de secreción externa (*exocrinas*) o secretadas hacia una luz, por ejemplo, las del aparato digestivo. El término *hormona* procede de una frase en griego que significa "poner en movimiento" y describe las acciones dinámicas de estas sustancias circulantes que despiertan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.

A diferencia de lo que sucede en otras especialidades médicas, no es posible definir a la endocrinología siguiendo líneas anatómicas estrictas. Las glándulas endocrinas clásicas (hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes pancreáticos, suprarrenales y gónadas) establecen amplias comunicaciones con otros órganos a través del sistema nervioso, las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento. Además de sus tradicionales funciones sinápticas, el encéfalo produce una amplia gama de péptidos hormonales que constituyen la base de la disciplina de la neuroendocrinología. Mediante la producción de factores liberadores hipotalámicos, el sistema nervioso central (SNC) ejerce una importante influencia reguladora sobre la secreción de las hormonas hipofisarias (cap. 333). El sistema nervioso periférico estimula a la médula suprarrenal. También existe una estrecha interrelación entre los sistemas inmunitario y endocrino. El glucocorticoide suprarrenal Cortisol es un potente inmunosupresor. Las citocinas e interleucinas (IL) ejercen efectos profundos sobre las funciones de la hipófisis, suprarrenales, tiroides y gónadas. Ciertas enfermedades endocrinas frecuentes, como las autoinmunitarias de la tiroides o la diabetes mellitus de tipo 1, se deben a una alteración en la regulación de la vigilancia y tolerancia inmunitarias. Otras enfermedades menos comunes, como insuficiencia poliglandular, enfermedad de Addison e hipofisitis linfocítica, tienen también una base inmunitaria.

La confluencia de la endocrinología con los procesos fisiológicos de otras especialidades diluye el papel desempeñado por las hormonas. Así, éstas participan activamente conservando la presión arterial, el volumen intravascular y la resistencia periférica del aparato cardiovascular. Las sustancias vasoactivas como las catecolaminas, angiotensina II, endotelina y óxido nítrico, además de las múltiples funciones que ejercen en otros tejidos, intervienen en los cambios dinámicos del tono vascular. El corazón es la fuente principal del péptido natriurético auricular, que actúa por un mecanismo endocrino clásico induciendo la natriuresis en un órgano destinatario distante (el riñón). La eritropoyetina, hormona circulante tradicional, se produce en el riñón y estimula la eritropoyesis en la médula ósea (cap. 58). El riñón participa de manera integral en el eje renina-angiotensina (cap. 336) y constituye el objetivo importante de varias hormonas, como la paratiroides (*parathyroid hormone*, PTH), los mineralocorticoides y la vasopresina. El aparato digestivo produce

un número sorprendente de hormonas peptídicas como colecistocinina, gastrina, secretina y péptido intestinal vasoactivo, entre muchas otras. Los carcinoides y tumores de los islotes pueden secretar cantidades excesivas de estas hormonas, provocando síndromes clínicos específicos (cap. 344). Muchas de estas hormonas digestivas se producen también en el sistema nervioso central, donde su función es mal conocida. A medida que se descubren nuevas hormonas, como sucede con la inhibina, la ghrelina y la leptina, se integran en la ciencia y práctica de la medicina con base en sus funciones en lugar de hacerlo por sus estructuras de origen.

La caracterización de los receptores hormonales suele revelar relaciones inesperadas con factores propios de disciplinas no endocrinológicas. Por ejemplo, los receptores de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) y de leptina pertenecen a la familia de receptores de las citocinas. Los receptores acoplados a la proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR), mediadores de las acciones de muchas hormonas peptídicas, participan también en numerosos procesos fisiológicos, entre los que se encuentran la vista, el olfato y la neurotransmisión.

#### NATURALEZA DE LAS HORMONAS

Las hormonas pueden dividirse en cinco grupos principales: 1) *derivadas de aminoácidos* como dopamina, catecolaminas y hormona tiroidea (*thyroid hormone*, TH); 2) *neuropeptidos pequeños* como hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), somatostatina y vasopresina; 3) *grandes proteínas* como insulina, hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y PTH, producidas por glándulas endocrinas clásicas; 4) *hormonas esteroideas* como cortisol y estrógenos, sintetizadas a partir de precursores derivados del colesterol, y 5) *derivados de vitaminas* como retinoides (vitamina A) y vitamina D. Numerosos/actores de crecimiento peptídicos, la mayor parte de los cuales actúa en forma local, comparten una serie de acciones con las hormonas. Por regla general, las hormonas derivadas de los aminoácidos y las peptídicas establecen interacciones con receptores situados en la membrana de superficie de las células. Los esteroides, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los retinoides son liposolubles y ejercen su acción sobre ciertos receptores nucleares intracelulares.

#### FAMILIAS DE HORMONAS Y RECEPTORES

Muchas hormonas y receptores pueden agruparse en familias que reflejan sus similitudes estructurales (cuadro 332-1). La evolución de estas familias genera vías diversas, aunque sumamente específicas, para la acción hormonal. El conocimiento de estas relaciones permite extrapolar la información referente a una hormona o a un receptor hacia los demás miembros de esa familia.

La familia de hormonas glucoproteínicas, formada por la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), la hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH), la LH y la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG), ilustra muchas de las características de las hormonas emparentadas. Estas hormonas glucoproteínicas son heterodímeros que tienen en común una subunidad alfa; las subunidades beta son distintas y son las que les confieren sus acciones biológicas específicas. La estructura tridimensional global de las subunidades beta es similar, reflejando la localización de los enlaces disulfuro conservados y que mantienen la configuración de la proteína. La clonación de los genes de las subunidades beta de muchas especies indica que esta familia surgió a partir de un gen ancestral común, probablemente por duplicación genética, con divergencia posterior para evolucionar hacia nuevas funciones biológicas.

Para que aparezcan nuevas funciones biológicas a medida que las familias de hormonas aumentan y divergen, sus receptores deben evolucionar con ellas. Por ejemplo, para cada hormona glucoproteína el GPCR correspondiente debió evolucionar. Estos receptores tienen una estructura similar y cada uno de ellos está acoplado a la vía de señalización G<sub>α</sub>. Sin embargo, la superposición del enlace hormonal es mínima. Así, la TSH se une de forma

## I<i/.H1;ti>a FAMILIAS DE RECEPTORES DE MEMBRANA Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Receptores	Efectores	Vías de señalización
Receptores de siete pasos transmembrana acoplados a la proteína G (GPCR)		
Adrenérgicos beta LH, FSH/TSH Glucagon PTH, PTHrP ACTH, MSH GHRH, CRH	G <sub>a</sub> , ciclase de adenilato Canales de Ca <sup>2+</sup>	Estimulación de la producción de AMP cíclico, proteína A de cinasa Calmodulina, cinasas dependientes del Ca <sup>2+</sup>
Adrenérgicos alfa Somatostatina	G <sub>i</sub>	Inhibición de la producción de AMP cíclico Activación de los canales del K <sup>+</sup> y Ca <sup>2+</sup> Fosfolipasa C, diacilglicerol, IP <sub>3</sub> , proteína C de cinasa, canales del Ca <sup>2+</sup> dependientes del voltaje
<b>Cinasa de tirosina receptora</b>		
Insulina, IGF-1	Cinasa de tirosina, IRS	Cinasas de MAR PI 3-cinasa, AKT, también llamada cinasa de proteína B, PKB
EGF, NGF	Cinasa de tirosina, ras	R <sub>f</sub> , cinasas de MAP, RSK
<b>Receptor de citocina, unido a cinasa</b>		
GH, PRL	Cinasa de tirosina, JAK	STAT cinasa de MAP, PI 3-cinasa, IRS-1
<b>Cinasa de serina</b>		
Activina,TGF-β, MIS	Cinasa de serina	Smad

**Nota:** IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*); IRS, sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*); MAR proteína activada por mitógenos (*mitogen-activatedprotein*); MSH, hormona estimulante de melanocitos (*melanocyte-stimulating hormone*); NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); PI, fosfatidilinositol (*phosphatylinositol*); RSK, cinasa S6 ribosómica (*r/bosoma/S6/c/nose*); TGF-β, factor de transformación del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

muy específica con el receptor TSH, si bien su interacción con los receptores de LH o FSH es débil. No obstante, la reactividad cruzada de las hormonas con receptores que no son específicos para ellas tiene consecuencias fisiológicas sutiles. La concentración elevada de hCG durante el embarazo estimula al receptor de TSH y eleva la concentración de TH, lo que provoca un descenso compensador en la concentración de hormona estimulante de la tiroides.

La insulina, el factor de crecimiento insuliniforme (similar a la insulina) (*insulin-like growth factor*, IGF)-I y el IGF-II comparten similitudes estructurales que se hacen más evidentes cuando se comparan las formas precursoras de las proteínas. Al contrario del elevado grado de especificidad que muestran las hormonas glucoproteínicas, entre los miembros de la familia insulin/IGF se producen reacciones cruzadas moderadas. Las concentraciones elevadas de un precursor de IGF-II producido por determinados tumores (p. ej., sarcomas) pueden provocar hipoglucemia, en parte porque este factor se une a los receptores de la insulina e IGF-I (cap. 96). La concentración elevada de insulina también facilita su unión con el receptor de IGF-I, lo que quizás justifique algunas de las manifestaciones clínicas observadas en la resistencia insulínica pronunciada.

Otro ejemplo importante de reacción cruzada con el receptor es el de la PTH y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) (cap. 347). La PTH se forma en las glándulas paratiroides, mientras que el PTHrP se expresa abundantemente durante el desarrollo y es también fabricado por diversos tipos de tumores (cap. 96). Las secuencias de aminoácidos de estas hormonas muestran similitudes, sobre todo en sus regiones aminoterminales. Las dos se unen a un solo receptor de la PTH que se expresa en el riñón y el hueso. Por tanto, la producción excesiva de cualquiera de estas sustancias hormonales puede provocar hipercalcemia e hipofosfatemia, de tal manera que cuando sólo se dispone del estudio del suero es difícil distinguir entre hiperparatiroidismo e hipercalcemia por cáncer. No obstante, en la actualidad existen análisis sensibles y específicos para la PTH y el PTHrP que permiten diferenciar con mayor facilidad ambos trastornos.

Según su especificidad para los sitios de unión con el DNA, la familia de receptores nucleares se subdivide en receptores tipo 1 (receptor de glucocorticoides [*glucocorticoid receptor*, GR], MR, receptor de andrógenos [*androgen receptor*, AR], receptor de estrógenos [*estrogen receptor*, ER], PR) que enlazan esteroides y receptores tipo 2 (receptor de hormona tiroidea [*thyroid hormone receptor*, TR], receptor de vitamina D [*vitamin D receptor*, VDR], receptor de ácido retinoico [*retinoic acid receptor*, RAR] y receptor del proliferador peroxisómico activado [*peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR]) que enlazan TH, vitamina D, ácido retinoico o derivados de los lípidos. Al-

gunos dominios funcionales de los receptores nucleares, como los dominios digitales de cinc para la unión al DNA, están muy conservados. No obstante, estos dominios muestran diferencias selectivas en aminoácidos, de las que deriva su especificidad para la secuencia del DNA. Los dominios de unión a las hormonas son más variables, proporcionando una gran diversidad a la disposición de moléculas pequeñas que pueden unirse a distintos receptores nucleares. Con pocas excepciones, la unión a las hormonas es muy específica para cada tipo de receptor nuclear. Una excepción la constituyen los receptores de los glucocorticoides y los mineralocorticoides, que están muy relacionados. Como el receptor de mineralocorticoides tiene también gran afinidad por los glucocorticoides, existe una enzima (la deshidrogenasa de 1 ip-hidroxisteroide), ubicada en los túbulos renales, que inactiva a estos últimos y permite las respuestas selectivas a los mineralocorticoides como la aldosterona. Sin embargo, cuando la concentración de glucocorticoides es elevada, como sucede en el síndrome de Cushing, la vía de degradación se satura, lo que hace posible que la concentración elevada de cortisol ejerza un efecto tipo mineralocorticoide (retención de sodio, pérdida de potasio). Este fenómeno es especialmente importante en los síndromes de secreción ectópica de corticotropina (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) (cap. 336). Otro ejemplo de relajación de la especificidad de receptor nuclear es el del receptor de estrógenos, al que también pueden unirse distintos compuestos, algunos de los cuales tienen poco parecido estructural con el ligando de alta especificidad, el estradiol. Esta característica del receptor estrogénico permite su activación a través de "estrógenos ambientales" como resveratrol, octilfenol y otros hidrocarburos aromáticos. Por otra parte, esta falta de especificidad nos permite sintetizar una notable serie de antagonistas clínicamente útiles (p. ej., el tamoxifén) y de moduladores de la respuesta estrógena selectiva (*selective estrogen response modulators*, SERM), como el raloxifén. Estas sustancias generan conformaciones distintas que alteran las interacciones del receptor con los componentes de la maquinaria de la transcripción (véase más adelante en este capítulo), lo que les confiere sus peculiares acciones.

## SÍNTESIS Y TRANSFORMACIÓN DE LAS HORMONAS

La síntesis de las hormonas peptídicas y de sus receptores tiene lugar por la vía clásica de la expresión de los genes: transcripción → mRNA → proteína → transformación postraducción de la proteína → clasificación intracelular, integración en la membrana o secreción (cap. 62).

Muchas hormonas forman parte de polipéptidos precursores de mayor tamaño que, sometidos a una transformación proteolítica, dan lugar a la hormona activa. Como ejemplos puede citarse a proopiomelanocortina (POMC) → ACTH; proglucagon → glucagon; proinsulina → insulina; pro-PTH → PTH. En muchos casos, como sucede con la POMC y el proglucagon, los precursores generan varios péptidos con actividad biológica. Es interesante observar que los precursores de las hormonas son inactivos, lo que probablemente sirve para añadir un nivel adicional de control regulador. Este mecanismo no sólo es evidente en las hormonas peptídicas, sino también en determinadas hormonas esteroideas (testosterona → dihidrotestosterona) y la hormona tiroidea ([tiroxina] T<sub>4</sub> → [triyodotironina] T<sub>3</sub>).

La transformación de los precursores hormonales está íntimamente vinculada a las vías de clasificación intracelular que transportan las proteínas a las vesículas y enzimas adecuadas, dando lugar a procesos de división específicos a los que sigue el plegamiento de las proteínas y su paso a las vesículas de secreción. Las hormonas destinadas a la secreción se trasladan a través del retículo endoplásmico bajo la dirección de una secuencia aminoterminal de señalización que posteriormente se degrada. Los receptores de la superficie celular se insertan en la membrana por medio de segmentos cortos de aminoácidos hidrófobos que permanecen incluidos en la capa doble de lípidos. Durante el traslado a través del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, las hormonas y los receptores están sometidos también a distintas modificaciones postraducción del tipo de glucosilación o fosforilación que pueden alterar su conformación, variar su semivida circulante o modificar su actividad biológica.

La síntesis de gran parte de las hormonas esteroideas depende de modificaciones de su precursor, el colesterol. Para la síntesis de testosterona (cap. 340), estradiol (cap. 341), cortisol (cap. 336) y vitamina D (cap. 346) se requieren varios pasos enzimáticos regulados. Este gran número de pasos en la síntesis facilita la aparición de múltiples trastornos de la esteroidogénesis, tanto genéticos como adquiridos.

Aunque los genes endocrinos contienen elementos reguladores del DNA similares a los de muchos otros genes, su regulación estricta a través de otras hormonas requiere también de la presencia de elementos de respuesta hormonal específica. Por ejemplo, la acción de las hormonas tiroideas sobre su receptor (TR), miembro de la familia de receptores nucleares, reprime direc-

tamente a los genes de la TSH. Para que los genes de las enzimas esteroidógenas puedan expresarse, se necesitan factores de transcripción específicos tales como el factor esteroidogénico 1 (*steroidogenic factor-1*, SF-1), que actúan en combinación con las señales transmitidas por las hormonas tróficas (p. ej., ACTH o LH). Para algunas hormonas, la regulación más importante ocurre a nivel de la eficacia de la traslación. Así, la regulación de la biosíntesis de insulina, aunque precisa una transcripción continua del gen, se realiza sobre todo a nivel de la traslación, como respuesta a la elevación de la concentración de glucosa y aminoácidos.

### SECRECIÓN, TRANSPORTE Y DEGRADACIÓN DE LAS HORMONAS

La concentración circulante de una hormona depende de su velocidad de secreción y de su semivida en la circulación. Tras la transformación de la proteína, las hormonas peptídicas (GnRH, insulina, GH) se almacenan en granulos de secreción. Cuando los granulos maduran se sitúan bajo la membrana plasmática a la espera de su inminente liberación hacia la circulación. En la mayor parte de los casos, el estímulo para la secreción de la hormona comprende a un factor de liberación o una señal nerviosa que induce cambios rápidos en la concentración intracelular de calcio, haciendo que los granulos de secreción se fusionen con la membrana plasmática y liberen su contenido hacia el ambiente extracelular y la circulación. Por el contrario, las hormonas esteroideas se difunden hacia la circulación a medida que son sintetizadas. Por lo tanto, su ritmo de secreción es directamente proporcional a su síntesis. Por ejemplo, la ACTH y la LH inducen la esteroidogénesis por medio del estímulo de la actividad de la proteína de regulación inmediata de la esteroidogénesis (*steroidogenic acute regulatory*, STAR) (que transporta el colesterol al interior de las mitocondrias), junto con otros pasos limitadores de la velocidad de síntesis (p. ej., la enzima CYP11A1, que separa a la cadena lateral del colesterol) en la vía de la esteroidogénesis.

El transporte y la degradación de las hormonas determinan la rapidez con que decae su señal. Algunas señales hormonales son evanescentes (p. ej., la de la somatostatina), mientras que otras son más duraderas (p. ej., la de la TSH). Puesto que la somatostatina ejerce sus efectos prácticamente en todos los tejidos, su semivida breve permite regular su concentración local y sus acciones. Las modificaciones estructurales que obstaculizan la degradación de la somatostatina han permitido producir análogos terapéuticos de acción prolongada como el octreótido (cap. 333). Por otra parte, la TSH ejerce sus acciones de forma muy específica sobre la glándula tiroidea. Su semivida prolongada le permite mantener una concentración sérica relativamente constante, a pesar de que su secreción se lleva a cabo mediante pulsos lentos.

Conocer la semivida de las hormonas en la circulación es importante para poder efectuar una sustitución fisiológica, ya que la frecuencia de administración y el intervalo necesarios para lograr un estado de equilibrio están íntimamente relacionados con la velocidad de decaimiento de la hormona. Por ejemplo, la semivida plasmática de T<sub>4</sub> es de siete días. Por tanto, para alcanzar un nuevo estado de equilibrio se necesitará más de un mes, pero para lograr un nivel hormonal constante sólo habrá que administrar una toma al día. Por el contrario, la semivida de T<sup>3</sup> es de un día. Su administración origina concentraciones séricas más dinámicas y se debe administrar dos o tres veces al día. De igual forma, la semivida de los glucocorticoïdes sintéticos es muy variable; los de mayor duración (p. ej., la dexametasona) suprime mejor al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA). Casi todas las hormonas proteínicas (p. ej., ACTH, GH, prolactina [PRL], PTH, LH) tienen una semivida relativamente corta (<20 min), con picos bruscos de secreción y decaimiento. La única forma exacta de establecer el perfil de la frecuencia y amplitud de los pulsos es midiendo la concentración en varias muestras de sangre obtenidas con gran frecuencia (cada 10 min o menos) y durante un periodo prolongado (8 a 24 h). Esta medida no resulta práctica en clínica, de manera que una estrategia alternativa consiste en reunir tres o cuatro muestras extrañas a intervalos de unos 30 min, aunque la secreción pulsátil dificulta el establecimiento de límites normales estrechos. La disminución rápida de las hormonas resulta útil en determinadas situaciones clínicas. Por ejemplo, la semivida corta de la PTH permite utilizarla durante el transoperatorio para confirmar si se ha extirpado de manera satisfactoria un adenoma. Este procedimiento es especialmente útil para el diagnóstico cuando se sospecha de una enfermedad multicéntrica o hiperplasia paratiroidea, como sucede en la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) o en la insuficiencia renal.

Muchas hormonas circulan unidas a proteínas séricas de enlace. Algunas son: 1) T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> unidas a la globulina de unión con la tiroxina (*thyroxine-binding globulin*, TBG), y a la albúmina y prealbúmina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding prealbumin*, TBPA); 2) el Cortisol, unido a la globulina de transporte de **Cortisol** (*cortisol-binding globulin*, CBG); 3) los andrógenos y estrógenos, que se unen a

la globulina de transporte de las hormonas sexuales (*sexual hormone-binding globulin*, SHBG) (también llamada globulina de unión a la testosterona [*testosterone-binding globulin*, TeBG]); 4) IGF-I y II, que circulan unidos a diversas proteínas fijadoras de IGF (*IGF-binding proteins*, IGFBP); 5) la GH, que se une a la proteína de unión a la GH (*GH-binding protein*, GHBG), que es un fragmento circulante del dominio extracelular del receptor de GH, y 6) la adivina, que se une a la folistatina. Estas interacciones proporcionan un reservorio hormonal, evitan la degradación rápida de las hormonas no unidas, limitan el acceso de las hormonas a determinadas localizaciones (p. ej., las IGFBP) y regulan la concentración de hormonas no unidas o "libres". Aunque se han identificado diversas anomalías de las proteínas de transporte, casi todas ellas tienen pocas consecuencias clínicas, a no ser por las dificultades diagnósticas que crean. Por ejemplo, la deficiencia de TBG reduce considerablemente la concentración total de hormona tiroidea, pero la concentración libre de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> permanece normal. Las enfermedades hepáticas y determinados fármacos también modifican la concentración de las proteínas transportadoras (p. ej., los estrógenos aumentan el nivel de la TBG) o bien desplazan a las hormonas de sus proteínas transportadoras (p. ej., el salsalato desplaza a T<sub>4</sub> de la TBG). En general, sólo las hormonas libres pueden unirse a sus receptores y despertar una respuesta biológica. Las alteraciones inmediatas de las proteínas de enlace modifican la concentración de hormona libre, lo que a su vez induce adaptaciones complementarias a través de los mecanismos de retroalimentación. Los cambios de la SHBG en la mujer son una excepción a este mecanismo autocorrector. Cuando la SHBG disminuye por resistencia insulínica o debido a exceso de andrógenos, la concentración de testosterona libre aumenta, lo que provoca hirsutismo (cap. 50). Esta concentración elevada de testosterona libre no desencadena una corrección compensadora adecuada por retroalimentación, ya que son los estrógenos, y no la testosterona, los reguladores fundamentales del eje reproductor.

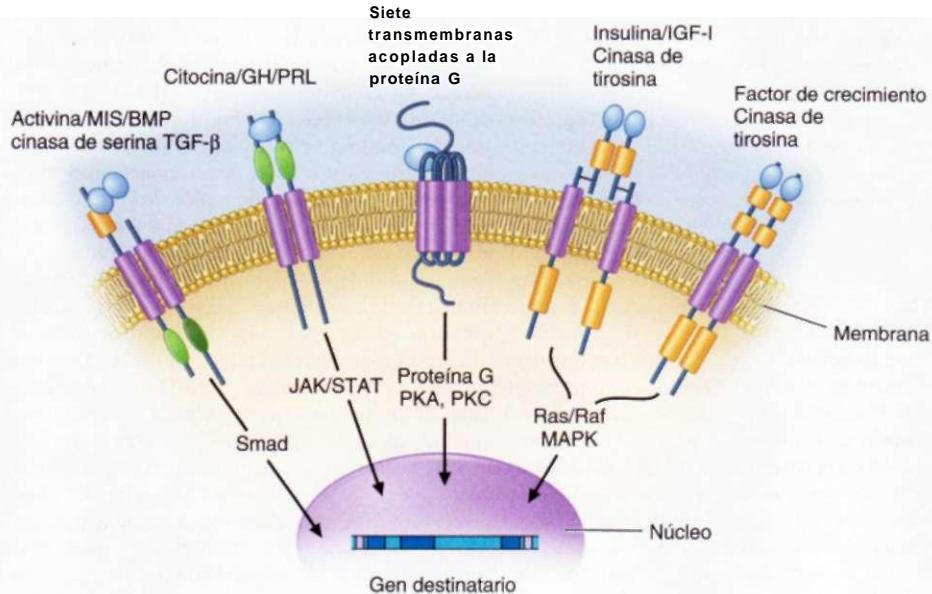
Otra excepción de la hipótesis de la hormona libre no unida es la de la megalina, miembro de la familia de lipoproteínas receptoras de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL), que actúa como receptor endocítico de las vitaminas A y D, unidas a los andrógenos y estrógenos unidos a SHBG. Una vez dentro, las proteínas del portador son degradadas en lisosomas y liberan los ligandos (antes unidos) hacia el interior de las células. La deficiencia de megalina en ratones frena el descenso testicular que depende de andrógeno y la abertura de la vagina mediada por estrógeno, lo cual confirma su importancia funcional en estos fenómenos esteroidodependientes.

### ACCIÓN HORMONAL A TRAVÉS DE LOS RECEPTORES

Los receptores hormonales se dividen en dos clases: de membrana y nucleares. Los *receptores de membrana* se unen fundamentalmente a las hormonas peptídicas y las catecolaminas. Los *receptores nucleares* se unen a moléculas pequeñas que pueden difundirse a través de la membrana celular, como la hormona tiroidea, los esteroides y la vitamina D. Existen algunos principios generales aplicables a las interacciones entre las hormonas y sus receptores, independientemente de la clase a que pertenezcan estos últimos. Las hormonas se unen a sus receptores de manera específica y con gran afinidad, que habitualmente coincide con los límites dinámicos de la concentración de hormona circulante. La concentración reducida de hormona libre (en general 10<sup>-12</sup> a 10<sup>-9</sup> M) permite la unión y separación rápidas entre la hormona y el receptor en una reacción bimolecular, de forma que la ocupación de un receptor en un momento determinado depende de la concentración de la hormona y de la afinidad del receptor por ella. El número de receptores varía en los distintos tejidos, lo que constituye uno de los principales factores que determinan las respuestas celulares específicas a las hormonas circulantes. Por ejemplo, los receptores de ACTH ocupan casi de manera exclusiva la corteza suprarrenal, mientras que los de FSH se alojan únicamente en las gónadas. Por el contrario, la distribución de los receptores de insulina y hormona tiroidea es muy amplia, lo que refleja la necesidad de suscitar respuestas metabólicas en todo el organismo.

### RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores hormonales de membrana se dividen en varios grupos principales: 1) siete receptores transmembrana unidos a la proteína G (GPCR), 2) receptores de cinasa de tirosina, 3) receptores de citocina y 4) receptores de cinasa de serina (fig. 332-1). La *familia de los siete GPCR transmembrana* se une a un nutrido conjunto de hormonas que comprenden proteínas de gran tamaño (p. ej., LH, PTH), péptidos pequeños (p. ej., TRH, somatostatina), catecolaminas (adrenalina, dopamina) e incluso minerales (p. ej., calcio). Los dominios extracelulares de los GPCR tienen un tamaño muy variable y constituyen el lugar principal para la unión de las hormonas de gran tamaño.



**FIGURA 332-1. Señalización del receptor de membrana. MAPK, cinasa proteínica activada por mitógenos (mitogen-activated protein kinase); PKA y PKC, cinasas de proteínas A y C [protein kinase A, 0;TGF, factor transformador del crecimiento. Para aclarar otras abreviaturas, véase el texto.**

Las regiones que se expanden a través de la membrana están formadas por dominios helicoidales alfa que atraviesan la capa doble de lípidos. Al igual que otros canales, estos dominios son circulares y forman una bolsa hidrófoba a la que se adaptan determinados ligandos pequeños. La unión con las hormonas provoca cambios en la conformación de estos dominios y los consiguientes cambios estructurales en el dominio intracelular, que es el lugar donde se fijan las proteínas G.

La gran familia de proteínas G, así llamadas porque se unen a nucleótidos guanina (trifosfato de guanosina [*guanosine triphosphate*, GTP], difosfato de guanosina [*guanosine diphosphate*, GDP]), ofrece gran diversidad para el acoplamiento de los receptores a diferentes vías de señalización. Las proteínas G forman un complejo heterotrimérico compuesto por varias subunidades alfa y  $\beta\gamma$ . La subunidad alfa posee un sitio de unión para el nucleótido guanina e hidroliza el GTP  $\rightarrow$  GDP. La subunidad  $\beta\gamma$  se encuentra muy ligada y regula la actividad de la subunidad alfa, además de intervenir en sus propias vías de señalización del efector. La actividad de la proteína G es regulada por un ciclo que incluye la hidrólisis de GTP e interacciones dinámicas entre las subunidades alfa y  $\beta\gamma$ . La unión de la hormona con el receptor provoca la disociación de GDP, permitiendo que Ga se une al GTP y se disocie del complejo  $\beta\gamma$ . En estas condiciones, la subunidad Ga se activa e interviene en la traslación de la señal a través de varias enzimas como adenilciclasa o fosfolipasa C. La hidrólisis del GTP a GDP permite que pueda unirse de nuevo a las subunidades  $\beta\gamma$ , restableciéndose al estado de inactividad. Como se describirá más adelante, las mutaciones de la proteína G o las de los receptores que modifican sus interacciones con las proteínas G pueden dar lugar a diversas endocrinopatías.

Existen más de una docena de isoformas de la subunidad Ga. La G $\alpha$ i estimula y la G $\alpha$ j inhibe a la adenilciclasa. Ésta es una enzima generadora del segundo mensajero, monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico, que induce la activación de la cinasa de proteína A (cuadro 332-1). Las subunidades G $\alpha$  se unen a la fosfolipasa C para generar diacilglicerol y trifosfato de inositol, con la consiguiente activación de la proteína C de cinasa y liberación de calcio intracelular.

Los receptores de la cinasa de tirosina traducen las señales de la insulina y de distintos factores de crecimiento como IGF-1, factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los fibroblastos. Los dominios de unión a ligandos extracelulares ricos en cisteína poseen sitios de unión para los factores de crecimiento. Tras su unión con el ligando, este tipo de receptor se autofosforila, induciendo interacciones con las proteínas adaptadoras intracelulares tipo Shc y los sustratos del receptor insulínico. En cuanto al receptor insulínico se activan varias cinasas, entre las que se encuentran las vías Raf-Ras-cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) y Akt/ cinasa de proteína B. Los receptores de cinasa de tirosina desempeñan un papel destacado en el crecimiento y la diferenciación celular y en el metabolismo intermedio.

Los receptores GH y PRL pertenecen a la familia de *citocinas receptoras* (cap. 308). Al igual que sucede con las cinasas de tirosina receptoras, la unión al ligando induce la interacción del receptor con las cinasas intracelulares (cinasas Janus [*Janus kinases*, JAK] que fosforilan a miembros de las familias de transducción de la señal y activadores de la transcripción [*signal transduction and activators of transcription*, STAT]), así como a otras vías de señalización (Ras, cinasa de fosfatidilinositol-3 [*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3-K], MAPK). Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo y estimulan la expresión de sus genes destinatarios.

Los *receptores de cinasa de serina* intervienen en las acciones de las adivinas, el factor transformador del crecimiento beta, la sustancia inhibidora mülleriana (*müllerian-inhibiting substance*, MIS), también conocida como hormona anti-mülleriana (*anti-müllerian hormone*, AMH) y las proteínas morfogenéticas del hueso (*bone morphogenic proteins*, BMP). Esta familia de receptores (formados por subunidades tipos I y II) envían la señal a través de proteínas llamadas smad ( fusión de los términos *Caenorhabditis elegans* *sma* + *mammalian mad*). Al igual que las proteínas STAT, las smad ejercen una función doble, interviniendo en la traslación de la señal del receptor y actuando como factores de transcripción. Las acciones diversas de estos factores de crecimiento indican que actúan

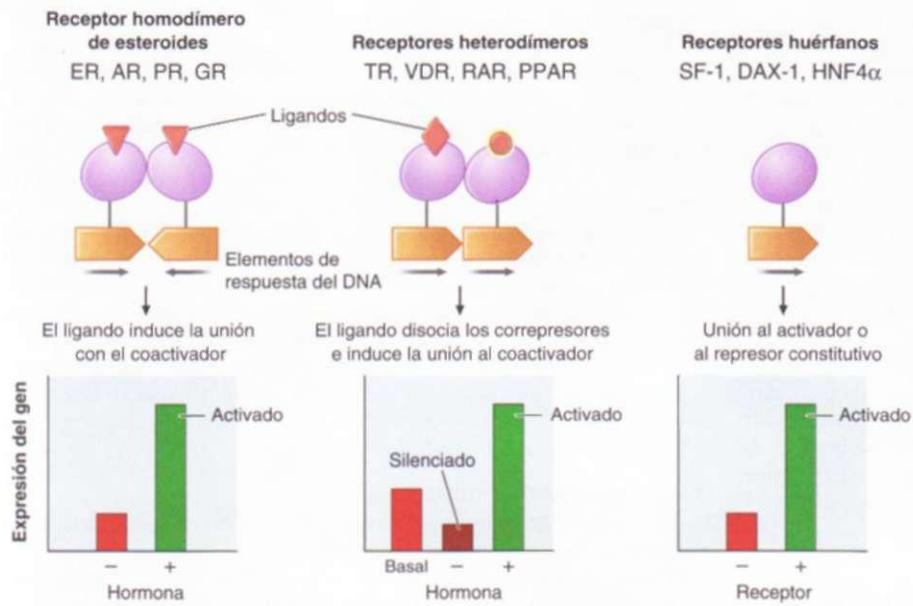
sobre todo en el nivel local (actividad paracrína o autocrína). Las proteínas de enlace, como la folistatina (que se une a la activina y a otros miembros de esta familia), actúan inactivando a los factores de crecimiento y limitando su distribución.

#### RECEPTORES NUCLEARES

La familia de los receptores nucleares ha crecido hasta alcanzar casi 100 miembros, muchos de los cuales siguen estando clasificados como receptores huérfanos pues sus ligandos, si existen, no han sido aún identificados (fig. 332-2). Por lo demás, casi todos los receptores nucleares se clasifican según la naturaleza de sus ligandos. Aunque, en último término, todos los receptores nucleares actúan facilitando o dificultando la transcripción de los genes, algunos (p. ej., el receptor de glucocorticoides) ocupan fundamentalmente el citoplasma, mientras que otros (p. ej., el receptor de hormona tiroidea) permanecen en el núcleo. Tras la unión con el ligando, los receptores citoplásicos pasan al núcleo. Cada vez son más las pruebas de que ciertos receptores nucleares (p. ej., de glucocorticoides, de estrógenos) pueden también activar o reprimir las vías de traslación de señales, proporcionando un mecanismo para la comunicación cruzada entre los receptores de la membrana y los nucleares.

Las estructuras de los receptores nucleares han sido ampliamente estudiadas, incluso con cristalografía de rayos X. El dominio de unión al DNA, formado por dos dedos de cinc, establece contacto específico con secuencias de reconocimiento del DNA situadas en los genes destinatarios. La mayor parte de los receptores nucleares se une al DNA en forma de dímeros. Por lo tanto, cada monómero reconoce una secuencia individual de DNA al que se denomina "sitio medio". Los receptores de esteroides, incluidos los de los glucocorticoides, estrógenos, progesterona y andrógenos, se unen al DNA como homodímeros. De acuerdo con esta simetría doble, sus reconocimientos de los sitios medios del DNA son palindrómicos. Los receptores de hormona tiroidea, retinoide, prolíférator de peroxisoma activado y vitamina D se unen al DNA, sobre todo como heterodímeros y en combinación con receptores de ácido retinoico (*retinoid X receptors*, RXR). Los sitios medios del DNA se disponen formando repeticiones directas. La especificidad de los receptores por las secuencias de DNA depende de: 1) la secuencia del sitio medio, 2) la orientación de los medios lugares (palindrómica, repetición directa) y 3) el espacio existente entre los sitios medios. Así, los receptores de vitamina D, hormona tiroidea y retinoide reconocen sitios medios repetidos en hileras similares (TAAGTCA), pero estas repeticiones del DNA están separadas por tres, cuatro y cinco nucleótidos, respectivamente.

El dominio carboxilo terminal de unión a la hormona interviene en la regulación de la transcripción. En los receptores tipo II, como el receptor de hormona tiroidea (TR) y el receptor del ácido retinoico (RAR), las proteínas correpresoras se unen al receptor en ausencia de ligando y silencian la transcripción de los genes. La unión a la hormona induce cambios en la



**FIGURA 332-2. Señalización de los receptores nucleares.** ER, receptor de estrógenos; AR, receptor de andrógenos; PR, receptor de progesterona; GR, receptor de glucocorticoides; TR, receptor de hormona tiroidea; VDR, receptor de vitamina D; RAR, receptor de ácido retinoico; PPAR, receptor del prolifero peroxisómico activado; SF-1, factor esteroidógeno-1; DAX, inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X (*dosage sensitive sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita, X-chromosome*); HNF4 $\alpha$ , factor nuclear hepático 4a (*hepatic nuclear factor 4a*).

conformación que desencadenan la liberación de corepresores e induce el reclutamiento de coactivadores que estimulan la transcripción. Por tanto, estos receptores pueden producir cambios espectaculares en el grado de actividad de los genes. Algunas enfermedades son consecuencia de defectos en la regulación de estos acontecimientos. Por ejemplo, las mutaciones del receptor de la hormona tiroidea impiden la disociación del corepressor, lo que se traduce en una resistencia hormonal de tipo dominante (cap. 335). En la leucemia promielocítica, la fusión de RAR $\alpha$  y otras proteínas nucleares origina un gen aberrante silenciador e impide la diferenciación celular normal. El tratamiento con ácido retinoico invierte esta represión y permite la diferenciación y apoptosis de las células. La mayor parte de los receptores tipo 1 no establecen interacciones con los corepresores, pero la unión con los ligandos sigue interviniendo en las interacciones con diversos coactivadores. La cristalografía con rayos X demuestra que varios moduladores de la respuesta estrógena selectiva (SERM) hacen que los receptores adopten conformaciones distintas. Las respuestas específicas del tejido causadas por estos agentes en la mama, el hueso y el útero parecen consecuencia de las diversas interacciones con los coactivadores. El complejo receptor-coactivador estimula la transcripción de los genes a través de varios mecanismos, por ejemplo: 1) el reclutamiento de enzimas (acetiltransferasas de histonas) que modifican la estructura de la cromatina, 2) interacciones con otros factores de la transcripción sobre el gen destinatario y 3) interacciones directas con ciertos componentes del aparato general de la transcripción para potenciar la velocidad de la transcripción mediada por la polimerasa II del ácido ribonucleico (RNA). Los estudios sobre transcripción mediada por los receptores nucleares indican que estos son fenómenos dinámicos que comprenden ciclos relativamente rápidos (30 a 60 min) de complejos de transcripción en determinado gen destinatario.

## FUNCIONES DE LAS HORMONAS

En los capítulos siguientes se describen con detalle las funciones de cada una de las hormonas. Sin embargo, es importante señalar que muchas respuestas biológicas requieren de la integración de varias vías hormonales distintas. Las funciones de las hormonas se dividen en tres áreas generales: 1) crecimiento y diferenciación, 2) mantenimiento de la homeostasis y 3) reproducción.

## CRECIMIENTO

En el complejo fenómeno del crecimiento intervienen muchas hormonas y factores nutritivos (cap. 333). La talla corta puede deberse a deficiencia de GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, pubertad precoz, desnutrición u otras enfermedades crónicas o a anomalías genéticas que dañan las placas de crecimiento epifisarias (p. ej., mutaciones *FGFR3* o *SHOX*). Muchos

factores (GH, IGF-I, hormona tiroidea) estimulan el crecimiento, mientras que otros (esteroides sexuales) provocan el cierre de las epífisis. Para poder diagnosticar y tratar los trastornos del crecimiento es importante conocer estas interacciones hormonales. Por ejemplo, el hecho de aplazar la exposición a concentraciones elevadas de esteroides sexuales aumenta la eficacia del tratamiento con hormona del crecimiento.

## MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS

Casi todas las hormonas influyen en la homeostasis, pero las más importantes a este respecto son las siguientes:

1. Hormona tiroidea (TH), que regula alrededor del 25% del metabolismo basal de gran parte de los tejidos
2. Cortisol, que, además de sus efectos directos propios, ejerce una acción permisiva para otras muchas hormonas
3. PTH, que regula la concentración de calcio y fósforo
4. Vasopresina, que gradúa la osmolaridad sérica regulando la eliminación renal de agua libre
5. Mineralocorticoides, que regulan el volumen vascular y la concentración de los electrólitos séricos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ )
6. Insulina, que mantiene la euglucemía de ayuno y posprandial

La defensa frente a la hipoglucemía es un ejemplo impresionante de la acción integrada de las hormonas (cap. 339). En respuesta al ayuno y a la caída de la glucemia, la secreción de insulina se inhibe, lo que reduce la captación de glucosa e incrementa la glucogenólisis, lipólisis, proteólisis y gluconeogénesis para movilizar los depósitos de energía. Ante un cuadro de hipoglucemía (generalmente por la administración de insulina o sulfonilureas), se pone en marcha una respuesta orquestada de contrarregulación en la que el glucagón y la adrenalina estimulan rápidamente la glucogenólisis y gluconeogénesis, mientras que la GH y el cortisol actúan a lo largo de varias horas para elevar la concentración de glucosa y oponerse a la acción de la insulina.

Si bien la regulación de la eliminación de agua libre depende fundamentalmente de la vasopresina, también el cortisol y la hormona tiroidea son importantes a este respecto, ya que facilitan las respuestas de los túbulos renales a los efectos de aquélla (cap. 334). La PTH y la vitamina D actúan de manera interdependiente regulando el metabolismo del calcio (cap. 346). La PTH estimula la síntesis renal de 1,25 dihidroxivitamina D, que facilita la absorción de calcio en el aparato digestivo y favorece la acción de la PTH sobre el hueso. La concentración elevada de calcio, en conjunto con la vitamina D, inhibe la secreción de PTH y mantiene así el balance del calcio.

Dependiendo del grado del esfuerzo o tensión y de su duración (agudo o crónico), se activan múltiples vías endocrinas y de citocinas para poner en marcha una respuesta fisiológica adecuada. En el estrés agudo grave como sucede, por ejemplo, en caso de traumatismo o choque, el sistema nervioso simpático se activa y hay liberación de catecolaminas, todo lo cual incrementa el gasto cardíaco y prepara al aparato locomotor. Las catecolaminas elevan también la presión arterial media y favorecen la producción de glucosa. En el hipotálamo convergen varias vías inducidas por el estrés, estimulando la secreción de diversas hormonas entre las que se encuentran la vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH). Dichas hormonas, junto con determinadas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, IL-2, IL-6), aumentan la producción de ACTH y GH. A su vez, la ACTH estimula a la glándula suprarrenal para inducir la producción de cortisol, que contribuye a mantener la presión arterial y reduce la respuesta inflamatoria. El incremento de la concentración de vasopresina actúa conservando el agua libre.

## REPRODUCCIÓN

Las fases de la reproducción son: 1) determinación sexual en el desarrollo fetal (cap. 343), 2) maduración sexual durante la pubertad (caps. 340 y 341), 3) concepción, embarazo, lactancia y crianza de los hijos (cap. 341) y 4) cese de la capacidad reproductora en la menopausia (cap. 342). Cada una de estas fases implica la interrelación orquestada de múltiples hormonas, fenómeno bien

ilustrado por los cambios hormonales dinámicos que tienen lugar a lo largo del ciclo menstrual de 28 días. Al comienzo de la fase folicular, la secreción pulsátil de LH y FSH estimula la maduración progresiva del folículo ovárico. Esto se traduce en un aumento gradual de la concentración de estrógenos y progesterona, que incrementan la sensibilidad de la hipófisis a la GnRH; esta mayor sensibilidad, combinada con una aceleración de la secreción de GnRH, desencadena la oleada de LH y la rotura del folículo maduro. La inhibina, una proteína producida por las células de la granulosa, facilita el crecimiento folicular y establece un mecanismo de retroalimentación con la hipófisis para inhibir de forma selectiva a la FSH, sin afectar a la LH. Los factores de crecimiento como el EGF y el IGF-I regulan la respuesta del folículo a las gonadotropinas. El factor de crecimiento vascular y las prostaglandinas intervienen en la vascularización y en la rotura del folículo.

Durante el embarazo, el aumento de la producción de prolactina, junto con los esteroides producidos por la placenta (estrógenos y progesterona), preparan a la mama para la lactancia. Los estrógenos inducen la formación de receptores de progesterona para incrementar la capacidad de respuesta a esta hormona. Además de estas y otras hormonas que intervienen en la producción láctea, el sistema nervioso y la oxitocina participan también en la respuesta a la succión y a la liberación de la leche.

## SISTEMAS DE REGULACIÓN HORMONAL POR RETROALIMENTACIÓN

El control por retroalimentación, tanto positiva como negativa, es una característica fundamental de los sistemas endocrinos. Cada uno de los principales ejes hipotalámico-hipofisarios-hormonales depende de una retroalimentación negativa, proceso que mantiene la concentración hormonal dentro de límites relativamente estrechos (cap. 333). Los mecanismos de retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisarios son: 1) las hormonas tiroideas sobre el eje TRH-TSH, 2) el cortisol sobre el eje CRH-ACTH, 3) los esteroides gonadales sobre el eje GnRH-LH/FSH y 4) el IGF-I sobre el eje de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH)-GH (fig. 332-3). Estas asas de regulación tienen componentes tanto positivos (p. ej., TRH, TSH) como negativos (p. ej., T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>), lo que permite un estrecho control de la concentración hormonal. Por ejemplo, una pequeña reducción de la concentración de hormona tiroidea desencadena un aumento rápido de la secreción de TRH y de TSH, con la consiguiente estimulación de la glándula tiroidea e incremento de la producción de hormona tiroidea. Cuando ésta alcanza un nivel normal, actúa de nuevo inhibiendo la secreción de TRH y de TSH para alcanzar así un nuevo estado de equilibrio. La regulación por retroalimentación también actúa so-

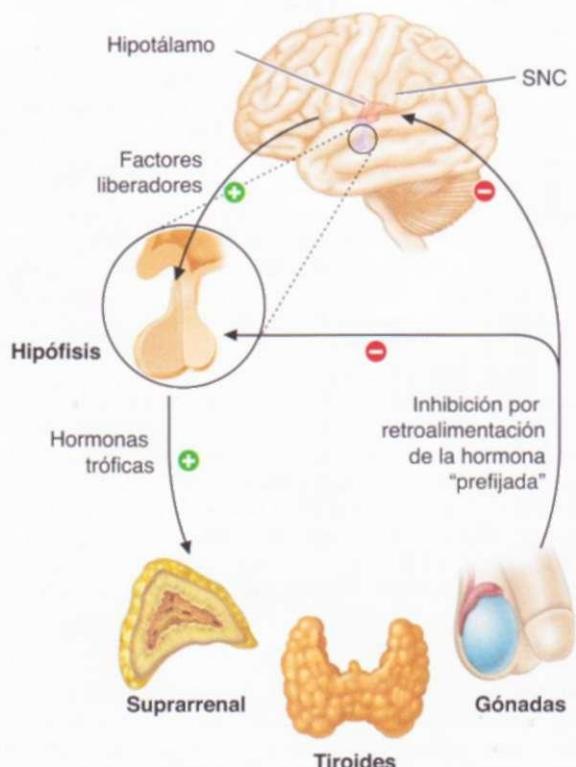
bre sistemas endocrinos en los que no interviene la hipófisis, como sucede con la retroalimentación ejercida por el calcio sobre la PTH, la inhibición de la secreción de insulina por la glucosa o la acción de la leptina sobre el hipotálamo. El conocimiento de la regulación por retroalimentación proporciona información importante sobre los modelos de las pruebas endocrinas (véase más adelante en este capítulo).

También hay un control de retroalimentación positiva, pero éste no se ha dilucidado del todo. El ejemplo principal es la estimulación mediada por estrógenos de la fase rápida de secreción de LH de la mitad del ciclo. La concentración baja sostenida de estrógenos ejerce un efecto inhibidor, pero el aumento gradual de su concentración estimula la secreción de LH. Este efecto, que es ilustrativo de un ritmo endocrino (véase más adelante en este capítulo), abarca activación del generador de pulsos de la GnRH hipotalámica. Además, los gonadotropos cebados por estrógenos son extraordinariamente sensibles a la GnRH, lo que tiene como consecuencia una amplificación de 10 a 20 veces de la liberación de hormona luteinizante.

## CONTROL PARACRINO Y AUTOCRINO

Los ya mencionados ejemplos de control por retroalimentación afectan a las vías endocrinas clásicas, en las que una glándula libera hormonas que actúan sobre otras glándulas destinatarias localizadas a distancia. Sin embargo, cada vez se reconocen más sistemas de regulación local en los que, a menudo, intervienen factores de crecimiento. La *regulación paracrina* se refiere a los factores liberados por una célula para que actúen sobre células vecinas del mismo tejido. Por ejemplo, la secreción de somatostatina por las células delta de los islotes pancreáticos inhibe la secreción de insulina en las células beta próximas. La *regulación autocrina* consiste en la acción de un factor sobre la misma célula que lo produce. El IGF-I actúa sobre muchas de las células que lo fabrican, entre las que pueden citarse los condrocitos, el epitelio mamario y las células gonadales. A diferencia de las acciones endocrinas, el control paracrino y autocrino resulta difícil de documentar, pues no es fácil medir la concentración local de los factores de crecimiento.

Las relaciones anatómicas de los sistemas glandulares también tienen influencia importante sobre la exposición a las hormonas; así, la organización física de las células de los islotes facilita sus comunicaciones intercelulares; la vascularización portal del sistema hipotálamo-hipofisario expone a la hipófisis a concentraciones elevadas de los factores liberadores del hipotálamo; los túbulos seminíferos del testículo están expuestos a las altas concentraciones de testosterona producidas por las células de Leydig interdigitadas; el páncreas recibe información sobre los nutrientes desde el aparato digestivo, y el hígado es el objetivo próximo de la acción de la insulina gracias al drenaje portal del páncreas.



**FIGURA 332-3.** Regulación por retroalimentación de los ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central.

## RITMOS HORMONALES

Los sistemas de retroalimentación antes descritos se superponen a los ritmos hormonales implicados en la adaptación al entorno. Los cambios estacionales, la sucesión diaria del ciclo luz-oscuridad, el sueño, las comidas y el estrés son ejemplos de los muchos acontecimientos ambientales que influyen en los ritmos hormonales. El *ciclo menstrual* se repite cada 28 días por término medio, reflejando el intervalo necesario para la maduración del folículo y la ovulación (cap. 341). Casi todas las hormonas hipofisarias están imbricadas con el sueño y con el *ciclo circadiano* y siguen patrones reproducibles que se repiten aproximadamente cada 24 h. Por ejemplo, es característico que la producción máxima de ACTH y cortisol por el eje HPA ocurra a primeras horas de la mañana, con un nadir durante la noche. El conocimiento de estos ritmos es fundamental para el estudio y tratamiento de los trastornos endocrinos. Así, los pacientes con síndrome de Cushing muestran un aumento de la concentración del cortisol a medianoche, al contrario de lo que sucede en las personas normales (cap. 336). Sin embargo, las concentraciones matutinas de cortisol son similares en ambos grupos, pues es el momento cuando la secreción alcanza su pico máximo en las personas sanas. El eje HPA es más sensible a la supresión por los glucocorticoïdes administrados por la noche, que amortiguan la elevación matinal de ACTH. El conocimiento de estos ritmos permite planificar una sustitución de los corticoesteroïdes que imita su producción diurna, administrando dosis mayores por la mañana y menores por la tarde. Los trastornos del ritmo del sueño pueden alterar la regulación hormonal. Por ejemplo, la privación del sueño produce resistencia leve a la insulina e hipertensión, problemas que son reversibles por lo menos en el corto plazo.

Otros ritmos endocrinos se producen en una escala temporal más rápida. Muchas hormonas peptídicas se secretan en pulsos separados cada pocas horas. La secreción de LH y FSH es muy sensible a la frecuencia de las pulsaciones de la GnRH. Para mantener la sensibilidad de la hipófisis deben

**CUADRO 332-3 CAUSAS DE DISFUNCIÓN ENDOCRINA**

Tipo de trastorno	Ejemplos
endocrino	
Hiperfunción	
Neoplásicos	
Benignos	<b>Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo, nodulos tiroideos o suprarrenales autónomos, feocromocitoma</b>
Malignos	<b>Cáncer suprarrenal, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinóide</b>
Ectópico	<b>ACTH ectópica, secreción de SIADH</b>
Neoplasia endocrina múltiple	<b>MEN1, MEN2</b>
Autoinmunitarios	
Yatrógenos	<b>Enfermedad de Graves</b>
Infecciosos e inflamatorios	<b>Síndrome de Cushing, hipoglucemia</b>
Mutaciones que activan al receptor	<b>Tiroditis subaguda</b>
Hipofunción	<b>LH,TSH, Ca<sup>++</sup>, y receptores de PIH, G o c</b>
Autoinmunitarios	
Yatrógenos	<b>Tiroditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, insuficiencia poliglandular</b>
Infecciosos e inflamatorios	<b>Hipopituitarismo secundario a radiación, hipotiroidismo, quirúrgicos</b>
Mutaciones hormonales	<b>Insuficiencia suprarrenal, sarcoidosis hipotalámica</b>
Defectos enzimáticos	<b>GH, LH, FSH, vasopresina</b>
Alteraciones del desarrollo	<b>Deficiencia de 21-hidroxilasa</b>
Nutricionales, deficiencias vitamínicas	<b>Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, factores de transcripción</b>
Hemorragia e infarto	<b>Deficiencia de vitamina D, deficiencia de yodo</b>
Resistencia a las hormonas	<b>Síndrome de Sheehan, insuficiencia suprarrenal</b>
Mutaciones de los receptores	
Membrana	<b>GH, vasopresina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PIH, leptina, Ca<sup>++</sup></b>
Nucleares	<b>AR,TR, VDR, ER, GR, PPARy</b>
Mutaciones de la vía de señalización	<b>Osteodistrofia hereditaria de Albright</b>
Posreceptor	<b>Diabetes mellitus tipo 2, resistencia a leptina</b>

**Nota:** AR, receptor de andrógenos; ER, receptor de estrógenos; GR, receptor de glucocorticoides; PPAR, receptor activador proliferador de peroxisomal SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*)!?, receptor de hormona tiroidea; VDR, receptor de vitamina D. Para las demás abreviaturas, véase el texto.

producirse pulsaciones intermitentes de GnRH y la exposición continua a esta última provoca la desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias. Esta característica del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal es el fundamento del uso a largo plazo de los agonistas de la GnRH en el tratamiento de la pubertad precoz de origen central o para reducir la concentración de testosterona en el tratamiento del cáncer de próstata.

Cuando se relacionan las concentraciones séricas de las hormonas con los valores normales, es importante conocer la naturaleza pulsátil de las secreciones y los patrones rítmicos de la producción hormonal. En algunos casos se dispone de marcadores integrados que evitan las fluctuaciones; así sucede con las determinaciones de cortisol en muestras de orina de 24 h, el IGF-I como marcador biológico de la acción GH y la HbA1c como índice del control de la glucemia a largo plazo (semanas o meses).

A menudo, los datos endocrinológicos sólo pueden interpretarse en el contexto de otras hormonas. Por ejemplo, la concentración de la hormona paratiroidea (PTH) ha de valorarse en combinación con la concentración sérica de calcio. Un calcio sérico elevado junto a un ascenso de la PTH indica hiperparatiroidismo, mientras que esa misma concentración de calcio acompañada de supresión de la PTH suele deberse a la hipercalcemia de las enfermedades malignas o a otras causas de hipercalcemia. También, como reflejo de la reducción de la inhibición por retroalimentación, la TSH debe estar elevada cuando la concentración de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> son bajas; si no es así, será preciso considerar otras alteraciones del eje hormonal como un hipotiroidismo secundario debido a un defecto hipofisario.

**MECANISMOS PATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD ENDOCRINA**

Las enfermedades endocrinas pueden dividirse en tres tipos principales: 1) por exceso hormonal, 2) por deficiencia hormonal y 3) por resistencia a las hormonas (cuadro 332-2).

**CAUSAS DE EXCESO HORMONAL**

Los síndromes de exceso hormonal pueden deberse a la proliferación neoplásica de las células endocrinas, a trastornos autoinmunitarios o a la administración excesiva de hormonas. Los tumores endocrinos benignos, entre los que se encuentran los de las glándulas paratiroides y suprarrenales, suelen conservar la capacidad para producir hormonas, quizás porque están relativamente bien diferenciados. Muchos tumores endocrinos presentan defectos hasta cierto punto sutiles en sus "puntos de referencia" para la regulación por retroalimentación. Por ejemplo, en la enfermedad de Cushing, la pérdida de la inhibición de la secreción de ACTH mediante la retroalimentación induce una secreción autónoma. Sin embargo, las células tumorales no son completamente resistentes a la retroalimentación, como lo demuestra el hecho de que administrando dosis mayores de dexametasona, se llega a anular la secreción de ACTH (en la prueba con dexametasona en dosis altas) (cap. 336). Los adenomas paratiroides y los nodulos tiroideos con función autónoma provocan alteraciones similares del punto de referencia.

Las bases moleculares de algunos tumores endocrinos, como los que aparecen en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) (MEN 1, 2A, 2B) proporcionan una información importante sobre la génesis tumoral (cap. 345). El síndrome MEN-1 se caracteriza, sobre todo, por la tríada de tumores paratiroides, de los islotes pancreáticos y de la hipófisis. El síndrome MEN-2 predispone al desarrollo de carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 1q13, codifica un posible gen supresor de tumores, la menina. Al igual que sucede con el primer gen modelo descrito en el retinoblastoma, las personas afectadas heredan una copia mutante del gen *MEN1* y, cuando un "segundo golpe" provoca la pérdida de la función del gen *MEN1* normal heredado (por delección o mutación puntual), la génesis tumoral se activa.

A diferencia de lo que ocurre con la inactivación de un gen supresor del tumor, como sucede en el síndrome MEN 1 y en gran parte de los demás síndromes de cáncer hereditario, el MEN 2 se debe a mutaciones que activan un solo alelo. En este caso, las mutaciones activan al protooncogén *RET*, que codifica una cinasa de tirosina receptora, lo cual conduce a la hiperplasia de las células C de la tiroides en la infancia, antes de que tenga lugar el desarrollo del carcinoma medular de la glándula. El descubrimiento del mecanismo patógeno permite la detección genética precoz de las mutaciones *RET* en personas con riesgo de sufrir MEN 2 y, por tanto, la identificación de los que pueden beneficiarse de una tiroidectomía profiláctica y de pruebas bioquímicas destinadas a descartar la existencia de un feocromocitoma o un hiperparatiroidismo.

En varios GPCR se han identificado mutaciones que activan la señalización del receptor hormonal. Por ejemplo, las mutaciones que activan al receptor de LH producen una forma de pubertad masculina precoz debida a la estimulación prematura de la síntesis de testosterona en las células de Leydig (cap. 340), que se transmite de manera dominante. Las mutaciones activadoras de estos GPCR se encuentran sobre todo en los dominios transmembranas e inducen la unión del receptor a G<sub>cx</sub>, incluso en ausencia de la hormona. Esto causa la activación de la ciclase de adenilato, con aumento del nivel de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, en una forma que simula a la acción de la hormona. Las mutaciones de activación de G ot provocan un fenómeno similar. Si se producen en etapas tempranas del desarrollo, darán lugar a un síndrome de McCune-Albright y si sólo afectan a las células somatotropas causarán tumores secretores de GH y acromegalia (cap. 333).

En la enfermedad autoinmunitaria de Graves, las interacciones de los anticuerpos con el receptor TSH simulan la acción de la propia TSH, lo que se traduce en una producción hormonal excesiva (cap. 335). De forma análoga a las mutaciones de activación del receptor de TSH, estos anticuerpos estimulantes inducen cambios de conformación que liberan al receptor de su estado limitado, permitiendo su unión a las proteínas G.

**CAUSAS DE DEFICIENCIA HORMONAL**

La mayor parte de los ejemplos de deficiencia hormonal pueden atribuirse a la destrucción de las glándulas debida a autoinmunidad, cirugía, infección, inflamación, infarto, hemorragia o infiltración tumoral (cuadro 332-2). Las lesiones autoinmunitarias de la glándula tiroideas (tiroditis de Hashimoto) y de las células beta de los islotes pancreáticos (diabetes mellitus tipo 1) son causas frecuentes de trastornos endocrinos. Las mutaciones de varias hormonas, receptores hormonales, factores de transcripción, enzimas y canales también pueden provocar deficiencias hormonales.

**RESISTENCIA HORMONAL**

Gran parte de los síndromes de resistencia grave a las hormonas se deben a defectos hereditarios de los receptores de membrana, de los receptores nu-

clearas o de las vías por las que se trasladan las señales de los receptores. Estos trastornos se caracterizan porque la acción de la hormona es deficitaria pese a la elevación de sus niveles. Por ejemplo, en la resistencia completa a los andrógenos, las mutaciones del receptor de andrógenos hacen que varones genéticos (XY) tengan un aspecto fenotípico femenino, aun cuando sus niveles de LH y de testosterona están elevados (cap. 343). Además de estos trastornos genéticos relativamente raros, las formas adquiridas más frecuentes de resistencia funcional a las hormonas son la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2, la resistencia a la leptina en la obesidad y la resistencia a la GH en los estados catabólicos. La patogenia de la resistencia funcional implica una regulación a la baja del receptor y una desensibilización de las vías de señalización posteriores al receptor; las formas funcionales de resistencia suelen ser reversibles.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Endocrinopatía

Como la endocrinología abarca numerosos sistemas fisiológicos, no existe una historia clínica o una exploración física endocrina de valor universal. Además, como gran parte de las glándulas son inaccesibles, la exploración suele centrarse en las manifestaciones del exceso o de la deficiencia, así como en la exploración directa de las glándulas palpables, como la tiroides o las gónadas. Por todo ello, es importante valorar a los pacientes teniendo en cuenta sus síntomas iniciales, la revisión de los aparatos, los antecedentes familiares y sociales y la exposición a fármacos que puedan afectar al sistema endocrino. Para detectar síntomas y signos sutiles indicativos de una enfermedad endocrina subyacente hay que desarrollar astutas habilidades clínicas. Por ejemplo, un paciente con síndrome de Cushing puede mostrar las características específicas del cuadro, como redistribución central de la grasa, estrías y debilidad muscular proximal, junto a otras que suelen encontrarse en la población general como obesidad, pléthora, hipertensión o intolerancia a la glucosa. De igual forma, el comienzo insidioso del hipotiroidismo, con lentitud mental, fatiga, piel seca y otras manifestaciones, puede resultar difícil de distinguir de hallazgos similares inespecíficos comunes en la población general. Para decidir que es necesario profundizar en el estudio de estos trastornos es necesario recurrir al juicio clínico basado en el conocimiento de la fisiopatología y en la experiencia. Los estudios analíticos desempeñan un papel esencial, haciendo posible la valoración cuantitativa de la concentración y de la dinámica de las hormonas. En el diagnóstico de los trastornos endocrinos también se utilizan los estudios de imagen como la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*), las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*), la gammagrafía tiroidea y la ecografía. Sin embargo, estas pruebas sólo se emplean una vez que se ha establecido la anomalía hormonal por medios bioquímicos.

**DETERMINACIONES HORMONALES Y ESTUDIO ENDOCRINOLÓGICO.** Los radioinmunoanálisis son las pruebas diagnósticas más importantes en endocrinología ya que permiten la determinación sensible, específica y cuantitativa del estado de equilibrio y de los cambios dinámicos de la concentración hormonales. En ellos se utilizan anticuerpos para detectar hormonas específicas. Cuando se trata de medir muchos péptidos hormonales, los estudios se encuentran configurados en la actualidad como análisis inmunoradiométricos, que emplean dos anticuerpos distintos para multiplicar la afinidad y especificidad de la unión. Son muchas las variaciones de estos análisis, aunque el formato común se basa en el uso de un anticuerpo para capturar al antígeno (hormona) sobre una superficie inmovilizada y de un segundo anticuerpo, marcado con fluorescencia o un compuesto radiactivo, para detectar al antígeno capturado. La sensibilidad de estos análisis es suficiente para detectar concentraciones hormonales plasmáticas de magnitud picomolar o nanomolar; permiten también distinguir con facilidad entre proteínas estructuralmente relacionadas, como la PTH y la PTHrP. Para medir hormonas específicas se utilizan diversas técnicas como la espectrometría de masas, varias formas de cromatografía y métodos enzimáticos; en la actualidad apenas se utilizan los bioanálisis.

Casi todas las determinaciones hormonales se hacen en muestras de suero o plasma. Sin embargo, las determinaciones urinarias siguen siendo útiles para estudiar algunas entidades. Las muestras de orina de 24 h proporcionan una valoración integrada de la producción de una hormona o un metabolito, muchos de los cuales varían a lo largo del día. Es importante asegurarse de que se ha recogido toda la orina de 24 h; la medición

simultánea de la creatinina proporciona un control interno de que la orina recogida ha sido adecuada y puede utilizarse para normalizar algunas determinaciones hormonales. Una medición de cortisol libre en orina de 24 h refleja en gran medida la cantidad de cortisol no unido, proporcionando un índice razonable de la hormona biológicamente disponible. Otras determinaciones urinarias utilizadas con frecuencia son las de 17-hidroxicorticosteroides, 17-cetoesteroides, ácido vanillilmandélico, metanefrina, catecolaminas, ácido 5-hidroxiindolacético y calcio.

El valor de las determinaciones hormonales cuantitativas reside en una correcta interpretación relacionada con el cuadro clínico. Los límites normales de la mayor parte de las hormonas son relativamente amplios y a menudo varían en un factor de dos a 10. En muchas de ellas, los límites normales dependen del género y la edad. Por tanto, para una interpretación correcta de los resultados de los análisis es indispensable utilizar los datos normativos correctos. También han de tenerse en cuenta la naturaleza pulsátil de algunas hormonas y los factores que pueden influir en su secreción, como el sueño, las comidas y los medicamentos. Los valores del cortisol aumentan hasta cinco veces entre la medianoche y el amanecer; la concentración de las hormonas sexuales varía considerablemente durante el ciclo menstrual femenino.

Mucha es la información de numerosos sistemas endocrinos que puede obtenerse a partir de las determinaciones hormonales básales, sobre todo cuando se valoran al mismo tiempo los distintos componentes de un eje endocrino determinado. Por ejemplo, una concentración baja de testosterona acompañada de elevación de LH indica que el problema primario es gonadal, mientras que en los trastornos hipotalámico-hipofisarios es más probable que tanto la LH como la testosterona estén bajas. Como la TSH es un indicador sensible de la función tiroidea se recomienda determinarla como prueba de primera línea en los trastornos de la tiroides. La elevación del nivel de la TSH se debe casi siempre a un hipotiroidismo primario, mientras que el descenso de la hormona suele relacionarse con tirotoxicosis. Estas predicciones pueden confirmarse determinando el nivel de tiroxina libre. La elevación de la concentración de calcio y PTH indica hiperparatiroidismo, mientras que en la hipercalcemia secundaria a las enfermedades malignas o granulomatosas se produce una supresión de la PTH. En los adenomas suprarrenales hiperfuncionantes se constata una disminución de la ACTH en el contexto de hipercortisolismo o de aumento del cortisol libre en la orina.

No obstante, no es raro que las concentraciones hormonales básales encontradas en los cuadros patológicos endocrinos se mantengan dentro de los límites normales. En estos casos, el estudio dinámico ayuda a establecer la separación entre los dos grupos. Existen múltiples pruebas endocrinas dinámicas, pero el fundamento de todas ellas radica en la regulación por retroalimentación y debe recordarse que casi todas las respuestas dependen de las vías que median los ejes endocrinos. Cuando se sospecha una hiperfunción endocrina se utilizan las *pruebas de supresión*, un ejemplo de las cuales es la de la supresión con dexametasona para valorar el síndrome de Cushing (caps. 333 y 336). Por el contrario, para valorar la hipofunción endocrina se recurre a las *pruebas de estimulación*. Por ejemplo, la prueba de estimulación con ACTH se usa para estudiar la respuesta de la glándula suprarrenal de los pacientes en los que se sospecha una hipofunción de dicha glándula. En otras pruebas de estimulación se utilizan factores de liberación hipotalámicos como la TRH, la GnRH, la CRH o la GHRH para valorar la reserva hormonal de la hipófisis (cap. 333). La hipoglucemia provocada por la insulina despierta las respuestas de ACTH y GH hipofisarias. En la actualidad casi no se utilizan las pruebas de estimulación basadas en la reducción o inhibición de hormonas endógenas. Entre ellas pueden citarse la inhibición con metirapona de la retroalimentación de los estrógenos.

**DETECCIÓN SISTEMÁTICA Y VALORACIÓN DE LOS TRASTORNOS ENDOCRINOS FRECUENTES.** Muchos trastornos endocrinológicos son prevalentes en la población adulta (cuadro 332-3) y pueden ser diagnosticados y tratados por médicos internistas, de familia u otros profesionales de atención primaria. La elevada prevalencia y la repercusión clínica de determinadas enfermedades endocrinas justifica la búsqueda de sus características en las exploraciones físicas habituales; en determinadas poblaciones de alto riesgo está indicada la detección sistemática por medio de análisis de laboratorio.

## LECTURAS ADICIONALES

DEGROOT LJ, JAMESON JL (eds): *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006

CUADRO 332-3 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS PREVALENTES EN EL ADULTO

Enfermedad	Prevalencia aproximada en adultos*	Recomendaciones para detección inicial por cribado/estudios**	Capítulo
Obesidad	31% con BMI >30 65% con BMI >25	Calcular BMI Medir la circunferencia abdominal Descartar causas secundarias Pensar en complicaciones coexistentes	75
Diabetes mellitus de tipo 2	>7%	Desde los 45 años practicar técnica de detección cada tres años o más tempranamente en grupos de alto riesgo: Glucosa plasmática en ayunas (FPG) >126 mg/100 mi Glicemia de muestras aleatorias >200 mg/100 mi Elevación de HbA1c Pensar en complicaciones coexistentes	338
Hiperlipidemia	20-25%	Detección inicial de colesterol como mínimo cada cinco años; con mayor frecuencia en grupos de alto riesgo Análisis de lipoproteína (LDL, HDL) para identificar hipercolesterolemia, CAD, diabetes Pensar en causas secundarias	350
Hipotiroidismo	5-10%, mujeres 0.5-2%, varones	TSH; confirmar con medición de T <sub>4</sub> libre	335
Enfermedad de Graves	1-3%, mujeres 0.1%, varones	Estudiar mujeres después de 35 años y a partir de esa fecha cada cinco años TSH, T <sub>4</sub> libre	335
Nódulos y neoplasias en tiroides	Palpable en 5% de los casos >25% detectados por ultrasonido	Exploración física del tiroides Biopsia por aspiración con aguja fina	335
Osteoporosis	5-10%, mujeres 2-4%, varones	Mediciones de densidad de minerales en huesos en mujeres mayores de 65 años, o en posmenopáusicas o varones en peligro Descartar causas secundarias	348
Hiperparatiroidismo	0.1-0.5% mujeres > varones	Medir calcio sérico PTH, si hay mayor nivel de calcio Buscar cuadros coexistentes	347
Infertilidad	10%, parejas	Investigar a ambos miembros de la pareja Análisis de semen en el varón Valorar los ciclos ovulatorios en la mujer Estudios específicos según estén indicados	340,341
Síndrome de ovario poliquístico	5-10%, mujeres	Medir testosterona libre, DHEAS Pensar en cuadros coexistentes	341
Hirsutismo	5-10%	Testosterona libre, DHEAS Descartar causas secundarias Estudios adicionales según estén indicados	50
Menopausia	Mediana de edad, 51	FSH	342
Hiperprolactinemia	15% en mujeres con amenorrea o galactorrea	Nivel de PRL	333
Disfunción eréctil	20-30%	MRI, si no se vincula con fármacos Interrogatorio cuidadoso, PRL, testosterona Pensar en causas secundarias (como diabetes)	49
Ginecomastia		A menudo no están indicadas pruebas Pensar en el síndrome de Klinefelter Pensar en fármacos, hipogonadismo y hepatopatías	340
Síndrome de Klinefelter	0.2%, varones	Establecer el cariotípico	343
Síndrome de Turner	0.03%, mujeres	Establecer cariotípico Pensar en cuadros coexistentes	343

\* La prevalencia de muchas enfermedades varía de un grupo étnico a otro y con el envejecimiento. Los datos señalados se basan fundamentalmente en la población estadounidense.

\*\* Consulte capítulos individuales en busca de información adicional para la evaluación y el tratamiento. La evaluación temprana por medio de estudios está indicada en individuos con signos y síntomas de enfermedad o los expuestos a mayor riesgo.

HAMMES A et al: Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell* 122:751, 2005

LEO CP et al: Hormonal genomics. *Endocr Rev* 23:369, 2002

MARX SJ, SIMONDS WF: Hereditary hormone excess: Genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocr Rev* 26:615, 2005

SMITH CL et al: Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 25:45, 2004

WEINSTEIN LS et al: Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. *Endocrinology* 145:5459, 2004

## 333 Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

La adenohipófisis se conoce con frecuencia como "glándula mediadora" pues es, con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de muchas otras glándulas endocrinas. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL), 2) hormona del crecimiento (*growth hor-*

*mone*, GH), 3) corticotropina (hormona adrenocorticotrópica) (*adrenocorticotropin hormone*, ACTH), 4) hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), 5) hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH) y 6) hormona estimulante de la tiroideas (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) (cuadro 333-1). La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja el estímulo ejercido por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas en otros tejidos glandulares periféricos. A su vez, las hormonas producidas por estas glándulas periféricas regulan la función de la hipófisis por retroalimentación al nivel del hipotálamo y de la misma hipófisis (fig. 333-1). Los tumores hipofisarios se manifiestan a través de síndromes característicos

## EXPRESIÓN Y REGULACIÓN DE LAS HORMONAS DE LA ADENOHIPÓFISIS

Célula	Corticotropa	Somatotropa	Lactotropa	Tirotropa	Gonadotropa
Factor de transcripción específico del tejido	T-Pit	Prop-1,Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1,DAX-1
Aparición en el feto	6 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Hormona	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Locus cromosómico	2p	17q	6	cx-6q; P-lp	β-11p;β-19q
Proteína	Polipéptido	Polipéptido	Polipéptido	Glucoproteína alfa, subunidades beta	Glucoproteína alfa, subunidades beta
Aminoácidos	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210,204
Estimuladores	CRH, AVP, atocinas gp-130	GHRH, grelina	Estrógenos, TRH, VIP	TRH	GnRH, activinas, estrógenos
Inhibidores	Glucocorticoides	Somatostatina, IGF-I	Dopamina	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , dopamina, somatostatina, glucocorticoides	Esteroides sexuales, inhibina
Glándula efectora	Suprarrenal	Hígado, otros tejidos	Mama, otros tejidos	Tiroides	Ovarios, testículos
Efecto trófico	Producción de esteroides	Producción de IGF-I, inducción del crecimiento, antagonismo de la insulina	Producción de leche	Síntesis y secreción de T <sub>3</sub>	Producción de esteroides sexuales, crecimiento del folículo, maduración de las células germinales
Límites normales	ACTH, 4-22 pg/L	<0.5 pg/L°	M<15; F<20 pg/L	0.1-5 mU/L	M, 5-20 UI/L, F (basal), 5-20 UI/L

° Secrección hormonal integrada durante 24 horas.

**Nota:** M, varón (*male*); F, mujer (*female*); T<sub>3</sub>, triyodotironina; para las demás abreviaturas, véase el texto.

**Fuente:** adaptado de I Shimon, S Melmed, en S Melmed, P Conn (eds): *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ, Humana, 2005.

por el exceso de hormonas. La deficiencia hormonal puede ser hereditaria o adquirida. Afortunadamente existen tratamientos eficaces para los distintos síndromes de exceso o deficiencia de las hormonas hipofisarias. Sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil, lo que subraya la importancia de reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y llevar a cabo los estudios de laboratorio correspondientes. Fu el capítulo 334 se describen los trastornos de la hipófisis posterior o neurohipófisis.

## ANATOMÍA Y DESARROLLO

### ANATOMÍA

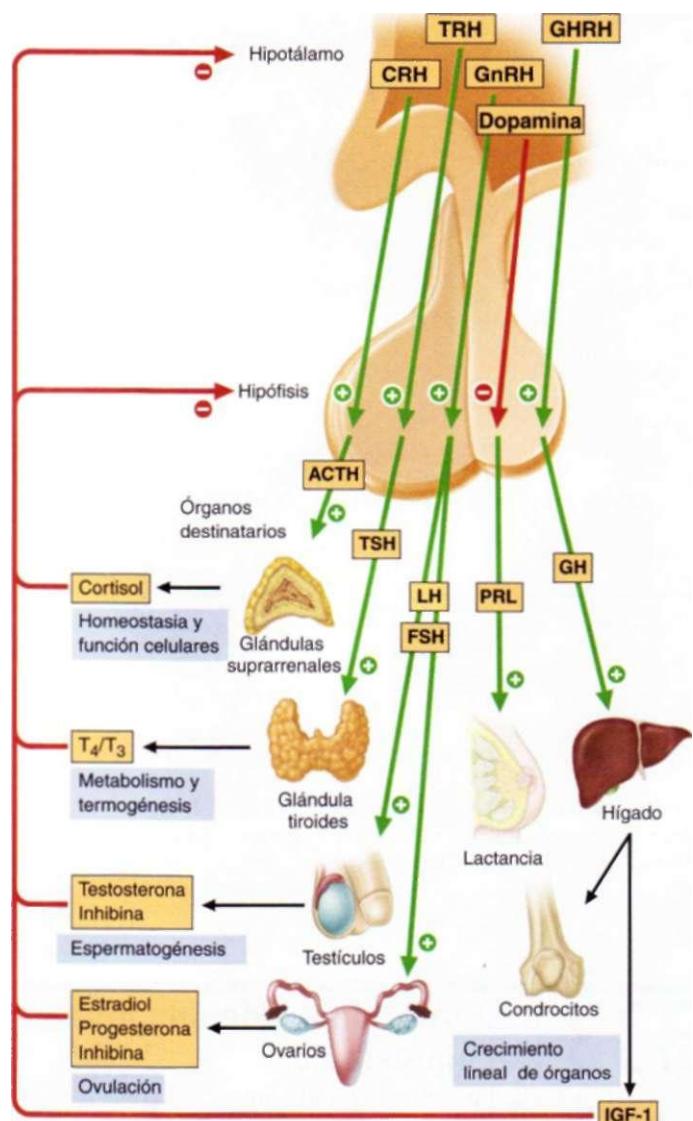
La glándula hipófisis pesa unos 600 mg y se ubica en la silla turca, en situación ventral al diafragma; consta de dos lóbulos que difieren desde el punto de vista anatómico y funcional: anterior y posterior. En continuidad con la silla existen diversas estructuras vasculares y nerviosas como los senos cavernosos, los pares craneales y el quiasma óptico. Por tanto, los tumores expansivos de la silla turca provocan, además de su impacto endocrinológico específico, un efecto importante de masa.

Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente hacia los vasos portales del tallo hipofisario. La irrigación de la hipófisis procede de las arterias hipofisarias superior e inferior (fig. 333-2). El plexo portal hipotalámico-hipofisario es la fuente principal de aporte sanguíneo a la hipófisis anterior, lo que permite una transmisión segura de las pulsaciones de péptidos hipotalámicos sin que éstos sufren una dilución significativa; así pues, las células hipofisarias se ven expuestas a picos nítidos de factores de liberación y, a su vez, liberan sus hormonas en forma de pulsaciones separadas (fig. 333-3).

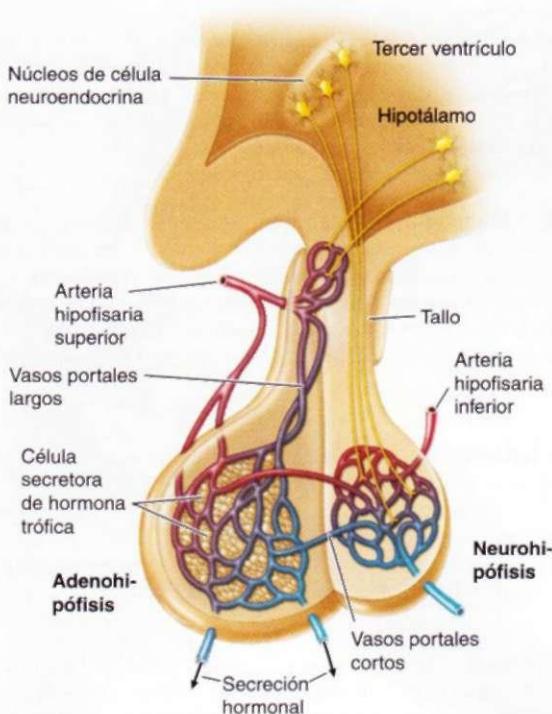
La neurohipófisis es irrigada por las arterias hipofisarias inferiores. A diferencia del lóbulo anterior, el posterior recibe inervación directa de neuronas hipotalámicas (haces nerviosos supraopticohipofisario y tuberohipofisario) a través del tallo hipofisario (cap. 334). De esta forma, la producción de vasopresina (hormona antidiurética [*antidiuretic hormone*, ADH]) y oxitocina en la neurohipófisis es especialmente sensible a las lesiones del tallo hipofisario o el hipotálamo.

### DESARROLLO HIPOFISARIO

Tanto la diferenciación embrionaria como la maduración de las células de la hipófisis anterior se conocen con bastante detalle. El desarrollo hipofisario a partir de la bolsa de Rathke implica una compleja interrelación de factores de transcripción específicos de estirpe que se expresan en células precursoras pluripotenciales y gradientes de factores de crecimiento producidos en el ámbito local (cuadro 333-1). El factor de transcripción Pit-1 causa la expresión celular específica de GH, PRL y TSH en las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. La expresión abundante de receptores estrogénicos en las células que contienen Pit-1 favorece la expresión de PRL, mientras que el factor em-



**FIGURA 333-1. Diagrama de los ejes hipofisarios.** Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas destinatarias. A su vez, las hormonas periféricas regulan un mecanismo de retroalimentación a las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Para las abreviaturas, véase el texto.

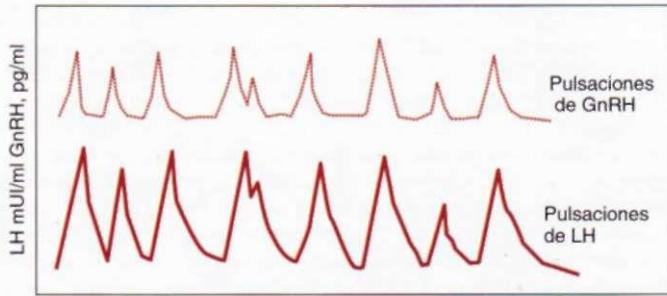


**FIGURA 333-2. Diagrama de la vascularización hipotalámico-hipofisaria.** Los núcleos hipotalámicos producen hormonas que atraviesan el sistema portal y llegan a las células de la adenohipófisis para regular la secreción de las hormonas hipofisarias. Las hormonas de la neurohipófisis proceden de extensiones nerviosas directas.

brionario tirotropo (*thyrotrope embrionic factor*, TEF) induce la expresión de TSH. El Pit-1 se une a elementos reguladores de los genes de GH, PRL y TSH y a los sitios de reconocimiento situados en su propio promotor, lo que constituye un mecanismo para la perpetuación de la estabilidad fenotípica hipofisaria selectiva. El factor de transcripción Prop-1 induce el desarrollo hipofisario de estirpes específicas Pit-1 y de células gonadotropas. El desarrollo de estas últimas es definido, además, por la expresión celular específica de receptores nucleares, factor esteroiodérgico (*steroidogenic factor*, SF-1) y DAX-1. El desarrollo de células corticotropas, que expresan el gen de la proopiomelanocortina (POMC), precisa del factor de transcripción T-Pit. Las alteraciones del desarrollo hipofisario por mutaciones de Pit-1, Prop-1, SF-1 y DAX-1 provocan diversas deficiencias hormonales hipofisarias, selectivas o combinadas, que son poco frecuentes.

### INSUFICIENCIA HIPOTALÁMICA Y ADENOHIPOFISARIA

La causa del hipopituitarismo es la falta de producción de una o varias hormonas tróficas de la adenohipófisis. La hipofunción hipofisaria es consecuencia, en ocasiones, de trastornos hereditarios, pero por lo general se trata de un efecto de masa provocada por algún tumor, inflamación o lesión vascular. Estos trastornos también alteran la síntesis o secreción de hormonas hipotalámicas, con la consiguiente insuficiencia hipofisaria (cuadro 333-2).



**FIGURA 333-3. La secreción pulsátil de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRH) induce las pulsaciones de secreción de hormona luteinizante (LH).**

### CUADRO 333-2 CAUSAS DEL HIPOPITUITARISMO<sup>a</sup>

Relacionada con el desarrollo/anatómica
Defecto del factor de transcripción
Displasia/aplasia hipofisaria
Tumor congénito del SNC, encefalocele
Silla turca vacía primaria
Trastornos hipotalámicos congénitos (displasia septo-óptica, síndromes de Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl y de Kallmann)
Traumática
Extracción quirúrgica
Radioterapia
Trastornos craneoencefálicos
Neoplásica
Adenoma hipofisario
Tumor parasilar (meningioma, germinoma, ependimoma, glioma)
Quiste de Rathke
Craneofaringioma
Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma
Metástasis hipofisarias (carcinomas de mama, pulmón, colon)
Linfomas y leucemias
Meningioma
Infiltrante/inflamatoria
Hipofisitis linfocítica
Hemocromatosis
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Hipofisitis granulomatosa
Vascular
Apoplejía hipofisaria
Relacionada con el embarazo (infarto con diabetes; necrosis puerperal)
Drepanocitosis
Arteritis
Infecciones
Micosis (histoplasmosis)
Parásitos (toxoplasmosis)
Tuberculosis
<i>Pneumocystis carinii</i>

<sup>a</sup> La insuficiencia de hormonas tróficas asociada a compresión o destrucción de la hipófisis suele manifestarse de forma escalonada GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Durante la infancia, la primera manifestación suele ser el retraso del crecimiento, mientras que en los adultos lo es el hipogonadismo.

### CAUSAS DE HIPOPITUITARISMO GENÉTICO Y EMBRIONARIO

**Displasia hipofisaria.** La displasia hipofisaria puede provocar aplasia, hipoplasia o ubicación ectópica de la hipófisis. Puesto que el desarrollo hipofisario requiere del desplazamiento de las células desde la bolsa nasofaríngea de Rathke hasta la línea media, algunos de los trastornos craneofaciales de la línea media se deben a displasia hipofisaria. La insuficiencia hipofisaria adquirida del recién nacido es secundaria a un traumatismo durante el parto como hemorragia craneal, asfixia o parto pélvico.

**DISPLASIA SEPTO-OPTICA.** La disgenesia del *septum pellucidum* o del cuerpo calloso provoca disfunción hipotalámica con hipopituitarismo. Estos niños exhiben mutaciones del gen *HESX1*, que interviene en el desarrollo precoz del prosencéfalo ventral. Manifiestan fisura palatina, sindactilia, deformidades del pabellón auricular, hipertelorismo, atrofia óptica, micropene y anosmia. La alteración funcional de la hipófisis genera diabetes insípida, deficiencia de GH, talla baja y, a veces, deficiencia de hormona estimulante de la tiroide.

**Mutaciones de factores específicos de tejidos.** Varios factores específicos de la transcripción de células hipofisarias, como Pit-1 y Prop-1, son esenciales para el desarrollo y la determinación funcional de estirpes celulares específicas de la hipófisis anterior. Las mutaciones Pit-1 autosómicas dominantes o recessivas producen deficiencias combinadas de GH, PRL y TSH. El crecimiento de los individuos afectados es deficiente y sufren diversos grados de hipotiroidismo. En la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) la hipófisis aparece hipoplásica.

La expresión de Prop-1 tiene lugar en los primeros estadios de desarrollo de la hipófisis y al parecer es necesaria para la función de Pit-1. Las mutaciones familiares o esporádicas de *PROPI* dan lugar a deficiencias combinadas de GH, PRL, TSH y gonadotropinas. Más de 80% de estos pacientes padece retraso del crecimiento; al llegar a la madurez, todos los pacientes padecen deficiencia de TSH y gonadotropinas y una fracción pequeña terminará por mostrar deficiencia de ACTH. La deficiencia de gonadotropinas detiene la pu-

bertad espontánea. En algunos casos se acompaña de hipertrofia de la hipófisis. Las mutaciones de *TPIT* originan deficiencia de ACTH, que se acompaña de hipocortisolismo.

**Disfunción embrionaria hipotalámica • SÍNDROME DE KALLMANN.** La causa de este síndrome es una deficiencia de la síntesis de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone, GnRH*) en el hipotálamo y se acompaña de anosmia o hiposmia por la agenesia o hipoplasia de los bulbos olfatorios (cap. 340). Este síndrome se acompaña asimismo de ceguera al color, atrofia óptica, sordera nerviosa, fisura palatina, malformaciones renales, criotorquidia y anomalías neurológicas como movimientos en espejo. Los defectos del gen *KAL*, que se ubica en el cromosoma Xp22.3, evitan la emigración embrionaria de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hipotalámica hasta el hipotálamo. Además de las mutaciones *KAL* existen otras anomalías genéticas que pueden provocar deficiencia aislada de GnRH, de las cuales se han descrito formas de transmisión tanto autosómica recesiva (p. ej., *GPR54*) como dominante (p. ej., *FGFR1*). La deficiencia de GnRH impide la aparición de la pubertad. Los varones manifiestan retraso de la pubertad e importantes características hipogonadales, entre ellas micropene, que probablemente son resultado de la concentración reducida de testosterona durante la lactancia. Las mujeres manifiestan amenorrea primaria e hipodesarrollo sexual secundario.

El síndrome de Kallmann y otras causas de deficiencia congénita de GnRH se caracterizan por una concentración reducida de LH, FSH y esteroides sexuales (testosterona o estradiol). En casos esporádicos de deficiencia aislada de gonadotropinas, a menudo el diagnóstico se hace por exclusión tras descartar otras causas de alteración funcional hipotalámico-hipofisaria. La administración repetitiva de GnRH restablece la respuesta normal de la hipófisis a las gonadotropinas, lo que indica que el trastorno es hipotalámico.

El tratamiento a largo plazo con gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin, hCG*) o testosterona restablece el desarrollo puberal y las características sexuales secundarias en los varones; en las mujeres, el tratamiento consta de estrógenos y progestágenos cíclicos. La fertilidad se restablece administrando gonadotropinas o con pulsos subcutáneos de GnRH liberados por una bomba de infusión portátil.

**SÍNDROME DE BARDET-BIEDL.** Es un trastorno raro y heterogéneo desde el punto de vista genético que se caracteriza por retraso mental, anomalías renales, obesidad, hexadactilia, braquidactilia o sindactilia. Algunas veces se acompaña de diabetes insípida central. En 75% de los varones y en la mitad de las mujeres afectadas existe deficiencia de GnRH. La degeneración retiniana comienza al principio de la niñez y muchos pacientes están ciegos al cumplir 30 años. Se han identificado 10 subtipos de síndrome de Bardet-Biedl (*Bardet-Biedl syndrome, BBS*), que exhiben un enlace genético con nueve loci diferentes. Algunos de los loci codifican genes que intervienen en la función ciliar de los corpúsculos básales, lo cual explica las manifestaciones clínicas diversas.

**MUTACIONES DE LA LEPTINA Y SU RECEPTOR.** Las deficiencias de la leptina, o su receptor, originan anomalías hipotalámicas diversas como hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central (cap. 74). La menor producción de GnRH en estos pacientes provoca una menor síntesis y liberación de FSH y LH en la hipófisis.

**Síndrome de Prader-Willi.** Síndrome de genes contiguos que es consecuencia de la delección de las copias paternas del gen *SNRPN* con huella genómica, el gen *NECDIN* y quizás de otros genes del cromosoma 15q. Este síndrome se acompaña de hipogonadismo hipogonadotrópico, hiperfagia-obesidad, hipotonía muscular crónica, retraso mental y diabetes mellitus del adulto (cap. 63). Además existen múltiples defectos somáticos del cráneo, ojos, oídos, manos y pies. Se ha descrito una disminución en el tamaño de los núcleos hipotalámicos productores de vasopresina y oxitocina. La observación de que el tratamiento a largo plazo con GnRH restablece la liberación hipofisaria de LH y FSH indica que existe deficiencia de hormona liberadora de gonadotropina.

## HIPÓFISITIS INFILTRANTE

Las deficiencias hipofisarias pueden ser consecuencia de traumatismos accidentales o neuroquirúrgicos; accidentes vasculares cerebrales; neoplasias hipofisarias o hipotalámicas como adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, linfomas o metástasis; trastornos inflamatorios como hipofisitis linfocítica;

trastornos infiltrantes como sarcoidosis, hemocromatosis (cap. 351) o tuberculosis; y radioterapia.

Un número creciente de datos sugiere que los individuos con lesión encefálica, incluso por traumatismo, hemorragia subaracnoidea y radiación, padecen hipopituitarismo transitorio y requieren de seguimiento endocrino intermitente prolongado, puesto que en 25 a 40% de ellos aparecerá disfunción permanente del hipotálamo o la hipófisis.

**Trastornos infiltrantes del hipotálamo.** Estas enfermedades, como sarcoidosis, histiocitosis X, amiloidosis y hemocromatosis, suelen dañar a los haces nerviosos y neuroquímicos tanto hipotalámicos como hipofisarios. Por tanto, la mitad de estos pacientes cursa con diabetes insípida. Si la secreción de GH disminuye antes del cierre puberal de las epífisis, su consecuencia será una talla baja. También son frecuentes el hipogonadismo hipogonadotrópico y la hiperprolactinemia.

**Lesiones inflamatorias.** Las inflamaciones crónicas como tuberculosis, micosis oportunistas por SIDA y sífilis terciaria pueden lesionar la hipófisis provocando distintos tipos de alteraciones funcionales. Otros procesos inflamatorios, como los granulomas o la sarcoidosis, en ocasiones simulan un adenoma hipofisario. Estas infecciones llegan a provocar lesiones hipotalámicas e hipofisarias extensas e insuficiencia de hormonas tróficas.

**Radiación craneal.** La radioterapia en la región craneal puede causar alteraciones funcionales a largo plazo del hipotálamo y la hipófisis, sobre todo en los niños y adolescentes, que son más vulnerables a la radiación terapéutica de la totalidad del encéfalo o de cabeza y cuello. Existe una estrecha relación entre el desarrollo de anomalías hormonales, las dosis de radiación y el intervalo temporal tras la finalización de la radioterapia. Tras una dosis media de 50 Gy (5 000 rad) dirigida hacia la base del cráneo, hasta dos terceras partes de los pacientes desarrollan insuficiencias hormonales. El hipopituitarismo se manifiesta al cabo de cinco a 15 años y suele deberse más a la lesión del hipotálamo que a la destrucción absoluta de las células hipofisarias. Si bien el patrón de pérdida hormonal es variable, tras la deficiencia de GH, las más frecuentes son las de gonadotropina y ACTH. En la deficiencia confirmada de una o varias hormonas es probable que también sea baja la reserva de las otras. Por tanto, en los pacientes radiados es necesario vigilar la función de la hipófisis anterior durante un tiempo prolongado e instaurar el tratamiento sustitutivo cuando proceda (véase más adelante en este capítulo).

**Hipofisitis linfocítica.** Ésta ocurre a menudo en mujeres durante el puerperio; por lo general se manifiesta con hiperprolactinemia y signos de una importante masa hipofisaria en la MRI que simula un adenoma, con ligera elevación de la PRL. La insuficiencia hipofisaria por infiltración linfocítica difusa puede ser transitoria o permanente, pero obliga a estudiar el caso y dar tratamiento inmediato. En raras ocasiones se han descrito insuficiencias de hormonas hipofisarias aisladas, lo que indica un proceso autoinmunitario selectivo dirigido contra tipos celulares concretos. La mayoría de las pacientes manifiesta síntomas progresivos de un tumor, como cefalea y alteraciones visuales. La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada. Puesto que la imagen de la MRI es en ocasiones idéntica a la de un adenoma hipofisario, en las puerperas con una tumoración hipofisaria recién descubierta se debe descartar la posibilidad de hipofisitis antes de someterla a una cirugía innecesaria. El proceso inflamatorio suele ceder después de varios meses de tratamiento con glucocorticoides y, dependiendo de la magnitud de la lesión, es posible que la función hipofisaria se recupere.

**Apoplejía hipofisaria.** Las hemorragias intrahipofisarias agudas lesionan a la hipófisis y las estructuras adyacentes a la silla turca. La apoplejía hipofisaria puede ser espontánea en el caso de un adenoma preexistente (generalmente no funcional), durante el puerperio (síndrome de Sheehan) o acompañando a la diabetes, hipertensión, drepanocitosis o choque agudo. La hiperplasia de la hipófisis durante el embarazo aumenta el riesgo de hemorragia e infarto. La apoplejía es una urgencia endocrinológica que puede provocar hipoglucemias graves, hipotensión, hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) y muerte. Los síntomas agudos son cefaleas intensas con signos de irritación meníngea, alteraciones visuales bilaterales, oftalmoplejía variable y, en los casos graves, colapso cardiovascular y pérdida del conocimiento. La tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) o la MRI de la hipófisis revelan signos de hemorragia intratumoral o sillar, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido glandular.

CUADRO 333-3 PRUEBAS ANAFILÁCTICAS PARA LA INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

Hormona	Prueba	Muestras de sangre	Interpretación
Hormona del crecimiento	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina regular (0.05-0.15 U/kg IV)	-30, 0, 30, 60, 120 min para la glucosa y la GH	Glucosa <40 mg/100 ml, GH debe ser >3 pg/L
	Prueba de GHRH: 1 pg/kg IV	0, 15, 30, 45, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 pg/L
	Prueba con L-arginina: 30 g IV en 30 min	0, 30, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 pg/L
	Prueba con L-dopa: 500 mg oral	0, 30, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 pg/L
Prolactina	Prueba con TRH: 200-500 pg IV	0, 20 y 60 min para TSH y PRL	Prolactina normal >2 pg/L y aumento de 200% en relación con el valor basal
ACTH	Prueba de intolerancia a la insulina: insulina regular (0.05-0.15 U/kg IV)	-30, 0, 30, 60, 90 min para la glucosa y el cortisol	Glucosa <40 mg/100 ml El cortisol debe aumentar en >7 pg/100 ml o >20 pg/100 ml
	Prueba con CRH: 1 pg/kg de CRH ovina IV a las 8:00 horas	0, 15, 30, 60, 90, 120 min para la ACTH y el cortisol	La ACTH basal aumenta 2-4 veces y alcanza un máximo de 20-100 pg/ml Niveles de cortisol >20-25 pg/100 ml
	Prueba con metirapona: metirapona (30 mg/kg) a media noche	11-Desoxicortisol y cortisol plasmáticos a las 8:00 horas; también puede medirse la ACTH	El cortisol plasmático debe ser <4 pg/100 ml para que la respuesta sea adecuada La respuesta normal es 11-desoxicortisol >7.5 pg/100 ml o ACTH >75 pg/ml
TSH	Prueba de estimulación convencional de ACTH: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 0.25 mg IM o IV	0, 30, 60 min para el cortisol y la aldosterona	Resposta normal, cortisol >21 pg/100 ml y respuesta de aldosterona >4 ng/100 ml por encima del valor basal
	Prueba de ACTH en dosis bajas: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 1 pg IV	0, 30, 60 min para el cortisol	El cortisol debe ser >21 pg/100 ml
	La prueba de estimulación con ACTH durante 3 días consiste en administrar 0.25 mg de ACTH 1-24 IV durante 8 h cada día		Cortisol >21 pg/100 ml
	Pruebas básales de función tiroidea: T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , TSH	Pruebas basales	Niveles bajos de hormona tiroidea libre junto con niveles de TSH no lo suficientemente elevados
LH, FSH	Prueba con TRH: 200-500 pg IV	0, 20, 60 min para TSH y PRL <sup>a</sup>	La TSH debe aumentar >5 mU/L a menos que la concentración de hormona tiroidea sea elevada
	LH, FSH, testosterona, estrógenos	Pruebas basales	En la mujer posmenopáusica, la LH y FSH deben ser elevadas
	Prueba con GnRH: GnRH (100 pg) IV	0, 30, 60 min para LH y FSH	Concentración reducida de testosterona acompañada de concentración reducida de LH y FSH En la mayoría de los adultos, la LH debe elevarse IOU1/L y FSH2UI/L
Múltiples hormonas	Estudio combinado de la hipófisis anterior: GHRH (1 pg/kg), CRH (1 pg/kg), GnRH (100 pg), TRH (200 pg) administradas por vía IV	-30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para GH, ACTH, cortisol, LH, FSH y TSH	Las respuestas normales son variables Las respuestas de liberación de una o varias hormonas deben estar elevadas en el contexto de valores hormonales básales de los órganos electores y pueden no ser diagnósticas (véase texto).

<sup>a</sup> La respuesta evocada de PRL indica integridad lactotrópica.

**Nota:** véanse las abreviaturas en el texto.

Los pacientes sin signos evidentes de ceguera o alteraciones del estado de vigilia permanecen bajo observación mientras reciben tratamiento conservador con dosis elevadas de glucocorticoides. Los que sufren un deterioro visual progresivo o pronunciado, o bien pérdida del conocimiento necesitan someterse a una descompresión quirúrgica urgente. La recuperación visual después de la cirugía es inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde el episodio agudo. Por lo tanto, la oftalmoplejía y los defectos visuales graves constituyen indicaciones para intervenir sin demora. Tras la apoplejía es muy frecuente el hipopituitarismo.

**Silla vad'a.** El hallazgo de una silla parcial o totalmente vacía, en apariencia, suele ser un descubrimiento accidental en la MRI. En estos casos, la función hipofisaria suele ser normal, lo que implica que el anillo de tejido hipofisario periférico es completamente funcional. Sin embargo, puede evolucionar a hipopituitarismo de manera insidiosa. Algunos tumores hipofisarios sufren un infarto silencioso desde el punto de vista clínico que se manifiesta por una silla total o parcialmente vacía; la hernia de la duramadre se llena de líquido cefalorraquídeo (LCR). En casos extraordinarios se forma un adenoma hipofisario funcional a partir del anillo de tejido hipofisario, que no siempre es visible en la resonancia magnética.

#### CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de las hormonas deficientes y de la magnitud de las deficiencias. La falta de GH genera trastornos del crecimiento en los niños y provoca anomalías en la composición del organismo en el adulto (véase más adelante en este capítulo). La deficiencia de gonadotropinas origina trastornos menstruales y esterilidad en las mujeres y reducción de la función sexual, esterilidad y pérdida de los caracteres sexuales secundarios en los varones. La concentración de TSH y ACTH suele disminuir

en las fases más avanzadas de la insuficiencia hipofisaria. La primera ocasiona retraso del crecimiento en los niños y manifestaciones de hipotiroidismo tanto en los niños como en los adultos. La forma secundaria de insuficiencia suprarrenal causada por la deficiencia de ACTH provoca hipocortisolismo con conservación relativa de la producción de mineralocorticoides. La deficiencia de PRL se traduce en lactancia insuficiente. Cuando las lesiones se extienden hasta los haces hipofisarios posteriores aparecen poliuria y polidipsia por falta de secreción de vasopresina. Los estudios epidemiológicos reflejan mayor tasa de mortalidad en pacientes con lesiones hipofisarias de larga duración por enfermedades cardiovasculares y vasculares cerebrales.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se establece demostrando una concentración reducida de las hormonas tróficas combinada con reducción de las hormonas destinatarias. Por ejemplo, la concentración reducida de tiroxina acompañada de una TSH reducida o anormalmente normal indica hipotiroidismo secundario. De igual forma, la testosterona reducida sin elevación de las gonadotropinas permite diagnosticar un hipogonadismo hipogonadotrópico. Para valorar la reserva hipofisaria algunas veces es necesario recurrir a pruebas de estimulación (cuadro 333-3). Para valorar la reserva de GH se utilizan las respuestas de GH a la hipoglucemia provocada con insulina, arginina, L-dopa, hormona liberadora de hormona de crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH) o péptidos liberadores de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing peptides*, GHRP). La administración de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) estimula la liberación de ACTH y la administración de ACTH sintética (cortrosyn) induce la liberación de cortisol en las suprarrenales, por lo que es un indicador indirecto de la reserva hipofisaria de ACTH (cap. 336). La manera más fiable de valorar la reserva de ACTH es el estudio de su respuesta a la hipoglucemia inducida por la insulina. Sin embargo, esta prueba se debe

**CUADRO 333-4 SUSTITUCIÓN HORMONAL EN EL HIPOPIUTARISMO DEL ADULTO<sup>a</sup>**

Deficiencia de hormona trófica	Sustitución hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg a.m.; 5-10 mg, p.m.) Acetato de cortisona (25 mg a.m.; 12.5 mg p.m.) Prednisona (5 mg a.m.; 2.5 mg p.m.) L-tiroxina (0.075-0.15 mg/día)
TSH	Varones Enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas) Parches cutáneos de testosterona (5 mg/día)
FSH/LH	Mujeres Estrógenos conjugados (0.65-1.25 mg/día durante 25 días) Progesterona (5-10 mg/día) en los días 16-25 Parches cutáneos de estradiol (0.5 mg, en días alternos) Para la fertilidad: gonadotropina menopásica, gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.1-1.25 mg/día SC) Niños: somatotropina (0.02-0.05 [mg/kg/día]) Desmopresina intranasal (5-20 µg 2 veces al día) Oral 300-600 µg/día
Vasopresina	

<sup>a</sup>Todas las dosis mostradas deben individualizarse en cada paciente y revaluarse en situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Los requerimientos para la fertilidad masculina y femenina ya se describieron en el capítulo 45.

Mofa: véanse las abreviaturas en el texto.

hacer con cuidado en los pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal, dado su mayor riesgo de padecer hipoglucemia e hipotensión. La hipoglucemia inducida por insulina está contraindicada en los pacientes que sufren coronariopatía o trastornos convulsivos.

## HIPÓPITUITARISMO

El tratamiento hormonal sustitutivo con glucocorticoides, hormona tiroidea, esteroides sexuales, hormona del crecimiento o vasopresina no suele tener complicaciones. Los protocolos terapéuticos que simulan la producción fisiológica de hormonas permiten mantener una homeostasis clínica satisfactoria. En el cuadro 333-4 se recogen las pautas posológicas eficaces. En los pacientes que necesitan un tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se deben hacer ajustes cuidadosos de las dosis durante los episodios de estrés como las enfermedades agudas, las intervenciones dentales, los traumatismos y los ingresos hospitalarios de causa aguda (cap. 336).

## TUMORES HÍPOTALÁMICOS, HIPOFISARIOS Y SILLARES

### TUMORES HIPOFISARIOS

Los adenomas de la hipófisis son la causa más frecuente de los síndromes de hipersecreción e hiposecreción de hormonas hipofisarias en el adulto. Representan alrededor de 15% de todas las neoplasias intracraneales. En las autopsias se observan microadenomas (<10 mm de diámetro) insospechados hasta en 25% de las hipófisis. También en los estudios de imagen de esta glándula se detectan pequeñas lesiones en al menos 10% de las personas normales.

**Patogenia.** Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas originadas en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior. El fenotipo clínico y bioquímico de estos tumores depende del tipo celular del que proceden. Así, los derivados de las células lactotropas (PRL), somatotropas (GH), corticotropas (ACTH), tirotropas (TSH) o gonadotropas (LH, FSH) secretan un exceso de la hormona correspondiente (cuadro 333-5). Los tumores plurihormonales expresan que combinaciones de GH, PRL, TSH, ACTH y de la subunidad alfa de la glucoproteína hormonal se diagnostican por medio de análisis inmunocitoquímicos o por las manifestaciones clínicas de características combinadas de estos síndromes de hipersecreción hormonal. Desde un punto de vista morfológico, estos tumores pueden originarse a partir de un solo tipo celular polisecretor o estar formados por células con funciones distintas dentro del mismo tumor.

Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por tener secreción autónoma, con escasa respuesta a las vías fisiológicas normales de inhibición. No siempre existe correlación entre la producción hormonal y el tamaño del tumor. Los pequeños adenomas con secreción hormonal pueden producir perturbaciones clínicas importantes, mientras que otros adenomas de mayor tamaño pero productores de menores cantidades de hormonas pueden ser clínicamente silenciosos y pasar inadvertidos (si no producen efectos compresivos centrales). Alrededor de la tercera parte de todos los adenomas no son

funcionales y no producen un síndrome clínico hipersecretor claro. Una gran parte proceden de células gonadotropas y pueden secretar subunidades alfa y beta de glucoproteínas de las hormonas o, en raras ocasiones, gonadotropinas intactas circulantes. Los carcinomas hipofisarios verdaderos, con metástasis extracraneales confirmadas, son extraordinariamente raros.

Casi todos los adenomas hipofisarios son de origen monoclonal, lo cual implica la adquisición de una o varias mutaciones somáticas que les confieren una ventaja selectiva de crecimiento. Además de los estudios directos sobre mutaciones de oncogenes, los análisis de desactivación del cromosoma X en los tumores de mujeres heterocigóticas para los genes ligados al cromosoma X confirman este hecho. De acuerdo con su origen clonal, la extirpación quirúrgica completa de los pequeños adenomas hipofisarios suele curar la hipersecreción hormonal. Sin embargo, las hormonas hipotalámicas, como la GHRH o la CRH, además de intervenir en la regulación endocrina, estimulan también la actividad mitótica de sus respectivas células hipofisarias destinatarias. Por tanto, los pacientes con raros tumores abdominales o torácicos secretores de GHRH o CRH ectópicas pueden presentar hiperplasias de células somatotropas o corticotropas.

En el desarrollo de los tumores hipofisarios intervienen varios acontecimientos genéticos causales. La patogenia de la acromegalia esporádica resulta especialmente informativa como modelo de tumorigénesis. La GHRH, tras unirse a su receptor somatotropo acoplado a la proteína G, utiliza al monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico como segundo mensajero para estimular la secreción de GH y la proliferación de las células somatotropas. Un subgrupo (alrededor de 35%) de los tumores hipofisarios secretores de GH contienen mutaciones en Gsα (Arg 201 → Cys o His; Glu 227 → Arg) que inhiben la actividad de la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) intrínseca. La consecuencia es una elevación inespecífica del AMP cíclico, inducción de Pit-1 y activación de la proteína de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico (*cyclic AMP response element binding protein*, CREB), con la consiguiente estimulación de la proliferación de las células somatotropas y secreción de hormona del crecimiento (GH).

En los macroadenomas grandes o infiltrantes se ha observado pérdida de la heterocigosis (*/055 of heterozyosity*, LOH) característica en varios cromosomas, lo que indica la presencia de posibles genes supresores de tumores en estos loci. Hasta 20% de los tumores hipofisarios esporádicos, tanto productores de GH como de PRL o ACTH, y en algunos tumores no funcionales, aparece LOH de las regiones cromosómicas 11q13, 13 y 9.

Existen también pruebas convincentes según las cuales los factores de crecimiento estimulan la formación de los tumores hipofisarios. En la hipófisis abunda factor de crecimiento fibroblástico básico (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) que, según se ha demostrado, estimula la mitogénesis de las células hipofisarias. Otros factores que intervienen en el comienzo y promoción de los tumores hipofisarios son la pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa (como sucede en el hipotiroidismo o el hipogonadismo primario) y la angiogénesis paracrina o estimulada por los estrógenos. Asimismo, las características del crecimiento y comportamiento de las neoplasias quizás depende de varios oncogenes activados, como RAS y el gen transformador de tumores hipofisarios (*pituitary tumor transforming gene*, PTTG).

**CUADRO 333-5 CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS<sup>b</sup>**

Origen de célula adenomatosa	Producto hormonal	Síndrome clínico
Lactotropa Gonadotropa	PRL FSH, LH, subunidades	Hipogonadismo, galactorrea Silencioso o hipogonadismo
Somatotropa Corticotropa	GH ACTH	Acromegalia/gigantismo Enfermedad de Cushing
Mixto de células de la hormona del crecimiento y de la prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipogonadismo, galactorrea
Otras células plurihormonales Célula precursora acidófila	Cualquiera PRL, GH	Mixto Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Mammosomatotropa	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Tirotropa Célula nula	TSH Ninguna	Tirotoxicosis Insuficiencia hipofisaria
Oncocitoma	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria

<sup>b</sup> Los tumores secretores de hormonas se citan en orden decreciente de frecuencia. Todos los tumores pueden producir efectos locales de presión como alteraciones visuales, parálisis de nervios craneales y cefaleas.

**Nota:** véanse las abreviaturas en el texto.

**Fuente:** adaptado de S Melmed, en JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, Humana Press, 1998.

**Síndromes genéticos y tumores hipofisarios.** Varios síndromes familiares se acompañan de tumores hipofisarios y en algunos de ellos se han descubierto los mecanismos genéticos.

La neoplasia endocrina múltiple (múltiple endocrine neoplasia, MEN) 1 es un síndrome autosómico dominante caracterizado fundamentalmente por cierta predisposición genética a padecer adenomas paratiroides, hipofisarios y de los islotes pancreáticos (cap. 345). La causa de MEN1 es una serie de mutaciones desactivadoras en la línea germinativa de *MENIN*, gen supresor de tumores que se expresa de forma inespecífica y que se ubica en el cromosoma 11q13. La pérdida de la heterocigosis o una mutación somática del alelo *MENIN* restante normal provoca la formación de tumores. Alrededor de la mitad de los pacientes exhibe prolactinomas y con menos frecuencia acromegalia y síndrome de Cushing.

El síndrome de Carney se caracteriza por máculas cutáneas pigmentadas, mixomas y tumores endocrinos, entre ellos adenomas testiculares, suprarrenales e hipofisarios. Alrededor de 20% de los pacientes sufre acromegalía. Un subgrupo de pacientes exhibe mutaciones de la subunidad reguladora R1a de la proteincinasa A (*R1 a regulatory subunit of protein kinase A, PRKAR1A*).

El síndrome de McCune-Albright consta de displasia fibrosa poliostótica, máculas pigmentadas y diversos trastornos endocrinos como tumores hipofisarios secretores de GH, adenomas suprarrenales y función ovárica autónoma (cap. 341). La causa de la hipersecreción hormonal es la producción generalizada de AMP cíclico secundaria a la desactivación de la GTPasa de la Gsa. Las mutaciones de Gsa aparecen una vez que se forma el cigoto, por lo que la expresión de la mutación adquiere un patrón en mosaico.

La acromegalía familiar es un padecimiento poco frecuente caracterizado por la presencia de acromegalía o gigantismo en varios miembros de una familia. Este trastorno se acompaña de una LOH de un locus del cromosoma 11q13 distinto de *MENIN*.

## OTROS TUMORES SILLARES

Los *craneofaringiomas* son tumores quísticos benignos suprasillares cuyo cuadro inicial comprende cefalea, deficiencia de los campos visuales y grados variables de hipopituitarismo. Provienen de la bolsa de Rathke y aparecen cerca del infundibulo hipofisario; a menudo llegan al interior de la cisterna suprasilar. Los craneofaringiomas son tumores grandes, quísticos e infiltrantes localizados. Muchos exhiben calcificaciones focales características en las radiografías y la CT del cráneo. Más de la mitad de los casos corresponde a jóvenes menores de 20 años, en quienes provocan signos de hipertensión intracranal como cefaleas, vómito, papiledema e hidrocefalia. Además manifiestan alteraciones del campo visual, cambios de la personalidad y deterioro cognoscitivo, lesiones de los pares craneales, trastornos del sueño y aumento de peso. En 90% de los casos es posible corroborar la presencia de hipopituitarismo y en 10% se manifiesta como diabetes insípida. En la mitad de los niños enfermos el cuadro inicial comprende retraso del crecimiento. La MRI es superior a la CT para evaluar la estructura quística y los componentes hísticos de los craneofaringiomas. La CT es útil para identificar calcificaciones y evaluar la invasión de las estructuras óseas y senos vecinos.

El tratamiento por lo general comprende la extirpación transcraneal o transesfenoidal seguida de radioterapia del tumor residual. La cirugía aislada logra la curación en menos de 50% de los pacientes puesto que la neoplasia se adhiere a ciertas estructuras vitales o bien algunos pequeños depósitos tumorales se ubican en el hipotálamo o el parénquima cerebral. La cirugía tiene como objetivo extirpar la mayor cantidad de tejido posible evitando las complicaciones peligrosas que acompañan a los intentos de eliminar el tejido que se encuentra firmemente adherido o que se encuentra inaccesible. En ausencia de radioterapia, aproximadamente 75% de los tumores reaparece y la supervivencia a diez años es menor de 50%. Cuando la extirpación es incompleta, la radioterapia mejora a 70 a 90% la supervivencia a diez años, pero se acompaña de un mayor riesgo de padecer cánceres secundarios. Muchos pacientes deben recibir sustitución hormonal durante toda su vida.

Cuando la bolsa de Rathke no se oblitera durante el desarrollo embrionario se forman *quistes de Rathke*, pequeñas formaciones (<5 mm) rodeadas de epitelio escamoso; estos quistes se identifican aproximadamente en 20% de las autopsias. Aunque los quistes de la hendidura de Rathke no suelen crecer y a menudo se diagnostican de manera fortuita, alrededor de la tercera parte se manifiesta durante la madurez con síntomas de compresión, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión del tallo. Pocas veces causan hidrocefalia interna. La visualización de la pared del quiste en la MRI, que permite distinguir a estas lesiones de los craneofaringiomas, facilita el diagnóstico preoperatorio previo a la cirugía. El contenido del quiste oscila entre un líquido similar al LCR y un material mucoso. Los *quistes aracnoideos* son raros y en la resonancia magnética producen una imagen iso intensa con relación al líquido cefalorraquídeo.

Los *cordomas sillares* suelen manifestarse con erosiones óseas en el clivus, infiltración local y, a veces, calcificaciones. Se observa tejido hipofisario normal en la MRI, lo que permite distinguir entre cordomas y adenomas hipofisarios agresivos. La aspiración con aguja fina obtiene un material mucoso.

Los *meningiomas* originados en la región silar pueden ser difíciles de distinguir de los adenomas hipofisarios no funcionales. Los meningiomas resaltan de manera característica en las imágenes de MRI, y pueden poner de manifiesto calcificación o erosión ósea. Los meningiomas llegan a producir síntomas de compresión.

La *histiocitosis X* abarca diversos síntomas relacionados con focos de granulomas eosinófilos. Estas lesiones granulomatosas visibles en la MRI se asocian a diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas en sacabocados (*enfermedad de Hand-Schüller-Christian*), así como a una erupción cutánea axilar característica. En raras ocasiones afectan al tallo hipofisario.

Aproximadamente en 3% de los pacientes con cáncer se producen *metástasis hipofisarios*. Las metástasis hematogénas se dirigen casi exclusivamente a la hipófisis posterior. Por lo tanto, la primera manifestación de una metástasis hipofisaria de un tumor pulmonar, digestivo, mamario o de otra ubicación es a menudo la diabetes insípida. Alrededor de la mitad de las metástasis hipofisarias es de cáncer de mama y 25% de las pacientes con este tipo de cáncer manifiesta metástasis hipofisarias. En raras ocasiones, la lesión del tallo hipofisario origina insuficiencia hipofisaria anterior. En la MRI es difícil distinguir una lesión metastásica de un adenoma hipofisario agresivo y en ocasiones es necesario realizar el estudio histológico del tejido tumoral extirpado para llegar al diagnóstico. En la silla pueden encontrarse también linfomas, leucemias o plasmocitomas primarios o metastásicos.

Los *hamartomas hipotalámicos* y los *gangliocitomas* nacen a partir de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas y muestran distintos grados de diferenciación. Estos tumores pueden expresar neuropeptides hipotalámicos como GnRH, GHRH o CRH en cantidades excesivas. En los tumores productores de GnRH, los niños padecen pubertad precoz, retraso psicomotor y convulsiones con la risa. El tratamiento médico de los hamartomas productores de GnRH con análogos a la GnRH de acción prolongada inhibe de manera eficaz la secreción de gonadotropina y regula el desarrollo puberal. En raras ocasiones los hamartomas también se acompañan de anomalías craneofaciales; ano imperforado; alteraciones de corazón, riñones y pulmones e insuficiencia hipofisaria, como características del *síndrome de Pallister-Hall*, causado por mutaciones en la terminación carboxilo del gen *GLI3*. Los hamartomas hipotalámicos suelen ser contiguos a la hipófisis, lo que dificulta el diagnóstico por MRI antes de la cirugía. La comprobación histológica de la presencia de neuronas hipotalámicas en el tejido extirpado por cirugía transesfenoidal es a menudo la primera indicación de que se trata de una lesión hipotalámica primaria.

Los *gliomas hipotalámicos* y los *gliomas ópticos* son más frecuentes en niños y suelen manifestarse con pérdida visual. En los adultos, estos tumores son más agresivos y aproximadamente en la tercera parte de los casos se acompañan de neurofibromatosis.

Algunos *tumores cerebrales de células germinales* se ubican en la región silar. Un ejemplo son los *disgerminomas*, que se acompañan de diabetes insípida, ceguera y, en raras ocasiones, metástasis. También los *germinomas*, *carcinomas embrionarios*, *teratomas* y *coriocarcinomas* se ubican en ocasiones en la región parasilar y secretan hCG. Estos tumores de células germinales provocan pubertad precoz, diabetes insípida, alteraciones de los campos visuales y trastornos de la sed. Muchos pacientes tienen deficiencia de GH y talla baja.

## EFEKTOS METAFJÓLICOS DE LAS LESIONES DEL HIPOTÁLAMO

Cuando la lesión se ubica en las regiones anterior y preóptica del hipotálamo aparecen vasoconstricción paradójica, taquicardia e hipertermia. La causa de la hipertermia aguda suele ser hemorragias, aunque éstas también provocan poiquilotermia. La causa de los trastornos centrales de la termorregulación es la lesión del hipotálamo posterior. El *síndrome de hipotermia periódica* consta de episodios de temperatura rectal <30°C, diaforesis, vasodilatación, vómito y bradicardia (cap. 20). La lesión de los núcleos ventromediales por craneofaringiomas, traumatismos hipotalámicos o trastornos inflamatorios se acompaña de *hiperfagia* y *obesidad*. Al parecer en esta región existe un centro de energía-saciedad en el que la leptina, la insulina, los productos POMC y los péptidos digestivos influyen en los receptores de melanocortina (cap. 74). Las alteraciones de los osmorreceptores situados en los núcleos preópticos generan polidipsia o hipodipsia (cap. 334). Las lesiones hipotalámicas de crecimiento lento provocan somnolencia con alteración de los ciclos del sueño, así como obesidad, hipotermia y explosiones emocionales. Las lesiones del hipotálamo central estimulan a las neuronas simpáticas con elevación de las catecolaminas séricas y el cortisol. Estos pacientes tienen predisposición a padecer arritmias cardíacas, hipertensión y erosiones gástricas.

## ESTUDIO

**Efectos circunscritos de la compresión.** Las manifestaciones clínicas de las lesiones sillares varían según la ubicación anatómica del tumor y la dirección en que se expande (cuadro 333-6). La raíz dorsal de la silla turca tiene menos resistencia a la expansión del tejido blando intrasillar; por tanto, es frecuente que los adenomas hipofisarios se extiendan en dirección suprasillar. También invade el hueso.

Las cefaleas son manifestaciones habituales de los tumores intrasillares pequeños, incluso aunque no pueda demostrarse una extensión suprasillar. A causa de la naturaleza confinada de la hipófisis, incluso los cambios pequeños de la presión intrasillar distienden la placa de duramadre; sin embargo, no existe una buena correlación entre la intensidad de las cefaleas y el tamaño o la extensión del adenoma.

La extensión suprasillar puede causar pérdida de visión por distintos mecanismos, de los que el más frecuente es la compresión del quiasma óptico, aunque también puede haber infiltración directa de los nervios ópticos u obstrucción del flujo del LCR, con trastornos visuales secundarios. La compresión del tallo de la hipófisis por un tumor intrasillar activo o desactivo desde el punto de vista hormonal puede afectar a los vasos portales, interrumpiendo el acceso de las hormonas hipotalámicas y la dopamina a la hipófisis, lo que se traduce en hiperprolactinemia con pérdida simultánea de otras hormonas hipofisarias. Este fenómeno de "sección del tallo" puede deberse también a traumatismos, lesiones de desaceleración con compresión del tallo clinoideo posterior o fracturas de la base del cráneo. La infiltración lateral por el tumor puede afectar al seno cavernoso y comprimir su contenido nervioso, causando parálisis de los pares craneales III, IV y VI y afección de las ramas oftálmica y maxilar del V par (cap. 371). Dependiendo de la amplitud de la lesión nerviosa, los pacientes presentarán diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial. La extensión hacia el interior del seno esfenoidal indica que el tumor hipofisario ha erosionado el suelo de la silla. Los tumores agresivos también pueden invadir el techo del paladar y causar obstrucción nasofaríngea, infecciones y, en raras ocasiones, pérdida de LCR. La infiltración puede afectar tanto a los lóbulos temporales como a los frontales, con aparición de convulsiones del gancho, trastornos de la personalidad y anosmia. El aprisionamiento hipotalámico directo por un tumor hipofisario infiltrante puede producir importantes secuelas metabólicas, pubertad precoz o hipogonadismo, diabetes insípida, trastornos del sueño, distiermia y alteraciones del apetito.

**MRI.** Las imágenes sagitales y coronales de MRI espín-eco ponderadas en T1, tomadas antes y después de la administración de gadolinio, permiten la

visualización precisa de la hipófisis con clara delimitación del hipotálamo, el tallo hipofisario, el tejido glandular y las cisternas suprasillares adyacentes, los senos cavernosos, el seno esfenoidal y el quiasma óptico. La altura de la hipófisis oscila entre los 6 mm en los niños y los 8 mm en los adultos, aunque puede llegar a 10 o 12 mm durante el embarazo y la pubertad. La porción superior de la hipófisis del adulto es plana o ligeramente cóncava, pero en los adolescentes y mujeres embarazadas puede ser convexa, como reflejo del aumento fisiológico de tamaño de la glándula. El tallo debe ser vertical. La CT está indicada para delimitar la amplitud de la erosión ósea o la presencia de calcificaciones.

La consistencia blanda de la adenohipófisis adquiere una imagen algo heterogénea en MRI y la intensidad de la señal recuerda la de la sustancia encefálica en las imágenes ponderadas en T1 (fig. 333-4). La densidad de los adenomas suele ser menor que la del tejido normal vecino en las imágenes ponderadas en T1, mientras que la intensidad de la señal aumenta en las ponderadas en T2. El elevado contenido de fosfolípidos de la hipófisis posterior ocasiona la "mancha brillante hipofisaria".

Los tumores sillares suelen encontrarse de forma fortuita en los estudios de MRI y la mayor parte corresponde a adenomas hipofisarios (incidentales). En ausencia de hipersecreción hormonal, estas pequeñas lesiones pueden ser vigiladas sin peligro con MRI efectuadas anualmente al principio y, si no muestran signos de crecimiento, con menos frecuencia más adelante. En los macroadenomas descubiertos de manera casual debe considerarse la conveniencia de la extirpación, ya que alrededor de la tercera parte se vulvan infiltrantes o producen efectos locales de compresión. Cuando existe una clara hipersecreción hormonal, está indicado el tratamiento específico. Los tumores de gran tamaño ( $> 1$  cm) deben diferenciarse de las lesiones no adenomatosas. Es frecuente que los meningiomas se acompañen de hiperostosis ósea; los craneofaringiomas pueden calcificarse y suelen ser hipointensos, mientras que los gliomas son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2.

**Estudio oftalmológico.** Como las cintillas ópticas pueden ser contiguas a una masa hipofisaria en expansión, todos los pacientes con lesiones ocupantes de espacio de la silla turca que se apoyen en el quiasma óptico deben ser sometidos a valoraciones reproducibles del campo visual con técnicas de perimetría (cap. 29). Es clásico observar hemianopsia bitemporal o defectos bitemporales superiores que reflejan la ubicación de estas cintillas dentro de la parte inferior y posterior del quiasma. Los cortes homónimos que reflejan los campos posquiasmáticos y monocular atraviesan las lesiones prequiasmáticas. La pérdida de la percepción del color rojo es un signo temprano de presión sobre las vías ópticas. El diagnóstico oportuno reduce el riesgo de ceguera, escotomas u otros trastornos visuales.

**Estudios de laboratorio.** Las manifestaciones clínicas iniciales de los adenomas hipofisarios funcionales (p. ej., acromegalia, prolactinomas o enfermedad de Cushing) deben servir de guía para los análisis (cuadro 333-7). Sin embargo, en un tumor silla sin características clínicas evidentes de exceso

CARACTERÍSTICA DE LAS LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO DE LA SILLA TURCA <sup>a</sup>	
Estructura afectada	Efecto clínico
Hipófisis	Hipogonadismo Hipotiroidismo Crecimiento insuficiente e hiposomatotropismo del adulto Hipersuprarrenalismo
Tracto óptico	Pérdida de la percepción del rojo Hemianopsia bitemporal Defectos de campo bitemporales o superiores Escotoma Ceguera
Hipotálamo	Alteración de la regulación de la temperatura Trastornos del apetito y de la sed Obesidad Diabetes insípida Trastornos del sueño Alteraciones de la conducta Disfunción autónoma
Seno cavernoso	Oftalmoplejía con o sin ptosis o diplopía Entumecimiento facial
Lóbulo frontal	Trastorno de la personalidad Anosmia
Encéfalo	Cefaleas Hidrocefalia Psicosis Demencia Convulsiones con risa

<sup>a</sup> Cuando el tumor intrasillar comienza a crecer, comprime primero al tejido hipofisario que se ubica en la silla turca y, a continuación infiltra en sentido dorsal a través de la dura, levantando el quiasma óptico o en sentido lateral hacia los senos cavernosos. La erosión ósea es rara, al igual que la compresión directa del encéfalo. Los microadenomas pueden manifestarse con cefaleas.



FIGURA 333-4. Adenoma hipofisario. Imagen coronal de MRI poscontraste ponderada en T1 que muestra un tumor con realce homogéneo (puntas de flecha) en la silla turca y en la región suprasillar, compatible con un adenoma hipofisario; las flechas pequeñas señalan las arterias carótidas.

CUADRO 333-7 PRUEBAS PARA DETECTAR ADENOMAS HIPOFISARIOS FUNCIONALES

Prueba	Comentarios
Acromegalia	<b>IGF-I sérico</b> <b>Interpretar el IGF-I en relación con testigos de edad y género equivalentes</b> <b>Prueba de tolerancia a la glucosa midiendo la concentración de GH a los 0, 30 y 60 min</b>
Prolactinoma	<b>PRL sérico</b> <b>Excluir medicamentos</b> <b>Debe ordenarse estudio de MRI de la silla turca si está elevada la prolactina</b> <b>Garantizar que la recolección de orina es total y precisa</b> <b>Los sujetos normales efectúan supresión hasta &lt;5 u.g/100 ml</b>
Enfermedad de Cushing	<b>Cortisol libre urinario de 24 h</b> <b>Dexametasona (1 mg) a las 23:00 horas y medición del cortisol plasmático en ayunas a las 8:00 horas</b> <b>Determinación de la ACTH</b> <b>Distingue al adenoma suprarrenal (ACTH suprimida) de la enfermedad por ACTH ectópica o de Cushing (ACTH normal o elevada)</b>

**Nota:** consulte el texto para encontrar el significado de las abreviaturas.

hormonal, los estudios de laboratorio deben dirigirse a establecer la naturaleza del tumor y a valorar la posible presencia de hipopituitarismo. Cuando la MRI hace sospechar la presencia de un adenoma hipofisario, el estudio hormonal inicial suele incluir: 1) determinación basal de PRL, 2) factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) 1,3) cortisol libre en orina de 24 h (*urinary free cortisol*, UFC), prueba de supresión con dexametasona oral durante una noche (1 mg) o ambas, 4) concentración de la subunidad alfa de FSH y LH y 5) pruebas de la función tiroidea. Dependiendo de los resultados de estos exámenes se realizan o no otros estudios. La historia menstrual, la concentración de testosterona, la cifra de cortisol a las 8:00 horas y las pruebas de la función tiroidea permiten identificar a los pacientes con deficiencias de hormonas hipofisarias que precisan sustitución hormonal antes de proseguir con una valoración más detallada del hipopituitarismo o de proceder a la cirugía.

**Estudio histológico.** La tinción inmunohistoquímica de las muestras de los tumores hipofisarios obtenida por cirugía transesfenoidal confirma el diagnóstico clínico y de laboratorio o proporciona el diagnóstico histológico cuando los estudios hormonales son dudosos y en los casos de tumores clínicamente no funcionales. A veces, para hacer el diagnóstico se requiere un estudio ultraestructural con microscopio electrónico.

### TUMORES HÍPOTALÁMICOS E HIPOFISARIOS Y OTROS TUMORES SILLARES

**RESUMEN.** El tratamiento adecuado de los tumores sillares requiere un diagnóstico exacto y una selección de la modalidad terapéutica pertinente. La mayoría de los tumores hipofisarios son benignos y de crecimiento lento. Las manifestaciones clínicas se deben al efecto local de ocupación de espacio y a los síndromes de hiposecreción o hipersecreción hormonal producidos directamente por el adenoma o surgidos como consecuencia del tratamiento. Así pues, estos pacientes necesitan tratamiento y seguimiento durante el resto de su vida.

La MRI resaltada con gadolinio para observar la hipófisis, los nuevos avances de la cirugía transesfenoidal, la radioterapia estereotáctica (incluida la radioterapia con bisturí gamma) y los medicamentos más modernos han mejorado el tratamiento de los tumores hipofisarios. El objetivo de dicho tratamiento es normalizar el exceso de secreción hipofisaria, mejorar los síntomas y signos de los síndromes de hipersecreción hormonal y reducir o eliminar las grandes masas tumorales con el consiguiente alivio de la compresión de las estructuras adyacentes. Se debe conservar una función residual de la hipófisis anterior, que algunas veces se restablece una vez extraído el tumor. Lo ideal es evitar la recidiva del adenoma.

**CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL.** El abordaje quirúrgico deseable para la ablación de los tumores hipofisarios es el transesfenoidal en lugar del transfrontal, salvo en los raros casos de tumores suprasillares infiltrantes que rodean las fosas media

o anterior o los nervios ópticos o que invaden hacia atrás, en dirección al clivus. La microscopía transoperatoria facilita la distinción visual entre el tejido hipofisario adenomatoso y normal, así como la microdissección de los tumores pequeños que no siempre son visibles en la MRI (fig. 333-5). La cirugía transesfenoidal evita también la invasión craneal y la manipulación del tejido cerebral del abordaje quirúrgico transfrontal. Las técnicas endoscópicas transoperatorias tridimensionales han mejorado la visualización y el acceso al tejido tumoral.

Además de la cirugía para corregir la hipersecreción hormonal, la cirugía de la hipófisis está indicada en las lesiones ocupantes de espacio que presionan o rodean a otras estructuras. La descompresión quirúrgica y la extirpación son necesarias en los tumores hipofisarios expansivos acompañados de cefaleas persistentes, defectos progresivos de los campos visuales, parálisis de pares craneales, hidrocefalia interna y, en ocasiones, en casos de hemorragia intrahipofisaria o apoplejía. A veces se recurre a intervenciones transesfenoidales para hacer una biopsia del tejido hipofisario destinada al estudio histológico.

Siempre que sea posible se deberá extirpar selectivamente el tumor hipofisario; el tejido sano sólo debe manipularse o extirparse cuando sea necesario para una disección eficaz. La hemihipsectomía no selectiva y la hipofsectomía total están indicadas cuando no se identifica claramente una tumoración, existen lesiones múltiples o resulta evidente que el tejido hipofisario residual es necrótico. Esta estrategia aumenta las probabilidades de hipopituitarismo y la necesidad de administrar sustitución hormonal durante el resto de la vida.

Los signos preoperatorios de compresión local, como defectos de los campos visuales o alteraciones funcionales de la hipófisis, se corregirán con la cirugía, sobre todo cuando su evolución ha sido larga. En los tumores grandes e infiltrantes es necesario establecer el equilibrio óptimo entre la resección máxima del tumor y la conservación funcional de la hipófisis anterior, sobre todo para mantener las funciones de crecimiento y reproducción en los pacientes jóvenes. En raras ocasiones es posible curar quirúrgicamente un tumor que infiltra los tejidos que rodean a la silla turca; el cirujano deberá valorar el riesgo-beneficio de la extirpación tumoral amplia.

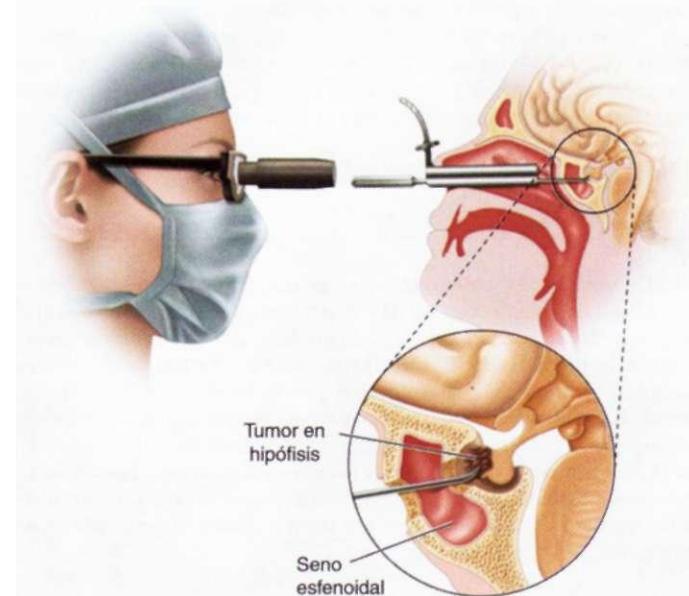
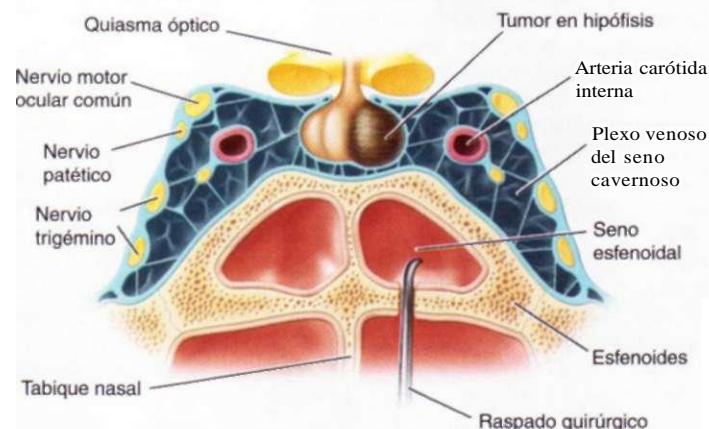


FIGURA 333-5. Extirpación transesfenoidal de un tumor hipofisario a través de un abordaje nasal. (Adaptada de Fahlbusch R: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992)

**Efectos secundarios.** El tamaño del tumor y el grado de infiltración son los principales factores de los que dependen las complicaciones quirúrgicas. La mortalidad operatoria es de alrededor de 1%. Aproximadamente 20% de los pacientes padece diabetes insípida e hipopituitarismo transitorios. La diabetes insípida permanente, la lesión de los pares craneales, la perforación del tabique nasal o las alteraciones visuales llegan a afectar a 10% de los pacientes. Alrededor de 4% sufre pérdida de LCR. Otras complicaciones menos frecuentes son lesión de la arteria carótida, pérdida de visión, alteraciones hipotalámicas y meningitis. Rara vez la cirugía de los microadenomas deja secuelas permanentes.

**RADIOTERAPIA.** La radioterapia se utiliza como tratamiento primario de los tumores hipofisarios o parasitarios o, lo que es más frecuente, como coadyuvante de la cirugía o del tratamiento farmacológico. La ubicación precisa con MRI permite enfocar la radiación enfocada con megavoltaje, usando un acelerador lineal de alto voltaje con arqueado isocéntrico exacto de rotación. Un factor importante para la exactitud del campo radiado es que la posición de la cabeza del paciente sea la misma en las sucesivas sesiones y que se mantenga la inmovilidad absoluta de la cabeza. Se administra un total de <50 Gy (5 000 rad) en fracciones de 180 cGy (180 rad) a lo largo de seis semanas. La radiocirugía estereotáctica permite administrar una gran dosis única procedente de una fuente de cobalto-60 (bisturí gamma), un acelerador lineal o un ciclotrón. Por el momento se desconocen los posibles efectos secundarios a largo plazo del bisturí gamma.

El papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores hipofisarios depende de múltiples factores, algunos de los cuales son la naturaleza del tumor, la edad del paciente y la posibilidad de ofrecer una cirugía y radioterapia especializadas. Puesto que el comienzo de su acción es relativamente lento, la radioterapia suele reservarse para el tratamiento posoperatorio. Como coadyuvante de la cirugía, la radiación se utiliza para tratar el tumor residual e impedir que crezca de nuevo. La radioterapia es el único método efectivo para eliminar cantidades significativas de tejido tumoral residual en los tumores no funcionales. En contraste, los tejidos de los tumores secretores de PRL, GH o ACTH son susceptibles de tratamiento farmacológico.

**Efectos secundarios.** A corto plazo, la radiación suele producir náusea y vómito transitorios. La alopecia y la pérdida de los sentidos del gusto y el olfato pueden ser más duraderas. En los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello o dirigida a la hipófisis es frecuente la insuficiencia de la síntesis de hormonas hipofisarias. Más de 50% de los enfermos presentan insuficiencia de GH, ACTH, TSH o gonadotropinas en los 10 años siguientes, por lo general como consecuencia de una lesión hipotalámica. Por tanto, tras la radioterapia es necesario dar seguimiento de por vida al paciente con determinaciones periódicas de la reserva hormonal de la hipófisis anterior. La lesión del nervio óptico con alteración de la visión por neuritis óptica afecta a alrededor de 2% de los pacientes tratados con radiación hipofisaria. Con las dosis que se administran actualmente, <2 Gy (200 rad) por sesión y dosis máxima <50 Gy (5 000 rad), la lesión de los pares craneales es rara. El uso de radioterapia estereotáctica podría reducir la lesión de las estructuras adyacentes. La radioterapia de los tumores hipofisarios tiene una mortalidad poco favorable, principalmente a causa de accidentes vasculares cerebrales. El riesgo acumulado de padecer un tumor secundario después de la radiación corriente es de 1.3% después de 10 años y de 1.9% después de 20 años.

**TRATAMIENTO MÉDICO.** El tratamiento médico de los tumores hipofisarios es muy específico y depende del tipo de tumor. En los prolactinomas, el tratamiento de elección son los agonistas de la dopamina. En la acromegalía y en los tumores secretores de TSH están indicados los análogos de la somatostatina y, en ocasiones, los agonistas de la dopamina. Los tumores que secretan ACTH y los no funcionales no suelen responder a la medicación y requieren cirugía, radioterapia o ambas.

## PROLACTINA (PRL)

### SÍNTESIS

La PRL consta de 199 aminoácidos y su peso molecular es de 21 500 kDa; tiene débiles homologías con la GH y el lactógeno placentario humano (*human placental lactogen, hPL*), reflejo de la duplicación y divergencia de un gen precursor común GH-PRL-hPL en el cromosoma 6. La PRL se sintetiza en las células lactotropas, que constituyen el 20% de las que forman la hipófisis anterior. Las células lactotropas y somatotropas derivan de un precursor común del que puede originarse un tumor secretor de GH y PRL. Durante los dos últimos trimestres del embarazo y los primeros meses de la lactancia, las células lactotropas experimentan hiperplasia importante. Estos cambios adaptadores transitorios de la población lactotropa dependen del estímulo de los estrógenos.

### SECRECIÓN

La concentración sérica normal de PRL del adulto es de 10 a 25 pg/L en la mujer y de 10 a 20 pg/L en el varón. Su secreción es pulsátil, con un pico máximo

durante el sueño de movimientos oculares rápidos. La concentración sérica máxima de PRL (hasta 30 pg/L) se alcanza entre las 4:00 y las 6:00 horas. La semivida circulante de esta hormona es de unos 50 minutos.

La PRL es la única hormona hipofisaria en la que el mecanismo de regulación central predominante es inhibidor, reflejo de la supresión de la liberación de PRL mediada por la dopamina. Esta vía de regulación se pone de manifiesto por la hipersecreción espontánea de PRL que se produce tras la sección del tallo hipofisario, a menudo como consecuencia de masas tumorales en de la base del cráneo. Los receptores hipofisarios de dopamina del tipo 2 (D2) median la inhibición de PRL. La destrucción dirigida (gen desactivado) del receptor D2 murino da por resultado hiperprolactinemia y proliferación de los lactotropos. Como se describe más adelante, los agonistas de la dopamina desempeñan una función central en el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos.

La hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone, TRH*) (piro Glu-His-Pro-NH<sub>2</sub>) es un tripéptido hipotalámico que libera prolactina 15 a 30 minutos después de inyectarlo por vía intravenosa. No se conoce cuál es su importancia fisiológica en la regulación de la PRL y TRH, ya que, al parecer, su función principal está relacionada con la TSH (cap. 335). El péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide, VIP*) también induce la liberación de PRL, mientras que los glucocorticoides y la hormona tiroidea inhiben su secreción.

La concentración sérica de PRL aumenta tras el ejercicio, las comidas, las relaciones sexuales, las cirugías menores, la anestesia general, el infarto agudo de miocardio y otras formas de estrés agudo. También se elevan de manera significativa (unas 10 veces) durante el embarazo y disminuyen rápidamente en las dos semanas siguientes al parto. Sin embargo, si se inicia la lactancia, la concentración basal de PRL permanece elevada; la succión genera un estímulo reflejo de la concentración de PRL que se mantiene durante 30 a 45 min. La succión mamaria activa las vías nerviosas aferentes en el hipotálamo que inducen la liberación de PRL. Con el tiempo, las respuestas inducidas por la succión disminuyen y la concentración de PRL entre las tomas se normaliza.

### ACCIÓN

El receptor de PRL es un miembro de la familia de receptores citocina de tipo I de la que también forman parte los receptores de GH y de interleucina (IL)-6. La unión con el ligando produce la dimerización del receptor seguida de una señalización intracelular medida por la vía de la cinasa Janus (*Janus kinase, JAK*), que fosforila componentes de la familia de transducción de la señal y activadores de la transcripción (*signal transduction and activators of transcription, STAT*). En la mama, el epitelio lobuloalveolar prolifera en respuesta a la PRL, los lactógenos placentarios, el estrógeno, la progesterona y factores de crecimiento paracrinos locales, incluido el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I).

La PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductora e inhibe el deseo sexual. Estas funciones van dirigidas a asegurar el mantenimiento de la lactancia materna y a hacer que no se vea interrumpida por un embarazo. La PRL inhibe la función reproductora en múltiples niveles, entre los que pueden citarse la supresión de la secreción de GnRH hipotalámica y de gonadotropinas hipofisarias, así como la alteración de la esterodirogenésis gonadal, tanto en las mujeres como en los varones. En el ovario, la PRL bloquea la génesis y maduración del folículo e inhibe la actividad aromatasa de las células de la granulosa, lo que determina hipoeestrogenismo y anovulación. También tiene un efecto luteolítico, acortando o haciendo inadecuada la fase luteínica del ciclo menstrual. En los varones, la atenuación de la secreción de LH provoca un descenso en la concentración de testosterona y de la espermatogénesis. Estos cambios hormonales disminuyen la libido y reducen la fertilidad de los pacientes con hiperprolactinemia.

### HIPERPROLACTINEMIA

**Etiología.** La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción hipofisaria más frecuente tanto en varones como en mujeres. Los adenomas hipofisarios secretores de PRL (prolactinomas) son la causa más frecuente de elevación de la concentración de PRL por encima de 100 pg/L (véase más adelante en este capítulo). Las elevaciones menos importantes pueden deberse a microprolactinomas, pero lo más frecuente es que sean secundarias a fármacos, compresión del tallo hipofisario, hipotiroidismo o insuficiencia renal (cuadro 333-8).

El embarazo y la lactancia son causas fisiológicas importantes de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia que acompaña al sueño vuelve a la normalidad en la hora siguiente al despertar. El estímulo del pezón y el orgasmo también producen un ascenso agudo de la PRL. El estímulo o los traumas

CUADRO 333-8 ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA\*

<b>I. Hiperecreción fisiológica</b>	<b>IV. Trastornos generalizados</b>
Embarazo	Insuficiencia renal crónica
Lactancia	Hipotiroidismo
Estimulación de la pared del tórax	Cirrosis
Sueño	Seudoquistes
Estrés	Convulsiones epilépticas
<b>II. Lesión del hipotálamo o del tallo de la hipófisis</b>	<b>V. Hiperecreción inducida por fármacos</b>
Tumores	Bloqueadores del receptor de la dopamina
Craneofaringioma	Fenotiazinas: clorpromazina, perfenazina
Extensión suprasellar de un tumor hipofisario	Butirofenonas: haloperidol
Meningioma	Tíoxantenos
Disgerminoma	Metoclopramida
Metástasis	Inhibidores de la síntesis de dopamina
Silla vacía	Metildopa alfa
Hipofisitis linfocítica	Consumidores de catecolaminas
Adenoma con compresión del tallo	Reserpina
Granulomas	Opiáceos
Quistes de Rathke	Antagonistas H <sub>1</sub>
Radiación	Cimetidina, ranitidina
Traumatismos	Imipraminas
Sección del tallo hipofisario	Amitriptilina, amoxapina
Cirugía suprasellar	Inhibidores de la recaptación de serotonina
<b>III. Hiperecreción hipofisaria</b>	Fluoxetina
Prolactinoma	Antagonistas del calcio
Acromegalía	Verapamilo

\* La causa de las hiperprolactinemias >100 ug/L es casi siempre un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Antes de proceder a un estudio detallado es necesario excluir las causas fisiológicas, el hipotiroidismo y las hiperprolactinemias inducidas por fármacos.

tismos de la pared del tórax (incluidos la cirugía torácica y el herpes zoster) despiertan el arco reflejo de la succión y provocan hiperprolactinemia. La insuficiencia renal crónica eleva las concentraciones de PRL por reducción de su eliminación periférica. El hipotiroidismo primario se asocia a una hiperprolactinemia leve, probablemente por hipersecreción de la hormona liberadora de tirotropina.

Las lesiones de la región hipotalámico-hipofisaria que alteran la síntesis hipotalámica de dopamina, la liberación de sustancias a los vasos portales o las respuestas lactotropas se acompañan de hiperprolactinemia. Por tanto, los tumores, los quistes, las enfermedades infiltrantes y las alteraciones secundarias a la radiación del hipotálamo establecen una elevación de la concentración de PRL generalmente hasta alcanzar cifras de 30 a 100 pg/L. Los adenomas plurihormonales (incluidos los tumores secretores de GH y ACTH) pueden producir una hipersecreción directa de PRL. Los tumores hipofisarios clínicamente no funcionales suelen provocar presión en el tallo e hiperprolactinemia.

La inhibición o alteración farmacológica de la función del receptor dopamínérigo a menudo provoca hiperprolactinemia (cuadro 333-8). Por consiguiente, los antipsicóticos y antidepresivos constituyen una causa relativamente común de hiperprolactinemia leve. La metildopa inhibe la síntesis de la dopamina y el verapamilo bloquea su liberación, por lo que ambos pueden provocar hiperprolactinemia. Los estrógenos, los antiandrógenos y la TRH son hormonales que inducen la secreción de prolactina.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** Los síntomas fundamentales de la hiperprolactinemia en la mujer son amenorrea, galactorrea y esterilidad. Si la hiperprolactinemia se desarrolla antes de la menarquía, el resultado será una amenorrea primaria. Sin embargo, lo más frecuente es que aparezca en etapas posteriores de la vida y dé lugar a oligomenorrea y, en último término, a amenorrea. Si la hiperprolactinemia se mantiene, la densidad mineral ósea de las vértebras tiende a ser menor que la de las personas de la misma edad, sobre todo cuando coexiste con hipoestrogenemia acentuada. La galactorrea aparece en hasta el 80% de las pacientes hiperprolactinémicas. Aunque suele ser bilateral y espontánea, puede ser unilateral o surgir sólo tras la expresión manual. Las pacientes refieren también aumento de peso e hirsutismo leve.

En los varones con hiperprolactinemia, los síntomas iniciales habituales son disminución de la libido o pérdida de visión (por compresión del nervio óptico). La supresión de las gonadotropinas determina la disminución de testosterona, impotencia y oligospermia. La galactorrea verdadera es rara en los varones con hiperprolactinemia. Si el trastorno es muy prolongado, los efectos

secundarios del hipogonadismo se harán evidentes, con osteopenia, reducción de la masa muscular y del crecimiento de la barba.

El diagnóstico de la hiperprolactinemia idiopática se establece excluyendo las causas conocidas de elevación de la PRL en el contexto de una MRI normal. Algunos de estos pacientes tienen microadenomas pequeños (alrededor de 2 mm) que la MRI no puede detectar.

## GALACTORREA

La galactorrea o excreción inapropiada de líquido que contiene leche por la mama, se considera anormal si persiste durante más de seis meses después del parto o de haber interrumpido el amamantamiento. La galactorrea posparto acompañada de amenorrea es un trastorno que se corrige por sí solo y que suele acompañarse de elevación moderada de las concentraciones de PRL. Puede ocurrir de manera espontánea o presentarse al comprimir el pezón. Tanto en varones como en mujeres, el líquido excretado en caso de galactorrea puede variar en color y consistencia (transparente, lechoso o sanguinolento) y producirse en uno o ambos lados. Está indicada la mamografía o el ultrasonido cuando el líquido es sanguinolento (sobre todo si proviene de un solo conducto), pues su causa podría ser cáncer de mama. La galactorrea se acompaña a menudo de hiperprolactinemia originada por cualquiera de los trastornos que se mencionan en el cuadro 333-8. La tercera parte de los casos de acromegalia se acompaña de galactorrea. El tratamiento de la galactorrea es el del trastorno subyacente (p. ej., reemplazar la T<sub>4</sub> en caso de hipotiroidismo, interrumpir la medicación que se está recibiendo, tratar los prolactinomas).

**Estudios de laboratorio.** Para evaluar la hipersecreción es necesario medir la concentración matutina basal de PRL en ayunas (normales <20 pg/L). Puesto que la secreción es pulsátil y algunos pacientes tienen concentraciones variables, cuando el índice de sospecha clínica es significativo conviene realizar varias mediciones en distintas ocasiones. Pueden encontrarse resultados falsos tanto positivos como negativos. En los pacientes con una concentración de PRL muy elevada (>1 000 pg/L), los resultados pueden ser menores debido a artefactos del análisis; para valorar con exactitud estas concentraciones tan elevadas es necesario diluir la muestra. Una concentración elevada falsa puede deberse a formas agregadas de PRL circulante biológicamente inactivas (macroprolactinemia). Se debe excluir la posibilidad de hipotiroidismo midiendo la concentración de TSH y tiroxina (T<sub>4</sub>).

## HIPERPROLACTINEMIA

El tratamiento de la hiperprolactinemia depende de su causa. Sin embargo, sea cual sea la etiología, el tratamiento debe ir dirigido a normalizar la concentración de PRL para aliviar sus efectos supresores de la función gonadal, detener la galactorrea y conservar la densidad mineral del hueso. Los agonistas de la dopamina son efectivos en muchos tipos distintos de hiperprolactinemia (véase el tratamiento para el "Prolactinoma", más adelante en este capítulo).

Si el paciente está tomando un medicamento que produce hiperprolactinemia se retira el fármaco causal cuando es posible. En los pacientes psiquiátricos que necesitan tomar neurolépticos, el ajuste de la dosología o la adición de un agonista de la dopamina pueden ayudar a restablecer la normoprolactinemia y a aliviar los síntomas relacionados con el aparato reproductor. No obstante, los agonistas de la dopamina agravan a veces el cuadro psiquiátrico subyacente, sobre todo cuando se administran dosis altas. La hiperprolactinemia de los pacientes hipotiroides suele ceder cuando reciben un tratamiento sustitutivo adecuado con hormona tiroidea y lo mismo sucede en los pacientes dializados cuando se procede al trasplante renal. La extirpación de las lesiones tumorales hipotalámicas o sillas puentes puede curar la hiperprolactinemia por la caída del tono de dopamina. Las enfermedades granulomatosas rara vez responden a la administración de glucocorticoides. En los enfermos con lesiones hipotalámicas irreversibles no está justificado tratamiento alguno. Hasta en el 30% de los enfermos con hiperprolactinemia, con o sin microadenomas hipofisarios visibles, el cuadro cede de manera espontánea.

## PROLACTINOMA

**Etiología y prevalencia.** Los tumores que se originan en las células lactotropas constituyen alrededor de la mitad de todos los tumores hipofisarios funcionales y su frecuencia anual es de alrededor de tres por 100 000 habitantes. También se observan tumores mixtos que secretan combinaciones de GH y PRL, ACTH y PRL y, en raras ocasiones, TSH y PRL. Estos tumores plurihormonales suelen reconocerse con ayuda de la inmunohistoquímica, sin que existan manifestaciones clínicas evidentes secundarias a la producción de otras hormonas. Los microadenomas son <1 cm de diámetro y no suelen infiltrar

**PARTÍCULAS** la región parasilar. Los macroadenomas miden >1 cm de diámetro, son localmente infiltrantes y pueden comprimir las estructuras adyacentes. La proporción entre mujeres y varones de los microprolactinomas es de 20:1, mientras que en el caso de los macroadenomas es de 1:1. Suelen existir una proporción directa entre el tamaño del tumor y las concentraciones de PRL; los valores >100 pg/L suelen corresponder a macroadenomas. En el momento de la presentación, los tumores tienden a ser mayores en los varones que en las mujeres, posiblemente puesto que las manifestaciones de hipogonadismo son menos evidentes en aquéllos. La concentración de PRL tiende a permanecer estable en la mayoría de los pacientes, gracias al lento crecimiento de estos tumores. Con el tiempo, alrededor de 5% de los microadenomas avanzan a macroadenomas. En 30% de los primeros, la hiperprolactinemiacede de manera espontánea.

**Cuadro Clínico y diagnóstico.** En las mujeres, estos tumores suelen manifestarse con amenorrea, esterilidad y galactorrea. Los tumores que se extienden más allá de la silla pueden producir defectos del campo visual u otros efectos secundarios al efecto de masa. En los varones suelen manifestarse con impotencia, pérdida de libido, esterilidad o signos de compresión del SNC como cefaleas y defectos visuales. Una vez excluidas las causas de hiperprolactinemia de tipo fisiológico y farmacológico conocidas (cuadro 333-8) se considerará probable el diagnóstico de prolactinoma si la concentración de PRL es superior a 100 pg/L. La concentración <100 pg/L pueden deberse a microadenomas, a otras lesiones de la silla turca que disminuyan la inhibición de la dopamina o a causas no neoplásicas de hiperprolactinemia. Por ello, en todos los pacientes con elevación de la PRL se debe hacer una MRI. Es importante recordar que la hiperprolactinemia que es consecuencia del efecto expansivo de lesiones no lactotrópicas también se corrige administrando agonistas de la dopamina, a pesar de que la masa subyacente no se contrae. En consecuencia, la supresión de la PRL con estos agonistas no necesariamente indica que la lesión es un prolactinoma.

## PROLACTINOMA

Puesto que los microadenomas rara vez se convierten en macroadenomas, no siempre es necesario tratarlos si no se desea la fertilidad. Para evitar la osteopenia y otras consecuencias del hipoestrogenismo, está indicado administrar estrógenos, lo que al parecer no aumenta el riesgo de que el tumor crezca. Estas pacientes se deben vigilar midiendo periódicamente la PRL y realizando resonancias magnéticas.

En los microadenomas sintomáticos, los objetivos terapéuticos consisten en controlar la hiperprolactinemia, reducir el tamaño del tumor, restablecer el ciclo menstrual y la fertilidad y mejorar la galactorrea. Los agonistas de la dopamina deben titularse para lograr la máxima supresión de PRL y el restablecimiento de la función reproductora (fig. 333-6). La normalización de la concentración de la PRL no garantiza que el tamaño del tumor haya disminuido. Sin embargo, cuando la concentración de la hormona no disminuye es raro que lo haya hecho el tamaño del tumor. En cuanto a los macroadenomas, antes de iniciar la administración de agonistas de la dopamina hay que explorar cuidadosamente los campos visuales. La medición de la concentración de PRL y la MRI se repiten a intervalos de seis a 12 meses hasta que el tumor se reduzca y, a partir de ese momento, cada año hasta alcanzar la reducción total del tamaño tumoral.

**TRATAMIENTO MÉDICO.** Los agonistas orales de la dopamina (cabergolina o bromocriptina) son la clave del tratamiento de los pacientes con microprolactinomas o macroprolactinomas. Estos fármacos inhiben la secreción y la síntesis de PRL y la proliferación de las células lactotrópicas. Cercas de 20% de quienes padecen prolactinoma son resistentes al tratamiento dopamínérico; pueden tener disminuidos el número de receptores de D<sub>2</sub> de la dopamina o algún defecto en la vía después de éstos. No se han informado mutaciones en el gen receptor D<sub>2</sub> en la hipófisis.

**Cabergolina.** Derivada de la ergolina, la cabergolina es un agonista de la dopamina de acción prolongada que tiene gran afinidad por el receptor D<sub>2</sub>. Este fármaco suprime con eficacia a la PRL durante más de 14 días después de una dosis oral única, e induce reducción del tamaño del prolactinoma en casi todos los pacientes. La cabergolina (0.5 a 1.0 mg dos veces a la semana) logra normalizar la concentración de prolactina y la función gonadal en cerca de 80% de los pacientes con microadenomas; la galactorrea

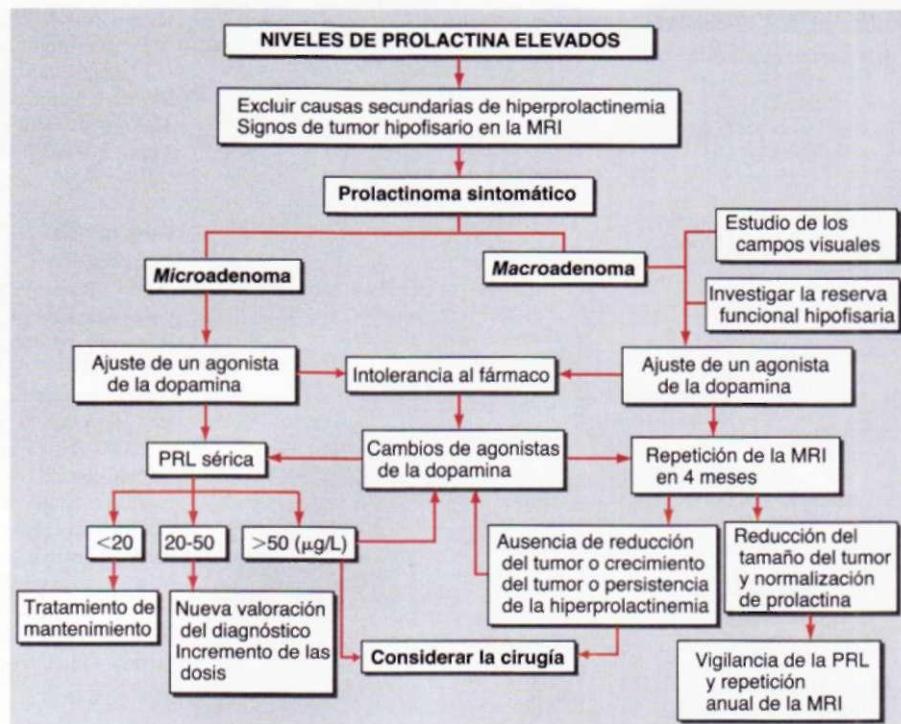


FIGURA 333-6. Tratamiento del prolactinoma. MRI, resonancia magnética; PRL, prolactina.

mejora o se resuelve en cerca de 90% de ellos. Esta medicación normaliza la PRL y encoge a los macroadenomas en aproximadamente 70% de los casos. Los síntomas por ocupación de espacio, entre ellos cefaleas y trastornos visuales, generalmente mejoran de manera impresionante unos cuantos días después de iniciar la administración de cabergolina; la mejoría de la función sexual suele requerir varias semanas de tratamiento, pero puede ocurrir antes que se hayan normalizado las concentraciones de prolactina. Una vez regulada la concentración de PRL habrá que reducir la dosis de cabergolina hasta llegar a la mínima eficaz de mantenimiento. Aproximadamente en 5% de los pacientes con tratamiento se observa resolución de la hiperprolactinemia sin que ésta reaparezca cuando se interrumpan los agonistas de dopamina después de un tiempo prolongado. La cabergolina también es eficaz en los individuos resistentes a la bromocriptina. Este fármaco origina menos efectos adversos e intolerancia al medicamento que con la bromocriptina.

**Bromocriptina.** El alcaloide del cornezuelo del centeno, mesilato de bromocriptina, es un agonista del receptor de dopamina que suprime la secreción de prolactina. Como su acción es breve, es el preferido cuando la paciente desea embarazarse. En los casos de microadenomas el fármaco normaliza con rapidez las concentraciones séricas de prolactina hasta en 70% de los casos, disminuye el tamaño del tumor y restablece la función gonadal. En 70% de las personas con macroadenomas, las concentraciones de prolactina también se normalizan y en 40% de ellas se logra una reducción >50% en el tamaño del tumor.

El tratamiento se inicia administrando una dosis baja (0.625 a 1.25 mg) al acostarse, con un tentempié; a continuación se incrementa de manera gradual la dosis. La mayor parte de los casos se controla satisfactoriamente con una dosis diaria <7.5 mg (2.5 mg tres veces al día).

**Otros agonistas de la dopamina.** Algunos son el *mesilato de pergolida*, un derivado del cornezuelo del centeno con propiedades dopamínergicas, la *lisurida*, también derivado ergotamínico, y la *quinagolida* (CV 205-502, Norprolac) un agonista de la dopamina no ergotamínico con actividad específica sobre el receptor D<sub>2</sub>.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos de los agonistas de la dopamina consisten en estreñimiento, congestión nasal, boca seca, pesadillas, insomnio y vértigo; la reducción de la dosis suele resolver estos problemas. Aproximadamente en 25% de los pacientes aparecen náusea, vómito e hipotensión postural con lipotimia después de la primera dosis. Estos síntomas persisten en algunos enfermos. En términos generales, con la cabergolina se han observado menos reacciones adversas. En 15% de los pacientes que no toleran la bromocriptina, la tolerancia a la cabergolina es mejor. La administración intravaginal de bromocriptina suele ser eficaz en mujeres con efectos adversos rebeldes en el aparato digestivo. Hasta en 5% de los pacientes se han detectado alucinaciones auditivas, delirios y cambios de temperamento, quizás por las propiedades del agonista de dopamina o del derivado de ácido lisérgico en los compuestos. Se han descrito casos raros de leucopenia, trombocitopenia, fibrosis pleural, arritmias cardíacas y hepatitis.

**Cirugía.** Las indicaciones para la extirpación quirúrgica son la resistencia o intolerancia a la dopamina y la presencia de un macroadenoma infiltrante que provoca alteraciones visuales y no responde con rapidez al tratamiento farmacológico. Tras la extirpación quirúrgica se logra la reducción inicial de la PRL en 70% de los casos, pero sólo en 30% de ellos se consigue una ablación satisfactoria. Sin embargo, los estudios de seguimiento revelan que la hiperprolactinemia recidiva en el año siguiente a la cirugía en 20% de los pacientes; la recidiva a largo plazo de los macroadenomas superan el 50%. En los prolactinomas, la radioterapia se reserva para los pacientes con tumores agresivos que no responden a los agonistas de la dopamina administrados en las dosis máximas toleradas, a la cirugía o a ambos.

**EMBARAZO.** La hipófisis aumenta de tamaño durante la gestación debido a los efectos estimulantes de los estrógenos y quizás a los de otros factores de crecimiento. Alrededor de 5% de los microadenomas aumentan de tamaño en forma significativa, porcentaje que se eleva a 15 o 30% en el caso de los macroadenomas. Durante más de 30 años se ha usado la bromocriptina para restablecer la fertilidad de las mujeres con hiperprolactinemia, sin que se hayan descrito efectos teratógenos. Sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan estrategias para hacer que la exposición del feto al fármaco sea mínima. Las mujeres que toman bromocriptina y desean el embarazo deben usar anticoncepción mecánica durante tres ciclos menstruales regulares para preparar el momento de la concepción. Cuando se confirma el embarazo debe interrumpirse el uso de la bromocriptina y se procede a hacer determinaciones seriadas de la concentración de PRL, sobre todo en caso de aparición de cefaleas o síntomas visuales. En las pacientes con macroadenomas se recomienda hacer estudios regulares del campo visual y, si se detecta crecimiento del tumor, reanudar la administración del fármaco. Aunque la MRI de hipófisis parece ser segura durante el embarazo, debe reservarse para las pacientes sintomáticas con cefaleas o defectos del campo visual graves. En caso de amenaza para la visión puede recurrirse a la descompresión quirúrgica. Aunque existen pruebas convincentes que respaldan la eficacia y la seguridad relativa de la fertilidad facilitada por la bromocriptina, es necesario advertir a las pacientes acerca de los posibles efectos nocivos desconocidos y del riesgo de que el tumor crezca durante la gestación. Como la cabergolina es un fármaco de acción prolongada con afinidad elevada por el receptor D<sub>2</sub>, no ha sido aprobado para las pacientes con estos adenomas que desean embarazarse.

señales por la vía intracelular del AMP cíclico. La activación de este receptor estimula la proliferación de las células somatotrópicas así como la producción de la hormona. Las mutaciones inactivadoras del receptor de GHRH producen enanismo evidente (véase más adelante en este capítulo). En el hipotálamo y la hipófisis se expresa un receptor definido para la grelina, un secretagogo de la GH derivado de la mucosa gástrica. La somatostatina se fija a cinco subtipos distintos de receptor (SSTR1 a SSTR5); los subtipos SSTR2 a SSTR5 suprimen de manera preferencial la secreción de la GH (y de la hormona estimulante de la tiroide).

La secreción de GH es pulsátil y las concentraciones máximas se alcanzan por la noche, por lo general al comienzo del sueño. La secreción de GH disminuye con la edad, de manera que su producción durante la madurez equivale aproximadamente a 15% de la que existe durante la pubertad. Estos cambios son paralelos a la disminución de la masa muscular magra relacionada con la edad. La secreción de GH es también menor en las personas obesas, aunque la concentración de IGF-I se conserva, lo que indica un cambio del punto de ajuste para el control por retroalimentación. En la hora siguiente al comienzo del sueño profundo y también después del ejercicio, el estrés físico, los traumatismos y durante la sepsis, la concentración de GH asciende. La secreción total de GH en 24 h es mayor en las mujeres y aumenta con la administración de estrógenos. Con los análisis utilizados en la práctica clínica habitual, las mediciones aleatorias de GH no consiguen detectarla en alrededor de 50% de las muestras tomadas durante el día en las personas sanas y es indetectable en la mayoría de los obesos y ancianos. Por tanto, las determinaciones únicas aleatorias de GH no permiten distinguir entre los pacientes con deficiencia de GH y las personas sanas.

La secreción de GH depende en gran medida de factores nutritivos. Con los nuevos análisis ultrasensibles de quimioluminiscencia, cuya sensibilidad es de 0.002 pg/L, puede demostrarse que una sobrecarga de glucosa inhibe la secreción de GH a <0.7 pg/L en la mujer y a <0.07 pg/L en el varón. En la malnutrición crónica y el ayuno prolongado, aumentan la frecuencia de las pulsaciones y la amplitud de los valores máximos. Las comidas abundantes en proteínas estimulan la secreción de GH y lo mismo hace la L-arginina, la dopamina y la apomorfina (un agonista del receptor de dopamina), así como las vías adrenérgicas alfa, estimulan la secreción de GH. El bloqueo adrenérgico beta induce la GH basal y potencia su liberación por acción de la GHRH y la insulina.

## HORMONA DEL CRECIMIENTO

### SÍNTESIS

La hormona del crecimiento (GH) es la hormona más abundante de la hipófisis anterior, las células somatotropas secretoras de GH constituyen el 50% de la población celular total de la hipófisis anterior. Las células mamosomatotropas, que expresan simultáneamente PRL y GH, se identifican con técnicas inmunohistoquímicas dobles. El desarrollo somatotropo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula. En el cromosoma 17q22 existen cinco genes distintos codificadores de la GH u otras proteínas parecidas. El gen GH hipofisario (*hGH-N*) produce dos cortes distintos que generan una GH de 22 kDa (191 aminoácidos) y otra menos abundante, de 20 kDa, con actividad biológica similar. Las células del sincitiotrofoblasto placentario expresan un gen GH variante (*hGH-V*); distintos miembros del grupo de genes expresan una hormona relacionada, la somatotropina coriónica humana (*human chorionic somatotropin*, HCS).

### SECRECIÓN

La secreción de GH es regulada por factores hipotalámicos y periféricos complejos. La GHRH es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que estimula la síntesis y la liberación de GH. La grelina o péptido octonoilado derivado de la mucosa gástrica, al igual que los agonistas sintéticos del receptor GHRP estimulan a la GHRH y también estimula directamente la liberación de GH. La somatostatina [factor inhibidor de liberación de somatotropina (*somatotropin-release inhibiting factor*, SRIF)] se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e inhibe la secreción de GH. La secreción de GHRH se hace en picos separados que provocan la liberación pulsátil de GH, mientras que la SRIF establece el tono basal de GH. La SRIF también se expresa en muchos tejidos extrahipotalámicos como el SNC, el aparato digestivo y el páncreas, donde actúa asimismo inhibiendo la secreción hormonal. El IGF-I, la hormona periférica destinataria de la GH, provoca inhibición por retroalimentación; los estrógenos inducen la secreción de GH, mientras que el exceso de glucocorticoides inhibe su liberación.

Los receptores de superficie situados sobre el somatotropo regulan la síntesis y la secreción de GH. El receptor de GHRH es un receptor acoplado a la proteína G (G protein-coupled receptor, GPCR) que efectúa su función de

### ACCIÓN

El patrón de secreción de GH puede afectar las reacciones de los tejidos. La mayor pulsosidad de la hormona observada en los varones en comparación con la secreción relativamente continua de las mujeres podría ser un determinante biológico importante del crecimiento lineal y de la inducción de las enzimas hepáticas.

El receptor periférico de GH, una proteína de 70 kDa, tiene homologías estructurales con la superfamilia citocina/hematopoyetina. Un fragmento del dominio extracelular del receptor genera una proteína de unión a la GH soluble (*GH binding protein*, GHP) que establece interacciones con la GH en la circulación. El hígado es el órgano con mayor número de receptores de GH. La fijación de GH induce dimerización del receptor seguida por señales por la vía de JAK/STAT. Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo, donde modulan la expresión de los genes destinatarios regulados por la GH. Los análogos de GH que se fijan al receptor pero que no pueden mediar el envío de señales desde el mismo, son antagonistas potentes de la acción de GH. En Estados Unidos para tratar la acromegalia se ha aprobado un antagonista del receptor de GH (pegvisomant).

La GH induce la síntesis proteínica y la retención de nitrógeno y altera la tolerancia a la glucosa, oponiéndose a la acción de la insulina. También estimula la lipólisis a través del incremento de la concentración de ácidos grasos circulantes, reduciendo la grasa epiploica y favoreciendo la producción de masa corporal magra. La hormona estimula la retención de sodio, potasio y agua, y eleva la concentración sérica de fosfato inorgánico. El crecimiento lineal del hueso se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento, como IGF-I. La GH estimula la diferenciación preondrocítica epifisaria. Estas células precursoras producen IGF-I de forma local, al mismo tiempo que responden a él.

### FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA

Aunque la GH ejerce efectos directos en los tejidos efectores, muchas de sus acciones fisiológicas se llevan a cabo de forma indirecta a través de IGF-I, un potente factor de crecimiento y diferenciación. El hígado es el principal productor de IGF-I circulante. En los tejidos periféricos, IGF-I posee acciones paracrinas locales que al parecer dependen y no dependen de GH. Por esta

razón, la administración de GH induce la aparición de IGF-I circulante y también estimula la producción de IGF-I en múltiples tejidos.

Tanto el IGF-I como el II se unen con gran afinidad a las proteínas fijadoras de IGF circulantes (*IGF-binding proteins*, IGFBP) que regulan la bioactividad de ambos. La concentración de IGFBP3 depende de la GH y esta proteína actúa como transportador principal del IGF-I circulante. La deficiencia de GH y la malnutrición se acompañan de niveles bajos de IGFBP3. La IGFBP1 y la IGFBP2 regulan la acción local de los IGF en los tejidos, pero no se unen en cantidad apreciable al IGF-I circulante.

Las concentraciones séricas de IGF-I dependen en gran medida de distintos factores fisiológicos. Sus niveles aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores máximos a los 16 años, para después declinar en más de 80% durante el proceso de envejecimiento. Las concentraciones de IGF-I son más altas en las mujeres que en los varones. Como la GH es el determinante principal de la síntesis hepática de IGF-I, las alteraciones de su síntesis o de su acción (p. ej., insuficiencia hipofisaria, defecto del receptor de GHRH o defecto del receptor de GH) provocan el descenso de la concentración de IGF-I. Los estados hipocalóricos se relacionan con resistencia a la GH y sus niveles son bajos en la caquexia, la malnutrición y la sepsis. En la acromegalía, la concentración de IGF-I es siempre alta y refleja una relación logarítmica lineal con las concentraciones de hormona del crecimiento.

**Aspectos fisiológicos de IGF-I.** En Estados Unidos se ha aprobado el uso de IGF-I para sujetos con síndromes de resistencia a hormona del crecimiento. El IGF-I inyectado (100 pg/kg) induce hipoglucemia y las dosis más bajas mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos con resistencia grave a esta hormona. En sujetos caquéticos, la administración de una solución IV de IGF-I (12 pg/kg/h) incrementa la retención de nitrógeno y disminuye la concentración de colesterol. Las inyecciones subcutáneas de IGF-I a largo plazo ejercen un efecto anabólico notable con incremento de la síntesis de proteínas. Aunque se inducen los marcadores de formación de hueso, el IGF-I también estimula el recambio de hueso.

Los efectos adversos del IGF-I dependen de la dosis; la sobredosis causa hipoglucemia, hipotensión, retención de líquidos, dolor en la articulación temporomaxilar y aumento de la presión intracranal, efectos todos reversibles. Se ha informado la ocurrencia de necrosis avascular de la cabeza femoral. El exceso crónico de IGF-I podría dar por resultado manifestaciones de acromegalía.

## TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

**Maduración esquelética y crecimiento somático.** La actividad de la placa de crecimiento del hueso depende de diversos estímulos hormonales como los de GH, IGF-I, esteroides sexuales, hormonas tiroideas, factores paracrinos del crecimiento y citocinas. El proceso promotor del crecimiento requiere también energía calórica, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos, y consume cerca de 10% de la energía producida normalmente. La malnutrición trastorna la actividad de los condrocitos y reduce las concentraciones circulantes de IGF-I y proteínas de unión al IGF tipo 3.

La velocidad de crecimiento óseo lineal es muy rápida en la lactancia, época en la que depende de la hipófisis. Al final de la infancia, la velocidad media de crecimiento es de unos 6 cm/año y suele seguir los límites del gráfico normalizado de percentiles. La máxima velocidad de crecimiento ocurre en la parte media de la pubertad, cuando la edad ósea es de 12 (niñas) o de 13 años (niños). El desarrollo sexual secundario se relaciona con la elevación de los esteroides sexuales, que provocan el cierre progresivo de las placas de crecimiento epifisarias. Existe retraso de la *edad ósea* en todas las formas de deficiencia verdadera de GH o de defectos de su receptor que reducen la acción de ésta.

La *talla baja* puede ser consecuencia de defectos constitutivos intrínsecos del crecimiento o de factores extrínsecos adquiridos que lo alteran. En general, el retraso en la edad ósea de un niño con talla baja indica un trastorno hormonal o generalizado, pero una edad ósea normal en un niño de talla baja es más probable que se deba a displasia del cartílago o trastorno de la placa de crecimiento de origen genético (cap. 357).

**Deficiencia de GH en niños • DEFICIENCIA DE GH.** La deficiencia aislada de GH se caracteriza por talla baja, micropene, incremento del tejido graso, voz de tono agudo y propensión a la hipoglucemia a causa de la acción insulínica sin oposición. En 33% de los pacientes la deficiencia es de tipo familiar y puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Cerca de 10% de los niños con deficiencia de GH tienen mutaciones del gen *GH-N*, entre ellas supresiones génicas y gran variedad de mutaciones puntuales. Las mutaciones en los factores de transcripción Pit-1 y Prop-1, que controlan el desarrollo de los somatotropos, producen deficiencia de GH junto con otras

deficiencias de hormonas hipofisarias, que quizás se manifiesten solamente durante la edad adulta. El diagnóstico de *deficiencia idiopática de GH (idiopathic GH deficiency, IGHD)* se establece después de haber excluido los defectos moleculares conocidos.

**MUTACIONES EN EL RECEPTOR DE GHRH.** Las mutaciones recesivas del receptor de GHRH en sujetos con enanismo proporcionado grave se acompañan de concentraciones báscas de GH bajas que no aumentan con la administración de GHRH, GHRP o hipoglucemia inducida por insulina. El síndrome ejemplifica la importancia del receptor de GHRH en la proliferación de las células somatotropas y su reactividad a las hormonas.

**INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO.** Ésta se debe a defectos de la estructura o de la emisión de señales del receptor de GH. Las mutaciones homocigotas o heterocigotas del receptor de GH se acompañan de insensibilidad parcial o completa a la hormona y falla del crecimiento (*síndrome de harón*). El diagnóstico se basa en concentraciones normales o elevadas de GH, con disminución de la GHBP circulante y concentraciones bajas de IGF-I. Rara vez se observan también defectos del IGF-I, su receptor o las señales de este factor. Las mutaciones de *STAT5B* culminan en inmunodeficiencia y anulación de las señales de GH, con lo cual el individuo tiene talla baja con niveles de GH normales o mayores y niveles de IGF-I bajos.

**TALLA BAJA DE CAUSA NUTRICIÓN AL.** Las causas secundarias de la supresión de la función del receptor de GH son privación y malnutrición calóricas, diabetes incontrolada e insuficiencia renal crónica. Estos trastornos estimulan, además, la producción de citocinas proinflamatorias, que pueden bloquear la transducción de señales mediada por la GH. Los niños con estos trastornos manifiestan de manera característica los aspectos de la talla corta adquirida con elevación de la GH y concentraciones bajas de IGF-I. En casos raros, los anticuerpos contra el receptor de GH circulantes producen insensibilidad periférica a esta hormona.

**TALLA BAJA DE CAUSA PSICOSOCIAL.** La carencia emocional y social puede dar lugar a detención del crecimiento acompañado de retraso del lenguaje, hiperfagia discordante y atenuación de la respuesta a la administración de GH. Un ambiente adecuado restablece la velocidad de crecimiento.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** En la práctica médica es frecuente encontrarse con casos de talla baja; la decisión de someter a estos niños a estudios requiere de juicio clínico e información completa sobre su crecimiento y desarrollo y antecedentes familiares. La estatura corta debe valorarse concientudamente si la talla del paciente está a más de tres desviaciones estándar por debajo de la media para la edad o si el crecimiento se ha desacelerado. La maduración esquelética se valora mejor midiendo la edad ósea radiológica, que se basa primordialmente en el grado de fusión de la placa de crecimiento. La talla final se puede predecir por medio de escalas estandarizadas (de Bayley-Pinneau o de Tanner-Whitehouse) o estimarse al añadir a la talla media de los padres 6.5 cm (varones) o restar de ésta 6.5 cm (mujeres).

**Investigación de laboratorio.** Puesto que la secreción de GH es pulsátil, la mejor manera para evaluar su deficiencia es examinando la reacción a ciertos estímulos como ejercicio, hipoglucemia inducida por insulina y otras pruebas farmacológicas que normalmente elevan la concentración de GH por arriba de 7 pg/L en niños. Las mediciones aleatorias de GH no permiten distinguir entre los niños normales y los que experimentan deficiencia verdadera de GH. Se debe garantizar la restitución adecuada de hormonas suprarrenales y tiroideas antes de realizar las pruebas. La comparación entre la concentración de IGF-I del paciente con las cifras normales para su edad y género no son suficientemente sensibles o específicas para establecer el diagnóstico, pero son útiles para confirmar la deficiencia de GH. La MRI puede revelar lesiones hipofisarias que ocupan espacios o defectos estructurales.

## I TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

El tratamiento sustitutivo con GH recombinante (0.02 a 0.05 mg/kg/día por vía subcutánea) restablece una velocidad de crecimiento de 10 cm/año en los niños con deficiencia de GH. Si se comprueba una deficiencia hipofisaria será preciso corregir las otras deficiencias hormonales, sobre todo las de los esteroides suprarrenales. La administración de GH también moderadamente la velocidad de crecimiento en los pacientes con síndrome de Turner o con insuficiencia renal crónica.

**CUADRO 333-9 CARACTERÍSTICAS DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL ADULTO**

**Clínicas**

- Alteración de la calidad de vida
- Disminución de la energía y la actividad
- Disminución de la capacidad de concentración
- Baja autoestima
- Retraimiento social
- Cambios de la composición del organismo
- Aumento de la masa grasa corporal
- Depósito central de la grasa
- Aumento del índice cintura-cadera
- Disminución de la masa corporal magra
- Disminución de la capacidad de esfuerzo
- Disminución de la captación máxima de O<sub>2</sub>
- Alteración de la función cardiaca
- Reducción de la masa muscular
- Factores de riesgo cardiovascular
- Alteración de la estructura y función cardíacas
- Perfil lipídico anormal
- Descenso de la actividad fibrinolítica
- Ateroesclerosis
- Obesidad epiploica

**Mofo:** LDL, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*); véanse otras abreviaturas en el texto.

En la insensibilidad a la GH con retraso del crecimiento debido a mutaciones del receptor de la hormona, el tratamiento con IGF-I evita al receptor de GH defectuoso.

**DEFICIENCIA DE GH EN EL ADULTO**

Este trastorno suele deberse a una lesión hipotalámica o de las células somatotropas de la hipófisis. La deficiencia hormonal hipofisaria adquirida sigue un patrón secuencial típico, en el que la pérdida de la reserva adecuada de GH anuncia la posterior deficiencia de otras hormonas. El orden de secuencia de la pérdida hormonal suele ser GH → FSH/LH → TSH → ACTH.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** El cuadro clínico de la deficiencia de GH en el adulto (*adult GH deficiency*, AGHD) consta de cambios en la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, junto con alteraciones funcionales cardiovasculares (cuadro 333-9). Los cambios de la composición del organismo son frecuentes y consisten en reducción de la masa corporal magra, incremento de la masa grasa con depósito selectivo de grasa visceral intraabdominal y aumento del índice cinturaxadera. También pueden encontrarse hiperlipidemia, disfunción ventricular izquierda, hipertensión y ascenso de la concentración plasmática de fibrinógeno. El contenido mineral del hueso disminuye, con lo que aumenta la frecuencia de fracturas. Los pacientes pueden experimentar retraimiento, depresión y dificultad para mantener un trabajo remunerado. La tasa de mortalidad del hipopituitarismo del adulto es tres veces superior a la de los controles de la misma edad y sexo, lo que podría deberse a la deficiencia de hormona del crecimiento.

**Estudios de laboratorio.** La AGHD es rara y, teniendo en cuenta el carácter inespecífico de los síntomas clínicos que produce, es necesario seleccionar cuidadosamente con criterios muy bien definidos a los pacientes en los que están indicados los estudios diagnósticos. Con pocas excepciones, éstos deben restringirse a enfermos que presenten los siguientes factores predisponentes: 1) cirugía hipofisaria, 2) tumores o granulomas hipofisarios o hipotalámicos, 3) antecedente de radiación craneal, 4) signos radiológicos de lesión hipofisaria, 5) necesidad de aporte de GH durante la infancia o, aunque rara vez, 6) nivel de IGF-I inexplicablemente bajo con respecto a los testigos de la misma edad y sexo. La transición a la vida adulta de los adolescentes con deficiencia de GH requiere un nuevo estudio para confirmar la deficiencia de la hormona en el adulto. Hasta 20% de los pacientes tratados por deficiencia de GH de comienzo en la infancia tienen niveles hormonales suficientes cuando se repite el estudio en la vida adulta.

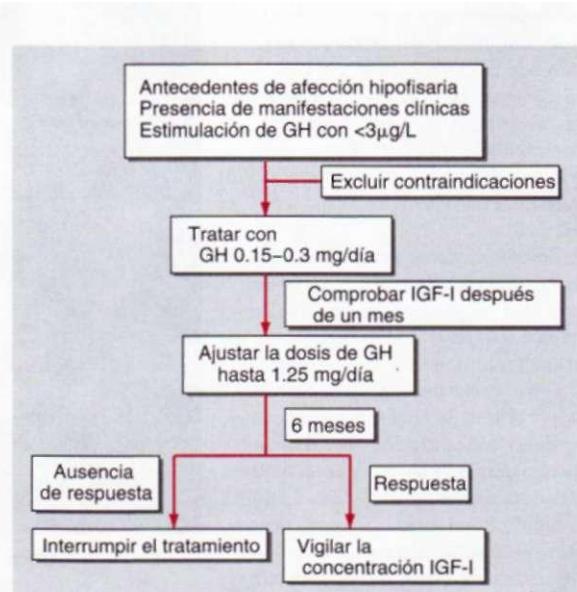
Una proporción significativa (alrededor de 25%) de los adultos con deficiencia verdadera de GH presentan niveles bajos o normales de IGF-I. Por tanto, igual que sucede en el estudio de la deficiencia de GH de los niños, las determinaciones de IGF-I validadas según la edad y el sexo constituyen un

índice útil de la respuesta terapéutica, pero carece de la sensibilidad suficiente para servir a los fines diagnósticos. La prueba de mayor valor para distinguir a los pacientes con una función hipofisaria suficiente de los que tienen una AGHD es la hipoglucemía inducida con insulina (0.05 a 0.1 U/kg). Cuando la glucemia baja a alrededor de 40 mg/TOO mi, casi todas las personas sufren síntomas neuroglucopénicos (cap. 339) y a los 60 min puede detectarse una elevación en pico de la GH, que permanece alta durante un intervalo de hasta 2 h. El 90% de los adultos sanos muestran respuestas de GH >5 pg/L; la AGHD se define por una respuesta máxima de GH a la hipoglucemía <3 pg/L. Aunque la hipoglucemía inducida con insulina es segura cuando se hace bajo la supervisión adecuada, está contraindicada en los pacientes diabéticos, con cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o epilepsia, así como en los ancianos. Otras pruebas de estimulación que pueden utilizarse en lugar de ésta son las de administración intravenosa de arginina (30 g), de GHRH (1 pg/kg) y de GHRP-6 (90 pg). Las combinaciones de estas pruebas pueden inducir la secreción de GH en sujetos que no reaccionan a una sola de ellas.

### 3 DEFICIENCIA DE GH DEL ADULTO

Una vez que se confirma de manera inequívoca el diagnóstico de AGHD, casi siempre está indicado administrar GH. Las contraindicaciones de este tratamiento son en presencia de una neoplasia activa, hipertensión intracranal o diabetes no controlada y retinopatía. La dosis inicial de 0.1 a 0.2 mg/día debe ajustarse (hasta un máximo de 1.25 mg/día) de forma que la concentración de IGF-I se mantenga en cifras medias de los límites normales para los controles de la misma edad y sexo (fig. 333-7). Las mujeres necesitan dosis más altas que los varones, y los ancianos, dosis menores. El tratamiento a largo plazo con GH permite mantener niveles normales de IGF-I e induce cambios persistentes de la composición del organismo (p. ej., aumento de la masa corporal magra y menor grasa corporal). El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad asciende, pero sin que la concentración total de colesterol y de insulina sufra modificaciones significativas. La densidad mineral ósea de la columna lumbar aumenta, pero esta respuesta es gradual (más de un año). Muchos pacientes aprecian una mejoría importante en su calidad de vida, valorada en cuestionarios normalizados. El efecto del aporte sustitutivo de GH sobre las tasas de mortalidad de los pacientes con deficiencia de GH está siendo objeto de un estudio prospectivo a largo plazo.

Alrededor de 30% de los pacientes experimenta retención de líquidos que es proporcional a las dosis, dolores articulares y síndrome del túnel del carpo y hasta 40% manifiesta mialgias y parestesias. Los pacientes tratados con insulina requieren ajustes cuidadosos de las dosis, ya que la GH ejerce una potente contrarregulación de la acción de la insulina. Los diabéticos de tipo 2 presentan inicialmente mayor resistencia a la insulina. Sin embargo, el control de la glucemia mejora con la pérdida sostenida de grasa abdominal acompañada de la administración de GH a largo plazo. En raras ocasiones aparecen cefaleas, aumento de la presión intracranal, hipertensión, fibrilación auricular y acúfenos. En la actualidad se está estudiando la prevalencia de nuevo crecimiento de tumores hipofisarios y el posible avance de las lesiones cutáneas por medio de programas de seguimiento a largo plazo. Hasta el momento, no parece que la frecuencia de estos posibles efectos secundarios sea significativa.



**GURA 333-7. Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento (H)** en el adulto. IGF, factor de crecimiento similar a insulina.

**Exceso de secreción de hormona del crecimiento**

Hipofisaria	98
Adenoma de células GH con granulaciones densas o escasas	60
Adenoma mixto de células GH y PRL	25
Adenoma de células mamosomatotropas	10
Adenoma plurihormonal	
Carcinoma de células GH o metástasis	
Neoplasia endocrina múltiple 1 (adenoma de células GH)	
Síndrome de McCune-Albright	
Adenoma hipofisario ectópico esfenoidal o del seno parafaríngeo	
Tumor extrahipofisario	<1
Tumor de las células de los islotes pancreáticos	
Linfoma	

**Exceso de secreción de hormona liberadora de hormona del crecimiento**

Central	<1
Hamartoma, coristoma, ganglioneuroma hipotalámicos	<1
Periférico	<1
Carcinoma bronquial, tumor de las células de los islotes pancreáticos, carcinoma de células pequeñas del pulmón, adenoma suprarrenal, carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma	

Fuente: adaptado de S Melmed, N Engl J Med 322:966, 1990.1990,

**ACROMEGALIA**

**Etiología.** La causa más frecuente de la hipersecreción de GH son los adenomas de las células somatotropas, aunque en raras ocasiones puede deberse a otras lesiones extrahipofisarias (cuadro 333-10). Además de los adenomas secretores de GH típicos, otros adenomas mixtos de células mamosomatotropas y células precursoras eosinófilas pueden secretar tanto GH como PRL. En los pacientes con adenomas de células precursoras acidófilas, las manifestaciones de la hiperprolactinemia (hipogonadismo y galactorrea) predominan sobre signos clínicos menos evidentes de la acromegalía. A veces existen tumores plurihormonales que, además de GH, secretan ACTH, la subunidad de las hormonas glucoproteínicas o TSH. Los enfermos con una silla turca parcialmente vacía pueden mostrar hipersecreción de GH por un pequeño adenoma secretor de esta hormona, situado en el borde comprimido del tejido hipofisario; algunos de estos casos pueden corresponder a necrosis espontánea de tumores que previamente tenían mayor tamaño. Sólo en raras ocasiones los tumores secretores de GH se originan en restos de tejido hipofisario ectópico de la nasofaringe o de los senos de la línea media.

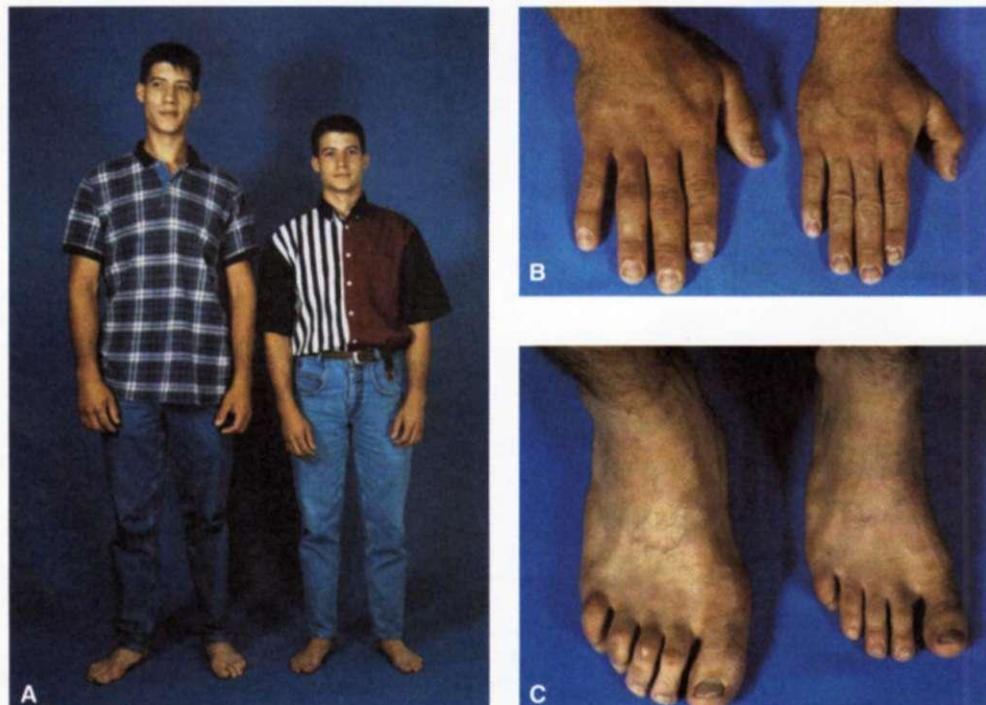
Se han descrito casos de secreción ectópica de GH de tumores pancreáticos, ováricos o pulmonares. Una producción excesiva de GHRH puede dar lugar a acromegalía por estimulación crónica de las células somatotropas. Estos pacientes muestran las características clásicas de la acromegalía, con elevación de la concentración de GH, aumento de tamaño de la hipofisis en la MRI y características anatopatológicas de hiperplasia hipofisaria. La causa más frecuente de acromegalía secundaria a la GHRH es un tumor carciñoide torácico o abdominal. Aunque estos tumores suelen expresar una inmunorreactividad positiva para GHRH, las manifestaciones clínicas de acromegalía

sólo son evidentes en una minoría de los enfermos con síndrome carcinóide. También los tumores hipotalámicos, generalmente coristomas o neuromas, pueden elaborar cantidades excesivas de hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** Las variables manifestaciones de hipersecreción de GH y IGF-I aparecen lentamente y a menudo transcurren 10 años o más antes de que se establezca el diagnóstico clínico. El crecimiento óseo acral excesivo causa abombamiento frontal, aumento del tamaño de manos y pies, crecimiento de la mandíbula con prognatismo y ampliación del espacio entre los incisivos inferiores. En los niños y adolescentes, el inicio de la hipersecreción de GH antes de que se hayan cerrado las epífisis de los huesos largos provoca gigantismo hipofisario (fig. 333-8). El crecimiento de los tejidos blandos produce aumento del grosor de la almohadilla del talón, hace que los anillos aprieten y que el paciente deba comprar zapatos y guantes más grandes; los rasgos faciales adquieren un aspecto tosco característico, con nariz grande y carnosa. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son hiperhidrosis, voz profunda y cavernosa, piel grasa, artropatía, cefosis, síndrome del túnel del carpo, debilidad y fatiga de los músculos proximales, acantosis nigricans y fibromas pélvicos cutáneos. Se produce visceromegalia generalizada con cardiomegalia, macroglosia y aumento de tamaño de la tiroides.

La consecuencia clínica más importante del exceso de GH afecta al aparato cardiovascular. Aproximadamente 30% de los pacientes padece cardiopatía isquémica, miocardiopatías con arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la función diastólica e hipertensión. Hasta 60% de los enfermos presentan obstrucción de las vías respiratorias altas con apnea del sueño, debida tanto a la hipertrofia de los tejidos blandos de la región laríngea como a una alteración funcional central del sueño. El 25% de los pacientes acromegálicos padece diabetes mellitus y la mayoría no tolera la sobrecarga de glucosa (ya que la GH contrarresta la acción de la insulina). La acromegalía aumenta la predisposición a los pólipos y cánceres de colon; de hecho, alrededor de 30% de los pacientes exhibe pólipos. La mortalidad global se triplica principalmente a causa de los trastornos cardiovasculares o vasculares cerebrales, neoplasias malignas y enfermedades respiratorias. A menos que se controle la concentración de GH, la supervivencia disminuye en una media de 10 años en relación con la de la población de la misma edad.

**Estudios de laboratorio.** En la acromegalía, la concentración sérica de IGF-I siempre está por encima de los valores de los controles de la misma edad y



**FIGURA 333-8. Características de la acromegalía/gigantismo.** La fotografía corresponde a un varón de 22 años con gigantismo por exceso de hormona del crecimiento, situado a la izquierda de su hermano gemelo. Son evidentes la mayor talla y el prognatismo (A), así como el aumento de tamaño de manos (B) y pies (C) del hermano afectado. Las características físicas de los dos hermanos comenzaron a divergir hacia los 13 años. (Reproducción con autorización de RGagel, IE McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999.)

sexo. Por tanto, cuando las características clínicas hacen sospechar acromegalia, la determinación de IGF-I es un examen útil. Puesto que la secreción de GH es de tipo pulsátil, una sola medida aleatoria no permite diagnosticar ni excluir la enfermedad, ni es directamente proporcional a la gravedad de la misma. El diagnóstico de acromegalia se confirma demostrando la falta de supresión de GH a <1 pg/L de 1 a 2 h después de una sobrecarga oral de glucosa (75 g). Por medio de los nuevos análisis ultrasensibles de GH, las concentraciones de GH en el nadir son incluso menores (<0.05 pg/L). Alrededor de 20% de los pacientes presentan respuestas paradójicas a la administración de GH después de recibir glucosa. Es necesario medir la PRL, ya que se encuentra elevada en cerca de 25% de los pacientes con acromegalia. La función tiroidea, las gonadotropinas y los esteroides sexuales pueden hallarse amortiguados debido al efecto de masa de un tumor. Puesto que en la mayoría de los pacientes se procede a la cirugía con cobertura de glucocorticoides, conviene demorar las pruebas de reserva de ACTH en los pacientes asintomáticos hasta después de la cirugía.

### ACROMEGALIA

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento inicial consiste en la extirpación quirúrgica del adenoma secretor de GH (fig. 333-9). Los análogos de la somatostatina se utilizan como tratamiento coadyuvante para reducir el tamaño de los grandes macroadenomas antes de la cirugía, proporcionar un alivio inmediato de los síntomas debilitantes y reducir la hipersecrección de GH; en los pacientes ancianos enfermos; en los sujetos que rechazan la cirugía; o cuando ésta no logra restablecer el control bioquímico. En los enfermos que no toleran o que no responden al tratamiento farmacológico coadyuvante pueden ser necesarias la radioterapia o la repetición de la cirugía. Los principales inconvenientes de la radioterapia son la elevada frecuencia de hipopituitarismo tardío y la lentitud de la respuesta bioquímica (cinco a 15 años). La radioterapia es poco eficaz para normalizar la concentración de IGF-I. La ablación estereotáctica de los adenomas secretores de GH con radioterapia de tipo bisturí gamma parece prometedora, pero por el momento no se dispone de resultados a largo plazo ni se han definido claramente sus efectos secundarios. Mientras se establece por completo el efecto de la radioterapia pueden administrarse análogos de la somatostatina. El tratamiento de las secuelas generalizadas de la acromegalia como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y artritis debe ser intensivo. También está indicada la cirugía maxilofacial para la reparación de la mandíbula.

**CIRUGÍA.** El tratamiento primario de elección es la extirpación quirúrgica transesfenoidal efectuada por un cirujano experto, tanto en el caso de los microadenomas (índice de curación de casi 70%) como de los macroadenomas (<50% de curaciones). La hipertrofia de los tejidos blandos mejora inmediatamente después de la resección del tumor. La concentración de GH vuelve a la normalidad en el plazo de 1 h y los

de IGF-I se normalizan en tres a cuatro días. En casi 10% de los pacientes, la acromegalia recidiva varios años después de una cirugía aparentemente satisfactoria; en 15% aparece hipopituitarismo.

**ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA.** Los análogos de la somatostatina ejercen sus efectos terapéuticos a través de los receptores SSTR2 y SSTR5, expresados ambos por los tumores secretores de GH. El acetato de octreótido es un análogo sintético de la somatostatina formado por ocho aminoácidos. A diferencia de la sustancia natural, el análogo es relativamente resistente a la degradación en el plasma. Su semivida en el suero es de 2 h y su potencia en cuanto a la supresión de la GH es al menos 40 veces superior a la de la somatostatina natural. El octreótido se administra en inyecciones subcutáneas, comenzando con dosis de 50 pg tres veces al día que pueden incrementarse gradualmente hasta 1 500 pg/día. El porcentaje de pacientes que no responden al fármaco es inferior a 10%. Este análogo reduce la concentración integrada de GH a <5 pg/L en casi 70% de los pacientes y a <2 pg/L hasta en el 60%; también normaliza la concentración de IGF-I en casi 75% de los enfermos tratados. Su uso prolongado no produce desensibilización, ni siquiera después de 20 años o más de tratamiento. Aproximadamente 75% de los pacientes experimentan un alivio rápido de las cefaleas y de las tumefacciones de los tejidos blandos tras algunos días o semanas de tratamiento. Los beneficios clínicos subjetivos de la administración de octreótido son más frecuentes que la remisión bioquímica; casi todos los pacientes refieren mejoría de los síntomas, incluidas las cefaleas, la diaforesis, la apnea obstructiva y la insuficiencia cardíaca. En 40% de los casos se observa una moderada reducción del tamaño del tumor hipofisario, pero este efecto desaparece al interrumpir el tratamiento.

Dos presentaciones de acción prolongada de somatostatina, el octreótido y lanreótido, se están convirtiendo en las preferidas para el tratamiento farmacológico de la acromegalia. Sandostatin-LAR es una presentación de octreótido de acción prolongada y liberación mantenida en la que el fármaco está incorporado a microesferas que mantienen niveles estables del mismo durante varias semanas después de su inyección intramuscular. La supresión de la GH se mantiene durante seis semanas con una sola inyección de 30 mg; el tratamiento mensual a largo plazo mantiene la supresión de la GH y del IGF-I y la reducción del tamaño del tumor hipofisario en casi 50% de los pacientes. El lanreótido, una somatostatina de liberación lenta, es un octapeptido cíclico análogo a la somatostatina que inhibe la hipersecreción de GH y de IGF-I durante 10 a 14 días tras una inyección intramuscular de 30 mg. Su administración a largo plazo controla la hipersecreción de GH en dos terceras partes de los pacientes y mejora el cumplimiento terapéutico gracias a los largos intervalos entre las administraciones. También existe una presentación subcutánea en forma de gel de acción prolongada. En Estados Unidos no se ha aprobado el uso de lanreótido.

**Efectos secundarios.** Casi todos los pacientes toleran bien los análogos de la somatostatina. Sus efectos adversos son de corta duración y, en su mayor parte, están relacionados con la supresión de la motilidad y secreción digestiva inducida por el fármaco.

La tercera parte de los pacientes presentan náusea, molestias abdominales, malabsorción de grasas, diarrea y flatulencia, síntomas que suelen remitir en dos semanas. El octreótido inhibe la contractilidad posprandial de la vesícula biliar y retrasa su vaciamiento; hasta 30% de los pacientes sometidos a tratamiento prolongado presentan lodo biliar ecogénico o cálculos de colesterol asintomáticos. Otros efectos secundarios son intolerancia leve a la glucosa debido a supresión transitoria de la insulina, bradicardia asintomática, hipertroxinemia y molestia local en el lugar de la inyección.

**ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH.** El pegvisomant antagoniza la acción de la GH endógena al bloquear la unión de la GH periférica con su receptor. En consecuencia suprime la concentración sérica de IGF-I y así reduce los efectos nocivos del exceso de GH endógena. El pegvisomant se administra por medio de inyecciones subcutáneas diarias (10 a 20 mg) y normaliza IGF-I en más de 90% de los pacientes. Sin embargo, la concentración de GH permanece elevada puesto que el fármaco carece de acciones antitumorales. Las reacciones adversas comprenden mayor concentración de enzimas hepáticas (reversible), lipodistrofia y dolor en el sitio de la inyección. Es importante evaluar periódicamente el tamaño del tumor por medio de MRI.

En individuos resistentes se ha utilizado de manera eficaz el tratamiento combinado a base de octreótido-LAR cada mes e inyecciones de pegvisomant cada semana o dos semanas.

**AGONISTAS DE DOPAMINA.** La bromocriptina y la cabergolina suprimen la secreción de GH en algunos pacientes, en particular cuando también existe secreción de PRL. Por lo general se necesitan dosis altas de bromocriptina (>20 mg/día) para obtener una eficacia terapéutica pequeña sobre la GH. La cabergolina también suprime un poco la GH si se administra en dosis relativamente

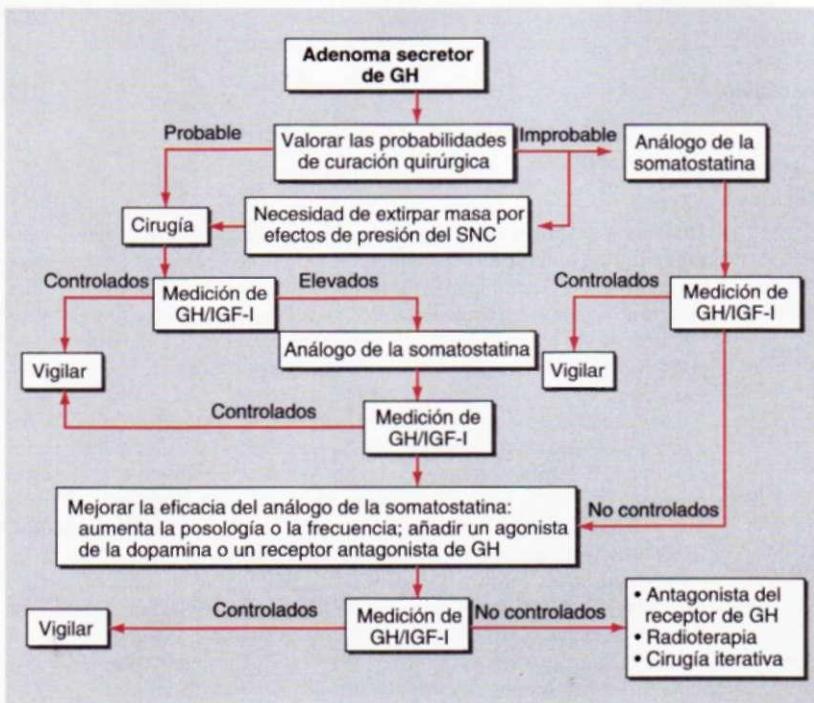


FIGURA 333-9. Tratamiento de la acromegalia. GH, hormona del crecimiento; SNC, sistema nervioso central; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina. (Adaptada de S Melmed et al: J Clin Endocrinol Metab 83:2646, 1998 © The Endocrine Society.)

**2212** altas de 0.5 mg/día. El tratamiento combinado a base de octreótido y cabergolina permite inducir el control bioquímico aditivo mejor que cualquiera de los dos fármacos en forma aislada.

**RADIOTERAPIA.** La radioterapia externa o las técnicas estereotácticas de alta energía se utilizan como tratamiento coadyuvante. Una ventaja de la radiación es que los pacientes no deben permanecer bajo tratamiento durante un tiempo prolongado. Reduce la masa tumoral y, con el tiempo, disminuye la concentración de GH. Sin embargo, en 50% de los pacientes deberán transcurrir por lo menos ocho años para que las concentraciones de GH disminuyan por debajo de 5 pg/L; esta reducción de la GH se logra aproximadamente en 90% de los pacientes después de 18 años, pero aún así representa una supresión subóptima de la GH. Entretanto, en algunos casos es necesario instaurar un tratamiento médico de varios años de duración mientras se logran los beneficios máximos de la radioterapia. La mayoría de los pacientes sufre además una lesión hipotalámico-hipofisaria con deficiencia de gonadotropina, ACTH, TSH o una combinación de ellas, que se manifiesta en los 10 años siguientes al tratamiento.

En resumen, la cirugía es el tratamiento primario de elección para los microadenomas secretores de GH (fig. 333-9). En los casos frecuentes de hipersecreción de GH tras la extirpación de un macroadenoma es necesario administrar de nuevo tratamiento farmacológico coadyuvante o primario. En los pacientes que no toleran o no responden al tratamiento medicamentoso se recurre a la radioterapia.

## PARTE 15

### Endocrinología y metabolismo

## CORTICOTROPINA (ACTH) (Véase también cap. 336)

### SÍNTESIS

Las células corticotropas secretoras de ACTH constituyen alrededor de 20% de la población celular hipofisaria. La ACTH (39 aminoácidos) deriva de la proteína precursora POMC (266 aminoácidos), que también genera otros péptidos como la lipotropina beta, la endorfina beta, la metencefalina, la hormona estimulante de los melanocitos alfa [*melanocyte-stimulating hormone*, MSH] y la proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina (*corticotropin-like intermediate lobe protein*, CLIP). Los glucocorticoides ejercen un poderoso efecto supresor sobre el gen POMC, en tanto que la CRH, arginina vasopresina (AVP) y citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, y factor inhibidor de la leucemia, lo inducen.

La CRH, péptido hipotalámico de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo paraventricular y en los centros cerebrales superiores, es el principal estimulador de la síntesis y liberación de ACTH. El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en la corticotropina e induce la transcripción de proopiomelanocortina.

### SECRECIÓN

La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico, en el que alcanza su punto máximo a las 6:00 horas y un mínimo a media noche. La secreción de glucocorticoides suprarrenales, mediada por la ACTH, sigue un patrón diurno paralelo. El ritmo circadiano de la ACTH depende más de las variaciones de la amplitud de la pulsación secretora que de los cambios de la frecuencia pulsátil. Superpuestos a este ritmo endógeno, la AVP, el estrés físico, el ejercicio, las enfermedades agudas y la hipoglucemía inducida por la insulina incrementan la concentración de hormona adrenocorticotrópica (corticotropina).

Cuando se pierde la inhibición por retroalimentación que realiza el cortisol, como sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria, la concentración de ACTH es excesiva. La regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamo-pituitary-adrenal*, HPA) mediada por los glucocorticoides es resultado tanto de la supresión de la CRH hipotalámica como de la atenuación directa de la expresión del gen POMC en la hipófisis y a la liberación de hormona adrenocorticotrópica.

La inflamación aguda o la sepsis activa al eje HPA a través de las acciones integradas de las citocinas proinflamatorias, las toxinas bacterianas y las señales nerviosas. La cascada superpuesta de las citocinas [factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF); IL-1, 2 y 6 y factor inhibidor de la leucemia] inductoras de la ACTH activan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, la expresión del gen POMC en la hipófisis y las redes de citocinas hipofisarias paracrinas locales. La consiguiente elevación del cortisol limita la respuesta inflamatoria y confiere protección al hospedador. Al mismo tiempo, la resistencia, mediada por las citocinas, del receptor central de glucocorticoides dificulta la supresión de estas hormonas a través del eje HPA. Así pues, la respuesta neuroendocrina al estrés refleja el resultado neto de la estrecha integración de las acciones de hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias y periféricas, así como de señales supeditadas a las citocinas.

### ACCIÓN

La función principal del eje HPA es conservar la homeostasis de metabolismo y mediar la reacción endocrina al estrés. La ACTH induce esteroidogénesis al conservar la proliferación y la función de las células suprarrenales. El receptor para la ACTH, llamado *receptor 2 de melanocortina*, es un GPCR que induce esteroidogénesis al estimular una cascada de enzimas esteroidogénicas (cap. 336).

### DEFICIENCIA DE ACTH

**Cuadro clínico y diagnóstico.** La insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a la deficiencia de ACTH hipofisaria. Se caracteriza por fatiga, debilidad, anorexia, náusea, vómito y, a veces, hipoglucemía. A diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria, el hipocortisolismo secundario a insuficiencia hipofisaria no suele ir acompañado de cambios de pigmentación ni de deficiencia de mineralocorticoides. Las mutaciones de *TPIT* generan deficiencia primaria de ACTH.

La causa más frecuente de deficiencia de ACTH es la interrupción de la administración de glucocorticoides tras un tratamiento que indujo la supresión del eje HPA. La deficiencia aislada de ACTH puede ocurrir tras la extirpación quirúrgica de un adenoma hipofisario secretor de ACTH que inhibía el eje HPA; este fenómeno indica que la cirugía ha sido curativa. Los efectos de masa de otros adenomas hipofisarios o lesiones sillas también pueden producir deficiencia de ACTH, aunque en estos casos, ésta suele combinarse con otras deficiencias hormonales hipofisarias. La presencia de enfermedades agudas puede desenmascarar una deficiencia parcial de ACTH cuando producen un hipocortisolismo clínicamente significativo que refleja la disminución de la reserva de hormona adrenocorticotrópica.

**Diagnóstico de laboratorio.** La concentración excesivamente baja de ACTH acompañada de una concentración reducida de cortisol es característica de la reserva reducida de ACTH. La concentración basal baja de cortisol explica su respuesta mínima al estímulo con ACTH y a alteración de su respuesta a la hipoglucemía inducida con insulina o a la prueba con metirapona o con hormona liberadora de corticotropina. Para una descripción de las pruebas de estimulación de ACTH, véase el capítulo 336.

### DEFICIENCIA DE ACTH

El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides mejora la mayor parte de las manifestaciones de la deficiencia de ACTH. La dosis diaria total de hidrocortisona no debe superar los 30 mg, divididos en dos o tres tomas. La prednisona (5 mg cada mañana; 2.5 mg cada noche) tiene una acción más prolongada y menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona. Algunos autores proponen dosis de mantenimiento menores para tratar de evitar los efectos secundarios de tipo cushingoides. La posología debe aumentarse varias veces durante los períodos de enfermedad aguda o estrés.

### SÍNDROME DE CUSHING (ADENOMA PRODUCTOR DE ACTH)

(Véase también cap. 336)

**Etiología y prevalencia.** Los adenomas hipofisarios corticotropos son la causa de 70% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Sin embargo, debe recordarse que el hipercortisolismo yatrógeno es la causa más frecuente de manifestaciones cushingoides. El resto de las causas son los tumores productores de ACTH ectópica y los adenomas, carcinomas e hiperplasias suprarrenales productores de cortisol; los tumores secretores de CRH ectópica son raros.

Los adenomas productores de ACTH representan 10 a 15% de todos los tumores hipofisarios. Suelen diagnosticarse pronto a causa de las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing, por lo cual la mayor parte de ellos son pequeños microadenomas. Sin embargo, también se observan macroadenomas y algunos adenomas productores de ACTH son clínicamente silenciosos. La frecuencia de la enfermedad de Cushing es cinco a 10 veces mayor en las mujeres que en los varones. Estos adenomas hipofisarios secretan cantidades ilimitadas de ACTH, con la consiguiente hipercortisoolemia. Sin embargo, las dosis altas de glucocorticoides los inhiben parcialmente, lo que proporciona la base para las pruebas dinámicas que permiten distinguir entre las causas hipofisarias y no hipofisarias de síndrome de Cushing.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** El diagnóstico de síndrome de Cushing se enfrenta a dos grandes retos: 1) diferenciar entre los pacientes con exceso pato-

**CUADRO 333-11 CARACTÉRISTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING (TODAS LAS EDADES)**

Síntomas/signos	Frecuencia, %
Obesidad o aumento de peso (>115% peso corporal ideal)	80
Piel fina	80
Cara de luna llena	75
Hipertensión	75
Estrías cutáneas violáceas	65
Hirsutismo	65
Alteración de la tolerancia a la glucosa	55
Impotencia	55
Trastornos menstruales (generalmente amenorrea)	60
Pléthora	60
Debilidad muscular proximal	50
Obesidad troncal	50
Acné	45
Hematomas	45
Alteraciones mentales	45
Osteoporosis	40
Edema de las extremidades inferiores	30
Hiperpigmentación	20
Alcalosis hipopotasémica	15
Diabetes mellitus	15

**Fuente:** adaptado de MA Magiokou et al, en ME Wierman (ed), *Diseases of the Pituitary*. Totowa, NJ, Humana, 1997.

lógico de cortisol y los que tienen alteraciones fisiológicas o de otro tipo de la producción de esta hormona, y 2) determinar la causa del exceso de cortisol.

Las manifestaciones típicas del exceso crónico de cortisol son piel fina y quebradiza, obesidad central, hipertensión, cara de luna llena, estrías purpúreas y facilidad para la formación de hematomas, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, disfunción gonadal, osteoporosis, debilidad muscular proximal, signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo) y trastornos psicológicos (depresión, manía y psicosis) (cuadro 333-11). Las alteraciones hematológicas asociadas al hipercortisolismo son leucocitosis, linfopenia y eosinofilia. La supresión inmunitaria comprende a la hipersensibilidad retardada. Las múltiples manifestaciones del hipercortisolismo hacen difícil decidir cuáles son los pacientes que han de ser sometidos a estudios de laboratorio completos. Algunas características orientan a un origen patológico del hipercortisolismo, como sucede con la distribución central de la grasa, la piel fina con estrías y hematomas y la debilidad muscular proximal. En las niñas y mujeres jóvenes, la osteoporosis precoz puede ser especialmente evidente. La causa de muerte más importante son las enfermedades cardiovasculares, pero también son mayores la frecuencia de infecciones y el riesgo de suicidio.

La manifestación acelerada de las características del hipercortisolismo acompañadas de hiperpigmentación cutánea y miopatía grave sugiere una fuente ectópica de ACTH. La hipertensión, alcalosis hipopotasémica, intolerancia a la glucosa y edema son más acentuados en estos pacientes. Alrededor de 70% de los enfermos con secreción ectópica de ACTH exhibe una concentración sérica de potasio <3.3 mmol/L, cifra que se observa en menos de 10% de los pacientes con síndrome de Cushing de origen hipofisario.

**Estudios de laboratorio.** Para establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing es necesario demostrar hipercortisolismo endógeno. El cortisol libre en orina de 24 h (*uriñe free cortisol*, UFC) constituye una prueba precisa y barata. Otra opción es demostrar la ausencia de supresión del cortisol plasmático en la prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona. Puesto que la secreción de cortisol alcanza sus niveles mínimos por la noche, su elevación en las muestras obtenidas a media noche respalda el diagnóstico de síndrome de Cushing. A menudo la concentración plasmática basal de ACTH permite distinguir a los pacientes con síndrome de Cushing independiente de la secreción de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos) de los enfermos con la variedad supeditada a la ACTH (ACTH hipofisaria o ectópica). La concentración basal media de ACTH es unas ocho veces mayor en los pacientes con secreción ectópica de ACTH que en aquellos con adenomas hipofisarios secretores de dicha hormona. Sin embargo, la amplia superposición de la concentración de ACTH entre estas dos situaciones impide utilizar este dato para distinguirlas. En su lugar, se utilizan las pruebas dinámicas basadas en la sensibilidad diferencial a la retroalimentación ejercida por los glucocorticoides o el estímulo de la ACTH o la reducción del cortisol en respuesta a la CRH para discriminar entre la fuente hipofisaria o ectópica del exceso de ACTH (cuadro 333-12). En raras ocasiones, la concentración circulante de CRH se eleva como consecuencia de la secreción ectópica de CRH y, a menudo, de ACTH a través de tumores no hipofisarios. Para obtener una descripción de las pruebas dinámicas del síndrome de Cushing, véase el capítulo 336.

La mayor parte de los tumores hipofisarios secretores de ACTH tiene un diámetro menor de 5 mm y aproximadamente la mitad no se puede detectar por medio de una MRI. Además, la frecuencia tan elevada de microadenomas hipofisarios encontrados de manera casual en la MRI reduce la posibilidad de distinguir con exactitud los tumores hipofisarios secretores de ACTH por medio de este estudio.

**Obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior.** Puesto que la MRI hipofisaria realizada con gadolinio carece de suficiente sensibilidad para detectar pequeños adenomas secretores de ACTH (<2 mm), a fin de distinguir a éstos de los tumores ectópicos secretores de la hormona, cuyas características clínicas y bioquímicas pueden ser idénticas, es necesario obtener una muestra de sangre de los senos venosos petrosos inferiores antes y después de administrar CRH. Al medir simultáneamente la concentración de ACTH en ambas venas petrosas inferiores y en la circulación periférica es posible confirmar y ubicar la producción hipofisaria de ACTH. La muestra se recoge en situación basal y a los 2, 5 y 10 min después de inyectar CRH de ovino (1 pg/kg) por vía intravenosa. Un cociente elevado (mayor de dos) de ACTH en la vena petrosa inferior en relación con la periférica confirma el origen hipofisario de la enfermedad de Cushing. Tras la inyección de CRH, la relación de ACTH petrosa:periférica de tres o mayor, confirma la presencia de un tumor secretor de ACTH en la hipofisis. La sensibilidad de esta prueba es >95%, con pocos resultados falsos positivos. En los pacientes con drenaje venoso anatómicamente anómalo pueden obtenerse resultados negativos falsos. El cateterismo de los senos petrosos es técnicamente difícil y en alrededor de 0.05% de los casos surgen complicaciones neurovasculares. Este procedimiento no se debe realizar en pacientes hipertensos ni cuando la MRI revela un adenoma hipofisario bien visible.

## SÍNDROME DE CUSHING

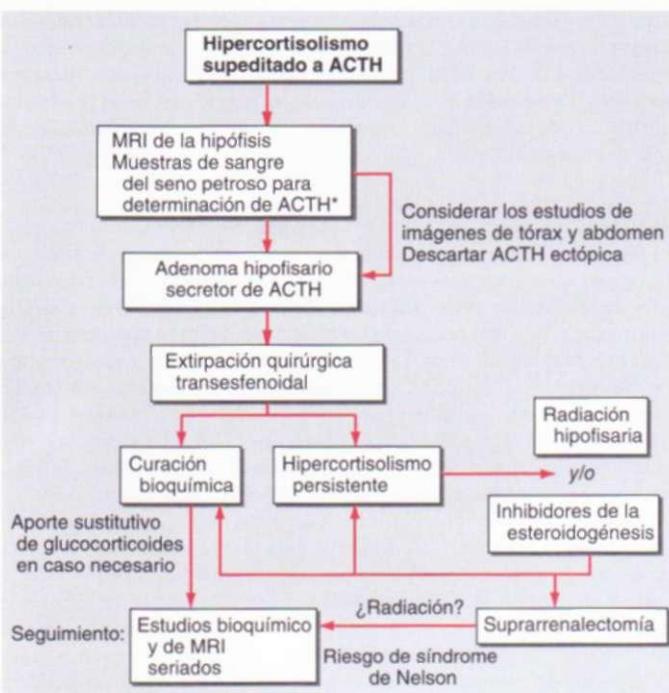
El tratamiento de elección en el síndrome de Cushing es la extirpación transesfenoidal selectiva (fig. 333-10), con la que se consiguen remisiones de alrededor de 80% en los microadenomas, pero sólo <50% en los macroadenomas. Tras la extirpación satisfactoria del tumor, la mayoría de los pacientes pasan por un período posoperatorio de insuficiencia suprarrenal que puede durar hasta 12 meses y que habitualmente requiere el aporte de cortisol en dosis bajas debido a los síntomas de falta de esferoides y a

**CUADRO 333-12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE CUSHING SUPEDITADO A LA ACTH<sup>a</sup>**

	Tumor hipofisario secretor de ACTH	Secreción ectópica de ACTH
Etiología	Adenoma corticotropo hipofisario Adenoma plurihormonal	Carcinoide bronquial, abdominal Carcinoma de células pequeñas del pulmón Timoma
Sexo	F > M	M > F
Características clínicas	Comienzo lento	Comienzo rápido Pigmentación Miopatía grave
Potasio sérico <3.3 µg/L	<10%	75%
Cortisol libre en orina de 24 h (UFC)	Elevado	Elevado
Nivel basal de ACTH	Excesivamente alto	Muy alto
Supresión con dexametasona 1 mg en una noche		
Dosis bajas (0.5 mg cada 6 h)	Cortisol >5 µg/100 ml	Cortisol >5 µg/100 ml
Dosis altas (2 mg cada 6 h)	Cortisol <5 µg/100 ml	Cortisol >5 µg/100 ml
UFC supresión >80%	Microadenomas: 90% Macroadenomas: 50%	10%
Muestras de sangre del seno petroso inferior (IPSS)		
Basal		
IPSS: periférico	>2	<2
Inducción con CRH		
IPSS: periférica	>3	<3

<sup>a</sup> Las causas del síndrome de Cushing supeditado a la ACTH se diagnostican por medio de la inhibición de la concentración de ACTH y el hallazgo de un tumor suprarrenal en el contexto de hipercortisolismo. La historia clínica permite excluir el síndrome de Cushing yatrógeno.

**Nota:** ACTH, corticotropina; M, hombres (*male*); F, mujeres (*female*); CRH, hormona liberadora de corticotropina; IPSS, muestras de sangre del seno petroso inferior (*inferior petrosal sinus sampling*).



**FIGURA 333-10. Tratamiento del síndrome de Cushing.** ACTH, corticotropina; MRI, resonancia magnética. \*No suele ser necesario.

la supresión del eje HPA. El 5% de los enfermos en los que los resultados de la cirugía fueron inicialmente buenos experimentan recidivas bioquímicas.

Cuando la cirugía inicial fracasa, a veces está indicado repetirla, sobre todo en los casos de hipersecreción hipofisaria confirmada. En pacientes de edad avanzada, en los cuales el crecimiento y la fertilidad no son ya importantes, puede ser necesaria una hemihipofisección o una hipofisección total, si no se identifica el adenoma. Tras una cirugía fallida puede recurrirse a la radioterapia, aunque con ella sólo sana el 15% de los pacientes. La radiación es lenta y parcialmente eficaz en los adultos, de manera que se debe combinar con inhibidores de la esteroidogénesis para bloquear el efecto suprarrenal que consiste en provocar una concentración elevada persistente de corticotropina.

El *cetocondzol*, antimicótico derivado del imidazol, inhibe a diversas enzimas del citocromo P450 y disminuye con eficacia la concentración de cortisol en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing cuando se administra dos veces al día (600 a 1 200 mg/día). Algunos efectos adversos comunes son elevación de las transaminasas hepáticas, ginecomastia, impotencia, molestias digestivas y edema. La *metirapona* (2 a 4 g/día) inhibe la actividad de 11(3)-hidroxilasa y normaliza el cortisol plasmático hasta en 75% de los pacientes. Sus efectos adversos consisten en náusea y vómito, erupción cutánea y exacerbación del acné o hirsutismo. El *mitotano* (QJ'-DDD a la dosis de 3 a 6 g/día por vía oral repartidos en cuatro dosis) suprime la hipersecreción de cortisol al inhibir a la 11 p-hidroxilasa y a las enzimas que segmentan la cadena lateral del colesterol y al destruir a las células adrenocorticales. Entre los efectos adversos del mitotano están síntomas digestivos, vértigo, ginecomastia, hiperlipidemia, exantema y elevación de las enzimas hepáticas. Puede producir también hipoadosteronismo. Otros fármacos son *aminog/utetimida* (250 mg tres veces al día), *trilostano* (200 a 1 000 mg/día), *ciproheptadina* (24 mg/día) y *etomidato* por vía IV (0.3 mg/kg/h). La deficiencia de glucocorticoides es un posible efecto colateral adverso de los fármacos utilizados para bloquear la esteroidogénesis.

El uso de los inhibidores de la esteroidogénesis ha reducido la necesidad de la suprarreñectomía bilateral. La extirpación de ambas glándulas suprarrenales corrige el hipercortisolismo pero se acompaña de morbilidad importante y obliga a la restitución permanente de glucocorticoides y mineralocorticoides. Cuando existen restos de un adenoma corticotropo, la suprarreñectomía predispone al desarrollo del *síndrome de Nelson*, trastorno caracterizado por rápido crecimiento del tumor hipofisario e incremento de la pigmentación debido a los elevados niveles de ACTH. Para evitar la aparición de este síndrome puede estar indicada la radioterapia tras la suprarreñectomía.

#### GONADOTROPINAS: FSH Y LH

##### SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Las células gonadotropas constituyen alrededor de 10% de las células de la hipófisis anterior y producen dos gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). Al igual que la TSH y la hCG,

la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas compuestas por subunidades alfa y beta. La subunidad alfa es común a todas estas hormonas, mientras que las distintas subunidades beta, productos de genes distintos, les confieren especificidad.

La síntesis y liberación de gonadotropinas están sujetas a una regulación dinámica, fenómeno especialmente cierto en la mujer que, a lo largo del ciclo menstrual, experimenta una rápida fluctuación de la concentración de los esferoides gonadales. La GnRH hipotalámica es un péptido de 10 aminoácidos sintetizado en la región preóptica que regula la síntesis y secreción tanto de LH como de FSH. La GnRH se secreta en forma de pulsaciones cada 60 a 120 min que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH (fig. 333-3). El modo pulsátil de liberación de GnRH es esencial para su acción; las pulsaciones preparan la respuesta de las células gonadotropas, mientras que la exposición continua a la GnRH las desensibiliza. Gracias a ese fenómeno, los agonistas GnRH de acción prolongada se utilizan para inhibir la producción de gonadotropinas en los niños con pubertad precoz y en los pacientes con cáncer de próstata (cap. 91); además se usa en algunos protocolos de inducción de la ovulación para reducir las gonadotropinas endógenas (cap. 341). Los estrógenos controlan la secreción de las gonadotropinas actuando a nivel hipotalámico e hipofisario. La exposición crónica a los estrógenos produce inhibición, mientras que la elevación de sus niveles, como la que tiene lugar durante la oleada preovulatoria, ejerce una retroalimentación positiva que incrementa la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de gonadotropinas. La progesterona reduce la frecuencia pulsátil de GnRH, pero aumenta las respuestas de las gonadotropinas a esta hormona. En los varones, la testosterona también ejerce una retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis que, en parte, refleja su conversión en estrógenos.

Aunque el principal regulador de la secreción de LH y FSH es la GnRH, también los péptidos gonadales inhibina y activina, miembros de la familia del factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor, TGF*) beta, regulan la síntesis de FSH. La inhibina suprime selectivamente la síntesis de FSH, mientras que la activina la estimula (cap. 341).

##### ACCIÓN

Las hormonas gonadotropas actúan sobre sus respectivos GPCR expresados en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo y la maduración de las células germinales y la biosíntesis de hormonas esteroideas. En la mujer, la FSH regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La LH interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo amarillo. En el varón, la LH induce la síntesis y la secreción de testosterona en las células de Leydig y la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos y regula la espermatogénesis.

##### DEFICIENCIA DE GONADOTROPINAS

La manifestación más frecuente del hipopituitarismo en el adulto es el hipogonadismo, incluso cuando la deficiencia afecta también a otras hormonas. A menudo anuncia enfermedades hipotalámicas o hipofisarias que alteran la producción de GnRH o su liberación a lo largo del tallo de la hipófisis. Como ya se señaló, el hipogonadismo hipogonadotrópico es una manifestación inicial frecuente de la hiperprolactinemia.

Diversos trastornos hereditarios y adquiridos comprenden en su cuadro clínico *hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (isolated hypogonadotropic hypogonadism, IHH)* (cap. 340). Los defectos hipotalámicos propios de la deficiencia de GnRH comprenden dos trastornos ligados a X, el síndrome de Kallmann (véase antes en este capítulo) y mutaciones en el gen *DAX1*, así como mutaciones dominantes de *FGFR1*. Otras causas de deficiencia selectiva de gonadotropina son las mutaciones en los genes de GPR54, del receptor de GnRH y de los genes de las subunidades LHF3 o FSH5. Las formas adquiridas de deficiencia de GnRH que culminan en hipogonadotropismo acompañan a la anorexia nerviosa (cap. 76), el estrés, la inanición y el ejercicio extremo, pero también pueden ser idiopáticas. El hipogonadismo hipogonadotrópico en tales trastornos se invierte si se eliminan los estímulos nocivos o se produce una reposición calórica.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** En la mujer premenopáusica, el hipogonadismo hipogonadotrópico se manifiesta como una disminución de la función ovárica que provoca oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de las secreciones vaginales y de la libido y atrofia mamaria. En los varones adultos hipogonadales, la insuficiencia testicular secundaria produce disminución de la libido y de la potencia, esterilidad, pérdida de masa muscular, debilidad, disminución del crecimiento de la barba y del vello corporal, testículos blandos y unas arrugas faciales características. Tanto las mujeres como los varones hipogonadales no tratados padecen osteoporosis.

**Estudios de laboratorio.** El hipogonadismo central se acompaña de una concentración sérica excesivamente reducida de gonadotropinas acompañada de un descenso de las hormonas sexuales (testosterona en los varones y estradiol en las mujeres). La secreción de gonadotropinas es pulsátil, por lo que es necesario medir varias veces la concentración o utilizar muestras de suero de varios donadores para que el estudio adquiera validez. Los varones muestran anomalías en el análisis del semen.

La GnRH intravenosa (100 pg) estimula la secreción de LH (que alcanza su nivel máximo en 30 min) y de FSH (con una meseta durante los 60 min siguientes) en las células gonadotropas. Las respuestas normales varían según la fase del ciclo menstrual, la edad y el sexo del paciente. En general, la concentración de LH aumenta unas tres veces, mientras que las respuestas de la FSH son menos pronunciadas. En caso de deficiencia de gonadotropinas, una respuesta normal de dichas hormonas a la GnRH indicará que la función gonadotrópica está indemne, lo que hace más probable una alteración hipotalámica. Sin embargo, la falta de respuesta no permite distinguir con habilidad entre las causas hipofisarias e hipotalámicas de hipogonadismo. Por ello, la prueba de la GnRH suele añadir escasa información a la ya obtenida por medio de la valoración basal del eje hipotálamo-hipofisis-gónadas, salvo en los casos de deficiencia aislada de GnRH (p. ej., en el síndrome de Kallmann).

En los pacientes con hipogonadismo central confirmado por lo general están indicadas la MRI de la región de la silla turca y la valoración de las demás funciones hipofisarias.

## 0 DEFICIENCIA DE GONADOTROPINA

En los varones, el aporte sustitutivo de testosterona es necesario para lograr y mantener un crecimiento y desarrollo normales de los genitales externos, de los caracteres sexuales secundarios, de la conducta sexual masculina y de los efectos anabolizantes de los esteroides, incluidas la función muscular y la masa ósea. La testosterona se administra en inyecciones intramusculares cada una a cuatro semanas o en forma de parches que se cambian a diario (cap. 340). También se dispone de cremas de testosterona. Las inyecciones de gonadotropinas (hCG o gonadotropina menopáusica humana [*human menopausal gonadotropin*, hMG]) a lo largo de 12 a 18 meses permiten restablecer la fertilidad. El tratamiento pulsátil con GnRH (25 a 150 ng/kg cada 2 h), administrado por medio de una bomba de infusión subcutánea, también resulta eficaz como tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico cuando se desea la fertilidad.

En las mujeres premenopáusicas, el aporte cíclico de estrógenos y progesterona mantiene los caracteres sexuales secundarios y la integridad del aparato genitourinario y evita la osteoporosis prematura (cap. 341). Para inducir la ovulación se utiliza el tratamiento con gonadotropinas. La hMG o la FSH recombinante se utilizan para iniciar el crecimiento y la maduración del folículo; posteriormente, se administra hCG para inducir la ovulación. Igual que en el varón, la administración pulsátil de GnRH permite tratar las causas hipotalámicas de deficiencia de gonadotropinas.

### ADENOMAS HIPOFISARIOS PRODUCTORES DE GONADOTROPINAS Y ADENOMAS NO FUNCIONALES

**Etiología y prevalencia.** Entre los adenomas hipofisarios no funcionales se comprenden los que no secretan hormonas hipofisarias y los que producen hormonas en cantidades demasiado pequeñas para inducir manifestaciones clínicas identificables. Son el tipo más frecuente de adenomas hipofisarios y en el momento del diagnóstico suelen ser macroadenomas, por la ausencia de manifestaciones clínicas hasta que producen efectos de masa. Gracias a la inmunohistoquímica puede demostrarse que la mayoría de estos adenomas no funcionales proceden de células gonadotropas. Es típico que estos tumores produzcan pequeñas cantidades de gonadotropinas íntegras (generalmente FSH), así como subunidades alfa no combinadas y subunidades beta de la LH y la FSH. Esta secreción tumoral puede provocar elevación de las subunidades alfa y de las subunidades beta de la FSH o, en raras ocasiones, elevación de la concentración de las subunidades beta de la LH. Algunos adenomas expresan subunidades alfa sin FSH ni LH. La administración de TRH suele inducir un aumento atípico de las gonadotropinas o de las subunidades producidas por el tumor.

**Cuadro clínico y diagnóstico.** Los tumores clínicamente no funcionales pueden manifestarse por presión sobre el quiasma óptico y otros síntomas de extensión local o pueden descubrirse de manera casual en una MRI efectuada por otra indicación (incidentaloma). En raras ocasiones, una mujer con un gran tumor productor de FSH y LH puede sufrir trastornos menstruales o hiperestimulación ovárica. Lo más frecuente es que la compresión del tallo de la hipófisis o del tejido hipofisario adyacente cause la atenuación de la LH, con manifestaciones de hipogonadismo. La concentración de prolactina suele elevarse ligeramente, también como consecuencia de la compresión del tallo

hipofisario. Es importante distinguir esta circunstancia de un verdadero prolactinoma, ya que la mayor parte de los tumores no funcionales responden mal a la administración de agonistas de la dopamina.

**Estudios de laboratorio.** El objetivo de los análisis en el caso de tumores clínicamente no funcionales es el de clasificar el tipo al que pertenecen para identificar los marcadores hormonales de la actividad tumoral y detectar un posible hipopituitarismo. En 10 a 15% de los pacientes con tumores no funcionales puede encontrarse una elevación de la concentración libre de la subunidad alfa. En las mujeres, la concentración basal perimenopáusica o posmenopáusica de FSH es difícil de distinguir de los ascensos de causa tumoral. En las mujeres premenopáusicas, la concentración de FSH es cíclica, lo que también impide establecer su distinción clara con los producidos por un tumor. En los varones sí es posible diagnosticar tumores secretores de gonadotropinas cuando se observa un ligero ascenso de las mismas (FSH > LH) junto a un tumor hipofisario. A pesar de la elevación de la LH, la concentración de testosterona suele ser reducida, quizás como reflejo de la disminución de la bioactividad de la LH o de la pérdida de su pulsatilidad normal. Como este patrón hormonal es similar al de la insuficiencia gonadal primaria y, hasta cierto punto, al del envejecimiento (cap. 340), el hallazgo de un incremento aislado de las gonadotropinas no basta para establecer el diagnóstico de tumor secretor de dichas hormonas. En la mayoría de los pacientes con adenomas gonadotrópicos, la administración de TRH estimula la secreción de la subunidad beta de la LH, respuesta que no ocurre en las personas normales. La prueba de GnRH no ayuda a establecer el diagnóstico. En los tumores no funcionales y en los que secretan gonadotropinas, el diagnóstico se basa en el análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral extirpado, ya que los efectos de masa de estos tumores suelen obligar a la cirugía.

Aunque la acromegalía o el síndrome de Cushing por lo general se manifiesta con características clínicas peculiares, los adenomas corticotropos o somatotropos clínicamente asintomáticos pueden excluirse por el valor normal del IGF-I y la concentración normal de cortisol libre en orina de 24 h. Si en un paciente con un tumor hipofisario se obtiene una PRL <100 pg/L se deberá pensar en un adenoma no funcional que está comprimiendo el tallo de la hipófisis.

## 0 ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Los adenomas no funcionales pequeños y asintomáticos que no amenazan la visión pueden vigilarse con MRI y estudios del campo visual seriados sin necesidad de operar de inmediato. Sin embargo, en el caso de los macroadenomas de mayor tamaño, la cirugía transesfenoidal es la única forma eficaz de reducir el tamaño del tumor y aliviar el efecto de masa (fig. 333-11). Aunque no suele ser posible extirpar quirúrgicamente la totalidad del adenoma, la visión mejora en 70% de los pacientes que tenían defectos del campo visual antes de la cirugía. El hipopituitarismo previo debido a los efectos de masa del tumor mejora o llega a desaparecer por completo. A partir de los seis meses después de la cirugía se deben realizar evaluaciones anuales con MRI para detectar posibles recidivas del tumor. En los cinco a seis años posteriores a una cirugía satisfactoria, casi 15% de los tumores no funcionales recidivan. Cuando persiste una cantidad considerable de tumor tras la resección transesfenoidal puede estar indicada la radioterapia coadyuvante para evitar su crecimiento. Si tras la cirugía no queda tumor residual visible se puede prescindir de la radiación.

Los tumores hipofisarios no funcionales responden mal a los agonistas de la dopamina; en <10% de los pacientes el tumor disminuye moderadamente de tamaño. En los adenomas hipofisarios no funcionales se han identificado los subtipos 2 y 5 de SSTR, pero el octreótido es poco eficaz para reducir el tamaño de estos tumores. El antagonista selectivo de la GnRH, GnRH Nal-Glu, suprime la hipersecreción de FSH, pero no modifica absolutamente el volumen del adenoma.

## HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

### SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Las células tirotropas secretoras de TSH forman 5% de la población celular de la hipófisis anterior. La estructura de la TSH es parecida a la de la LH y FSH, con las que comparte una subunidad alfa común, aunque contiene una subunidad beta específica. La TRH es un tripéptido hipotalámico (piroglobutamido histidilprolinamida) que actúa a través de un GPCR, estimulando la secreción y síntesis de TSH y también la secreción de PRL por las células lactotropas. La TRH estimula la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas, la dopamina, la somatostatina y los glucocorticoides la inhiben, contrarrestando la inducción provocada por aquélla.

Cuando se elimina la inhibición por retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se induce el crecimiento de las células tirotrópicas y la secreción de TSH. De esta manera, las lesiones de la tiroides (incluso la tiroidectomía quirúrgica), el hipotiroidismo provocado por la radiación, la tiroiditis crónica o la exposición prolongada a elementos bociogénos, se acompañan de elevación de la TSH. El hipotiroidismo prolongado sin tratamiento induce hiperplasia de las células tirotrópicas, con un aumento de tamaño de la hipófisis identificable en la resonancia magnética.

#### ACCIÓN

La secreción de TSH es pulsátil, aunque sus variaciones son moderadas en comparación con las de las demás hormonas hipofisarias debido a la amplitud relativamente baja de las pulsaciones y a la semivida relativamente larga de la TSH. Por tanto, basta una sola determinación de la hormona para valorar sus niveles circulantes. La TSH se une a un GPCR existente en las células foliculares de la tiroides, en las que estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea (cap. 335).

#### DEFICIENCIA DE TSH

Las manifestaciones de hipotiroidismo central por deficiencia de TSH son similares a las del hipotiroidismo primario, aunque generalmente más leves. El hipotiroidismo hipofisario se caracteriza por una concentración basal reducida de TSH acompañada de concentraciones asimismo bajas de hormona tiroidea libre. Por el contrario, en los pacientes con hipotiroidismo de origen hipotalámico (presumiblemente debido a una ausencia de TRH endógena) la concentración de TSH puede ser normal o incluso ligeramente elevada. En esta circunstancia la TSH tiene una actividad biológica menor por alteraciones en su glucosilación.

La TRH (200 pg) inyectada por vía intravenosa eleva al doble o triple la concentración de TSH (y PRL) en un lapso de 30 min. La TRH se utiliza para evaluar la reserva de TSH, pero las anomalías del eje tiroideo suelen ser detectadas con base en la concentración de tiroxina ( $T_4$ ) y TSH libres, de manera que la concentración de TRH rara vez está indicada.

Tras comprobar que la función suprarrenal es adecuada se debe iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Los ajustes de la posología se guían más por la concentración de la hormona y las características clínicas que por la concentración de la hormona estimulante de la tiroides.

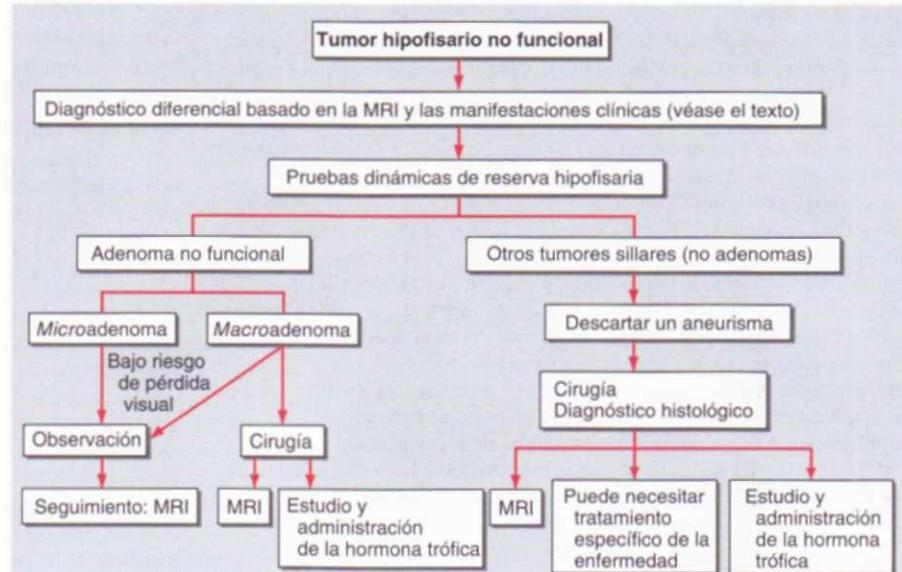
#### ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Los macroadenomas productores de TSH son raros pero, cuando ocurren, a menudo son grandes e infiltrantes. Los pacientes presentan bocio e hipertiroidismo, secundarios a la producción excesiva de TSH. El diagnóstico se basa en la demostración de niveles séricos elevados de  $T_4$ , secreción de TSH inadecuadamente normal o alta y signos de adenoma hipofisario en la resonancia magnética.

Es importante excluir otras causas de secreción inadecuada de TSH, como la resistencia a la hormona tiroidea, un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones del receptor beta de la hormona tiroidea (cap. 335). La presencia de un tumor hipofisario y una elevación de la concentración de la subunidad alfa apuntan hacia un tumor secretor de TSH. Los síndromes de hipertiroxinemia disalbúminémica, causados por varias mutaciones de las proteínas séricas de unión a la hormona tiroidea, también se caracterizan por elevación de la concentración de hormona tiroidea, pero con niveles de TSH normales en lugar de bajos. Sin embargo, en estos cuadros, la mayoría de los cuales son familiares, las concentraciones de hormona tiroidea libre son normales.

#### O ADENOMAS SECRETORES DE TSH

El tratamiento inicial consiste en la extirpación o reducción quirúrgica de masa del tumor por vía transesfenoidal o subfrontal. Casi nunca es posible la extirpación total ya que gran parte de estos adenomas son grandes y localmente infiltrantes. En alrededor de dos terceras partes de los casos se consigue normalizar las concentraciones circulantes de hormona tiroidea. La ablación de la tiroides o la administración de fármacos



**FIGURA 333-11. Tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionales.**

antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden reducir la concentración de hormona tiroidea. El tratamiento con análogos de la somatostatina normaliza eficazmente la hipersecreción de TSH y de la subunidad alfa, reduce el tamaño del tumor en 50% de los pacientes, mejora los campos visuales en 75% de los mismos y en la mayoría de los enfermos restablece el eutiroïdismo. En algunos casos, el octreótido produce una notable supresión de la TSH, con hipotiroidismo bioquímico que requiere la administración concomitante de hormona tiroidea. El lanreótido (30 mg intramuscular), un análogo de la somatostatina de acción prolongada (véase antes en este capítulo), inhibe eficazmente la TSH y la hormona tiroidea cuando se administra cada 14 días.

#### DIABETES INSÍPIDA

Para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes insípida, véase el capítulo 334.

#### LECTURAS ADICIONALES

- AIMARETTI G et al: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: A prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6085, 2005
- CATUREGLI P et al: Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 26:599, 2005
- COLAO A et al: Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* Sep;67(3):426, 2007
- COZZI R et al: Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1397, 2006
- GILLAM MP et al: Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27:485, 2006
- ILIAS I et al: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4955, 2005
- JALLAD RS et al: Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:310, 2007
- LIU H et al: Systematic review: The safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 146:104, 2007
- MELMED S: Acromegaly. *N Engl J Med* 355(24):2558, 2006
- et al: A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4405, 2005
- MINNITI G et al: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenomas: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90:800, 2005
- MOLITCH ME: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1621, 2006

# 334 Trastornos de la neurohipófisis

Gary L. Robertson

La neurohipófisis, o hipófisis posterior, está formada por axones o cilindroes que se originan en grandes cuerpos celulares situados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP), conocida también como hormona antidiurética y 2) oxitocina. La AVP actúa sobre los túbulos renales reduciendo la pérdida de agua al concentrar la orina. La oxitocina provoca que la leche "baje" después del parto cuando el neonato succiona los pezones. La deficiencia de AVP origina diabetes insípida (DI), que se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida. La producción excesiva o inapropiada de AVP predispone a padecer hiponatriemia si no se reduce la ingestión de agua al mismo tiempo que la excreción de orina.

## VASOPRESINA

### ACCIÓN

La AVP es un nonapeptido compuesto por un anillo disulfúrico de seis elementos y una cola tripeptídica (fig. 334-1). La acción fisiológica más importante, si no es que la única, de la AVP es reducir la excreción de agua al fomentar la concentración de la orina. Este efecto antidiurético se logra aumentando la permeabilidad hidrosmótica de las células que revisten los túbulos distales y los conductos colectores de la médula renal (fig. 334-2). En ausencia de AVP estas células son impermeables al agua y reabsorben una cantidad mínima del volumen relativamente grande de líquido filtrado y diluido que les llega desde la parte proximal de la nefrona. El resultado es la excreción de grandes volúmenes (hasta 0.2 ml/kg/min) de orina muy diluida (densidad y osmolaridad cercanas a 1.000 y 50 mosmol/L, respectivamente), trastorno que se denomina *diuresis de agua*. En presencia de AVP, estas células adquieren permeabilidad selectiva al agua y permiten que ésta se reabsorba por un gradiente osmótico creado por la médula renal hipertónica. Como resultado, el líquido diluido que pasa por los túbulos se concentra a la vez que disminuye la excreción de orina. La magnitud de este efecto varía conforme a la concentración plasmática de AVP y, en sus grados máximos, el flujo urinario es desde 0.35 ml/min y la osmolaridad urinaria hasta de 1 200 mosmol/L. La acción de la AVP es mediada por receptores V<sub>1</sub> acoplados con proteína G sobre la superficie serosa de la célula, activación de la adenilciclasa e inserción en la superficie luminal de canales de agua compuestos por una proteína que recibe el nombre de *acuaporina 2*.

A concentraciones elevadas, la AVP produce también contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos y del tubo digestivo, induce glucogenólisis en el hígado y refuerza la secreción de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) inducida por el factor liberador de corticotropina. Estos efectos son mediados por receptores V<sub>1</sub> o que están acoplados con fosfolipasa C. Todavía no se conoce bien la función que tienen estos receptores en la fisiología y fisiopatología humanas.

### SÍNTESIS Y SECRECIÓN

La AVP se sintetiza a partir de un polipéptido precursor formado por AVP, neurofisina y copeptina. Despues de su transformación y plegadura preliminares, el precursor es empacado en vesículas neurosecretoras en las que es transportado por el axón, se va convirtiendo en AVP y se almacena hasta que la hormona y los otros componentes son secretados por exocitosis hacia la sangre periférica.

La secreción de AVP es regulada primordialmente por la presión osmótica "efectiva" de los líquidos corporales. Este control es mediado por células hipotalámicas especializadas llamadas *osmorreceptores*, que son sumamente sensibles a los cambios mínimos en la concentración plasmática de sodio y ciertos solutos,

DDAVP Q-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

AVP NH<sub>2</sub>-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-L-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

Oxitocina NH<sub>2</sub>-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asp-Cys-Pro-L-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

FIGURA 334-1. Estructuras primarias de la arginina-vasopresina (AVP), oxitocina y desmopresina (DDAVP).

pero son insensibles a otros como urea y glucosa. Al parecer, los osmorreceptores constan de componentes tanto inhibidores como estimulantes que funcionan en armonía para formar un sistema de regulación del umbral, o punto de ajuste, para la liberación de AVP. Por debajo de este umbral, la concentración plasmática de AVP disminuye para permitir una diuresis acuosa máxima. Por arriba de éste, la AVP plasmática aumenta linealmente conforme a la osmolaridad del plasma y llega con rapidez a la concentración precisa como para producir una antidiuresis máxima. La osmolaridad y concentración plasmática absoluta de sodio que originan una concentración plasmática máxima y mínima efectiva de AVP varía de persona a persona, al parecer por influencias genéticas sobre el ajuste y la sensibilidad del sistema. Sin embargo, el umbral promedio o punto de ajuste de la secreción de AVP corresponde a una osmolaridad plasmática cercana a 280 mosmol/L o a una concentración de sodio de alrededor de 135 meq/L; en condiciones normales, una concentración de 2 a 4% mayor provoca una antidiuresis muy abundante. Aunque el punto de ajuste del sistema osmorregulador es relativamente estable en el adulto sano, el embarazo, el ciclo menstrual y los descensos repentinos y pronunciados de la presión o de volumen sanguíneo pueden reducirla.

Los efectos de los cambios repentinos del volumen sanguíneo o la presión arterial son mediados principalmente por vías neuronales aferentes que se

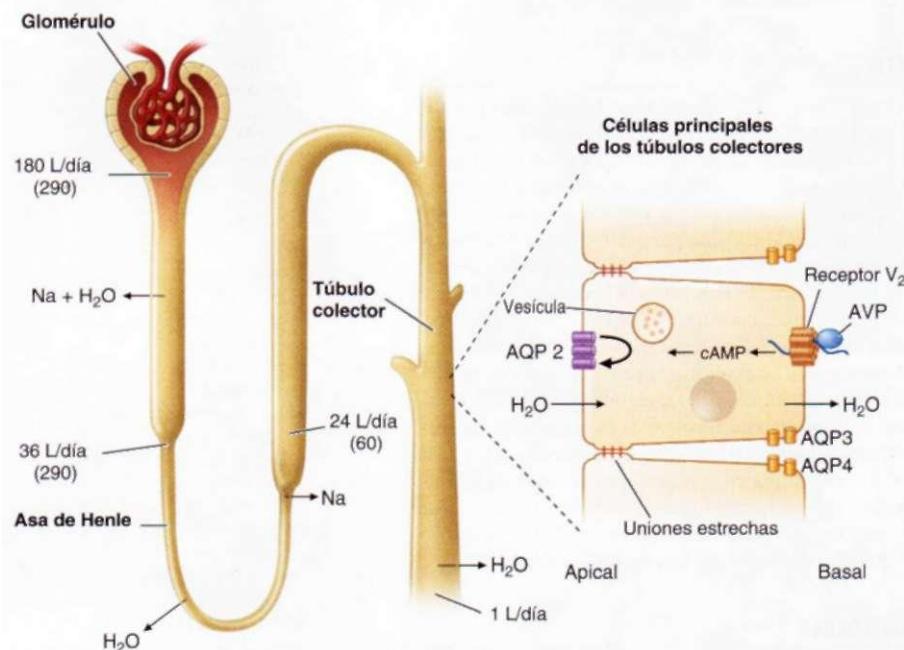


FIGURA 334-2. Efecto antidiurético de la arginina vasopresina (AVP) en la regulación del volumen urinario. En el adulto promedio de 70 kg el riñón filtra aproximadamente 180 L de plasma al día. De ellos, cerca de 144 L (80%) se reabsorben isosmoticamente en el tubulo proximal y otros 8 L (4 a 5%) se reabsorben sin solutos en la rama descendente del asa de Henle. El resto se diluye a una osmolaridad de aproximadamente 60 mmol/kg por reabsorción selectiva de sodio y cloruro en la rama ascendente. En ausencia de AVP la orina que abandona el asa pasa casi sin modificaciones a través de los túbulos distales y los túbulos colectores, originando una diuresis acuosa máxima. En presencia de AVP, el agua sin solutos se reabsorbe osmoticamente a través de las células principales de los túbulos colectores y se elimina un volumen mucho menor de orina concentrada. Este efecto antidiurético es mediado por un receptor V<sub>1</sub> acoplado a la proteína G que aumenta el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico intracelular, produciendo así una translocación de los canales de agua de acuaporina 2 (aquaporina 2, AQP2) a la membrana apical. El consiguiente aumento de la permeabilidad permite la entrada de agua, que se difunde fuera de la célula a través de los canales de agua de AQP3 y AQP4 en la superficie basolateral. La tasa neta de flujo a través de la célula está determinada por el número de canales de agua de AQP2 presentes en la membrana apical y por la potencia del gradiente osmótico entre el líquido tubular y la médula renal. Las uniones intercelulares herméticas presentes en la superficie lateral de las células evitan el flujo no regulado de agua.

originan en receptores transmurales de presión ubicados en el corazón y las grandes arterias y que se proyectan, a través de los nervios vagos y glosofaríngeo, hasta el tallo cerebral, desde donde parten proyecciones postsinápticas que ascienden hacia el hipotálamo. Estas vías nerviosas conservan un tono inhibidor tónico que disminuye cuando el volumen de sangre o la presión arterial disminuye más de 10 a 20%. Quizá este sistema barorregulador tiene poca importancia en la fisiología de la secreción de AVP, puesto que durante las actividades normales no suelen ocurrir los cambios hemodinámicos necesarios para modificarlo. Sin embargo, indudablemente el sistema barorregulador desempeña una función de gran importancia en la secreción de AVP en los individuos que padecen trastornos agudos de la función hemodinámica.

Las náuseas, la hipoglucemia aguda, la deficiencia de glucocorticoides, el tabaquismo y quizás la hiperangiotensinemia estimulan también la secreción de AVP. Los estímulos eméticos son muy potentes y desencadenan de inmediato una elevación 50 a 100 veces mayor en la concentración plasmática de AVP, incluso en los casos en que las náuseas son transitorias y no se acompañan de vómito u otros síntomas. Al parecer actúan por la ruta del centro emético situado en el bulbo raquídeo y los impulsos son bloqueados por el tratamiento con antieméticos como flufenazina. No se ha comprobado que el dolor u otras tensiones nocivas tengan algún efecto sobre la AVP a menos que desencadenen una reacción vasovagal acompañada de náuseas e hipotensión.

## METABOLISMO

La AVP se distribuye con rapidez por un espacio más o menos equivalente al del volumen de líquido extracelular. Se elimina de manera irreversible con una  $t_{1/2}$  de 10 a 30 min. La mayor parte de la eliminación de AVP se explica por su degradación en el hígado y los riñones. Durante el embarazo, la depuración metabólica de AVP es entre tres y cuatro veces mayor por la producción placentaria de una peptidasa terminal N.

## SED

La AVP no puede reducir la pérdida de agua por debajo de cierto volumen mínimo obligado a causa de la carga urinaria de solutos y la evaporación por la piel y los pulmones, de manera que es indispensable contar con un mecanismo para garantizar la ingestión suficiente de líquidos como para evitar la deshidratación. El mecanismo de la sed desempeña esta función vital. Al igual que la AVP, la sed se encuentra regulada de manera primaria por un osmostato situado en la porción anteromedial del hipotálamo que tiene la facultad de identificar cambios muy pequeños de la concentración plasmática de sodio y algunos otros solutos claves. Al parecer, el osmostato de la sed está programado alrededor de 5% más arriba que el osmostato de la AVP. Esta programación garantiza la ausencia de sed, polidipsia y dilución de los líquidos corporales hasta que la osmolaridad y el sodio plasmáticos excedan la capacidad defensiva del mecanismo antidiurético.

## OXITOCINA

La oxitocina es también un nonapéptido que se diferencia de la AVP exclusivamente en las posiciones 3 y 8 (fig. 334-1). No obstante, tiene un efecto antidiurético relativamente escaso y parece actuar sobre todo en los conductos mamarios facilitando la expulsión de leche durante la lactancia. También puede ayudar a iniciar o facilitar el parto estimulando la contracción del músculo liso uterino, pero todavía no se sabe con exactitud si la acción es fisiológica o necesaria para el parto normal.

## DEFICIENCIAS EN LA SECRECIÓN Y ACCIÓN DE LA VASOPRESINA

### DIABETES INSÍPIDA

**Características clínicas.** La secreción o acción reducidas de la AVP se manifiesta en forma de DI, síndro-

me caracterizado por la producción de grandes volúmenes de orina diluida. El volumen de orina durante 24 h supera los 50 ml/kg de peso corporal y la osmolaridad es inferior a 300 mosmol/L. La poliuria origina polaquiuria, enuresis y nicturia (uno o varios de estos síntomas) que pueden alterar el sueño y causar fatiga o somnolencia diurna de carácter leve. También se acompaña de sed y del correspondiente aumento en la ingestión de líquidos (polidipsia). Los signos clínicos de deshidratación no son frecuentes, a menos que se altere la ingestión de líquidos.

**Etiología.** La secreción deficiente de AVP puede ser primaria o secundaria. La forma primaria suele deberse a la agenesia o a la destrucción irreversible de la neurohipófisis y se denomina *DI neurohipofisaria, DI hipofisaria o DI central*. Las causas son diversos trastornos congénitos, adquiridos o genéticos, pero casi la mitad de los casos son idiopáticos (cuadro 334-1). Por lo general la forma genética de la DI central se transmite como trastorno autosómico dominante provocado por diversas mutaciones de la región codificadora del gen de la AVP-neurofisina II (*AVP-neurophysin II, AVP-NPII*). Las mutaciones modifican a uno o más aminoácidos que intervienen en el plegamiento preciso de la prohormona, y con ello interfieren con esta etapa y con el paso de la sustancia por el retículo endoplásmico. La deficiencia de AVP y DI se manifiesta varios meses o años después del nacimiento y al parecer es consecuencia de la degeneración selectiva de neuronas magnocelulares productoras de AVP, tal vez por acumulación de un precursor con plegamiento equivocado. Se ha descrito una forma autosómica recesiva por la mutación inactivadora de la porción AVP del gen; una forma recesiva ligada al X causada por un gen no identificado en Xq28 y otra forma autosómica recesiva por mutaciones del

CUADRO 334-1 CAUSAS DE DIABETES INSÍPIDA

Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrógena
<b>Adquirida</b>	<b>Adquirida</b>
<b>Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Neoplasias</b>	Lítio
<b>Primarias</b>	Demeocicicina
Craneofaringioma	Metoxiflurano
Adenoma hipofisario (suprasillar)	Anfotericina B
Disgerminoma	Aminoglucósidos
Meningioma	Cisplatino
Metastásicas (pulmón, mama)	Rifampicina
Hematológicas (linfoma, leucemia)	Foscarnet
<b>Granulomas</b>	<b>Origen metabólico</b>
Neurosarcoide	Hipercalcemia, hipercaliuria
Histiocitosis	Hipopotasiemia
Xantoma diseminado	<b>Origen obstructivo (uréter o uretra)</b>
<b>Origen infeccioso</b>	Origen vascular
Meningitis crónica	Enfermedad o rasgo drepanocítico
Encefalitis vírica	Isquemia (necrosis tubular aguda)
Toxoplasmosis	<b>Granulomas</b>
<b>Origen inflamatorio</b>	Neurosarcoide
Infundibuloneurohipofisitis	<b>Neoplasias</b>
linfocítica	Sarcoma
Granulomatosis de Wegener	Infiltración
Lupus eritematoso	Amiloidosis
Esclerodermia	Embarazo
<b>Toxinas químicas</b>	Idiopática
Tetrodotoxina	<b>Genética</b>
Veneno de serpiente	Recesiva ligada al cromosoma X (gen del receptor 2 de la AVP)
<b>Origen vascular</b>	Autosómica recesiva (gen de la acuaporina 2)
Síndrome de Sheehan	Autosómica dominante (gen de la acuaporina 2)
Aneurisma (carótida interna)	<b>Polidipsia primaria</b>
Derivación aortocoronaria	<b>Adquirida</b>
Encefalopatía hipóxica	Psicógena
<b>Embarazo (vasopresinasa)</b>	Esquizofrenia
<b>Idiopática</b>	Trastorno obsesivo-compulsivo
<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>Dipsogéna (sed anormal)</b>
Displasia septoóptica	Granulomas
Defectos craneofaciales de la línea media	Neurosarcoide
Holoprosencéfalia	Infecciones
Hipogenesia, ectopia hipofisaria	Meningitis tuberculosa
<b>Genéticas</b>	<b>Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)</b>
<b>Autosómica dominante (gen de la AVP-neurofisina)</b>	Desmielinización
<b>Autosómica recesiva (gen de la AVP-neurofisina)</b>	Esclerosis múltiple
<b>Autosómica recesiva-Wolfram- (Ap-gen WFS 1)</b>	Fármacos
<b>Recesiva ligada al cromosoma X (Xq28)</b>	Lítio
<b>Deleción del cromosoma 7q</b>	Carbamazepina
	<b>Idiopática</b>
	Yatrógena

gen *WFS 1*, que origina el síndrome de Wolfram (diabetes insípida o mellitus; atrofia del nervio óptico y anacusia neurológica [*diabetes insípidas, diabetes mellitus, optic atrophy, and neural deafness, DIDMOAD*]). La deficiencia primaria de AVP plasmática también puede tener su origen en un aumento de su metabolismo por acción de la aminopeptidasa N-terminal producida por la placenta. Este trastorno se denomina *DI gravídica* puesto que los signos y síntomas se manifiestan durante el embarazo y remiten varias semanas después del parto. No obstante, en estas mujeres a menudo es posible demostrar una deficiencia subclínica de la secreción de AVP en el estado no gestante, lo que indica que una lesión de la neurohipófisis también puede contribuir a la deficiencia de arginina vasopresina.

En la deficiencia secundaria de AVP la secreción de la hormona es inhibida por la ingestión excesiva de líquidos y recibe el nombre de *polidipsia primaria*, que se divide en tres subtipos. Uno de ellos, la denominada *DI dipsógena*, parece deberse a un aumento inapropiado de la sed debido a una reducción del "valor prefijado" del mecanismo osmorregulador. En ocasiones se relaciona con enfermedades multifocales del encéfalo como neurosarcoide, meningitis tuberculosa o esclerosis múltiple, pero frecuentemente es idiopática. El segundo subtipo, denominado *polidipsia psicógena*, no se acompaña de sed y la polidipsia parece ser una característica de psicosis. El tercer subtipo, que puede designarse con el nombre de *polidipsia yatrógena*, tiene su origen en las recomendaciones de aumentar la ingestión de líquidos por sus supuestos beneficios para la salud.

Las deficiencias primarias de la acción antidiurética de la AVP producen *DI nefrógena* (cuadro 334-1). Pueden ser genéticas, adquiridas o farmacológicas. La forma genética suele transmitirse ligada al cromosoma X y se debe a mutaciones de la región codificadora del gen del receptor V<sub>2</sub>. Existe una forma autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica a la acuaporina, proteína que forma los canales de agua en la nefrona distal.

La deficiencia secundaria de la respuesta antidiurética a la AVP es consecuencia de la poliuria en sí. Las causas son la anulación del gradiente de concentración medular y la supresión de la función de la acuaporina. Suelen resolverse entre 24 y 48 h después de corregir la poliuria, pero a menudo dificultan la interpretación de algunas pruebas de uso habitual en el diagnóstico diferencial.

**Fisiopatología.** Cuando la secreción o la acción de la AVP se reducen a menos de 80 a 85% de lo normal la concentración de orina cesa y la diuresis aumenta hasta producir síntomas. Si la deficiencia de AVP es primaria (p. ej., se trata de una DI central, gravídica o nefrógena), la poliuria provoca una reducción mínima (1 a 2%) del agua corporal y un aumento equivalente de la osmolaridad plasmática y la concentración de sodio plasmático, lo que estimula la sed y provoca un aumento compensador de la ingestión de agua. Como resultado *no aparecen signos físicos ni datos de laboratorio evidentes a menos que el paciente tenga además un defecto en el mecanismo de la sed* (véase más adelante en este capítulo) *o no beba por algún otro motivo*.

La magnitud de la deficiencia de la función antidiurética es muy variable entre los distintos pacientes con DI central, gravídica o nefrógena. En algunos de ellos, la deficiencia de la secreción o de la acción de AVP es tan marcado que la diuresis basal se acerca al máximo (10 a 15 ml/min); ni siquiera un estímulo intenso, como la náusea o deshidratación grave, eleva la concentración plasmática de AVP lo suficiente como para concentrar la orina. Sin embargo, en otros pacientes la deficiencia de la secreción o la acción de AVP es menos pronunciado y un estímulo moderado, como unas horas de privación de líquidos, el consumo de tabaco o una reacción vasovagal, elevan la concentración plasmática de la hormona lo suficiente como para provocar una antidiuresis profunda. La osmolaridad urinaria máxima de estos pacientes es inferior a la normal, fundamentalmente porque su capacidad de concentración máxima se encuentra temporalmente alterada por la propia poliuria crónica. No obstante, en algunos pacientes con DI central o nefrógena parcial puede llegar a alcanzar incluso los 800 mosmol/litro.

La patogenia de la polidipsia y la poliuria de la polidipsia primaria es la opuesta a la de la DI central, nefrógena y gravídica. La ingestión excesiva de líquidos aumenta ligeramente el agua corporal, reduciendo la osmolaridad plasmática, la secreción de AVP y la concentración de la orina, lo cual provoca un aumento compensador de la eliminación urinaria de agua libre que varía según la ingestión. Por consiguiente, es raro encontrar sobrehidratación importante desde el punto de vista clínico, a menos que algún fármaco o trastorno que estimule o imite la acción de la AVP endógena interfiera con la diuresis acuosa compensadora.

En la forma dipsógena de la polidipsia primaria, la ingestión de líquidos es excesiva debido a que el umbral osmótico de la sed se reajusta a la izquierda, a menudo muy por debajo del umbral necesario para la liberación de AVP. Cuando se les somete a privación de líquidos o a otro estímulo osmótico o

no osmótico agudo, siempre aumenta la concentración de AVP plasmática, pero la elevación de la concentración urinaria habitualmente se encuentra por debajo de lo normal puesto que la capacidad de concentración renal también se ha reducido por la poliuria crónica. Así pues, la respuesta antidiurética a estos estímulos puede ser indistinguible de la de los pacientes con DI parcial central, gravídica o nefrógena. Los pacientes con polidipsia psicógena o yatrógena reaccionan de manera semejante a la restricción de líquidos, pero no se quejan de sed y suelen ofrecer otras explicaciones a su ingestión elevada de líquidos.

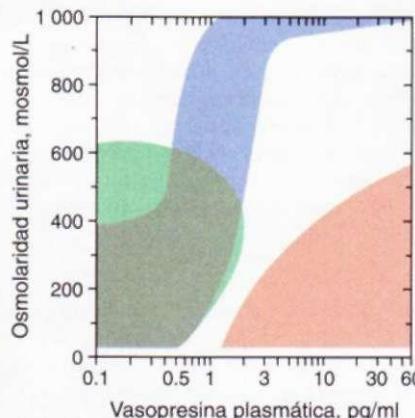
**Diagnóstico diferencial.** Ante un caso de polaquiuria, enuresis, nicturia, sed persistente o todo el conjunto de síntomas, habrá que reunir la orina de 24 h mientras la persona ingiere líquidos libremente. Si el volumen es mayor de 50 ml/kg de peso al día (3 500 ml en un varón de 70 kg) existe poliuria. Si la osmolaridad de la orina es mayor de 300 mosmol/L, la poliuria se debe a la diuresis de solutos y habrá que buscar glucosuria u otras causas menos comunes para su excreción excesiva. Sin embargo, si la osmolaridad de la orina de 24 h es inferior a 300 mosmol/L, el paciente tiene una diuresis acuosa y se le debe someter a nuevas pruebas para determinar el tipo de DI que padece.

Para diferenciar los distintos tipos de DI son útiles la historia clínica, la exploración física y las pruebas sistemáticas de laboratorio, pero rara vez son suficientes puesto que no hay datos patognomónicos. La evaluación debe comenzar con una *prueba de privación de líquidos*, excepto en el raro caso en que el paciente esté claramente deshidratado a pesar de la ingestión libre de líquidos. Con el fin de reducir al mínimo la incomodidad del paciente, evitar la deshidratación excesiva y obtener la mayor información posible, la prueba se inicia por la mañana y se vigila estrechamente el equilibrio hídrico, midiendo cada hora el peso corporal, la osmolaridad plasmática y la concentración plasmática de sodio, así como el volumen urinario y su osmolaridad.

Si la privación de líquidos no culmina con la concentración de orina (osmolaridad >300 mosmol/L con densidad >1.010) antes de que disminuya 5% el peso corporal o la osmolaridad/sodio plasmático rebasa el límite superior de lo normal, el paciente tiene DI hipofisaria o nefrógena grave. Ambos trastornos generalmente se diferencian entre sí después de administrar desmopresina (DDAVP, 0.03 pg/kg por vías SC o IV) y repetir la osmolaridad de la orina 1 o 2 h después. El incremento mayor de 50% denota DI hipofisaria grave, en tanto que una respuesta menor o nula sugiere fuertemente DI nefrógena.

Si la privación de líquidos origina concentración de la orina, es más difícil hacer el diagnóstico diferencial, puesto que puede haber DI hipofisaria parcial, DI nefrógena parcial o una forma de polidipsia primaria. En dicha situación, el cambio de la osmolaridad de la orina después de administrar desmopresina no permite diferenciar a los trastornos posibles porque las respuestas son variables y se "superponen" en los tres tipos de diabetes insípida. La mejor manera de distinguir entre estos tres trastornos es medir la AVP plasmática o urinaria antes de la prueba de privación de líquidos y durante ésta y analizar el resultado en relación con la osmolaridad plasmática o urinaria del momento (fig. 334-3). Este criterio permite distinguir entre DI nefrógena parcial, DI hipofisaria parcial y polidipsia primaria. Además, es posible diferenciar entre DI hipofisaria y polidipsia primaria midiendo la hormona cuando la osmolaridad plasmática del sodio se encuentra claramente por arriba de los límites normales. En ocasiones, cuando la orina se encuentra concentrada, es difícil lograr el nivel "obligado" de deshidratación hipertónica utilizando exclusivamente la privación de líquido. Por esa razón es necesario administrar por goteo solución salina hipertónica (3%) a una velocidad de 0.1 ml/kg de peso por minuto, en tanto se continúa la privación hídrica y se repiten las mediciones de AVP tan pronto como la osmolaridad plasmática se eleva por arriba de 300 mosmol/L ( $\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/L}$ ); este criterio de valoración se alcanza en el término de 30 a 120 minutos.

El diagnóstico diferencial de diabetes insípida también se facilita por medio de una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) de hipófisis e hipotálamo. En casi todos los adultos y niños sanos la neurohipófisis emite una señal hiperintensa en las imágenes mesosagitales con ponderación de TI; este "punto brillante" casi siempre aparece en individuos con polidipsia primaria, pero no se observa o es anormalmente pequeño en personas con DI hipofisaria. La señal por lo común es pequeña o nula en la DI nefrógena, tal vez por la secreción y recambio abundantes de vasopresina. Por lo tanto, la presencia de un punto brillante normal prácticamente descarta la posibilidad de DI hipofisaria, es contrario a DI nefrógena y sugiere claramente polidipsia primaria. Sin embargo, la ausencia del punto brillante es de menor utilidad, puesto que se encuentra ausente no sólo en caso de DI hipofisaria y nefrógena sino también en algunas personas sanas y sujetos con síndrome de la silla vacía sin diabetes insípida.



**FIGURA 334-3.** Relación de la AVP plasmática con la osmolaridad urinaria (izquierda) y la osmolaridad plasmática (derecha) antes de la prueba de privación de líquidos y administración de solución salina hipertónica y durante ésta en individuos sanos (zonas azules), pacientes que experimentan polidipsia primaria (zonas azules), diabetes insípida hipofisaria (zonas verdes) o diabetes insípida nefrótica (zonas rosadas).

La otra técnica para distinguir entre los tres tipos básicos de DI es vigilar los efectos que tienen los antidiuréticos sobre los cambios en el equilibrio hídrico.

### DIABETES INSÍPIDA

Los signos y síntomas de DI hipofisaria no complicada desaparecen por completo con la administración de desmopresina (DDAVP), análogo sintético de la AVP (fig. 334-1). Actúa selectivamente sobre los receptores V<sub>1</sub>, aumentando la concentración urinaria y reduciendo el flujo de orina por medio de un mecanismo que depende de la dosis (fig. 334-4). Es más resistente a la degradación que la AVP y su acción dura tres o cuatro veces más. La desmopresina (DDAVP) se aplica por medio de inyección IV o SC, inhalación nasal o comprimidos ingeribles. Las dosis necesarias para dominar la DI hipofisaria son diversas y dependen del paciente y vía de administración. Sin embargo, varían entre 1 a 2 pg inyectados cada 6-12 h; 10 a 20 pg cada 8-12 h en nebulización nasal o de 100 a 400 pg cada 8-12 h por vía oral. La acción comienza rápidamente, de 15 minutos después de la inyección a 60 minutos después de la ingestión del fármaco. Si se aplica una dosis suficiente para normalizar la osmolaridad y el flujo urinario, la desmopresina eleva ligeramente (1 a 3%) el agua corporal total y, por lo tanto, reduce la osmolaridad plasmática y concentración de sodio, eliminando poco después la sed y la polidipsia. En consecuencia, se conserva el equilibrio hídrico y no surge hiponatriemia, salvo que exista otra anomalía en la osmorregulación de la sed o alguna otra causa para el ingreso/ingestión excesiva de líquidos. Por fortuna, la sed suele ser normal en personas con DI hipofisaria y es posible eliminar las demás causas de un egreso excesivo informando al paciente sobre los peligros que entraña la ingestión excesiva de líquido por alguna razón ajena a la sed. Por ese motivo, por lo general la dosis de desmopresina debe bastar para que la producción de orina sea normal sin someter al enfermo a la incomodidad y las molestias que causa la salida intermitente de orina para evitar la intoxicación hídrica.

Es imposible tratar en forma segura con desmopresina la polidipsia primaria; este producto inhibe la poliuria, pero a diferencia de la DI hipofisaria, no elimina la necesidad imperiosa de beber líquidos. Por tal razón, casi siempre origina intoxicación hídrica en un lapso de 24 a 48 h. La polidipsia yatrógena suele corregirse informando al enfermo, pero no existe un tratamiento eficaz para la DI psicogénica o dipsógena.

Los signos y síntomas de la DI nefrótica no mejoran con el tratamiento con desmopresina, pero se pueden reducir utilizando un diurético tiazídico, amilorida o ambos, en combinación con una dieta hiposódica. En algunos pacientes también son útiles los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (p. ej., indometacina).

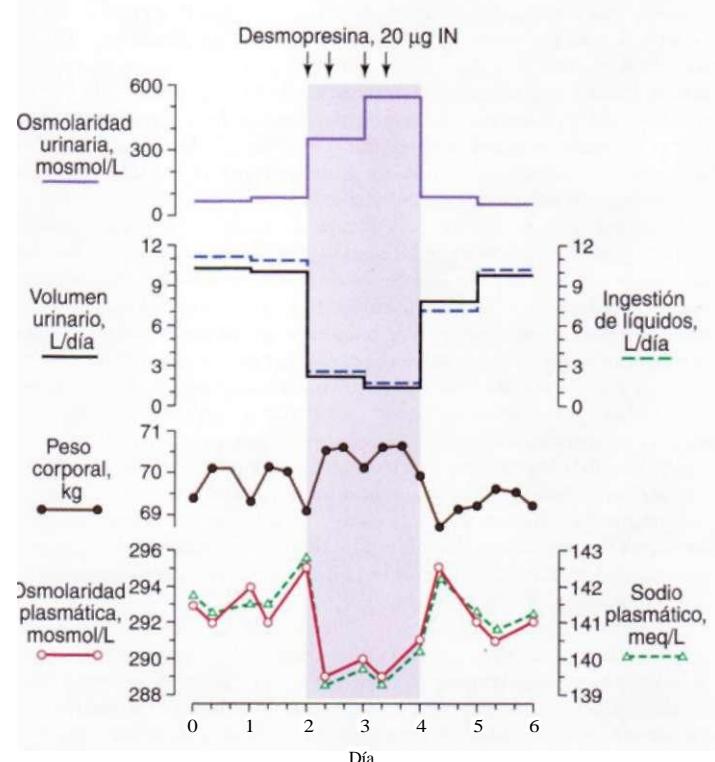
### HIPERNATRIEMIA ADÍPSICA

**Características Clínicas.** La hipernatriemias adípsica es un síndrome que se caracteriza por deshidratación hipertónica crónica o repetitiva causada por una deficiencia en la osmorregulación de la sed. La gravedad del cuadro es muy variable y por lo general se acompaña de signos de hipovolemia como taquicardia, hipotensión postural, hiperazolemia, hiperuricemia e hipopotasemia. También se observan a veces debilidad muscular, dolor, rabdomiolisis, hiperglucemia, hiperlipidemia e insuficiencia renal aguda. No suele acompañarse de diabetes insípida, cuando menos en el cuadro inicial.

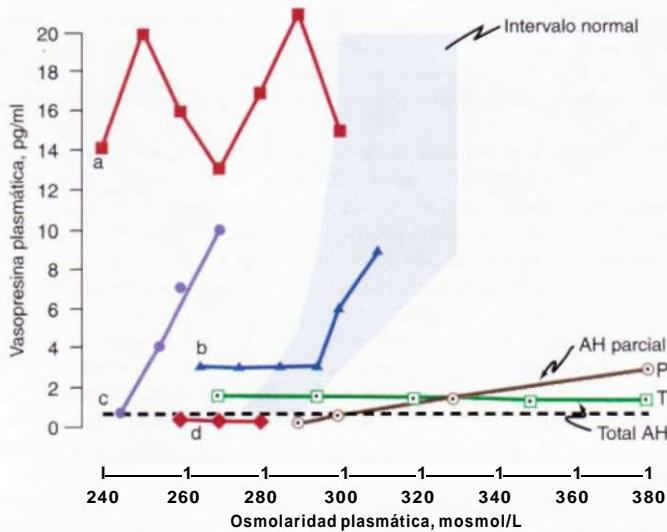
**Fisiopatología.** La hipernatriemias adípsica es causada por la agenesia o destrucción de los osmorreceptores hipotalámicos que normalmente regulan la sed y la secreción de AVP (fig. 334-5). Esta osmorregulación deficiente proviene de alguna enfermedad congénita o adquirida en el hipotálamo (cuadro 334-2). Cualquiera que sea la causa, la ausencia de sed provoca una ingestión demasiado limitada de agua como para reponer las pérdidas renales y extrarrrenales, lo que culmina en deshidratación hipertónica hipernatriémica. En muchos sujetos también hay deterioro parcial o completo de la osmorregulación de la secreción de AVP (fig. 334-5). Si la deficiencia es parcial, la deshidratación profunda estimula la liberación de suficiente AVP como para concentrar la orina. Sin embargo, dado que la rehidratación reduce la hipertonía y la hipovolemia, la AVP plasmática desciende y aparece poliuria. Los individuos sin ninguna osmorregulación no padecen diabetes insípida con cualquier grado de hidratación puesto que osmoticamente no pueden suprimir ni estimular la secreción de AVP. Por tal razón, su antidiuresis inapropiada es permanente y termina por provocar hiponatriemias ante una hidratación excesiva durante el tratamiento.

En muchos pacientes la respuesta de la neurohipofis y de la AVP a los estímulos hemodinámicos o eméticos es normal. En consecuencia, los factores dominantes en la liberación de AVP son la hipovolemia, la hipotensión o ambos, en particular si la deshidratación es profunda. En algunos pacientes, no obstante, también hay deficiencia de la neurohipofis, con lo cual surge una combinación de DI hipofisaria crónica y polidipsia que es particularmente difícil de corregir.

**Diagnóstico diferencial.** Es necesario distinguir a la hipernatriemias adípsica de la que es causada por una limitación física a la ingestión de líquidos (coma, parálisis, sujeción física, ausencia de agua dulce) o la ingesta de grandes cantidades de sodio. Esta distinción se puede hacer con base en datos de la anamnesis, la exploración física y métodos corrientes de laboratorio. Si la



**FIGURA 334-4.** Efecto del tratamiento con desmopresina sobre el equilibrio hídrico de un paciente con diabetes insípida central no complicada. Obsérvese que el tratamiento reduce la sed y la ingestión de líquidos rápidamente y devuelve la diuresis a la normalidad, c/n sólo un leve aumento del agua corporal (peso) y una pequeña reducción de la osmolaridad/sodio plasmático. [De *Endocrinology and Metabolism*, 4th ed, PFelig, i Frohman (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.]



**FIGURA 334-5.** Heterogeneidad de la disyunción de la osmorregulación en la hipernatriemias adipsica (*adipsic hypernatremia*, AH) y en el síndrome de antidiuresis inadecuada (SIAD). Cada línea representa un esquema de la relación entre la AVP plasmática y la osmolaridad plasmática durante la sobrecarga hídrica, la venoclisis de solución salina a 3%, o ambas, en otro paciente con AH (símbolos huecos) o SIAD (símbolos sólidos). El área sombreada indica el intervalo normal de esta relación. La línea entrecortada horizontal indica la concentración plasmática de AVP por debajo de la cual la hormona es indetectable y no suele provocar concentración urinaria. Las líneas P y T representan a pacientes con una deficiencia selectiva de la regulación osmótica, de la sed y de la AVP que puede ser parcial ( ) o total (•). En esta última, la AVP plasmática no varía en respuesta a las elevaciones o descensos de la osmolaridad plasmática, sino que permanece en un nivel suficiente como para concentrar la orina, incluso si una sobrehidratación provoca hiponatriemia hipotónica. En cambio, si la deficiencia de la regulación osmótica es parcial ( ), la rehidratación del paciente suprime la AVP plasmática a niveles que provocan dilución urinaria y poliuria antes de que la osmolaridad y el sodio plasmáticos disminuyan a valores normales. Las líneas a-d representan diferentes defectos de la osmorregulación de la AVP plasmática observados en pacientes con SIAD. En a (•), la AVP plasmática está muy elevada y fluctúa con toda amplitud independientemente de los cambios en la osmolaridad plasmática, lo que indica una pérdida completa de la osmorregulación. En b (A), la AVP plasmática permanece fija a un nivel ligeramente elevado hasta que la osmolaridad plasmática alcanza el intervalo normal, momento en el cual comienza a elevarse de forma adecuada, lo que indica que existe un defecto selectivo del componente inhibidor del mecanismo de osmorregulación. En c (•), la AVP plasmática se eleva guardando una estrecha relación con la osmolaridad plasmática incluso antes de que esta última alcance su intervalo normal, lo que indica que existe un reajuste bajo del osmostato. En d (•), la AVP plasmática parece tener una osmorregulación normal, lo que sugiere que la antidiuresis inadecuada se debe a alguna otra anomalía.

persona lúcida niega tener sed, no consume líquidos abundantes durante la hipernatriemias o exhibe los dos problemas, se establece el diagnóstico de hidropisia o adipsia independientemente del estado volumétrico. Si la persona se encuentra hiporreñéxica durante la primera consulta habrá que valorar la posibilidad de hipernatriemias adipsica después de la rehidratación evaluando la sed y la respuesta de la AVP plasmática a una prueba de privación de líquido y administración de solución salina hipertónica semejante a la que se describió para evaluar la diabetes insípida. El antecedente de uno o más episodios de hipernatriemias casi confirma el diagnóstico.

### 31 HIPERNATRIEMIA ADÍPSICA

La deshidratación profunda en la hipernatriemias adipsica debe corregirse por medio de la ingestión de agua si la persona se encuentra lúcida o bien por medio de goteo intravenoso de solución salina a 0.45% en el paciente hiporreñéxico o no cooperador. Es posible calcular el número de litros de agua simple necesaria para corregir la deficiencia (*free water*, AFW) con base en el peso corporal en kg (*body weight*, BW) y la concentración sérica de sodio en mmol/L ( $S_{Na}$ ) utilizando la fórmula  $AFW = 0.5 \text{ BW} \times [(S_{Na} - 140)/140]$ . Si la glucemia (*serum glucose*,  $S^G$ ) se eleva habrá que corregir la  $S_{Na}$  cuantificada ( $S_{Na}^*$ ) por medio de la fórmula  $S_{Na}^* = S_{Na} + [(S_{Na} - 90)/36]$ . Esta cantidad más un componente para cubrir las pérdidas insensibles y urinarias continuas, se debe administrar en un lapso de 24 a 48 h. Es esencial medir de manera seriada y precisa la natriemias y también la ingesta de líquido y la producción de orina porque, según la magnitud de la deficiencia de osmorreceptores (fig. 334-5), algunos pacientes

### CUADRO 334-2 CAUSAS DE HIPERNATRIEMIA ADÍPSICA

#### Adquirida

Vascular: oclusión de la arteria comunicante anterior

Tumores

Primarios

Craneofaringioma

Pinealoma, germinoma

Meningioma

Glioma

Metastásicos (pulmón, mama)

Granulomas: neurosarcoide

Histiocitosis

Traumatismos: cerrados

Penetrantes (cirugía hipotalámico-hipofisaria)

Psicógena: depresión psicótica

Otros: hidrocefalia

Neurodegenerativa

SIDA, encefalitis por citomegalovirus

Idiopática

Congenita

Malformación de la línea media (tabique y cuerpo calloso)

Microcefalia

Genética: autosómica recesiva (síndrome de Schinzel-Giedion)

terminarán por mostrar DI con deficiencia de AVP que obliga a administrar desmopresina para lograr la rehidratación completa; otras personas terminarán por mostrar hiponatriemias y un síndrome de antidiuresis inapropiada (*syndrome of inappropriate antidiuresis*, SIAD) similar a hiperhidratación. Si se detectan hiperglucemias, hiponatriemias o ambos trastornos, habrá que administrar suplementos de insulina, potasio o ambos, con la esperanza de interrumpirlos lo más pronto posible una vez que concluya la rehidratación. También se evalúa el índice urea/creatinina plasmática en busca de signos de insuficiencia renal aguda.

Una vez rehidratado el paciente se realiza una MRI del encéfalo y estudios de la adenohipófisis para identificar la causa y otros defectos en diversas funciones hipotalámicas. También debe establecerse un plan terapéutico a largo plazo para prevenir o reducir al mínimo la reaparición del desequilibrio, que incluye un método práctico que el paciente pueda aplicar para regular el aporte de líquidos con arreglo a las variaciones diarias del equilibrio hídrico. La forma más eficaz de conseguir estos objetivos es prescribir desmopresina para controlar completamente la DI, si existe, y enseñar al paciente a usar las variaciones diarias del peso corporal para ajustar la ingestión de líquidos. También es posible ajustar el ingreso de líquidos por medio de la vigilancia y detección diaria de cambios en la natriemias utilizando un equipo moderno diseñado para el hogar. La prescripción de un consumo constante de líquido es poco efectiva y puede ser peligrosa puesto que no toma en consideración las grandes variaciones no controladas en la pérdida insensible que inevitablemente surgen por cambios en la temperatura ambiente y la actividad física.

### SECRECIÓN Y ACTIVIDAD EXCESIVAS DE LA VASOPRESINA

#### HIPONATRIEMIA (Véase también cap. 46)

**Características clínicas.** La secreción o actividad excesivas de AVP provocan la producción de un menor volumen de orina muy concentrada. Si no se acompaña simultáneamente de un ingreso menor de líquidos o de una pérdida insensible mayor, la menor producción de orina origina retención hídrica excesiva con expansión y dilución de los líquidos corporales. En algunos sujetos el ingreso excesivo es consecuencia de una sed inapropiada. Cuando la hiponatriemias es gradual o ha estado presente durante varios días, casi siempre es asintomática. Por el contrario, cuando surge de manera repentina e intensa casi siempre se acompaña de síntomas y signos de intoxicación hídrica que comprenden cefalea leve, confusión, anorexia, náuseas, vómito, coma y convulsiones. La hiponatriemias profunda puede ser letal.

**Causas.** La hiponatriemias y la hipodilución urinaria pueden ser causadas por un defecto primario en la regulación de la secreción o la actividad de la AVP o ser consecuencia de algún estímulo no osmótico reconocido como hipovolemia, hipotensión, náuseas o deficiencia de glucocorticoides. La variedad primaria se conoce como SIAD (síndrome de antidiuresis inapropiada). Sus causas son numerosas, como producción ectópica de AVP por cáncer pulmonar u otras neoplasias, liberación eutópica por algunas enfermedades o fármacos y administración de AVP o desmopresina exógenas o de grandes dosis de oxitocina (cuadro 334-3). Las variedades ectópicas son consecuencia de la expresión anormal del gen AVP-NP II por cánceres primarios o metástasis. Las formas eutópicas son más frecuentes en sujetos con infección

nes agudas o accidente cerebrovascular, pero también se han vinculado con otras enfermedades y lesiones. Los mecanismos por los que tales enfermedades perturban la osmorregulación se desconocen. El defecto en esta función puede asumir cualquiera de cuatro formas (fig. 334-5). En una de las más comunes (reajuste del osmostato) la secreción de AVP sigue reaccionando en forma plena a los cambios plasmáticos de osmolaridad/sodio, pero el punto umbral o "límite" del sistema osmorregulador es anormalmente bajo. Los pacientes en cuestión difieren de los que padecen los demás tipos del defecto osmorregulador en que pueden suprimir la AVP plasmática y diluir su orina si la ingesta de líquidos es lo suficientemente abundante como para reducir su osmolaridad/sodio plasmáticos al nuevo punto "prefijado". Otro grupo menor (alrededor de 10% del total) muestra antidiuresis inapropiada sin un defecto demostrable en la osmorregulación de la AVP plasmática (fig. 334-5). Estos pacientes quizás tienen un defecto intrarrenal en la regulación de la antidiuresis. En algunos sujetos ha sido atribuida a la mutación activadora constitutiva del receptor V<sub>2</sub>.

Las variedades secundarias de antidiuresis osmóticamente inapropiada también tienen diversos orígenes y se les subdivide en tres tipos, según la naturaleza del estímulo anormal y el volumen de líquido extracelular. El tipo I surge en estados edemáticos con retención de sodio como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis o nefrosis y se acompaña de hipervolemia del compartimiento extravascular. Según expertos, la antidiuresis es consecuencia del estímulo de la secreción de AVP por la gran disminución del volumen sanguíneo "efectivo" causada por el bajo gasto cardíaco, la redistribución de plasma del espacio intravascular al intersticial, o ambos. El tipo II aparece en estados de deplección de sodio como la gastroenteritis grave, el abuso de diuréticos o la deficiencia de mineralocorticoides y proviene del estímulo de la AVP por una gran hipovolemia, hipotensión o en ambas. En los dos tipos la secreción anormal de AVP al parecer se debe al "reajuste" del osmostato, semejante al que se observa en algunos sujetos con SIAD. El tipo IIIA es consecuencia del estímulo de la secreción de AVP por náuseas o deficiencia aislada de glucocorticoides. En tal caso, la hiponatriemia no se acompaña de hipervolemia o hipovolemia manifiesta y se asemeja a la SIAD (tipo 1MB) en cuanto a que el volumen extracelular también parece ser normal (cuadro 334-4). Sin embargo, es importante diferenciarlas porque sus tratamientos son distintos. En el tipo IIIA, la secreción excesiva de AVP se corrige completamente en poco tiempo con los tratamientos (antieméticos o glucocorticoides) que carecen de utilidad en el tipo IIIB (SIAD).

**Fisiopatología.** Cuando por cualquier causa la supresión osmótica de la antidiuresis disminuye o se anula, los líquidos corporales se diluyen y expanden

#### CUADRO 334-3 CAUSAS DEL SÍNDROME DE ANTDIURESIS INADECUADA (SIAD)

Neoplasias	Origen neurológico
Cáncer	Síndrome de Guillain-Barré
Pulmón	Eclerosis múltiple
Duodeno	Delirium tremens
Páncreas	Esclerosis lateral amiotrófica
Ovario	Hidrocefalia
Vejiga, uréter	Psicosis
Otras neoplasias	Neuropatía periférica
Timoma	Malformaciones congénitas
Mesotelioma	Agenesia del cuerpo calloso
Adenoma bronquial	Labilio leporino/fisura palatina
Carcinoma	Otros defectos de la línea media
Gangliocitoma	Origen metabólico
Sarcoma de Ewing	Porfiria intermitente aguda
Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)	Pulmonar
Infecciones	Asma
Neumonía, bacteriana o vírica	Neumotórax
Absceso, pulmón o encéfalo	Respiración con presión positiva
Cavitación (aspergilosis)	Fármacos
Tuberculosis, pulmón o encéfalo	Vasopresina o desmopresina
Meningitis, bacteriana o vírica	Clorpropamida
Encefalitis	Oxitocina, dosis altas
SIDA	Vincristina
Origen vascular	Carbamazepina
Oclusiones cerebrovasculares, hemorragia	Nicotina
Trombosis del seno cavernoso	Fenotiazinas
	Ciclofosfamida
	Antidepresivos tricíclicos
	Inhibidores de la monoaminooxidasa
	Inhibidores de la recaptación de serotonina

den notablemente sólo si el ingreso de agua excede el ritmo y el grado de las pérdidas insensible y urinaria. El ingreso excesivo de agua proviene en ocasiones de un defecto en la osmorregulación de la sed, pero también puede ser psicogénico o yatrógeno, por ejemplo, por la administración de soluciones intravenosas (IV).

En el SIAD, la retención excesiva de agua ejerce otros dos efectos. En primer lugar, al aumentar el volumen extracelular la infiltración glomerular se acentúa y la secreción de hormona natriurética auricular se eleva, lo que suprime la actividad de la renina plasmática y aumenta la excreción urinaria de sodio; dicha natriuresis antagoniza la hipervolemia extracelular pero agrava la hiponatriemia. En segundo lugar, la hiponatriemia incrementa el volumen intracelular en todos los órganos, incluido el encéfalo. El edema eleva la presión intracraneal, lo que probablemente causa los síntomas de intoxicación hídrica aguda. En término de días el edema puede ser antagonizado por la inactivación o eliminación de solutos intracelulares, con lo que desaparecen los síntomas aunque persista la hiponatriemia. La fisiopatología de la hiponatriemia tipo IIIA (euvolémica) quizás es similar a la del síndrome de antidiuresis inapropiada.

En la hiponatriemia tipo I (edematosa) o tipo II (hipovolémica) el efecto antidiurético que provoca la liberación de AVP a causa de la hemodinámica se acentúa por la afluencia reducida de filtrado glomerular a la zona distal por la mayor reabsorción de sodio en las neuronas proximales. Una vez más, si la reducción extraordinaria en la producción de orina no se acompaña de una disminución equivalente en el ingreso hídrico o un incremento en la pérdida sensible, habrá expansión y dilución de líquidos corporales, con lo cual aparece hiponatriemia. A diferencia del SIAD, no obstante, el estímulo hipovolémico provoca reducción de la filtración glomerular y aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona. Por tal razón, el sodio urinario disminuye (salvo que por medio de un diurético se bloquee la reabsorción de sodio) y la hiponatriemia suele acompañarse de hipopotasemia, hiperazozemia e hiperuricemia. La retención de sodio constituye un mecanismo compensador apropiado contra la depleción profunda de volumen y sodio que caracterizan al tipo II, pero es inapropiada y nociva en el tipo I puesto que la concentración de sodio corporal y el volumen extracelular ya eran excesivos.

**Diagnóstico diferencial.** El SIAD es un diagnóstico de exclusión que se establece con base en la historia clínica, la exploración física y la información obtenida del laboratorio. En el paciente con hiponatriemia se debe descartar la posibilidad de dilución simple causada por cambio osmótico de agua desde el espacio intracelular hasta el extracelular. Esto se hace midiendo la glucosa y la osmolaridad plasmáticas. Si la glucosa no se eleva lo suficiente como para explicar la hiponatriemia [el sodio sérico disminuye cerca de 1 meq/L por cada incremento de 2.0 mmol/L de la glucosa (36 mg/100 ml)], o la osmolaridad plasmática es reducida en comparación con el sodio (la reducción de sodio sérico de 1 meq/L debe reducir la osmolaridad plasmática alrededor de 2 mosmol/L), la hiponatriemia será "verdadera" y podrá clasificarse con los indicadores clínicos ordinarios del volumen de líquido extracelular (cuadro 334-4). Si los resultados son ambiguos o contradictorios, conviene medir el índice de eliminación urinaria de sodio o la actividad de la renina plasmática. Sin embargo, estas mediciones pueden ser engañosas si el SIAD se ha estabilizado o se encuentra en proceso de resolución, o si el paciente padece una hiponatriemia tipo II por un defecto primario de la conservación renal de sodio, abuso furtivo de diuréticos o hipoaldosteronismo hiporeninémico. Este último se sospecha si el potasio sérico se encuentra elevado en lugar de reducido, como suele suceder en la hiponatriemia tipos I y II. En la actualidad los parámetros de la AVP plasmática no tienen valor diagnóstico puesto que exhiben la misma amplia variabilidad de anomalías en los tres tipos de hiponatriemia. En los pacientes que satisfacen los criterios clínicos de hiponatriemia (euvolémica) tipo III también se debe medir el cortisol plasmático para descartar una insuficiencia suprarrenal secundaria inadvertida. Si el cortisol es normal y no existe antecedente de náuseas o vómito u otra causa evidente de hiponatriemia tipo III, se debe buscar concienzudamente un posible cáncer de pulmón oculto.

## 0 HIPONATRIEMIA

El tratamiento de las personas con hiponatriemia se individualiza según el tipo de síntomas, su intensidad y duración. En los sujetos con SIAD (tipo IIIB) y pocos síntomas el objetivo es reducir poco a poco el agua corporal limitando el ingreso total de líquidos por debajo de la suma de pérdidas insensibles y urinarias. El agua proveniente de los alimentos (300 a 700 ml/día) por lo general satisface casi en forma completa las pérdidas insensibles básales en los adultos; por tal razón, el ingreso total "discre-

**CUADRO 334-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPONATRIEMIA CON BASE EN LA VALORACIÓN CLÍNICA DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR (ECFV)**

Datos clínicos	Tipo I, hipervolémica	Tipo II, hipovolémica	Tipo IIIA, euvolémica	Tipo MIES, euvolémica (SIAD)
<b>Historia</b>				
CHF, cirrosis o nefrosis	Sí	No	No	No
Pérdida de sal y agua	No	Sí	No	No
Deficiencia de ACTH o cortisol, náusea y vómito o ambas cosas	No	No	Sí	No
<b>Exploración física</b>				
Edema generalizado, ascitis	Sí	No	No	No
Hipotensión postural	Quizá	Quizá	Quizá*	No
<b>Estudios de laboratorio</b>				
BUN, creatinina	Elevados a normales	Elevados a normales	Bajos a normales	Bajos a normales
Ácido úrico	Elevado a normal	Elevado a normal	Bajo a normal	Bajo a normal
Potasio sérico	Bajo a normal	Bajo a normal	Normal	Normal
Albúmina sérica	Baja a normal	Elevada a normal	Normal	Normal
Cortisol sérico	Normal a elevado	Normal a elevado <sup>†</sup>	Bajo <sup>‡</sup>	Normal
Actividad de renina plasmática	Elevada	Elevada	Baja <sup>‡</sup>	Baja
Sodio urinario (meq/unidad de tiempo)*	Bajo	Bajo <sup>§</sup>	Elevado <sup>¶</sup>	Elevado <sup>¶</sup>

\* Puede ocurrir hipotensión postural en la insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de la ACTH) aunque el ECFV y la aldosterona suelen ser normales.

<sup>†</sup> El potasio sérico puede elevarse si la hipovolemia se debe a deficiencia de aldosterona.

<sup>‡</sup> El potasio sérico puede estar bajo si los vómitos producen alcalosis.

<sup>¶</sup> El cortisol sérico es bajo si la hipovolemia se debe a insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison).

<sup>§</sup> El cortisol sérico será normal o elevado si la causa es náusea y vómito en vez de insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH).

<sup>\*</sup> La actividad de renina plasmática está elevada si la causa es insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH).

<sup>†</sup> El sodio urinario debe expresarse como la tasa de excreción más que la concentración. En el adulto hiponatremico puede considerarse elevada la tasa de excreción que pasa de 25 meq/día (o de 25 ueq/mg de creatinina).

<sup>‡</sup> La tasa de excreción urinaria de sodio puede ser elevada si la hipovolemia se debe a abuso de diuréticos, insuficiencia suprarrenal primaria u otras causas de pérdida renal de sodio.

<sup>¶</sup> La tasa de excreción urinaria de sodio puede ser baja si la ingestión se encuentra limitada por los síntomas o el tratamiento.

**Nota:** SIAD: síndrome de antidiuresis inapropiada; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*); ACTH, hormona adrenocorticotrópica; BUN, nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); ECFV, volumen de líquido extracelular (*extracellular fluid volume*).

aortal" (todos los líquidos) como mínimo debe ser 500 ml menor que la diuresis. Si se consigue, esta deficiencia suele reducir el agua corporal y aumenta el sodio sérico aproximadamente 1 a 2% al día. Si se desea una corrección más rápida de la hiponatremia para eliminar los síntomas y signos graves, la restricción de líquidos puede complementarse con venoclisis de solución salina hipertónica (3%). Este tratamiento tiene la ventaja de que corrige la deficiencia de sodio que constituye la causa parcial de la hiponatremia, además de que provoca una diuresis de solutos que sirve para eliminar parte del exceso de agua. Sin embargo, si la hiponatremia ha persistido durante más de 24 a 48 h y se corrige con excesiva rapidez, la solución salina intravenosa puede causar una mielinólisis pontina central, síndrome neurológico agudo que pone en peligro la vida del paciente y se caracteriza por tetraparesia, ataxia y movimientos extraoculares anormales. El riesgo de esta complicación se reduce si se observan algunas precauciones: la solución salina a 3% debe administrarse a una velocidad <0.05 ml/kg de peso corporal por minuto, - el efecto se regula constantemente midiendo en forma repetida el sodio sérico al menos una vez cada 2 h y la venoclisis se interrumpe tan pronto como el sodio sérico aumenta 12 mmol/L o alcanza 130 mmol/L, lo que sucede primero. También se debe vigilar continuamente la diuresis, ya que la remisión espontánea del SIAD puede provocar una diuresis acuosa aguda que acelere la velocidad con que se eleva el sodio sérico a causa de la restricción de líquidos y la solución salina intravenosa al 3 por ciento.

En el SIAD persistente crónico la hiponatremia se reduce o elimina administrando demeclociclina, 150 a 300 mg por vía oral tres o cuatro veces al día, o fludrocortisona, 0.05 a 0.2 mg por vía oral dos veces al día. El efecto de la demeclociclina se manifiesta entre siete y 14 días después y es causado por la producción de una

forma reversible de DI nefrógena. Dos efectos secundarios potenciales de este tratamiento son la fototoxicidad y la hiperazolemia. El efecto de la fludrocortisona se manifiesta también en una a dos semanas y es producido en parte por un aumento de la retención de sodio y, posiblemente, por la inhibición de la sed. También aumenta la eliminación urinaria de potasio, que puede ser necesario reponer a través de la dieta o con suplementos. La fludrocortisona puede inducir hipertensión, que en algunos casos obliga a interrumpir el tratamiento.

En experimentos de SIAD aguda y crónica se han utilizado antagonistas no peptídicos de AVP que bloquean el efecto antidiurético de AVP. Aumentan la excreción de agua libre en la orina por un mecanismo que depende de la dosis, situación que si se combina con una restricción moderada del ingreso de líquidos, reducirá poco a poco el agua corporal y corregirá la hiponatremia. Los estudios comentados no señalan algún efecto adverso pero, a semejanza de la solución salina hipertónica, los antagonistas probablemente conlleven el peligro de inducir desmielinización osmótica si la hiponatremia se corrige con demasiada rapidez. Una de las combinaciones, la de antagonista V<sub>1</sub>/V<sub>2</sub> (Conivaptan), ha sido aprobada recientemente en Estados Unidos para el tratamiento breve intrahospitalario de SIAD y otros antagonistas están siendo estudiados en estudios clínicos de fase III.

En la hiponatremia euvolémica por náuseas y vómito persistentes o deficiencia aislada de glucocorticoide (tipo IIIA) es posible corregir todas las anomalidades rápida y completamente administrando antieméticos o hidrocortisona. Como ocurre con otros tratamientos, habrá que tener gran cuidado de que el sodio sérico no aumente con demasiada rapidez o en exceso.

En la hiponatremia de tipo I también se recurre a la restricción de líquido, que es eficaz si se puede prolongar. No obstante, la administración de solución salina hipertónica por goteo está contraindicada puesto que eleva todavía más la concentración de sodio total y el edema y puede desencadenar descompensación cardiovascular. Los estudios preliminares con antagonistas de los receptores V<sub>1</sub> denotan que tienen casi la misma eficacia en la hiponatremia de tipo I que en el SIAD, pero su uso no ha sido aprobado para tal indicación.

En la hiponatremia de tipo II, el defecto en la secreción de AVP y el equilibrio hídrico se corrigen fácil y rápidamente interrumpiendo la pérdida de sodio y agua, reponiendo las deficiencias por vía oral o por goteo intravenoso (IV) de solución salina hipertónica, o ambas. Como ocurre con el tratamiento de otras formas de hiponatremia se tendrá gran cuidado de que la natriemia no aumente con demasiada rapidez. La restricción de líquidos y la administración de antagonistas de AVP están contraindicadas en la tipo II puesto que sólo agrava la deplección volumétrica primaria y podrían originar un colapso hemodrámico.

## LECTURAS ADICIONALES

BICHET DG: Hereditary polyuric disorders: New concepts and differential diagnosis. *Semin Nephrol* 26:224, 2006

CHRISTENSEN JH, RITTIG S: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus—an update. *Semin Nephrol* 26:209, 2006

FELDMAN BJ et al: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 352:1884, 2005

ROBERTSON GL: Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:671, 2001

VERBALIS JG: Vasopressin V<sub>2</sub> receptor antagonists. *J Mol Endocrinol* 29:1, 2002

—(ed): Hyponatremia: New understanding, new therapy. *Am J Med* 119(Suppl 1): 1,2006

La glándula tiroideas produce dos hormonas relacionadas, tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ) (fig. 335-1). Al actuar por medio de receptores nucleares, estas hormonas desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto. Los trastornos autoinmunitarios de la glándula tiroideas son resultado, primordialmente, de procesos autoinmunitarios que estimulan la sobreproducción de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o producen destrucción glandular y deficiencia hormonal (*hipotiroidismo*). Además, los nódulos benignos y diversas formas de cáncer tiroideo son relativamente frecuentes y fáciles de descubrir por medio de la exploración física.

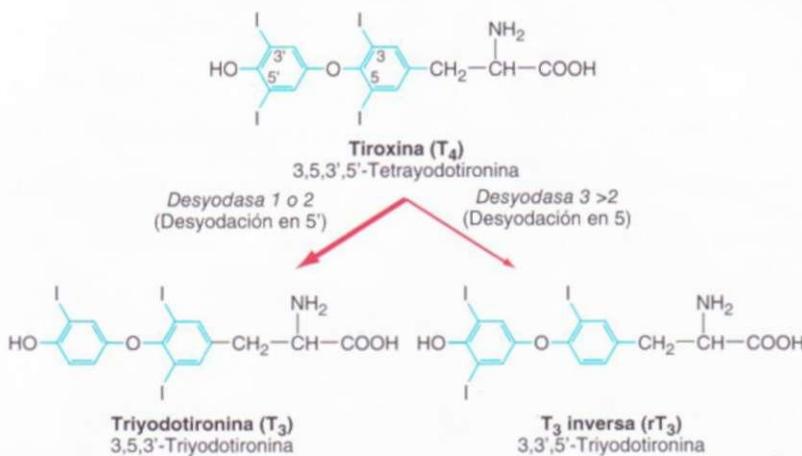
## ANATOMÍA Y DESARROLLO

La tiroides (del vocablo griego *tíreos*, escudo y *eidos*, forma) tiene dos lóbulos conectados por un istmo. Está colocada por delante de la tráquea, entre el cartílago cricoideas y la escotadura supraesternal. Normalmente tiene un peso de 12 a 20 g, es muy vascularizada y de consistencia blanda. En la región posterior de cada uno de los cuatro polos de la tiroides se localiza una glándula paratiroides que produce hormona paratiroides (cap. 347). Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroidea y deben identificarse durante la cirugía tiroidea con el fin de evitar la parálisis de las cuerdas vocales.

La glándula se origina del suelo de la faringe primitiva en la tercera semana de la gestación. En su desarrollo migra a lo largo del conducto tiroglosso hasta llegar a su sitio final en el cuello. Esta característica explica la localización ectópica de tejido tiroideo en la base de la lengua (tiroides lingual) que se observa en raras ocasiones, así como la presencia de quistes del conducto tiroglosso a lo largo de este trayecto. La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente en la semana 11 de gestación.

Los derivados de la cresta neural del último cuerpo branquial dan lugar a las células C medulares de la tiroides, que producen calcitonina, una hormona hipocalcemianta. Las células C se encuentran distribuidas por toda la glándula tiroidea, aunque su densidad es mayor en la unión entre el tercio superior y los dos tercios inferiores.

El desarrollo de la glándula tiroideas está controlado por una serie de factores de transcripción del desarrollo. Los factores de transcripción de la tiroides (*thyroid transcription factors*, TTF) 1 y 2 y las homeosecuencias emparejadas 8 (*paired homeobox-8*, PAX-8) se expresan selectivamente, pero no exclusivamente, en la glándula tiroidea. De forma combinada, dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la inducción de genes específicos de esta glándula, como los que codifican la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase*, TPO), el simportador de sodio/yoduro (*sodium iodide symporter*, NIS) y el receptor la tirotropina (*thyroid-stimulating hormone receptor*, TSH-R). Las mutaciones en estos factores de transcripción de desarrollo o sus genes efectores anterógrados son causas raras de agenesia tiroidea o dishormonogénesis, aunque se desconocen las causas de mu-



**FIGURA 335-1. Estructura de las hormonas tiroideas.** La tiroxina ( $T_4$ ) contiene cuatro átomos de yodo. La desyodación genera la potente hormona triyodotironina ( $T_3$ ), o la hormona inactiva, la  $T_3$  inversa ( $rT_3$ ).

chas formas de hipotiroidismo congénito (cuadro 335-1). El trastorno congénito se observa en uno de cada 4 000 neonatos, razón por la cual en muchos países industrializados se practica el tamizaje o detección neonatal (véase más adelante en este capítulo). Antes de que comience a funcionar la tiroides del feto hay paso de hormona tiroidea de la madre a través de la placenta, lo que brinda apoyo parcial al producto con hipotiroidismo congénito. La reposición temprana con hormona tiroidea en el neonato con hipotiroidismo congénito evita la posibilidad de anomalías graves durante el desarrollo.

La glándula tiroideas contiene numerosos folículos compuestos de células foliculares tiroideas que rodean una sustancia coloidal secretada que contiene grandes cantidades de tiroglobulina, el precursor proteínico de las hormonas tiroideas (fig. 335-2). Las células foliculares de la tiroides están polarizadas, es decir, la superficie basolateral se encuentra en aposición con el torrente sanguíneo, mientras que una superficie apical mira hacia la luz folicular. El aumento de la demanda de hormona tiroidea, habitualmente señalada por la unión de la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares, provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular; ésta se somete a un proceso de proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo.

## REGULACIÓN DEL EJE TIROIDEO

La TSH, secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, desempeña un papel crucial en el control del eje tiroideo y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas. La TSH es una hormona de 31 kDa compuesta de subunidades alfa y beta; la subunidad alfa es común a las demás hormonas glucoproteínicas [hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG)], mientras que la subunidad beta de la TSH es específica de esta hormona. El alcance y la naturaleza de la modificación de los hidratos de carbono están regulados por la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) e influyen en la actividad biológica de la hormona.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH (fig. 335-2). El "punto de ajuste" en este eje es el establecido por la TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. La secreción máxima de TSH ocurre aproximadamente 15 mil) después de la administración de TRH exógena. La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estas sustancias se administran en dosis farmacológicas. La concentración reducida de hormona tiroidea aumenta la producción basal de TSH y potencian la estimulación de TSH mediada por TRH. Las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas suprimen de forma rápida y directa la TSH e inhiben la estimulación de la TSH mediada por TRH, lo que indica que las hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte debido a que la TSH tiene una semivida plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las determinaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar el nivel circulante de esta hormona. La TSH se determina utilizando análisis radioinmunométricos de gran sensibilidad y especificidad. Estos análisis permiten diferenciar entre los valores de la TSH normal y la TSH suprimida, por lo que esta hormona puede utilizarse para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (TSH baja) e hipotiroidismo (TSH alta).

## SÍNTESIS, METABOLISMO Y ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

### SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas derivan de la Tg, una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la Tg es secretada a la luz del folículo tiroideo se produce la yodación de residuos específicos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan por medio de un enlace éter. La recaptación de la Tg al interior de la célula del fo-

CUADRO 335-1 CAUSAS GENÉTICAS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Proteína genética defectuosa	Forma de herencia	Consecuencias
PROP-1	Autosomalica recesiva	Deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con preservación de la corticotropina
PT1	Autosomalica recesiva Autosomalica dominante	Deficiencias combinadas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona estimulante de la glándula tiroideas (TSH)
TSH3	Autosomalica recesiva	Deficiencia de TSH
TTF-1 (TTF-1)	Autosomalica dominante	Hipoplasia tiroidea variable, coreoatetosis, problemas pulmonares
TTF-2 (FOXE-1)	Autosomalica recesiva	Agenesia tiroidea, atresia de las coanas, pelo erizado
PAX-8	Autosomalica dominante	Disgenesia tiroidea
Receptor de TSH	Autosomalica recesiva	Resistencia a la TSH
G <sub>αs</sub> (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Autosomalica dominante	Resistencia a la TSH
Simportadora de Na <sup>+</sup> /I <sup>-</sup>	Autosomalica dominante	Incapacidad para transportar yodo
THOX2	Autosomalica recesiva	Defecto de la organificación
Peroxidasa tiroidea	Autosomalica recesiva	Organificación defectuosa del yodo
Tiroglobulina	Autosomalica recesiva	Síntesis defectuosa de hormona tiroidea
Pendrina	Autosomalica recesiva	Síndrome de Pendred: sordera sensitivoneural y defecto parcial de la organificación en la glándula tiroidea
Deshalogenasa	Autosomalica recesiva	Pérdida de la reutilización de yodo

lículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T<sub>4</sub> y triyodotironina.

**Metabolismo y transporte del yodo.** La captación de yoduro es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina y el que permanece libre se elimina por la orina. La glándula tiroideas extrae el yodo de la circulación de forma

muy eficiente. Por ejemplo, la glándula tiroideas normal capta 10 a 25% de un marcador radiactivo (p. ej., <sup>123</sup>I) durante 24 h; este valor puede elevarse hasta 70 a 90% en la enfermedad de Graves. La captación de yoduro está mediada por el simportador de Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS), que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroideas. El NIS se expresa con mayor eficacia en la glándula tiroideas, pero también lo hace en niveles bajos en las glándulas salivales, la mama durante la lactancia y la placenta. El mecanismo de transporte del yoduro está sometido a una estrecha regulación, que permite adaptarse a las variaciones del aporte dietético. Los niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación, mientras que niveles elevados suprimen la expresión del NIS y la captación. La expresión selectiva del NIS en la tiroideas permite realizar gammagrafías isotópicas, tratar el hipertiroidismo y practicar la ablación del cáncer de tiroides con radioisótopos de yodo sin provocar efectos significativos en otros órganos. Las mutaciones del gen que codifica el NIS son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito, hecho que pone de relieve su importancia en la síntesis de las hormonas tiroideas. Otro transportador de yodo, la pendrina, está localizado sobre las superficies apicales de las células tiroideas y se encarga de la salida de yodo hacia la luz.

La mutación del gen PENDRIN produce el *síndrome*

de Pendred, trastorno caracterizado por defectos en la organificación del yodo, bocio y sordera sensitivoneural.

## 9

La deficiencia de yodo prevalece en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, la zona central de América del Sur y la zona norte de Asia (fig. 335-3). Con base en los datos de excreción por orina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que unos 2 000 millones de personas tienen deficiencia de yodo. En áreas de déficit relativo de yodo hay un aumento de la prevalencia de bocio y si la escasez es intensa, de hipotiroidismo y cretinismo. El *cretinismo* se caracteriza por retraso mental y del crecimiento y se produce cuando los niños que viven en zonas con déficit de yodo no reciben yodo u hormonas tiroideas para restablecer los valores normales de las hormonas tiroideas durante las primeras fases de la vida. Estos niños a menudo nacen de madres con deficiencia de yodo, lo que sugiere que el déficit materno de hormonas tiroideas agrava el trastorno. El déficit de selenio concomitante también puede contribuir a las manifestaciones neurológicas del cretinismo. El complemento con yodo de la sal, el pan y otros productos alimentarios ha reducido de forma notable la prevalencia del cretinismo. Por desgracia, el déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de deficiencia mental evitable, a menudo debido a la resistencia a usar aditivos alimentarios o al costo de la suplementación. Además de cretinismo manifiesto, el déficit leve de yodo puede producir una reducción sutil del cociente intelectual. La ingestión excesiva de yodo por el consumo de suplementos o de alimentos ricos en este elemento (p. ej., marisco, quelpo) se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias. La ingestión diaria media recomendada es de 150 pg/día para los adultos, 90 a 120 pg/día para los niños y 200 pg/día para las mujeres embarazadas. La concentración urinaria de yodo es >10 pg/100 ml en poblaciones con aporte normal de ese ion.

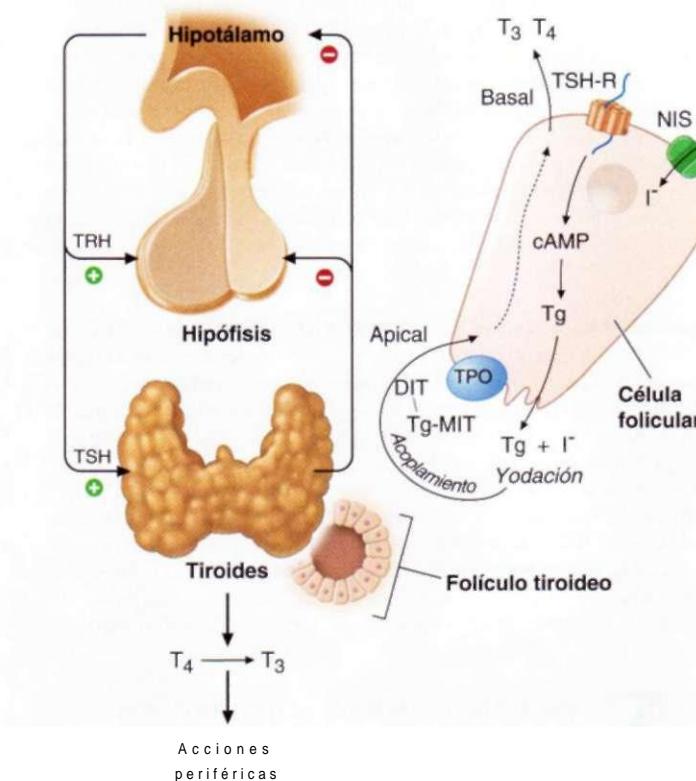
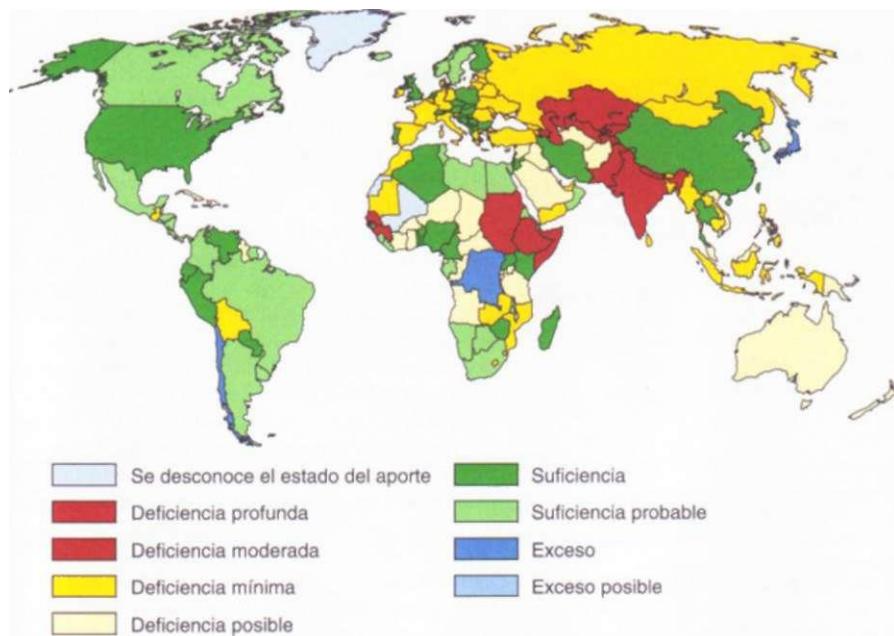


FIGURA 335-2. Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. **Izquierda.** Retroalimentación de las hormonas tiroideas T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> para inhibir la producción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH) o la producción hipofisaria de hormona estimulante de tiroides (TSH). La TSH estimula la producción tiroidea de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. **Derecha.** Los folículos tiroideos están formados por células epiteliales tiroideas que rodean una sustancia coloidal proteínacea, que contiene tiroglobulina. Las células foliculares, que están polarizadas, sintetizan tiroglobulina y realizan la biosíntesis de hormonas tiroideas (véanse los detalles en el texto). TSH-R, receptor de la tirotropina; Tg, tiroglobulinas; NIS, importador de sodio-yodo; TPO, peroxidasa tiroidea; DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina.

**Organización, acoplamiento, almacenamiento y liberación.** Una vez que el yoduro penetra en la tiroideas, éste es atrapado y transportado a la membrana apical de las células foliculares, donde se oxida en una reacción de organificación en la que participan la TPO y el peróxido de hidrógeno. El átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la Tg, una proteína dimérica de gran peso molecular (660 kDa) compuesta de 2 769 aminoácidos. Las yodotirosinas de la Tg se acoplan por medio de un enlace éter en una reacción que también está catalizada por la TPO. En esta reacción pueden formarse tanto T<sub>4</sub> como T<sub>3</sub>, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (*monoiodotyrosine*, MIT; *diiodotyrosine*, DIT) no acopladas se desyodian por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla el yoduro que no se utilizó en la síntesis de las hormonas tiroideas.

Los trastornos de la síntesis de las hormonas tiroideas son causas poco frecuentes de hipotiroidismo congénito. La inmensa mayoría de estos trastornos se debe a mutaciones recesivas de los genes que codifican la TPO o la Tg,



**FIGURA 335-3. Aporte de yodo a nivel mundial. Datos obtenidos de la OMS y del International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (<http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cidds.html>).**

pero también se han identificado defectos en el TSH-R, el NIS, la pendrina, la generación de peróxido de hidrógeno y en la deshalogenasa. Debido al defecto de la biosíntesis, la glándula tiroideas no es capaz de sintetizar cantidades suficientes de hormonas, lo que provoca aumento de la TSH y la aparición de un gran bocio.

**Acción de la TSH.** La TSH regula la función de la glándula tiroideas por medio del TSH-R, un receptor acoplado a la proteína G (G protein-coupled receptor, GPCR) de siete proteínas transmembranas. El TSH-R está acoplado a la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (G<sub>α</sub>) y activa a la ciclase de adenilato, lo que da lugar a un aumento de la producción de monofosfato de adenosina (adenosine monophosphate, AMP) cíclico. La TSH también estimula el recambio de fosfatidilinositol por medio de la activación de la fosfolipasa C. Ciertas mutaciones que se producen en la naturaleza han puesto de manifiesto el papel funcional del TSH-R. Las mutaciones recesivas de pérdida de función son una causa rara de hipoplasia tiroidea e hipotiroidismo congénito. Las mutaciones de ganancia de función causan hipertiroidismo no autoinunitario esporádico o familiar caracterizado por bocio, hiperplasia de las células tiroideas y función autónoma. La mayoría de estas mutaciones activadoras está relacionada con sustituciones de aminoácidos en el dominio transmembranoso del receptor. Se cree que imitan cambios de conformación en el receptor, similares a los inducidos por la unión de la TSH o las interacciones de las inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (*thyroid-stimulating immunoglobulins*, TSI) en la enfermedad de Graves. Las mutaciones activadoras del TSH-R también pueden ocurrir como fenómenos somáticos y provocar una selección y expansión clonal de la célula del folículo tiroideo afectada (véase más adelante en este capítulo).

**Otros factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas.** Aunque la TSH es el regulador hormonal dominante del crecimiento y la función de la glándula tiroideas, también influyen en la síntesis de hormonas tiroideas diversos factores del crecimiento, casi todos producidos dentro de esta glándula. Entre ellos se encuentran el factor I de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor I*, IGF-I), factor del crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF-β), endotelinas y varias citocinas. No se han podido aclarar del todo las funciones cuantitativas de estos factores, pero tienen importancia en estados patológicos específicos. En la acromegalia, por ejemplo, el incremento en las concentraciones de la hormona del crecimiento y del IGF-I se acompaña de bocio y predisposición al bocio multinodular (*multinodular goiter*, MNG). Ciertas citocinas e interleucinas (IL) que se producen en algunas enfermedades tiroideas autoinunitarias inducen crecimiento tiroideo, en tanto que otras provocan apoptosis. La deficiencia de yodo aumenta el flujo sanguíneo tiroideo y regula por incremento la formación de NIS, con lo que mejora la captación. El exceso de yoduro inhibe de manera transitoria la organificación

del yoduro tiroideo, fenómeno conocido como *efecto de Wolff-Chaikoff*. En los individuos con tiroides normal, la glándula escapa de este efecto inhibitorio y readopta la organificación del yodo; sin embargo, en las personas con enfermedades tiroideas autoinunitarias subyacentes, la acción supresora de la concentración elevada de yoduro puede persistir.

### TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

**Proteínas séricas de unión.** La glándula tiroideas secreta al menos 20 veces más T<sub>4</sub> que T<sub>3</sub> (cuadro 335-2). Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding globulin*, TBG), la transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina de unión a la tiroxina [*thyroxine-binding prealbumin*, TBPA]) y la albúmina. Las funciones de las proteínas séricas de unión consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y quizás, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas (tisulares). La concentración de TBG es relativamente baja (1 a 2 mg/100 ml), pero debido a su elevada afinidad por las hormonas tiroideas (T<sub>4</sub> > T<sub>3</sub>) transporta aproximadamente 80% de las hormonas unidas. La albúmina tiene una afinidad más o menos baja por las hormonas tiroideas, pero una elevada concentración plasmática (cerca de 3.5 g/100 ml) une hasta 10% de la T<sub>4</sub> y 30% de la T<sub>3</sub>. La TTR también transporta cerca de 10% de T<sub>4</sub>, pero poca triyodotironina.

Cuando se combinan los efectos de las diversas proteínas de unión, aproximadamente 99.98% de la T<sub>4</sub> y 99.7% de la T<sub>3</sub> están unidas a proteínas. Debido a que la T<sub>3</sub> presenta una unión ligeramente menor que la T<sub>4</sub>, la cantidad de T<sub>3</sub> libre es mayor que la de T<sub>4</sub> libre, aunque haya menos T<sub>3</sub> total en la circulación. Las concentraciones no unidas o libres, de estas hormonas, son de alrededor de  $2 \times 10^{-11}$  M para la T<sub>4</sub> y de casi  $6 \times 10^{-12}$  M para la T<sub>3</sub>, lo que corresponde aproximadamente a las constantes de unión al receptor de hormona tiroidea de estas hormonas (véase más adelante en este capítulo). Según expertos, la hormona no ligada se torna biológicamente disponible para los tejidos, aunque la identificación de la megalina como transportadora celular de esteroides ligados a proteína, plantea la posibilidad de sistemas de transporte distintos para hormonas ligadas y para las libres. Sin embargo, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo se orientan a la conservación de las concentraciones normales de hormonas libres.

**Anormalidades de proteínas que se ligan a hormona tiroidea.** Diversas anomalías hereditarias y adquiridas afectan a las proteínas de unión a las hormonas tiroideas. El déficit de TBG ligado al cromosoma X se acompaña de concentraciones muy bajas de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> totales. No obstante, como los valores de hormonas libres son normales, los pacientes son eutiroideos y la concentración de TSH es normal. La importancia de identificar este trastorno radica en evitar los esfuerzos dirigidos a normalizar los valores de T<sub>4</sub>, ya que ello provoca tirotoxicosis y es inútil debido a la rápida depuración hormonal en ausencia de TBG. Los estrógenos elevan la concentración de TBG por un aumento de la sialilación y retraso de la depuración de la TBG. En consecuencia, en las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos con estrógenos, la elevación de TBG aumenta los niveles de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> totales; sin

**CUADRO 335-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS HORMONAS T<sub>4</sub> Y T<sub>3</sub> CIRCULANTES**

Propiedad hormonal	<sup>4</sup>	<sup>3</sup>
Concentraciones séricas		
Hormona total	8 pg/100 ml	0.14 pg/100 ml
Fracción de la hormona total forma libre	0.02%	0.3%
Hormona libre	$21 \times 10^{-11}$ M	$6 \times 10^{-12}$ M
Semivida sérica	7 días	0.75 días
Fracción procedente directamente de la tiroideas	100%	20%
Tasa de producción, incluida la conversión periférica	90 pg/día	32 pg/día
Fracción hormonal intracelular	Casi 20%	Casi 70%
Potencia metabólica relativa	0.3	1
Unión al receptor	JQ <sup>-2</sup> M	JOrM

embargo, las concentraciones de las formas libres de estas hormonas son normales. Los signos anteriores explican por qué las mujeres con hipotiroidismo necesitan mayores cantidades de tiroxina 1 como sustancia de reposición cuando durante el embarazo o la estrogenoterapia aumentan los niveles de TBG. Las mutaciones de los genes de la TBG, la TTR y la albúmina que aumentan la afinidad de la unión a la T<sub>4</sub>, a la T<sub>3</sub> o a ambas, causan los trastornos denominados *hipertiroxinemia eutiroidea* o *hipertiroxinemia disalbúminémica familiar* (*familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH) (cuadro 335-3). Estos trastornos suelen ser de transmisión dominante y provocan un aumento de la T<sub>4</sub> total, de la T<sub>3</sub> total o de ambas, pero la concentración de hormona libre es normal. La naturaleza familiar de estos trastornos y el hecho de que los valores de TSH sean normales en vez de estar suprimidos deben hacer pensar en este diagnóstico. La concentración de hormona libre (determinados idealmente por medio de diálisis) son normales en la FDH. En caso necesario, el diagnóstico puede confirmarse por medio de pruebas que determinen las afinidades de unión de la hormona radiomarcada a proteínas de transporte específicas o por medio de análisis de la secuencia del DNA de los genes que codifican la proteína transportadora anormal.

Ciertos fármacos, como los salicilatos y el salsalato, pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas de unión circulantes. Aunque estos fármacos alteran de forma transitoria el eje tiroideo aumentando los niveles de hormonas tiroideas libres, la TSH se suprime hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, con lo que se restablece el eutiroidismo. Los factores circulantes relacionados con enfermedades agudas pueden también desplazar a la hormona tiroidea de su unión a las proteínas (véase "Síndrome del eutiroideo enfermo", más adelante en este capítulo).

**Desyodinasas.** Puede considerarse a la T<sub>4</sub> como la precursora de la T<sub>3</sub>, hormona de mayor potencia. La T<sub>4</sub> se convierte en T<sub>3</sub> por acción de las enzimas desyodinasas (fig. 335-1). La desyodinasa tipo I, que se localiza principalmente en la glándula tiroideas, hígado y riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T<sub>4</sub>. La desyodinasa tipo II tiene mayor afinidad por la T<sub>4</sub> y se encuentra por lo general en hipófisis, encéfalo, grasa parda y glándula tiroideas. La expresión de desyodinasa tipo II permite regular localmente las concentraciones de T<sub>3</sub>, una propiedad importante en el contexto de la reposición de levitiroxina (T<sub>4</sub>). La desyodinasa tipo III inactiva la T<sub>3</sub> y la T<sub>4</sub> y es la fuente más importante de T<sub>3</sub> inversa (*reverse T<sub>3</sub>*, rT<sub>3</sub>). Los hemangiomas masivos que expresan desyodinasa tipo III son una causa rara de hipotiroidismo en lactantes.

#### ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

**Transporte de hormona tiroidea.** Las hormonas tiroideas circulantes penetran en las células por difusión pasiva y además, a través del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) que se identificó en individuos con múltiples deficiencias neurológicas y anomalías de la función tiroidea (disminución del nivel de T4 y aumento de los niveles de T3 y TSH). Las hormonas tiroideas, después de penetrar en las células actúan predominantemente a través de receptores nucleares, aunque también pueden estimular la membrana plasmática y las respuestas enzimáticas mitocondriales.

**Receptores nucleares de hormonas tiroideas.** Las hormonas tiroideas se unen con gran avidez a los *receptores de hormona tiroidea* (*thyroid hormone receptors*, TR) alfa y beta en el núcleo. Tanto el TR<sub>cx</sub> como el TR<sub>β</sub> se expresan en gran parte de los tejidos, pero sus niveles relativos de expresión varían en los distintos órganos: el TR<sub>cx</sub> es particularmente abundante en encéfalo, riñón, gónadas, músculo y corazón, mientras que la expresión de TR<sub>β3</sub> es especial-

CUADRO 335-3 TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA HIPERTIROIDINEMIA EUTIROIDEA

Trastorno	Causa	Transmisión	Características
Hipertiroxinemia disalbúminémica familiar	Mutaciones del gen de la albúmina, habitualmente R218H	AD	Aumento de T <sub>4</sub> , T <sub>4</sub> libre normal Rare vez, T <sub>4</sub> aumentada
TBG			
Exceso familiar	Aumento de la producción de TBG	XL	Aumento de T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> totales T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> libres normales
Exceso adquirido	Medicamentos (estrógenos), embarazo, cirrosis, hepatitis	Adquirida	Aumento de T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> totales T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> libres normales
Transtiretina <sup>a</sup>			
Exceso Mutaciones	Tumores insulares Aumento de la afinidad por T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub>	Adquirida	T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> habitualmente normales Aumento de T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> totales T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> libres normales
Medicamentos: propranolol, ipodateo, ácido iopanoico, amiodarona	Reducción de la conversión de L en T <sub>3</sub>	Adquirida	Aumento de T <sub>4</sub> , Reducción de T <sub>3</sub> , TSH normal o aumentada Aumento transitorio de T <sub>4</sub> libre Reducción de TSH
Síndrome del eutiroideo enfermo	Enfermedad aguda, especialmente trastornos psiquiátricos	Adquirida	T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> también pueden estar reducidas (véase texto) Aumento de T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> libre TSH aumentada o normal Algunos pacientes clínicamente tirotóxicos
Resistencia a la hormona tiroidea (RTH)	Mutaciones del gen del receptor tiroideo beta	AD	

<sup>a</sup>También denominada prealbúmina de unión a tiroxina, TBPA.

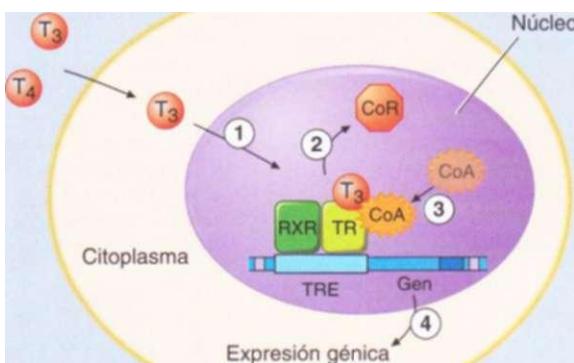
**Nota:** AD, autosómico dominante; XL, ligado al cromosoma X (*X-linked*); TBG, globulina de unión a la tiroxina; TSH, hormona estimulante de tiroides.

mente elevada en la hipófisis y el hígado. Ambos receptores experimentan escisiones variables para originar isoformas únicas. La isoforma TR(32, que tiene un extremo aminoterminal único, se expresa selectivamente en el hipotálamo y la hipófisis, donde parece desempeñar un papel importante en el control de retroalimentación del eje tiroideo. La isoforma TRα2 contiene un extremo carboxiterminal único que previene la unión de la hormona tiroidea; puede actuar bloqueando la acción de otras isoformas de los receptores de hormonas tiroideas.

Los TR contienen un dominio central de unión al DNA y un dominio C-terminal de unión al ligando. Se unen a secuencias de DNA específicas, denominadas *elementos de respuesta tiroidea* (*thyroid response elements*, TRE), en las regiones promotoras de genes diana (fig. 335-4). Los receptores se fijan como homodímeros o como heterodímeros a receptores X de ácido retinoico (*retinol acid X receptors*, RXR) (cap. 332). El receptor activado puede estimular la transcripción génica (p. ej., de la cadena pesada alfa de miosina) o inhibir la transcripción (p. ej., gen de la subunidad beta de TSH), según la naturaleza de los elementos reguladores contenidos en el gen diana.

Las hormonas tiroideas (T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>) se unen con afinidad similar a TR<sub>α</sub> y TR<sub>β</sub>. Sin embargo, diferencias estructurales en los dominios de unión de ligandos permiten el surgimiento de agonistas o antagonistas con selectividad de receptores. La T<sub>3</sub> se une con una afinidad 10 a 15 veces mayor que T<sub>4</sub>, lo cual explica su mayor potencia hormonal. Aunque se produce mayor cantidad de T<sub>3</sub> que de T<sub>4</sub>, los receptores son ocupados principalmente por la T<sub>4</sub>, lo que refleja la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> en los tejidos periféricos, la mayor biodisponibilidad de la T<sub>4</sub> en el plasma y la mayor afinidad de los receptores por la T<sub>4</sub>. Tras unirse a los TR, la hormona tiroidea induce cambios de conformación en los receptores que modifican sus interacciones con factores de transcripción accesorios. En ausencia de unión a hormonas tiroideas, los aporreceptores se unen a proteínas correpresoras que inhiben la transcripción génica. La unión a hormonas disocia los correpresores y permite el reclutamiento de coactivadores que potencian la transcripción. El descubrimiento de las interacciones de los TR con los correpresores explica el hecho de que el TR silencie la expresión génica en ausencia de unión hormonal. En consecuencia, el déficit hormonal tiene un profundo efecto sobre la expresión génica, porque provoca una represión génica activa además de la pérdida de la estimulación inducida por la hormona. Este concepto se ha visto corroborado por el hallazgo de que la delección dirigida de los genes que codifican los TR en ratones tiene un efecto fenotípico menos pronunciado que el déficit hormonal.

**Resistencia a la hormona tiroidea.** La resistencia a la hormona tiroidea (*resistance to thyroid hormone*, RTH) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una elevación de los niveles de hormona tiroidea libre y una



**FIGURA 335-4.** Mecanismo de acción del receptor de hormonas tiroideas. El receptor de hormonas tiroideas (TR) y el receptor X del ácido retinoico (RXR) forman heterodímeros que se unen específicamente a elementos de respuesta tiroidea (TRE) en las regiones promotoras de genes diana. En ausencia de hormona, el TR se une a proteínas correpresoras (CoR) que silencian la expresión génica. Los números hacen referencia a una serie de reacciones ordenadas que se producen en respuesta a la hormona tiroidea: (1) T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> penetran en el núcleo; (2) la unión de la T<sub>3</sub> provoca la disociación de las proteínas CoR del TR; (3) se reclutan coactivadores (CoA) al receptor unido a la T<sub>3</sub>; (4) se altera la expresión génica.

TSH inadecuadamente normal o elevada. En general, los sujetos con RTH no tienen los signos y síntomas típicos del hipotiroidismo, aparentemente porque la resistencia hormonal se compensa con un aumento de la hormona tiroidea. Las características clínicas de esta alteración pueden consistir en bocio, déficit de atención, leve reducción del cociente intelectual, retraso de la maduración esquelética, taquicardia y respuestas metabólicas alteradas a la hormona tiroidea.

Este trastorno se debe a mutaciones del gen que codifica el TRfJ, mismas que se localizan en regiones restringidas del dominio de unión al ligando y provocan una pérdida de la función del receptor. No obstante, debido a que los receptores mutantes conservan la capacidad de dimerizarse con el RXR, unirse al DNA y reclutar proteínas correpresoras, actúan como antagonistas de los receptores TR<sub>B</sub> y TR<sub>C</sub> normales que quedan. Esta propiedad, denominada actividad "dominante negativa", explica el modo de transmisión autosómico dominante. Se sospecha este diagnóstico cuando aumentan los niveles de hormona tiroidea libre sin supresión de la TSH. Es frecuente encontrar anomalías hormonales similares en otros miembros de la familia, aunque en cerca de 20% de los pacientes la mutación del gen del TRfJ surge *de novo*. El análisis de la secuencia del DNA del gen TRP proporciona un diagnóstico definitivo. La RTH debe diferenciarse de otras causas de hipertiroxinemia eutiroidea (p. ej., hipertiroxinemia disalbúminémica familiar) y de secreción inadecuada de TSH por adenomas hipofisarios secretores de TSH (cap. 333). En la mayoría de los pacientes no está indicado el tratamiento; la importancia de establecer el diagnóstico radica en poder evitar el tratamiento inadecuado de un hipertiroidismo erróneamente identificado y en proporcionar consejo genético.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de estudiar la tiroides en sí, la exploración física debe descartar la presencia de signos de función tiroidea anormal y las características manifiestaciones oftálmicas y cutáneas extratiroides (véase más adelante en este capítulo). La exploración del paciente sentado comienza inspeccionando el cuello de frente y lateralmente; se buscan cicatrices quirúrgicas, tumoraciones evidentes o distensión venosa. La tiroides se palpa con ambas manos, colocándose por detrás o por delante del paciente, utilizando los pulgares para palpar cada lóbulo. Es mejor combinar estos métodos, en particular cuando los nódulos son pequeños. El cuello del paciente debe estar ligeramente flexionado para relajar los músculos del cuello. Una vez localizado el cartílago cricoideo, se identifica el istmo y se sigue su curso lateralmente para localizar cada lóbulo (el derecho suele ser un poco mayor que el izquierdo). Se pide al paciente que trague sorbos de agua para apreciar mejor la consistencia de la tiroides mientras la glándula se mueve bajo los dedos del médico.

Deben valorarse las siguientes características: tamaño de la tiroides, consistencia, nodularidad y cualquier hipersensibilidad a la palpación o fijación.

Debe calcularse el tamaño de la tiroides (normalmente de 12 a 20 g). La mejor forma de registrar los hallazgos consiste en realizar un dibujo, aunque la ecografía es el método de elección cuando es importante determinar con exactitud el tamaño de la tiroides. También deben representarse el tamaño, la localización y la consistencia de cualquier nódulo identificado. La presencia de un soplo sobre la glándula tiroideas indica vascularización, como sucede en el hipertiroidismo. Si no se palpan con claridad los bordes inferiores de los lóbulos tiroideos, el bocio puede ser retroesternal. Los boclos retroesternales voluminosos pueden causar distensión venosa en el cuello y dificultades respiratorias, especialmente cuando se elevan los brazos (signo de Pemberton). En caso de cualquier tumoración central situada por arriba de la glándula tiroideas debe extenderse la lengua, con lo que los quistes tiroglosos se moverán hacia arriba. La exploración tiroidea no es completa sin que se valore la presencia de linfadenopatía en las regiones supraclavicular y cervical.

#### EVALUACIÓN DE LABORATORIO

**Determinación de las hormonas tiroideas.** Los avances en la sensibilidad y especificidad de los análisis de la TSH han mejorado sustancialmente la valoración de laboratorio de la función tiroidea. Debido a que los niveles de TSH cambian de modo dinámico en respuesta a las alteraciones de las T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libres, un enfoque lógico para las pruebas tiroideas consiste en establecer en primer lugar si la TSH está suprimida, normal o elevada. Con raras excepciones (véase más adelante en este capítulo), la concentración de TSH normal excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Esta estrategia se basa en la utilización de análisis inmunoradiométricos (*immunoradiometric assays*, ICMA) de la TSH que tengan la sensibilidad suficiente como para discriminar entre el límite inferior del intervalo de referencia y los valores suprimidos propios de la tirotoxicosis. Existen análisis de extraordinaria sensibilidad (cuarta generación) capaces de detectar niveles de TSH <0.004 mU/L, pero en la práctica los análisis con una sensibilidad <0.1 mU/L son suficientes. La disponibilidad generalizada del ICMA para la TSH ha dejado prácticamente obsoleta la prueba de estimulación de la TRH, ya que la falta de elevación de esta hormona tras la administración de un bolo intravenoso de 200 a 400 pg de TRH tiene las mismas implicaciones que una TSH basal suprimida determinada por medio de análisis inmunoradiométricos por ICMA.

Si la concentración de TSH es anormal se deben determinar los niveles de hormona circulante para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (supresión de la TSH) o de hipotiroidismo (elevación de la TSH). Actualmente están disponibles y son de uso generalizado los radioinmunoanálisis para T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> séricas totales. Estas hormonas presentan una elevada unión a proteínas y numerosos factores (enfermedades, fármacos, factores genéticos) influyen en esta unión. Por tanto, es útil medir los niveles de hormona libre o no unida, que se corresponde con la reserva de hormona biológicamente disponible. Para determinar las *hormonas tiroideas libres* se emplean dos métodos directos: 1) competición de la hormona tiroidea libre con T<sub>4</sub> radiomarcada (o un análogo) por la unión a un anticuerpo de fase sólida y 2) separación física de la fracción de hormona libre por medio de ultracentrifugación o diálisis de equilibrio. Aunque los primeros inmunoanálisis tenían problemas de artefactos, los análisis más recientes concuerdan bien con los resultados de los métodos de separación física, que son más costosos y tienen mayor complejidad técnica. Un método indirecto para calcular los niveles de hormona tiroidea libre consiste en calcular el índice de T<sub>4</sub> o de T<sub>3</sub> libre a partir de la concentración total de T<sub>4</sub> o de T<sub>3</sub> y la *proporción de unión de hormonas tiroideas* (*thyroid hormone binding ratio*, THBR). Esta última deriva de la prueba de *captación de T<sub>3</sub> por resina*, que determina la distribución de T<sub>3</sub> radiomarcada entre una resina absorbente y las proteínas de unión a hormonas tiroideas no ocupadas presentes en la muestra. La unión de la T<sub>3</sub> marcada a la resina está aumentada cuando existe una disminución de los sitios proteínicos de unión a la hormona (p. ej., en el déficit de TBG) o un aumento de la cantidad total de hormona tiroidea en la muestra; está reducida en las circunstancias opuestas. El producto de THBR y la T<sub>3</sub> total proporciona el *índice de T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> libre*. Este índice corrige los valores totales anómalos de hormona causados por las anomalías de la unión hormona-proteína.

Los niveles totales de hormona tiroidea están *elevados* cuando la TBG está aumentada debido a una concentración elevada de estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal restitutivo, tamoxifén) y *reducidos* cuando la unión a TBG está disminuida (andrógenos, síndrome nefrótico). Los trastornos genéticos y las enfermedades agudas también pueden causar anomalías de las proteínas de unión, a hormonas tiroideas y diversos fármacos (fenitoína, carbamazepina, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) pueden interferir con su

unión a las hormonas tiroideas. Debido a que en todas estas circunstancias los niveles de hormona tiroidea libre son normales y el paciente es eutiroideo, es preferible determinar la hormona libre, en lugar de medir las hormonas tiroideas totales.

En la mayor parte de los casos el nivel de T<sub>4</sub> libre es suficiente para confirmar la existencia de tirotoxicosis, pero 2 a 5% de los pacientes sólo presenta una elevación de la concentración de T<sub>3</sub> (tirotoxicosis por T<sub>3</sub>). Por consiguiente, debe determinarse la concentración de T<sub>3</sub> libre en los pacientes con supresión de la TSH pero con T<sub>4</sub> normal.

Existen varios trastornos en los que el uso de la TSH como prueba de detección sistemática puede inducir a error, en especial si no se realizan determinaciones simultáneas de los niveles de T<sub>4</sub> libre. Cualquier enfermedad no tiroidea grave puede provocar anomalías de los niveles de TSH (véase más adelante en este capítulo). Aunque el hipotiroidismo es la causa más frecuente de elevación del nivel de TSH, son causas raras de la misma la existencia de un tumor hipofisario secretor de TSH (cap. 333), la resistencia a la hormona tiroidea y los artefactos del análisis. Por el contrario, la existencia de supresión de la TSH, especialmente si es menor de 0.1 mU/L, suele indicar tirotoxicosis, pero también se observa durante el primer trimestre del embarazo (debido a la secreción de hCG), después del tratamiento del hipertiroidismo (ya que la TSH permanece suprimida varias semanas) y en respuesta a ciertos medicamentos (p. ej., dosis elevadas de glucocorticoides o dopamina). Es de destacar el hecho de que el hipotiroidismo secundario, causado por una enfermedad hipotalámico-hipofisaria, se relaciona con concentraciones variables de TSH (bajo o elevado-normal), que son inadecuados para el bajo nivel de T<sub>4</sub> libre. Por lo tanto, la **TSH no debe utilizarse para valorar la función tiroidea en los pacientes con enfermedad hipofisaria presunta o confirmada**.

Las pruebas para determinar los efectos del exceso o el defecto de hormonas tiroideas sobre los órganos efectores, como el cálculo de la tasa metabólica basal, la velocidad de los reflejos tendinosos o el colesterol sérico, no son de utilidad como determinantes clínicos de la función tiroidea.

**Pruebas para identificar el origen de la disfunción tiroidea.** La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se detecta con mayor facilidad midiendo los anticuerpos circulantes contra la TPO y la Tg. Ya que es raro encontrar de manera aislada anticuerpos contra la Tg es razonable determinar sólo los anticuerpos frente a la TPO. De 5 a 15% de las mujeres eutiroideas y hasta 2% de los varones eutiroideos tienen anticuerpos tiroideos; estos sujetos presentan mayor riesgo de padecer disfunción tiroidea. Casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario y hasta 80% de los que tienen enfermedad de Graves, poseen anticuerpos frente a la TPO, habitualmente a concentraciones elevadas.

Los TSI son anticuerpos que estimulan a TSH-R en la enfermedad de Graves. Pueden determinarse por medio de bioanálisis o indirectamente por métodos que detectan la unión del anticuerpo al receptor. La principal aplicación de estos análisis es para pronosticar tirotoxicosis neonatal causada por concentraciones maternas elevadas de TSI en el último trimestre del embarazo.

Las **concentraciones séricas de Tg** están elevadas en todos los tipos de tirotoxicosis, salvo en la **tirotoxicosis facticia**, que es causada por autoadministración de hormona tiroidea. En la tiroiditis aumentan particularmente los niveles de Tg, lo cual denota destrucción del tejido tiroideo y liberación de Tg. Sin embargo, la utilidad principal de cuantificar Tg reside en la vigilancia de sujetos con cáncer de tiroides. Después de extraer toda la glándula y de radioablapción, no deben detectarse los niveles de Tg y si se detectan, indica que fue incompleta la ablación o que hay cáncer recurrente.

**Captación de yodo radiactivo y gammagrafía tiroidea.** La glándula tiroidea transporta selectivamente isótopos radiactivos de yodo (<sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I) y perteclnetato de <sup>99m</sup>Tc, lo que permite visualizar selectivamente la glándula y cuantificar la captación fraccionaria de marcador radiactivo.

Las gammagrafías de la enfermedad de Graves se caracterizan por una glándula aumentada de tamaño y un incremento de la captación de marcador que se distribuye de forma homogénea. Los adenomas tóxicos aparecen como áreas focales de mayor captación, con supresión de la captación del marcador en el resto de la glándula. En el bocio multinodular tóxico, la glándula está aumentada de tamaño (a menudo con distorsión de la estructura) y existen múltiples áreas de captación relativamente aumentada o disminuida del marcador. La tiroiditis subaguda se relaciona con muy baja captación a causa de la lesión de las células foliculares y la supresión de la TSH. En la tirotoxicosis facticia, también hay baja captación.

Aunque la biopsia por aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*, FNA) ha disminuido el uso de las gammagrafías tiroideas en la evaluación

de los nódulos solitarios de la tiroides, las características funcionales de los nódulos tiroideos tienen cierto significado pronóstico. Los denominados nódulos fríos, que presentan una captación reducida de marcador, suelen ser benignos. Sin embargo, estos nódulos tienen una mayor probabilidad de ser malignos (más o menos 5 a 10%) que los denominados nódulos calientes, que prácticamente nunca son malignos.

La gammagrafía tiroidea también se utiliza en el seguimiento del cáncer de tiroides. Tras la tiroidectomía y la ablación con <sup>131</sup>I existe una disminución de la captación de yodo radiactivo en el lecho tiroideo, lo que permite detectar los depósitos de cáncer metastásico que retienen la capacidad de transportar el yodo. Las gammagrafías corporales totales con 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi) de <sup>131</sup>I habitualmente se realizan después de retirar la hormona tiroidea para elevar el nivel de TSH o después de la administración de TSH recombinante humana.

**Ecografía de tiroides.** La ecografía se utiliza cada vez con mayor frecuencia en el diagnóstico de la enfermedad nodular de la tiroides, lo que refleja las limitaciones de la exploración física y las mejorías experimentadas en la técnica ecográfica. Utilizando instrumentos de 10 MHz, la resolución espacial y la calidad de la imagen son excelentes, lo que permite detectar nódulos y quistes mayores de 3 mm. La ecografía, además de detectar nódulos en tiroides, es útil para vigilar en forma seriada el tamaño de ellos y también para la aspiración de lesiones quísticas. La obtención de tejido de lesiones tiroideas para biopsia de FNA orientada por ecografía disminuye la frecuencia de que las muestras sean inadecuadas. La ecografía también se usa en la evaluación del cáncer tiroideo recurrente, incluida la posible propagación a ganglios cervicales.

## HIPOTIROIDISMO

La deficiencia de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero. En áreas en las que hay suficiente yodo, la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas yatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo) son más frecuentes (cuadro 335-4).

### HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

**Prevalencia.** El hipotiroidismo afecta aproximadamente a uno de cada 4 000 recién nacidos. Puede ser transitorio, especialmente si la madre tiene anticuerpos bloqueadores frente al TSH-R o ha recibido antitiroideos, pero en la mayoría de los casos el hipotiroidismo es permanente. El hipotiroidismo neonatal se debe a disgenesia de la glándula tiroideas en 80 a 85% de los casos, a errores congénitos de la síntesis de hormona tiroidea en 10 a 15% y está regulado por anticuerpos frente al TSH-R en 5% de los recién nacidos afectados. Cada vez se identifican con mayor frecuencia mutaciones responsables de hipotiroidismo congénito, pero la inmensa mayoría siguen siendo idiopáticas (cuadro 335-1).

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los lactantes parecen normales al nacer y se diagnostica menos de 10% basándose en las características clínicas, que consisten en ictericia prolongada, problemas de alimentación, hipotonía, aumento de tamaño de la lengua, retraso de la maduración ósea y hernia umbilical. Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce un daño neurológico permanente. También pueden aparecer las características típicas del hipotiroidismo del adulto (cuadro 335-5). Otras malformaciones congénitas, en particular cardíacas, son cuatro veces más frecuentes en el hipotiroidismo congénito.

**Diagnóstico y tratamiento.** Debido a las graves consecuencias neurológicas del hipotiroidismo congénito no tratado, se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Éstos se basan generalmente en la determinación de los niveles de TSH o de T<sub>4</sub> en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. Cuando se confirma el diagnóstico se administra T<sub>4</sub> en una dosis de 10 a 15 pg/kg/día y la dosis se ajusta por medio de vigilancia estrecha de los niveles de TSH. Las necesidades de T<sub>4</sub> son relativamente elevadas durante el primer año de vida y suele requerirse una concentración circulante de T<sub>4</sub> elevado para normalizar la TSH. El tratamiento precoz con T<sub>4</sub> preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento no es adecuado.

### HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

**Clasificación.** El hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de bocio (tiroiditis de Hashimoto o *tiroiditis bocosa*) o en fases más tardías de la

## Primario

- Hipotiroidismo autoinmunitario: **tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica**  
 Yatrógena: tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , tiroidectomía total o subtotal, Irradiación externa del cuello para tratamiento de un linfoma o de cáncer  
 Fármacos: exceso de yodo (incluidos los medios de contraste a base de yodo y la amiodarona), litio, antihipoideos, ácido p-aminosalicílico, interferón alfa y otras citocinas, aminoglutetimida  
**Hipotiroidismo congénito:** ausencia o ectopia de la glándula tiroideas, dishormonogénesis, mutación del gen del TSH-R  
**Deficiencia de yodo**  
**Trastornos infiltrativos:** amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis, tiroiditis de Riedel  
**Sobreexpresión de la desyodinasa tipo 3 en el hemangioma infantil**

## Transitorio

- Tiroiditis silenciosa, incluida la tiroiditis puerperal**  
**Tiroiditis subaguda**  
 Interrupción del tratamiento con tiroxina en pacientes con glándula tiroideas intacta  
 Tras la administración de  $^{131}\text{I}$  o la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves

## Secundario

- Hipopituitarismo:** tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismos, formas genéticas de deficiencia de hormonas hipofisarias combinadas  
**Déficit o inactividad aislada de TSH**  
**Tratamiento con bexaroteno**

- Enfermedades hipotalámicas:** tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos, idiopáticas

Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides; TSH-R, receptor de hormona estimulante de tiroides.

enfermedad de tejido tiroideo residual mínimo (*tiroiditis atrofien*). Debido a que el proceso autoinmunitario reduce gradualmente la función tiroidea, existe una fase de compensación durante la cual los valores de hormonas tiroideas se mantienen por medio de una elevación de la TSH. Aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas leves, esta fase recibe el nombre de *hipotiroidismo subclínico o leve*. Más adelante, los niveles de T<sub>4</sub> descenden y los niveles de TSH aumentan todavía más; los síntomas se hacen mucho más evidentes en esta fase (habitualmente TSH >10 mU/L), que se denomina *hipotiroidismo clínico (hipotiroidismo manifiesto)*.

**Prevalencia.** La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1 000 mujeres y uno por 1 000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta alta en yodo. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años y la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto aumenta con la edad. Se detecta hipotiroidismo subclínico en 6 a 8% de las mujeres (10% en las mayores de 60 años) y 3% de los varones. El riesgo anual de padecer hipotiroidismo clínico es de 4% cuando éste se acompaña de anticuerpos TPO positivos.

**Patogenia.** En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroideas con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo. La tiroiditis atrófica probablemente represente el estadio final de la tiroiditis de Hashimoto, en vez de un trastorno distinto.

CUADRO 335-5 SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL HIPOTIROIDISMO  
 (EN ORDEN DESCENDENTE DE FRECUENCIA)

Síntomas	Signos
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera; extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (mixedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caída del pelo	Bradicardia
Dificultad para concentrarse y mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Menorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

Como sucede con la mayor parte de los trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad a este tipo de hipotiroidismo depende de una combinación de factores genéticos y ambientales y está aumentado entre hermanos el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario o de enfermedad de Graves. Los factores de riesgo genético de esta clase de hipotiroidismo en sujetos caucásicos son los polimorfismos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR, de manera particular HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR5. Existe también una relación débil entre los polimorfismos de *CTLA-4*, un gen regulador de las células T y el hipotiroidismo autoinmunitario. Otras enfermedades autoinmunitarias comparten estas dos relaciones genéticas, lo que podría explicar la relación de este trastorno y otros padecimientos de tipo autoinmunitario, en particular diabetes mellitus del tipo 1, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y vitíligo (cap. 345). Los polimorfismos HLA-DR y *CTLA-4* constituyen cerca de la mitad de los casos de susceptibilidad al hipotiroidismo autoinmunitario. Aún es necesario identificar los otros loci contribuyentes. Un gen situado sobre el cromosoma 21 podría ser el causante de la relación entre el hipotiroidismo autoinmunitario y el síndrome de Down. La preponderancia femenina de la autoinmunidad tiroidea se

debe, más probablemente, a los efectos de los esteroides sexuales sobre la reacción inmunitaria, pero es también posible que exista un factor genético relacionado con el cromosoma X, que explicaría la gran frecuencia de esta clase de hipotiroidismo en los casos de síndrome de Turner. En la actualidad todavía están poco definidos los factores ambientales de la susceptibilidad. La ingestión elevada de yodo puede incrementar el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario a causa de efectos inmunológicos o de toxicidad tiroidea directa. No se cuenta con pruebas convincentes del papel de procesos infecciosos en este trastorno, salvo en el caso del síndrome de rubéola congénita, en el que es muy frecuente. La tiroiditis vírica no deja secuelas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

El infiltrado linfocítico tiroideo del hipotiroidismo autoinmunitario está compuesto por células T CD4+ y CD8+ activadas y por células B. Se cree que la destrucción de la célula tiroidea es mediada de manera primaria por las células T CD8+ citotóxicas, que destruyen a sus blancos por medio de perforinas que causan necrosis celular o a través de la granzima B, que inducen apoptosis. Además, la producción de citocinas por células T locales, como factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), IL-1 e interferón (IFN) gamma, puede volver a las células tiroideas más susceptibles a la apoptosis mediada por receptores de muerte, como Fas, a los que activan sus ligandos respectivos en la célula T. Además, estas citocinas trastornan directamente la función de las células tiroideas, e inducen la expresión de otras moléculas proinflamatorias por las propias células tiroideas, como citocinas, moléculas de HLA de clases I y II, moléculas de adherencia, CD40 y óxido nítrico. La administración de concentraciones elevadas de citocinas con finalidades terapéuticas (en particular IFN- $\gamma$ ) se acompaña de intensificación de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, posiblemente por mecanismos semejantes a los que participan en la enfermedad esporádica.

Los anticuerpos contra Tg y TPO son marcadores de autoinmunidad tiroidea con utilidad clínica, pero su efecto patógeno se limita a una función secundaria en la amplificación de una reacción inmunitaria en desarrollo. Los anticuerpos TPO fijan complemento y se encuentran complejos de ataque al complemento membranal en la glándula tiroideas en caso de hipotiroidismo autoinmunitario. Sin embargo, el paso transplacentario de anticuerpos anti-Tg o anti-TPO carece de efecto sobre la glándula tiroideas del feto, lo que indica que se necesita una lesión mediada por la célula T para iniciar la lesión autoinmunitaria de esta glándula.

Hasta 20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tienen anticuerpos contra el receptor de TSH (TSH-R) que, a diferencia de la TSI, no estimulan al receptor pero impiden la fijación a la TSH. Por lo tanto, los anticuerpos de bloqueo del TSH-R producen hipotiroidismo y sobre todo en individuos asiáticos, atrofia tiroidea. Su paso transplacentario puede provocar hipotiroidismo neonatal transitorio. Existen unos cuantos pacientes con una mezcla de anticuerpos bloquedores de TSI-R y TSH-R y en ellos la función tiroidea puede oscilar entre hipertiroidismo e hipotiroidismo conforme van volviéndose dominantes los anticuerpos de uno u otro tipo. Es difícil pronosticar el curso que seguirá la enfermedad en estos individuos, que requieren vigilancia estrecha de la función tiroidea. Pueden emplearse estudios bioin-

munológicos para comprobar que los anticuerpos bloqueadores del TSH-R reducen el efecto inductor que tiene el AMP cíclico sobre la producción de TSH en células cultivadas que expresan TSH-R, pero estos estudios son difíciles de efectuar. Las pruebas en las que se intenta medir la fijación de anticuerpos sobre el receptor por competencia con TSH radiomarcada [inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (*TSH-binding inhibiting immunoglobulins*, TBII)] no permiten distinguir entre los anticuerpos bloqueadores de TSI-R y los bloqueadores de TSH-R, pero el resultado positivo en un paciente con hipotiroidismo espontáneo es prueba firme de la presencia de anticuerpos bloqueadores. El empleo de estos estudios no modifica el tratamiento de los pacientes, aunque pueden ser de utilidad para confirmar la causa del hipotiroidismo neonatal transitorio.

**Manifestaciones Clínicas.** Las principales características clínicas del hipotiroidismo se resumen en el cuadro 335-5. El comienzo suele ser gradual y es posible que el paciente se dé cuenta de sus síntomas únicamente cuando se haya restablecido el eutiroïdismo. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto a menudo acuden a consulta debido al bocio y no a la presencia de síntomas de hipotiroidismo. Aunque el bocio no sea grande, suele ser irregular y de consistencia firme. A menudo es posible palpar un lóbulo piramidal, habitualmente un vestigio del conducto tirogoso. Es raro que la tiroiditis de Hashimoto no complicada se acompañe de dolor.

Los pacientes con tiroiditis atrófica y los que se encuentran en la fase tardía de la tiroiditis de Hashimoto, presentan signos y síntomas de hipotiroidismo. La piel está seca y existe una disminución de la sudoración, adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. El aumento del contenido de glucosaminoglucanos en la dermis atrapa agua, provocando un engrasamiento de la piel sin fóvea (*mixedema*). Las características típicas son cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fóvea (fig. 335-5). Existe palidez, a menudo con un tinte amarillento por la acumulación de carotenos. Se retrasa el crecimiento de las uñas y el pelo está seco, quebradizo, difícil de controlar y se cae con facilidad. Además de la alopecia difusa hay adelgazamiento del tercio externo de las cejas, aunque éste no es un signo específico de hipotiroidismo.

Otras características comunes son estreñimiento y aumento de peso (a pesar de que el paciente tiene poco apetito). A diferencia de la creencia popular, el aumento de peso es moderado y se debe principalmente a retención de líquidos en los tejidos mixedematosos. La libido está disminuida en ambos sexos y puede haber oligomenorrea o amenorrea en la enfermedad de larga duración, pero la menorragia también es frecuente. La fertilidad disminuye y la incidencia de abortos espontáneos aumenta. Los niveles de prolactina a menudo presentan una elevación discreta (cap. 333) y pueden contribuir a las alteraciones de la libido y la fertilidad, así como provocar galactorrea.

La contractilidad miocárdica y la frecuencia del pulso están disminuidas, lo que causa reducción del volumen sistólico y bradicardia. El aumento de la resistencia periférica puede asociarse a hipertensión, especialmente diastólica. El flujo sanguíneo se desvía de la piel, provocando frialdad de las extremidades. El 30% de los pacientes sufre derrames pericárdicos que rara vez alteran la función cardiaca. Aunque se han documentado alteraciones en la expresión de la isoforma de las cadenas pesadas de la miosina, la miocardiopatía no es frecuente. El líquido puede acumularse también en otras cavidades serosas y en el oído medio, produciendo sordera de conducción. La función pulmonar suele ser normal, pero puede aparecer disnea debida a derrame pleural, deterioro de la función de los músculos respiratorios, reducción del impulso ventilatorio o apnea del sueño.

Son frecuentes el síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento, al igual que el deterioro de la función muscular, con rigidez, calambres y dolor. En la exploración puede observarse lentitud de relajación de los reflejos tendinosos y seudomiotonia. La memoria y la concentración están deterioradas. Los problemas neurológicos como ataxia cerebelosa reversible, demencia, psicosis y coma mixedematoso no son frecuentes. La *encefalopatía de Hashimoto* ha sido definida como un síndrome que mejora con corticosteroides y que incluye entre sus manifestaciones anticuerpos contra TPO, mioclono y una actividad electroencefalográfica de ondas lentas, pero no se ha definido la relación con la autoinmunidad tiroidea o el hipotiroidismo. La ronquera y a veces la emisión torpe de palabras en el hipotiroidismo reflejan acumulación de líquidos de las cuerdas vocales y la lengua.

Las características descritas se deben a una deficiencia de hormona tiroidea. No obstante, el hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de signos y síntomas de otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente vitíligo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata y diabetes mellitus de tipo 1. Algunas enfermedades que aparecen con menor frecuencia en asociación con el hipotiroidismo autoinmunitario son enfermedad celiaca,



FIGURA 335-5. Aspecto facial en el hipotiroidismo. Obsérvense los ojos edematosos y la piel engrosada y pálida.

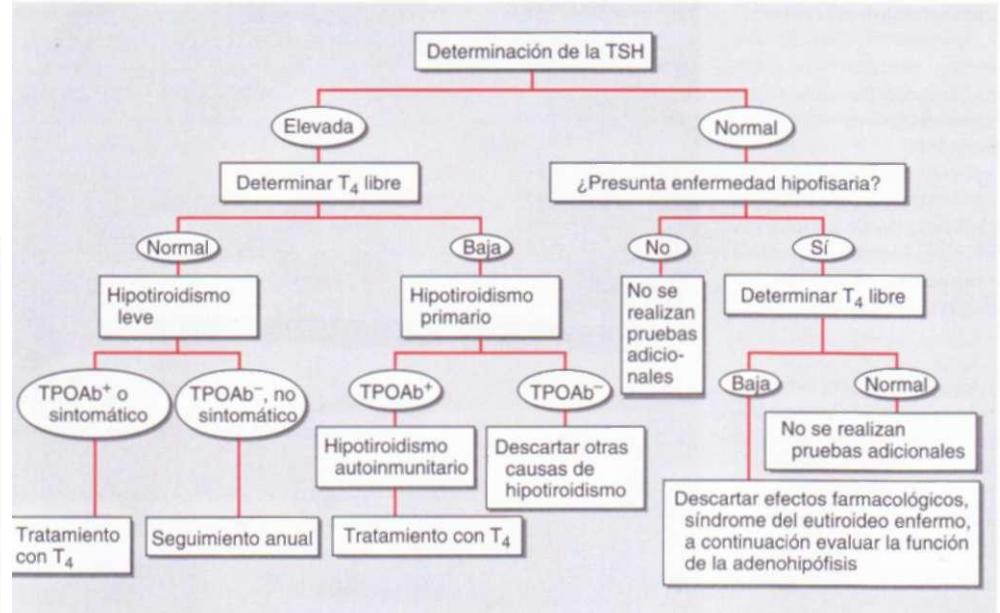
dermatitis herpetiforme, hepatitis crónica activa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y síndrome de Sjogren. La oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea, que suele aparecer en la enfermedad de Graves (véase más adelante en este capítulo), se manifiesta aproximadamente en 5% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario.

El hipotiroidismo autoinmunitario es raro en niños y se relaciona con crecimiento lento y retraso de la maduración facial. La aparición de los dientes permanentes también se retrasa. La miopatía, con inflamación muscular es más frecuente que en los adultos. En gran parte de los casos la pubertad se retrasa, aunque en ocasiones existe una pubertad precoz. Puede haber afección intelectual si el proceso se inicia antes de los tres años de edad y la deficiencia hormonal es intensa.

**Evaluación de laboratorio.** La figura 335-6 resume el proceso de investigación destinado a determinar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Un valor de TSH normal excluye el hipotiroidismo primario (pero no el secundario). Si la TSH está elevada es necesario determinar el nivel de T<sub>4</sub> libre para confirmar la presencia de hipotiroidismo clínico; sin embargo, la cuantificación de T<sub>4</sub> no detecta el hipotiroidismo leve o subclínico por lo que no es el método adecuado para la detección sistemática. Los niveles circulantes de T<sub>4</sub> libre son normales en alrededor de 25% de los pacientes, hecho que refleja las respuestas de adaptación al hipotiroidismo. Por consiguiente, no está indicado determinar los niveles de triyodotironina.

Una vez confirmada la presencia de hipotiroidismo clínico o subclínico es fácil establecer la causa demostrando la presencia de anticuerpos frente a la TPO, que se encuentran en >90% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. En 10 a 20% de los pacientes se encuentran inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (TBII), pero este estudio no siempre es necesario. Si existe cualquier duda acerca de la causa de un bocio acompañado de hipotiroidismo, puede recurrirse a la biopsia con FNA para confirmar la presencia de tiroiditis autoinmunitaria. Otros datos de laboratorio de hipotiroidismo son aumento de la creatinfosfocinasa, elevación del colesterol y triglicéridos y anemia (habitualmente normocítica o macrocítica). Excepto cuando se acompaña de deficiencia de hierro, la anemia y otras anomalías se resuelven gradualmente con la restitución de tiroxina.

**Diagnóstico diferencial.** Un bocio asimétrico en la tiroiditis de Hashimoto puede confundirse con un bocio multinodular tóxico o con un carcinoma de tiroides, incluso aunque se detecten anticuerpos tiroideos. La ecografía de-



**FIGURA 335-6. Evaluación del hipotiroidismo. TPOAb<sup>+</sup>, presencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea (thyroid peroxidase antibodies present); TPOAb<sup>-</sup>, ausencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea (thyroid peroxidase antibodies not present).JSH, hormona estimulante de tiroides.**

muestra la presencia de una lesión solitaria o de un bocio multinodular, en lugar del aumento de tamaño heterogéneo de la glándula característico de la tiroiditis de Hashimoto. La biopsia con FNA es útil en el estudio de los nódulos focales. A continuación se comentan otras causas de hipotiroidismo que rara vez causan problemas de confusión diagnóstica (cuadro 335-4).

#### OTRAS CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

El *hipotiroidismo yatrógeno* es una causa frecuente de hipotiroidismo y a menudo es posible establecer el diagnóstico por medio de detección sistemática antes de que se desarrollen los síntomas. En los primeros tres a cuatro meses de tratamiento con yodo radiactivo puede aparecer hipotiroidismo transitorio debido a lesiones reversibles de la radiación. El tratamiento con tiroxina en bajas dosis puede retirarse cuando el paciente se recupera. Debido a que los niveles de TSH están suprimidos por el hipertiroidismo, los niveles de T<sub>4</sub> libre son mejores indicadores de la función tiroidea en los meses siguientes al tratamiento con yodo radiactivo. El hipotiroidismo leve tras la tiroidectomía subtotal también puede resolverse tras varios meses, a medida que el incremento de la TSH estimula los restos de la glándula.

La falta de yodo provoca bocio endémico y cretinismo, pero es una causa poco frecuente de hipotiroidismo del adulto, a menos que el aporte de yodo sea muy bajo o existan otros factores nocivos, como consumo de tiocianatos de mandioca o déficit de selenio. Aunque el hipotiroidismo secundario a deficiencia de yodo se puede tratar con tiroxina, se deben aplicar medidas de salud pública encaminadas a mejorar el aporte de yodo con el fin de resolver este problema. El uso de sal o pan yodados o la administración de un bolo único de aceite yodado por vía oral o intramuscular han tenido éxito.

Resulta paradójico el hecho de que el exceso de yodo también pueda inducir bocio y hipotiroidismo. Los acontecimientos celulares responsables de este efecto no se conocen con exactitud, pero los sujetos con tiroiditis autoinmunitaria son especialmente vulnerables. El exceso de yodo es responsable del hipotiroidismo que aparece hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona (véase más adelante en este capítulo). Otros fármacos, en especial el litio, también pueden causar hipotiroidismo. El hipotiroidismo transitorio causado por tiroiditis se analiza más adelante en este capítulo.

El *hipotiroidismo secundario* suele diagnosticarse en el contexto de otras deficiencias de hormonas hipofisarias; el déficit aislado de TSH es muy raro (cap. 333). Los niveles de TSH pueden ser bajos, normales o incluso estar ligeramente aumentados en el hipotiroidismo secundario; esto último se debe a la secreción de formas inmuunoactivas pero bioinactivas de TSH. El diagnóstico se confirma detectando un nivel de T<sub>4</sub> libre bajo. El objetivo del tratamiento consiste en mantener las concentraciones de T<sub>4</sub> en la mitad superior del intervalo de referencia, ya que los niveles de TSH no se pueden utilizar para vigilar el tratamiento.

#### HIPOTIROIDISMO

**HIPOTIROIDISMO CLÍNICO.** Si (10) existe función tiroidea residual, la dosis de restitución diaria de levotiroxina suele ser de 1.6 pg/kg de peso corporal (normalmente 100 a 150 pg). No obstante, en muchos pacientes basta con administrar dosis menores hasta que se destruya el tejido tiroideo residual. En los pacientes en los que se desarrolla hipotiroidismo tras el tratamiento de la enfermedad de Graves a menudo existe una función autónoma subyacente, que requiere dosis de restitución menores (normalmente 75 a 125 pg/día).

Los pacientes adultos menores de 60 años sin signos de cardiopatía pueden comenzar el tratamiento con 50 a 100 pg de levotiroxina (T<sub>4</sub>) al día. La dosis se ajusta en función de los niveles de TSH y el objetivo del tratamiento será una TSH normal, idealmente en la mitad inferior del intervalo de referencia. La respuesta de la TSH es gradual y se determina dos meses después de iniciado el tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis de levotiroxina. Los efectos clínicos de la restitución con levotiroxina a menudo tardan en aparecer. Los síntomas pueden no aliviarse por completo hasta tres a seis meses después de que se restablezcan los

niveles normales de TSH. El ajuste de la dosis de levotiroxina se realiza en incrementos de 12.5 o 25 pg si la TSH es alta; si la TSH está suprimida deben realizarse disminuciones de la misma magnitud. Los pacientes con supresión de TSH por cualquier causa, incluido el tratamiento excesivo con T<sub>4</sub>, presentan mayor riesgo de fibrilación auricular y de reducción de la densidad ósea.

Se cuenta aún con extracto seco de preparados tiroideos de animales (extracto tiroideo USP), pero no es recomendable su uso porque no son funcionales las proporciones entre T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. Se ha recomendado utilizar la combinación de levotiroxina con liotironina (tryiodotironina, T<sub>3</sub>), pero no se ha confirmado su efecto benéfico en algunos estudios prospectivos. El tratamiento aislado con liotironina no tiene justificación, debido a que su corta semivida hace necesario administrar tres o cuatro dosis diarias y los niveles de T<sub>3</sub> fluctúan.

Una vez que se ha logrado la restitución total y los niveles de TSH se encuentran estables, se realizan determinaciones anuales de la TSH, las cuales pueden espaciarse a cada dos a tres años si la TSH se mantiene dentro de límites normales durante varios años. Debe señalarse que es importante asegurar el cumplimiento continuo del tratamiento, ya que los pacientes no advierten diferencia alguna cuando dejan de tomar algunas dosis de levotiroxina, lo que en ocasiones hace que interrumpan el tratamiento.

En los pacientes con peso corporal normal que toman 200 pg o más de levotiroxina al día, un nivel elevado de TSH a menudo es un signo de mal cumplimiento con el tratamiento. Ésta es también la explicación probable de las fluctuaciones en la concentración de TSH a pesar de que la dosis de levotiroxina no ha variado. En estos pacientes a menudo se encuentran concentraciones normales o elevadas de T<sub>4</sub> libre, pese a la elevación de la TSH, porque recuerdan tomar la medicación unos días antes de las pruebas y esas dosis son suficientes para normalizar la T<sub>4</sub>, pero no los valores de TSH. Es importante tener en cuenta esta posibilidad, ya que este patrón de las pruebas de función tiroidea también es indicativo de trastornos relacionados con secreción inadecuada de TSH (cuadro 335-3). Debido a que la T<sub>4</sub> tiene una semivida larga (siete días) puede recomendarse a los pacientes que tomen hasta tres dosis de una sola vez de los comprimidos que olvidaron tomar. Deben excluirse también otras causas de aumento de los requerimientos de levotiroxina, en particular malabsorción (p. ej., enfermedad celiaca, cirugías del intestino delgado), tratamiento con estrógenos y fármacos que interfieren con la absorción o la depuración de T<sub>4</sub>, como colestiramina, sulfato ferroso, complementos de calcio, lovastatina, hidróxido de aluminio, rifampicina, amiodarona, carbamazepina y fenilhidantoína.

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.** Por definición, el término denota las manifestaciones biológicas de deficiencia de hormona tiroidea en individuos que tienen pocas características clínicas de hipotiroidismo o no las muestran. No hay recomendaciones aceptadas unánimemente del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, pero las directrices más recientes no recomiendan tratarlo si los niveles de TSH son menores de 10 mU/L. Es importante confirmar que cualquier incremento de la concentración de TSH persista por más de 90 días, antes de iniciar el tratamiento. Si se evita el tratamiento excesivo, no hay riesgo para corregir un incremento leve de TSH. Además, existe cierto riesgo de que estos pacientes evolucionen a un hipotiroidismo manifiesto,

especialmente si la concentración de TSH es elevada y existen anticuerpos frente a la TPO. El tratamiento se inicia con una dosis baja de levotiroxina (25 a 50  $\mu$ g/día) con el objetivo de normalizar la TSH. Si no se administra tiroxina, deberá valorarse la función tiroidea cada año.

**CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES.** Rara vez la restitución con levotiroxina se relaciona con un seudotumor cerebral en los niños. La presentación parece ser idiosincrásica y ocurre meses después de iniciado el tratamiento. Las mujeres con antecedentes de hipotiroidismo o con alto riesgo de padecerlo deben asegurarse de que son eutiroideas antes de la concepción y durante las primeras fases del embarazo, ya que el hipotiroidismo materno puede afectar adversamente al desarrollo neurológico fetal. Debe valorarse la función tiroidea una vez que se confirme el embarazo, así como al principio del segundo y el tercer trimestres. Quizá sea necesario incrementar la dosis de levotiroxina en 50% o más durante la gestación y volver a la posología previa después del parto. Las personas ancianas pueden requerir hasta 20% menos tiroxina que las más jóvenes. En el anciano, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria conocida, la dosis inicial de levotiroxina es de 12.5 a 25  $\mu$ g/día, con incrementos similares cada dos a tres meses hasta que se normalice la TSH. En algunos pacientes puede ser imposible lograr la restitución total, a pesar de un tratamiento antianginoso óptimo. La cirugía urgente suele ser segura en los pacientes con hipotiroidismo no tratado, aunque la cirugía no urgente debe diferirse hasta alcanzar el estado eutiroideo.

El coma mixedematoso sigue teniendo una elevada mortalidad a pesar del tratamiento intensivo. Las manifestaciones clínicas consisten en disminución del nivel de conciencia, en ocasiones acompañada de convulsiones, así como las demás características del hipotiroidismo (cuadro 335-5). La hipotermia puede alcanzar los 23°C. Puede haber antecedentes de hipotiroidismo tratado con mal cumplimiento por parte del paciente, pero también es posible que no se haya establecido aún el diagnóstico de hipotiroidismo. El coma mixedematoso ocurre casi siempre en el anciano y suele desencadenarse por factores que alteran la respiración, como fármacos (especialmente sedantes, anestésicos y antidepresivos), neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, hemorragia digestiva o accidentes vasculares cerebrales. También debe sospecharse la existencia de sepsis. La exposición al frío también puede ser un factor de riesgo. La hipoventilación, que conduce a hipoxia y a hipercapnia, desempeña un papel importante en la patogenia; la hipoglucemia y la hiponatremia por dilución también pueden contribuir al desarrollo de coma mixedematoso.

La levotiroxina puede administrarse inicialmente en una inyección intravenosa rápida (bolo) única de 500 pg, que sirve de dosis de carga. Aunque no es estrictamente necesario administrar más levotiroxina en varios días, suele continuarse el tratamiento con una dosis de 50 a 100  $\mu$ g/día. Si no se dispone de un preparado intravenoso adecuado, la misma dosis inicial de levotiroxina puede administrarse por sonda nasogástrica (aunque la absorción puede estar deteriorada en el mixedema). Otra opción consiste en administrar liotironina ( $T_3$ ) por vía intravenosa o por sonda nasogástrica, en dosis de 10 a 25 ug cada 8 a 12 h. Se ha defendido este tratamiento sobre la base de que la conversión de  $T_4$  en  $T_3$  está deteriorada en el coma mixedematoso. No obstante, el exceso de liotironina puede provocar arritmias. Otra opción terapéutica común es la combinación de levotiroxina (200 pg) con liotironina (25 pg) en un bolo inicial único seguido de tratamiento diario con levotiroxina (50 a 100  $\mu$ g/día) y liotironina (10 pg cada 8 h).

Debe proporcionarse tratamiento de sostén para corregir cualquier alteración metabólica coexistente. El calentamiento externo está indicado únicamente si la temperatura es inferior a 30°C, ya que puede provocar un colapso cardiovascular (cap. 20). Se utilizan cobijas reflectantes para prevenir pérdida adicional de calor. Se administra hidrocortisona por vía parenteral (50 mg cada 6 h), ya que en el hipertiroidismo profundo existe déficit de la reserva suprarrenal. Se tratará además cualquier factor desencadenante; este enfoque incluye la administración precoz de antibióticos de amplio espectro hasta descartar la existencia de infección. Durante las primeras 48 h suele ser necesario el apoyo ventilatorio con gasometría arterial a intervalos regulares. Si existe hiponatremia o hipoglucemia se administra solución salina hipertónica o glucosa intravenosa; los líquidos intravenosos hipotónicos deben evitarse, ya que pueden exacerbar la retención de agua secundaria a la reducción de la perfusión renal y a la secreción inadecuada de vasopresina. El metabolismo de la mayoría de los fármacos está deteriorado y deben evitarse los sedantes o administrarlos en dosis reducidas. Cuando sea posible se monitorean los valores sanguíneos de los fármacos, para ajustar las dosis.

## TIROTOXICOSIS

La tirotoxicosis se define como el exceso de hormonas tiroideas y no es sinónimo de *hipertiroidismo*, que es el resultado de un exceso de función tiroidea. No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos. En el cuadro 335-6 se mencionan otras causas.

## ENFERMEDAD DE GRAVES

**Epidemiología.** La enfermedad de Graves provoca 60 a 80% de las tirotoxicosis, aunque la prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de la ingestión de yodo (la ingestión elevada se relaciona con un aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es 10 veces menor en los varones. Este trastorno rara vez comienza antes de la adolescencia y ocurre normalmente entre los 20 y 50 años de edad, aunque también se observa en el anciano.

**Patogenia.** Al igual que en el hipotiroidismo autoinmunitario, contribuyen a la susceptibilidad a que surja enfermedad de Graves factores ambientales y genéticos, como polimorfismos de HLA-DR, CTLA-4 y PTPN22 (gen regulador de células T). La concordancia para la enfermedad de Graves en gemelos monocigóticos es de 20 a 30%, mientras que en los gemelos dicigóticos es de menos de 5%. Las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que el estrés es un factor ambiental de importancia, que posiblemente opera a través de efectos neuroendocrinos sobre el sistema inmunitario. El tabaquismo es un factor de riesgo menor de enfermedad de Graves y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de oftalmopatía. Los incrementos repentinos de la ingestión de yodo pueden precipitar la enfermedad de Graves y ésta es tres veces más frecuente durante el posparto.

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se debe a TSI que se sintetizan en la glándula tiroideas, en la médula ósea y en los ganglios linfáticos. Estos anticuerpos se pueden identificar por medio de bioensayos o empleando los análisis de TBII ampliamente disponibles. La presencia de TBII en un paciente con tirotoxicosis es una prueba indirecta sólida de la existencia de TSI. Estos estudios son de utilidad para vigilar a las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves en las cuales las TSI elevadas pueden atravesar la placenta y producir tirotoxicosis neonatal. Los pacientes con enfermedad de Graves sufren otras reacciones autoinmunitarias tiroideas semejantes a las del hipotiroidismo autoinmunitario (véase con anterioridad en este capítulo). En 80% de los casos se encuentran anticuerpos anti-TPO que son marcadores de autoinmunidad fáciles de medir. Como la citotoxicidad mediada por células T puede afectar también la función tiroidea, no existe una correlación directa entre la concentración de TSI y la de hormonas tiroideas en la enfermedad de Graves. A largo plazo, 15% de quienes sufren enfermedad de Graves desarrollan hipertiroidismo autoinmunitario.

Las citocinas parecen desempeñar una función de primera importancia en la oftalmopatía relacionada con los trastornos tiroideos. Los músculos extraoculares sufren infiltración por células T activadas; la liberación de citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF y IL-1 activa a los fibroblastos y aumenta la síntesis de glucosaminoglucanos que atrapan agua, lo que provoca la tumefacción muscular característica. En etapa tardía de la enfermedad surge fibrosis irreversible de los músculos. Los fibroblastos orbitarios pueden ser particularmente sensibles a la acción de las citocinas y ello quizás explica la localización anatómica de la respuesta inmunitaria. No se ha dilucidado la patogenia de la oftalmopatía de origen tiroideo, pero hay un número cada vez mayor de pruebas de que

## < m i ] ; U » « d CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

### Hipertiroidismo primario

Enfermedad de Graves

Bocio multinodular tóxico

Adenoma tóxico

Metástasis de cáncer de tiroides funcional

Mutación activadora del receptor de TSH

Mutación activadora de G<sub>αs</sub> (síndrome de McCune-Albright)

Estruma ovárica

Sustancias: exceso de yodo (fenómeno de Jod-Basedow)

### Tirotoxicosis sin hipertiroidismo

Tiroditis subaguda

Tiroditis silenciosa

Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de adenoma

Ingestión excesiva de hormona tiroidea (tirotoxicosis facticia) o de tejido tiroideo

### Hipertiroidismo secundario

Adenoma hipofisario secretor de TSH

Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea: algunos pacientes pueden tener características de tirotoxicosis

Tumores secretores de gonadotropina coriónica\*

Tirotoxicosis gravídica\*

\* Los niveles circulantes de TSH son bajos en estas formas de hipertiroidismo secundario. A/ofa:TSH, hormona estimulante de tiroides.

TSH-R pudiera ser un autoantígeno compartido, expresado en la órbita y ello explicaría la íntima relación con la tiroidopatía autoinmunitaria. La mayor cantidad de grasa es una causa adicional de expansión de tejido retrobulbar. El incremento de la presión dentro de la órbita puede originar proptosis, diplopía y afección del nervio óptico.

**Manifestaciones Clínicas.** Los signos y los síntomas abarcan las características comunes a cualquier causa de tirotoxicosis (cuadro 335-7) y las específicas de la enfermedad de Graves. La presentación clínica depende de la gravedad de la tirotoxicosis, la duración de la enfermedad, la predisposición individual al exceso de hormona tiroidea y la edad del paciente. En el anciano, las manifestaciones de la tirotoxicosis pueden ser sutiles o estar enmascaradas y los síntomas principales son fatiga y pérdida de peso, que conforman la llamada *tirotoxicosis apática*.

La tirotoxicosis puede causar una pérdida inexplicada de peso, a pesar del aumento en el apetito debido al incremento de la tasa metabólica. No obstante, 5% de los pacientes suben de peso por la mayor ingestión de alimentos. Otras características destacadas son hiperactividad, nerviosismo e irritabilidad, que a la larga provocan en algunos pacientes una sensación de fatiga fácil. El insomnio y la alteración de la capacidad de concentración son frecuentes; el hipertiroidismo apático puede confundirse con una depresión en el anciano. Un hallazgo muy frecuente es temblor fino, que es más fácil de detectar cuando se pide al paciente que extienda los dedos y coloque las puntas sobre la palma de la mano del explorador. Las manifestaciones neurológicas habituales de este trastorno consisten en hiperreflexia, atrofia muscular y miopatía proximal sin fasciculaciones. La corea no es una característica frecuente. En ocasiones, la tirotoxicosis se relaciona con una forma de parálisis periódica hipopatésica; este trastorno es especialmente común en los varones asiáticos con tirotoxicosis.

La manifestación cardiovascular más frecuente es la taquicardia sinusal, a menudo acompañada de palpitaciones; en ocasiones se debe a taquicardia supraventricular. El alto gasto cardiaco produce pulso saltón, aumento de la presión diferencial y soplo sistólico aórtico y puede empeorar la insuficiencia cardiaca en el anciano o en los pacientes con cardiopatía preexistente. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. El tratamiento del estado tirotóxico sólo convierte la fibrilación en ritmo sinusal en menos de la mitad de los enfermos, lo que indica que en el resto existe un problema cardiaco subyacente.

La piel suele estar caliente y húmeda y el paciente se queja de sudoración e intolerancia al calor, en especial durante las épocas calurosas. También puede haber eritema palmar, onicólisis y con menor frecuencia, prurito, urticaria e hiperpigmentación difusa. La textura del pelo se vuelve fina y en 40% de los pacientes aparece alopecia difusa que persiste meses después de restaurado el eutiroidismo. Se reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal, con lo que aumenta la frecuencia de la defecación, a menudo con diarrea y en ocasiones con estatorrea leve. Es frecuente que las mujeres presenten oligomenorrea o amenorrea; en los varones puede existir un deterioro de la función sexual y, rara vez, ginecomastia. El efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la reabsorción ósea provoca osteopenia en la tirotoxicosis prolongada. En 20% de los pacientes aparece hipercalcemia leve. También existe un pequeño aumento de fracturas en pacientes con antecedentes de tirotoxicosis.

En la enfermedad de Graves a menudo existe un aumento de tamaño difuso de la tiroides a dos o tres veces su tamaño normal. La consistencia es firme, pero menos que en el bocio multinodular. Puede haber frémito o soplo debido al aumento de la vascularización de la glándula y a la circulación hiperdinámica.

La retracción palpebral, que causa "mirada de asombro", puede aparecer en cualquier forma de tirotoxicosis y es consecuencia de la hiperactividad sim-

pática. No obstante, la enfermedad de Graves se acompaña de signos oculares específicos que conforman la *oftalmopatía de Graves* (fig. 335-7A). Este trastorno también recibe el nombre de *oftalmopatía relacionada con la tiroides*, ya que en 10% de los pacientes ocurre en ausencia de enfermedad de Graves. La mayoría de quienes la padecen tiene hipotiroidismo autoinmunitario o anticuerpos antitiroideo. El inicio de la oftalmopatía de Graves en 75% de los pacientes tiene lugar en el año anterior o siguiente al diagnóstico de tirotoxicosis, pero en ocasiones puede producirse varios años antes o después de la tirotoxicosis (oftalmopatía eutiroidea).

Algunos pacientes con enfermedad de Graves tienen pocos signos clínicos de oftalmopatía. No obstante, la ecografía o la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) de la órbita permite detectar en casi todos los pacientes el aumento de tamaño de los músculos extraoculares típico de esta enfermedad y otras manifestaciones sutiles. Se encuentran signos unilaterales en 10% de los pacientes. Las primeras manifestaciones de oftalmopatía suelen ser sensación de arena en los ojos, molestias oculares y lagrimeo excesivo. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene proptosis, que se detecta mejor visualizando la esclerótica entre el borde inferior del iris y el párpado interior, con los ojos en la posición primaria y puede medirse con un exoftalmómetro. En los casos graves, la proptosis puede provocar exposición y lesiones corneales, especialmente si los párpados no se cierran durante el sueño. También son frecuentes el edema periorbitario, la inyección de la esclerótica y la quemosis. En 5 a 10% de los pacientes, la inflamación muscular es tan intensa que causa diplopía de forma característica (pero no exclusiva) cuando el paciente mira hacia arriba y hacia un lado. La manifestación más grave de este proceso es la compresión del nervio óptico en el vértice orbital, que produce edema de papila, defectos del campo periférico y si no recibe tratamiento, pérdida permanente de la visión.

Se han utilizado muchos sistemas de puntuación para cuantificar el alcance y la actividad de los cambios orbitarios de la enfermedad de Graves. El siguiente esquema, conocido en inglés como NO SPECS, incluye las distintas clases de cambios oculares:

- 0 = Sin signos ni síntomas (*No signs or symptoms*)
- 1 = Sólo signos (retracción o retraso palpebral), sin síntomas (*Only signs*)
- 2 = Afección de los tejidos blandos (edema periorbitario) (*Soft tissue involvement*)
- 3 = Proptosis (>22 mm)
- 4 = Afección de los músculos extraoculares (diplopía) (*Extraocular, muscle involvement*)
- 5 = Afección corneal (*Corneal involvement*)
- 6 = Pérdida de visión (*Sight loss*)

Aunque es útil como regla mnemotécnica, el esquema anterior es insuficiente para describir la enfermedad ocular y los pacientes no necesariamente pasan de una etapa a la siguiente. Cuando la enfermedad ocular de Graves está activa y es grave, está indicado remitir al paciente a un oftalmólogo quien debe medir la anchura de la hendidura palpebral, explorar la córnea teñida con fluorescina y evaluar la función de la musculatura extraocular (p. ej., con la gráfica de Hess), tomar la presión intraocular y explorar los campos visuales, la agudeza visual y la visión cromática.

La *dermopatía tiroidea* aparece en menos de 5% de los pacientes con enfermedad de Graves (fig. 335-7B), casi siempre en presencia de oftalmopatía moderada o grave. Aunque es más frecuente en las caras anterior y laterales de la pierna (de ahí la denominación *mixedema pretibial*), las alteraciones cutáneas pueden tener otras localizaciones, en especial después de un traumatismo. La lesión típica es una placa inflamada no indurada de color rosado o violáceo y aspecto de "piel de naranja". La afección puede ser nodular y en casos raros, el trastorno puede extenderse por toda la pierna y el pie, imitando la elefantiasis. La *acropquia tiroidea* es una forma de dedos en palillo de tambor que se observa en menos de 1% de los pacientes con enfermedad de Graves (fig. 335-7C). Presenta una asociación tan estrecha con la dermopatía tiroidea que en un paciente con enfermedad de Graves sin dermopatía ni oftalmopatía debe buscarse otra causa de dedos en palillo de tambor.

#### SÍNTOMAS Y SÍNTOMAS DE TIROTOXICOSIS (ORDEN DESCENDENTE DE FRECUENCIA)

Síntomas	Signos*
Hiperactividad, irritabilidad, disforia	Taquicardia; fibrilación auricular en el anciano
Intolerancia al calor y diaforesis	Tremores
Palpitaciones	Bocio
Fatiga y debilidad	Piel caliente y húmeda
Pérdida de peso con aumento del apetito	Debilidad muscular, miopatía proximal
Diarrea	Retracción palpebral o respuesta palpebral lenta
Poliuria	Ginecomastia
Oligomenorrea, pérdida de la libido	

\* Se excluyen los signos de oftalmopatía y dermopatía específicos de la enfermedad de Graves.

**Evaluación de laboratorio.** En la figura 335-8 se resume el proceso de investigación dirigido a determinar la presencia y la causa de la tirotoxicosis. En la enfermedad de Graves, el nivel de TSH está suprimido y los niveles de hormonas tiroideas libres y totales aumentados. En 2 a 5% de los pacientes (y más en áreas en las cuales la ingesta de yodo se encuentra al límite), sólo la T<sub>3</sub> está aumentada (toxicosis por T<sub>3</sub>). El estado inverso de toxicosis por T<sub>3</sub>, con T<sub>4</sub> libre y total elevada y T<sub>3</sub> normal, se observa cuando el hipertiroidismo se debe a exceso de yodo, lo cual proporciona exceso de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea. Para hacer el diagnóstico diferencial es útil medir los



**FIGURA 335-7. Características de la enfermedad de Graves.** A. Oftalmopatía en la enfermedad de Graves; destaca la retracción palpebral, el edema periorbitario y la proptosis. B. Dermopatía tiroidea en las caras laterales de las espinillas. C. Acropacia tiroidea.

anticuerpos anti-TPO. La presencia de TBII o de TSI confirmará el diagnóstico, pero no se requiere de manera sistemática. Las elevaciones de bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina son anomalías acompañantes, las cuales pueden producir confusión diagnóstica en caso de tirotoxicosis. Es posible que ocurran anemia microcítica y trombocitopenia.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico de la enfermedad de Graves es sencillo en un paciente con tirotoxicosis confirmada por los datos bioquímicos, bocio difuso palpable, oftalmopatía, anticuerpos frente a la TPO o TSH-R y antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunitarios. En el caso de pacientes con tirotoxicosis en los que faltan estas características, el método diagnóstico más fiable es una gammagrafía tiroidea con radionúclidos ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ )<sup>a</sup> que permite diferenciar la captación difusa y elevada propia de la enfermedad de Graves de la enfermedad tiroidea nodular, la tiroiditis destructiva, el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia. En el hipertiroidismo secundario debido a un tumor hipofisario secretor de TSH existe también bocio difuso. La presencia de un nivel de TSH no suprimido y el hallazgo de un tumor hipofisario en la CT o en las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) permiten identificar fácilmente a estos pacientes.

Las características clínicas de la tirotoxicosis pueden imitar ciertos aspectos de otros trastornos, como crisis de angustia, manía, feocromocitoma y pérdida de peso por neoplasias malignas. El diagnóstico de tirotoxicosis puede excluirse fácilmente si los valores de TSH y T<sub>4</sub> son normales. Una concentración normal de TSH también descarta la enfermedad de Graves como causa de un bocio difuso.

**Evolución clínica.** Las características clínicas suelen empeorar sin tratamiento; la

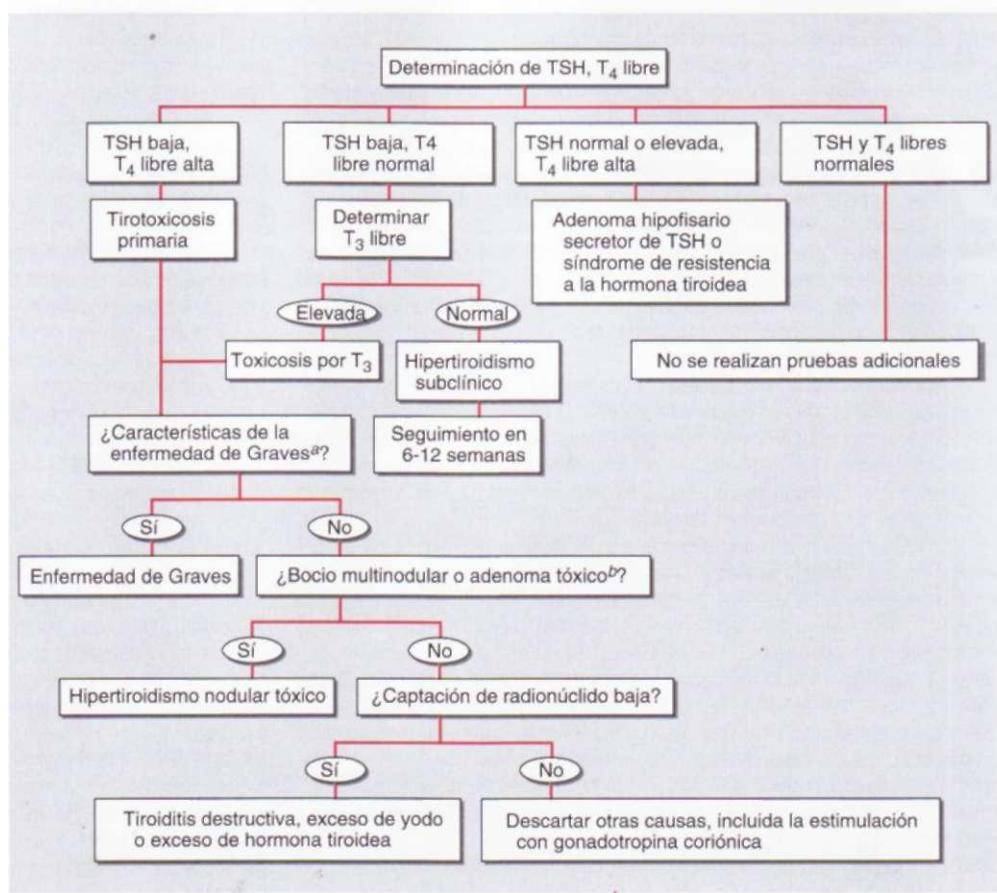
mortalidad era de 10 a 30% antes de la introducción de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes con enfermedad de Graves experimentan recidivas y remisiones espontáneas. Rara vez puede haber fluctuaciones entre hipotiroidismo e hipertiroidismo debido a cambios en la actividad funcional de los anticuerpos frente al TSH-R. Aproximadamente 15% de los pacientes que entran en remisión después del tratamiento con fármacos antitiroideos padecen hipotiroidismo 10 a 15 años después a consecuencia del proceso autoinmunitario destructivo.

El curso clínico de la oftalmopatía no sigue el de la enfermedad tiroidea. La oftalmopatía habitualmente empeora durante los primeros tres a seis meses, seguido de una fase de meseta durante los siguientes 12 a 18 meses, con mejoría espontánea, especialmente en las alteraciones de los tejidos blandos. Sin embargo, tiene un curso fulminante hasta en 5% de los pacientes, que requieren intervención en la fase aguda si existe compresión del nervio óptico o úlceras corneales. Puede aparecer diplopía en las fases tardías de la enfermedad debido a fibrosis de los músculos extraoculares. Algunos estudios sugieren que el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo empeora la enfermedad ocular en una pequeña proporción de pacientes (especialmente en los fumadores). Los fármacos antitiroideos o la cirugía no tienen efectos adversos sobre la evolución clínica de la oftalmopatía. La dermopatía tiroidea, cuando aparece, suele empezar uno a dos años después del hipertiroidismo de Graves y puede mejorar espontáneamente.

## ENFERMEDAD DE GRAVES

El **hipertiroidismo** de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando fármacos antitiroideos o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo por medio de tratamiento con yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ) o tiroidectomía subtotal. Los antitiroideos son el tratamiento predominante en muchos centros de Europa y Japón, mientras que el yodo radiactivo es la primera opción en Estados Unidos. Estas diferencias reflejan el hecho de que ningún enfoque es óptimo y que los pacientes pueden requerir varios tratamientos para lograr la remisión.

Los principales **antitiroideos** son las tionamidas, como el propiltiouracilo, el Carbimazol y el metabolito activo de este último, el metimazol. Los tres inhiben la función de la TPO, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro. Estos fármacos también reducen la concentración de los anticuerpos antitiroideos, por mecanismos



**FIGURA 335-8. Evaluación de la tirotoxicosis.** <sup>a</sup>Bocio difuso, anticuerpos frente a la TPO positivos, oftalmopatía, dermopatía; <sup>b</sup>puede confirmarse por medio de gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de tiroides.

que aún no se conocen con exactitud y parecen potenciar las tasas de remisión. El propiltiouracilo inhibe la desyodación de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. No obstante, este efecto ofrece un beneficio menor, excepto en los casos más graves de tirotoxicosis y se ve contrarrestado por la semivida mucho más corta de esta hormona (90 min) en comparación con el metimazol (6 h).

Existen muchas variaciones en los regímenes de antitiroideos. La dosis inicial de carbimazol o de metimazol suele ser de 10 a 20 mg cada 8 a 12 h, pero es posible administrar una sola dosis diaria una vez restablecido el eutiroïdismo. El propiltiouracilo se administra en dosis de 100 a 200 mg cada 6 a 8 h y se suelen administrar dosis divididas durante todo el ciclo. Las dosis menores de cada fármaco pueden ser suficientes en las zonas de baja ingesta de yodo. La dosis inicial de los anltiandroideos debe reducirse gradualmente (pauta de ajuste) a medida que mejora la tirotoxicosis. Otra opción es combinar dosis elevadas con un suplemento de levotiroxina (pauta de bloqueo-restitución) para evitar el hipotiroidismo inducido por estos fármacos. Los informes iniciales en los que se indicaba que las tasas de remisión eran superiores con la pauta de bloqueo-restitución no han podido ser reproducidas por otros estudios clínicos. A menudo es preferible el esquema de ajuste para reducir al mínimo la dosis de antitiroideos y proporcionar un índice de respuesta al tratamiento.

Las pruebas de función tiroidea y las manifestaciones clínicas se revisan tres a cuatro semanas después de comenzar el tratamiento y la dosis se ajusta en función de los niveles de T<sub>4</sub> libre. La mayoría de los pacientes alcanza el estado eutiroideo de seis a ocho semanas después de iniciado el tratamiento. Los niveles de TSH a menudo permanecen suprimidos durante varios meses, por lo que no constituyen un índice sensible de la respuesta al tratamiento. Las dosis de mantenimiento diarias habituales de antitiroideos en la pauta de ajuste son de 2.5 a 10 mg de carbimazol o metimazol y de 50 a 100 mg de propiltiouracilo. En el esquema de bloqueo-sustitución, la dosis inicial de antitiroideo se mantiene constante y la dosis de levotiroxina se ajusta para mantener niveles normales de T<sub>4</sub> libre. Cuando se alivia la supresión de TSH, sus concentraciones se pueden emplear también para vigilar el tratamiento.

Entre los 18 y 24 meses se observan los índices máximos de remisión (incluso 30 a 50% en algunas poblaciones) correspondientes al régimen por ajuste y a los seis meses, si se sigue el régimen de reposición en bloque. Por razones poco claras, estas tasas parecen variar en las distintas regiones geográficas. Los pacientes con hipertiroidismo grave y bocios voluminosos tienen mayor probabilidad de recidiva al concluir el tratamiento, pero el resultado es difícil de pronosticar. Debe realizarse un seguimiento estrecho de todos los pacientes para detectar una posible recidiva durante el primer año tras el tratamiento y al menos una vez al año a partir de entonces.

Los efectos secundarios más frecuentes de los antitiroideos son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Estos efectos pueden resolverse espontáneamente o tras la sustitución del fármaco por otro antitiroideo. Algunos efectos secundarios poco frecuentes pero graves son la hepatitis, un síndrome similar al lupus eritematoso generalizado (SLE) y lo más importante, agranulocitosis (<1%). Es indispensable interrumpir el tratamiento con antitiroideos y no volverlos a administrar si el paciente presenta efectos secundarios graves. Deben proporcionarse instrucciones por escrito a los pacientes explicando los síntomas de la agranulocitosis (faringitis, fiebre, úlceras bucales) y la necesidad de interrumpir el tratamiento hasta disponer de una biometría hemática completa para confirmar que no hay agranulocitosis. El tratamiento de esta complicación se describe en el capítulo 102. La mayoría de los médicos no vigilan en forma prospectiva los recuentos sanguíneos, ya que el inicio de la agranulocitosis es idiosincrásico y repentino.

El propranolol (20 a 40 mg cada 6 h) o los bloqueadores beta de acción más prolongada, como el atenolol, pueden ser de utilidad en el control de los síntomas adrenérgicos, en especial en las primeras fases, antes de que los antitiroideos hagan efecto. Debe considerarse la posibilidad de anticoagulación con warfarina en todos los pacientes con fibrilación auricular. Si se utiliza digoxina, a menudo es necesario aumentar la dosis durante el estado tirotóxico.

El yodo radiactivo causa la destrucción progresiva de las células tiroideas y puede utilizarse como tratamiento inicial o para las recidivas tras un intento con antitiroideos. Existe un pequeño riesgo de crisis tirotóxica (véase más adelante en este capítulo) tras el tratamiento con yodo radiactivo, que puede evitarse administrando tratamiento previo durante al menos un mes con antitiroideos. Debe considerarse el tratamiento previo con antitiroideos en todos los pacientes ancianos o en los que tienen problemas cardíacos, para reducir los depósitos de hormonas tiroideas antes de administrar el yodo radiactivo. Hay que interrumpir la administración de carbimazol o metimazol, como mínimo, tres días antes de administrar yodo radiactivo, para que la captación del metaloide sea óptima. El propiltiouracilo tiene un efecto radioprotector prolongado y es importante interrumpir su uso varias semanas antes de administrar el yodo radiactivo o será necesario aumentar la dosis de éste.

No se ha logrado calcular con éxito la dosis óptima de yodo radiactivo que permita alcanzar el estado eutiroideo, sin una incidencia elevada de recidiva o progresión al hipotiroidismo. Algunos pacientes sufren una recidiva tras una sola dosis, debido a que

los efectos biológicos de la radiación son variables en los distintos individuos y no es posible evitar uniformemente el hipotiroidismo, ni siquiera utilizando una dosimetría precisa. Una estrategia práctica consiste en administrar una dosis fija basada en las características clínicas, como la gravedad de la tirotoxicosis, el tamaño del bocio (aumenta la dosis necesaria) y el nivel de captación de yodo radiactivo (reduce la dosis necesaria). La dosis de <sup>131</sup>I suele oscilar entre 185 MBq (5 mCi) y 555 MBq (15 mCi). El tratamiento incompleto o la recidiva precoz son más frecuentes en los varones y en los pacientes menores de 40 años. Muchos expertos se muestran a favor de un enfoque dirigido a la ablación tiroidea (en oposición al eutiroïdismo), ya que la sustitución con levotiroxina es sencilla y de todos modos la mayoría de los pacientes desarrolla hipotiroidismo en cinco a 10 años, frecuentemente con cierto retraso en su diagnóstico.

En los primeros días tras el tratamiento con yodo radiactivo es preciso tener en cuenta ciertas precauciones de seguridad para radiaciones, pero las directrices exactas varían con cada protocolo local. En general, los pacientes deben evitar el contacto estrecho y prolongado con niños y con mujeres embarazadas durante varios días, debido a la posibilidad de transmisión del isótopo residual y a una exposición excesiva a la radiación que emana de la glándula. Rara vez existe dolor leve debido a una tiroiditis por irradiación entre una y dos semanas después del tratamiento. El hipertiroidismo puede persistir durante dos a tres meses antes de que el yodo radiactivo tenga un efecto completo. Por este motivo, durante este intervalo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos beta y antitiroideos para controlar los síntomas. El hipertiroidismo persistente puede tratarse con una segunda dosis de yodo radiactivo, habitualmente seis meses después de la primera dosis. El riesgo de hipotiroidismo tras la administración de yodo radiactivo depende de la dosis, pero al menos es de 10 a 20% en el primer año y de 5% al año a partir de entonces. Debe informarse a los pacientes de esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento y debe realizarse un seguimiento estrecho durante el primer año y realizar pruebas de función tiroidea anuales a partir de entonces.

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas al tratamiento con yodo radiactivo, pero los pacientes pueden concebir seis meses después del tratamiento. La presencia de oftalmopatía grave requiere actuar con precaución y ciertos expertos recomiendan utilizar prednisona, 40 mg/día, en el momento del tratamiento con yodo radiactivo, reduciendo la dosis durante dos a tres meses para evitar la exacerbación de la oftalmopatía. No aumenta el riesgo global de que surja cáncer después del tratamiento con yodo radiactivo en adultos. Muchos médicos no lo utilizan en niños y adolescentes, por los riesgos teóricos de una neoplasia, pero las pruebas recientes sugieren que es posible utilizarlo en forma inocua en niños de mayor edad.

La *tiroidectomía subtotal o casi total* es una opción en los pacientes que recidivan tras el tratamiento antitiroideo y prefieren esta modalidad terapéutica al yodo radiactivo. Algunos expertos recomiendan la cirugía en los sujetos jóvenes, especialmente cuando el bocio es muy voluminoso. Antes de la cirugía es necesario realizar un control cuidadoso de la tirotoxicosis con antitiroideos, seguido de la administración de yoduro potásico (tres gotas de solución saturada de yoduro de potasio [*saturated solution of potassium iodide*, SSKI] por vía oral tres veces al día) con el fin de evitar una crisis tirotóxica y reducir la vascularización de la glándula. Las principales complicaciones de la cirugía, es decir, hemorragia, edema laríngeo, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes, son poco frecuentes cuando el procedimiento está a cargo de cirujanos expertos. El índice de recidiva en la mejor serie es menor a 2%, pero el índice de hipotiroidismo es sólo ligeramente inferior que la que ocurre después del tratamiento con yodo radiactivo.

Para el tratamiento de la enfermedad de Graves en el *embarazo* debe utilizarse la pauta de ajuste con antitiroideos, dado que las dosis de bloqueo de estos fármacos provocan hipotiroidismo fetal. Se suele utilizar propiltiouracilo debido a que su transferencia placentaria es relativamente baja y a que bloquea la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. Además, la administración de carbimazol y metimazol se ha acompañado en raras ocasiones de *aplasia cutánea* fetal y otros defectos del feto, como atresia de las coanas. Debe administrarse la dosis eficaz más baja de propiltiouracilo y a menudo es posible suspender el tratamiento en el último trimestre, puesto que los anticuerpos frente al TSI tienden a declinar en el embarazo. No obstante, la transferencia transplacentaria de estos anticuerpos puede provocar, en casos poco frecuentes, *tirotoxicosis letal o tirotoxicosis neonatal*. La detención del crecimiento intrauterino, la frecuencia cardiaca fetal superior a 160 latidos por minuto (lpm) y la presencia de niveles elevados de anticuerpos frente al TSI deben hacer pensar en esta complicación. Los antitiroideos administrados a la madre pueden utilizarse para tratar al feto y pueden ser necesarios durante uno a tres meses después del parto, hasta que los anticuerpos maternos desaparezcan de la circulación del niño. El *puerperio* es un momento de riesgo importante de recidiva de la enfermedad de Graves. La lactancia materna es segura con dosis bajas de fármacos antitiroideos. La enfermedad de Graves en *nios* se controla más adecuadamente con antitiroideos, a menudo administrados como un ciclo prolongado por medio de la pauta de ajuste. Tal vez estén indicados cirugía o yodo radiactivo en caso de enfermedad grave.

**La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea** es un acontecimiento poco frecuente que consiste en una exacerbación del hipertiroidismo que puede poner en riesgo la vida del paciente; se acompaña de fiebre, delirio, convulsiones, coma, vómito, diarrea e ictericia. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca, arritmia o hipertermia es de aproximadamente 30%, incluso con tratamiento. La crisis tirotóxica suele estar desencadenada por enfermedades agudas (p. ej., accidente vascular cerebral, infección, traumatismo, cetoacidosis diabética), cirugía (en especial tiroidea) y tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado. El tratamiento requiere un monitoreo intensivo y cuidados de sostén, identificación y tratamiento de la causa desencadenante y medidas destinadas a reducir la síntesis de hormona tiroidea. Deben administrarse dosis altas de propiltiouracilo (600 mg de dosis de carga y 200 a 300 mg cada 6 h) por vía oral o por medio de sonda nasogástrica o por vía rectal; la acción inhibidora de la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> hace de este fármaco el medicamento de elección. Una hora después de la administración de la primera dosis de propiltiouracilo se administra yoduro estable para bloquear la síntesis de hormonas tiroideas por medio del efecto de Wolff-Chaikoff (el retraso permite que el antitiroideo impida la incorporación del exceso de yodo a la nueva hormona). Puede administrarse por vía oral una solución saturada de yoduro potásico (cinco gotas de SSKI cada 6 h) o ipodate o ácido iopanoico (0.5 mg cada 12 h) (otra opción es el yoduro sódico, en dosis de 0.25 g por vía intravenosa cada 6 h, pero no en todas partes se encuentra disponible). También debe administrarse propranolol para reducir la taquicardia y otras manifestaciones adrenérgicas (40 a 60 mg por vía oral cada 4 h; o 2 mg por vía intravenosa cada 4 h). Aunque pueden utilizarse otros bloqueadores beta se ha documentado que las dosis elevadas de propranolol reducen la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>, y las dosis pueden ajustarse con facilidad. Es preciso tomar precauciones para evitar los efectos inotrópicos negativos, pero el control de la frecuencia cardíaca es importante, dado que algunos pacientes sufren una forma de insuficiencia cardíaca de alto gasto. Algunas medidas adicionales son la administración de glucocorticoides (p. ej., dexametasona, 2 mg cada 6 h), antibióticos si existe infección, enfriamiento y líquidos intravenosos.

La **oftalmopatía** no requiere tratamiento activo cuando es leve o moderada, ya que suele mejorar de manera espontánea. Las medidas generales consisten en un control meticuloso de los niveles de hormonas tiroideas, asesoramiento para abandonar el hábito de fumar y una explicación acerca de la evolución natural de la oftalmopatía. Las molestias pueden aliviarse con lágrimas artificiales (p. ej., metilcelulosa a 1%) y el uso de gafas oscuras con protectores laterales. El edema periorbitario disminuye cuando el paciente duerme en posición medio sentada o con el uso de diuréticos. La exposición de la córnea durante el sueño puede evitarse cerrando los párpados con esparadrapo. Los grados leves de diplopia mejoran con prismas acoplados a las gafas. La oftalmopatía grave, con afección del nervio óptico o quemosis por lesiones corneales, constituye una urgencia que requiere tratamiento conjunto con un oftalmólogo. Pueden obtenerse efectos beneficiosos a corto plazo en aproximadamente dos tercios de los pacientes utilizando glucocorticoides en dosis altas (p. ej., prednisona, 40 a 80 mg/día), en ocasiones combinados con ciclosporina. Las dosis de glucocorticoides se reducen gradualmente de 5 mg cada dos semanas, pero esta reducción a menudo se acompaña de la reaparición de los síntomas congestivos. También se utiliza el tratamiento intermitente con metilprednisolona intravenosa (1 g de metilprednisolona en 250 ml de solución salina administrados durante 2 h al día en el lapso de una semana) seguido de la administración oral. Si los glucocorticoides son ineficaces se logra la descompresión orbitalia al extirpar hueso de cualquier pared de la órbita y con ello se permite el desplazamiento de la grasa y de los músculos extraorbitarios hinchados. A menudo se utiliza la vía transanal, porque no necesita incisión externa. La proptosis cede 5 mm, en promedio, pero puede persistir la diplopia, o incluso empeorar. Una vez estabilizada la oftalmopatía suele estar indicada la cirugía para aliviar la diplopia y corregir el aspecto de la zona. La radioterapia de las órbitas con haz externo se ha utilizado durante muchos años, en especial en oftalmopatía de inicio reciente, pero no se dispone de datos objetivos claros de sus efectos benéficos.

La **dermopatía tiroidea** no suele requerir tratamiento, pero puede causar problemas estéticos o interferir en el ajuste de los zapatos. No está indicada la extirpación quirúrgica. El tratamiento consiste en pomada tópica de glucocorticoides de alta potencia bajo un apósito oclusivo. En algunos casos es útil la administración de octreótido.

#### OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

La tiroiditis destructiva (tiroiditis subaguda o silenciosa) se presenta normalmente con una fase tirotóxica corta debido a la liberación de hormonas tiroideas preformadas y al catabolismo de la Tg (véase "Tiroiditis subaguda", más adelante en este capítulo). No existe un hipertiroidismo verdadero, como lo demuestra la baja captación de radionúclido. Los niveles de Tg circulantes suelen estar aumentados. Otras causas de tirotoxicosis con captación baja o ausente de radionúclido por la tiroides son la *tirotoxicosis facticia*, el exceso

de yodo y rara vez, el tejido tiroideo ectópico, especialmente los teratomas de ovario (*estrumas ováricos*), así como el carcinoma folicular metastásico funcional. Los estudios con radionúclidos de todo el cuerpo ponen de manifiesto el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia puede distinguirse de la tiroiditis destructiva por las características clínicas y por los bajos niveles de Tg. El tratamiento con amiodarona se relaciona con tirotoxicosis hasta en 10% de los pacientes, especialmente en regiones de baja captación de yodo (véase más adelante en este capítulo).

El *adenoma hipofisario secretor de TSH* es una causa poco frecuente de tirotoxicosis. Puede identificarse por la presencia de un nivel de TSH inadecuadamente normal o aumentado en un paciente con hipertiroidismo, bocio difuso y elevación de los niveles de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> (cap. 333). Los niveles elevados de la subunidad de la TSH liberada por el adenoma secretor de TSH apoyan este diagnóstico que puede confirmarse demostrando el tumor hipofisario por medio de CT o MRI. Puede ser necesaria una combinación de cirugía transesfenoidal, irradiación de la silla turca y octreótido para normalizar la TSH, dado que muchos de estos tumores son grandes y localmente invasores en el momento del diagnóstico. Para controlar la tirotoxicosis se utilizan yodo radiactivo o antitiroideos.

La tirotoxicosis causada por *bocio multinodular tóxico* y *nódulos solitarios hiperfuncionales* se comentan más adelante.

#### TIROIDITIS

Una clasificación de utilidad clínica se basa en el inicio y la duración de la enfermedad (cuadro 335-8).

#### TIROIDITIS AGUDA

La tiroiditis aguda es un proceso poco frecuente debido a la infección supurativa de la glándula tiroideas. En niños y adultos jóvenes, la segunda causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un seno piriforme, un vestigio de la cuarta bolsa branquial que conecta la bucofaringe con la tiroides. Estos senos aparecen predominantemente en el lado izquierdo. En el anciano son factores de riesgo el bocio prolongado y la degeneración en una neoplasia maligna de la tiroides. Los pacientes acuden a consulta con dolor tiroideo, a menudo referido a la garganta o los oídos y un bocio pequeño e hipersensible que puede ser asimétrico. Con frecuencia hay fiebre, disfagia y eritema sobre la glándula tiroideas, al igual que síntomas generalizados de la enfermedad febril y linfadenopatía.

El diagnóstico diferencial del *dolor tiroideo* debe realizarse con la tiroiditis subaguda o, rara vez, crónica; la hemorragia en el interior de un quiste; las neoplasias malignas, incluidos los linfomas y rara vez, la tiroiditis inducida por amiodarona o amiloidosis. No obstante, la presentación brusca y las características clínicas de la tiroiditis aguda rara vez causan confusión con otros procesos. La velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y el recuento leucocítico suelen estar aumentados, pero la función tiroidea es normal. La biopsia por FNA muestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares; el cultivo de la muestra permite identificar el microorganismo. Es preciso ser cautos en el caso de los pacientes inmunodeprimidos, ya que en este contexto puede producirse una tiroiditis fungica o por *Pneumocystis*. El tratamiento antibiótico se basa al principio en la tinción de Gram y posteriormente en los cultivos de la biopsia por FNA. Puede ser necesario recurrir a la cirugía para drenar un absceso, localizado por medio de CT o ecografía. La tiroiditis aguda puede complicarse con obstrucción traqueal, septicemia, absceso retrofaríngeo, mediastinitis y trombosis venosa yugular, aunque son poco frecuentes si la antibioticoterapia se administra sin dilución.

#### CUADRO 335-8 CAUSAS DE TIROIDITIS

##### Aguda

Infección bacteriana: especialmente *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterobacter*

Infección micótica: *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* y *Pneumocystis*

Tiroiditis por radiación tras el tratamiento con <sup>131</sup>I

Amiodarona (también puede ser subaguda o crónica)

##### Subaguda

Tiroiditis vírica (o granulomatosa)

Tiroiditis silenciosa (incluida la tiroiditis del puerperio)

Infección micobacteriana

##### Crónica

Autoinmunidad: tiroiditis focal, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atronca

Tiroiditis de Riedel

Tiroiditis parasitaria: equinococosis, estrongiloidosis, cisticercosis

Traumática: tras la palpación

## TIROIDITIS SUBAGUDA

También denominada *tiroiditis de De Quervain*, *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis vírica*. Se ha relacionado a numerosos virus con este proceso, entre ellos el virus de la parotiditis, el virus coxsackie, el virus de la gripe, los adenovirus y los echovirus, pero los intentos por identificar el virus en los pacientes a menudo no tienen éxito y hacerlo no modifica el tratamiento. El diagnóstico de tiroiditis subaguda se pasa a menudo por alto debido a que los síntomas pueden confundirse con faringitis. La incidencia máxima ocurre entre 30 y 50 años de edad y las mujeres se ven afectadas por este trastorno con una frecuencia tres veces superior a los hombres.

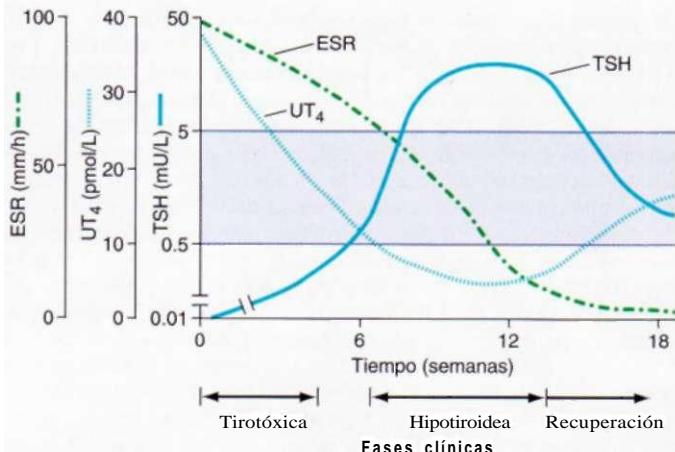
**Fisiopatología.** La glándula tiroideas presenta un infiltrado inflamatorio característico con alteración de los folículos tiroideos y células gigantes multinucleadas en el interior de algunos folículos. Los cambios foliculares avanzan a la formación de granulomas acompañados de fibrosis. Finalmente, la tiroideas recupera la normalidad, habitualmente varios meses después del inicio del proceso. Durante la fase inicial de destrucción folicular se produce la liberación de Tg y de hormonas tiroideas, lo que produce un aumento de la T<sub>4</sub> y la T<sub>3</sub> libres circulantes y supresión de la TSH (fig. 335-9). Durante esta fase destructiva, la captación de yodo radiactivo es baja o indetectable. Transcurridas varias semanas se acaba la reserva de hormonas de la glándula tiroideas y aparece normalmente una fase de hipotiroidismo, con T<sub>4</sub> libre (y en ocasiones también T<sub>3</sub>) baja y un aumento moderado de los niveles de TSH. La captación de yodo radiactivo recupera la normalidad o incluso aumenta a consecuencia de la elevación de la TSH. Finalmente, la hormona tiroidea y los niveles de TSH se normalizan a medida que la enfermedad cede.

**Manifestaciones clínicas.** El paciente suele presentar una tiroideas dolorosa y aumentada de tamaño y en ocasiones, fiebre. Puede haber características de tirotoxicosis o de hipotiroidismo, dependiendo de la fase de la enfermedad. Varias semanas antes de que aparezcan los síntomas tiroideos puede haber malestar y síntomas de las vías respiratorias inferiores. En otros pacientes el comienzo es agudo, grave y sin antecedentes evidentes. Es típico que el paciente se queje de dolor de garganta y la exploración revela un pequeño bocio hipersensible. El dolor suele referirse hacia el maxilar inferior o el oído. La evolución habitual de este trastorno es la resolución, pero puede desarrollarse un hipotiroidismo permanente, especialmente en los pacientes que tienen autoinmunidad tiroidea. En un pequeño porcentaje de sujetos el curso se prolonga durante varios meses, con una o más recidivas.

**Evaluación de laboratorio.** Como se muestra en la figura 335-9, las pruebas de función tiroidea evolucionan característicamente por tres fases bien diferenciadas durante seis meses: 1) fase tirotóxica, 2) fase hipotiroidea y 3) fase de recuperación. En la fase tirotóxica los niveles de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> están aumentados, lo que refleja su liberación por las células tiroideas lesionadas y la TSH está suprimida. El índice T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> es mayor que en la enfermedad de Graves o en la autonomía tiroidea, en la que la T<sub>3</sub> a menudo está desproporcionadamente aumentada. El diagnóstico se confirma con la elevación de la ESR y la baja captación de yodo radiactivo. El recuento de leucocitos puede estar aumentado y los anticuerpos antitiroideos son negativos. Si se duda del diagnóstico, la biopsia por FNA puede ser de utilidad, especialmente para diferenciar la afeción unilateral de la hemorragia en el interior de un quiste o de una neoplasia.

## 0 TIROIDITIS SUBAGUDA

Las dosis relativamente elevadas de ácido acetilsalicílico (p. ej., 600 mg cada 4 a 6 h) o de antiinflamatorios no esteroideos son suficientes para controlar los síntomas en la mayoría de los casos. Si este tratamiento es insuficiente o si el paciente tiene síntomas locales o generalizados marcados, deben administrarse glucocorticoides. Por lo general, la dosis inicial es de 40 a 60 mg de prednisona, dependiendo de la gravedad. La dosis se reduce gradualmente durante seis a ocho semanas, en respuesta a la mejoría de los síntomas y la ESR. Si se produce una recidiva durante la retirada de los glucocorticoides, el tratamiento debe comenzarse de nuevo y suspenderse de forma más gradual. En estos pacientes resulta útil esperar hasta que la captación de yodo radiactivo se normalize antes de empezar a retirar el tratamiento. Los niveles de TSH y de T<sub>4</sub> libre se vigilan cada dos a cuatro semanas. Los síntomas de tirotoxicosis mejoran espontáneamente, pero pueden reducirse administrando bloqueadores beta; los antitiroideos no tienen aplicación en la fase tirotóxica. La sustitución con levotiroxina puede ser necesaria si la fase hipotiroidea se prolonga, pero las dosis deben ser lo suficientemente bajas (50 a 100 pg/día) como para permitir la recuperación mediada por la hormona estimulante de tiroides.



**FIGURA 335-9. Evolución clínica de la tiroiditis subaguda.** La liberación de hormonas tiroideas se relaciona principalmente con una fase tirotóxica con supresión de la TSH. A continuación aparece una fase hipotiroidea, con T<sub>4</sub> baja y valores de TSH que inicialmente son bajos pero que gradualmente aumentan. Durante la fase de recuperación, los valores aumentados de TSH combinados con la resolución de las lesiones de los folículos tiroideos normalizan la función tiroidea, a menudo varios meses después del comienzo de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub> libre (unbound T<sub>4</sub>).

## TIROIDITIS SILENCIOSA

La *tiroiditis indolora*, o *tiroiditis "silenciosa"*, aparece en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente. Tiene un curso clínico similar al de la tiroiditis subaguda, excepto en el hecho de que no existe hipersensibilidad de la tiroideas. Este trastorno ocurre hasta en 5% de las mujeres tres a seis meses después de un embarazo y recibe entonces el nombre de *tiroiditis puerperal*. Normalmente, los pacientes tienen una breve fase de tirotoxicosis, que dura entre dos y cuatro semanas, seguida de una fase de hipotiroidismo de cuatro a 12 semanas de duración, tras las cuales se produce la resolución del proceso; no obstante, a menudo sólo es evidente una fase. El trastorno se acompaña de anticuerpos anti-TPO antes del parto y es tres veces más frecuente en mujeres con diabetes mellitus del tipo 1. Al igual que en la tiroiditis subaguda, la captación de yodo radiactivo inicialmente está suprimida. Además del bocio indoloro, la tiroiditis silenciosa puede diferenciarse de la tiroiditis subaguda por la ESR normal y la presencia de anticuerpos contra la TPO. En la tiroiditis silenciosa no está indicado el tratamiento con glucocorticoides. Los síntomas tirotóxicos graves pueden controlarse con un ciclo breve de propranolol, 20 a 40 mg tres o cuatro veces al día. La sustitución con tiroxina puede ser necesaria en la fase hipotiroidea, pero debe retirarse a los seis a nueve meses, ya que la recuperación es la regla. A partir de entonces se recomienda realizar un seguimiento anual, porque en parte de estos sujetos se desarrolla un hipotiroidismo permanente.

## TIROIDITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los sujetos que reciben citocinas como IFN- $\alpha$  o IL-2 pueden presentar tiroiditis indolora. El IFN- $\alpha$ , que se utiliza para tratar las hepatitis crónicas B o C y cánceres de la sangre y de la piel, origina disfunción tiroidea hasta en 5% de pacientes que lo reciben. Se ha vinculado con tiroiditis indolora, hipotiroidismo y enfermedad de Graves y es más frecuente en mujeres con anticuerpos contra TPO, presentes desde antes del tratamiento. Respecto a la amiodarona, consultese el apartado "Efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea", más adelante en este capítulo.

## TIROIDITIS CRÓNICA

Hay tiroiditis focal en 20 a 40% de los casos eutiroideos de necropsia y se acompaña de pruebas serológicas de autoinmunidad, en particular cuando hay anticuerpos contra la TPO. Estos anticuerpos son cuatro a 10 veces más frecuentes en mujeres que en varones. La causa más manifiesta desde el punto de vista clínico de tiroiditis crónica es la *tiroiditis de Hashimoto*, trastorno autoinmunitario que se manifiesta a menudo como bocio de consistencia firme o dura de tamaño variable (véase con anterioridad en este capítulo). La *tiroiditis de Riedel* es un trastorno raro que ocurre de manera característica en mujeres de edad madura. Se manifiesta como un bocio indoloro insidioso con síntomas locales por compresión de esófago, tráquea, venas del cuello o nervios laringeos recurrentes. La estructura

normal de la glándula está alterada por fibrosis densa que se puede extender hacia el exterior de la cápsula tiroidea. A pesar de los cambios histológicos extensos, es rara la disfunción tiroidea. El bocio es duro, no hipersensible y a menudo asimétrico y fijo, lo que despierta sospecha de malignidad. El diagnóstico requiere biopsia abierta, puesto que la efectuada por aspiración con aguja fina suele ser insuficiente. El tratamiento tiene como finalidad el alivio quirúrgico de los síntomas de compresión. Puede ser beneficioso también el tamoxifén en estos casos. Existe una relación entre la tiroiditis de Riedel y la fibrosis idiopática en otros sitios (retroperitoneo, mediastino, árbol biliar, pulmón y órbita).

## **SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO**

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar anomalías de los niveles de TSH o de las hormonas tiroideas circulantes en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente, por lo que estas determinaciones pueden inducir a error. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas como IL-6. A menos que existan fundadas sospechas acerca de la existencia de un trastorno tiroideo, la realización sistemática de pruebas de función tiroidea debe evitarse en los pacientes con una enfermedad aguda.

El patrón hormonal más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo (*sick euthyroid syndrome*, SES) es la reducción de los niveles de  $T_4$  total y libre (síndrome de  $T_4$  baja) con niveles normales de  $T_3$  y TSH. La magnitud del descenso de la  $T_4$  se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La conversión de  $T_4$  en  $T_3$  por desyodación periférica está deteriorada y se produce un aumento de la  $T_3$  inversa ( $rT_3$ ). A pesar de este efecto, la causa de este incremento es la reducción de la depuración y no la mayor producción de  $rT_3$ . Además, la  $T_4$  se metaboliza a sulfato de  $T_4$ , la forma inactiva. Por lo general se acepta que este estado de baja  $T_4$  es un mecanismo de adaptación, ya que puede inducirse en sujetos normales por medio del ayuno. Desde un punto de vista teleológico, el descenso de  $T_4$  podría ser una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o de enfermedad.

Los pacientes muy enfermos pueden presentar un descenso impresionante de los niveles totales de  $T_4$  y  $T_3$  (síndrome de  $T_4$  baja). Este estado tiene mal pronóstico. Un factor esencial en el descenso de los niveles de  $T_4$  es la alteración de la unión a la TBG. Los análisis de  $T_4$  suelen demostrar una concentración de  $T_4$  libre normal en estos pacientes, dependiendo del método de análisis utilizado. La fluctuación de las concentraciones de TSH también supone un reto a la hora de interpretar la función tiroidea en los pacientes enfermos. Los niveles de TSH pueden oscilar entre <0.1 y >20 mU/L; estas alteraciones se invierten tras la recuperación, lo que confirma la ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente. La elevación del cortisol o la administración de corticosteroides pueden explicar parcialmente esta reducción de los niveles de TSH. Se desconocen los mecanismos exactos que explican que TSH sea subnormal en 10% de los sujetos enfermos y el incremento de TSH que se detecta en el 5%, pero pudieran ser regulados por citocinas como IL-12 e interleucina 18.

Cualquier enfermedad grave puede inducir cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas, pero ciertos trastornos presentan un patrón de anomalías específico. Las enfermedades hepáticas agudas se acompañan de una elevación inicial de las concentraciones de  $T_4$  y  $T_3$  libres (pero no totales) debida a la liberación de TBG; estas concentraciones se reducen por debajo de los valores normales al avanzar la insuficiencia hepática. En 5 a 30% de los pacientes psiquiátricos con enfermedad aguda se observa una elevación transitoria en las concentraciones de  $T_4$  total y libre, habitualmente con un nivel de  $T_4$  normal. En estos enfermos los valores de TSH pueden ser transitoriamente bajos, normales o estar elevados. En las fases iniciales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los valores de  $T_4$  y  $T_3$  se elevan, aunque exista pérdida de peso. La concentración de  $T_4$  desciende al desarrollarse el SIDA, pero los valores de TSH suelen permanecer normales. Las enfermedades renales a menudo se acompañan de bajas concentraciones de  $T_4$ , pero con niveles normales de  $rT_3$ , debido a un factor desconocido que aumenta la captación de  $rT_3$  por el hígado.

El diagnóstico de SES es complicado. La información aportada por la anamnesis puede ser limitada y a menudo los pacientes presentan múltiples desajustes metabólicos. Pueden ayudar los antecedentes de enfermedad tiroidea y las pruebas de función tiroidea, la evaluación de la gravedad y el curso temporal de la enfermedad aguda del paciente, la documentación de los fármacos que podrían afectar la función tiroidea o los valores de hormonas tiroideas y las determinaciones de  $rT_3$  junto con las hormonas tiroideas libres y la TSH. El diagnóstico del SES a menudo es de presunción, en función del contexto clínico y el patrón de valores de laboratorio; sólo la resolución de los resultados de las pruebas con la recuperación clínica puede establecer claramente el diagnóstico. El tratamiento del SES con hormonas tiroideas ( $T_4$ ,  $T_3$ , o ambas)

es controvertido, pero la mayoría de los expertos recomienda vigilar las pruebas de función tiroidea del paciente durante la recuperación, sin administrar hormona tiroidea, a menos que los datos clínicos o de la anamnesis sugieran la existencia de hipotiroidismo. No es probable que la realización de estudios clínicos controlados de tamaño suficiente resuelva esta controversia terapéutica en un futuro cercano, porque las presentaciones clínicas y la evolución son sumamente variables.

## **EFEKTOS DE LA AMIODARONA SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA**

La amiodarona es un antiarrítmico de tipo III de uso habitual (cap. 226). Tiene relación estructural con la hormona tiroidea y contiene 39% de yodo por peso. Así, las dosis habituales de amiodarona (200 mg/día) implican una ingestión de yodo muy elevada que aumenta 40 veces los valores plasmáticos y urinarios de yodo. Además, debido a que la amiodarona se almacena en el tejido adiposo, la concentración elevada persiste durante más de seis meses tras la interrupción del tratamiento con este fármaco. La amiodarona inhibe la actividad de la desyodinasa y sus metabolitos actúan como antagonistas débiles de la acción de las hormonas tiroideas. La amiodarona tiene los siguientes efectos sobre la función tiroidea: 1) cambios agudos transitorios de la función tiroidea; 2) hipotiroidismo en pacientes predisponentes a los efectos inhibidores de una carga elevada de yodo, y 3) tirotoxicosis que puede estar causada al menos por tres mecanismos: un efecto Jod-Basedow por la carga de yodo en el contexto de un bocio multinodular, un trastorno similar a la tiroiditis y posiblemente, la inducción de enfermedad de Graves autoinmunitaria.

El inicio del tratamiento con amiodarona se asocia a una reducción transitoria de los niveles de  $T_4$ , lo que refleja el efecto inhibidor del yodo sobre la liberación de  $T_4$ . Poco después, la mayoría de los sujetos escapa de la supresión tiroidea dependiente del yodo (efecto de Wolff-Chaikoff) y predominan los efectos inhibidores sobre la actividad de la desyodinasa y la acción del receptor de hormona tiroidea. Estos acontecimientos conducen al siguiente patrón de pruebas de función tiroidea: aumento de  $T_4$ , reducción de  $T_3$ , incremento de  $rT_3$  y aumento transitorio de TSH (hasta 20 mU/L). Los valores de TSH se normalizan o están un poco suprimidos tras aproximadamente uno a tres meses.

La incidencia de hipotiroidismo por amiodarona varía según las regiones geográficas, aparentemente en relación con la ingestión de yodo. El hipotiroidismo se produce hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona en países con yodo suficiente, como Estados Unidos, pero es menos frecuente (incidencia menor de 6%) en áreas de baja ingestión de yodo, como Italia o España. La patogenia parece estar relacionada con una incapacidad de la tiroide para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff en la tiroiditis autoinmunitaria. En consecuencia, el hipotiroidismo relacionado con la amiodarona es más frecuente en mujeres y varones con anticuerpos frente a la TPO. No suele ser necesario interrumpir el tratamiento con amiodarona por este efecto secundario, ya que puede utilizarse levotiroxina para normalizar la función tiroidea. Deben controlarse los niveles de TSH, ya que los valores de  $T_4$  a menudo están aumentados por las razones anteriormente explicadas.

El tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (*amiodarone-induced thyrotoxicosis*, AIT) se ve complicado por el hecho de que existen diversas causas de tirotoxicosis y porque el aumento de los valores de hormonas tiroideas exacerba las arritmias subyacentes y la coronariopatía. El tratamiento con amiodarona causa tirotoxicosis en 10% de los pacientes que viven en regiones de baja ingestión de yodo y en 2% en aquellos que viven en áreas de alta ingestión de yodo. Son dos las formas principales de AIT, aunque algunas personas que sufren el trastorno tienen características de ambas. La AIT tipo 1 se relaciona con una anomalía subyacente de la tiroide (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva como consecuencia del aumento de la exposición al yodo (fenómeno Jod-Basedow). La AIT tipo 2 se produce en sujetos sin anomalías tiroideas intrínsecas y es el resultado de la activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a una tiroiditis destructiva con acumulación de histiocitos en la tiroide. Las formas leves de AIT tipo 2 se resuelven espontáneamente y en ocasiones producen hipotiroidismo. El estudio de la tiroide con Doppler de flujo en color muestra un aumento de la vascularización en el tipo 1, pero una reducción de la misma en el tipo 2. Las gammagrafías de tiroide son difíciles de interpretar en este contexto, debido a que los elevados valores de yodo endógeno reducen la captación del marcador. No obstante, la presencia de una captación normal o aumentada favorece el diagnóstico de AIT tipo 1.

En la tirotoxicosis inducida por amiodarona debe interrumpirse (si es posible) el tratamiento con este fármaco, aunque esto a menudo no resulta práctico debido a la cardiopatía subyacente. La interrupción de la amiodaro-

na no tendrá un efecto agudo a causa de su almacenamiento y su prolongada semivida. Pueden utilizarse dosis elevadas de antitiroideos en la AIT de tipo 1, pero a menudo son ineficaces. En la AIT tipo 2, los medios de contraste orales como ipodate de sodio (500 mg/día) o tiropanoato de sodio (500 mg una o dos veces al día) reducen con rapidez las concentraciones de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>, disminuyen la conversión de la primera en la segunda y pueden bloquear la captación hística de hormonas tiroideas. Se ha utilizado el perclorato de potasio, en dosis de 200 mg cada 6 h, para reducir el contenido de yoduro tiroideo. El tratamiento con perclorato se ha vinculado con agranulocitosis, aunque el riesgo parece ser relativamente bajo en el tratamiento a corto plazo. Los glucocorticoides, administrados de la misma forma que en la tiroiditis subaguda, son beneficiosos en la AIT tipo 2. El litio bloquea la liberación de hormona tiroidea y puede proporcionar un beneficio discreto. La tiroidectomía casi total reduce rápidamente los valores hormonales y puede ser la solución más eficaz a largo plazo, si es posible someter sin riesgos al paciente a esta intervención.

## FUNCTION TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Cinco factores alteran la función tiroidea en el embarazo: 1) la elevación transitoria de la hCG durante el primer trimestre, que estimula el TSH-R; 2) la elevación de la TBG inducida por los estrógenos durante el primer trimestre, que se mantiene durante la gestación; 3) alteraciones en el sistema inmunitario que producen iniciación, exacerbación o mejoría de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente (véase con anterioridad en este capítulo); 4) incremento del metabolismo de la hormona tiroidea por la placenta, y 5) mayor excreción de yodo por orina, que puede disminuir la producción de hormona tiroidea en áreas geográficas donde la ingesta de yodo es apenas adecuada. Las mujeres con una ingestión de yodo precaria (<50 pg/día) son las que tienen mayor riesgo de presentar bocio durante el embarazo y debe considerarse la administración de suplementos de yodo para prevenir el hipotiroidismo materno y fetal y el desarrollo de bocio neonatal.

La elevación de los valores circulantes de hCG durante el primer trimestre se acompaña de un descenso de la TSH que persiste hasta la mitad de la gestación. Este hecho parece reflejar la débil unión de la hCG (que está presente en concentraciones muy elevadas) al TSH-R. En algunos casos poco frecuentes se han descrito secuencias variantes de TSH-R que potencian la unión de la hCG y la activación del TSH-R. En ocasiones estos cambios de la función tiroidea inducidos por la hCG provocan un hipertiroidismo de la gestación transitorio o *hiperemesis gravídica* (o ambos). La *hiperemesis gravídica* se caracteriza por náusea y vómito intensos y riesgo de disminución de volumen circulante. Rara vez son necesarios los antitiroideos y la reposición de líquidos por vía parenteral suele ser suficiente mientras se resuelve el trastorno.

El hipotiroidismo materno afecta a 2 a 3% de las mujeres en edad fértil y se asocia a un aumento del riesgo de retraso del desarrollo en la descendencia. En consecuencia, al inicio del embarazo conviene la detección sistemática de TSH en busca de hipotiroidismo y hay que pensar en realizarlo en mujeres que planean embarazarse, en particular si han tenido bocio o un antecedente familiar corroborado de tiroidopatía autoinmunitaria. Durante el embarazo aumentan 25 a 50 pg/día las necesidades de hormona tiroidea.

## BOCIO Y ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR

El *bocio* es el aumento de tamaño de la glándula tiroideas, que puede deberse a defectos de biosíntesis, deficiencia de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares. Estos trastornos provocan bocio por mecanismos diferentes. Los defectos de la biosíntesis y la deficiencia de yodo se acompañan de reducción de la eficacia de la síntesis de hormonas tiroideas, lo que provoca aumento de la TSH, que estimula el incremento de tamaño de la tiroideas como mecanismo compensador para superar el bloqueo de la síntesis hormonal. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también se relacionan con bocio. En la enfermedad de Graves, el bocio se debe principalmente a los efectos de las TSI mediados por el TSH-R. La forma bociosa de la enfermedad de Hashimoto se produce por defectos adquiridos de la síntesis hormonal, lo que conduce a una elevación de los niveles de TSH y sus consiguientes efectos sobre el crecimiento. La infiltración linfocítica y los factores de crecimiento inducidos por el sistema inmunitario también contribuyen al aumento de tamaño de la tiroideas en la tiroiditis de Hashimoto. La enfermedad nodular se caracteriza por el crecimiento desordenado de los folículos tiroideos, a menudo combinado con el desarrollo gradual de fibrosis. El tratamiento del bocio es diferente en los distintos pacientes dependiendo de su etiología y la detección de un aumento de tamaño durante la exploración física requiere la realización de estudios para identificar la causa.

La enfermedad tiroidea nodular es frecuente y se encuentra durante la explotación física en 3 a 7% de los adultos. Con técnicas más sensibles, como la ecografía, se comprueba que está presente en más de 25% de los adultos. Los nodulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples y funcionales o no funcionales.

## BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

**Etiología y patogenia.** Cuando se produce un aumento de tamaño difuso de la glándula tiroideas en ausencia de nodulos e hipertiroidismo, se denomina *bocio difuso no tóxico*. En ocasiones se le denomina *bocio simple*, debido a la ausencia de nodulos o *bocio coloide*, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide. El bocio difuso en todo el mundo se debe con mayor frecuencia a la deficiencia de yodo y recibe el nombre de *bocio endémico* cuando afecta a más de 5% de la población. En las regiones no endémicas aparece el denominado *bocio esporádico*, cuya causa suele ser desconocida. El aumento de tamaño de la tiroideas en los adolescentes en ocasiones se designa como *bocio juvenil*. En general, el bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones, probablemente por la mayor prevalencia de enfermedad autoinmunitaria subyacente y el aumento de las necesidades de yodo asociado a la gestación.

En las regiones con deficiencia de yodo, el aumento de tamaño de la tiroideas refleja un esfuerzo compensador para atrapar yoduro y producir hormona suficiente en condiciones en las que la síntesis hormonal es relativamente ineficaz. De forma algo sorprendente, los niveles de TSH suelen ser normales o sólo están ligeramente aumentados, lo que sugiere que existe un aumento de la sensibilidad a la TSH o una activación de otras vías que conducen al aumento de tamaño de la tiroideas. El yoduro parece ejercer acciones directas sobre los vasos tiroideos y puede afectar de forma indirecta al aumento de tamaño por medio de sustancias vasoactivas como las endotelinas y el óxido nítrico. El bocio endémico también es causado por *bociógenos* ambientales como la mandioca, que contiene un tiocianato, verduras de la familia Cruciferae (p. ej., coles de Bruselas, repollo y coliflor) y leche de regiones en las que hay bociógenos en el pasto. Aunque son relativamente poco frecuentes, los defectos de la síntesis hormonal también provocan bocio difuso no tóxico. Se han descrito anomalías de todos los pasos de la síntesis hormonal, incluidos el transporte de yodo (NIS), la síntesis de Tg, la organificación y el acoplamiento (TPO) y la regeneración de yoduro (deshalogenasa).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Si la función tiroidea está conservada, la mayor parte de los bocios son asintomáticos. La hemorragia espontánea en un quiste o un nódulo puede causar dolor localizado e inflamación de inicio súbito. La exploración de un bocio difuso revela una glándula con un aumento de tamaño simétrico, no hipersensible, generalmente blanda, sin nodulos palpables. El bocio se define, de forma algo arbitraria, como un lóbulo lateral con un volumen superior al pulgar del sujeto que está siendo explorado. Si el agrandamiento de la tiroideas es notable, puede causar compresión traqueal o esofágica, aunque esto es infrecuente si no existe enfermedad nodular y fibrosis. El *bocio retroesternal* puede obstruir el estrecho torácico superior. El *signo de Pemberton* consiste en síntomas de desfallecimiento con signos de congestión facial y obstrucción venosa yugular cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza, maniobra que desplaza la tiroideas al estrecho torácico superior. Para evaluar el bocio retroesternal en los pacientes con signos o síntomas obstructivos deben utilizarse medidas del flujo respiratorio y CT o resonancia magnética.

Deben realizarse pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con bocio para excluir tirotoxicosis o hipotiroidismo. Es frecuente, en especial en la deficiencia de yodo, encontrar una T<sub>4</sub> total baja, con T<sub>3</sub> y TSH normales, lo que refleja el aumento de la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. La presencia de una TSH baja, especialmente en el anciano, sugiere la posibilidad de autonomía tiroidea o de enfermedad de Graves no diagnosticada. Los anticuerpos frente a la TPO pueden ser útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los valores urinarios bajos de yodo (<10 pg/100 ml) son un argumento a favor del déficit de yodo. La gammagrafía tiroidea no suele ser necesaria, pero pone de manifiesto el aumento de la captación en el déficit de yodo y la mayoría de los casos de dishormonogénesis. La ecografía no suele estar indicada en la evaluación del bocio difuso, a menos que en la exploración física se detecte un nódulo palpable.

## BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

i,

El yodo o la sustitución con hormonas tiroideas inducen una regresión variable del bocio en el déficit de yodo, dependiendo de cuánto tiempo haya estado presente y

del grado de fibrosis desarrollado. Debido a la posibilidad de que exista una autonomía tiroidea subyacente, deben tomarse precauciones al instaurar el tratamiento supresor con tiroxina, especialmente si la TSH basal se encuentra en el intervalo normal bajo. En los pacientes más jóvenes se inicia con una dosis de 100 pg/día que se ajusta para suprimir la TSH hasta valores normales bajos, pero detectables. El tratamiento de los pacientes ancianos debe iniciarse con una dosis de 50 pg/día. La eficacia del tratamiento de supresión es mayor en los pacientes más jóvenes y en los que tienen bocios blandos. Se observa una regresión importante en tres a seis meses de tratamiento; después de este tiempo no es probable que ocurra regresión. Menos de 33% de los pacientes ancianos y de los que tienen algún grado de enfermedad nodular o fibrosis experimenta reducción significativa del bocio. La cirugía rara vez está indicada en el bocio difuso. Son excepciones a esta regla la existencia documentada de compresión traqueal o de obstrucción del estrecho torácico superior, las cuales es probable que se relacionen con bocios multinodulares tóxicos (véase más adelante en este capítulo). La tiroidectomía subtotal o casi subtotal en estos casos o por motivos estéticos debe ser realizada por un cirujano experimentado para reducir las tasas de complicación, que se producen hasta en 10% de los casos. Despues de la cirugía debe realizarse un tratamiento supresor suave con levotiroxina para prevenir la reaparición del bocio. El yodo radiactivo reduce el bocio aproximadamente en 50% en la mayoría de los pacientes. Rara vez se asocia a inflamación aguda transitoria de la tiroides, que no suele tener consecuencias a menos que haya un estrechamiento traqueal importante. Si no se administra levotiroxina se debe dar seguimiento a los pacientes tras el tratamiento con yodo radiactivo para descartar el desarrollo de hipotiroidismo.

#### BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

**Etiología y patogenia.** Según la población estudiada, el bocio multinodular (MNG) se produce hasta en 12% de los adultos. El MNG es más frecuente en las mujeres que en los varones y su prevalencia aumenta con la edad. Es más común en las regiones con déficit de yodo, pero también ocurre en regiones con yodo suficiente, lo que refleja la multiplicidad de influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales que intervienen en su patogenia.

Suele haber gran variación en el tamaño de los nódulos. La histología revela un espectro de formas distintas, desde regiones hipercelulares hasta áreas quísticas llenas de coloide. La fibrosis a menudo es extensa y pueden observarse áreas de hemorragia o de infiltración linfocítica. Las técnicas moleculares indican que la mayor parte de los nódulos del MNG son de origen policlonal, lo que sugiere una respuesta hiperplásica a factores de crecimiento y citocinas producidas localmente. La TSH, que por lo general no está elevada, puede desempeñar un papel permisivo o contribuir al proceso. También aparecen lesiones monoclonales en el MNG, que reflejan la existencia de mutaciones génicas que confieren una ventaja de crecimiento selectiva a la célula progenitora.

**Manifestaciones clínicas.** La mayoría de los pacientes con MNG no tóxico se encuentran asintomáticos y, por definición, son eutiroideos. El MNG se desarrolla habitualmente durante muchos años y se detecta en la exploración física rutinaria o cuando el paciente advierte un aumento de tamaño en el cuello. Si el bocio tiene el tamaño suficiente puede finalmente provocar síntomas compresivos como dificultad para tragar, dificultad respiratoria (compresión traqueal) o pléthora (congestión venosa), pero estos síntomas no son frecuentes. Los MNG sintomáticos suelen ser extraordinariamente grandes o contienen áreas fibróticas que causan compresión. El dolor repentino en un MNG a menudo se debe a hemorragia en el interior de un nódulo, pero debe plantearse la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna. La ronquera, que refleja la afección del nervio laríngeo recurrente, también sugiere la existencia de un proceso maligno.

**Diagnóstico.** En la exploración se observa que la estructura tiroidea está alterada y que existen múltiples nódulos de diversos tamaños. Debido a que muchos nódulos se encuentran inmersos en la profundidad del tejido tiroideo o se localizan en la zona posterior o retroesternal, no es posible palparlos todos. Debe medirse la TSH para excluir hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínico, pero la función tiroidea suele ser normal. La desviación de la tráquea es frecuente, pero la compresión habitualmente debe superar 70% del diámetro traqueal para que se produzca una afección importante de las vías respiratorias. Se utilizan las pruebas de función pulmonar para valorar los efectos funcionales de la compresión y para detectar traqueomalacia, que de forma característica causa estridor inspiratorio. Puede recurrirse a la CT o a la MRI para evaluar la anatomía del bocio y el alcance de la extensión retroesternal, que a menudo es mucho mayor de lo que se puede deducir

por la exploración física. El tránsito intestinal con bario revela la magnitud de la compresión esofágica. El riesgo de que surja cáncer en MNG es semejante al observado en los nódulos solitarios. Se puede utilizar la ecografía para identificar los nódulos de los que se extraerá un fragmento para biopsia, incluidos los grandes y dominantes o aquellos con características ecográficas que sugieren cáncer (como microcalcificaciones, hipoeogenicidad y mayor vascularización).

#### 0 BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

La mayor parte de los MNG se tratan de forma conservadora. La supresión con T<sub>4</sub> rara vez es eficaz en la reducción del bocio e introduce el riesgo de tirotoxicosis si existe una autonomía subyacente o si ésta se desarrolla durante el tratamiento. Si se utiliza levotiroxina, ésta debe iniciarse en dosis bajas (50 pg) y aumentarse gradualmente mientras se vigila la concentración de TSH para evitar una supresión excesiva. Deben evitarse los medios de contraste y las sustancias con yodo debido al riesgo de inducir el *fenómeno Jod-Basedow*, caracterizado por el aumento de la producción de hormona tiroidea por nódulos autónomos. El yodo radiactivo se está utilizando cada vez más ya que a menudo logra reducir el bocio y puede suprimir selectivamente regiones de autonomía. La dosis de <sup>131</sup>I depende del tamaño del bocio y de la captación de yodo radiactivo, pero suele ser de 3.7 MBq (0.1 mCi) por gramo de tejido, corregida en función de la captación [dosis habitual, 370 a 1 070 MBq (10 a 29 mCi)]. Puede ser necesario repetir el tratamiento. En la mayoría de los pacientes es posible lograr una reducción de 40 a 50% en el tamaño del bocio. Las preocupaciones relativas a la inflamación de la tiroides inducida por la radiación y a la compresión traqueal han disminuido actualmente a raíz de los resultados de estudios recientes que han demostrado que esta complicación es poco frecuente. Cuando se produce una compresión aguda puede ser necesario el tratamiento con glucocorticoides o cirugía. El hipotiroidismo inducido por radiación es menos frecuente que el que aparece tras el tratamiento de la enfermedad de Graves. No obstante, puede aparecer tirotoxicosis autoinmunitaria postratamiento hasta en 5% de los pacientes tratados por un MNG. La cirugía sigue siendo muy eficaz, pero no está exenta de riesgos, especialmente en los ancianos con enfermedades cardiopulmonares subyacentes.

#### BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

La patogenia del MNG tóxico parece ser similar a la del MNG no tóxico; la principal diferencia radica en la presencia de autonomía funcional en el primero. La base molecular de esta autonomía se desconoce. Al igual que en los MNG no tóxicos, muchos nódulos son policloniales, mientras que otros son monoclonales y de orígenes clónales variables. Las anomalías genéticas que se sabe confieren autonomía funcional, como las mutaciones activadoras del TSH-R o de la G<sub>s</sub> (véase más adelante en este capítulo) no suelen encontrarse en las regiones autónomas del MNG tóxico.

Además de las características del bocio, la presentación clínica del MNG tóxico consiste en hipertiroidismo subclínico o tirotoxicosis leve. El paciente suele ser anciano y puede acudir a consulta con fibrilación auricular o palpitations, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo en medios de contrastes o de otras fuentes puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. El nivel de TSH es bajo. La concentración de T<sub>4</sub> puede ser normal o estar mínimamente aumentada; a menudo, la T<sub>3</sub> está más elevada que la T<sub>4</sub>. La gammagrafía tiroidea muestra captación heterogénea con múltiples regiones de captación aumentada y reducida; la captación de yodo radiactivo de 24 h puede no estar aumentada.

#### I BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

El tratamiento del MNG tóxico supone un reto para el médico. Los antitiroideos, a menudo en combinación con los bloqueadores beta, pueden normalizar la función tiroidea y tratar las características clínicas de la tirotoxicosis, pero este tratamiento estimula el crecimiento del bocio y a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Graves, no se produce la remisión espontánea. El yodo radiactivo puede utilizarse para tratar áreas de autonomía y para reducir el volumen del bocio. No obstante, es común que persista cierto grado de autonomía, probablemente por la presencia de múltiples regiones de autonomía tan pronto como otras reciben tratamiento. Sin embargo, se debe pensar en realizar una prueba con yodo radiactivo antes de someter a los pacientes (muchos de los cuales son ancianos) a cirugía, que es el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis subyacente y del bocio. Los pacientes deben alcanzar el estado eutiroideo por medio de antitiroideos antes de la intervención.

#### NODULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

Un nódulo tiroideo solitario de funcionamiento autónomo recibe el nombre de *adenoma tóxico*. La patogenia de este trastorno ha quedado aclarada de-

mostrando los efectos funcionales de las mutaciones que estimulan la vía de señalización del TSH-R. La mayoría de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales presenta mutaciones somáticas activadoras en el gen que codifica el TSH-R (fig. 335-10). Estas mutaciones, localizadas principalmente en el dominio transmembranoso del receptor, inducen un acoplamiento constitutivo del receptor a la G<sub>s</sub>, aumentando los niveles de AMP cíclico y potenciando la proliferación y la función de las células foliculares de la tiroides. Con menor frecuencia, las mutaciones somáticas se identifican en el gen de la G<sub>s</sub>. Estas mutaciones, similares a las observadas en el síndrome de McCune-Albright (cap. 341) o en un subgrupo de adenomas somatotropos (cap. 333), alteran la hidrólisis del trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP), causando también una activación constitutiva de la vía de señalización del AMP cíclico. En la mayoría de las series, en más de 90% de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales se identifican mutaciones activadoras en los genes del TSH-R o de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora.

La tirotoxicosis suele ser leve. La presencia del nódulo tiroideo, que suele ser lo suficientemente grande como para ser palpable y la ausencia de características clínicas indicativas de enfermedad de Graves u otras causas de tirotoxicosis hace sospechar este trastorno. La gammagrafía tiroidea proporciona la prueba diagnóstica definitiva, demostrando la captación focal en el nódulo hiperfuncional y la disminución de la captación en el resto de la glándula, ya que la actividad de la tiroides normal está suprimida.

### NÓDULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

La ablación con yodo radiactivo suele ser el tratamiento de elección. Debido a que la función de la tiroides normal está suprimida, el <sup>131</sup>I se concentra en el nódulo hiperfuncional con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Se ha demostrado que las dosis relativamente grandes de yodo radiactivo [p. ej., 370 a 1 110 MBq (10 a 29.9 mCi) de <sup>131</sup>I] corrigen la tirotoxicosis en aproximadamente 75% de los pacientes en tres meses. En menos de 10% aparece hipotiroidismo durante los cinco años siguientes. La resección quirúrgica también es eficaz y suele limitarse a la encucleación del adenoma o a una lobectomía, con lo que se preserva la función tiroidea y se reduce al mínimo el riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos recurrentes. El tratamiento médico con antitiroideos y bloqueadores beta puede normalizar la función tiroidea, pero no es el mejor tratamiento a largo plazo. En algunos centros se ha utilizado con éxito la inyección de etanol bajo guía ecográfica para la ablación de los nódulos

hiperfuncionales. Es necesario administrar varias inyecciones (a menudo más de cinco sesiones) para reducir el tamaño del nódulo. Esta técnica permite alcanzar una función tiroidea normal en la mayoría de los pacientes.

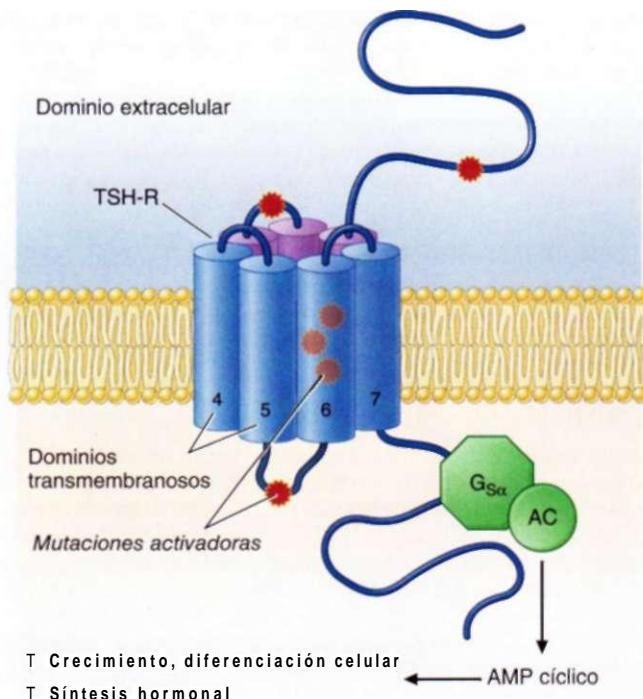
### NEOPLASIAS BENIGNAS

El cuadro 335-9 resume los diversos tipos de nódulos tiroideos benignos. Estas lesiones son frecuentes (5 a 10% de los adultos) y a menudo múltiples, especialmente cuando se valoran por medio de técnicas sensibles como la ecografía. El riesgo de neoplasia maligna es muy bajo para los *adenomas macrofoliculares* y los *adenomas normofoliculares*. Las variantes *microfoliculares*, *trabeculares* y de *células de Hürthle* son más preocupantes, en parte porque la histología es más difícil de interpretar. Aproximadamente un tercio de los nódulos palpables son *quistes tiroideos*, que pueden identificarse por su aspecto ecográfico basándose en la aspiración de grandes cantidades de líquido rosa o amarillento (coloide). Muchos son lesiones mixtas, quísticas y sólidas, en cuyo caso es deseable aspirar los componentes celulares bajo guía ecográfica o recoger células tras el centrifugado en Cytospin del líquido del quiste. Los quistes recidivan con frecuencia, incluso tras la aspiración repetida y pueden requerir la extirpación quirúrgica si son grandes o si la citología es sospechosa. Se ha utilizado la esclerosis con resultados variables, pero a menudo es dolorosa y se puede complicar por infiltración del fármaco esclerosante.

El enfoque terapéutico de los nódulos benignos es similar al del MNG. La supresión de la TSH con levotiroxina reduce el tamaño de aproximadamente 30% de los nódulos y puede impedir un nuevo crecimiento. Si no hay contraindicaciones, la concentración de TSH debe suprimirse hasta el límite normal inferior. Otra opción es controlar el tamaño del nódulo sin supresión. Si después de seis a 12 meses de tratamiento supresor el tamaño del nódulo no ha disminuido, debe interrumpirse el tratamiento, ya que es probable que los efectos beneficiosos derivados del tratamiento a largo plazo sean escasos.

### CÁNCER DE TIROIDES

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los tumores malignos derivados del epitelio folicular se clasifican en función de sus características histológicas. Los tumores diferencia-



**FIGURA 335-10. Mutaciones activadoras del gen del TSH-R.** Las mutaciones (\*) que activan el receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH-R) residen principalmente en los dominios transmembranosos 5 y bucle intracelular 3, aunque se han producido mutaciones en otras localizaciones. El efecto de estas mutaciones consiste en inducir cambios de conformación que imitan la unión de la TSH, lo que provoca el acoplamiento de la proteína G estimuladora (G<sub>s</sub>) y a la activación de la ciclase de adenilato [*adenylate cyclase*, AC], una enzima que genera AMP cíclico.

**CUADRO 335-9 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS TIROIDEOS**

#### Benignas

- Adenomas de células epiteliales foliculares
  - Macrofolicular (coloide)
  - Normofolicular (simple)
  - Microfolicular (fetal)
  - Trabecular (embrionario)
  - Variante de células de Hürthle (oncocítico)

Prevalencia  
aproximada, %

#### Malignas

- | Células foliculares epiteliales                    |       |
|--|-------|
| Carcinomas bien diferenciados                      |       |
| Carcinomas papilares                               | 80-90 |
| Papilares puros                                    |       |
| Variante folicular                                 |       |
| Variante esclerosante difusa                       |       |
| Variantes de células altas, de células cilíndricas |       |
| Carcinomas foliculares                             | 5-10  |
| Mínimamente invasor                                |       |
| Invasor  |       |
| Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)       |       |
| Carcinoma insular                                  |       |
| Carcinomas indiferenciados (anaplásicos)           |       |

#### Células C (productoras de calcitonina)

- |                            |     |
|----------------------------|-----|
| Cáncer medular de tiroides | 10  |
| Esporádico                 |     |
| Familiar                   |     |
| MEN2                       |     |
| Otras neoplasias malignas  | 1-2 |
| Linfomas                   |     |
| Sarcomas                   |     |
| Metástasis                 |     |
| Otras                      | *   |

AtofamEN, neoplasia endocrina múltiple.

dos, como el cáncer papilar de tiroides (*papillary thyroid cancer*, PTC) o el cáncer folicular de tiroides (*follicular thyroid cancer*, FTC), a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando el proceso se identifica en las primeras fases de la enfermedad. En cambio, el cáncer anaplásico de tiroides (*anaplastic thyroid cancer*, ATC) es agresivo, responde mal al tratamiento y tiene mal pronóstico.

La incidencia de cáncer de tiroides (casi 9/100 000 por año) aumenta con la edad y alcanza una meseta aproximadamente después de los 50 años (fig. 335-11). La edad también es un factor pronóstico importante: el cáncer de tiroides en sujetos jóvenes (<20 años) o maduros (>45 años) tiene peor pronóstico. La frecuencia del cáncer de tiroides es del doble en mujeres que en varones, pero pertenecer al género masculino conlleva un peor pronóstico. Son riesgos adicionales importantes los antecedentes de irradiación de la cabeza o el cuello en la infancia, nódulo de tamaño grande (>4 cm), signos de fijación local del tumor o de invasión de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis (cuadro 335-10).

Diversas características específicas del cáncer de tiroides facilitan su tratamiento: 1) los nódulos tiroideos se palpan con facilidad, lo que permite la detección precoz y la biopsia por FNA; 2) pueden utilizarse radioisótopos de yodo para diagnosticar ( $^{131}\text{I}$ ) y tratar ( $^{131}\text{I}$ ) el cáncer de tiroides diferenciado, debido a la captación exclusiva de este anión por la glándula tiroidea, y 3) los marcadores séricos permiten detectar la enfermedad residual o recidivante, como la concentración de Tg para el PTC y el FTC y la calcitonina para el cáncer medular de tiroides (*medullary thyroid cancer*, MTC).

## CLASIFICACIÓN

Las neoplasias tiroideas se pueden originar en cualquiera de los tipos celulares de la glándula, incluidas las células foliculares, las células C productoras de calcitonina, los linfocitos y los elementos estromáticos y vasculares; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones (cuadro 335-9). El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha designado un sistema de estadificación basado en la clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis [*tumor, nodes, metastases*]) (cuadro 335-11). También se utilizan extensamente otros sistemas de clasificación y estadificación, algunos de los cuales prestan mayor atención a las características histológicas o a los factores de riesgo como la edad y el sexo.

## PATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

**Radiación.** Los primeros estudios sobre la patogenia del cáncer de tiroides se centraron en el papel de la radiación externa, que predispone a roturas cromosómicas, probablemente causantes de reordenamientos genéticos y pérdida de genes de supresión de tumores. La radiación externa del mediastino, la cara, la cabeza y la región del cuello se administraba en el pasado para tratar muy diversos trastornos, entre ellos el acné y el aumento de tamaño del timo, las amígdalas palatinas y las amígdalas faríngeas. La exposición a la radiación aumenta el riesgo de nódulos tiroideos benignos y malignos, se asocia a cánceres multicéntricos y desplaza la incidencia del cáncer de tiroides a un grupo de edad más joven. La radiación debida a lluvia radiactiva también predispone al

**CUADRO 335-10 FACTORES DE RIESGO DE CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES CON UN NÓDULO TIROIDEO**

Antecedentes de radiación de cabeza y cuello	Antecedentes familiares de cáncer de tiroides o de MEN 2
Edad <20 o >45 años	Parálisis de cuerdas vocales, voz ronca
Enfermedad bilateral	Nódulo fijo a las estructuras adyacentes
Tamaño del nódulo grande (>4 cm)	Extensión extratiroidea
Tumoración cervical nueva o que aumenta de tamaño	Possible afección de ganglios linfáticos
Sexo masculino	Deficiencia de yodo (cáncer folicular)

*Nota:* MEN, neoplasia endocrina múltiple.

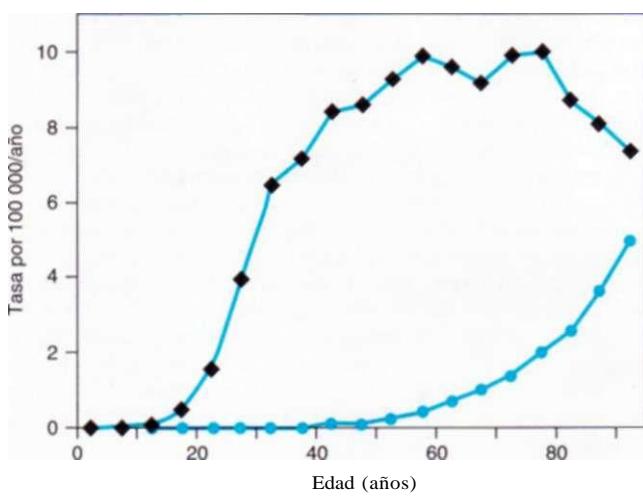
cáncer de tiroides. Los niños parecen mostrar mayor predisposición a los efectos de la radiación que los adultos. Es de destacar el hecho de que la radiación derivada del tratamiento con  $^{131}\text{I}$  parece contribuir poco, si es que lo hace, al aumento del riesgo de cáncer de tiroides.

**TSH y factores de crecimiento.** Muchos cánceres diferenciados de tiroides expresan receptores de TSH y, por tanto, siguen respondiendo a la TSH. Esta observación es la base de la supresión de la TSH por T, en los pacientes con cáncer de tiroides. La expresión residual de los receptores de TSH también permite la captación de  $^{131}\text{I}$  terapéutico estimulada por la hormona estimulante de la tiroides (véase más adelante en este capítulo).

**Oncogenes y genes supresores de tumores.** Los cánceres de tiroides son de origen monoclonal, lo cual concuerda con la idea de que se originan a consecuencia de mutaciones que confieren una ventaja de crecimiento a una sola célula. Además de las mayores tasas de proliferación, algunos cánceres de tiroides presentan un defecto de la apoptosis y características que potencian la invasión, la angiogénesis y la capacidad de metástasis. Por analogía con el modelo de carcinogénesis de múltiples pasos propuesta para el cáncer de colon (cap. 79), las neoplasias de tiroides se han analizado en relación con una serie de alteraciones genéticas, pero sin encontrar pruebas claras de que exista una adquisición ordenada de mutaciones somáticas a medida que avanzan del estado benigno al maligno. Por otro lado, ciertas mutaciones son relativamente específicas de las neoplasias de tiroides, algunas de las cuales se relacionan con la clasificación histológica (cuadro 335-12).

Las mutaciones activadoras del TSH-R y de la unidad G<sub>s</sub> se relacionan con nódulos de funcionamiento autónomo. Aunque estas mutaciones inducen el crecimiento de las células tiroideas, este tipo de nódulo casi siempre es benigno.

La activación de la vía de señales RET-RAS-BRAF se observa en muchos de los PTC, aunque los tipos de mutaciones son heterogéneos. Diversos reordenamientos del gen RET en el cromosoma 10 hacen que este gen codificador de un receptor de cinasa de tirosina quede bajo el control de otros promotores, lo que produce una sobreexpresión de receptores. Se producen reordenamientos del RET en 20 a 40% de los PTC en diferentes series y se observaron con mayor frecuencia en los tumores que se desarrollaron después del accidente radiactivo de Chernobyl. En el PTC también se han observado reordenamientos en el gen que codifica otra de cinasa de tirosina, el TRK1, que se localiza en el



**FIGURA 335-11. Tasas de incidencia (•) y mortalidad (—) relacionadas con la edad del cáncer invasor de tiroides.** [Adaptada de LAG Ries et al (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, Bethesda, National Cancer Institute, 1999.]

**CUADRO 335-11 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER TIROIDEO\***

Cánceres papilares o foliculares de tiroides	
<45 años	>45 años
Estadio I      Cualquier T, cualquier N, M0	T1,N0,M0
Estadio II     Cualquier T, cualquier N, M1	T2 o T3, N0,M0
Estadio III    —	T4, N0, M0 Cualquier T, N1,M0 Cualquier T, cualquier N, M1
Estadio IV    —	Todos los casos son estadio IV
Cáncer de tiroides anaplásico	
Estadio IV	Todos los casos son estadio IV
Cáncer medular de tiroides	
Estadio I      T1,N0,M0	<45 años
Estadio II     T2-T4, N0, M0	>45 años
Estadio III    Cualquier T, N1, M0	T1,N0,M0 T2-T4, N0, M0 Cualquier T, N1, M0
Estadio IV    Cualquier T, cualquier N, M1	T1,N0,M0 T2-T4, N0, M0 Cualquier T, N1, M0 Cualquier T, cualquier N, M1

\* Los criterios son: T, tamaño y extensión de la enfermedad primaria (T1 si cm; 1 cm < T2 < 4 cm; T3 > 4 cm; T4 invasión directa a través de la cápsula tiroidea); N, ausencia (N0) o presencia (N1) de afección linfática regional; M, ausencia (M0) o presencia (M1) de metástasis.

Fuente: sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer para los cánceres de tiroides utilizando la clasificación TNM.

Gen/proteína	Tipo de gen	Sitio del cromosoma	Anormalidad genética	Tumor
Receptor de TSH RET/PTC	Receptor de GPCR Proteína G Cinasa de tirosina (receptor de)	14q31 20q13.2 10q11.2	Mutaciones puntuales Mutaciones puntuales Redisposiciones PTC1: (inv(lO)ql 1.2q21) PTC2:(t(10;17)(qll.2;q23)) PTC3:ELE1/TK	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados PTC
RET BRAF	Cinasa de tirosina (receptor de) Cinasa de MEK	10q11.2 7q24	Mutaciones puntuales Mutaciones puntuales y redisposiciones	MEN 2, cáncer de médula de tiroides PTC
TRK RAS	Cinasa de tirosina (receptor de) Transducción de señal de p21	1q23-24 Hras 11 p1 5.5 Kras 12p12.1; Nras 1p13.2	Redisposiciones Mutaciones puntuales	Bocio multinodular, cáncer tiroideo papilar Carcinoma diferenciado de tiroides, adenoma
p53	Oncosupresor, control de ciclo celular y apoptosis	17p13	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico
APC	Oncosupresor, gen de la poliposis coli adenomatosa	5q21-q22	Deleción, inserción Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico, también vinculado con poliposis coli familiar
p16(MTS1,CDKN2A)	Oncosupresor, control de ciclo celular	9p21	Delecciones	Carcinomas diferenciados
p21/WAF	Oncosupresor, control de ciclo celular	6p21.2	Sobreexpresión	Cáncer anaplásico
MET	Cinasa de tirosina (receptor de)	7q31	Sobreexpresión	Cáncer folicular tiroideo
c-MYC	Cinasa de tirosina (receptor de)	8q24.12-13	Sobreexpresión	Carcinoma diferenciado
PTEN	Fosfatasa	10q23	Mutaciones puntuales	PTC en síndrome de Cowden (hamartomas múltiples, tumores de mama, pólipos gastrointestinales, tumores tiroideos)
CTNNB1	Catenina beta	3p22	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico
Pérdida de heterocigosidad	¿Oncosupresores?	3p;11q13	Delecciones	Carcinomas tiroideos diferenciados, cáncer anaplásico
PAX8-PPAR $\gamma$ 1	Factor de transcripción Fusión del receptor nuclear	t(2;3)(q13;p25)	Translocación	Adenoma o carcinoma folicular

**Atofo:** TSH, hormona estimulante de la tiroides; G<sup>+</sup>, subunidad alfa estimulante de proteína G; RET, redisposición durante la transfección del protooncogén (*rearranged during transfection proto-oncogene*); PTC, cáncer papilar tiroideo; TRK, receptor de cinasa de tirosina (*tyrosine kinase receptor*); RAS, protooncogén de sarcoma murino (*rat sarcoma proto-oncogene*); p53, gen oncosupresor p53; MET, protooncogén MET (receptor del factor de crecimiento del hepatocito); c-MYC, homólogo celular del protooncogén del virus de la mielocitomatosis (*cellular homologue of myelomatosis*); PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina (*phosphatase and tensin homolog*); APC, poliposis coli adenomatosa (*adenomatous polyposis coli*); MTS, oncosupresor múltiple (*multiple tumor suppressor*); CDKN2A, inhibidor 2A de cinasa

dependiente de ciclina (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); P21, oncosupresor p21; WAR fragmento activado de p53 de tipo natural (*wild-type p53 activated fragment*); GPCR, receptor acoplado a proteína G; ELE1/TK, gen ELE 1/cinasa de tirosina activador de RET (*ret-activating gene ele 1/tyrosine kinase*); MEN2, neoplasia endocrina múltiple 2; PAX8, factor de transcripción del dominio en pares; PPAR $\gamma$ 1, receptor y1 activado por el receptor de peroxisoma (*peroxisome-proliferator activated receptor y1*); BRAF, homólogo B1 de v-raf; MEK, cinasa de mitógeno regulada por señales extracelulares (*mitogen extracellular signal-regulated kinase*).

**Fuente:** con autorización de P Kopp, JL Jameson, in JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

cromosoma 1. Hasta la fecha, la identificación del PTC con reordenamientos del *RET* o del *TRK1* no ha demostrado ser útil para anticipar el pronóstico ni la respuesta al tratamiento. Al parecer las mutaciones de *BRAF* constituyen la alteración genética más común en PTC; tales mutaciones activan la cinasa, que estimula la cascada de la cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK). Las mutaciones de *RAS*, que también estimulan la activación de la cascada MAPK, se observan en 20 a 30% de las neoplasias de tiroides incluidas PTC y FTC. Como aspecto por destacar, en el mismo tumor no aparecen de manera simultánea mutaciones de *RET*, *BRAF* y *RAS*, lo cual sugiere que la activación de la cascada de MAPK es de máxima importancia para la génesis tumoral, independientemente de la fase o etapa que desencadena la cascada.

Como destacamos, también en FTC surgen mutaciones de *RAS*. Además, se identifica en una fracción significativa de FTC unaredisposición del factor PAX8 de transcripción del desarrollo tiroideo, con el receptor nuclear PPAR $\gamma$ . La pérdida de la heterocigosidad de 3p u 1q compatible con delecciones de genes supresores de cáncer también es común en el cáncer folicular de tiroides.

Se han detectado también en ATC muchas de las mutaciones que se identifican en cánceres tiroideos diferenciados. Las mutaciones en CTNNB1 que codifican la catenina beta surgen en 66% de ATC, pero no en PTC ni FTC. Las mutaciones del gen supresor de tumores p53 parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo del ATC. Debido a que el p53 interviene en la vigilancia del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis, su pérdida puede contribuir a la rápida adquisición de inestabilidad genética, así como a escasa respuesta al tratamiento (cap. 80) (cuadro 335-12).

El MTC, cuando se asocia a la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 2, presenta una mutación heredada del gen *RET*. A diferencia de los reordenamientos del *RET* observados en el PTC, las mutaciones del MEN2 son mutaciones puntuales que inducen la actividad constitutiva de la cinasa de tirosina (cap. 345). El MTC está precedido de la hiperplasia de las células C, lo que plantea la probabilidad de que "segundas dianas" todavía no identificadas produzcan la transformación celular. Un subgrupo de MTC contiene mutaciones somáticas que activan el *RET*.

## CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

**Papilar.** El PTC es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye 70 a 90% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides. El PTC microscópico está presente hasta en 25% de las glándulas tiroideas en la necropsia, pero gran parte de estas lesiones son muy pequeñas (varios milímetros) y no son clínicamente significativas. Las características citológicas típicas del PTC ayudan a establecer el diagnóstico por medio de FNA o después de la resección quirúrgica; entre ellas se encuentran la presencia de cuerpos de psammoma y núcleos escindidos con aspecto de "huérfanas Annie" debido a la existencia de nucléolos de gran tamaño y a la formación de estructuras papilares.

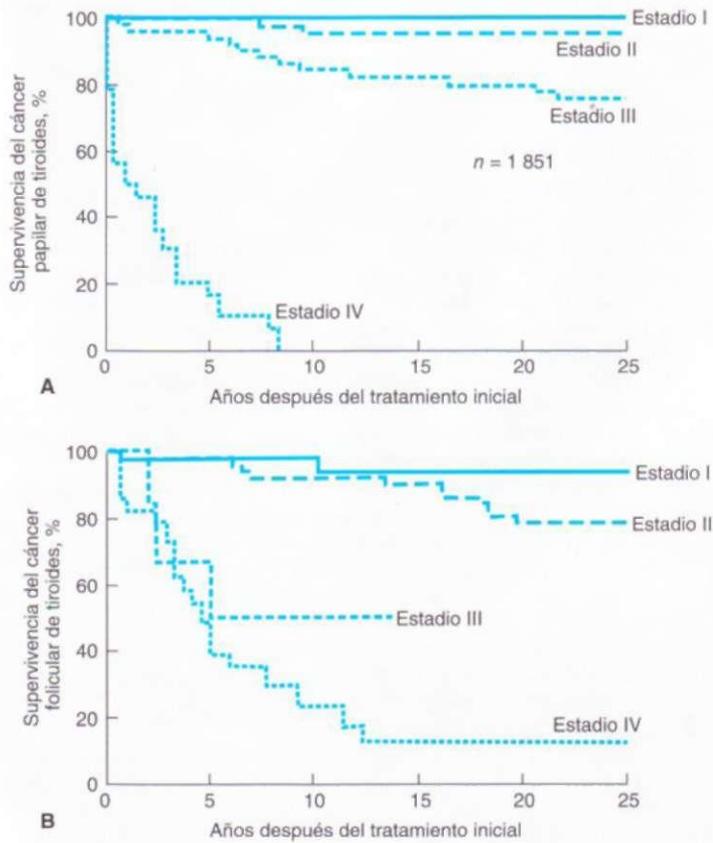
El PTC suele ser multifocal e invadir localmente la glándula tiroidea y extenderse a través de la cápsula tiroidea invadiendo las estructuras adyacentes del cuello. Tiende a diseminarse por vía linfática, pero también puede producir metástasis, especialmente en el hueso y en los pulmones. Debido al crecimiento relativamente lento del tumor puede acumularse un número importante de metástasis pulmonares, en ocasiones con muy pocos síntomas. Se discute la implicación pronostica de la diseminación linfática. La afectación de los ganglios linfáticos por el cáncer de tiroides puede tolerarse bastante bien, pero probablemente aumenta el riesgo de recidiva y de mortalidad, en especial en los ancianos. En el cuadro 335-11 se presenta la estadificación del PTC por medio del sistema TNM. La mayoría de los cánceres papilares son identificados en los estadios iniciales (más de 80% en estadio I o II) y tienen un pronóstico excelente, con curvas de supervivencia similares a la supervivencia prevista (fig. 335-12A). La mortalidad es claramente mayor en el estadio IV de la enfermedad (metástasis a distancia), pero este grupo representa únicamente a 1% de los pacientes. El tratamiento del PTC se describe más adelante.

**Folicular.** La incidencia de FTC varía notablemente en las diferentes partes del mundo; es más frecuente en las regiones con deficiencia de yodo. El FTC es difícil de diagnosticar por medio de FNA debido a que la distinción entre

neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran medida en la existencia de signos de invasión en vasos, nervios o estructuras adyacentes. El **FTC** tiende a diseminarse por vía hematogena dando lugar a metástasis óseas, pulmonares y del sistema nervioso central. Las tasas de mortalidad relacionadas con **FTC** son menos favorables que las vinculadas al **PTC**, en parte debido a que el porcentaje de pacientes que presentan un estadio IV de la enfermedad es mayor (fig. 335-12B). Las características que se acompañan de mal pronóstico son la existencia de metástasis a distancia, edad superior a 50 años, tamaño del tumor primario superior a 4 cm, presencia de células de Hürthle e invasión vascular importante.

### 31 CÁNCER TIROIDEO BIEN DIFERENCIADO

**CIRUGÍA.** Todos los cánceres de tiroides bien diferenciados deberán ser extirpados quirúrgicamente. Además de extirpar la lesión primaria, la cirugía permite establecer el diagnóstico histológico y la estadificación precisos; a menudo se detecta una enfermedad multicéntrica en el lóbulo contralateral. En el momento de la cirugía también es posible valorar la diseminación a los ganglios linfáticos que se pueden extirpar durante la intervención. Las recomendaciones sobre la amplitud de la resección varían para el estadio I de la enfermedad, ya que las tasas de supervivencia son similares para la lobectomía y para la tiroidectomía casi total. La lobectomía se acompaña de menor incidencia de hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laringeos recurrentes. Sin embargo, no es posible vigilar los niveles de Tg ni realizar gammagrafías corporales totales con  $^{131}\text{I}$  en presencia del lóbulo residual. Además, si la estadificación final o el seguimiento subsiguiente indican la necesidad de tratamiento o gammagrafía con yodo radiactivo, es preciso repetir la intervención quirúrgica para extirpar el tejido tiroideo restante. Por este motivo, es preferible la tiroidectomía casi total en la mayoría de los pacientes; las tasas de complicaciones son aceptablemente bajas si el cirujano tiene experiencia. Se ha utilizado cada vez más la radioablaclón para eliminar tejido tiroideo residual después de extirpación, porque puede destruir carcinoma tiroideo residual o multifocal y facilita el empleo de cuantificaciones de Tg y el gammagrama con yodo radiactivo para la vigilancia a largo plazo y así eliminar el tejido normal o neoplásico residuales.



**FIGURA 335-12. Tasas de supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado.** A. Cáncer papilar, cohorte de 1 851 pacientes. I, 107 (60%); II, 408 (22%); III, 312 (17%); IV, 24 (1%); n = 1 851. B. Cáncer folicular, cohorte de 153 pacientes. I, 42 (27%); II, 82 (54%); III, 6 (4%); IV, 23 (15%); n = 153. [Adaptada de PR Iotson et al: *William's Textbook of Endocrinology*, 9th ed, JD Wilson et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 389-575; con autorización.]

**TRATAMIENTO SUPRESOR DE LA TSH.** Debido a que la mayoría de los tumores continúan siendo sensibles a la TSH, la supresión de la TSH con levotiroxina es un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides. Aunque la supresión de la TSH proporciona un efecto terapéutico benéfico claro, no hay estudios prospectivos que indiquen el nivel óptimo de supresión de la TSH. Un objetivo razonable es suprimir la TSH hasta la concentración más baja posible sin someter al paciente a efectos secundarios innecesarios por exceso de hormona tiroidea, como fibrilación auricular, osteopenia, ansiedad y otras manifestaciones de tirotoxicosis. En los pacientes con bajo riesgo de recidiva, la TSH debe suprimirse hasta una concentración baja, pero detectable (0.1 a 0.5 UI/L). En los pacientes con alto riesgo de recidiva o con enfermedad metastásica demostrada está indicada la supresión total de la TSH siempre que no existan contraindicaciones importantes para una tirotoxicosis leve. En este caso, también se deben vigilar los niveles de  $T_4$  libre para evitar un tratamiento excesivo.

**TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO.** El cáncer de tiroides bien diferenciado continúa incorporando yodo radiactivo, aunque con menor eficacia que las células foliculares tiroideas normales. La captación de yodo radiactivo está determinada principalmente por la expresión del NIS, es estimulada por la TSH y requiere la expresión del TSH-R. El tiempo de permanencia de la radiactividad depende del grado en que se conservan las funciones diferenciadas del tumor, como el atrapamiento y la organificación del yodo. Tras la tiroidectomía casi total persiste una cantidad de tejido tiroideo importante, en especial en el lecho tiroideo y alrededor de las glándulas paratiroideas. Por consiguiente, la ablación con  $^{131}\text{I}$  es necesaria para eliminar el tejido tiroideo normal restante y tratar las células tumorales residuales.

**Indicaciones.** El uso de dosis terapéuticas de yodo radiactivo continúa siendo objeto de debate en el tratamiento del cáncer de tiroides. Sin embargo, la ablación posoperatoria de tiroides y el tratamiento con yodo radiactivo de los restos de PTC o FTC identificados, disminuyen claramente los índices de recidiva, pero es poca su influencia en la mortalidad, particularmente en sujetos cuyo riesgo es relativamente pequeño; este último grupo incluye a muchos pacientes de PTC en etapa 1 cuyos tumores primarios tienen menos de 1.5 cm de diámetro. En los pacientes con tumores papilares de mayor tamaño, diseminación a ganglios linfáticos adyacentes, FTC o signos de metástasis, generalmente se recomienda la ablación de la tiroides y el tratamiento con yodo radiactivo.

**Ablación y tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .** Como se comentó anteriormente, la decisión de utilizar  $^{131}\text{I}$  para la ablación de la tiroides debe combinarse con el tratamiento quirúrgico, ya que la radioablaclón es mucho más eficaz cuando existe un tejido tiroideo normal residual mínimo. Una estrategia habitual es tratar al paciente durante varias semanas después de la intervención quirúrgica con liotironina (25 pg dos o tres veces al día), seguido del retiro de la hormona tiroidea. En la situación ideal, el nivel de TSH debe aumentar hasta un valor superior a 50 UI/L durante unas tres a cuatro semanas. El nivel hasta el que se eleve la TSH depende en gran medida de la cantidad de tejido tiroideo normal residual después de la intervención quirúrgica. También se ha utilizado, para la ablación posquirúrgica, TSH humana recombinante [*recombinant human TSH*, rhTSH] obtenida por bioingeniería para mejorar la captación de  $^{131}\text{I}$ . Al parecer tiene una eficacia similar a la anulación de la hormona tiroidea y debe ser particularmente útil, dado que los restos de tejido tiroideo impiden el incremento adecuado de TSH endógena. En la actualidad se ha aprobado el uso de rhTSH para la ablación posoperatoria en Europa, pero no en Estados Unidos.

El uso de una dosis de  $^{131}\text{I}$  para rastreo antes del tratamiento [por lo general 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi)] puede indicar la cantidad de tejido residual y es un dato que orienta respecto a la dosis necesaria para lograr la ablación. Sin embargo, dadas las preocupaciones en cuanto a que surja "depresión funcional persistente" por el radioisótilo, que anule la utilidad de nuevos tratamientos, hay una tendencia a no usar el rastreo previo al tratamiento y emprender de modo directo la ablación, salvo que exista sospecha de que la cantidad de tejido residual alterará la terapia. En Estados Unidos la dosis máxima de  $^{131}\text{I}$  es de 1 110 MBq (29.9 mCi) en forma extrahospitalaria, a pesar de que la ablación suele ser más completa si se usan cantidades mayores [1 850 a 3 700 MBq (50 a 100 mCi)]. Es importante que los alimentos que recibe el paciente tengan poco yodo (de modo que la excreción de yodo por orina sea menor de 50 pg/día) para mejorar la captación de yodo radiactivo. En individuos donde existe cáncer residual, las dosis mayores aseguran la ablación de tiroides y pueden destruir las células neoplásicas residuales. Es útil un "rastreo" o gammagrama de todo el cuerpo después del tratamiento con dosis grandes de yodo radiactivo, para identificar posibles metástasis.

**Seguimiento con gammagrafía tiroidea corporal total y determinaciones de tiroglobulina.** Debe realizarse una gammagrafía corporal total inicial seis meses después de la cirugía y de la ablación de la tiroides. La estrategia para el tratamiento de seguimiento del cáncer de tiroides ha cambiado con la disponibilidad de TSH humana recombinante (rhTSH) para estimular la captación de  $^{131}\text{I}$  y con la mayor

sensibilidad de los análisis de Tg para detectar enfermedad residual o recidivante. En la figura 335-13 se presenta un esquema que utiliza la administración de rhTSH o la suspensión de la hormona tiroidea para realizar la gammagrafía de la tiroides. Después de la ablación de tiroides se utiliza rhTSH para la vigilancia y estimular la captación de Tg y  $^{131}\text{I}$ , sin someter a los pacientes a la etapa de anulación o supresión de hormona tiroidea y los síntomas de hipotiroidismo que origina, así como el riesgo de que el tumor prolifere después de estimulación duradera con TSH. Como otra posibilidad, en individuos que posiblemente necesiten tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se puede utilizar la estrategia tradicional de supresión de hormona tiroidea para mejorar TSH; ello comprende un cambio y en vez de usar levotiroxina ( $\text{T}_4$ ) se debe emplear la hormona liotironina de eliminación más rápida ( $\text{T}_3$ ) y de ese modo, permitir que aumente con mayor rapidez la concentración de TSH. La TSH estimula la concentración de Tg, razón por la cual hay que cuantificarla después de administrar rhTSH o cuando ha aumentado la concentración de TSH después de la supresión de hormona tiroidea.

En individuos con poco riesgo, sin manifestaciones clínicas de enfermedad residual después de ablación y con Tg basal menor de 1 ng/ml, un número cada vez mayor de pruebas refuerza el empleo de niveles de Tg estimulados por rhTSH un año después de la ablación, sin necesidad de gammagrama con yodo radiactivo. Si los niveles de Tg estimulados son bajos (<2 ng/ml) en forma óptima no detectable, será posible tratar a estos pacientes con medidas supresoras y medir Tg no estimulada, cada seis a 12 meses. En ellos también hay que confirmar la ausencia de anticuerpos contra Tg. Por otra parte, los sujetos con enfermedad residual en el gammagrama de todo el cuerpo o los que muestran concentraciones de Tg mayores, necesitan terapia adicional a base de  $^{131}\text{I}$ . Además, muchos expertos recomiendan la administración de yodo radiactivo en sujetos con positividad de Tg sin signos positivos en la gammagrafía (Tg >5 a 10 ng/ml), porque pueden obtener beneficio terapéutico con una gran dosis de yodo-131.

Además del yodo radiactivo, también se utiliza la radioterapia externa para tratar las lesiones metastásicas específicas, en particular cuando causan dolor óseo o existe riesgo de lesión neurológica (p. ej., metástasis vertebrales).

## CÁNCER ANAPLÁSICO Y OTRAS FORMAS

### DE CÁNCER DE TIROIDES

**Cáncer anaplásico de tiroides.** Como se comentó anteriormente, el ATC es un cáncer agresivo poco diferenciado. El pronóstico es desfavorable y la

mayoría de los pacientes fallece en los seis meses posteriores al diagnóstico. Debido al estado indiferenciado de estos tumores, la captación de yodo radiactivo suele ser insignificante, pero puede usarse terapéuticamente si existe una captación residual. Se ha intentado la quimioterapia con múltiples fármacos, incluidas las antraciclinas y el paclitaxel, pero suele ser inútil. Puede intentarse la radioterapia externa que se continua si se observa respuesta del tumor.

**Linfoma tiroideo.** El linfoma de la tiroides a menudo se origina en el marco de una tiroiditis de Hashimoto. Una tumoración tiroidea de expansión rápida debe hacer sospechar este diagnóstico. El linfoma difuso de células grandes es el tipo más frecuente en la tiroides. Las biopsias revelan láminas de células linfoides que pueden ser difíciles de diferenciar del cáncer microcítico de pulmón o del ATC. Estos tumores a menudo son muy sensibles a la radiación externa. Debe evitarse la resección quirúrgica como tratamiento inicial, ya que puede provocar la diseminación de una enfermedad que está localizada en la tiroides. Si el estudio para la estadificación indica que existe enfermedad extratiroidea, el tratamiento debe seguir el protocolo empleado para otras formas de linfoma (cap. 105).

## CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El MTC puede ser esporádico o familiar y representa cerca de 5 a 10% de los cánceres de tiroides. Hay tres formas familiares de MTC: MEN 2A, MEN 2B y MTC familiar sin otras características de MEN (cap. 345). En general, el MTC es más agresivo en el MEN 2B que en el MEN 2A y el MTC familiar es más agresivo que el MTC esporádico. La elevación de la concentración sérica de calcitonina proporciona un marcador de enfermedad residual o recidivante. En todos los pacientes con MTC está justificado investigar la existencia de mutaciones del gen *RET*, ya que es posible ofrecer consejo genético a las personas con resultados positivos para mutaciones y realizar pruebas genéticas a todos sus familiares.

El tratamiento del MTC es principalmente quirúrgico. A diferencia de los tumores derivados de las células foliculares de la tiroides, estos tumores no captan yodo radiactivo. La radioterapia externa y la quimioterapia pueden ofrecer un efecto paliativo en los pacientes en los que la enfermedad esté avanzada (cap. 345).

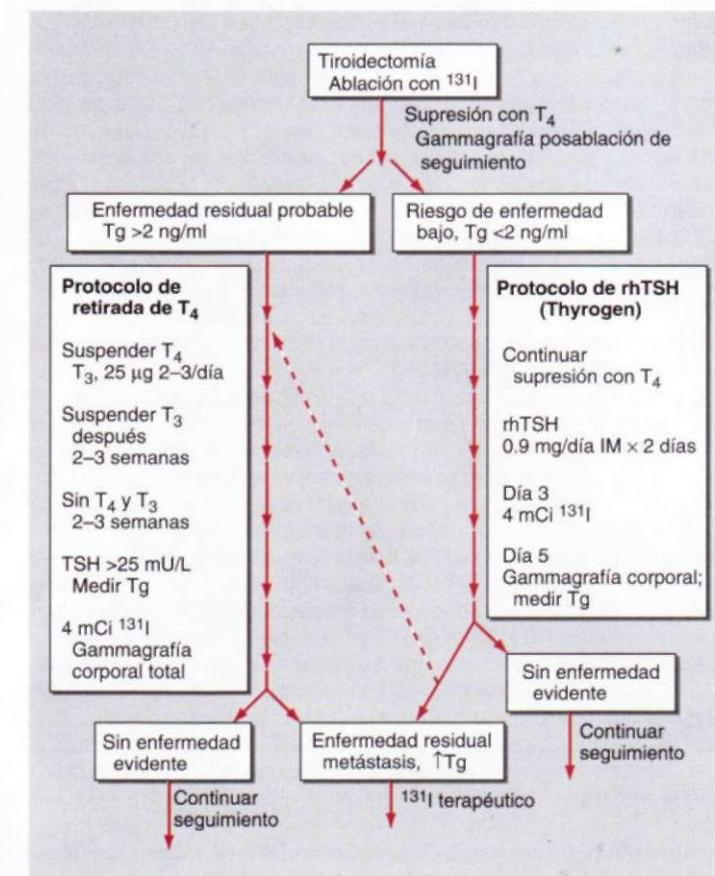
## ESTUDIO DEL PACIENTE: Nódulo tiroideo

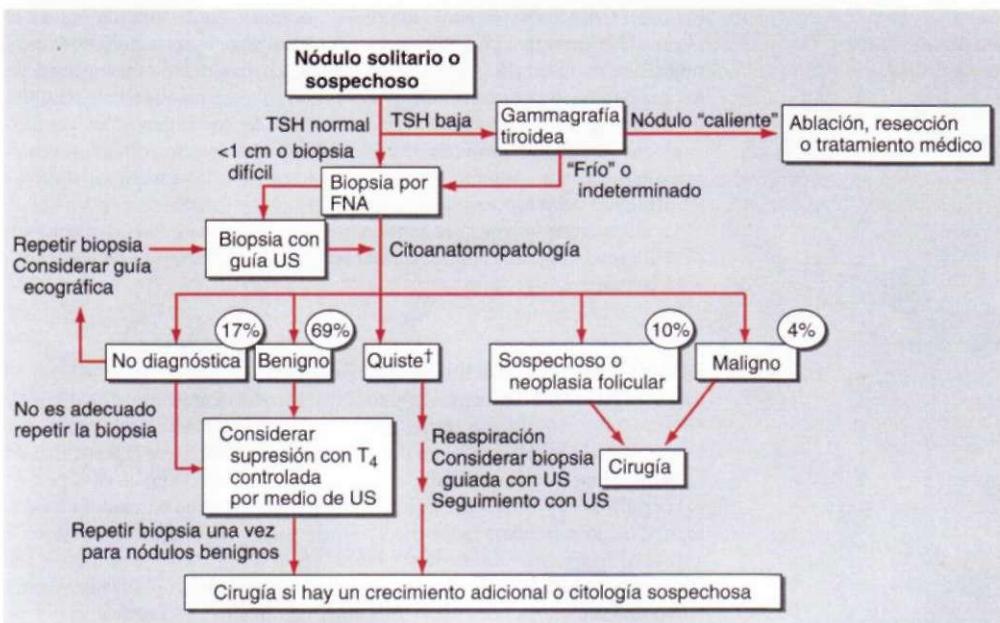
Se encuentran nódulos tiroideos palpables en 5% de los adultos, aunque la prevalencia varía considerablemente en todo el mundo. Debido a esta elevada prevalencia, el médico encontrará con frecuencia nódulos tiroideos y deberá identificarlos y evaluarlos. El objetivo primordial de esta evaluación es identificar, de forma rentable, el pequeño subgrupo de pacientes que tienen lesiones malignas.

Como se ha descrito anteriormente, los nódulos son más frecuentes en las regiones con deficiencia de yodo, en las mujeres y con el envejecimiento. La mayor parte de los nódulos palpables son >1 cm de diámetro, pero la capacidad de percibir un nódulo depende de su localización en la glándula (superficie o profundamente incluido en ella), las características anatómicas del cuello del paciente y la experiencia del examinador. Existen métodos de detección de mayor sensibilidad, como CT, la ecografía tiroidea y los estudios anatomo-patológicos, que revelan los nódulos tiroideos en más de 20% de las glándulas. La presencia de estos hallazgos tiroideos ha suscitado numerosos debates en torno de cómo detectar los nódulos y cuáles de ellos deben estudiarse con mayor detenimiento. La mayoría de los expertos sigue confiando en la exploración física para detectar los nódulos tiroideos y reserva la ecografía para vigilar el tamaño del nódulo y como ayuda para la realización de biopsias de tiroides.

La figura 335-14 incluye una estrategia de evaluación del nódulo sólido. En la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos las pruebas de función tiroidea son normales. No obstante, la función tiroidea debe valorarse determinando el valor de TSH, que puede estar suprimida por uno o más de los nódulos autónomos. Si la TSH está suprimida, está indicado realizar una gammagrafía con radionúclidos para determinar si el nódulo identificado es "caliente" ya que las lesiones que muestran un aumento de la captación casi nunca son malignas y la FNA no es necesaria. En caso contrario, la biopsia por FNA debe ser el primer paso en la evaluación de un nódulo tiroideo. La FNA tiene una buena sensibilidad y especificidad

**FIGURA 335-13. Uso de hormona estimulante de tiroides (TSH) recombinante en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides.** Tg, tiroglobulina; rhTSH, TSH humana recombinante.





**FIGURA 335-14. Estudio del paciente con un nódulo tiroideo.** En el texto y las referencias pueden encontrarse detalles al respecto.<sup>1</sup> Cerca de 33% de los nódulos son quísticos o mixtos (quísticos y sólidos). US, ecografía (*ultrasound*); TSH, hormona estimulante de tiroides; FNA, aspiración con aguja fina.

cuando la realizan médicos familiarizados con este procedimiento y cuando los resultados son interpretados por anatomicopatólogos expertos. Esta técnica es especialmente precisa para la detección de PTC. La diferenciación entre lesiones foliculares benignas y malignas no siempre es posible utilizando exclusivamente la citología.

En diversos estudios a gran escala, las biopsias con FNA han proporcionado los siguientes hallazgos: 70% benignas; 10% malignas o posiblemente malignas y 20% no diagnósticas o material insuficiente para el diagnóstico. La presencia de características típicas de malignidad obliga a realizar cirugía. El diagnóstico de neoplasia folicular también justifica la cirugía, puesto que no es posible diferenciar las lesiones malignas de las benignas en función de la anatomicopatología o los cortes congelados. El tratamiento de los pacientes con lesiones benignas es variable. Muchos expertos defienden la supresión de la TSH, mientras que otros vigilan el tamaño del nódulo sin supresión. Con cualquiera de estos enfoques, el tamaño del nódulo tiroideo debe vigilarse, ya sea por palpación o por ecografía. Si el nódulo aumenta de tamaño está indicado repetir la biopsia por FNA y la mayoría de los expertos recomiendan realizar una segunda biopsia dos a cinco años después para confirmar el estado benigno del nódulo.

Las biopsias no diagnósticas se deben a numerosos motivos, como la existencia de una reacción fibrótica con pocas células para la aspiración, una lesión quística en la que los componentes celulares se localizan en el borde del quiste o un nódulo demasiado pequeño para practicar una aspiración precisa. Por estos motivos, la FNA guiada por ecografía es de utilidad cuando se repite la FNA. La ecografía se utiliza cada vez con mayor

frecuencia para las biopsias iniciales en un intento de potenciar la localización de los nódulos y la exactitud de la toma de muestras. Las características en la ecografía también son útiles para seleccionar los nódulos de los que se obtendrá tejido para biopsia, cuando se identifican múltiples nódulos positivos. Las características que sugieren cáncer incluyen microcalcificaciones, mayor vascularización e hipoeogenicidad dentro del nódulo.

La evaluación de un nódulo tiroideo provoca estrés a la mayoría de los pacientes. Aunque no lo verbalicen, les preocupa la posibilidad de que se trate de un cáncer de tiroides. Por lo tanto, vale la pena explicar al paciente los pasos diagnósticos y tranquilizarlo cuando no se encuentre una neoplasia maligna. Cuando se identifique una lesión sospechosa o un cáncer de tiroides, debe explicársele que el pronóstico por lo general es favorable e informarle de las distintas opciones terapéuticas disponibles.

## LECTURAS ADICIONALES

- ABALOVICH M et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(Suppl):S1, 2007
- COOPER DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905, 2005
- et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:1, 2006
- DE FELICE M, DI LAURO R: Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. *Endo Rev* 25:722, 2004
- DEGROOT LJ et al: Thyroid gland (Part 10, Vol 2), in *Endocrinology*, 5th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006
- ESCOBAR-MORREALE HF et al: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4946, 2005
- GHARIB H et al: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90:581, 2005
- GRUTERS A et al: Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 151(Suppl 3):U39, 2004
- KONDO T et al: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6:292, 2006
- PEARCE EN: Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ* 332(7554):1369, 2006
- ROBERTS CGP, LADENSON PW: Hypothyroidism. *Lancet* 363:793, 2004
- WEETMAN AP: Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 61:405, 2004

corticoides; la presión arterial, el volumen vascular y los electrolitos por medio de los mineralocorticoides, y las características sexuales secundarias (en el sexo femenino) por la acción de los andrógenos. El eje suprarrenal desempeña una función importante en la respuesta al estrés, que aumenta rápidamente los niveles de cortisol. Los trastornos suprarrenales comprenden la hiperfunción (síndrome de Cushing) y la hipofunción (insuficiencia suprarrenal), así como diversas anomalías genéticas de la esteroidogénesis.

## NOMENCLATURA DE LOS ESTEROIDES

La estructura básica de los esteroides es un núcleo de cinco anillos (fig. 336-1). Los átomos de carbono se numeran sucesivamente, empezando por el anillo A. Los esteroides suprarrenales tienen 19 o 21 átomos de carbono. Los este-

# 336 Enfermedades de la corteza suprarrenal

Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

## BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de esteroides: 1) glucocorticoides, 2) mineralocorticoides y 3) andrógenos suprarrenales. En consecuencia, la función suprarrenal normal es importante para regular el metabolismo intermedio y las respuestas inmunitarias a través de los glu-

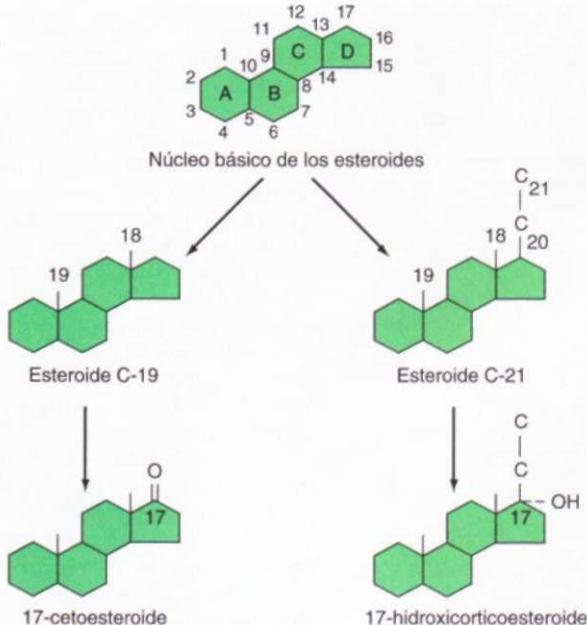


FIGURA 336-1. Estructura básica y nomenclatura de los esteroides.

roides C<sub>19</sub> tienen grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C<sub>21</sub> con un grupo cetónico en C-17 se denominan *17-cetoesteroideos* y tienen efectos preferentemente androgénicos. Los esteroides C<sub>21</sub> poseen una cadena lateral de dos carbonos (C-20 y C-21) unida en la posición 17 y grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C<sub>21</sub> con un grupo hidroxilo en posición 17 se denominan *17-hidroxicorticoesteroideos*. Los esteroides C<sub>21</sub> tienen propiedades glucocorticoides o mineralocorticoides.

#### FJOSÍNTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

El colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena es el sustrato de la esteroidogénesis. La captación del colesterol por la corteza suprarrenal está mediada por el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL). Cuando la corteza suprarrenal es estimulada de manera prolongada por la corticotropina (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), el número de receptores de LDL aumenta. Las tres vías principales de la biosíntesis de las hormonas suprarrenales conducen a la producción de glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos suprarrenales (deshidroepiandrosterona). En la suprarrenal existen zonas distintas que sintetizan específicamente estas hormonas (fig. 336-2). Esta distribución por zonas se acompaña de la expresión selectiva de genes que codifican las enzimas peculiares de la formación de cada tipo de esteroides: la sintasa de aldosterona sólo se expresa en condiciones normales en la capa externa (glomerular), mientras que 21-hidroxilasa y 17-hidroxilasa sólo lo hacen en las capas celulares internas (fasciculada reticular), que son los lugares donde se produce la biosíntesis del cortisol y los andrógenos, respectivamente.

#### TRANSPORTE DE LOS ESTEROIDES

El cortisol circula en el plasma como cortisol libre, cortisol unido a las proteínas y metabolitos del cortisol. El *cortisol libre* es una hormona fisiológicamente activa, que no está unida a las proteínas y que, por tanto, puede actuar directamente sobre los tejidos. En condiciones normales, menos de 5% del cortisol circulante se encuentra en estado libre. Sólo el cortisol no unido y sus metabolitos pueden filtrarse en los glomérulos. En los estados caracterizados por hipersecreción de cortisol se eliminan por la orina cantidades elevadas de esteroides libres, porque la fracción de cortisol no unido se eleva en el plasma. En el plasma existen dos sistemas que permiten la unión del cortisol. Uno es la globulina Cx, con gran afinidad y baja capacidad llamada *transcortina* o *globulina fijadora del cortisol* (*cortisol-binding globulin*, CBG) y la otra es una proteína de gran capacidad y baja afinidad, la *albúmina*. La afinidad de la CBG por el cortisol disminuye en las regiones inflamadas, donde aumenta la concentración local de cortisol libre. Cuando la concentración de cortisol rebasa 700 nmol/L (25 pg/100 ml), parte del exceso de cortisol se une a la albúmina, pero una proporción de cortisol mayor a la usual circula en forma libre. El nivel de CBG aumenta cuando los estrógenos están elevados (p. ej., en el embarazo y al tomar anticonceptivos orales). La elevación de la CBG se acompaña de un ascenso paralelo del *cortisol unido a las proteínas*,

lo que se traduce en una elevación de la concentración de cortisol total en el plasma. Sin embargo, probablemente el cortisol libre sigue siendo normal, y no existen manifestaciones de exceso de glucocorticoides. La mayor parte de los análogos sintéticos de los glucocorticoides se unen menos a la CBG (70% de unión, aproximadamente). Esto puede explicar la tendencia de algunos análogos sintéticos a producir efectos cushingoides con dosis bajas. Los *metabolitos del cortisol* son biológicamente inactivos y sólo se unen muy poco a las proteínas del plasma.

La aldosterona se une a las proteínas en menor grado que el cortisol y un ultrafiltrado del plasma contiene hasta 50% de la concentración de la aldosterona circulante.

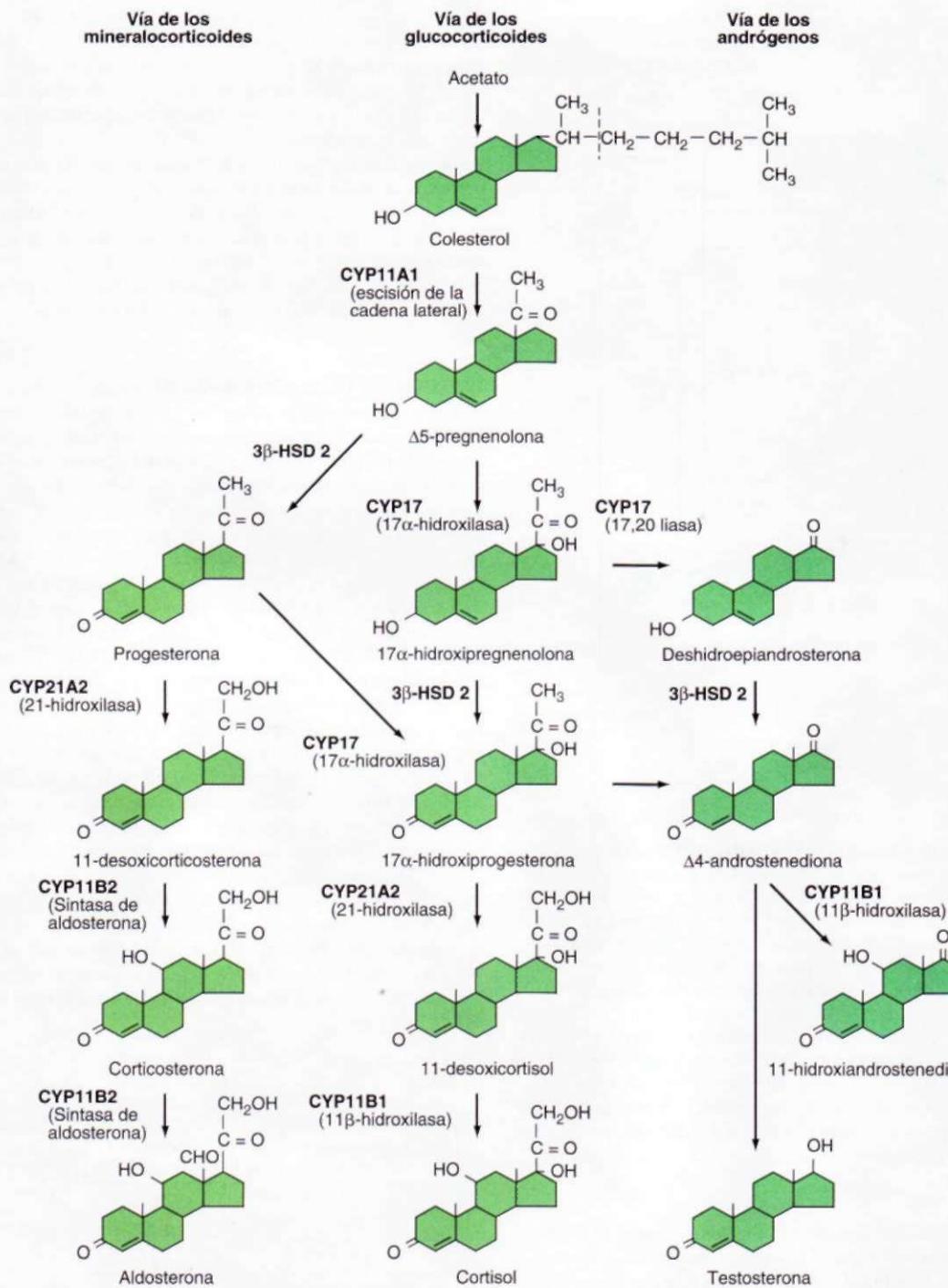
#### METABOLISMO Y ELIMINACIÓN DE LOS ESTEROIDES

**Glucocorticoides.** La secreción diaria de glucocorticoides oscila entre 40 y 80 pmol (15 y 30 mg; 8 a 10 mg/m<sup>2</sup>), con un pronunciado ciclo circadiano. La concentración de cortisol en plasma está determinada por la velocidad de secreción, inactivación y eliminación del cortisol libre. El hígado es el principal órgano de la inactivación de los esteroides. Una enzima reguladora fundamental del metabolismo del cortisol es la deshidrogenasa de hidroxiesteroido 11 $\beta$  (*11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*, 11 $\beta$ -HSD). Ésta se presenta en dos isoformas: la 11 $\beta$ -HSD 1 se expresa fundamentalmente en el hígado y actúa como una reductasa, convirtiendo la cortisona inactiva en cortisol, el glucocorticoide activo; la isoforma 11 $\beta$ -HSD 2 se expresa en algunos tejidos y convierte el cortisol en el metabolito inactivo cortisona. Las mutaciones en el gen *HSD11B1* se acompañan de recambio rápido de cortisol, con la consecuente activación del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) y producción excesiva de andrógenos suprarrenales en la mujer. En modelos animales, la expresión epiploica excesiva de 11 $\beta$ -HSD 1 incrementa la producción local de glucocorticoides y se acompaña de obesidad central y resistencia a la insulina. En el hipertiroidismo, la reacción oxidante de la 11 $\beta$ -HSD 1 se encuentra elevada. Las mutaciones en el gen *HSD11B2* producen el síndrome de *exceso aparente de mineralocorticoides*, que refleja inactivación renal insuficiente del cortisol y favorece que éste active de manera inapropiada al receptor de mineralocorticoides (véase más adelante en este capítulo).

**Mineralocorticoides.** En individuos que tienen ingestión normal de sal, la secreción diaria promedio de aldosterona varía entre 0.1 y 0.7 pmol (50 y 250 pg). Durante un solo paso por el hígado, más de 75% de la aldosterona circulante se inactiva por conjugación con ácido glucurónico. Sin embargo, bajo ciertas situaciones, como en caso de insuficiencia congestiva, la cantidad inactivada disminuye.

**Andrógenos suprarrenales.** El principal andrógeno secretado por la suprarrenal es la deshidroepiandrosterona (DHEA) y su éster de ácido sulfúrico (DHEAS). Cada día se secretan de 15 a 30 mg de estos compuestos, además de menores cantidades de androstenediona, 11 $\beta$ -hidroxiandrostenediona y testosterona. La DHEA es el principal precursor de los 17-cetoesteroideos urinarios. Dos tercios de los 17-cetoesteroideos de la orina del varón proceden de metabolitos suprarrenales y el tercio restante de los andrógenos testiculares. En la mujer, casi todos los 17-cetoesteroideos urinarios proceden de la glándula suprarrenal.

Los esteroides atraviesan pasivamente por difusión la membrana celular y se unen a los receptores intracelulares (cap. 332). Los glucocorticoides y los mineralocorticoides se unen casi con la misma afinidad al receptor de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor*, MR). Sin embargo, sólo los glucocorticoides se unen al receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*, GR). Después de unirse al receptor, el complejo esteroide-receptor se traslada al núcleo celular, donde se une a lugares específicos situados en los genes regulados por los esteroides, modificando los niveles de transcripción. Algunas acciones de los glucocorticoides, por ejemplo los efectos antiinflamatorios, tienen lugar a través de la inhibición, mediada por el GR, de otros factores de transcripción como la proteína activadora 1 (*activatingprotein-1*, AP-1) o el factor nuclear kappa B (*nuclearfactor kappa B*, NFkB). En condiciones normales, estas sustancias estimulan la actividad de diversos genes de citocinas. Como el cortisol se une al receptor de los mineralocorticoides con la misma afinidad que la aldosterona, la especificidad de los mineralocorticoides se obtiene por la transformación metabólica local del cortisol que pasa a formar el compuesto inactivo cortisona por acción de la 11 $\beta$ -HSD 2. Los efectos de tipo glucocorticoide que producen otros esteroides, como la progesterona en dosis altas, guardan relación con sus relativas afinidades de unión por el receptor de



**FIGURA 336-2.** Biosíntesis de la producción de esteroides suprarrenales: vías principales de los mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. 3β-HSD, deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroido.

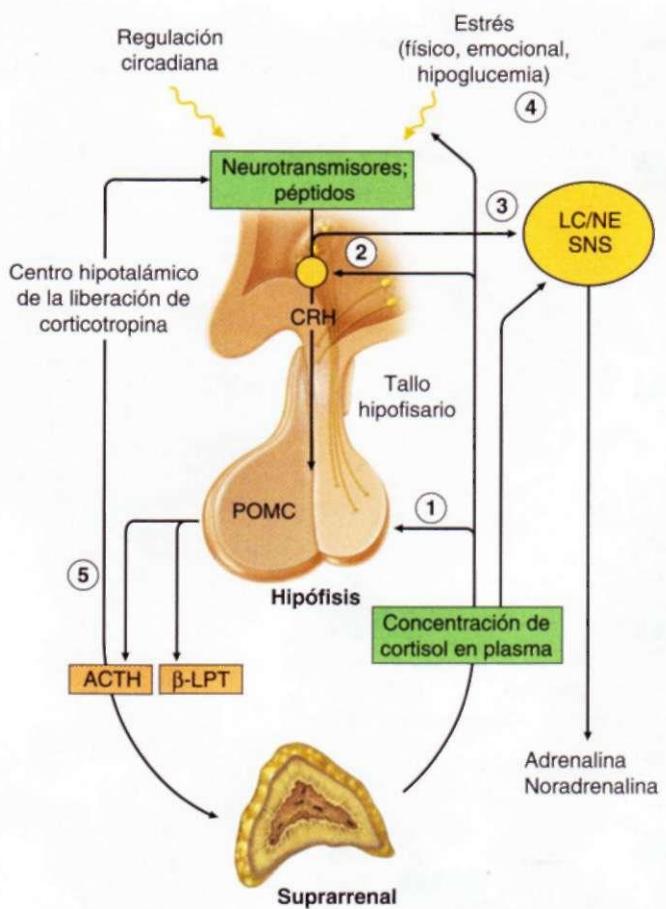
los glucocorticoides. Los defectos hereditarios del GR producen cuadros de resistencia a los glucocorticoides. Las personas que tienen defectos del receptor de glucocorticoides muestran niveles altos de cortisol pero sin signos de hipercortisolismo.

#### FISIOLOGÍA DE LA ACTH

La ACTH (corticotropina) y algunos otros péptidos (lipotropinas, endorfinas y hormonas estimulantes de melanocitos) se forman a partir de una molécula precursora de mayor tamaño (peso molecular de 31 000): la proopiomelanocortina (POMC) (cap. 333). La POMC se forma en diversos tejidos, como el cerebro, los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis, y los linfocitos. El conjunto de péptidos realmente secretado depende del tejido donde se forma. En el lóbulo anterior de la hipófisis, la ACTH, un péptido de 39 aminoácidos, es sintetizada y almacenada en las células basófilas. El fragmento N-terminal de 18 aminoácidos de la ACTH tiene plena actividad biológica y los fragmentos N-terminales más cortos sólo tienen una potencia biológica parcial. La liberación de la ACTH y de los péptidos afines por el lóbulo ante-

rior de la hipófisis está regulada por un péptido de 41 aminoácidos, la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), producida por las células de la Eminencia media del hipotálamo (fig. 336-3). La urocortina, un neuropéptido emparentado con la CRH, imita muchos de los efectos centrales de ésta (p. ej., supresión del apetito, ansiedad), pero se ignora su papel en la regulación de la ACTH. Algunos péptidos afines como la lipotropina beta (fJ-LPT) se liberan en concentraciones equimolares con la ACTH, lo que sugiere que ambas se escinden enzimáticamente del precursor POMC antes o durante el proceso de secreción. No obstante, dependiendo de la naturaleza del estímulo, los niveles de endorfinas beta pueden guardar relación o no con los niveles circulantes de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica).

Los principales factores que regulan la liberación de ACTH son la CRH, la concentración de cortisol libre en plasma, el estrés y el ciclo sueño-vigilia (fig. 336-3). El nivel de la ACTH en plasma varía en el día como consecuencia de la secreción pulsátil, y sigue un ritmo circadiano, con un máximo inmediatamente antes de despertarse y su nadir antes de acostarse. Si se adopta un ciclo sueño-vigilia distinto, el patrón se modifica en unos días, hasta acomodarse a



**FIGURA 336-3. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.** Los sitios principales de la regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se encuentran en la hipófisis (1) y en el centro hipotalámico de liberación de corticotropina (2). La regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se produce también en el locus cerúleo/sistema simpático (3) y puede incluir también a centros nerviosos superiores (4). También puede existir un circuito de retroalimentación corto que consiste en la inhibición de la CRH por la ACTH (5). Los neurotransmisores hipotalámicos influyen en la liberación de la CRH; los sistemas serotoninérgico y colinérgico estimulan la secreción de CRH y ACTH; es probable que los agonistas adrenérgicos y el ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) inhiban la liberación de CRH. Los péptidos opíáceos endorfina beta y encefalina inhiben la secreción de CRH y ACTH, y la vasopresina y la angiotensina II la aumentan. CRH, hormona liberadora de corticotropina; p-LPT, lipotropina beta; POMC, proopiomelanocortina; LC, locus cerúleo; NE, noradrenalina (*norepinephrine*).

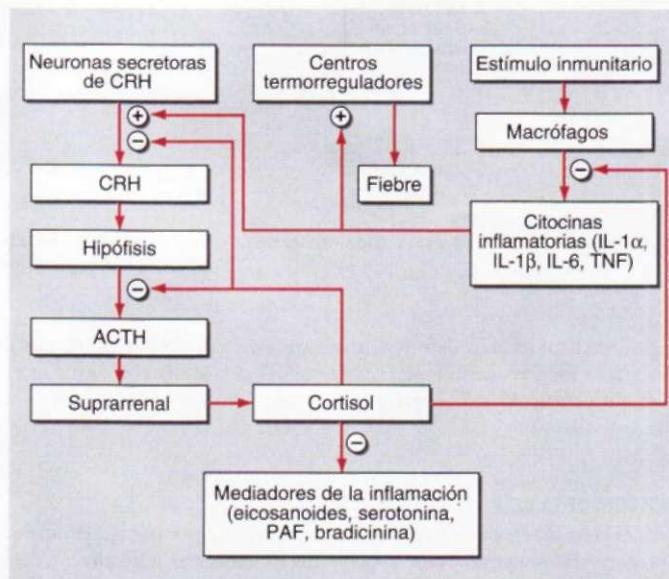
él. Los niveles de ACTH y cortisol también aumentan al comer. El estrés (p. ej., pirogénos, intervenciones quirúrgicas, hipoglucemias, ejercicio y trastornos emocionales intensos) producen la liberación de CRH y de arginina-vasopresina (AVP), además de activar el sistema nervioso simpático. Estos cambios, a su vez, potencian la liberación de ACTH, actuando juntos o por separado. Por ejemplo, la liberación de AVP actúa sinérgicamente con la CRH, de manera que incrementa la secreción de ACTH; la CRH estimula también al locus cerúleo y al sistema simpático. La secreción de ACTH debida al estrés anula la periodicidad circadiana de las concentraciones corticotrópicas pero es inhibida por la administración previa de glucocorticoides en dosis altas. La CRH regula el ritmo circadiano normal pulsátil de liberación de la ACTH; este mecanismo se conoce con el nombre de ciclo de autorregulación abierto. A su vez, los neurotransmisores hipotalámicos, entre ellos los de las vías serotoninérgica y colinérgica, afectan la secreción de CRH. El sistema inmunitario también influye sobre el eje HPA (fig. 336-4). Por ejemplo, las citocinas inflamatorias [factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, interleucina (IL) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6] producidas por los monocitos incrementan la liberación de ACTH al estimular la secreción de CRH, AVP o ambas. Por último, la concentración de cortisol libre en el plasma regula la secreción de ACTH porque disminuye la capacidad de reacción de las células corticotrópicas hipofisarias a la CRH; los glucocorticoides también inhiben la reacción del mRNA de la POMC a la CRH. Además, inhiben al locus cerúleo, al sistema simpático y la liberación de CRH. El último servomecanismo establece la primacía del cortisol en el control de la secreción de ACTH. La supresión de esta última función que provoca atrofia corticosuprarrenal después del tratamiento pro-

longado con glucocorticoides se debe, primordialmente, a la supresión de la liberación hipotalámica de CRH; la administración de CRH exógena en estas últimas circunstancias produce un incremento de la concentración plasmática de ACTH. El cortisol ejerce también efectos de retroalimentación sobre los centros encefálicos superiores (hipocampo, sistema reticular y *septum*) y, quizás, la corteza suprarrenal.

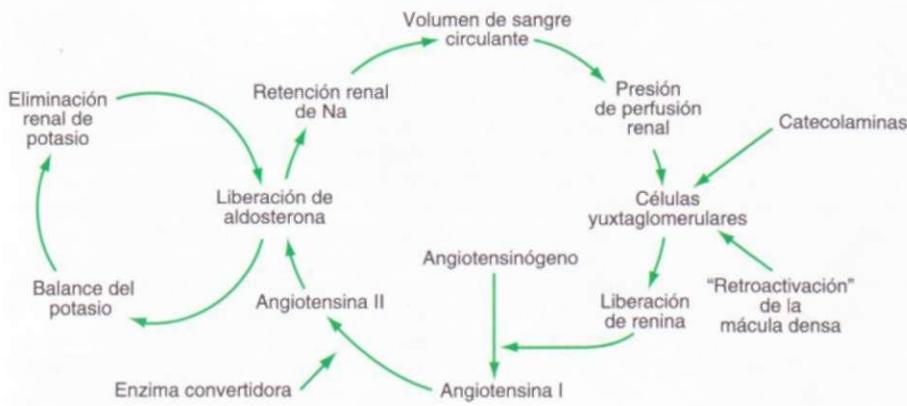
La semivida biológica de la ACTH en la circulación es menor a 10 min. La acción de la ACTH también es rápida; unos minutos después de ser liberada, la concentración de esteroides se eleva en la sangre venosa de las suprarrenales. La ACTH estimula la esteroidogénesis activando la adenilciclasa unida a la membrana. El 3',5'-monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico activa, a su vez, a las cinasas de proteína que fosforilan a las proteínas que estimulan la biosíntesis de los esteroides.

#### FISIOLOGÍA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La renina es una enzima proteolítica que se forma y almacena en las granulaciones de las células yuxtaglomerulares que rodean las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. La renina actúa sobre su principal sustrato, el angiotensinógeno (una globulina  $\alpha_2$ , circulante elaborada en el hígado), para formar la angiotensina I, un decápепtido (fig. 336-5). Seguidamente, la angiotensina I se somete a la acción de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) que se encuentra en muchos tejidos (especialmente en el endotelio de los vasos pulmonares) y se transforma en un octapéptido, la angiotensina II, después de perder los dos aminoácidos C-terminales. La angiotensina II es un potente vasopresor y actúa directamente sobre la musculatura de fibra lisa arteriolar. Además, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal; el heptapéptido angiotensina III también es capaz de estimular la formación de aldosterona. Las dos clases principales de receptores de angiotensina se denominan  $AT_1$  y  $AT_2$ ; el receptor  $AT_1$  puede encontrarse en dos formas: alfa y beta. La mayor parte de los efectos de las angiotensinas II y III están mediados por el receptor  $AT_1$ . Las angiotensinas destruyen rápidamente a la angiotensina II (semivida de 1 min), mientras que la semivida de la renina es más larga (10 a 20 min). Además de la renina-angiotensina circulante, hay muchos tejidos que tienen un sistema renina-angiotensina local y son capaces de formar angiotensina II. Entre ellos están el útero, la placenta, el tejido vascular, el corazón, el cerebro y, especialmente, la corteza suprarrenal y el riñón. Aunque no se conoce bien el papel de la angiotensina II elaborada localmente, es posible que intervenga en el crecimiento y en la regulación de la función de la corteza suprarrenal y de la musculatura lisa de los vasos.



**FIGURA 336-4. Eje inmuno-suprarrenal.** El cortisol tiene propiedades antiinflamatorias, entre ellas: efectos en la microcirculación, las acciones celulares, la supresión de las citocinas de la inflamación (el llamado eje inmuno-suprarrenal). Un estrés como la sepsis aumenta la secreción suprarrenal, mientras que el cortisol inhibe la respuesta inmunitaria a través de este sistema. -, inhibición; +, estimulación; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, corticotropina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; PAF, factor de activación plaquetaria (*platelet activating factor*).



**FIGURA 336-5. La interrelación de los circuitos de retroalimentación del volumen y el potasio con la secreción de aldosterona.** La integración de las señales de cada uno de los circuitos determina el nivel de secreción de aldosterona.

La liberación de renina por el riñón refleja los efectos que en conjunto producen cuatro factores interdependientes. Las *células yuxtaglomerulares*, que son elementos mioepiteliales especializados que se encuentran formando un manguito alrededor de las arteriolas aferentes, actúan como sensores o transductores de presión en miniatura, y detectan la presión de perfusión renal y los correspondientes cambios que experimentan las presiones de perfusión en las arteriolas aferentes. Por ejemplo, si desciende el volumen de sangre circulante, disminuye paralelamente la presión de perfusión renal y, por tanto, la presión en las arteriolas aferentes (fig. 336-5). Este cambio es percibido por las células yuxtaglomerulares como una distensión insuficiente de las paredes de las arteriolas aferentes y, en respuesta, liberan más renina a la circulación renal. Con ello se forma angiotensina I, que se convierte en angiotensina II en el riñón y otros tejidos gracias a la enzima convertidora. La angiotensina II actúa sobre la homeostasis del sodio de dos maneras: modifica el flujo sanguíneo renal para mantener constante la filtración glomerular, cambiando por lo tanto la fracción de filtración de sodio, y estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La elevación de los niveles de aldosterona en plasma aumenta la retención de sodio y esto produce una expansión del volumen del líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV), lo cual a su vez amortigua la señal para que se inicie la liberación de renina. De esta manera, el sistema renina-angiotensina-aldosterona regula el volumen de los líquidos corporales modificando la hemodinámica renal y el transporte tubular del sodio.

Un segundo mecanismo de control para la liberación de renina está centrado en las *células de la mácula densa*, que constituyen un grupo de células epiteliales del túbulos contorneado distal situadas directamente frente a las células yuxtaglomerulares. Pueden funcionar como quimiorreceptores, que vigilan la carga de sodio (o cloruro) presentada al túbulos distal. Cuando aumenta la cantidad de sodio filtrado que llega a la mácula densa, se envía una señal para que las células yuxtaglomerulares disminuyan la liberación de renina, regulando así la filtración glomerular y la carga de sodio filtrado.

El sistema nervioso simpático regula la liberación de renina en respuesta a la bipedestación. El mecanismo consiste bien en un efecto directo sobre las células yuxtaglomerulares para que aumenten la actividad de la adenilciclasa, o bien en un efecto indirecto sobre estas células o las de la mácula densa a través de la vasoconstricción de la arteriola aferente.

Finalmente, hay factores circulantes que influyen en la liberación de renina. Cuando aumenta la ingestión de potasio disminuye la liberación de renina, y lo contrario ocurre al disminuir la ingestión de potasio. No se conoce bien la importancia de estos efectos. La angiotensina II inhibe la liberación de renina por retroalimentación negativa, efecto que es independiente de los cambios en el flujo sanguíneo, la presión arterial o la secreción de aldosterona. Los péptidos auriculares natriuréticos también inhiben la liberación de renina. Por tanto, en la regulación de la liberación de renina intervienen mecanismos intrarrrenales (receptor de presión y mácula densa) y extrarrrenales (sistema nervioso simpático, potasio, angiotensina, etc.). El mantenimiento de los niveles de renina en estado de equilibrio constante se consigue gracias a la acción de todos estos factores; por lo general predominan los mecanismos intrarrrenales.

### FISIOLOGÍA DE LOS GLUCOCORTICOIDEOS

La separación de los esteroides suprarrenales en glucocorticoides y mineralocorticoides es arbitraria, porque la mayor parte de los glucocorticoides tienen algunas propiedades parecidas a las de los mineralocorticoides. El término

descriptivo de *glucocorticoides* se emplea para referirse a los esteroides suprarrenales que intervienen preferentemente en el metabolismo intermedio. En general, sus acciones están orientadas a facilitar la producción de glucosa, el combustible de alta energía, reduciendo el resto de las actividades metabólicas que no participan en este proceso. Sin embargo, la activación sostenida tiene como consecuencia un estado fisiopatológico llamado síndrome de Cushing. El principal glucocorticoide es el cortisol (hidrocortisona). La acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermedio está mediada por el receptor de los glucocorticoides. Los efectos fisiológicos de estos esteroides son la regulación del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y los ácidos nucleicos. Los glucocorticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre pues actúan como antagonistas de la insulina e inhiben su liberación, con la consiguiente disminución en la captación de glucosa por los tejidos; esto favorece la síntesis de glucosa

(gluconeogénesis) en el hígado y aumenta la cantidad de glucógeno en este órgano. Las acciones sobre el metabolismo de las proteínas son, principalmente, de tipo catabólico pues aumentan la degradación de las proteínas y la eliminación de nitrógeno. Estas acciones reflejan, en gran parte, la movilización de los aminoácidos destinados a la glucogénesis que proceden de las estructuras periféricas de sostén, como hueso, músculo, piel y tejido conectivo, y que obedece a la degradación de las proteínas y a la inhibición de su síntesis, así como a la captación de aminoácidos. La hiperaminoacidemia también favorece la gluconeogénesis al estimular la liberación de glucagón. Los glucocorticoides actúan directamente sobre el hígado, donde estimulan la síntesis de algunas enzimas como la aminotransferasa de tirosina y la pirrolasa de triptófano. Los glucocorticoides regulan la movilización de los ácidos grasos al potenciar la activación de la lipasa celular a través de las hormonas movilizadoras de lípidos (p. ej., las catecolaminas y los péptidos hipofisarios).

Las acciones del cortisol sobre las proteínas y el tejido adiposo son diferentes en las distintas partes del cuerpo. Por ejemplo, el cortisol en dosis farmacológicas puede agotar la matriz proteínica de la columna vertebral (hueso trabecular), pero los huesos largos (formados principalmente por hueso compacto) casi no son afectados; de igual modo, la masa de tejido adiposo disminuye en las partes periféricas del cuerpo, al tiempo que aumentan la grasa abdominal e interescapular.

Los glucocorticoides tienen propiedades antiinflamatorias que probablemente estén relacionadas con sus efectos sobre la microcirculación y la inhibición de las citocinas de la inflamación. En este sentido, regulan las respuestas inmunitarias a través del llamado eje inmunosuprarrenal (fig. 336-4). Este "ciclo" es uno de los mecanismos por los que una agresión, como la sepsis, aumenta la secreción de hormonas suprarrenales, y la elevación del cortisol inhibe a su vez la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el cortisol mantiene la reactividad vascular ante los vasoconstrictores circulantes y se opone al aumento de la permeabilidad capilar durante la inflamación aguda. La leucocitosis producida por los glucocorticoides refleja tanto la liberación a la sangre de leucocitos maduros por la médula ósea, como la inhibición de su salida a través de la pared capilar. Los glucocorticoides disminuyen los eosinófilos circulantes y las células del tejido linfoide, concretamente las células T, al redistribuirlos desde la circulación hacia otros compartimientos. Por tanto, el cortisol altera la inmunidad celular. Los glucocorticoides también inhiben la formación y la acción de los mediadores de la inflamación, como las linfocinas y las prostaglandinas e inhiben la producción y la acción del interferón elaborado normalmente por los linfocitos T, y la formación de IL-1 e IL-6 por los macrófagos. La acción antipirética de estos esteroides puede explicarse por sus efectos sobre la IL-1, que parece ser un pirogénico endógeno (cap. 17). Los glucocorticoides también inhiben la producción del factor de crecimiento de células T (IL-2) por los linfocitos T, invierten la activación de los macrófagos y contrarrestan al factor inhibidor de la migración (*migration-inhibiting factor, MIF*) disminuyendo la adherencia de los macrófagos al endotelio vascular. También inhiben la producción de prostaglandinas y leucotrienos al inhibir la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, lo que impide la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos. Finalmente, los glucocorticoides inhiben la formación de bradicinina y sus efectos inflamatorios, del factor activador de las plaquetas y de la serotonina. Es probable que sólo las dosis farmacológicas de glucocorticoides disminuyan la formación de anticuerpos y estabilicen las membranas lisosómicas, efecto este último que impide la liberación de las hidrolasas acidas.

Las concentraciones de cortisol varían en cuestión de minutos en respuesta al estrés, sea físico (traumatismos, cirugía, ejercicio), psicológico (ansiedad,

depresión) o fisiológico (hipoglucemia, fiebre). No se conocen bien las razones por las que la elevación de los glucocorticoides protege al organismo frente al estrés, pero cuando hay déficit de glucocorticoides, estas situaciones pueden causar hipotensión, choque y la muerte. Por consiguiente, es necesario aumentar la dosis de glucocorticoides en los pacientes con insuficiencia suprarrenal y algún factor de estrés.

El cortisol tiene efectos importantes sobre el agua corporal. Ayuda a regular el volumen de líquido extracelular retrasando el paso del agua al interior de las células y favoreciendo la eliminación renal de agua, efecto este último que se produce por inhibición de la secreción de vasopresina, por aumento de la filtración glomerular y por acción directa sobre el túbulos renal. El resultado es que se evita la intoxicación hídrica, pues aumenta la eliminación de agua exenta de solutos. Los glucocorticoides también tienen propiedades mineralocorticosas débiles y, en dosis altas, favorecen la reabsorción tubular del sodio y aumentan la eliminación urinaria de potasio. Además, estos esteroides influyen en el comportamiento; existen trastornos emocionales provocados por exceso o por defecto de cortisol. Por último, el cortisol inhibe la secreción de la POMC hipofisaria y sus derivados peptídicos (ACTH, endorfina beta y lipotropina beta) y la liberación de vasopresina y de la CRH por el hipotálamo.

### FISIOLOGÍA DE LOS MINERALOCORTICOIDES

Los mineralocorticoses modifican las funciones de dos clases de células: epiteliales y no epiteliales.

**Efectos sobre los epitelios.** De manera clásica, los mineralocorticoses se consideran reguladores de primera importancia del volumen del líquido extracelular y son los determinantes mayores del metabolismo del potasio. Estos efectos son mediados por la fijación de aldosterona al receptor de mineralocorticoses (MR) en las células epiteliales, en particular a las células principales del conducto colector cortical renal. A causa de su gradiente electroquímico, el sodio ingresa pasivamente en estas células desde la orina por los canales de sodio epiteliales localizados sobre la membrana luminal, y es expulsado activamente de la célula por la trifosfatasa de adenosina activada por Na/K-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) ("bomba del sodio") localizada sobre la membrana basolateral. La bomba del sodio proporciona, además, la fuerza impulsora para sacar el potasio hacia la orina por canales luminales selectivos de potasio, una vez más con la ayuda del gradiente electroquímico para este ion de las células. La aldosterona estimula estos tres procesos al incrementar directamente la expresión génica (para la bomba del sodio y los canales del potasio), o a través de un complejo proceso (para los canales epiteliales del sodio) que aumentan tanto el número como la actividad de los canales del sodio. El agua sigue de manera pasiva al sodio transportado, con lo que se amplían los volúmenes intravascular y extravascular.

Como la concentración de hidrogeniones es mayor en la luz que en las células, también hay una secreción activa de estos iones. Los mineralocorticoses actúan además sobre el epitelio de los conductos salivales, glándulas sudoríparas y tubo digestivo, produciendo reabsorción del sodio que se intercambia con el potasio.

Cuando se administra aldosterona a una persona normal, al principio hay un periodo de retención de sodio que va seguido de natriuresis, y al cabo de tres a cinco días se restablece el equilibrio del sodio. Como consecuencia de ello no aparecen edemas. Este proceso se denomina *fénomeno de escape* e indica que los túbulos renales "escapan" de la acción retenedora de sodio de la aldosterona. Los factores hemodinámicos renales pueden desempeñar en esto un papel importante, pero también existe un aumento de la concentración del péptido auricular natriurético. Sin embargo, es importante tener en cuenta que no hay fenómeno de escape del efecto de pérdida de potasio producida por los mineralocorticoses.

**Efectos sobre las células no epiteliales.** Se ha identificado al MR en diversas células no epiteliales, como neuronas cerebrales, miocitos, células endoteliales y células de músculo liso vascular. En estas células las acciones de la aldosterona difieren de las que tienen las células epiteliales:

1. No modifican la homeostasia de sodio y potasio.
2. Los grupos de genes regulados difieren, aunque se conocen solamente unos cuantos; por ejemplo, en las células no epiteliales, la aldosterona modifica la expresión de diversos genes de colágeno y de otros que controlan los factores del crecimiento hístico, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF)-(3 y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor type I*, PAI-1), adiponectina y leptina.

3. En algunos de estos tejidos (p. ej., miocárdico y cerebral) el MR no se encuentra protegido por la enzima 11-HSD 2. Por este motivo, es probable que sea el cortisol el que activa al MR, y no la aldosterona. En otros tejidos (p. ej., los de los vasos sanguíneos), la enzima 11-HSD 2 se expresa de una manera semejante a lo que ocurre en el riñón. Por este motivo, es la aldosterona la que está activando al receptor de mineralocorticoses.

4. Algunos efectos sobre las células no epiteliales pueden producirse por mecanismos no genómicos. Estas acciones son demasiado rápidas para considerarse genómicas, pues ocurren en plazo de 1 a 2 min y llegan a su máximo en los 5 a 10 min siguientes, lo que sugiere que son secundarias a la activación de un receptor situado sobre la superficie celular. Sin embargo, no se ha identificado MR alguno sobre esta superficie, lo que plantea la posibilidad de que sea el mismo MR el que está mediando los efectos tanto genómico como no genómico. En la vasculatura, los efectos no genómicos mediados por la aldosterona incluyen un incremento en la fosforilación de la proteína cinasa C y la cinasa regular en el espacio extracelular (*extracellular regulated kinase*, ERK) y una reducción en la fosforilación de sintasa de óxido nítrico epitelial. En el organismo intacto, algunos, pero no todos, de los efectos genómicos y no genómicos son mediados a través de la interacción entre MR, aldosterona y proteínas en áreas especializadas en la membrana de las células efectoras conocidas como *caveolas*. Sin embargo las caveolinas proteína no siempre son necesarias porque la aldosterona aún produce efectos cardiovasculares adversos en animales con bloqueo genético para caveolinas. Se han descrito también efectos no genómicos rápidos de otros esteroides como estradiol, progesterona, tirosina y vitamina D.

5. Algunos de estos tejidos (miocardio y vasculatura) también pueden producir aldosterona, aunque esta teoría es motivo de controversia y puede ser específica para la especie y la enfermedad.

**Regulación de la secreción de aldosterona.** Son tres los mecanismos primarios encargados del control de la secreción suprarrenal de aldosterona: sistema renina-angiotensina, potasio y ACTH (cuadro 336-1). No está claro si éstos son también los mecanismos reguladores primarios que modifican la producción no suprarrenal. El sistema renina-angiotensina controla el volumen del líquido extracelular mediante regulación de la secreción de aldosterona (fig. 336-5). En efecto, el sistema de renina-angiotensina conserva constante el volumen de la sangre circulante al desencadenar la retención de sodio inducida por aldosterona durante la deficiencia de volumen y al disminuir la retención de sodio dependiente de la aldosterona cuando el volumen es amplio. Se cuenta con numerosas pruebas que indican que algunos tejidos, además del renal, producen angiotensina II y podrían participar en la regulación de la secreción de aldosterona por vías suprarrenales o extrasuprarrenales. Es intrigante que la propia corteza suprarrenal es capaz de sintetizar angiotensina II. Prácticamente no se ha identificado función alguna de la producción extrarrenal de angiotensina II en la fisiología normal. Sin embargo, el sistema hístico renina-angiotensina se activa dentro del útero como reacción al crecimiento y al desarrollo, y durante la vida extrauterina como reacción a las lesiones.

El ion potasio estimula directamente la secreción de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina circulante, al que suprime (fig. 336-5). Además de su efecto directo, también modifica la secreción de aldosterona de forma indirecta activando el sistema local renina-angiotensina

### FACTORES QUE REGULAN LA BIOSÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

Factor	Efecto
<b>Sistema renina-angiotensina</b>	<b>Estimulación</b>
<b>Ion sodio</b>	<b>Inhibición (¿fisiológica?)</b>
<b>Ion potasio</b>	<b>Estimulación</b>
<b>Neurotransmisores</b>	
<b>Dopamina</b>	<b>Inhibición</b>
<b>Serotonina</b>	<b>Estimulación</b>
<b>Hormonas hipofisarias</b>	
<b>ACTH</b>	<b>Estimulación</b>
<b>Otras hormonas hipofisarias que no sean ACTH (p. ej., hormona del crecimiento)</b>	<b>Permisivo (como respuesta óptima a la restricción de sodio)</b>
<b>Endorfina beta</b>	<b>Estimulación</b>
<b>Hormona estimulante de los melanocitos gamma</b>	<b>Permisivo</b>
<b>Péptido natriurético auricular</b>	<b>Inhibición</b>
<b>Factores afines a la ouabaina</b>	<b>Inhibición</b>
<b>Endotelina</b>	<b>Estimulación</b>

*Nota:* ACTH, corticotropina.

en la zona glomerular de la suprarrenal. Este efecto puede ser bloqueado por los inhibidores de la ACE, que reducen la síntesis local de angiotensina II y disminuyen la respuesta aguda de la aldosterona al potasio. Una elevación del potasio de sólo 0.1 mmol/L en determinadas circunstancias aumenta los niveles plasmáticos de aldosterona. La sobrecarga oral de potasio aumenta la secreción, los niveles plasmáticos y la excreción de aldosterona.

La ACTH en cantidades fisiológicas estimula rápidamente la secreción de aldosterona, pero este efecto no se mantiene a menos que la ACTH se administre de forma pulsátil. La mayor parte de los estudios conceden sólo un papel muy secundario a la ACTH en la regulación de la aldosterona. Por ejemplo, las personas sometidas a tratamiento con glucocorticoides en dosis altas y con una supuesta inhibición completa de la ACTH muestran secreción normal de aldosterona en respuesta a la restricción de sodio.

La ingestión previa de sodio y potasio puede alterar la magnitud de la secreción de aldosterona que se produce tras un estímulo brusco sobre dicha hormona. Esto se debe al cambio que sufre la sintasa de aldosterona. Al aumentar la ingestión de potasio o disminuir la de sodio las células de la zona glomerular se vuelven más sensibles al estímulo de la ACTH, la angiotensina II y el potasio.

Los neurotransmisores (dopamina y serotonina) y algunos péptidos, como el péptido auricular natriurético, la hormona estimulante de los melanocitos gamma (*gamma-melanocyte-stimulating hormone*, γ-MSH) y la endorfina beta participan también en la regulación de la secreción de aldosterona (cuadro 336-1). Por tanto, en la regulación de la secreción de aldosterona intervienen factores estimulantes e inhibidores.

### FISIOLOGÍA DE LOS ANDRÓGENOS

Los andrógenos regulan los caracteres sexuales secundarios del varón y pueden producir síntomas de virilización en la mujer (cap. 50). Los efectos de los andrógenos suprarrenales son mínimos en los varones, cuyos caracteres sexuales secundarios son determinados predominantemente por los esteroides gonadales (testosterona). Sin embargo, en el sexo femenino varios efectos de tipo androgénico, por ejemplo el vello sexual, son mediados en gran medida por andrógenos suprarrenales. Los principales andrógenos suprarrenales son la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona y la 11-hidroxiandrostenediona. La DHEA y la androstenediona son andrógenos débiles y actúan convirtiéndose en un potente andrógeno, la testosterona, en los tejidos extraglandulares; también tiene efectos poco conocidos sobre el sistema inmunitario y el aparato cardiovascular. La formación de andrógenos por la suprarrenal está regulada por la ACTH, no por las gonadotropinas. Por consiguiente, los andrógenos suprarrenales se inhiben al administrar glucocorticoides exógenos.

### ESTUDIOS DE LABORATORIO DE LA FUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL

Se parte de la base de que las determinaciones en sangre u orina de un determinado esteroide indican la tasa de *secreción* de ese esteroide por la suprarrenal. Sin embargo, los valores de la *eliminación* urinaria puede que no reflejen la verdadera tasa de secreción si la muestra no fue recogida de manera correcta o si existe una alteración en el metabolismo. Los niveles en plasma sólo revelan la cantidad de la secreción en el momento de la medición. La concentración en plasma (*plasma level*, PL) depende de dos factores: la tasa de secreción (*secretion rate*, SR) de la hormona y la velocidad de su transformación metabólica, o tasa de depuración metabólica (*metabolic clearance rate*, MCR). Estos tres factores están relacionados de la siguiente forma:

$$PL = \frac{SR}{MCR} \quad \text{o} \quad SR = MCR \times PL$$

### CONCENTRACIONES EN SANGRE

**Péptidos.** Los niveles en plasma de la ACTH y de la angiotensina II se pueden medir con técnicas de inmunoanálisis. La secreción basal de ACTH ofrece un ritmo circadiano, con niveles menores al comienzo de la tarde que por la mañana. Sin embargo, la secreción de ACTH es pulsátil, con lo cual, a este ritmo circadiano se superponen fluctuaciones rápidas. Los niveles de angiotensina II también muestran variaciones diurnas y además dependen de la ingestión de sodio, de potasio y de la posición del cuerpo. La bipedestación y la restricción de sodio elevan los niveles de angiotensina II.

La mayoría de las determinaciones clínicas del sistema renina-angiotensina consisten, sin embargo, en determinar la *actividad plasmática de la renina* (*plasma renin activity*, PRA) periférica, actividad que se evalúa por la capacidad de producir angiotensina I durante un período de incubación convencional. Este método depende de que el plasma contenga como sustrato una cantidad suficiente de angiotensinógeno. La angiotensina I que se forma se

mide por radioinmunoanálisis. La actividad plasmática de la renina depende de la ingestión de sodio en la dieta y de la deambulación del paciente. En personas normales, la PRA muestra un ritmo diurno que se caracteriza por valores máximos por la mañana y más bajos por la tarde. Otra opción es medir la renina activa en el plasma, que es más fácil de determinar y no depende de la concentración endógena de sustrato. La PRA y la renina activa guardan buena correlación en personas sometidas a dietas escasas en sodio, pero no tan buena cuando la ingestión sódica es mayor.

**Esferoïdes.** El cortisol y la aldosterona se secretan de forma episódica, y sus niveles varían durante el día; son máximos por la mañana y más bajos por la tarde. Además, la concentración plasmática de aldosterona, pero no la de cortisol, aumenta ante una sobrecarga dietética de potasio, al restringir el sodio o al adoptar la posición de pie. La medida del conjugado sulfato de DHEA puede ser un índice valioso de la secreción de andrógenos suprarrenales, pues en las gónadas se forma poco sulfato de DHEA y la semivida del sulfato de DHEA es de 7 a 9 h. Sin embargo, los niveles de sulfato de DHEA indican tanto la producción de DHEA como la actividad de la sulfatasa.

### CONCENTRACIONES URINARIAS

La determinación de los 17-hidroxicorticoesteroides urinarios ha sido sustituida en gran parte de los estudios sobre la secreción de glucocorticoides por la medición del cortisol urinario libre. Los niveles altos de cortisol urinario libre guardan relación con un estado de hipercortisolismo que se manifiesta por cambios en los niveles del cortisol circulante no unido a las proteínas y fisiológicamente activo. Por lo regular la eliminación diurna (de 7:00 a 19:00 horas) es mayor que la nocturna (19:00 a 7:00 horas).

Los 17-cetoesteroides urinarios se forman en las suprarrenales o en las gónadas. En la mujer normal, 90% de los 17-cetoesteroides urinarios procede de las glándulas suprarrenales, mientras que en el varón 60 a 70% tiene ese origen. Los 17-cetoesteroides alcanzan sus valores máximos en los adultos jóvenes y disminuyen con la edad.

Una condición indispensable de todas las determinaciones dirigidas a medir la eliminación de los esteroides suprarrenales es la cuidadosa recolección de la orina durante el plazo señalado. Al mismo tiempo se debe medir también la creatinina urinaria, para estar seguros de la fiabilidad y la exactitud del método de recolección.

### PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN

Las pruebas de estimulación sirven para diagnosticar los estados de déficit hormonal.

**Pruebas de la reserva de glucocorticoides.** Minutos después de administrar ACTH, los niveles de cortisol se elevan. Esta respuesta puede utilizarse como índice de la capacidad de reserva funcional de la suprarrenal para producir cortisol. Ante un estímulo máximo de ACTH, la secreción de cortisol se eleva 10 veces, hasta 800 pmol/día (300 mg/día), pero sólo se logra la estimulación máxima administrando un goteo de ACTH durante un tiempo largo.

Una prueba de detección sistemática (la llamada prueba de estimulación rápida con ACTH) consiste en administrar 25 U (0.25 mg) de cosintropina por vía intravenosa o intramuscular. Los niveles de cortisol se miden en el plasma antes de su administración y 30 y 60 min después; esta prueba puede realizarse en cualquier momento del día. El criterio que más claramente separa la respuesta normal es un nivel de cortisol tras la estimulación >500 nmol/L (>18 pg/100 mi). El incremento mínimo normal de cortisol tras el estímulo es >200 nmol/L (>7 pg/100 mi) por encima del valor basal. Los pacientes gravemente enfermos con niveles básales altos de cortisol pueden no presentar elevaciones mayores después de la administración brusca de corticotropina.

**Pruebas de reserva de los mineralocorticoides y de estimulación del sistema renina-angiotensina.** En las pruebas de estimulación se emplean protocolos diseñados para provocar una reducción programada de la volemia, bien sea restringiendo el sodio, administrando diuréticos o adoptando la posición de pie. Una prueba sencilla y energética consiste en restringir el sodio y mantener al paciente de pie. Después de tres a cinco días de ingerir 10 mmol/día de sodio, la secreción o la eliminación de aldosterona debe elevarse dos a tres veces sobre los valores básales. Los niveles plasmáticos de aldosterona obtenidos por la mañana en decúbito supino se elevan habitualmente de tres a seis veces, y aumentan otras dos a cuatro veces cuando el paciente permanece en bipedestación durante 2 a 3 horas.

Cuando la ingestión de sodio es normal, la prueba de estimulación requiere un diurético potente, por ejemplo^40 a 80 mg de furosemida, seguidos de posición de pie durante 2 a 3 h. La respuesta normal es un aumento de dos a cuatro veces en los niveles plasmáticos de aldosterona.

## PRUEBAS DE SUPRESIÓN

Las pruebas de supresión, utilizadas para confirmar la hipersecreción de hormonas suprarrenales, consisten en medir la respuesta de la correspondiente hormona a la supresión de su hormona trófica estimulante.

**Pruebas de supresión del eje hipófisis-suprarrenal.** La liberación de ACTH es sensible a la concentración de los glucocorticoides circulantes. Cuando esa concentración aumenta en una persona normal, el lóbulo anterior de la hipófisis libera menos ACTH y se producen menos esteroides en la suprarrenal. La integridad de este mecanismo de retroalimentación se puede comprobar clínicamente administrando un glucocorticoide y evaluando la inhibición de la secreción de ACTH mediante la determinación de las concentraciones de esteroides en la orina y de los niveles de ACTH y cortisol en el plasma. Se emplea un glucocorticoide potente, como la dexametasona, para que pueda administrarse en cantidades tan pequeñas que no influyan significativamente al analizar el fondo común de los esteroides.

La mejor técnica de *detección sistemática* es la prueba nocturna de supresión con dexametasona. Consiste en administrar 1 mg de dexametasona por vía oral a la media noche y medir el cortisol en plasma a las 8:00 horas del día siguiente. A esa hora, el valor normal del cortisol en plasma debe ser inferior a 140 nmol/L (5 pg/100 mi).

La prueba definitiva de supresión suprarrenal consiste en administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante dos días consecutivos mientras se recoge la orina de 24 h para medir el cortisol libre y la creatinina; también se miden los niveles de cortisol en plasma. Cuando el sistema hipotálamo-hipófisis de liberación de la ACTH del paciente es normal, el segundo día de la prueba se observa un descenso del cortisol libre urinario a menos de 25 nmol/día (10 pg/día) o del cortisol en plasma a menos de 140 nmol/L (5 pg/100 mi).

La obtención de una respuesta normal en una prueba de supresión indica que la regulación de las suprarrenales a través de la ACTH es fisiológicamente normal. Sin embargo, un solo resultado anormal, en especial en el caso del examen de supresión nocturna, no constituye por sí solo una prueba de enfermedad hipofisaria o suprarrenal.

**Pruebas de supresión de los mineralocorticoides.** Estas pruebas se basan en la expansión del volumen de líquido extracelular, que debe reducir la actividad de la renina circulante en el plasma, y disminuir la secreción y eliminación de aldosterona. Hay varias pruebas útiles que se diferencian por la velocidad de expansión del volumen de líquido extracelular. Una prueba de supresión cómoda consiste en administrar 500 ml/h de solución salina normal en goteo intravenoso durante 4 h, lo que normalmente produce un descenso de los niveles de aldosterona a <220 pmol/L (<8 ng/100 mi) con dieta restringida en sodio, o a <140 pmol/L (<5 ng/100 mi) cuando la ingestión de sodio es normal. Otra opción consiste en administrar una dieta rica en sodio durante tres días y 0.2 mg de fludrocortisona dos veces al día. La eliminación de la aldosterona se mide al tercer día y debe ser <28 nmol/día (10 pg/día). Estas pruebas no deben realizarse en personas con déficit de potasio, pues tienen el riesgo de desencadenar hipopotasemia.

## PRUEBAS QUE MIDEN LA RESPUESTA DEL EJE HIPÓFISIS-SUPRARRENAL

Ciertos estímulos, como la hipoglucemia secundaria a la insulina, la arginina-vasopresina y los pirógenos producen la liberación de ACTH por la hipófisis; actúan a través de los centros nerviosos superiores o de modo directo sobre la hipófisis. La hipoglucemia inducida por la insulina es especialmente útil, pues estimula la liberación de hormona del crecimiento y de ACTH. En esta prueba se inyecta por vía intravenosa rápida, 0.05 a 0.1 U de insulina regular/kg de peso, a fin de que la glucemia en ayunas descienda al menos 50% por debajo de su valor basal. La respuesta normal del cortisol es una elevación superior a 500 nmol/L (18 pg/100 mi). Debe vigilarse la concentración de glucosa durante la hipoglucemia inducida por la insulina, y si los sujetos desarrollan síntomas de hipoglucemia, ésta debe terminarse mediante alimentación o administración de glucosa por vía intravenosa. Esta prueba está contraindicada en individuos con coronariopatía o trastornos convulsivos.

La metirapona inhibe a la 11 $\beta$ -hidroxilasa de la suprarrenal. En consecuencia, no se produce el paso de 11-desoxicortisol (compuesto S) a cortisol, y el primero se acumula en la sangre, al mismo tiempo que disminuye la concentración plasmática de cortisol (fig. 336-2). El eje hipotálamo-hipófisis responde a ese descenso del cortisol en sangre liberando más ACTH. Obsérvese que la evaluación de la respuesta depende tanto de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis como de que las glándulas suprarrenales sean normales.

Se han descrito modificaciones de la prueba original de la metirapona, pero los autores creen que lo mejor es administrar 750 mg de este producto por vía oral cada 4 h durante un período de 24 h y comparar los niveles en plasma de 11-desoxicortisol, cortisol y ACTH antes y después de la metirapona. En las personas normales, los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol deben ser superiores a 210 nmol/L (7 pg/100 mi) y los de ACTH superiores a 17 pmol/L (75 pg/mi) después de administrar la metirapona. Esta prueba no indica exactamente la reserva de ACTH si el individuo está tomando glucocorticoides exógenos o fármacos que aceleran el metabolismo de la metirapona (p. ej., fenitoína).

Se puede obtener una prueba directa y selectiva de los corticotrofos hipofisarios utilizando CRH. La inyección intravenosa rápida de CRH ovina (triflutoato de corticorrelina ovina; 1 pg/kg de peso) estimula la secreción de ACTH y de lipotropina beta en las personas normales al cabo de 15 a 60 min. En ellas, el incremento medio de la ACTH es de 9 pmol/L (40 pg/ml). Sin embargo, la magnitud de la respuesta de la ACTH es menor que la que se consigue con la prueba de tolerancia a la insulina, lo cual indica que hay otros factores (como la vasopresina) que exageran los aumentos de la secreción de ACTH inducidos por el estrés.

A menudo la prueba rápida de la ACTH permite distinguir entre la insuficiencia suprarrenal primaria y la secundaria porque en esta última el sistema renina-angiotensina y el potasio preservan la secreción de aldosterona. Se administra cosintropina (25 U), por vía intravenosa o intramuscular; las concentraciones de aldosterona se miden antes de la administración y 30 y 60 min después. La reacción del cortisol es anormal en ambos grupos, pero los pacientes con insuficiencia secundaria manifiestan un incremento de las concentraciones de aldosterona de por lo menos 140 pmol/L (5 ng/100 mi). No se observa reacción de la aldosterona en los pacientes en los que se ha destruido la corteza suprarrenal. Otra posibilidad es utilizar una dosis fisiológica (1 pg) de ACTH, lo que se ha llamado prueba de la ACTH a dosis baja, para identificar la insuficiencia suprarrenal secundaria. La reacción anormal es semejante a la observada en la prueba rápida de la ACTH. Sin embargo, es necesario medir las concentraciones a los 30 min y debe inyectarse la ACTH directamente por vía intravenosa porque puede absorberla la tubería de plástico. Como la administración de una dosis rápida de ACTH exógena no siempre excluye el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, quizás se requieran pruebas directas de la ACTH hipofisaria (prueba de la metirapona, hipoglucemía inducida por insulina) en algunos casos.

## HIPERFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

El exceso de cortisol se relaciona con la aparición del síndrome de Gushing; el exceso de aldosterona produce hiperaldosteronismo, y la producción excesiva de andrógenos genera el virilismo suprarrenal. Estos síndromes no siempre aparecen en forma "pura", sino que pueden superponerse entre sí.

### SÍNDROME DE CUSHING

**Etiología.** Cushing describió un síndrome constituido por obesidad del tronco, hipertensión, fatiga fácil y debilidad, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales purpúreas, edema, glucosuria, osteoporosis y un tumor basófilo de la hipófisis. A medida que se ha ido conociendo mejor, el diagnóstico del síndrome de Cushing se ha ampliado hasta abarcar las variedades que figuran en la clasificación del cuadro 336-2. Independientemente de la etiología,

### IJIUliMmi CAUSAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Hiperplasia suprarrenal

Secundaria a sobreproducción hipofisaria de ACTH

Disfunción hipotalamohipofisaria

Microadenomas o macroadenomas hipofisarios productores de ACTH

Secundaria a tumores no endocrinos productores de ACTH o CRH

(carcinoma broncogénico, carcinoma del timo, cáncer de páncreas, adenoma bronquial)

Hiperplasia macronodular suprarrenal (incluida la expresión ectópica de receptores de GIP en la corteza suprarrenal)

Displasia micronodular suprarrenal

Esporádica

Familiar (síndrome de Carney)

Neoplasia suprarrenal

Adenoma

Carcinoma

Causas exógenas, yatrógenas

Administración prolongada de glucocorticoides

Administración prolongada de ACTH

**Nota:** ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIP, péptido inhibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide*).

gía, todos los casos de síndrome de Cushing endógeno se deben al aumento de la producción de cortisol por la suprarrenal. La mayor parte de las veces la causa es una *hiperplasia suprarrenal bilateral* debida a hipersecreción de ACTH por la hipófisis o a la producción ectópica de ACTH por un tumor no hipofisario. La incidencia de hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis es tres veces mayor en las mujeres que en los varones, y la edad de comienzo más frecuente es el tercer o cuarto decenio de la vida. La mayor parte de los datos indican que el defecto primario depende del desarrollo *de novo* de un adenoma hipofisario, pues en más de 90% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis se encuentran tumores. De forma ocasional, el defecto reside en el hipotálamo o en centros nerviosos superiores que darían lugar a una secreción de CRH inadecuada para el nivel de cortisol circulante. Este defecto primario conduce a una hiperestimulación de la hipófisis que produce una hiperplasia o la formación de un tumor. En las series de cirugía se ha observado que la mayoría de los individuos con hipersecreción de ACTH hipofisaria presentan un microadenoma (<10 mm de diámetro; 50% tienen 5 mm de diámetro o menos), pero puede encontrarse un macroadenoma (>10 mm) o una hiperplasia difusa de las células corticotropas. Tradicionalmente, sólo se define como caso de *enfermedad de Cushing* al individuo que tiene un tumor hipofisario productor de ACTH, en tanto que el término síndrome de Cushing se refiere a todas las causas de exceso de cortisol: tumor productor de ACTH exógena, tumor suprarrenal, tumor hipofisario secretor de ACTH o tratamiento con exceso de glucocorticoides.

El *síndrome de ACTH ectópica* se debe a tumores no hipofisarios que secretan ACTH, CRH o ambas y producen hiperplasia suprarrenal bilateral (cap. 96). La producción ectópica de CRH da por resultado aspectos clínicos, bioquímicos y radiológicos indistinguibles de los causados por la hipersecreción hipofisaria de ACTH. Los signos y síntomas típicos del síndrome de Cushing pueden estar ausentes o ser mínimos en caso de producción ectópica de ACTH; una manifestación prominente es la alcalosis hipopotasémica. En su mayor parte, estos casos están relacionados con el carcinoma broncogénico de células pequeñas primitivas (células en grano de avena) o con tumores carcinoides de timo, páncreas u ovario, carcinoma medular tiroides o adenomas bronquiales. El inicio del síndrome de Cushing puede ser repentino, de manera particular en individuos que experimentan carcinoma pulmonar, y este aspecto explica en parte el motivo por el que estos pacientes no tienen las manifestaciones clásicas. Por otra parte, la evolución clínica de los sujetos con tumores carcinoides o feocromocitomas es más prolongada y suelen expresar los aspectos cushingoides típicos. La secreción ectópica de ACTH se acompaña también de la acumulación de fragmentos de esta hormona en el plasma y la elevación plasmática de sus moléculas precursoras. Como estos tumores pueden producir grandes cantidades de ACTH, los valores básales de esteroides suelen ser muy elevados y puede aumentar la pigmentación cutánea.

Aproximadamente 20 a 25% de los pacientes con síndrome de Cushing tienen una neoplasia suprarrenal. Estos tumores suelen ser unilaterales y alrededor de la mitad son malignos. En ocasiones existen manifestaciones bioquímicas tanto de hipersecreción hipofisaria de ACTH como de adenoma suprarrenal. En tales casos, los pacientes suelen tener *hiperplasia nodular* de las suprarrenales, a menudo como consecuencia de una estimulación prolongada por ACTH en ausencia de adenoma hipofisario. Existen otras dos entidades capaces de causar hiperplasia nodular: un proceso familiar propio de niños o adultos jóvenes (la llamada displasia micronodular pigmentada; véase más adelante en este capítulo) y una respuesta anormal del cortisol al polipéptido inhibidor gástrico o a la hormona luteinizante, que es probablemente secundaria a una mayor expresión de los receptores de estos péptidos en la corteza suprarrenal.

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es la administración *yatrógena* de esteroides por diversas razones. En este caso, aunque las manifestaciones clínicas tienen algún parecido con las observadas en los tumores suprarrenales, lo habitual es que la historia clínica y los datos de laboratorio ayuden a distinguir a estos pacientes.

**Signos y síntomas clínicos, y datos de laboratorio.** Gran parte de los signos y síntomas del síndrome de Cushing son lógicos teniendo en cuenta los efectos conocidos de los glucocorticoides (cuadro 336-3). Las respuestas catabólicas en los tejidos de sostén en la periferia producen debilidad muscular y fatiga fácil, osteoporosis, estrías cutáneas violáceas (fig. 336-6) y equimosis de fácil aparición. Los últimos signos citados son secundarios a la fragilidad y rotura de las fibras colágenas de la dermis. La osteoporosis puede causar aplastamiento de los cuerpos vertebrales y fracturas óseas patológicas. El descenso de la mineralización ósea es especialmente notorio en los niños. El aumento de la gluconeogénesis hepática y la resistencia a la insulina pueden

#### CUADRO 336-3 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DECUSHING

Signo o síntoma	Porcentaje de pacientes
Hábito corporal típico (obesidad centrípeta) <sup>a</sup>	97
Aumento del peso corporal	94
Fatiga fácil y debilidad	87
Hipertensión arterial (presión arterial >150/90)	82
Hirsutismo <sup>b</sup>	80
Amenorrea	77
Estrías cutáneas violáceas <sup>b</sup>	67
Cambio de la personalidad	66
Equimosis <sup>b</sup>	65
Miopatía proximal <sup>b</sup>	62
Edemas	62
Poliuria, polidipsia	23
Hipertrofia de clítoris	19

<sup>a</sup>Características más específicas del síndrome de Cushing.

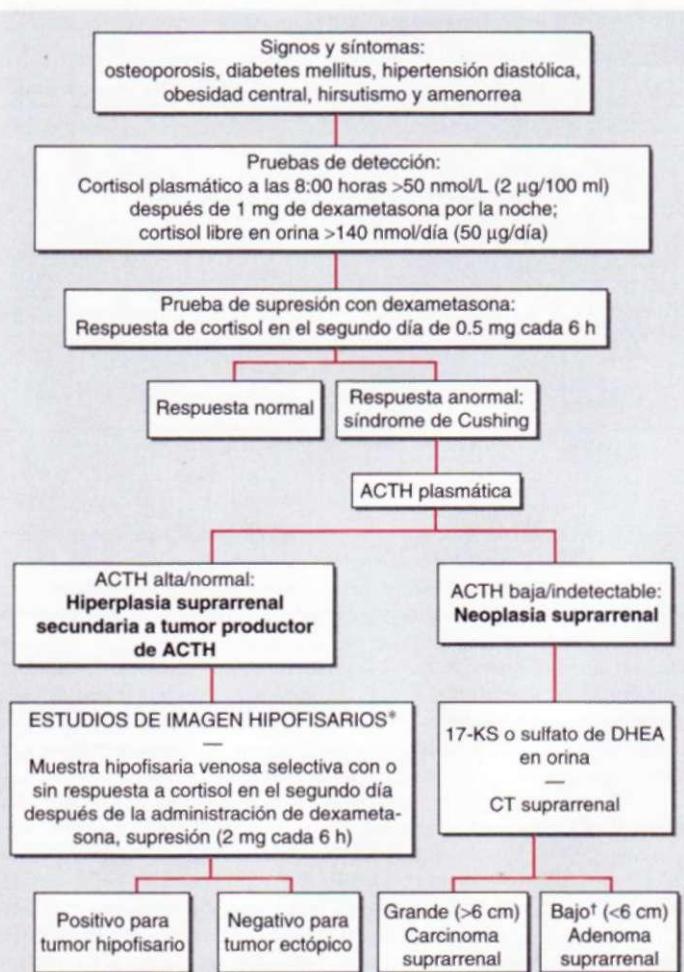
reducir la tolerancia a la glucosa. En menos de 20% de los pacientes se observa diabetes mellitus y es probable que se trate de individuos que tenían predisposición al padecimiento. El hipercortisolismo favorece el depósito de tejido adiposo en sitios muy concretos y característicos, como la parte superior de la cara (produciendo la típica facies de "luna llena"), la región interescapular (con la llamada "joroba de búfalo") y en el lecho mesentérico (produciendo obesidad del tronco) (fig. 336-6). En raras ocasiones hay masas de grasa epitelial y ensanchamiento mediastínico por acumulación de la grasa. La razón de esta peculiar distribución de la grasa no se conoce, pero se acompaña de resistencia a la insulina, de niveles elevados de esta hormona, o de ambos. La cara tiene aspecto pletórico, aunque no aumente la concentración de hematíes. Es frecuente la hipertensión y puede haber cambios emocionales intensos, que van desde irritabilidad y labilidad emocional hasta depresión grave, confusión e incluso franca psicosis. En las mujeres, los niveles elevados de andrógenos pueden ocasionar acné, hirsutismo y oligomenorrea o amenorrea. Algunos signos y síntomas del hipercortisolismo, como la obesidad, la hipertensión, la osteoporosis y la diabetes, son inespecíficos y por tanto tienen menor valor para el diagnóstico. En cambio, otras manifestaciones menos frecuentes, como las equimosis fáciles, las estrías típicas, la miopatía y los signos de virilización, cuando existen, son muy sugestivos de síndrome de Cushing (cuadro 336-3).

Salvo en el síndrome de Cushing yatrógeno, los niveles de cortisol en sangre y orina están elevados. En ocasiones existe hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis metabólica, especialmente cuando hay producción ectópica de corticotropina.

**Diagnóstico.** El diagnóstico del síndrome de Cushing se basa en demostrar el aumento de producción de cortisol y la imposibilidad de suprimir la secre-



**FIGURA 336-6. Características clínicas del síndrome de Cushing.** Obsérvese la obesidad central y las estrías anchas y violáceas.



ción del mismo administrando dexametasona (cap. 333). Una vez establecido el diagnóstico se deben realizar otras pruebas para determinar la causa (fig. 336-7 y cuadro 336-4).

Como prueba de detección sistemática inicial se recomienda la prueba de la supresión nocturna con dexametasona (véase anteriormente en este capítulo). En casos difíciles (p. ej., en pacientes obesos o deprimidos), se puede utilizar también la determinación del cortisol libre en orina de 24 h. Cifras superiores a 140 nmol/día (50 µg/día) deben hacer sospechar síndrome de Cushing. El diagnóstico definitivo se confirma si el cortisol urinario no baja a menos de 25 nmol/día (10 µg/día), o si el cortisol plasmático no desciende a menos de 140 nmol/L (5 µg/100 ml) después de realizar la prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas (0.5 mg cada 6 h durante 48 h). Debido a la variabilidad del ritmo circadiano, las determinaciones del cortisol plasmático y, en cierta medida, de la ACTH, no son significativas cuando

se realizan aisladamente, pero la ausencia del descenso normal de los valores plasmáticos del cortisol a medianoche es compatible con el síndrome de Cushing, en el cual se pierde el ritmo diurno del cortisol.

La determinación de la causa del síndrome de Cushing es complicada porque a todas las pruebas de que disponemos les falta especificidad y porque los tumores que causan este síndrome tienden a producir cambios espontáneos, y con frecuencia espectaculares, de su secreción hormonal (hormonogénesis periódica). No hay ninguna prueba cuya especificidad supere 95% y puede ser necesario realizar varias de ellas para conseguir un diagnóstico correcto.

Los niveles de ACTH en plasma también pueden servir para distinguir las diversas causas del síndrome de Cushing, especialmente para separar las causas dependientes de la ACTH de las causas independientes de la misma. En general, es útil determinar la ACTH en plasma para diagnosticar los procesos causantes de un síndrome independiente de ACTH, pues la mayor parte de los tumores suprarrenales cursan con niveles bajos o indetectables de ACTH [ $<2 \text{ pmol/L}$  (10 pg/ml)]. Además, los macroadenomas hipofisarios secretores de ACTH y los tumores no endocrinos productores de ACTH suelen producir niveles de ACTH elevados. En el síndrome de ACTH ectópica, las concentraciones de ACTH pueden elevarse a más de 110 pmol/L (500 pg/ml) y la mayoría de los pacientes tienen valores superiores a 40 pmol/L (200 pg/ml). En el síndrome de Cushing secundario a un macroadenoma o a disfunción hipotalámicohipofisaria, los niveles de ACTH oscilan entre 6 y 30 pmol/L (30 a 150 pg/ml) [normal,  $<14 \text{ pmol/L}$  ( $<60 \text{ pg/ml}$ )], y la mitad de los valores están dentro de los límites normales. Sin embargo, el principal problema que se plantea al emplear los valores de ACTH en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing es que los individuos con disfunción hipotalámicohipofisaria, macroadenomas hipofisarios, producción ectópica de CRH y producción ectópica de ACTH (especialmente por tumores carcinoides) pueden tener concentraciones parecidas de ACTH (cuadro 336-4).

Una medida útil para distinguir entre los pacientes que tienen un macroadenoma hipofisario secretor de ACTH o disfunción hipotalámicohipofisaria y los que experimentan otras formas de síndrome de Cushing consiste en identificar la reacción de la liberación de cortisol a la administración de una dosis elevada de dexametasona (2 mg cada 6 h durante dos días). Se ha desarrollado una prueba alternativa que consiste en la administración de una dosis elevada de dexametasona (8 mg) durante la noche; sin embargo, este tipo de estudio tiene menor sensibilidad y especificidad que las del estudio ordinario. Cuando está claro el diagnóstico de síndrome de Cushing con base en las pruebas urinarias y plasmáticas básales, puede emplearse la prueba de supresión con dexametasona a dosis elevadas sin efectuar el estudio preliminar de supresión con dosis bajas. La prueba de supresión con dosis elevadas ofrece una especificidad cercana a 100% si el criterio empleado es la supresión en más de 90% del cortisol libre en la orina. En ocasiones, se encuentra suprimida también la liberación de esteroides en individuos con hiperplasia nodular bilateral, producción ectópica de CRH o ambas. La administración de dexametasona a dosis bajas o elevadas para suprimir la producción de cortisol puede fracasar (cuadro 336-4) en pacientes con hiperplasia suprarrenal secundaria a macroadenoma hipofisario secretor de ACTH o un tumor productor de esta hormona de origen no endocrino, así como en los individuos con neoplasias suprarrenales.

Ante estas dificultades, se han propuesto otras pruebas, como las de la metirapona y la prueba del goteo de CRH. Ambas se basan en que la hipersecreción de esteroides por un tumor suprarrenal o la producción ectópica de ACTH debe causar una supresión del eje hipotálamo-hipofisaria, de modo que la inhibición de la liberación de ACTH por la hipófisis será demostrable por cualesquiera de esas pruebas. Así, la mayoría de los pacientes con disfunción hipotalámicohipofisaria o con un macroadenoma hipofisario deben responder a la administración de metirapona o CRH con un aumento de los esteroides o de la secreción de ACTH, lo cual no harán los tumores productores de ACTH ectópica. La mayor parte de los macroadenomas hipofisarios también responden a la CRH, en tanto que la respuesta a la metirapona es variable. Además, con la prueba de la CRH pueden obtenerse falsos positivos y falsos negativos en pacientes con tumores productores de ACTH ectópica y con tumores hipofisarios.

El dilema diagnóstico principal en caso de síndrome de Cushing consiste en distinguir entre los casos producidos por macroadenomas de la hipófisis y los que se deben a fuentes ectópicas (p. ej., carcinoides o feocromocitomas) que producen CRH, ACTH o ambas hormonas. Las manifestaciones clínicas son similares a menos que el tumor ectópico origine otros síntomas, como diarrea y bochornos a causa de tu-

**CUADRO 336-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA DETERMINAR EL ORIGEN DEL SÍNDROME DE CUSHING**

Prueba	Macroadenoma hipofisario	Microadenoma hipofisario	Producción ectópica de ACTH o CRH	Adenoma suprarrenal
Nivel de ACTH en plasma	↑ a ↑↑	N a ↑	↑ a ↑↑↑	↓
Porcentaje que responde a dosis altas de dexametasona	<10	95	<10	<10
Porcentaje que responde a CRH	>90	>90	<10	<10

**Nota:** ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; N, normal; ↑, elevado; ↓, disminuido. Véase en el texto la definición de respuesta.

mor carcinóide o crisis de hipertensión debida a feocromocitoma. En ocasiones es posible distinguir entre la producción ectópica y la hipofisaria de ACTH mediante las pruebas de mettrapona o CRH, como se mencionó con anterioridad. En estas situaciones, la tomografía computadora (computed tomography, CT) de la hipófisis suele ser normal. Para ese fin quizás resulte mejor el estudio de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) con intensificación mediante el agente gadolinio, pero sólo identifica microadenomas hipofisarios en la mitad de los pacientes con enfermedad de Cushing. Como pueden identificarse microadenomas hasta en 10 a 20% de los individuos sin enfermedad hipofisaria, el estudio de imágenes positivo no demuestra que la hipófisis sea la fuente del exceso de ACTH. En quienes tienen estudios de imágenes negativos, ahora muchos centros determinan el contenido de ACTH de sangre del seno petroso. Se mide la concentración basal de ACTH y luego 2, 5 y 10 min después de la inyección de CRH ovina (1 pg/kg por vía IV). Una proporción entre ACTH petrosa:periférica mayor de 3 confirma la presencia de un tumor hipofisario secretor. En los centros en los que se efectúa con frecuencia el muestreo del seno petroso, el estudio ha demostrado que es altamente sensible para distinguir entre las fuentes hipofisarias y no hipofisarias del exceso de ACTH. Sin embargo, el procedimiento del cateterismo es difícil desde el punto de vista técnico y han ocurrido complicaciones.

El diagnóstico de un *adenoma suprarrenal productor de cortisol* debe sospecharse si existe un valor bajo de ACTH y elevación desproporcionada de la concentración basal de cortisol libre en la orina con sólo cambios moderados de los 17-cetoesteroídes urinarios o del sulfato de DHEA en el plasma. La secreción de andrógenos en estos pacientes suele ser baja debido a la supresión de la ACTH inducida por el cortisol y la consiguiente involución de la zona reticular productora de andrógenos.

El diagnóstico de *carcinoma suprarrenal* se debe sospechar cuando existe una masa abdominal palpable y una intensa elevación basal de los valores tanto de los 17-cetoesteroídes urinarios como del sulfato de DHEA en el plasma. El aumento de los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol es variable. El carcinoma suprarrenal suele ser resistente tanto al estímulo de la ACTH como a la supresión con dexametasona. Es frecuente que el aumento de secreción de los andrógenos suprarrenales produzca virilización en la mujer. El carcinoma corticosuprarrenal productor de estrógenos suele manifestarse por ginecomastia en los varones y hemorragias uterinas funcionales en la mujer. Estos tumores suprarrenales secretan elevadas cantidades de androstenediona, que en los tejidos periféricos se convierte en los estrógenos estrona y estradiol. Los carcinomas suprarrenales que producen síndrome de Cushing se acompañan con mucha frecuencia de concentraciones elevadas de los metabolitos intermedios de la biosíntesis de los esteroídes (especialmente del 11-desoxycortisol), lo que sugiere la existencia de una conversión insuficiente de dichos metabolitos en el producto final. Este hecho explica también el aumento característico de los 17-cetoesteroídes. Aproximadamente 20% de los carcinomas suprarrenales no se relacionan con síndromes endocrinos, y por ello se supone que son tumores no funcionantes o que producen precursores de los esteroídes biológicamente inactivos. Además, la producción excesiva de esteroídes no siempre se manifiesta clínicamente (como ocurre con los andrógenos en los varones adultos).

**Diagnóstico diferencial • SÍNDROME SEUDOCUSHING.** Se plantean problemas diagnósticos en pacientes que presentan obesidad, alcoholismo crónico, depresión o cualquier enfermedad aguda. En el síndrome de Cushing, la obesidad extrema es rara. Además, en la obesidad exógena la adiposidad es generalizada, no sólo del tronco; las alteraciones en las pruebas de la función corticosuprarrenal son moderadas; los niveles urinarios básciles de excreción de esteroídes son normales o se encuentran ligeramente elevados, y el patrón diurno de las concentraciones sanguíneas y urinarias es normal. Los pacientes con *alcoholismo crónico* y los que padecen *depresión* muestran alteraciones parecidas en la producción y eliminación de los esteroídes: elevación moderada del cortisol en la orina, desaparición del ritmo circadiano de los niveles de esta hormona y resistencia a la supresión con dexametasona en la prueba nocturna de dosis baja. Sin embargo, a diferencia de los sujetos alcohólicos, los pacientes deprimidos no tienen signos ni síntomas de síndrome de Cushing. Al interrumpir la ingestión de alcohol o mejorar el estado emocional los resultados de las pruebas funcionales de los esteroídes se normalizan. Para diferenciar el síndrome de Cushing leve del síndrome seudoCushing se emplean una o más de las tres pruebas. El nivel de cortisol sérico después de una prueba convencional de dos días con dexametasona en dosis baja tiene una elevada sensibilidad y especificidad. Aunque la prueba de la CRH aislada resulta menos útil, combinada con la prueba de la dexametasona de dosis baja discrimina de forma casi completa entre estos dos trastornos. Finalmente, la concentración de cortisol en una muestra tomada

a medianoche con el sujeto despierto tiene un valor pronóstico similar al de la prueba de la dexametasona con dosis baja, si se elige un valor discriminador de 210 nmol/L (7.5 pg/100 ml). Los pacientes con una *enfermedad aguda* suelen tener pruebas de laboratorio anormales y no presentan supresión hipofisosuprarrenal en respuesta a la dexametasona, pues el estrés intenso (como el dolor o la fiebre) interrumpe la regulación normal de la secreción de ACTH. El *síndrome de Cushing yatrógeno* inducido por la administración de glucocorticoides u otros esteroides, como megestrol, que se unen al receptor de los glucocorticoides es indistinguible clínicamente de la hiperfunción suprarrenal endógena. Sin embargo, la distinción se hace midiendo las concentraciones básciles de cortisol en sangre y orina; en el síndrome yatrógeno se obtienen niveles bajos como consecuencia de la inhibición del eje hipófisis-suprarrenal. La intensidad del síndrome de Cushing yatrógeno depende de la dosis total de esteroides, de la semivida biológica de los mismos y de la duración del tratamiento. Además, los individuos que toman glucocorticoides a primera y última hora de la tarde presentan síndrome de Cushing más fácilmente y con dosis menores que quienes los toman sólo por la mañana.

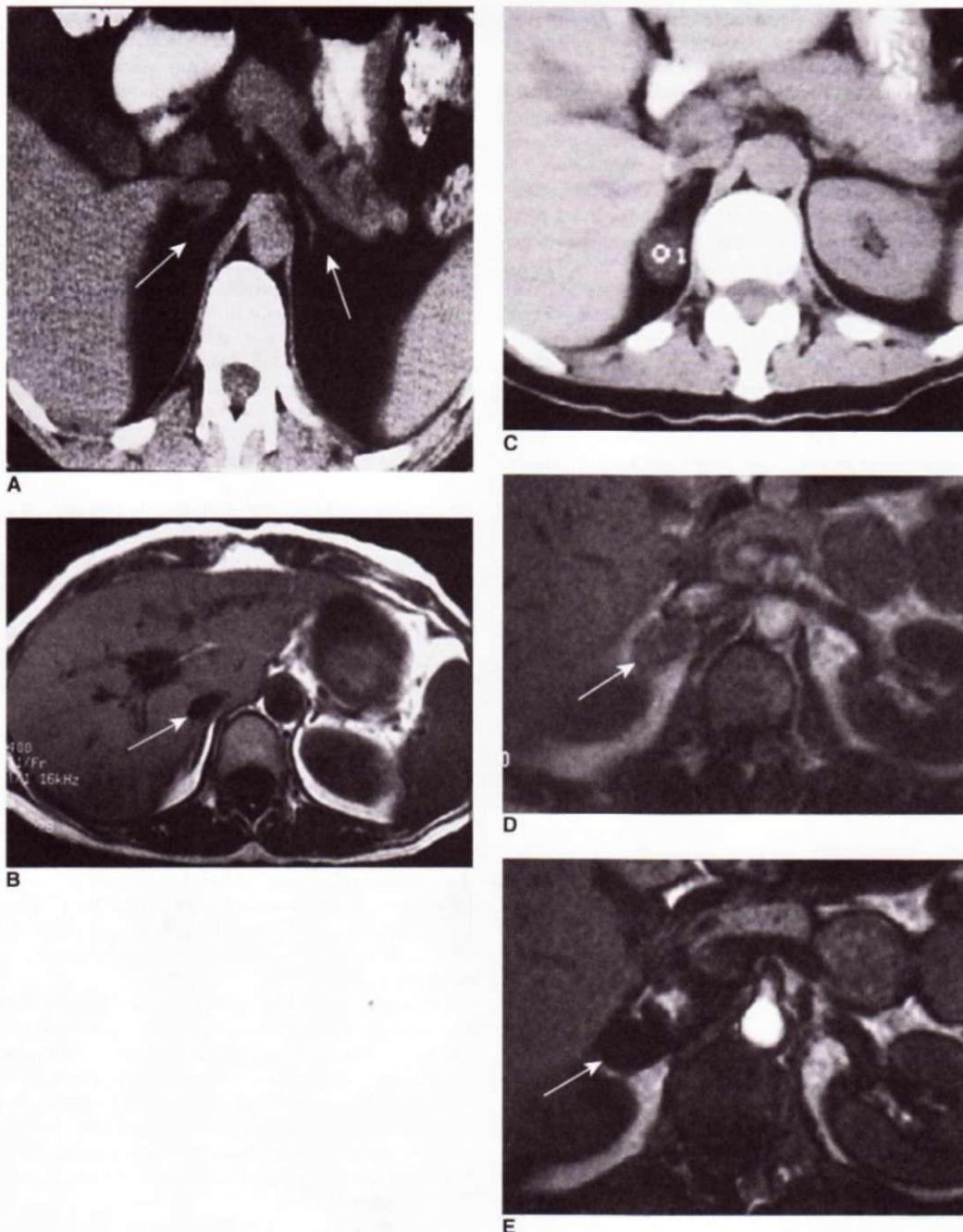
**Evaluación radiológica del síndrome de Cushing.** La mejor técnica radiológica para visualizar las suprarrenales es la CT abdominal (fig. 336-8). Estas imágenes sirven tanto para localizar los tumores suprarrenales como para diagnosticar la hiperplasia bilateral. A todo paciente con presunta hipersecreción hipofisaria de ACTH se le debe realizar una MRI hipofisaria usando gadolinio como agente de contraste. Incluso con esta técnica, los pequeños microadenomas pueden pasar desapercibidos; otras veces, pueden obtenerse imágenes falsamente positivas de una masa debidas a variantes no secretoras de la hipófisis normal. En los pacientes con producción ectópica de ACTH, la primera exploración que hay que realizar es una CT de tórax.

**Valoración de las tumoraciones suprarrenales asintomáticas.** Muchas tumoraciones incidentales (denominadas incidentalomas) se descubren durante pruebas radiográficas realizadas por otro trastorno, más que por la sospecha del trastorno suprarrenal mismo. Esto no es sorprendente porque casi 6% de los adultos o ancianos sometidos a autopsias tienen adenomas suprarrenocorticales. No obstante, la prevalencia de adenomas incidentales depende de la edad, es decir, los adenomas son muy poco comunes en individuos menores de 30 años de edad.

Una etapa inicial de gran importancia en la valoración de incidentalomas suprarrenales es establecer si el paciente tiene el antecedente de cáncer. En esta circunstancia, la tumoración suprarrenal podría ser una metástasis en casi 50% de los casos. Si el tumor primario se tratara y no existen otras metástasis, podría ser prudente obtener una biopsia de la tumoración. Una aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration, FNA*) guiada por CT por lo común identifica tejido no suprarrenal o metastásico. No obstante, siempre debe descartarse el diagnóstico de feocromocitoma antes de realizar aspiración con aguja fina.

El siguiente paso es establecer si el tumor es funcional, aunque la mayor parte de los casos (70 a 80%) no son secretores. Por lo común no hay síntomas clínicos evidentes en las tumoraciones suprarrenales descubiertas de manera incidental, pero el médico debe buscar signos y síntomas sutiles de producción hormonal excesiva, por ejemplo características cushingoides y síntomas paroxísticos. Todos los pacientes con tumoraciones descubiertas de manera incidental deben ser estudiados en busca de feocromocitoma (cap. 337), sin importar si se encuentran características radiográficas típicas para adenoma cortical (véase más adelante en este capítulo). Las mediciones de metanefrinas plasmáticas libres se recomiendan por su alta sensibilidad, y un resultado negativo en esencia descarta el diagnóstico. Todos los pacientes deben ser sometidos a detección con prueba de supresión nocturna con dexametasona, porque la producción autónoma de cortisol en pacientes sin características típicas de hipercortisolismo (lo que se conoce como síndrome de Cushing clínico o subclínico) es el síndrome hiperscretor más común que se descubre de manera incidental en las tumoraciones suprarrenales (fig. 336-9). Tales pacientes pueden experimentar efectos secundarios de la producción excesiva leve de cortisol (p. ej., hipertensión, intolerancia a la glucosa y osteoporosis) y podrían beneficiarse de la ablación de la tumoración. Los pacientes con hipertensión deben ser sometidos a pruebas de detección para aldosteronismo primario con medición de aldosterona plasmática y actividad de la renina plasmática. Por último, las mujeres con signos de exceso de andrógenos o varones con feminización deben ser sometidos a pruebas en busca de producción excesiva de las hormonas sexuales apropiadas.

Una consideración importante es si la tumoración descubierta de manera incidental es un carcinoma suprarrenocortical (*adrenocortical carcinoma*).



**FIGURA 336-8. CT e MRI de glándulas suprarrenales.** **A.** Glándula suprarrenal normal en CT. **B.** Glándula suprarrenal normal en MRI con reforzamiento TI. **C.** CT de un adenoma suprarrenal benigno. Tumoración suprarrenal derecha con attenuación homogénea de 1,5 cm (-5 U Hounsfield). **D.** Tumoración suprarrenal derecha (de 2 cm) que muestra intensidad homogénea intermedia en la MRI de la secuencia de gradiente de eco. **E.** Hay una pérdida homogénea de la señal en la secuencia de fase correspondiente, compatible con el diagnóstico de adenoma suprarrenal.

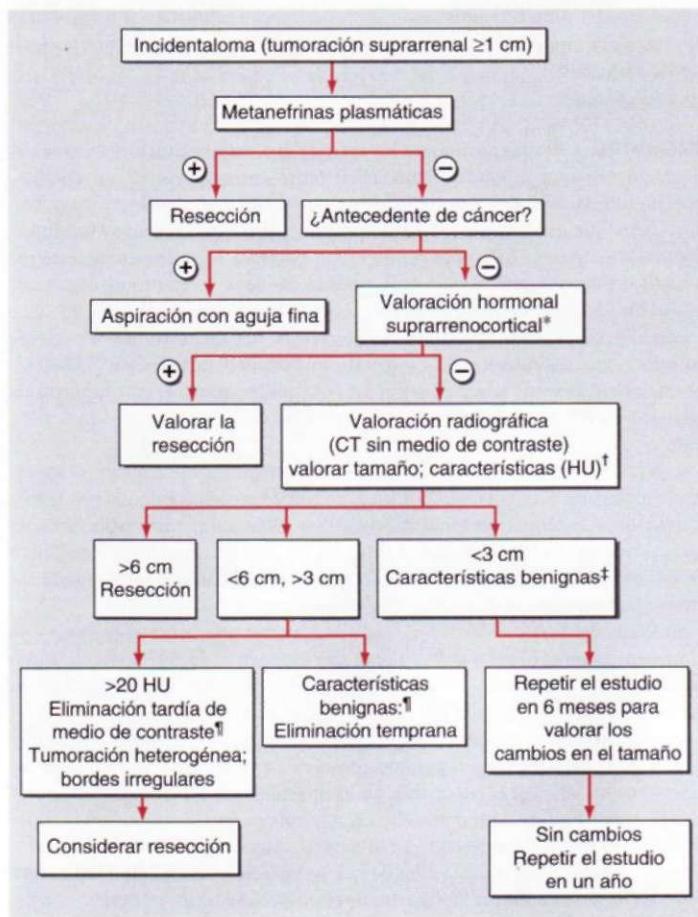
ACC). La probabilidad de ACC es muy baja (<0.01%) y la mayor parte de las tumoraciones suprarrenales son adenomas benignos, pero el ACC se asocia con un mal pronóstico, en especial si se descubre en etapas avanzadas. Las características radiográficas de la tumoración suprarrenal son fundamentales en el proceso de toma de decisiones; el tamaño y fenotipo son los mejores factores pronósticos para un posible cáncer. Las características sugestivas de cáncer incluyen: gran tamaño (>4 a 6 cm), bordes irregulares y tumor no homogéneo, calcificación de tejidos blandos visibles en la CT y valores de attenuación altos en la CT sin medio de contraste (>10 unidades Hounsfield [*Hounsfield units, HU*]). Características similares de cáncer se observan en la MRI con modificación química. Por el contrario, los adenomas suprarrenocorticales benignos comunes se caracterizan por diámetro inferior a 4 cm y homogeneidad tumoral con bordes bien limitados y bajo reforzamiento en la CT (<10 HU). La FNA no es de utilidad para diferenciar entre tumores suprarrenales benignos y malignos primarios. Si los criterios radiográficos favorecen una neoplasia suprarrenocortical, se obtiene tranquilidad si la tumoración permanece sin cambios en el tamaño en el estudio de vigilancia realizado tres a seis meses después. Por otra parte, los adenomas corticales

benignos pueden incrementar de tamaño (hasta 1 a 2 cm) a lo largo de varios años de vigilancia.

## 0 SÍNDROME DE CUSHING

**NEOPLASIA SUPRARRENAL.** Los adenomas suprarrenales se pueden extirpar mediante técnicas laparoscópicas. Dada la posible atrofia de la suprarrenal contralateral, el paciente debe ser tratado antes de la operación y en el posoperatorio como si fuera a someterse a una suprarrealectomía total, aun cuando sólo se sospeche una lesión unilateral; la conducta es la misma que ante un paciente con síndrome de Addison que va a someterse a una intervención quirúrgica programada (véase más adelante).

La mayoría de los pacientes con carcinoma suprarrenal, aunque se operen, mueren en un plazo de tres años desde el diagnóstico. Las metástasis aparecen sobre todo en el hígado y el pulmón. El principal fármaco para tratar el carcinoma suprarrenal es el mitotano (*o,p'-DDD*), un isómero del insecticida DDT. Este fármaco inhibe la elaboración de Cortisol y disminuye las concentraciones de esteroides en el plasma y la orina. Aunque su acción citotóxica es bastante selectiva sobre la zona secretora de los



**FIGURA 336-9.** Incidentaloma. "Valoración hormonal suprarrenocortical: prueba de supresión con dexametasona en todos los pacientes; a razón de actividad de renina plasmática/aldosterona para individuos con hipertensión; esteroideos sexuales (sulfato de DHEA, estradiol) para signos clínicos en mujeres y varones, respectivamente. Unidades Hounsfield (HU): una medición de la atenuación radiográfica o del contenido de lípidos de la neoplasia. Una tumoración rica en lípidos (<10 HU) es diagnóstica de adenoma cortical benigno. ^Características benignas: tumoración homogénea, bordes lisos, HU < 10. †Los adenomas suprarrenales benignos también se caracterizan por la eliminación más rápida del medio de contraste en comparación con otras neoplasias.

glucocorticoides de la corteza suprarrenal, también puede inhibir la zona glomerular. Como el mitotano también altera el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol, hay que evaluar los niveles de cortisol en plasma y orina para ajustar los efectos del fármaco. El mitotano suele administrarse en tres a cuatro tomas al día, aumentando de manera paulatina las dosis hasta el límite de tolerancia (habitualmente inferior a 6 g/día). Con dosis mayores, la gran mayoría de los pacientes sufren efectos secundarios, que pueden ser gastrointestinales (anorexia, diarrea, vómito) o neuromusculares (letargo, somnolencia, mareos). Todos los pacientes tratados con mitotano deben someterse a un tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides a largo plazo, y a algunos conviene administrarles mineralocorticoides sustitutivos. En cerca de un tercio de los pacientes se consigue un retroceso del tumor primario y las metástasis, pero la supervivencia a largo plazo no se modifica. En muchos pacientes el mitotano sólo inhibe la esteroidogénesis pero no produce regresión de las metástasis. Las metástasis óseas no suelen responder al fármaco y hay que tratarlas con radioterapia. El mitotano se puede administrar también como coadyuvante después de la resección quirúrgica de un carcinoma suprarrenal, aunque no existen pruebas de que esto mejore la supervivencia. Dada la ausencia de beneficios a largo plazo con el mitotano, se han empleado otros esquemas de quimioterapia basada en el platino. No obstante, no existen datos que indiquen que la supervivencia se prolongue.

**HIPERPLASIA BILATERAL.** Los pacientes con hiperplasia tienen un aumento absoluto o relativo de los niveles de ACTH. Como el tratamiento debe dirigirse lógicamente a conseguir el descenso de las concentraciones de ACTH, el tratamiento ideal de los tumores productores de ACTH o CRH, sean hipofisarios o ectópicos, es la extirpación quirúrgica. En ocasiones (especialmente cuando hay producción ectópica de ACTH), la extirpación quirúrgica es imposible porque la enfermedad está muy avanzada. En este caso, la suprarreñectomía farmacológica o quirúrgica puede corregir el estado de hipercortisolismo.

No existe acuerdo respecto al tratamiento más correcto de la hiperplasia suprarrenal bilateral cuando se desconoce el sitio de origen de la producción excesiva de ACTH. En algunos centros, estos pacientes (especialmente aquellos con resultados positivos en la prueba de supresión con dexametasona en dosis altas) son sometidos a una intervención quirúrgica de la hipófisis por vía transesfenoidal, con la esperanza de descubrir un microadenoma (cap. 333). Sin embargo, en la mayor parte de los casos se recomienda tomar muestras de sangre venosa del seno petroso o enviar al paciente a un centro adecuado, si no se puede practicar dicha técnica en la localidad donde reside el enfermo. Si no se encuentra un microadenoma en el momento de la intervención, puede ser necesario realizar una hipofisección total. Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal son rinorrea de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida, panhipopituitarismo y lesiones del nervio óptico o de los pares craneales.

En otros centros, el tratamiento de elección es la suprreñectomía total. Con esta técnica, la tasa de curaciones se acerca a 100%. Los efectos adversos consisten en la necesidad absoluta de someterse durante el resto de la vida a un tratamiento restitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides y en 10 a 20% de probabilidades de que se desarrolle un tumor hipofisario en los 10 años siguientes a la intervención (síndrome de Nelson; cap. 333). No se sabe con certeza si estos tumores surgen *de novo* en estos pacientes o si existían antes de realizar la suprreñectomía y eran demasiado pequeños para ser detectados. Después de la suprreñectomía bilateral efectuada para tratar el síndrome de Cushing, todos los pacientes deben someterse periódicamente a una evaluación de la hipófisis por MRI, así como a determinaciones seriadas de la ACTH. Este tipo de tumores hipofisarios pueden crecer y causar signos de invasión local, afectando al quiasma óptico o extendiéndose a los senos cavernoso o esfenoidal.

Salvo en los niños, apenas se usa la radioterapia de la hipófisis como tratamiento inicial, reservándose más bien para las recidivas posoperatorias del tumor. En algunos centros se usan técnicas estereotácticas para concentrar la radiación gamma en el lugar deseado, con menos dispersión hacia los tejidos circundantes. Los efectos secundarios de la radioterapia son parálisis de los músculos oculomotores e hipopituitarismo. Hay un prolongado lapso entre el tratamiento y la remisión, que se consigue en menos de 50% de los casos.

Finalmente, en algún paciente que no puede ser sometido a la cirugía, está indicada la "suprreñectomía" farmacológica (**cuadro 336-5**). También puede estar indicada esta inhibición de la esteroidogénesis en los pacientes con signos cushingoides importantes antes de la intervención. La suprreñectomía química se consigue administrando un inhibidor de la esteroidogénesis, como el ketoconazol (600 a 1 200 mg/día). También pueden ser eficaces, solos o combinados, el mitotano (2 o 3 g/día) y los bloqueadores de la síntesis de esteroideos, como la aminoglutetimida (1 g/día) y la metirapona (2 o 3 g/día). Los efectos del mitotano tardan semanas en aparecer. La mifepristona, un inhibidor competitivo de la unión de los glucocorticoides a su receptor, es otra opción terapéutica. Todos estos fármacos tienen el riesgo de causar insuficiencia suprarrenal, pudiendo ser necesaria la restitución de esteroideos.

### HIPERALDOSTERONISMO

El hiperaldosteronismo es un síndrome relacionado con la hipersecreción del mineralocorticoide conocido como aldosterona. En el hiperaldosteronismo *primario*, la causa de la secreción excesiva de aldosterona se encuentra en la propia glándula suprarrenal, mientras que en el hiperaldosteronismo *secundario* el estímulo es extrasuprarrenal.

**Hiperaldosteronismo primario con un tumor suprarrenal.** En el primer paciente en el cual se describió una producción excesiva e inadecuada de aldosterona, la enfermedad se debió a un *adenoma suprarrenal productor de*

### I PAUTAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON HIPERPLASIA I SUPRARRENAL SECUNDARIA A HIPERSECRECIÓN HIPOFISARIA I DE ACTH

Tratamientos que disminuyen la producción de ACTH por la hipófisis  
Resección transesfenoidal del microadenoma  
Radioterapia

Tratamientos que disminuyen o eliminan la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal  
Suprreñectomía bilateral  
Suprreñectomía farmacológica (metirapona, mitotano, aminoglutetimida, ketoconazol)<sup>o</sup>

<sup>o</sup>No cura el proceso pero es eficaz si se administra por tiempo prolongado a pacientes seleccionados.

Nota: ACTH, corticotropina.

**aldosterona** (síndrome de Conn). La mayor parte de los casos se deben a un adenoma unilateral que suele ser de pequeño tamaño y puede aparecer en uno u otro lado. Es muy raro que el hiperaldosteronismo primario se deba a un carcinoma suprarrenal. El hiperaldosteronismo es dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones, suele aparecer entre los 30 y los 50 años de edad, y se encuentra aproximadamente en 1% de los pacientes hipertensos estudiados al azar.

**Aldosteronismo primario sin un tumor suprarrenal.** En muchos de los casos con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperaldosteronismo primario, durante la cirugía no se encuentra un adenoma solitario. En lugar de ello, estos pacientes tienen una *hiperplasia nodular bilateral de la corteza suprarrenal*. En la literatura esta enfermedad se denomina también *hiperaldosteronismo idiopático* o *hiperplasia nodular*. Su causa es desconocida. A menudo es difícil diferenciar entre estos pacientes de aquellos con hipertensión esencial y renina baja. A diferencia de los pacientes con un aldosteronoma, aquellos con hiperplasia bilateral con poca probabilidad tendrán hipopotasemia y por lo común tienen cifras bajas de aldosterona con menos evidencia radiológica de enfermedad suprarrenal. Tal vez constituyan hasta 80% de los pacientes con aldosteronismo primario y contribuyen en gran medida al incremento de la prevalencia de aldosteronismo primario reportado durante los últimos años. La prevalencia de la forma tumoral de aldosteronismo primario en la población general con hipertensión permanece en cifras <1%, pero la prevalencia de hiperplasia bilateral se ha reportado hasta en 10%, dependiendo de los criterios utilizados y la población estudiada.

**SIGLOS Y SÍNTOMAS.** En el túbulos renal distal, la hipersecreción de aldosterona aumenta el intercambio de sodio intratubular con el potasio y los hidrogeniones secretados a la luz tubular, lo que agota progresivamente el potasio corporal provocando hipopotasemia. La mayoría de los pacientes tienen hipertensión diastólica, que puede ser muy grave, y cefalea. Es probable que la hipertensión se deba al aumento de la reabsorción de sodio y a la expansión del volumen de líquido extracelular. El *déficit de potasio* es causa de la debilidad muscular y la fatiga, porque el potasio influye sobre la membrana de la célula muscular. La poliuria se debe a la menor capacidad renal para concentrar la orina y suele acompañarse de polidipsia. Sin embargo, algunos individuos con enfermedad leve, en particular con hiperplasia bilateral, pueden tener concentraciones normales de potasio y, por este motivo, carecer de síntomas relacionados con hipopotasemia.

Existen signos electrocardiográficos y radiográficos de hipertrofia ventricular izquierda secundarios a la hipertensión. Sin embargo, la hipertrofia ventricular izquierda está desproporcionada respecto del nivel de la presión sanguínea cuando se compararon individuos con hipertensión esencial, y se presenta regresión de la hipertrofia aun si la presión sanguínea no está mermada después de retirar un aldosteronoma. Si hay pérdida de potasio, podría haber signos electrocardiográficos de hipopotasemia, lo que incluye ondas U prominentes, arritmias cardíacas y extrasístoles. Es característica la ausencia de edemas si no hay insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal u otros procesos patológicos previos (p. ej., tromboflebitis). Sin embargo, las alteraciones estructurales de la circulación cerebral, de los vasos retinianos y de los riñones son más frecuentes de lo que cabría predecir por el nivel y la duración de la hipertensión. Hasta 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen proteinuria y la frecuencia de insuficiencia renal llega a 15%. Por tanto, es probable que el exceso de aldosterona induzca daños en el aparato cardiovascular independientemente de sus efectos sobre la presión arterial.

**DATOS DE LABORATORIO.** Los hallazgos de laboratorio dependen de la duración e intensidad del déficit de potasio. La prueba nocturna de concentración de la orina demuestra la incapacidad renal para aumentar la densidad urinaria, probablemente como consecuencia de la hipopotasemia. El pH urinario es neutro a alcalino, debido a la secreción excesiva de iones de amonio y bicarbonato para compensar la alcalosis metabólica. Estas manifestaciones son poco frecuentes en pacientes con hiperplasia bilateral.

La *hipopotasemia* puede ser intensa (inferior a 3 mmol/L) indicando que la pérdida del potasio corporal rebasa los 300 mmol. En las formas leves de hiperaldosteronismo primario los niveles de potasio pueden ser normales. La *hipernatriemia* se debe a retención de sodio, pérdida simultánea de agua por la poliuria y a un cambio del nivel de funcionamiento del osmostato. Hay alcalosis metabólica y elevación del bicarbonato sérico debidas a la pérdida de hidrogeniones por la orina y a su paso al interior de las células con déficit de potasio. La alcalosis se perpetúa por la falta de potasio, lo cual aumenta la

capacidad del túbulos contorneado proximal para reabsorber el bicarbonato filtrado. Si la hipopotasemia es intensa, también descenden los niveles séricos de magnesio.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de hiperaldosteronismo moderado a grave es sugerido por una hipopotasemia persistente en un paciente sin edemas, que ingiere cantidades normales de sodio y no está siendo tratado con diuréticos que provocan pérdida de potasio (furosemida, ácido etacriónico, tiazidas). Si aparece hipopotasemia en un paciente hipertenso que está tomando un diurético eliminador de potasio, se debe interrumpir éste y administrar suplementos de potasio. Al cabo de una a dos semanas se vuelve a medir el potasio y si persiste la hipopotasemia, hay que estudiar al paciente en busca de un síndrome de exceso de mineralocorticoides (fig. 336-10). Formas más leves de la enfermedad, en particular aquellas con hiperplasia bilateral, se sugieren cuando hay hipertensión resistente a dos o más antihipertensivos.

Los criterios diagnósticos del hiperaldosteronismo primario son: 1) hipertensión diastólica sin edemas, 2) hiposecreción de renina (evaluada por la baja actividad de la renina plasmática) que no se eleva, como corresponde, ante una reducción del volumen de los líquidos corporales (bipedestación, déficit de sodio) y 3) hipersecreción de aldosterona, que no se inhibe adecuadamente ante una expansión de volumen.

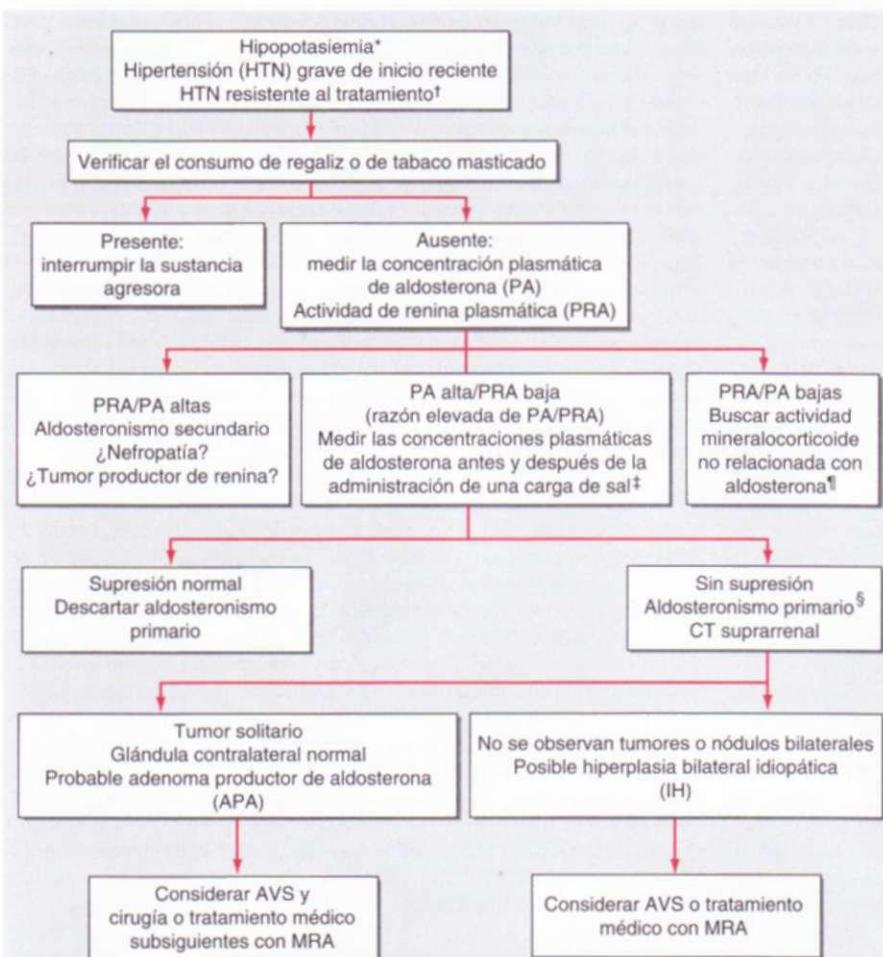
Es característico que los pacientes con hiperaldosteronismo primario *no presenten edemas*, debido al fenómeno de "escape" de la retención de sodio causada por los mineralocorticoides. Raras veces aparece edema pretibial en los pacientes en los que coexiste una nefropatía con hiperazoemia.

El cálculo de la actividad plasmática de la renina tiene poco valor para distinguir a los pacientes con hiperaldosteronismo primario de los que padecen hipertensión debida a otras causas. La incapacidad para normalizar la actividad plasmática de la renina durante las maniobras que provocan una reducción de volumen es un criterio válido para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, pero la inhibición de la actividad de la renina también ocurre en cerca de 25% de los pacientes con hipertensión esencial.

Aunque la determinación de renina aislada carece de especificidad, el cociente entre la aldosterona sérica y la actividad de la renina plasmática es una herramienta muy útil de detección sistemática. Un cociente elevado (>30) cuando la aldosterona se expresa en ng/100 ml y la actividad de renina plasmática en ng/ml/h, sugiere fuertemente secreción autónoma de aldosterona. Las concentraciones de aldosterona deben pasar de 500 pmol/L (más de 15 ng/100 ml) cuando no se restringe la ingestión de sal. Algunos centros miden la relación de la actividad plasmática aldosterona/renina en todo paciente hipertenso normopotásico difícil de controlar, y no sólo en quienes experimentan hipopotasemia. En último término, para diagnosticar un hiperaldosteronismo primario es necesario demostrar la falta de inhibición de la secreción de aldosterona (fig. 336-10). La autonomía que muestran los tumores secretores de aldosterona en estos pacientes se refiere únicamente a su resistencia para suprimir la secreción de aldosterona ante una expansión de volumen; esos tumores pueden responder de forma normal o supranormal a estímulos como una sobrecarga de potasio o la administración intravenosa de corticotropina.

Una vez demostrada la hiposecreción de renina y la falta de inhibición de la secreción de aldosterona, los adenomas productores de aldosterona deben ser localizados por medio de CT abdominal, empleando un equipo de alta resolución, ya que muchos aldosteromas miden menos de 1 cm. Si la CT es negativa, con el cateterismo percutáneo transfemoral de ambas venas suprarrenales y la toma de muestras de sangre se puede demostrar una elevación al doble o al triple de las concentraciones plasmáticas de aldosterona en el lado afectado. En los casos de hiperaldosteronismo secundario a hiperplasia nodular cortical no se encuentran diferencias entre un lado y otro. Es importante obtener las muestras de sangre venosa simultáneamente, si esto es posible, y medir también las concentraciones de cortisol para descartar una localización falsa que esté reflejando una elevación de los niveles de aldosterona inducida por ACTH o estrés. En los pacientes con adenoma, el cociente aldosterona/cortisol se lateraliza hacia el lado de la lesión.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Los pacientes con hipertensión e hipopotasemia pueden tener hiperaldosteronismo primario o secundario (fig. 336-11). Para distinguir entre estos dos procesos es útil medir la actividad plasmática de la renina. La elevación en el plasma de los niveles de renina en los pacientes con hipertensión acelerada indica hiperaldosteronismo secundario; en cambio, los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen inhibición de las concentraciones plasmáticas de renina. Efectivamente, en los pacientes con niveles séricos de potasio <2.5 mmol/L, un cociente elevado entre la aldosterona en



plasma y la actividad plasmática de la renina en una muestra de sangre aleatoria suele ser suficiente para establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, sin necesidad de más pruebas. En los pacientes con hipertensión e hipopotasemia grave, se debe pensar también en producción ectópica de corticotropina.

El problema más común es diferenciar entre hiperaldosteronismo por adenoma e hiperplasia nodular bilateral idiopática. Esta diferenciación es importante porque la hipertensión asociada con hiperplasia idiopática no suele beneficiarse de la suprarreñalectomía bilateral, en tanto que la hipertensión asociada con tumores productores de aldosterona por lo general mejora o se cura con la resección de dichos adenomas. Los pacientes con hiperplasia nodular bilateral idiopática tienden a tener concentraciones más altas de potasio (muchas en intervalos normales), menor secreción de aldosterona y mayor actividad de renina plasmática que los pacientes con aldosteronismo primario, pero es imposible la diferenciación sólo con base en manifestaciones clínicas o bioquímicas. Una disminución postural anómala en la aldost-

terona plasmática y elevación de las concentraciones de 18-hidroxicorticosterona están presentes en la mayor parte de pacientes con lesión unilateral. Sin embargo, estas pruebas también pueden ser de valor diagnóstico limitado en pacientes individuales, porque algunos pacientes con adenoma tienen aumento en la aldosterona plasmática en posición erecta, lo que se denomina aldosteronoma con respuesta a renina. Es mejor establecer el diagnóstico definitivo con estudios radiográficos, lo que incluye cateterismo bilateral de las venas suprarrenales, como se mencionó antes.

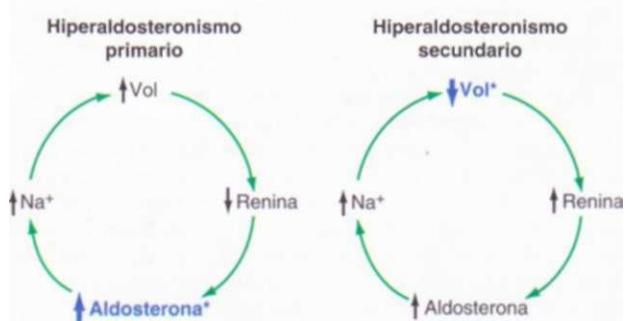
El hiperaldosteronismo primario debe diferenciarse de otros *estados de exceso de mineralocorticoides*. En algunos casos, los pacientes hipertensos con alcalosis hipopotasémica tienen adenomas que secretan desoxicorticosterona. Estos pacientes presentan niveles bajos de actividad plasmática de la renina, pero las concentraciones de aldosterona son normales o bajas, lo que sugiere el diagnóstico de un exceso de mineralocorticoides debido a una hormona distinta a la aldosterona. Existen algunos procesos hereditarios que muestran características clínicas similares a las del hiperaldosteronismo primario (véase más adelante en este capítulo).

### 31 ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El hiperaldosteronismo primario debido a un adenoma suele tratarse con la extirpación quirúrgica del tumor. En la medida de lo posible, se aconseja la técnica laparoscópica. Ahora bien, en muchos casos es eficaz la restricción del sodio en la dieta y la administración de un antagonista de la aldosterona, como la espironolactona. La hipertensión y la hipopotasemia responden con frecuencia a dosis de 25 a 100 mg de espironolactona cada 8 h. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados durante años con tratamiento farmacológico, aunque en los varones el tratamiento prolongado puede provocar efectos secundarios como ginecomastia, disminución de la libido e impotencia. La eplerenona es un antagonista menos potente pero más específico del MR con poco o ningún efecto antiandrógeno, que es útil en dosis de 50 a 150 mg cada 8 horas.

Cuando se sospecha hiperplasia bilateral idiopática, la cirugía está indicada sólo en caso de que exista hipopotasemia importante acompañada de síntomas que no se corrigen con el tratamiento médico, por ejemplo, con espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida. La hipertensión de la hiperplasia idiopática no mejora con la suprarreñalectomía bilateral.

**Hiperaldosteronismo secundario.** El *hiperaldosteronismo secundario* consiste en una producción elevada



**FIGURA 336-11. Respuesta del circuito de la regulación del volumen por la renina-aldosterona en el hiperaldosteronismo primario y en el hiperaldosteronismo secundario.**

de aldosterona que aparece en respuesta adecuada a la activación del sistema renina-angiotensina (fig. 336-11). La formación de aldosterona es a menudo mayor en los pacientes con hiperaldosteronismo secundario que en los que presentan hiperaldosteronismo primario. El primer caso suele acompañar a la fase acelerada de la hipertensión o a un proceso edematoso subyacente. En el embarazo, el hiperaldosteronismo secundario es una respuesta fisiológica normal al aumento de los niveles circulantes del sustrato de la renina y de la actividad plasmática de la renina inducida por los estrógenos, así como a los efectos antialdosterona de los progestágenos.

En los estados de hipertensión, el hiperaldosteronismo secundario se debe a la producción excesiva de renina, ya sea primaria (reninismo primario), o secundaria a la disminución del flujo sanguíneo y de la presión de perfusión en los riñones (fig. 336-11). La hipersecreción secundaria de renina puede deberse a estenosis de una o ambas arterias renales principales por ateroesclerosis o por hiperplasia fibromuscular. También existe una hiperproducción renal de renina en la nefroesclerosis arteriolar grave (hipertensión maligna) y en la vasoconstricción renal intensa (fase acelerada de la hipertensión). El hiperaldosteronismo secundario se caracteriza por alcalosis hipopotasémica, aumento moderado a intenso de la actividad de la renina en plasma y elevación moderada a intensa de las concentraciones de aldosterona.

El hiperaldosteronismo secundario con hipertensión también puede deberse a tumores raros que producen renina (reninismo primario). Estos pacientes presentan las características bioquímicas de la hipertensión renovascular, pero el defecto primario es la secreción de renina por un tumor de células yuxtaglomerulares. El diagnóstico puede hacerse demostrando la vascularización renal normal y la existencia de una lesión ocupante de espacio en el riñón por técnicas radiográficas, así como comprobando una elevación unilateral de la actividad de la renina en la vena renal. Raras veces estos tumores se forman en otros tejidos, como el ovario.

Se encuentra hiperaldosteronismo secundario en muchos estados de *edema*. La secreción de aldosterona suele aumentar en los pacientes con edemas causados por cirrosis o síndrome nefrótico. En la insuficiencia cardiaca congestiva, la elevación de la secreción de aldosterona varía con la gravedad de la insuficiencia cardiaca. Al parecer, el estímulo para la liberación de aldosterona en estos procesos es la *hipovolemia arterial*, la hipotensión, o ambas. Las tiazidas y la furosemida con frecuencia exageran el hiperaldosteronismo secundario por la disminución de volumen; en este caso, la hipopotasemia, y a veces la alcalosis, pueden convertirse en signos importantes. En ocasiones aparece hiperaldosteronismo secundario sin edemas ni hipertensión (síndromes de Bartter y Gitelman; véase más adelante en este capítulo).

**Aldosterona y lesión Cardiovascular.** Aunque han sido muchos los estudios en los que se ha investigado la función que desempeña la angiotensina II en la mediación de la lesión cardiovascular, hay pruebas que indican que la aldosterona también ejerce una poderosa influencia que es independiente de la angiotensina II. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario (en los que las concentraciones de angiotensina II suelen ser muy bajas) tienen mayor incidencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (*left ventricular hypertrophy*, LVH), albuminuria y accidentes vasculares cerebrales que los que tienen hipertensión esencial. Los modelos animales de experimentación de hiperaldosteronismo secundario (administración intravenosa de angiotensina) o hiperaldosteronismo primario (administración intravenosa de aldosterona) revelan una secuencia fisiopatológica en común. Dentro de los primeros días ocurre activación de moléculas proinflamatorias con un cuadro histológico que consiste en infiltración de macrófagos e inflamación perivasculares, a lo que siguen muerte celular, fibrosis e hipertrofia ventricular. Estos sucesos se previenen si se utiliza un antagonista del receptor de mineralocorticoides o se había efectuado adrenalectomía. Se observa la misma secuencia fisiopatológica en animales con concentraciones medias de aldosterona y lesión cardiovascular, por ejemplo, diabetes mellitus, y en ratas con hipertensión genética. Hay dos observaciones adicionales de importancia. En primer lugar, el consumo de sodio es un factor decisivo. Si se restringe de manera intensa el consumo de sal no ocurre daño incluso con concentraciones sumamente elevadas de aldosterona. Así, no es la concentración de aldosterona por sí misma la causante del daño, sino su concentración relativa con respecto al estado o volumen de sodio del individuo. En segundo lugar, la dosis de antagonista del MR necesario para prevenir el daño cardiovascular en estos modelos experimentales es mucho menor del necesario para inducir pérdida sustancial de volumen.

Varios estudios clínicos apoyan estos resultados experimentales. En el estudio RALES se distribuyeron al azar pacientes con insuficiencia cardiaca de tipos II a IV para que recibieran asistencia ordinaria o una dosis baja de espironolactona, un antagonista del receptor de mineralocorticoides. Después

de 36 meses, se observó una reducción de 30% de la mortalidad por todas las causas, así como de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones. Dos estudios efectuados con sujetos hipertensos plantearon la necesidad de aclarar la importancia relativa de reducir la formación de angiotensina II en comparación con el bloqueo del MR para mediar la lesión cardiovascular. Los sujetos se distribuyeron al azar para recibir eplerenona (antagonista del MR), enalapril (inhibidor de la ACE) o ambos fármacos. En el primer estudio los individuos tenían LVH y se decidió que el punto de referencia sería la reducción de la hipertrofia. En el segundo los pacientes sufrían diabetes mellitus y proteinuria, y el punto terminal fue la reducción de esta última. En ambos estudios, los tres grupos de tratamiento lograron reducir de manera sustancial el indicador elegido; sin embargo, el efecto más potente ocurrió en los dos grupos que recibieron tratamiento combinado. En las ramas de monoterapia de la LVH la reducción de ésta fue semejante, en tanto que en el estudio de la proteinuria, la eplerenona produjo una reducción de mayor magnitud que el enalapril. Un estudio de vigilancia en pacientes diabéticos con proteinuria proporcionó información con respecto a la dosis terapéutica eficaz máxima. En este estudio, todos los sujetos recibieron enalapril y se asignaron al azar para recibir tratamiento con placebo o con 50 o 100 mg de eplerenona. Las dos dosis redujeron la proteinuria en el mismo grado. Estos resultados, asociados con las dosis bajas de espironolactona que tuvieron alta eficacia en el estudio RALES sugiere que la dosis eficaz máxima necesaria para reducir el daño cardiovascular es mucho menor que la necesaria para reducir la presión arterial máxima. El estudio final fue el denominado EPHEsus. Se distribuyeron al azar individuos que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva después de infarto agudo del miocardio para que recibieran el tratamiento ordinario más una dosis pequeña de eplerenona, o sin ella. La administración de este fármaco redujo la mortalidad de manera importante (15 a 17%), así como las hospitalizaciones relacionadas con problemas cardiovasculares, en comparación con la rama de placebo. Estos estudios clínicos brindan apoyo firme a la hipótesis de que el bloqueo del MR supone una ventaja añadida importante sobre el tratamiento ordinario para reducir la mortalidad cardiovascular y mejorar los indicadores de referencia.

### SÍNDROMES POR EXCESO DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

El exceso de andrógenos suprarrenales se debe a aumento en la producción de DHEA y de androstenediona, sustancias que se convierten en testosterona en los tejidos extraglandulares; los niveles elevados de testosterona explican la mayor parte de los síntomas de virilización. El exceso de andrógenos suprarrenales puede acompañarse de secreción de mayores o menores cantidades de hormonas suprarrenales y, por tanto, puede manifestarse por síndromes de virilización "puros" o "mixtos", acompañados de exceso de glucocorticoïdes y de síndrome de Cushing. Para más detalles sobre el hirsutismo y virilización, consultese el capítulo 50.

### HIPOFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Los casos de insuficiencia suprarrenal se pueden dividir en dos grandes grupos: 1) los relacionados con incapacidad primaria de la suprarrenal para elaborar hormonas en cuantía suficiente, y 2) los secundarios a formación o liberación inadecuada de ACTH (cuadro 336-6).

#### DÉFICIT CORTICOSUPRARRENAL PRIMARIO (ENFERMEDAD DE ADDISON)

En la descripción original de la enfermedad de Addison: "languidez y debilidad general, actividad hipocinética del corazón, irritabilidad gástrica y un cambio peculiar de la coloración de la piel", se resumen las manifestaciones clínicas principales. Los casos avanzados suelen ser fáciles de diagnosticar, pero la identificación de la enfermedad en sus primeras fases puede ser un verdadero problema.

**Incidencia.** La insuficiencia primaria es bastante rara, puede aparecer a cualquier edad y afecta a ambos sexos por igual. Debido a la frecuencia con que se emplean los esteroides como agentes terapéuticos, la insuficiencia suprarrenal secundaria es bastante frecuente.

**Etiología y patogenia.** La enfermedad de Addison se debe a la destrucción progresiva de las suprarrenales, que debe alcanzar a más de 90% de las glándulas para que la insuficiencia se manifieste. Las enfermedades granulomatosas crónicas se localizan con frecuencia en las suprarrenales, sobre

#### CUADRO 336-6 CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

##### Insuficiencia suprarrenal primaria

- Destrucción anatómica de la glándula (crónica o aguda)
  - Atrofia "idiopática" (autoinmunitaria, adrenoleucodistrofia)
  - Extirpación quirúrgica
  - Infecciones (tuberculosa, micótica, vírica: especialmente en pacientes con SIDA)
  - Hemorragias
  - Invasión: metastásica
- Falla metabólica de la producción hormonal
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Inhibidores enzimáticos (metirapona, cetoconazol, aminoglutetimida)
  - Fármacos citotóxicos (mitotano)
- Anticuerpos bloqueadores de la ACTH
- Mutación del gen de los receptores de ACTH
- Hipoplásia suprarrenal congénita

##### Insuficiencia suprarrenal secundaria

- Hipopituitarismo debido a enfermedades hipotalámicohipofisarias
  - Inhibición del eje hipotálamo-hipofisis
  - Por esteroides exógenos
  - Por esteroides endógenos producidos por un tumor
- Mofa; ACTH, corticotropina.

todo la tuberculosis, pero también la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la criptococosis. En las primeras series, la tuberculosis producía 70 a 90% de los casos, pero actualmente la causa más frecuente es la atrofia suprarrenal *idiopática*, que probablemente es de mecanismo autoinmunitario. En raras ocasiones se descubren otras lesiones, como adrenoleucodistrofia, hemorragias bilaterales, metástasis tumorales, VIH, citomegalovirus (CMV), amiloidosis, adrenomieloneuropatía, insuficiencia suprarrenal familiar o sarcoidosis.

Aunque la mitad de los pacientes tienen anticuerpos circulantes contra las suprarrenales, la destrucción autoinmunitaria de la glándula probablemente es secundaria a los linfocitos T citotóxicos. Entre los antígenos suprarrenales específicos contra los que pueden dirigirse los autoanticuerpos se encuentran la 21-hidroxilasa (CYP21A2) y la enzima de escisión de la cadena lateral, pero se ignora la importancia de estos anticuerpos en la patogenia de la insuficiencia suprarrenal. Algunos anticuerpos ocasionan insuficiencia suprarrenal al bloquear la unión de la ACTH con sus receptores. Algunos pacientes tienen también anticuerpos contra la tiroides, las paratiroides y el tejido gonadal (cap. 345). Asimismo, existe mayor incidencia de tiroiditis linfocítica crónica, insuficiencia ovárica prematura, diabetes mellitus de tipo 1 e hipotiroidismo o hipertiroidismo. La aparición de dos o más de estos procesos endocrinos autoinmunitarios en una misma persona caracteriza al síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo II. Otras manifestaciones son anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, esprue no tropical y miastenia grave. Dentro de las familias se observan muchas generaciones que están afectadas por una o más de las enfermedades citadas. El síndrome poliglandular de tipo II se debe a un gen mutante situado en el cromosoma 6, y se relaciona con los alelos B8 y DR3 de los antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA).

El síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo I está integrado por la combinación de insuficiencia paratiroidea y suprarrenal y candidosis mucocutánea crónica. Otros fenómenos autoinmunitarios que aparecen en este proceso son: anemia perniciosa, hepatitis crónica activa, alopecia, hipotiroidismo primario e insuficiencia gonadal prematura. Este síndrome se hereda con carácter autosómico recesivo y no se relaciona con los HLA. Está causado por mutaciones en gen de la poliendoocrinopatía, candidosis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*, APECED) localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen codifica un factor de transcripción al que se atribuye una participación en la función de los linfocitos. El síndrome de tipo I suele aparecer en la niñez, mientras que el de tipo II suele manifestarse en la vida adulta.

Hay que mantener siempre la sospecha clínica de una insuficiencia suprarrenal en los pacientes afectados por SIDA (cap. 182). El citomegalovirus (CMV) afecta habitualmente a las suprarrenales (la llamada adrenalitis necrosante por citomegalovirus), y se ha descrito afección suprarrenal producida por *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus* y sarcoma de Kaposi. A veces, la insuficiencia suprarrenal de los pacientes con SIDA no se manifiesta clínicamente, pero es frecuente que las pruebas de reserva suprarrenal den resultados anormales. Al interpretar las pruebas de la función corticosuprarrenal es muy importante recordar que ciertos fármacos, como la rifampicina, la fenitoína, el cetoconazol, el megestrol y los opiáceos, pueden causar o po-

tenciar la insuficiencia suprarrenal. En los pacientes tratados con anticoagulantes, y en los portadores de anticoagulantes circulantes y estados de hipercoagulabilidad, como el síndrome antifosfolípido, se dan casos de hemorragia e infarto suprarrenales.

Existen varias causas genéticas raras de insuficiencia suprarrenal que se presentan fundamentalmente en la lactancia y en la niñez (véase más adelante en este capítulo).

**Signos y síntomas clínicos.** La insuficiencia corticosuprarrenal debida a la destrucción lenta de las suprarrenales se caracteriza por el comienzo insidioso de fatiga fácil, debilidad, anorexia, náusea y vómito, pérdida de peso, pigmentación de la piel y las mucosas, hipotensión y, en ocasiones, hipoglucemia (cuadro 336-7). Según la duración y la intensidad de la hipofunción suprarrenal, las manifestaciones varían desde una ligera fatiga crónica hasta un choque fulminante, que aparece si hay destrucción aguda de las glándulas, como fue descrito por Waterhouse y Friderichsen.

La astenia es el síntoma principal. Al principio puede ser esporádica y más importante en los momentos de estrés; a medida que la función suprarrenal se deteriora, el paciente está continuamente fatigado y necesita reposo en cama.

La hiperpigmentación puede faltar o ser muy llamativa. Habitualmente aparece como un oscurecimiento difuso de color moreno, pardo, o bronceado en ciertas regiones como los codos o los surcos de las manos, y en las zonas que están normalmente pigmentadas, como las areolas que rodean los pezones. En las mucosas pueden aparecer placas de color negro azulado. Algunos pacientes presentan efelides oscuras, y a veces hay, paradójicamente, áreas irregulares de vitíligo. Un signo precoz es la persistencia del bronceado cutáneo que sigue a la exposición al sol.

Es frecuente la hipotensión arterial, que se acentúa con la postura, y la presión arterial puede ser del orden de 80/50 o menos.

A menudo las alteraciones de la función gastrointestinal son la primera manifestación. Los síntomas varían desde una ligera anorexia con pérdida de peso hasta la aparición fulminante de vómito, diarrea y dolor abdominal impreciso, a veces tan intenso como para confundirse con un abdomen agudo. Los pacientes pueden tener cambios de personalidad, que habitualmente consisten en inquietud e irritabilidad excesivas. El refuerzo de las percepciones sensoriales gustativas, olfatorias y auditivas es reversible con el tratamiento. En la mujer puede haber pérdida del vello axilar y púbico por ausencia de los andrógenos suprarrenales.

**Datos de laboratorio.** En las primeras fases de la destrucción gradual de las suprarrenales puede que no haya alteraciones evidentes de los parámetros sistemáticos de laboratorio, pero la reserva suprarrenal está disminuida; es decir, aunque la secreción basal de esteroides sea normal, su elevación después de un estrés es inferior a lo normal. Al estimular las suprarrenales con ACTH se descubren alteraciones en esta fase de la enfermedad, como elevación inferior a lo normal o falta absoluta de elevación de los niveles de cortisol. En fases más avanzadas de la destrucción suprarrenal disminuyen los niveles séricos de sodio, cloruro y bicarbonato, mientras que el potasio sérico se eleva. Hay hiponatriemia por pérdida de sodio por la orina (causada por déficit de aldosterona) y desplazamiento del sodio hacia el compartimiento intracelular. Esta pérdida del sodio extravascular reduce el volumen de líquido extracelular y acentúa la hipotensión. Las concentraciones plasmáticas elevadas de vasopresina y angiotensina II favorecen la hiponatriemia al disminuir la depuración de agua libre. La hipertoniasiemia se debe a los efectos combinados de déficit de aldosterona, reducción del

#### CUADRO 336-7 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Signo o síntoma	Porcentaje de pacientes
Debilidad	99
Pigmentación cutánea	98
Pérdida de peso	97
Anorexia, náusea y vómito	90
Hipotensión (<110/70)	87
Pigmentación de mucosas	82
Dolor abdominal	34
Apetencia por la sal	22
Diarrea	20
Estreñimiento	19
Síncope	16
Vitíligo	

filtrado glomerular y acidosis. Los niveles básciles de cortisol y aldosterona son más bajos de lo normal y no aumentan después de administrar ACTH. Por razones desconocidas, 10 a 20% de los pacientes tienen hipercalcemia ligera a moderada. Los cambios en el electrocardiograma son inespecíficos, y el electroencefalograma muestra una reducción y lentificación generalizada del trazado. También puede haber anemia normocítica, linfocitosis relativa y eosinofilia moderada.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se hace con la prueba de estimulación de ACTH que evalúa la capacidad de reserva de las suprarrenales para producir esteroides (véanse anteriormente los protocolos de la prueba de la ACTH). En resumen, la mejor prueba de detección sistemática es la respuesta del cortisol a los 60 min tras la inyección de 250 pg de cosintropina por vía intramuscular o intravenosa. Los niveles de cortisol deben superar los 495 nmol/L (18 pg/100 mi). Si la respuesta es anormal, se pueden diferenciar la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria midiendo los niveles de aldosterona en las mismas muestras de sangre. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el incremento de la aldosterona será normal [ $>150$  pmol/L (5 ng/100 mi)], mientras en la insuficiencia primaria será anormal. Además, en la insuficiencia suprarrenal primaria, la ACTH plasmática y los péptidos relacionados (B-LPT) están elevados por la pérdida de la habitual relación de retroacción cortisol-hipotálamo-hipófisis, mientras que en la insuficiencia suprarrenal secundaria los valores de ACTH son bajos o "inadecuadamente normales" (fig. 336-12).

**Diagnóstico diferencial.** Como la debilidad y la fatiga son frecuentes, el diagnóstico precoz de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil. Ahora bien, la coincidencia de molestias gastrointestinales leves, pérdida de peso, anorexia y la sospecha de una hiperpigmentación obliga a realizar una prueba de estimulación con ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal, especialmente antes de empezar a dar esteroides. La pérdida de peso es útil para evaluar la importancia de la debilidad y el malestar. La pigmentación de origen racial puede ser un problema, pero el paciente con destrucción suprarrenal paulatina suele relatar un *aumento reciente* y progresivo de la pigmentación. En cambio, no suele haber hiperpigmentación cuando la destrucción de las glándulas es rápida, como en la hemorragia suprarrenal bilateral. El hecho de que otras enfermedades produzcan hiperpigmentación también representa un problema, pero en la insuficiencia suprarrenal el aspecto y la distribución del pigmento suelen ser característicos. Cuando hay dudas, la medición de los niveles de ACTH y las pruebas de la reserva suprarrenal con un goteo de ACTH permiten distinguir claramente el proceso subyacente.

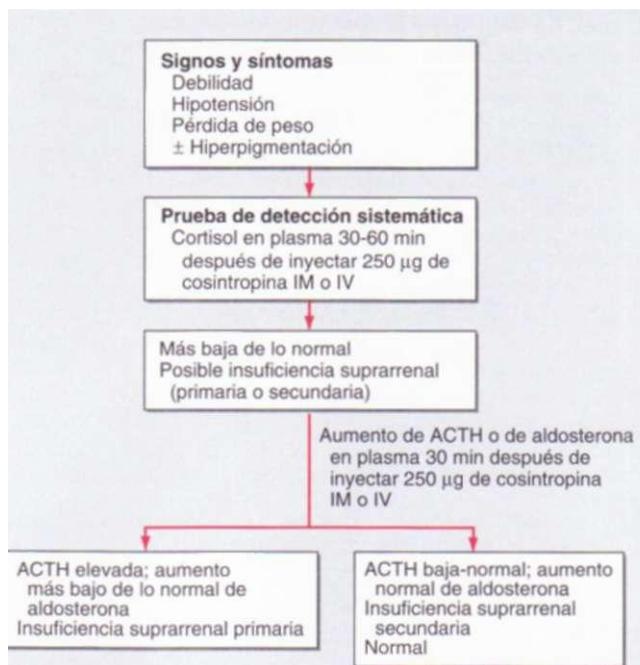
## O INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben ser tratados con hormonoterapia restitutiva. Estos pacientes requieren una detallada información sobre su enfermedad. El tratamiento restitutivo debe corregir los déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides. El fármaco principal es la hidrocortisona (cortisol). En la mayoría de los adultos la dosis (según su tamaño) es de 20 a 30 mg/día. Se aconseja tomar el glucocorticoide con las comidas o, si no es práctico, con leche o algún antiácido, porque el fármaco puede exagerar la acidez gástrica y ejercer efectos tóxicos sobre la mucosa del estómago. Para imitar el ritmo suprarrenal diurno, se tomarán dos tercios de la dosis por la mañana y un tercio al final de la tarde. Algunos pacientes muestran insomnio, irritabilidad y excitación mental al comienzo del tratamiento; en ellos conviene reducir la dosis. Otras situaciones que pueden necesitar dosis menores son la hipertensión y la diabetes mellitus. Los obesos y los pacientes que toman antiepilepticos pueden necesitar dosis mayores. No parece que las mediciones de la ACTH o el cortisol en plasma, ni los niveles de cortisol en orina, sirvan para determinar la dosis idónea de glucocorticoides.

Como la administración restitutiva de glucocorticoides no repone la fracción mineralocorticoide de las hormonas suprarrenales, suele ser necesario añadir un mineralocorticoide. Esto se consigue administrando 0.05 a 0.1 mg de hidrocortisona diarios por vía oral. Además, hay que aconsejar a los pacientes que tomen constantemente una cantidad generosa de sal (3 a 4 g/día).

Para saber si el tratamiento con mineralocorticoides es suficiente se pueden determinar la presión arterial y los electrolitos séricos. La presión arterial debe ser normal aunque se produzcan cambios posturales; y también deben ser normales los niveles séricos de sodio, potasio, creatinina y nitrógeno ureico. La medición de los niveles de renina en plasma puede servir para ajustar las dosis.

En mujeres con insuficiencia suprarrenal, los niveles de andrógenos también son bajos. Por ello algunos médicos piensan que el tratamiento sustitutivo diario con 25 a 50 mg de DHEA puede mejorar la calidad de vida y la densidad ósea.



**FIGURA 336-12. Algoritmo diagnóstico para evaluar los pacientes con presunta insuficiencia suprarrenal.** Los niveles de ACTH en plasma están bajos en la insuficiencia suprarrenal secundaria. En los casos debidos a tumores hipofisarios o a hipopituitarismo idiopático existe déficit de otras hormonas hipofisarias. Por otro lado, el déficit de ACTH puede ser aislado, como se observa después del uso prolongado de glucocorticoides exógenos. Como los niveles sanguíneos aislados obtenidos en estas pruebas de detección sistemática no siempre son concluyentes, en ocasiones es necesario confirmar el diagnóstico con un goteo continuo de ACTH durante 24 h. Los sujetos normales y los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria pueden distinguirse con las pruebas de la metirapona y de tolerancia a la insulina.

A excepción de la gastritis, las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son raras en las dosis que se aconsejan en la insuficiencia suprarrenal. Las complicaciones de la terapéutica con mineralocorticoides consisten en hipopotasemia, hipertensión, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardíaca congestiva debida a retención de sodio. Conviene medir periódicamente el peso corporal, el potasio sérico y la presión arterial. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben llevar consigo una tarjeta o placa de identificación, han de estar adiestrados para autoinyectarse esteroides por vía parenteral y deben estar afiliados a un sistema de alerta médica.

**Problemas terapéuticos especiales.** Durante una enfermedad intercurrente, especialmente si existe fiebre, hay que duplicar la dosis de hidrocortisona; si la enfermedad es grave, deben darse 75 a 150 mg/día. Si no pueden administrarse por vía oral hay que emplear la vía parenteral. Del mismo modo, deben administrarse glucocorticoides adicionales antes de una intervención quirúrgica o una extracción dental. Además, hay que aconsejar a los pacientes que aumenten la dosis de fludrocortisona y añadan más sal a la dieta habitual si hacen ejercicio físico intenso y sudan mucho, en los ambientes calurosos, y si tienen molestias gastrointestinales, como en caso de diarrea. Una medida sencilla consiste en añadir a la dieta diaria habitual una a tres tazas de caldo con sal [una taza de caldo de res o de pollo (250 ml) contiene 35 mmol de sodio]. Véase en el cuadro 336-8 una pauta representativa del tratamiento esteroideo en un paciente con insuficiencia suprarrenal que va a someterse a una intervención de cirugía mayor. Con ella se pretende imitar, el día de la cirugía, la secreción de cortisol de un individuo normal que va a someterse a un estrés importante y prolongado (10 mg/h, 250 a 300 mg/día). Más adelante, si el paciente mejora y no tiene fiebre, se disminuye paulatinamente 20 a 30% de la dosis de hidrocortisona todos los días. No es necesario administrar mineralocorticoides por vía parenteral cuando las dosis de hidrocortisona son mayores de 100 mg/día debido a los efectos mineralocorticoides que tiene la hidrocortisona a esas dosis.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

El déficit de ACTH produce insuficiencia corticosuprarrenal *secundaria*; puede ser un déficit selectivo, como el que aparece después de administrar

**CUADRO 336-8 PAUTA TERAPÉUTICA CON ESTEROIDES EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL QUE VA A SOMETERSE A UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA<sup>a</sup>**

	<b>Goteo de hidrocortisona, continuo (mg/h)</b>	<b>Hidrocortisona (oral)</b>		<b>Fludrocortisona (oral), 8:00 h</b>
		<b>8:00 h</b>	<b>16:00 h</b>	
<b>Tratamiento diario habitual</b>		<b>20</b>	<b>10</b>	<b>0.1</b>
<b>El día anterior a la intervención</b>		<b>20</b>	<b>10</b>	<b>0.1</b>
<b>El día de la intervención</b>	<b>10</b>			
Día 1	5-7.5			
Día 2	2.5-5			
Día 3	2.5-5 o	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>0.1</b>
Día 4	2.5-5 o	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>0.1</b>
Día 5		<b>40</b>	<b>20</b>	<b>0.1</b>
Día 6		<b>20</b>	<b>20</b>	<b>0.1</b>
Día 7		<b>20</b>	<b>10</b>	<b>0.1</b>

<sup>a</sup>Todas las dosis de esteroides se dan en miligramos. Otro esquema consiste en administrar 100 mg de hidrocortisona en embolada intravenosa cada 8 h el día de la intervención (véase el texto).

prolongadamente glucocorticoides en exceso, o puede acompañar al déficit de muchas hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo) (cap. 333). Muchos de los signos y síntomas de los pacientes con hipofunción corticosuprarrenal secundaria son iguales a los de los pacientes con la forma primaria de la enfermedad, pero *carecen de la hiperpigmentación* pues los niveles de ACTH y péptidos afines son bajos. En efecto, las concentraciones séricas de ACTH sirven para distinguir la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria, pues están elevadas en la primera y disminuidas o ausentes en la segunda. Los pacientes con insuficiencia hipofisaria total tienen manifestaciones por carencia de muchas hormonas. Otro dato más que distingue a la insuficiencia corticosuprarrenal primaria es el *nivel casi normal de la secreción de aldosterona* que se encuentra en el hipopituitarismo y en el déficit aislado de ACTH (fig. 336-12). Los pacientes con insuficiencia hipofisaria pueden tener hiponatriemia, bien por dilución, bien secundaria a elevación menor de lo normal de la secreción de aldosterona en respuesta a una restricción de sodio intensa. Sin embargo, la *deshidratación, hiponatriemia e hipopotasiemia* intensas son datos característicos de un déficit acusado de mineralocorticoides y apoyan el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal primaria.

Los pacientes tratados prolongadamente con esteroides, a pesar de mostrar los estigmas físicos del síndrome de Cushing, padecen insuficiencia suprarrenal debida a la supresión hipotalámicohipofisaria prolongada y a la atrofia suprarrenal secundaria a la ausencia de la ACTH endógena. Estos pacientes muestran dos déficit: una pérdida de reactividad a la ACTH y falta de liberación de ACTH por la hipófisis. Estos casos se caracterizan por niveles bajos de ACTH y cortisol en sangre, una tasa baja de eliminación basal de esteroides, y respuestas anormales a la ACTH y a la metirapona. La mayoría de los pacientes con insuficiencia suprarrenal inducida por esteroides exógenos acaba recuperando la reactividad normal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), pero tardan días a meses en lograrlo. La prueba rápida de ACTH permite evaluar fácilmente la recuperación de la función de dicho eje. Como los niveles de cortisol en plasma después de inyectar cosintropina y durante la hipoglucemía inducida con insulina suelen ser parecidos, la prueba rápida de ACTH permite evaluar la función HPA integrada (véase "Pruebas que miden la respuesta del eje hipófisis-suprarrenal", anteriormente en este capítulo). Algunos investigadores recomiendan el empleo de la prueba de la ACTH con dosis baja (1 pg) cuando se sospecha déficit secundario de ACTH. También se puede evaluar la reserva hipofisaria de ACTH con las pruebas convencionales de la metirapona y la hipoglucemía inducida con insulina.

En los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, los glucocorticoides se administran del mismo modo que en la forma primaria. No suele ser necesario administrar mineralocorticoides, pues se conserva la secreción de aldosterona.

#### INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL AGUDA

La insuficiencia corticosuprarrenal aguda puede deberse a varios procesos. Por un lado, las *crisis suprarrenales* pueden suponer una intensificación rápida y fulminante de una insuficiencia suprarrenal crónica que, en general, son desencadenadas por sepsis o estrés quirúrgico. Otras veces puede producirse una destrucción hemorrágica aguda de ambas glándulas suprarrenales en sujetos previamente normales. En los niños, este acontecimiento suele ocurrir durante la septicemia por *Pseudomonas* o la meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). En los adultos, el tratamiento anticoagulante o un

trastorno de la coagulación pueden causar hemorragia suprarrenal bilateral. En ocasiones, la hemorragia suprarrenal bilateral del recién nacido se debe a un traumatismo durante el parto. Se han observado casos de hemorragia durante el embarazo, después de trombosis idiopática de la vena suprarrenal y como complicación de la venografía (p. ej., infarto de un adenoma). La tercera y más frecuente causa de insuficiencia aguda es la interrupción brusca de los esteroides en pacientes con atrofia suprarrenal debida a un tratamiento prolongado con esteroides. También puede aparecer insuficiencia suprarrenal aguda en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita o con disminución de la reserva suprarrenal cuando toman fármacos capaces de inhibir la síntesis de los esteroides (mitotano, cetoconazol) o de acelerar el metabolismo de los esteroides (fenitoína, rifampicina).

#### Crisis Suprarrenales.

La supervivencia a largo plazo de los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal se basa en gran parte en prevenir y tratar las crisis suprarrenales. Por tanto, la aparición de infecciones, traumatismos (que incluyen intervenciones quirúrgicas), molestias digestivas y otras causas de estrés obligan a elevar las dosis de esteroides de inmediato. En los pacientes sin tratamiento, los síntomas previos se acentúan y aparecen náusea, vómito y dolor abdominal que pueden ser rebeldes. Es posible que haya fiebre alta o que la temperatura sea normal. El letargo se acentúa hasta la somnolencia y va seguido de colapso vascular por hipovolemia. En cambio, en los pacientes tratados previamente con glucocorticoides en dosis de mantenimiento pueden faltar la deshidratación o la hipotensión hasta que entran en estado preterminal, pues la secreción de mineralocorticoides suele conservarse. En todos los pacientes con crisis suprarrenal hay que buscar una causa desencadenante.

### 3 CRISIS SUPRARRENALES

La finalidad del tratamiento es reponer los glucocorticoides circulantes y el déficit de sodio y de agua. Por eso debe instituirse un goteo intravenoso de glucosa a 5% en solución salina normal acompañado de una inyección IV rápida de 100 mg de hidrocortisona seguida de un goteo de hidrocortisona a una velocidad de 10 mg/h. Otra pauta es administrar una inyección rápida de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 h. Ahora bien, sólo el goteo continuo mantiene constantemente el cortisol en plasma en los niveles necesarios para combatir el estrés [ $>830 \text{ nmol/L}$  (30 pg/100 ml)]. Para que el tratamiento de la hipotensión sea eficaz es preciso reponer los déficit de glucocorticoides, de sodio y de agua. Si la crisis estuvo precedida de náusea y vómito prolongados y hay deshidratación, puede ser necesario administrar varios litros de solución salina en pocas horas. En casos extremos pueden estar indicados los vasoconstrictores, como la dopamina, como auxiliares de la reposición de volumen. Cuando se dan grandes dosis de esteroides, por ejemplo, 100 a 200 mg de hidrocortisona, el paciente recibe un efecto mineralocorticoide máximo, y no es necesario administrar mineralocorticoides adicionales. Una vez lograda la mejoría, la dosis de esteroides se reduce poco a poco en los días siguientes hasta llegar a la dosis de mantenimiento y, si es necesario, se reanuda la administración de mineralocorticoides (cuadro 336-8).

#### INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL EN PACIENTES GRAVES

La fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se altera de manera impresionante durante las enfermedades graves como traumatismos, intervenciones quirúrgicas, sepsis y choque. En estas situaciones las concentraciones de cortisol se incrementan cuatro a seis veces, desaparece la variación diurna de esta hormona y sus fracciones libres aumentan en la circulación y en los tejidos diana. La producción inadecuada de cortisol durante las enfermedades graves puede dar por resultado hipotensión, disminución de la resistencia vascular generalizada, choque y muerte.

Un motivo importante de controversias en los individuos supuestamente normales es la correlación de la evolución clínica con los valores de cortisol medidos durante la enfermedad grave. La producción subnormal de cortisol durante las enfermedades graves agudas se ha denominado insuficiencia suprarrenal "funcional" o "relativa". Desde el punto de vista conceptual, la elevación de la concentración de cortisol observada resulta insuficiente para controlar la reacción inflamatoria y para conservar la presión arterial. Datos observacionales y de experimentación en enfermedad aguda apoyan este concepto porque las dosis de tensión sistemáticas de hidrocortisona

reducen los marcadores inflamatorios y mejoran la presión arterial y flujo sanguíneo sin alterar la respuesta inmunitaria. Así, si pueden identificarse tales pacientes, el tratamiento complementario con cortisol podría ser beneficioso.

Los datos de estudios clínicos apoyan el concepto de que la mayor parte de los pacientes con choque séptico tienen insuficiencia suprarrenal relativa, definida como un incremento  $<225 \text{ pmol/L}$  ( $<9 \text{ pg/100 mi}$ ) entre las concentraciones inferiores y máximas de cortisol después de la administración de 250 µg de cosintropina administrados por vía intravenosa. Si los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa reciben tratamiento por siete días con dosis estándar de hidrocortisona, 50 mg cada 6 h y 50 µg de fludrocortisona 9-ct, se incrementa la supervivencia a 28 días y es más probable que pueda suspenderse la administración de fármacos presores de los pacientes que recibieron placebo. No se reportaron diferencias en los sucesos adversos entre los sujetos que recibieron placebo y esteroides, y los individuos que respondieron a la cosintropina no se beneficiaron del tratamiento con esteroides.

Así, los datos de estudios clínicos y experimentales apoyan el tratamiento de los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa durante una semana. No obstante, ha sido difícil establecer el nivel de cortisol adecuado en pacientes enfermos por debajo del cual el tratamiento de sustitución con glucocorticoides puede mejorar el pronóstico. En la mayor parte de las circunstancias, las concentraciones de cortisol obtenidas, ya sea en muestras obtenidas al azar o después de la administración de cosintropina, deben ser interpretadas en el contexto de las manifestaciones clínicas. Muchos han aceptado que las concentraciones de cortisol medidas en muestras aleatorias con cifras  $<441 \text{ nmol/L}$  ( $15 \text{ pg/100 mi}$ ) indican insuficiencia suprarrenal relativa y que una concentración de cortisol en muestra al azar  $>938 \text{ nmol/L}$  ( $34 \text{ pg/100 mi}$ ) por lo general excluye el diagnóstico. En pacientes con concentraciones de cortisol en muestras aleatorias con cifras entre 441 y 938 nmol/L ( $15$  y  $34 \text{ pg/100 mi}$ ), una prueba de estimulación con cosintropina puede identificar a pacientes con disminución de la reserva suprarrenal [incremento  $<255 \text{ nmol/L}$  ( $9 \text{ pg/100 mi}$ )] que se beneficiarán del tratamiento con cortisol complementario. Sin embargo, muchos sujetos con enfermedad aguda con estabilidad hemodinámica y sin tratamiento opresor tienen cifras por debajo de este nivel. Así, el estado clínico es un factor importante que debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con esteroides.

Un método es asumir que los pacientes con enfermedad aguda e inestabilidad hemodinámica que no es consecuencia de hemorragia, en particular si hay choque séptico, tienen insuficiencia suprarrenal relativa hasta demostrar lo contrario. El tratamiento con cortisol complementario debe iniciarse poco después de la medición de las concentraciones de cortisol en muestras aleatorias o de realizar la prueba de estimulación con cosintropina. Tales pacientes deben recibir tratamiento con 50 a 75 mg de hidrocortisona por vía intravenosa cada 6 h o la misma cantidad en goteo intravenoso continuo. La dosis de hidrocortisona es suficiente para saturar el MR y no es necesario el tratamiento adicional con fludrocortisona 9-cx. El tratamiento puede interrumpirse si las concentraciones de cortisol obtenidas al comienzo estaban elevadas en forma apropiada. Por otra parte, los pacientes con resultados anormales deben recibir tratamiento durante una semana con reducción progresiva subsecuente de la medicación. Es necesario reevaluar la función suprarrenal en quienes sobreviven después de la resolución de la enfermedad grave.

## HİPOALDOSTERONİSMO

El déficit *aislado* de aldosterona acompañado de una producción normal de cortisol ocurre en el hiporeninismo, como defecto biosintético hereditario, a consecuencia de la extirpación quirúrgica de adenomas secretores de aldosterona, durante la administración prolongada de heparina o heparinoïdes, en las enfermedades preetectales del sistema nervioso y en la hipotensión ortostática grave.

La manifestación común a todas las formas de hipoadosteronismo es la incapacidad para aumentar adecuadamente la secreción de aldosterona en respuesta a la restricción de sal. La mayoría de los pacientes tienen hipopotasemia inexplicable que se acentúa al reducir la ingestión dietética de sodio. En los casos graves hay pérdida de sodio por la orina con ingestión normal de sal, mientras que en las formas más leves sólo hay pérdidas excesivas de sodio por la orina durante la restricción de sal.

Gran parte de los casos de hipoadosteronismo aislado aparecen en pacientes con déficit de la producción de renina (el llamado hipoadosteronismo hiporeninémico), sobre todo en los adultos con diabetes mellitus e insuficiencia renal leve, en los que la hipopotasemia y la acidosis metabólica son desproporcionadas con respecto al grado de afección renal. Los

niveles de renina en plasma no se elevan, como ocurre normalmente con la restricción de sodio y los cambios posturales. La patogenia es dudosa. Las posibilidades son: nefropatía (lo más probable), neuropatía vegetativa, expansión del volumen de líquidos extracelulares y conversión defectuosa de los precursores de la renina en renina activa. Los niveles de aldosterona tampoco se elevan como ocurre normalmente con la restricción de sal y la disminución de la volemia; este efecto está relacionado probablemente con el hiporeninismo, pues no pueden demostrarse defectos biosintéticos de la secreción de aldosterona. En estos pacientes, la secreción de esta hormona aumenta rápidamente después de la estimulación con ACTH, pero es dudoso que la magnitud de la respuesta sea normal. Por otro lado, la concentración de aldosterona parece ser más baja de lo normal con respecto a la hipopotasemia.

El hipoadosteronismo también puede acompañarse de niveles elevados de renina y niveles bajos o elevados de aldosterona (véase más adelante en este capítulo). En los pacientes muy graves también puede haber hipoadosteronismo hiporeninémico; su mortalidad suele ser muy alta (80%). No hay hipopotasemia. Las posibles explicaciones del hipoadosteronismo son necrosis suprarrenal (poco frecuente) o desviación de los mineralocorticoides hacia la vía de los glucocorticoides, posiblemente relacionada con un estímulo prolongado ejercido por la corticotropina.

Antes de diagnosticar un hipoadosteronismo aislado en un paciente con hipopotasemia hay que excluir la "seudohipopotasemia" (p. ej., hemólisis, trombocitosis) midiendo el nivel de potasio en plasma. El siguiente paso es demostrar una respuesta normal del cortisol al estímulo de la ACTH. Luego debe medirse la respuesta de los niveles de renina y aldosterona a los estímulos (bipedestación, restricción de sodio). Los niveles bajos de renina y aldosterona establecen el diagnóstico de hipoadosteronismo hiporeninémico. La coincidencia de niveles altos de renina y bajos de aldosterona es compatible con un defecto en la biosíntesis de la aldosterona o con falta de reactividad selectiva a la angiotensina II. Por último, existe un trastorno que imita clínicamente al hipoadosteronismo con niveles elevados de renina. Sin embargo, los niveles de aldosterona no son bajos sino elevados: se trata del llamado pseudohipoadosteronismo. Este cuadro hereditario se debe a una mutación del canal epitelial del sodio (véase más adelante en este capítulo).

## 0 HİPOALDOSTERONİSMO

El tratamiento consiste en corregir el déficit de mineralocorticoides. En la práctica, el equilibrio electrolítico se restablece con la administración oral de 0.05 a 0.15 mg de hidrocortisona diarios si la ingestión de sal es suficiente (p. ej., 150 a 200 mmol/día). A veces, los pacientes con hipoadosteronismo hiporeninémico necesitan dosis mayores de mineralocorticoides para corregir la hipopotasemia. Esto supone un riesgo especial para los pacientes con hipertensión, insuficiencia renal leve o insuficiencia cardiaca congestiva. Otra posibilidad es reducir la ingestión de sal y administrar furosemida, con lo que pueden mejorar la acidosis y la hipopotasemia. En ocasiones resulta eficaz combinar ambos métodos.

|P| CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Enfermedades de los glucocorticoides. Pf<sup>A</sup> Hiperplasia suprarrenal congénita. La hiperplasia suprarrenal congénita (congenital adrenal hyperplasia, CAH) es consecuencia de mutaciones recesivas que provocan un defecto enzimático, entre varios defectos característicos posibles (véase más adelante en este capítulo). Como el cortisol es el principal esferoide suprarrenal regulador de la producción de ACH y dado que la ACH estimula el crecimiento y funcionamiento de la suprarrenal, un bloqueo en la síntesis de cortisol puede tener como consecuencia que se facilite la secreción de andrógenos suprarrenales, de mineralocorticoides, o de ambos, dependiendo del lugar de bloqueo enzimático. En la hiperplasia virilizante congénita grave, la producción suprarrenal de cortisol puede estar lo suficientemente afectada como para causar insuficiencia suprarrenal a pesar de la hiperplasia de las glándulas.

La CAH es el trastorno suprarrenal más frecuente de la lactancia y la niñez (cap. 343). El déficit enzimático parcial se puede expresar después de la adolescencia, sobre todo en mujeres con hirsutismo y oligomenorrea pero con mínima virilización. La hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío puede ser la causa de entre 5 y 25% de los casos de hirsutismo y oligomenorrea en la mujer, dependiendo del tipo de población.

Etiología. Se han descrito defectos enzimáticos de la 21-hidroxilasa (CYP21A2), 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17), 11β-hidroxilasa (CYP11B1) y 3R-HS02 (fig. 336-2). Aunque se han clonado los genes que codifican estas enzimas, no resulta práctico hacer el diagnóstico de las deficiencias enzimáticas específicas por medio de técnicas

genéticas debido al gran número de delecciones y mutaciones sin sentido que existen. La deficiencia de CYP21A2 está estrechamente ligada al locus HLA-B del cromosoma 6, de forma que se puede emplear la tipificación del HLA o el polimorfismo del DNA para detectar a los portadores heterocigotos y diagnosticar a los individuos afectados en algunas familias. La expresión clínica de los diferentes trastornos es variable y va desde virilización en la mujer (CYP21A2) hasta feminización en el varón (3p-HSD2) (cap. 343).

El virilismo suprarrenal en el sexo femenino en el momento del nacimiento se acompaña de genitales externos ambiguos (*seudohermanodrofismo femenino*). La virilización comienza a partir del quinto mes de vida intrauterina. La niña recién nacida presenta aumento del tamaño del clítoris, fusión parcial o completa de los labios y, a veces, presencia de un seno urogenital. Si la fusión de los labios es casi completa, la niña recién nacida tiene un fenotipo que semeja un pene con hipospadias. En el periodo *postnatal*, la CAH se acompaña de virilización en las niñas y de precocidad isosexual en los varones. Los niveles excesivos de andrógenos dan lugar a un crecimiento acelerado, de forma que la edad ósea es superior a la cronológica. Como el cierre de las epífisis se acelera por el exceso androgénico, el crecimiento se detiene, pero el desarrollo del tronco continúa. El aspecto del niño es el de corta estatura con tronco bien desarrollado.

La forma más frecuente de CAH (95% de los casos), es consecuencia de alteraciones de la CYP21A2. Además del déficit de cortisol, en aproximadamente un tercio de los pacientes existe disminución de la secreción de aldosterona. Por tanto, la deficiencia de CYP21A2 produce virilismo suprarrenal con o sin tendencia a la pérdida de sal como consecuencia del déficit de aldosterona (fig. 336-2).

La deficiencia de CYP11B1 provoca una variante "hipertensiva" de CAH. Ocurren hipertensión e hipopotasemia como consecuencia del trastorno de la conversión de 11-desoxicorticosterona en corticosterona, lo que provoca la acumulación de 11-desoxicorticosterona, un potente mineralocorticoide. El grado de hipertensión es variable. Los precursores de los esteroides se desvían hacia la vía androgénica.

El déficit de CYP17 se caracteriza por hipogonadismo, hipopotasemia e hipertensión. Este raro trastorno disminuye la producción de cortisol y desvía los precursores hacia la vía de los mineralocorticoides, causando alcalosis hipopotasémica, hipertensión y supresión de la actividad renina del plasma. Habitualmente está aumentada la producción de 11-desoxicorticosterona. Como la hidroxilación de CYP17 es necesaria para la biosíntesis de andrógenos suprarrenales, testosterona y estrógeno gonadales, este defecto se acompaña de inmadurez sexual, niveles elevados de gonadotropina en orina y descenso de la eliminación urinaria de 17-cetoesteroideos. Las mujeres sufren amenorrea primaria y ausencia de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. A causa del déficit de producción de andrógenos, los varones tienen genitales externos ambiguos o un fenotipo femenino (*seudohermanodrofismo masculino*). Los glucocorticoides exógenos pueden corregir el síndrome hipertensivo y el tratamiento con los esteroides gonadales adecuados normaliza la maduración sexual.

En el déficit de 3L3-HSD2 está alterada la conversión de pregnenolona en progesterona, de forma que queda bloqueada la síntesis de cortisol y de aldosterona, con desviación hacia la vía de los andrógenos a través de la 17a-hidroxipregnolona y la DHEA. Como la DHEA es un andrógeno débil, y dado que este déficit enzimático se da también en la gónada, los genitales del feto masculino se virilizan de forma incompleta o quedan feminizados. En cambio, en la mujer, la hiperproducción de DHEA puede causar una virilización parcial.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de CAH debe considerarse en lactantes que sufren episodios de insuficiencia suprarrenal aguda, pérdida de sal o hipertensión. El hallazgo de hipertrofia de clítoris, fusión de labios o seno urogenital en el sexo femenino, o de precocidad isosexual en los varones, aumenta la sospecha. En lactantes o niños con un defecto de CYP21A2, el aumento de la eliminación de 17-cetoesteroideos y el incremento de los niveles plasmáticos de sulfato de DHEA se acompañan de manera característica de aumento en los niveles sanguíneos de 17-hidroxiprogesterona y de la eliminación de pregnantriol, su metabolito urinario. La demostración de niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona en el líquido amniótico entre las 14 y 16 semanas de gestación permite el diagnóstico prenatal de las niñas afectadas. Las pruebas genéticas prenatales también son posibles en familias con defectos genéticos específicos conocidos.

Los episodios de insuficiencia suprarrenal aguda con hiponatriemia, hipopotasemia, deshidratación y vómito sugieren el diagnóstico de una forma de CAH con *pérdida de sal* debida a defectos de CYP21A2. Estos lactantes y niños a menudo tienen ansia de sal y datos de laboratorio que indican déficit tanto de cortisol como de aldosterona.

En la *forma hipertensiva* de la CAH debida a déficit de CYP11B1 se acumulan 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol. El diagnóstico se confirma demostrando niveles aumentados de 11-desoxicortisol en la sangre o un aumento de las cantidades de tetrahidro-11-desoxicortisol en la orina. La elevación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona no implica la coexistencia de déficit de CYP21A2.

Los niveles muy elevados de DHEA en orina con niveles bajos de pregnantriol y de metabolitos de cortisol en orina son característicos de los niños con déficit de 3L3HSD2. También puede haber una pérdida de sal importante.

Los adultos con *hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío* (déficit parcial de CYP21A2, CYP11B1 o 3 $\beta$ -HSD2) presentan niveles normales o moderadamente elevados de 17-cetoesteroideos urinarios y de sulfato de DHEA plasmático. El diagnóstico de déficit parcial se confirma por un nivel basal elevado de un precursor de la biosíntesis del cortisol (como la 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnolona u 11-desoxicortisol), o por la elevación de uno de estos precursores tras la estimulación con ACTH. La medición de los precursores de esteroides 60 min después de una inyección IV rápida de ACTH suele bastar. La producción de andrógenos suprarrenales se suprime fácilmente con la prueba convencional de dosis baja de dexametasona (2 mg).

## 0 HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

El tratamiento de los pacientes con CAH consiste en la administración diaria de glucocorticoides para suprimir la secreción hipofisaria de ACTH. La prednisona es el fármaco preferido debido a su bajo costo y su semivida de duración intermedia, salvo en el caso de los lactantes, a quienes se les administra hidrocortisona. Los adultos con hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío deben tomar en el momento de acostarse una dosis única de un glucocorticoide de acción prolongada o intermedia, a la menor dosis que baste para suprimir la secreción hipofisaria de ACTH. La cantidad de esteroides que necesitan los niños con CAH es aproximadamente de una a 1.5 veces la tasa de producción normal de cortisol de 27 a 35 pmol (10 a 13 mg) por metro cuadrado y por día, que se administra en dosis fraccionadas, dos o tres veces al día. Los análisis repetidos de 17-cetoesteroideos urinarios, sulfato de DHEA plasmático y precursores de la biosíntesis de cortisol dirigen la pauta de dosificación. También se deben vigilar de cerca el crecimiento y la maduración del esqueleto, porque el tratamiento restitutivo con exceso de glucocorticoides retrasa el crecimiento.

**Mutaciones de los receptores.** El *déficit aislado de glucocorticoides* es una enfermedad autosómica recesiva rara secundaria a una mutación del receptor de ACTH. Habitualmente, la función mineralocorticoide es normal. La insuficiencia suprarrenal se manifiesta en el transcurso de los dos primeros años de vida habitualmente en forma de hiperpigmentación, convulsiones, episodios frecuentes de hipoglucemias o combinaciones de los mismos. En algunos pacientes la insuficiencia suprarrenal se combina con acalasia y alácrima, el llamado síndrome de Allgrove o de la triple A (*adrenal insufficiency, acalasia, alacrima*). Sin embargo, en algunos pacientes con síndrome de la triple A no se han identificado mutaciones del receptor de ACTH, lo que sugiere que se debe a una anomalía genética diferente. La *hipoplásia suprarrenal congenita* es un trastorno raro ligado al cromosoma X que se debe a una mutación del gen *DAX1*. Este gen codifica un receptor nuclear huérfano que desempeña un papel importante en el desarrollo de la corteza suprarrenal y en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Por tanto, los pacientes presentan signos y síntomas secundarios a deficiencias de los tres esteroides suprarrenales principales (cortisol, aldosterona y andrógenos suprarrenales), así como déficit de gonadotropinas. Finalmente, una causa poco frecuente de hipercortisolismo sin estímulos cushingoides es la *resistencia primaria al cortisol* debida a mutaciones del receptor de glucocorticoides. La resistencia es incompleta porque los pacientes no presentan signos de insuficiencia suprarrenal.

**Trastornos diversos.** La suprarrenoleucodistrofia (adrenoleucodistrofia) causa desmielinización grave y muerte prematura en los niños, y la suprarrenomieloneuropatía (adrenomieloneuropatía) se relaciona con una neuropatía motora y sensitiva con paraplejia espástica en los adultos; ambos trastornos se acompañan de niveles circulantes elevados de ácidos grasos de cadena muy larga y provocan insuficiencia suprarrenal. Las mutaciones autosómicas receivedivas en el gen de la proteína esteroidogénica reguladora aguda (*steroidogenic acute regulatory*, STAR) causa hiperplasia suprarrenal lipídica congénita (cap. 343) que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal y esteroidogénesis gonadal defectuosa. En varones genéticos, esto produce un fenotipo femenino. En mujeres genéticas, la diferenciación sexual es normal pero hay insuficiencia ovárica prematura. Como el gen de la proteína STAR media el transporte del colesterol al interior de la mitocondria, las mutaciones de la proteína causan una acumulación masiva de lípidos en las células productoras de esteroides, que es tóxica para la célula.

## ENFERMEDADES DE LOS MINERALOCORTICOIDEOS

Algunas formas de CAH tienen un componente mineralocorticoide (véase anteriormente en este capítulo). Otras son debidas a una mutación de otras

enzimas o canales iónicos importantes a la hora de mediar la acción de la aldosterona o en imitar sus efectos.

**Hipermineralocortismo • ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA BAJA.** Raras veces el hipermineralocortismo se debe a un trastorno de la biosíntesis del cortisol, en concreto de la 11 o 17-hidroxilación. Los niveles de ACTH están elevados, con el consiguiente aumento de la producción del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona. La hipertensión y la hipopotasemia se corrigen con la administración de glucocorticoides. El diagnóstico definitivo se realiza constatando una elevación de los precursores de la biosíntesis del cortisol en la sangre o la orina, o demostrando de forma directa el defecto genético.

La administración de glucocorticoides también puede mejorar la hipertensión o normalizar la presión, aunque no se identifique déficit de hidroxilasa. Estos pacientes tienen niveles de aldosterona normales a ligeramente elevados que no se suprimen en respuesta a la administración de solución salina pero sí responden a dos días de tratamiento con dexametasona (2 mg/día). El trastorno se hereda como rasgo autosómico dominante y se denomina *hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides (glucocorticoid-remediable aldosteronism, GR A)*. Esta entidad es secundaria a un mosaico de duplicación génica, en el cual el gen promotor de la 11p-hidroxilasa (sometido a control de la ACTH) se fusiona con la secuencia codificadora de la sintasa de aldosterona. De este modo la actividad de esta enzima se expresa ectópicamente, en la zona fascicular, y es regulada por la ACTH de la misma forma en la cual se controla la secreción de cortisol. La mejor manera de realizar la detección sistemática de este trastorno es estudiando la presencia o ausencia de quimera génica. Como el gen anormal puede estar presente en ausencia de hipopotasemia, se ignora su frecuencia como causa de hipertensión. Se debe buscar este trastorno en los sujetos con supresión de la actividad de la renina plasmática e hipertensión de comienzo juvenil o historia de hipertensión de comienzo temprano en los familiares de primer grado. Los individuos afectados de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides sufren tempranamente accidentes vasculares cerebrales de tipo hemorrágico.

Una vez demostrado el diagnóstico de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides mediante análisis genéticos, el tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides o antimineralocorticoides, como espironolactona, triamtereno o amilorida. Sólo se deben emplear glucocorticoides a dosis bajas, con el fin de evitar un síndrome de Cushing yatrógeno. A menudo es necesario el tratamiento combinado.

**ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA ELEVADA.** El *síndrome de Bartter* se caracteriza por hiperaldosteronismo grave (alcalosis hipopotasémica) con aumentos moderados a intensos de la actividad de renina e hipercalciuria, pero con presión arterial normal y sin edemas; este trastorno suele iniciarse en la infancia. La biopsia renal muestra hiperplasia yuxtaglomerular. El síndrome de Bartter se debe a una mutación del gen cotransportador de Na-K-2Cl renal. La patogenia implica un trastorno de la conservación renal de sodio o de cloruro. Se cree que la pérdida renal de sodio estimula la secreción de renina y la producción de aldosterona. El hiperaldosteronismo produce disminución de potasio, y la hipopotasemia aumenta todavía más la producción de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática. En algunos casos, la hipopotasemia se potencia por un defecto de la conservación renal del potasio.

El *síndrome de Gitelman* es un rasgo autosómico recesivo que se caracteriza por pérdida de sal por los riñones. La consecuencia es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como sucede en el síndrome de Bartter. (ionio resultado los individuos afectados presentan presión arterial baja, hipopotasemia, hipomagnesemia y bicarbonato sérico elevado. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Bartter, la eliminación urinaria de calcio está disminuida. El síndrome de Gitelman se debe a mutaciones de pérdida de función en el cotransportador renal de Na-Cl sensible a las tiazidas.

**Aumento de la acción mineralocorticoide.** El *síndrome de Liddle* es un raro trastorno autosómico dominante que imita un hiperaldosteronismo. El defecto radica en los genes que codifican las subunidades beta o eta del canal de sodio epitelial. Tanto la renina como la aldosterona se encuentran bajas, debido a la activación constitutiva del canal del sodio y al exceso de reabsorción de sodio en el túbulos renal.

Una causa autosómica recesiva rara de hipopotasemia e hipertensión es el déficit de 11fj-HSD 2, en el cual el cortisol no se puede convertir en cortisona y

#### CUADRO 336-9 LISTA DE VERIFICACIÓN ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES EN DOSIS FARMACOLÓGICAS

- Presencia de tuberculosis u otras infecciones crónicas (radiografía torácica, prueba de tuberculina)
- Evidencia de intolerancia a la glucosa, antecedente de diabetes gravídica, antecedente heredofamiliar fuerte de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado
- Evidencia de osteoporosis preexistente (o factores de riesgo para la misma) (valoración de la densidad mineral ósea en receptores de trasplantes de órganos o pacientes posmenopáusicas)
- Antecedente de úlcera péptica, gastritis, esofagitis (prueba de guayaco en heces)
- Evidencia de hipertensión, enfermedad cardiovascular o hiperlipidemia (concentración de triglicéridos)
- Antecedente de trastornos psicológicos

por tanto se une al receptor mineralocorticoide y actúa como un mineralocorticoide. Este trastorno, denominado también *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoideos* se debe a un defecto del gen que codifica la isoforma renal de la enzima 11<sup>β</sup>-HSD 2. Los pacientes se pueden identificar demostrando un aumento del cociente cortisol/cortisona en orina o por análisis genético. Estos enfermos se tratan con pequeñas dosis de dexametasona. Aunque ésta es un potente glucocorticoide que suprime la ACTH y la producción endógena de cortisol, tiene menos afinidad por el receptor de mineralocorticoideos que el cortisol.

La ingestión de dulces o la masticación de tabaco que contienen algunas formas de regaliz producen un síndrome que simula un hiperaldosteronismo primario. El componente de estas sustancias que provoca la retención de sodio es el ácido glicirrizínico, que inhibe a la 11*(i)*-HSD 2 y, por tanto, permite que el cortisol actúe como un mineralocorticoide. El diagnóstico se confirma o excluye mediante una anamnesis cuidadosa.

**Disminución de la producción o la actividad de los mineralocorticoideos.** En los pacientes con un defecto de la biosíntesis de aldosterona, la transformación de corticosterona en aldosterona está perturbada, debido a una mutación del gen de la sintasa de aldosterona (CYP11B2). Estos pacientes muestran disminución o ausencia de secreción de aldosterona, niveles elevados de renina plasmática y niveles altos de intermediarios de la biosíntesis de aldosterona (corticosterona y 18-hidroxicorticosterona).

El *seudohipoaldosteronismo de tipo I (pseudohipoaldosteronism type I, PHA-I)* es un trastorno autosómico recesivo que se observa en neonatos y se caracteriza por pérdida de sal, hipotensión, hipopotasemia y niveles altos de aldosterona y renina. A diferencia de las mutaciones de ganancia de función que se observan en el canal epitelial del sodio en el síndrome de Liddle, las mutaciones del PHA-I conllevan una pérdida de función de este canal.

#### APLICACIONES CLÍNICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

El empleo generalizado de glucocorticoides pone de relieve la necesidad de contar con conocimientos profundos sobre los efectos metabólicos de estos agentes. Antes de instituir el tratamiento con una hormona esteroide suprarrenal, deberán sopesarse los logros esperados con los posibles efectos indeseables. Deben contestarse varias preguntas de importancia antes de comenzar el tratamiento. En primer lugar, ¿qué tan grave es el trastorno? (cuanto más grave, mayor la probabilidad de que sea positiva la relación entre riesgos y beneficios). En segundo lugar, ¿cuál será la duración necesaria del tratamiento? (cuanto más prolongado el tratamiento, mayor el riesgo de efectos adversos). En tercer lugar, ¿presenta el individuo trastornos preexistentes que podrían exacerbar los glucocorticoides? (cuadro 336-9). Si la respuesta a estas interrogantes es positiva, se requerirá una valoración cuidadosa de la relación entre riesgos y beneficios para garantizar que el resultado sea favorable ante el aumento de la probabilidad de que los esteroides dañen a estos pacientes. En el cuadro 336-10 se indican las medidas complementarias para disminuir los efectos metabólicos indeseables. En cuarto lugar, ¿cuál es el mejor preparado?

Cuando se va a elegir un preparado esteroideo deben tenerse en cuenta varios hechos:

1. *La semivida biológica.* El fundamento del tratamiento en días alternos radica en conseguir que los efectos metabólicos de los esteroides disminuyan durante una parte importante de cada periodo de 48 h, mientras todavía se

**CUADRO 336-10 MEDIDAS ADICIONALES PARA REDUCIR LOS EFECTOS METABÓLICOS INDESEABLES DE LOS GLUCOCORTICOIDEOS**
**Régimen alimentario**

- Vigilar el consumo calórico para evitar el aumento de peso
- Dieta para diabético si hay intolerancia a la glucosa
- Restringir el consumo de sodio para evitar el edema y reducir la hipertensión
- Administrar potasio complementario si es necesario
- Considerar la administración de antiácidos, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones
- Iniciar un esquema de esteroides a lo largo del día, si es posible
- Los pacientes que reciben tratamiento con esteroides por períodos prolongados (meses) deben tener un incremento apropiado en las concentraciones de hormonas durante lapsos de tensión aguda.
- Una regla simple es *duplicar* la dosis de mantenimiento
- Reducir al mínimo la pérdida de densidad mineral ósea
- Considerar la administración de tratamiento de sustitución de hormonas sexuales en mujeres posmenopáusicas:

  - 0.625-1.25 mg de estrógenos conjugados administrados de manera cíclica con progesterona, a menos que no haya útero (tratamiento de sustitución de testosterona en varones con hipogonadismo)
  - Asegurar un consumo adecuado de calcio (alrededor de 1 200 mg/día de calcio elemental)
  - Administrar al menos 800-1 000 UI/día de complementos de vitamina D
  - Medir las concentraciones sanguíneas de calcifero y de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D. Administrar complementos conforme sea necesario
  - Valorar la administración profiláctica de bisfosfonatos por vía oral o parenteral en pacientes con alto riesgo

**CUADRO 336-11 PREPARADOS DE GLUCOCORTICOIDEOS**

Nombre de uso habitual*	Potencia estimada**	
	Glucocorticoide	Mineralocorticoide
<b>De acción breve</b>		
Hidrocortisona	1	1
Cortisona	0.8	0.8
<b>De acción intermedia</b>		
Prednisona	4	0.25 *
Prednisolona	4	0.25
Metilprednisolona	5	<0.01
Triamcinolona		<0.01
<b>De acción prolongada</b>		
Parametasona	10	<0.01
Betametasona	25	<0.01
Dexametasona	30-40	<0.01

\*Los esteroides se dividen en tres grupos según la duración de su actividad biológica. Los preparados de acción breve tienen una semivida biológica menor de 12 h; los de acción prolongada de más de 48 h, y los de acción intermedia de 12 a 36 h. La triamcinolona tiene la semivida más larga dentro del grupo de acción intermedia.

Comparaciones en miligramos con respecto a la hidrocortisona, a cuyas propiedades como glucocorticoide y mineralocorticoide se les concede el valor de uno. La retención de sodio es insignificante con las dosis empleadas de metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

mantiene un efecto farmacológico lo bastante duradero para ser eficaz. La semivida demasiado prolongada anularía el primer requisito y la semivida demasiado breve invalidaría el segundo. En general, cuanto más potente es un esteroide, más prolongada es su semivida biológica.

2. *Los efectos mineralocorticos del esteroide.* La mayoría de los esteroides sintéticos tienen menos efectos mineralocorticos que la hidrocortisona (cuadro 336-11).
3. *La forma biológicamente activa del esteroide.* La cortisona y la prednisona tienen que convertirse en sus metabolitos biológicamente activos antes de que aparezcan sus efectos antiinflamatorios. Por eso, en un proceso donde se sabe que los esteroides son eficaces y no se ha obtenido respuesta dando dosis suficientes, debe considerarse la conveniencia de sustituir la cortisona o la prednisona por hidrocortisona o prednisolona.
4. *El costo del tratamiento.* Éste es un aspecto importante cuando se requiere la administración a largo plazo. La prednisona es el más barato de todos los preparados esteroideos.
5. *La clase de preparado.* Los esteroides de acción tópica tienen una ventaja neta sobre los administrados por vía oral en disminuir la probabilidad de efectos secundarios generales. Además, algunos esteroides inhalados han sido diseñados para reducir al mínimo los efectos secundarios aumentando su inactivación hepática en caso de ser deglutiados. Sin embargo, todos los esteroides tópicos pueden ser absorbidos a la circulación general.

**LECTURAS ADICIONALES**

- ALLEN DF: Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Periatr* 53:101, 2006
- BERNINI GP et al: Unique association of non-functioning pheochromocytoma, ganglioneuroma, adrenal cortical adenoma, hepatic and vertebral hemangiomas in a patient with a new intronic variant in the VHL gene. *J Endocrinol Invest* 28:1032, 2005
- DLUHY RG, WILLIAMS GH: Aldosterone: Villain or bystander? *N Engl J Med* 351:8, 2004
- EPSTEIN M et al: Selective aldosterone blockade with eplerenone produces albuminuria in patients with Type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:940, 2006
- FINDLING JW, RAFF H: Cushings syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3746, 2006
- GANNON TA et al: Adrenal insufficiency in the critically ill trauma population. *Am Surg* 72: 373, 2006
- HOOD SJ et al: The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation* 116:268, 2007
- MATTSSON C, YOUNG WF JR: Primary aldosteronism: Diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:198, 2006
- MOTTA-RAMIREZ GA et al: Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol* 185:684, 2005
- NAIR KS et al: DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 355:1647, 2006
- NIEMAN LK, ILIAS I: Evaluation and treatment of Cushings syndrome. *Am J Med* 118:1340, 2005
- TORRESANI T, BIASON-LAUBER A: Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. *J Inher Metab Dis* 30:563, 2007
- YOUNG WF, JR: Clinical practice: The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356:601, 2007

## 337 Feocromocitoma

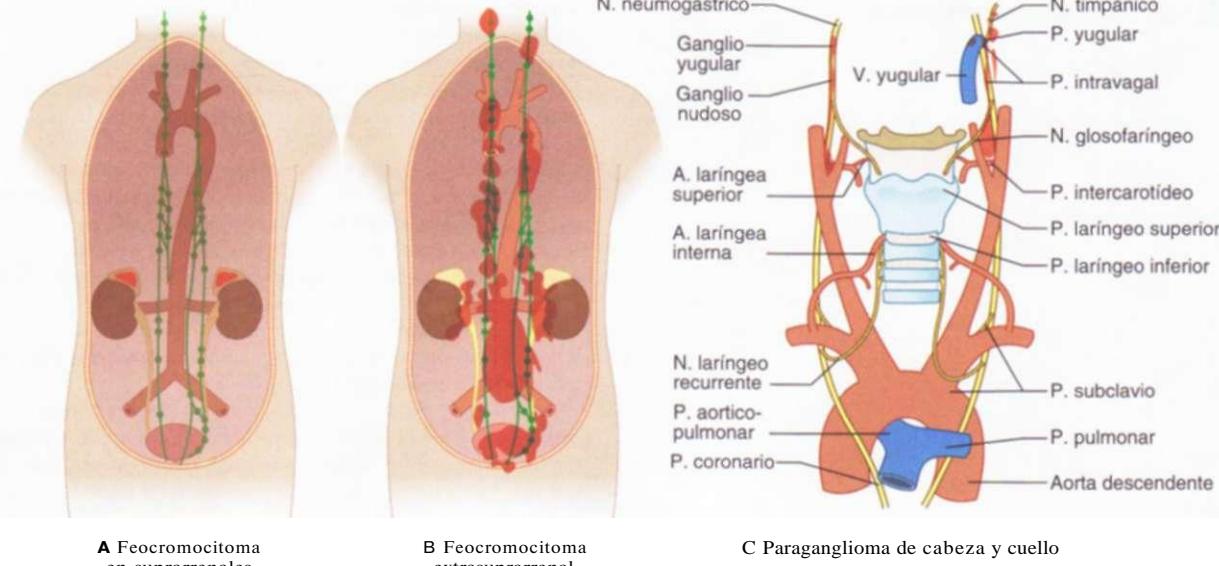
Hartmut P. H. Neumann

Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático o parasimpático. Estas neoplasias pueden surgir en forma esporádica o heredarse como partes del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 u otros síndromes que se acompañan de feocromocitomas. La identificación del feocromocitoma constituye una causa de hipertensión que puede corregirse, y su eliminación impide las crisis hipertensivas que pueden ser letales. El cuadro inicial es variable y va de una masa suprarrenal identificada por casualidad hasta

un paciente con crisis hipertensivas y complicaciones vasculares cerebrales o cardíacas.

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Se ha calculado que el feocromocitoma afecta a dos a ocho de cada millón de personas al año y que en promedio 0.1% de sujetos hipertensos tienen una neoplasia de ese tipo. En series de necropsia se han observado cifras de prevalencia de 0.2%. La media de edad en el momento del diagnóstico ha sido de unos 40 años, si bien los tumores pueden surgir desde los comienzos de la niñez hasta etapas avanzadas de la vida. La "regla de los dieces" en cuanto a los feocromocitomas indica que, en promedio, 10% son bilaterales, 10% son extrasuprarrenales y 10% son cancerosos. A pesar de ello, los porcentajes recién señalados son más altos en los síndromes hereditarios.



**FIGURA 337-1. Sistema paraganglionar y sitios topográficos (en rojo) donde aparecen feocromocitomas y paragangliomas. ;A,B, con autorización de WM Manger, RW Gifford RW, *Clinical and experimental pheochromocytoma*. Cambridge,**

Blackwell Science, 1996;C, con autorización de GG Glenner, PM Grimley, *Tumors of the extra-adrenal Paraganglion system (including chemoreceptors)*. *Atlas of Tumor Pathology*, 2d Series, Fascicle 9, Washington, FX, AFIP, 1974.]

### CAUSAS Y PATOGENIA

Los feocromocitomas y los paragangliomas son neoplasias muy vascularizadas que provienen de células derivadas de paranglios simpáticos (como la médula suprarrenal) o parasimpáticos (como el cuerpo carotídeo o el glomus vaginal) (fig. 337-1). El término *feocromocitoma* refleja el color oscuro de su parénquima ocasionado por la oxidación cromafínica de catecolaminas. Se han utilizado diversos nombres para describir los tumores en cuestión, pero muchos clínicos utilizan el de *feocromocitoma* para describir estos tumores sintomáticos productores de catecolaminas, como los situados en plano retroperitoneal extrasuprarrenal, pelvis y tórax. El término *paraganglioma* se usa para describir las neoplasias productoras de catecolaminas en cabeza y cuello, así como los tumores que nacen del sistema nervioso parasimpático y que secretan muy pocas catecolaminas o no las secretan.

Se desconoce el origen de muchos feocromocitomas y paragangliomas esporádicos. A pesar de ello, cerca de 25% de los enfermos tienen un cuadro hereditario que incluye mutaciones de líneas germinativas de los genes *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*. Se ha demostrado la desactivación bialélica de los genes *VHL*, *NF1* y *SDH*, en tanto que las mutaciones de *LEGP* activan el receptor de cinasa de tirosina. *SDH* es una enzima del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria mitocondrial. La proteína *VHL* es un componente de la ligasa de ubiqutina E3. Las mutaciones de *VHL* disminuyen la degradación de proteína, de lo cual resulta una regulación por incremento de los componentes que intervienen en la progresión del ciclo celular, el metabolismo de la glucosa y la "captación" de oxígeno.

### CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es tan variable que al feocromocitoma se le ha denominado el "gran simulador" (cuadro 337-1). Entre los síntomas iniciales, son típicos los episodios de palpitaciones, cefaleas e hiperhidrosis (sudación profusa), y constituyen la tríada clásica. La presencia de las tres manifestaciones, junto con hipertensión, aumenta las posibilidades de que se trate de un feocromocitoma. Por otra parte, la neoplasia puede ser asintomática durante años, y algunos tumores han alcanzado tamaño importante antes de que la persona percibiera los síntomas.

El signo predominante es la hipertensión. En forma clásica, los enfermos tienen la variante episódica de ella, pero también es frecuente la hipertensión sostenida. Las crisis catecolámicas pueden originar insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, arritmias y hemorragia intracranal. Durante los episodios de liberación de la hormona, que surgen con intervalos muy diferentes, la persona está ansiosa y pálida y muestra taquicardia y palpitaciones. Los paroxismos por lo general duran menos de 1 h y pueden desencadenarse por cirugía, cambios de posición, ejercicios, embarazo, micción (en particular los feocromocitomas de la vejiga) y diversos fármacos (como antidepresivos tricíclicos, opiáceos y metoclopramida).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la corroboración del exceso de catecolaminas, por métodos bioquímicos, y la localización del tumor por medio de estudios de imágenes. Ambas modalidades tienen igual importancia, aunque por costumbre lo primero que se hace es medir las catecolaminas.

**Estudios bioquímicos.** Los feocromocitomas y los paragangliomas sintetizan y almacenan catecolaminas y entre ellas están la noradrenalina (nor-epinefrina), la adrenalina (epinefrina) y la dopamina. Entre los elementos básicos del diagnóstico están el incremento de los niveles plasmáticos y urinarios de las catecolaminas y de las metanefrinas, que son metabolitos metilados. La actividad hormonal de los tumores es fluctuante, por lo cual hay una enorme variación entre las mediciones seriadas de las catecolaminas. De este modo, es conveniente practicar las pruebas durante una crisis sintomática o poco después de ella. Por otra parte, muchos tumores generan de manera continua metabolitos O-metilados, detectados por mediciones de metanefrina.

Las catecolaminas y las metanefrinas se miden con muchos métodos diferentes (p. ej., cromatografía líquida de alto rendimiento, prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas y otros inmunoensayos). Dentro del marco clínico en que surja la sospecha de feocromocitoma, si las cifras obtenidas con tales técnicas aumentan dos a tres veces del límite superior de lo normal, es muy probable que exista un feocromocitoma, sin importar el estudio realizado, en el supuesto de que el contexto clínico sea el apropiado. Sin embargo, como se resume en el cuadro 337-2, es muy variable la sensibilidad y la especificidad de los estudios bioquímicos que se practican, y dichas diferencias son importantes cuando se valoran pacientes con un incremento marginal del nivel de catecolaminas. Se practican de manera generalizada y se usan a menudo como métodos iniciales de evaluación, estudios en orina que miden ácido vanillylmandélico (*vanillylmandelic acid*, VMA), metanefrinas (totales o fraccionadas).

### CUADRO 337-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE ACOMPAÑAN AL FEOCROMOCITOMA

Cefaleas	Pérdida de peso
Crisis de	Respuesta paradójica a fármacos antihipertensivos
Palpitaciones y taquicardia	Poliuria y polidipsia
Hipertensión sostenida o paroxística	Estreñimiento
Ataques de ansiedad y pánico	Hipotensión ortostática
Palidez	Miocardiopatía dilatada
Náusea	Eritrocitosis
Dolor abdominal	Hiperglucemias
Debilidad	Hipercalcemia

## 1 MÉTODOS BIOQUÍMICOS Y ESTUDIOS DE IMÁGENES UTILIZADOS | PARA EL DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

Método diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
<b>Estudios de orina de 24 h</b>		
Detección de ácido vanililmandélico	++	++++
Nivel de catecolaminas	+++	+++
Metanefrinas fraccionadas	++++	++
Metanefrinas totales	+++	++++
<b>Estudios en plasma</b>		
Catecolaminas	+++	++
Metanefrinas libres	++++	+++
Cromogranina A	+++	++
CT	++++	+++
MRI	++++	+++
MIBG/gammagrafía	+++	++++
Gammagrafía de receptores de somatostatina*	++	++
PET con dopa (dopamina) (datos preliminares)	+++	++++

\* Nivel en particular alto en parangangiomas de cabeza y cuello.

Nota: MIBG, metayodobenzilguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones.

das) y catecolaminas. De los estudios mencionados los más sensibles son los de las metanefrinas fraccionadas y las catecolaminas. Los estudios en plasma son más cómodos e incluyen cuantificaciones de catecolaminas, metanefrinas y cromogranina A, productos secretores de células endocrinas. Las mediciones de metanefrinas en plasma son las más sensibles y las que generan la menor posibilidad de incrementos positivos falsos por estrés, incluida la punición venosa. La incidencia de resultados positivos falsos ha disminuido con la introducción de nuevos métodos, pero las respuestas al estrés fisiológico y los fármacos (como levodopa, labetalol y simpaticomiméticos) que incrementan el nivel de catecolaminas siguen ocasionando confusión en los resultados. Debido a que las neoplasias son relativamente raras, es posible que los incrementos marginales sean resultados positivos falsos. En tales circunstancias, la repetición de las pruebas, a menudo con otros métodos, puede esclarecer el diagnóstico. En la medida de lo posible, hay que eliminar factores fisiológicos (insuficiencia cardiaca, choque o hipertensión) o farmacológicos (supresión del uso de clonidina, antidepresivos tricíclicos) que podrían originar resultados positivos falsos. Las características de las catecolaminas ayudan a localizar el tumor, porque casi nunca aumenta el nivel de adrenalina en los feocromocitomas extrasuprarrenales.

Son relativamente poco sensibles y se utilizan en contadas ocasiones las pruebas farmacológicas como la de la fentolamina, la de estimulación con glucagon y la de supresión con clonidina.

**Estudios de imágenes diagnósticas.** Se han utilizado métodos diversos para localizar los feocromocitomas y los parangangiomas (cuadro 337-2). Poseen sensibilidad similar la tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). La primera debe practicarse con medio de contraste. Un método óptimo para detectar los feocromocitomas es la MRI con imagen ponderada en T2 y con contraste de gadolinio; además, es un poco mejor que la CT para identificar feocromocitomas y parangangiomas extrasuprarrenales. En promedio, 5% de las masas suprarrenales se detectan por casualidad; por lo general se identifican gracias a CT o MRI y resultan ser feocromocitomas después de la evaluación endocrinológica.

Los tumores también se pueden localizar con radionúclidos que incluyen o <sup>131</sup>I-metayodobenzilguanidina (*metaiodobenzylguanidine*, MIBG); análogos de <sup>11</sup>C-in-somatostatina, o tomografía por emisión de positrones (*positron-emission tomography*, PET) con <sup>18</sup>F-dopa (o dopamina). La captación de los agentes mencionados es selectiva en los parangangiomas, razón por la cual los métodos con radionúclidos son en particular útiles en los síndromes hereditarios.

**Diagnóstico diferencial.** Cuando se contempla la posibilidad de que exista un feocromocitoma, hay que pensar en otros trastornos, como la hipertensión esencial, los ataques de ansiedad, el consumo de cocaína o anfetaminas, el síndrome de mastocitosis o carcinoide (por lo general sin hipertensión), las lesiones intracraneales, la abstinencia de clonidina, la epilepsia autonómica y las crisis facticias (causadas casi siempre por aminas simpaticomiméticas). Si se identifica una masa suprarrenal asintomática, entre los diagnósticos diferentes del feocromocitoma están un adenoma suprarrenal no funcional, aldosteronoma y un adenoma productor de cortisol (síndrome de Cushing).

## 0 FEOCROMOCITOMA

El objetivo terapéutico definitivo es extirpar por completo el tumor. La preparación preoperatoria es esencial para que la cirugía sea segura. Hay que iniciar la administración de bloqueadores adrenérgicos a (fenoxibenzamina) en dosis relativamente pequeñas (p. ej., 5 a 10 mg orales tres veces al día), y aumentar la dosis en unos cuantos días, según sean tolerados. Los pacientes muestran "disminución volumétrica" y por ello, para evitar cambios ortostáticos, se necesita la ingestión abundante de sodio y la hidratación. Por lo regular para lograr el bloqueo a adecuado se necesita el transcurso de 10 a 14 días, y la dosis final típica es de 20 a 30 mg de fenoxibenzamina tres veces al día. Cabe recurrir al prazosin oral o a la fentolamina intravenosa para corregir los paroxismos en tanto se espera que surja el bloqueo a adecuado. Antes de la operación la presión arterial debe estar siempre por debajo de 160/90 mmHg, con ortostatismo moderado. En ocasiones se pueden agregar los bloqueadores a (p. ej., 10 mg de propranolol tres a cuatro veces al día) después de comenzar la administración de bloqueadores a, y aumentar su dosis según se necesite en caso de persistir la taquicardia. Debido a que los bloqueadores a inducen un incremento paradójico de la presión arterial, en ausencia de bloqueo a, habrá que administrarlos sólo después que el bloqueo a sea eficaz. Se han utilizado otros antihipertensivos como los antagonistas del calcio o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y es difícil controlar con la sola fenoxibenzamina la presión arterial.

La cirugía deben llevarla a cabo equipos de anestesistas y cirujanos expertos en el tratamiento de feocromocitomas. Durante la intervención quirúrgica puede ser inestable la presión arterial, en particular al inicio de la intubación o cuando se manipula el tumor. El nitroprusiato en goteo intravenoso es útil contra las crisis hipertensivas transoperatorias, y la hipertensión por lo general mejora con soluciones volumétricas en goteo. La laparotomía era la vía de acceso quirúrgico tradicional, pero la laparoscopia, ya sea por la vía transperitoneal o retroperitoneal (en el caso de extirpación de ambas suprarrenales) se acompaña de menos complicaciones y de una recuperación más rápida. Antes de 1995 se introdujo la cirugía endoscópica atraumática y se ha convertido en el método más indicado. Con ella sería posible conservar la corteza suprarrenal normal, sobre todo en cuadros hereditarios en que es muy probable que en ambos lados haya feocromocitomas. Por endoscopia también es posible extraer feocromocitomas abdominales fuera de las suprarrenales. En el posoperatorio hay que corroborar la normalización del nivel de catecolaminas. También se recurrirá a la prueba con hormona adrenocorticotrópica para descartar deficiencia de cortisol cuando se practica una intervención quirúrgica en ambas suprarrenales, pero con conservación de su corteza.

## FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Se sabe que de 5 a 10% de los feocromocitomas y parangangiomas son cancerosos. El diagnóstico de estas variantes malignas es problemático. Por medio de los típicos criterios histológicos como atipia celular, presencia de mitosis e invasión de vasos o tejidos vecinos, no es posible identificar con certeza los tumores que tienen la capacidad de enviar metástasis. Por tal razón, suele restringirse el término *feocromocitoma maligno* a las neoplasias que envían metástasis a distancia y muy a menudo aparecen en pulmones, huesos o hígado, lo cual sugiere que su propagación sigue la vía vascular. Los síndromes hereditarios surgen en sitios multifocales tumorales, razón por la cual tales características deben preverse en individuos con mutaciones de líneas germinativas de los genes *RET*, *VHL*, *SDHD* o *SDHB*. Sin embargo, en los síndromes mencionados pueden surgir metástasis a distancia, en especial en personas portadoras de las mutaciones *SDHB*.

Es muy difícil tratar el feocromocitoma o el parangangioma maligno. Entre las opciones están citorreducción de la masa tumoral; bloqueadores a contra los síntomas; quimioterápicos y radioterapia con radionúclidos. El protocolo de quimioterapia de Averbuch incluye dacarbazine (600 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2); ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup> el día 1) y vincristina (1.4 mg/m<sup>2</sup> el día 1) que se repetirán cada 21 días durante tres a seis ciclos. Se logra la paliación (estabilidad de la neoplasia hasta que se contrae su volumen), en cerca de la mitad de los enfermos. Otra posibilidad sería el tratamiento con <sup>131</sup>I-MIBG en que se administran dosis de 200 mCi a intervalos mensuales en tres a seis ciclos. El pronóstico de feocromocitoma o parangangioma metastásico es variable y la supervivencia quinquenal va de 30 a 60 por ciento.

## FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

A veces se identifican los feocromocitomas en el embarazo. Es posible su extirpación por endoscopia, de preferencia en el cuarto al sexto meses de la gestación, y después el parto puede ser normal. La detección inicial habitual de familias con feocromocitomas hereditarios brinda la oportunidad de identificar y extirpar masas asintomáticas en mujeres en edad de reproducción.

CUADRO 337-3 SÍNDROMES QUE INCLUYEN FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

	MEN 2	VHL	PGL4	PGL3	PGL1	NF1
Media de edad en la fecha del diagnóstico	34		34	41	26	43
Multifocalidad	65%	55%	12%	11%		
Sitio suprarrenal/extrasuprarrenal de abdomen	97/3%	92/17%	42/58%	0	86/57%	94/6%
Tórax			12%	0		0
Paragangliomas de cabeza y cuello	0		6%	100%		0
Cánceres	3%	4%	24%	0	0	12%
Tumores acompañantes	Carcinoma medular tiroideo; hiperparatiroidismo primario	Hemangiomas oculares, hemangioblastomas del SNC; carcinomas de células claras renales; tumores de células de los islotes pancreáticos; tumores del saco endolinfático del oído interno	En una minoría carcinoma de células renales	No hay vinculación regular con otros tumores		Neurofibromas, manchas café con leche, pecas en axilas, tumores de la vía óptica, hamartomas de iris
Mecanismo de herencia	Dominante autosómico	Dominante autosómico	Dominante autosómico	Dominante autosómico y no hay manifestación en los hijos de madres afectadas	Dominante autosómico	Dominante autosómico
Nombre del gen	RET	VHL	SDHB	SDHC	SDHD	NF1
Sitio del gen	10q11.2	3p25-26	1p36	1q23	11q23	17q11.2
Número de exones	21	3		6	4	57

**Nota:** SNC, sistema nervioso central; MEN 2, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; NF1, neurofibromatosis de tipo 1; PGL, síndrome de paraganglioma; VHL, síndrome de von Hippel-Lindau.

Fuente: con autorización de Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry.

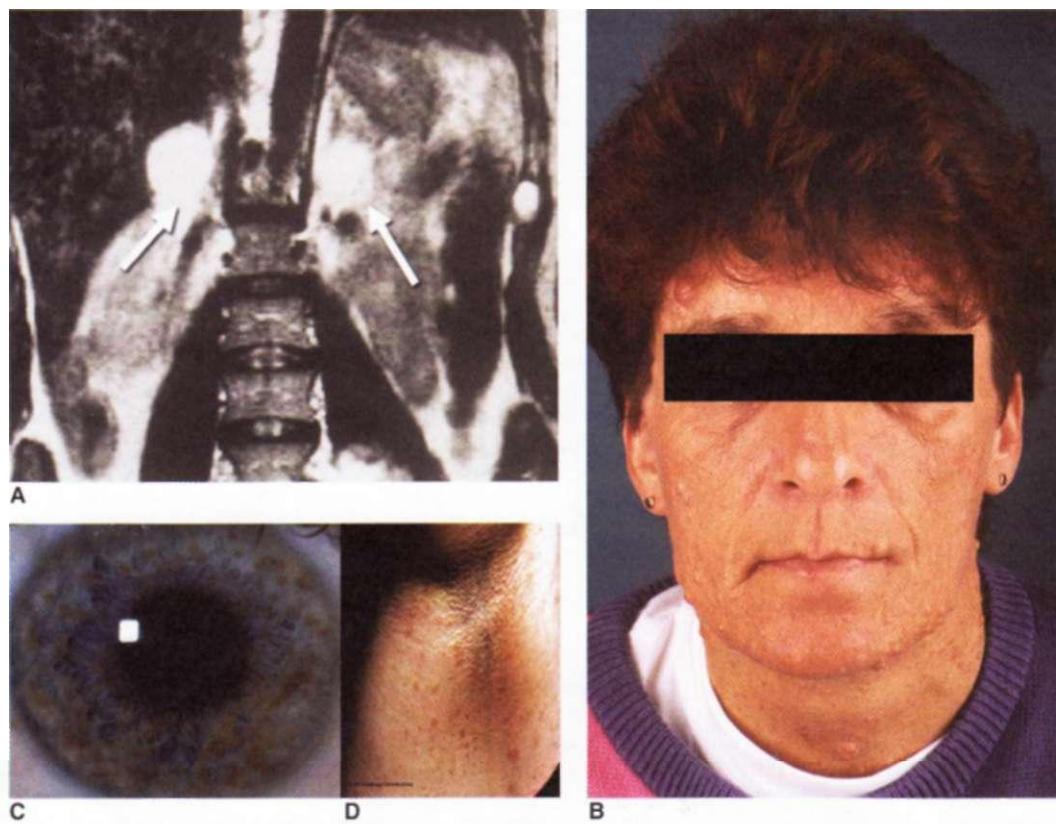
#### SÍNDROMES QUE SE ACOMPAÑAN DE FEOCROMOCITOMA

En promedio, de 25 a 33% de personas con un feocromocitoma o un paraganglioma tienen un síndrome hereditario (cuadro 337-3). La media de edad en el diagnóstico es de cerca de 15 años, y es menor en individuos con síndromes hereditarios que en quienes tienen tumores esporádicos.

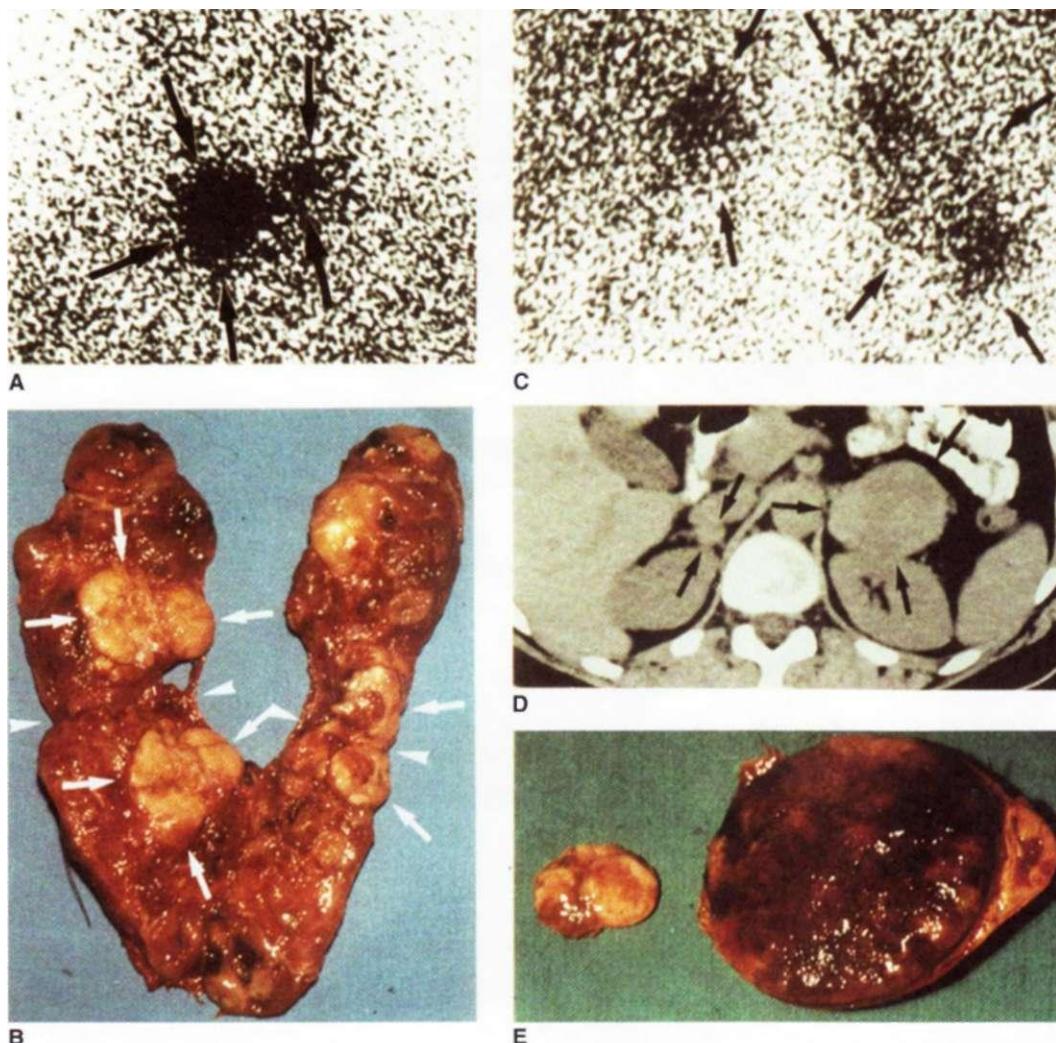
La neurofibromatosis de tipo 1 (NF 1) fue el primer síndrome descrito que incluía un feocromocitoma (cap. 347). El gen *NF1* actúa como oncosupresor al regular la cascada de señales ras. Entre los signos clásicos de la neuro-

fibromatosis están múltiples neurofibromas, manchas café con leche, pecas en la piel de la axila y nódulos de Lisch del iris (fig. 337-2). Los feocromocitomas afectan sólo a cerca de 1% de tales pacientes y aparecen en forma predominante en las suprarrenales. A veces se detecta algún feocromocitoma maligno.

El conocido síndrome que incluye un feocromocitoma es el trastorno dominante autosómico llamado *neoplasia endocrina múltiple (múltiple endocrine neoplasia, MEN) de tipos 2A o 2B* (MEN 2A, MEN 2B) (cap. 345). Los dos



**FIGURA 337-2. Neurofibromatosis.** A. Resonancia magnética de feocromocitoma en ambas suprarrenales. B. Neurofibromas cutáneos. C. Nódulos de Lisch del iris. D. Pecas en axila. [A, con autorización de HPH Neumann et al: The Keio J Med 54(1):15, 2005.]



**FIGURA 337-3. Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.** El carcinoma medular tiroideo multifocal es señalado en (A) por gammagrafía/MIBG y (B) la pieza operatoria; las flechas señalan los tumores; las puntas de flecha indican el puente hístico de la pieza seccionada. Feocromocitoma en ambas suprarrenales, demostrado por (C) MIBG/gammagrafía; (D) CT, y (E) piezas obtenidas en la intervención quirúrgica. [Con autorización de HPH Neumann et al: The Keio J Med 54(1):15, 2005.]

tipos de MEN 2 son causados por mutaciones en el gen *RET* (redispuesto en la transmisión), que codifica una cinasa de tirosina. Los sitios en que aparecen las mutaciones *RET* guardan relación con la gravedad de la enfermedad y con el tipo de MEN 2 (cap. 345). MEN 2A se caracteriza por carcinoma medular tiroideo (*medullary thyroid carcinoma*, MTC), feocromocitoma e hipertiroidismo; MEN 2B también incluye MTC y feocromocitoma, así como múltiples neuromas de la mucosa, aunque de manera típica no incluye el hipertiroidismo. Si bien el MTC se observa en casi todos los individuos con MEN 2, el feocromocitoma surge sólo en cerca de la mitad de los enfermos. Muchos de los feocromocitomas son benignos, situados en las suprarrenales y en ambos lados (fig. 337-3). En ocasiones el feocromocitoma genera síntomas antes que el MTC. En muchos portadores de mutaciones *RET* se ha realizado tiroidectomía profiláctica; hay que descartar la presencia de feocromocitomas antes de operar a tales pacientes.

El *síndrome de von Hippel-Lindau* (VHL) es un trastorno dominante autosómico que predispone a hemangioblastomas de retina y cerebelo, que también afectan al tallo encefálico y la médula espinal (fig. 337-4). Otros signos importantes de VHL son los carcinomas de células claras renales, los tumores de las células de los islotes pancreáticos, los tumores del saco endolinfático (*endolymphatic sac tumors*, ELST), del oído interno, los cistadenomas del epidídimo y el ligamento ancho, y múltiples quistes en páncreas o riñones.

El gen *VHL* codifica una ligasa de ubicuitina E3 que regula la expresión del factor inducible por hipoxia 1 (*hypoxia-inducible factor-1*, HIF-1), entre otros genes. La pérdida de *VHL* se acompaña de una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), que induce la angiogénesis. El gen *VHL* puede ser desactivado por todos los tipos de mutaciones, pero en forma predominante quienes tienen un feocromocitoma presentan mutaciones de sentido alterado. Se sabe que de 20 a 30% de las personas con VHL tienen feocromocitomas, pero en algunas familias la incidencia llega a 90%. El reconocimiento del feocromocitoma como una característica del VHL brinda la oportunidad de diagnosticar tumores de retina, riñones y sistema nervioso central desde las primeras etapas.

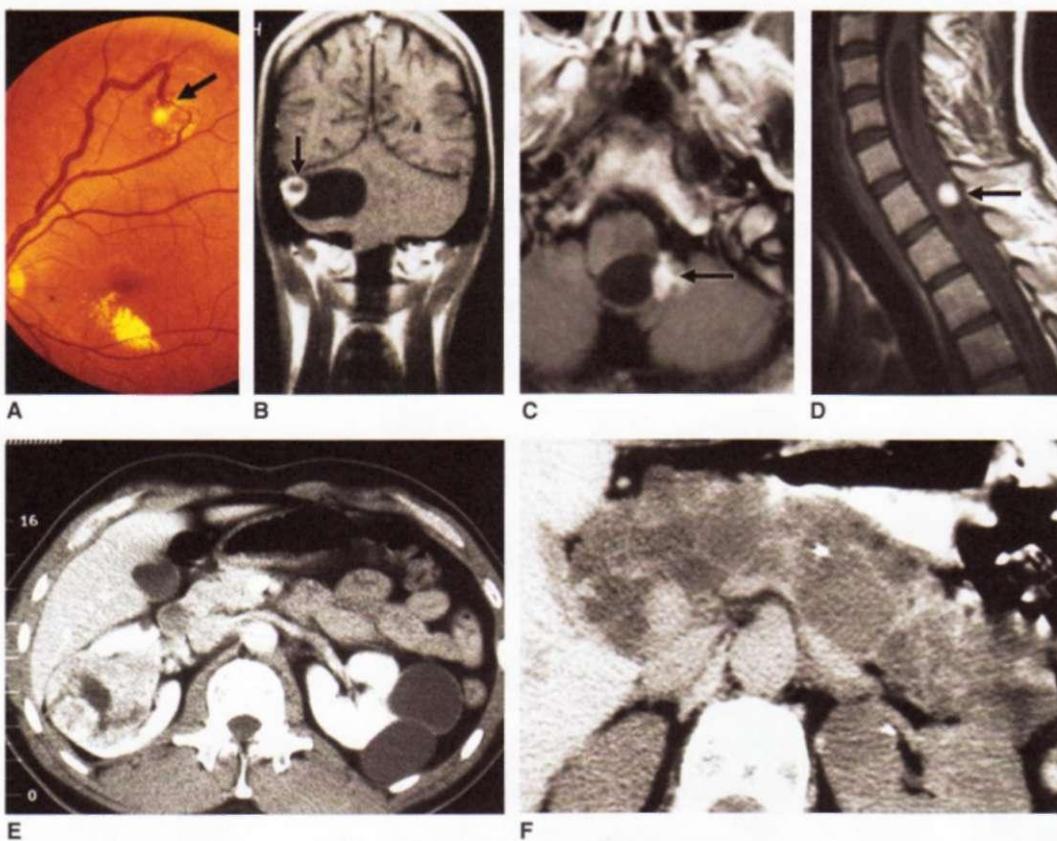
Los *síndromes de paragangliomas* (PGL) han sido clasificados por los análisis genéticos de familias que tienen estas neoplasias en la cabeza y el cuello. Los genes de susceptibilidad codifican subunidades de la enzima deshidrogenasa de succinato (SDH), componente del ciclo de Krebs y de la cadena de transporte de electrones de mitocondrias. La SDH está formada por cuatro subunidades (A a D). Las mutaciones de *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3) y *SDHD* (PGL1) predisponen a la aparición de tres de los síndromes de paragangliomas (cuadro 337-3). No se ha identificado aún el gen de PGL2. Las mutaciones de *SDHA* no predisponen a la aparición de tumores paraganglómicos, sino que en vez de ello originan enfermedad de Leigh, una forma de encefalopatía. La transmisión de las mutaciones *SDHC* y *SDHB* es dominante autosómica. En contraste, las familias con *SDHD* presentan un efecto de "sellado" de gen; sólo los hijos de padres afectados son los que muestran los tumores. En un reducido número de personas con feocromocitoma de tipo familiar no se ha identificado todavía ninguna mutación.

PGL1 es la más frecuente, seguida en frecuencia de PGL4, y PGL3 es rara. Los feocromocitomas en suprarrenales, plano abdominal extrasuprarrenal y tórax son componentes de PGL1 y PGL4, pero no de PGL3 (fig. 337-5). Se sabe que cerca de 33% de los pacientes termina por mostrar metástasis.

#### DIRECTRICES PARA LA DETECCIÓN GENÉTICA INICIAL

#### DE INDIVIDUOS CON FEOCROMOCITOMA O PARAGANGLIOMA

Además de los antecedentes familiares, entre las características generales que permiten suponer la presencia de un síndrome hereditario están la juventud, los tumores multifocales, los tumores extrasuprarrenales y las neoplasias malignas (fig. 337-6). Ante la prevalencia relativamente alta de síndromes familiares en individuos que acuden por primera vez al médico con un feocromocitoma o un paraganglioma, es conveniente identificar las mutaciones de líneas germinativas incluso en aquellos sin el antecedente sabido de tipo familiar. La primera medida es investigar signos clínicos de síndromes he-

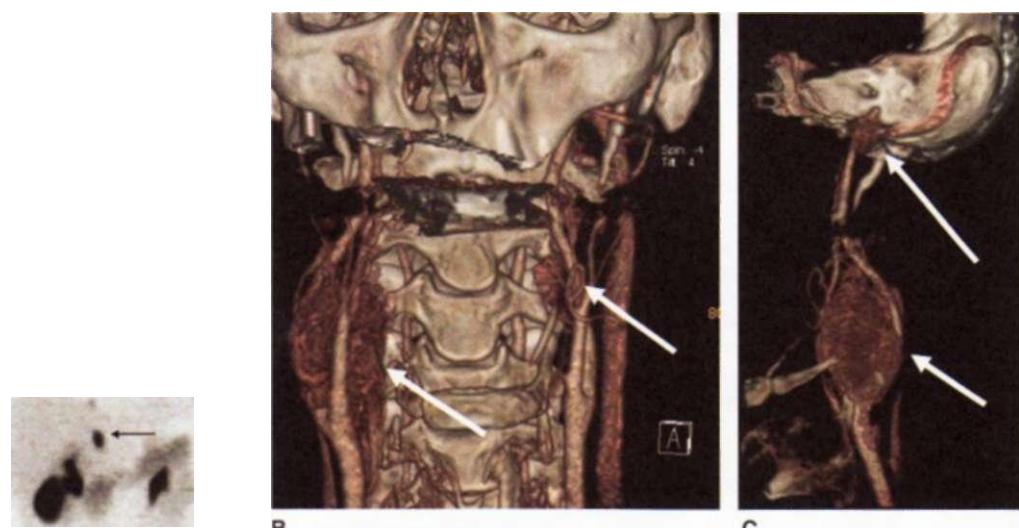


**FIGURA 337-4. Enfermedad de von Hippel-Lindau con manifestaciones extraparaganglionares.** Angioma retiniano (**A**); los hemangioblastomas del cerebelo son detectados por MRI en (**B**), tallo encefálico; (**C**) MRI de la médula espinal; (**D**) carcinoma del riñón derecho y quistes en el riñón izquierdo, y (**E**, **F**) múltiples quistes pancreáticos. [**A, D**, con autorización de HPH Neumann et al: *Adv Nephrol Necker Hosp* 27:361, 1997. Copyright Elsevier. **B**, con autorización de *Inherited Disorders of the Kidney*, SH Morgan, J-P Grunfeld (eds). Oxford, Oxford Univ Press, 1998. **E, F**, con autorización de HPH Neumann et al: *Contrib Nephrol* 136:193, 2001. Copyright S. Karger AG, Basel.]

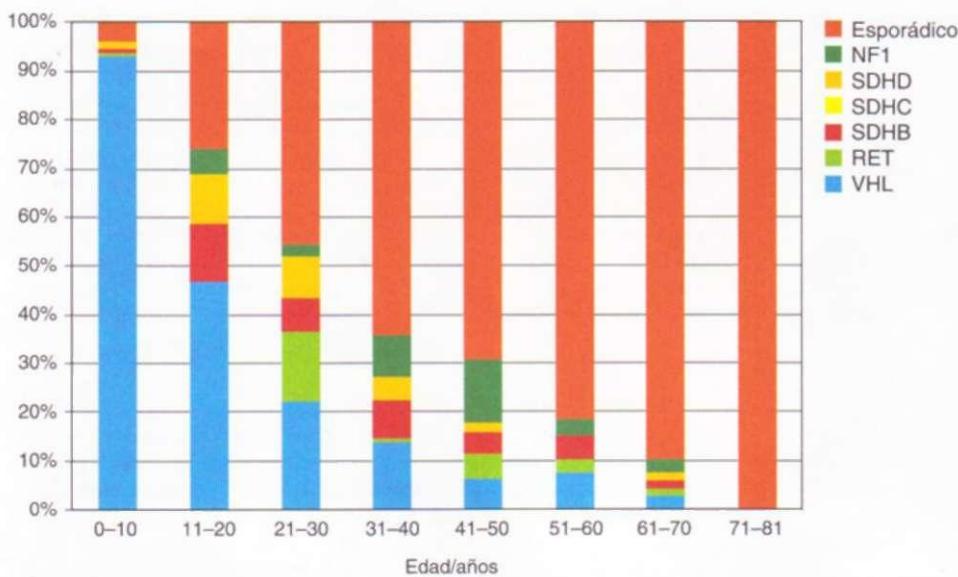
reditarios y elaborar un interrogatorio profundo de múltiples generaciones de la familia. Cada uno de estos síndromes muestra transmisión dominante autosómica con penetrancia variable (cuadro 337-3). Los neurofibromas cutáneos, las manchas café con leche y las pecas en las axilas hacen pensar en neurofibromatosis. No se han notificado en individuos con feocromocitomas esporádicos mutaciones de línea germinativa en *NFL*. Por ello, no es necesario realizar la detección de tal mutación en caso de no haber otros signos clínicos de neurofibromatosis. El antecedente personal o familiar de cáncer medular tiroideo o tumores paratiroideos constituye un indicio importante de MEN 2 y debe obligar a la práctica de estudios para identificar mutaciones en *RET*.

El antecedente de deficiencias visuales o tumores de cerebelo, riñones, tallo encefálico o médula espinal hace pensar en la posibilidad de síndrome de von Hippel-Lindau.

Un solo feocromocitoma suprarrenal en una persona que tiene antecedentes por lo demás poco significativos, puede vincularse con mutaciones de *VHL*, *RET*, *SDHB* o *SDHD* (en orden decreciente de frecuencia). Se ha observado que 66% de los tumores extrasuprarrenales se relaciona con uno de los síndromes mencionados y surgen tumores multifocales con frecuencia decreciente en portadores de mutaciones *RET*, *SDHD*, *VHL* y *SDHB*. En promedio, 25% de los parangangiomas de cabeza y cuello están relacionados con mutaciones de líneas



**FIGURA 337-5. Síndrome de paraganglioma.** PGL1, paciente con ablación incompleta de un tumor en el corpúsculo carotídeo izquierdo y que tenía la mutación *SDHDW5X*. **A.** Tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-dopa en que se advierte la captación del núclido por el tumor en el glomus yugular derecho, cuerpo carotídeo derecho, cuerpo carotídeo izquierdo, glomus coronario izquierdo y la suprarrenal derecha. Obsérvese la acumulación funcional del radiofármaco en los riñones, hígado, vesícula, pelvis renal y vejiga. **B** y **C.** CT/angiografía con reconstrucción tridimensional. Las flechas indican los tumores paraganglionares. [Con autorización de S Hoegerle et al: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(5):689, 2003.]



**FIGURA 337-6. Distribución de mutaciones de los genes RET, VHL, NF1, SDH, SDHC y SDHD.** Las barras muestran la frecuencia de las formas esporádicas o hereditarias del feocromocitoma en diferentes grupos de edad. Las enfermedades hereditarias son mucho más frecuentes en personas jóvenes cuyo cuadro inicial es feocromocitoma. [Con autorización de Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry.]

germinativas de uno de los genes de la subunidad SDH (en particular *SDHD*) y son muy poco frecuentes en portadores de las mutaciones *VHL* o *RET*.

Una vez que se diagnostica el síndrome primario, se amplía a los familiares el beneficio de los estudios genéticos. Para ese fin, es necesario identificar en el caso inicial la mutación de líneas germinativas, y después del asesoramiento genético, realizar análisis de secuencias de DNA del gen causante en

parientes, para saber si están afectados (cap. 64). Otros miembros de la familia pueden beneficiarse de los estudios bioquímicos para buscar tumores en personas que portan una mutación de líneas germinativas.

## LECTURAS ADICIONALES

BAUSCH B et al: Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 354:2729, 2006

— et al: Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2784, 2007

LENDERS JW et al: Phaeochromocytoma. *Lancet* 366:665, 2005

NEUMANN HP et al: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with *SDHB* and *SDHD* gene mutations. *JAMA* 292:943, 2004

— et al: Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 357:1311, 2007

— et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346: 1459, 2002

SCHOLZ T et al: Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1217, 2007

WALZ MK et al: Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg* 30:899, 2006

## 338 Diabetes mellitus

Alvin C. Powers

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética y factores ambientales. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. También predispone a enfermedades cardiovasculares. Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo.

## CLASIFICACIÓN

La DM se clasifica con base en el proceso patológico que culmina en hiperglucemia, en contraste con criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento (fig. 338-1). Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2 (cuadro 338-1). Los dos tipos de diabetes son antecedidos por una fase de metabolismo anormal de glucosa, conforme evolucionan los procesos patológicos. La diabetes tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina, y el tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. Defectos genéticos y metabólicos diversos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina originan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM tipo 2 y tienen enormes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de agentes farmacológicos para corregir o modificar perturbaciones metabólicas específicas. La DM de tipo 2 es precedida por un periodo de homeostasis anormal

Tipo de diabetes	Tolerancia normal a la glucosa	Hiperglucemia	
		Prediabetes	Diabetes mellitus
Tipo 1	Alteraciones de la glucemia en el ayuno o de la tolerancia a la glucosa	No se necesita insulina para control de la glucosa	Se necesita insulina para la supervivencia
Tipo 2	← →	← →	← →
Otros tipos específicos	← →	← →	← →
Diabetes gestacional	← →	← →	← →
Tiempo (años)	—	—	—
FPG	<5.6 mmol/L (100 mg/100 ml)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/100 ml)	≥7.0 mmol/L (126 mg/100 ml)
PG de 2 h	<7.8 mmol/L (140 mg/100 ml)	7.8-11.1 mmol/L (140-199 mg/100 ml)	≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)

**FIGURA 338-1. Espectro de la homeostasia de la glucosa y la diabetes mellitus (DM).** El espectro que va desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la diabetes de tipo 1, tipo 2 y otros tipos específicos de diabetes se muestra de izquierda a derecha. En la mayor parte de los tipos, el individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración de la tolerancia a la glucosa, hasta diabetes manifiesta. Las flechas indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales. Por ejemplo, los individuos con diabetes tipo 2 pueden volver a la categoría de alteración de la tolerancia a la glucosa con la pérdida de peso; en la diabetes gravídica, la diabetes puede pasar a una alteración de la tolerancia a la glucosa o incluso a tolerancia normal a la glucosa después del parto. La glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa plasmática (*plasma glucose*, PG) a las 2 h de una sobrecarga de glucosa en los distintos grupos de tolerancia a la glucosa se muestran en la parte inferior de la figura. Estos valores no son válidos para el diagnóstico de diabetes gravídica. Algunos tipos de diabetes pueden ni& requerir insulina para la supervivencia, de ahí la línea discontinua. En la figura se usan las unidades acostumbradas. (Adaptada de American Diabetes Association, 2007.)

## **CLASIFICACIÓN ETIOLOGICA DE LA DIABETES MELLITUS**

- I. Diabetes de tipo 1 (destrucción de las células beta, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)
  - A. Inmunitaria
  - B. Idiopática
- II. Diabetes de tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)
- III. Otros tipos específicos de diabetes
  - A. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:
    - 1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4a (MODY 1)
    - 2. Glucocinasa (MODY 2)
    - 3. HNF-1a (MODY 3)
    - 4. Factor promotor de insulina (IPF-1; MODY 4)
    - 5. HNF-1a (MODY 5)
    - 6. NeuroDI (MODY 6)
    - 7. DNA mitocondrial
    - 8. Subunidades del canal del potasio sensible a ATP
    - 9. Conversión de proinsulina o insulina
  - B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
    - 1. Resistencia a la insulina de tipo A
    - 2. Leprechaunismo
    - 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
    - 4. Síndromes de lipodistrofia
  - C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalcificada, mutaciones en el gen de lipasa de carboxil-éster
  - D. Endocrinopatías: acromegalía, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
  - E. Inducida por fármacos o agentes químicos: Vacor, pentamidina, ácido nicotinico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, clozapina
  - F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie
  - G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido", anticuerpos contra el receptor de insulina
  - H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi
- IV. Diabetes gravídica (GDM)

**Nota:** MODY, diabetes del joven de inicio en la madurez.

**Fuente:** adaptado de la *American Diabetes Association*, 2007.

de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) o trastorno de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT).

Dos aspectos de la clasificación actual de la DM difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar se han vuelto obsoletos los términos *diabetes mellitus insulinodependiente* (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM) y *diabetes mellitus no insulinodependiente* (*noninsulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM). Como muchos individuos con DM de tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término NIDDM generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que la edad ha dejado de emplearse como criterio en el nuevo sistema de clasificación. Aunque la DM de tipo 1 se desarrolla con más frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DM de tipo 1. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de DM de tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños, en especial en adolescentes obesos.

**OTROS TIPOS DE DM**

Otras causas de DM son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa (cuadro 338-1). La *diabetes del joven de inicio en la madurez* (*maturity onset diabetes of the young*, MODY) es un subtipo de DM que se caracteriza por ser transmitido por herencia autosómica dominante, comienzo precoz de la hiperglucemia (por lo común antes de los 25 años de edad) y trastorno de la secreción de insulina (que se tratará más adelante en este capítulo). Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la insulina.

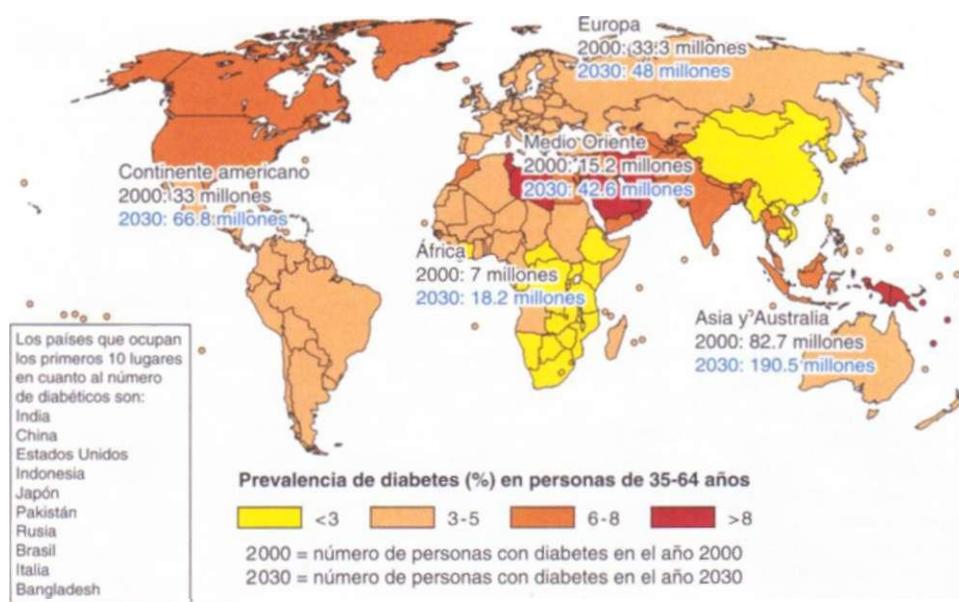
La DM puede ser el resultado de enfermedad del páncreas exocrino cuando se destruye gran parte de los islotes pancreáticos. Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir DM. Por este motivo, la DM es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalía y síndrome de Cushing. La destrucción de los islotes pancreáticos se ha atribuido a infecciones víricas, pero son una causa extremadamente rara de DM. En Japón se ha observado una forma de diabetes de tipo 1 de comienzo agudo llamada *fulminante* y pudiera vincularse con una infección de los islotes de Langerhans por un virus.

## **DIABETES GRAVÍDICA**

Durante el embarazo se puede desarrollar y descubrir por primera vez intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del final del embarazo aumenta las necesidades de insulina y puede provocar hiperglucemia o intolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus gravídica (*gestational diabetes mellitus*, GDM) se presenta en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos; la mayoría de las mujeres recuperan una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (30 a 60%) de padecer diabetes en etapas ulteriores de la vida.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus ha aumentado impresionantemente en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2000 se calculó que había 177 millones. Con ajuste a las tendencias actuales, para el año 2030 más de 360 millones de personas presentarán diabetes (fig. 338-2). La prevalencia de los tipos 1 y 2 de diabetes aumenta a nivel mundial, pero la del tipo 2 lo hace con rapidez mucho mayor, por el incremento en la frecuencia de obesidad y la disminución de los niveles de actividad física conforme se industrializa un número cada vez mayor de países; ello acaece en casi todas las naciones y seis de los 10 principales países con los índices más altos están en Asia. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han calculado que en el año 2005, 20.8 millones de personas o 7% de la población tenía diabetes (en promedio, 30% de los sujetos con el trastorno no fueron diagnosticados). Aproximadamente 1.5 millones de personas (mayores de 20 años) fueron diagnosticadas por primera vez con diabetes en ese año. La frecuencia de diabetes aumenta con el envejecimiento. En el año 2005 se calculó que la prevalencia de la



**FIGURA 338-2. Prevalencia mundial de diabetes mellitus.** Se presenta con arreglo a cada región geográfica la prevalencia de diabetes en el año 2000 y la calculada para 2030. (Con autorización de *Diabetes Action Now: An Initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation*, 2004, adaptado de 5 Wild et al. *Diabetes Care* 27:1047, 2004.)

enfermedad en Estados Unidos era de 0.22% en personas menores de 20 años y 9.6% en quienes rebasaban dicha edad. En sujetos mayores de 60 años, la prevalencia de diabetes era de 20.9%. La prevalencia es semejante en varones y mujeres prácticamente en todos los límites de edad (10.5 y 8.8% en personas mayores de 20 años), pero es levemente mayor en varones con más de 60 años. Las estimaciones a nivel mundial indican que en el año 2030 el número mayor de diabéticos tendrá 45 a 64 años de vida.

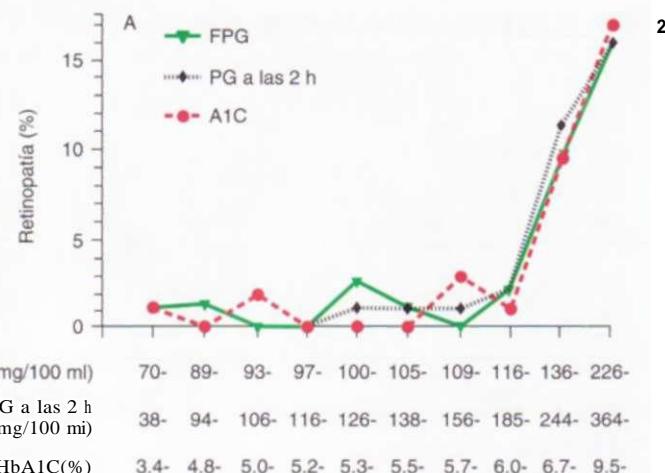
Existe considerable variabilidad geográfica en la incidencia de diabetes de tipo 1 y tipo 2. Por ejemplo, Escandinavia tiene la tasa máxima del tipo 1 (en Finlandia, la incidencia por año es de 35/100 000). La frecuencia de DM de tipo 1 es mucho más baja en la cuenca del Pacífico (en Japón y China, la incidencia anual es de uno a tres por 100 000); Europa (norte) y Estados Unidos comparten una frecuencia intermedia (ocho a 17/100 000 por año). Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM de tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de alto riesgo en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas. La prevalencia de DM de tipo 2 y su precursora, la IGT, es máxima en determinadas islas del Pacífico, intermedia en países como India y Estados Unidos, y relativamente baja en Rusia. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la DM varía también entre las diferentes etnias dentro de un país determinado. En 2005 los CDC estimaron que la prevalencia de DM en Estados Unidos (personas mayores de 20 años) era de 13.3% en afroestadounidenses, 9.5% en latinos, 15.1% en estadounidenses nativos (indios y nativos de Alaska) y 8.7% en blancos no hispanos. Existe el doble de posibilidad de que personas que pertenecen a grupos étnicos asiaticoestadounidenses o de islas del Pacífico, en Hawái, tengan diabetes, en comparación con blancos no hispánicos. El inicio de la DM de tipo 2 ocurre, en promedio, a edad más temprana en los grupos étnicos distintos del blanco no hispano.

La diabetes es la causa principal de muerte, pero algunos estudios indican que es probable que cada enfermedad no sea notificada con la frecuencia debida como causa de fallecimiento. En Estados Unidos en 2002 la diabetes ocupó el sexto lugar como causa de muerte; una estimación reciente sugirió que ocupaba el quinto lugar como causa de muerte a nivel mundial y que originaba casi tres millones de fallecimientos cada año (1.7 a 5.2% de las muertes, a nivel mundial).

## DIAGNÓSTICO

El *National Diabetes Data Group* y la Organización Mundial de la Salud han propuesto criterios diagnósticos para la DM (cuadro 338-2) basados en las siguientes premisas: 1) el espectro de la glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*, FPG) y la reacción a una carga oral de glucosa (prueba de tolerancia a glucosa ingerida [*oral glucose tolerance test*, OGTT]) varían entre los individuos normales, y 2) la DM se define como nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los amerindios estadounidenses (específicamente los pimas) empieza a incrementarse a una FPG que pasa de 6.4 mmol/L (116 mg/100 ml) (fig. 338-3).

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías, con base en la cifra de glucosa plasmática en el ayuno (FPG) (fig. 338-1): 1) FPG <5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) es la cifra normal; 2) FPG = 5.6 a 6.9 mmol/L (100 a 125 mg/100 ml) se define como prediabetes, es decir, alteración de la glucemia en el ayuno, y 3) FPG >7.0 mmol/L (126 mg/100 ml) justifica el diagnóstico de diabetes mellitus. Con base en los datos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se define IGT como los niveles de glucemia entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140 y 199 mg/100 ml) y se define la diabetes como la cifra de glucosa mayor de 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) 2 h después de la ingestión de 75 g de



**FIGURA 338-3. Relación entre una complicación específica de la diabetes y tolerancia a la glucosa.** Esta figura muestra la incidencia de retinopatía en los amerindios pimas en función de la glucosa plasmática en ayunas (FPG), la glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga de glucosa de 75 g por vía oral (PG 2 h), o la glucohemoglobina (A1C). Obsérvese que la incidencia de retinopatía aumenta notablemente con una glucosa plasmática en ayunas >116 mg/100 ml, o una glucosa plasmática a las 2 h de 185 mg/100 ml, o una A1C >6.0%. (Los valores de glucemia se muestran en mg/100 ml; para convertir a mmol/L se divide entre 18.) (Copyright 2002, American Diabetes Association. Tomada de Diabetes Care 25[Suppl 1]: S5-S20, 2002.)

glucosa, como estímulo o carga (cuadro 338-2). Algunas personas tienen la combinación de IFG e IGT. Los individuos con IFG, IGT, o ambas, cuadro llamado recientemente *prediabetes* por la *American Diabetes Association* (ADA), están expuestos a un riesgo sustancial de mostrar DM de tipo 2 (riesgo de 25 a 40% en los siguientes cinco años) y también un mayor peligro de mostrar enfermedad cardiovascular.

Los criterios actuales de diagnóstico de la DM resaltan que la FPG es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de DM en sujetos asintomáticos. Una concentración de glucosa plasmática >11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de DM (cuadro 338-2). La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como parte de la atención sistemática.

Algunos investigadores han aconsejado recurrir a la determinación de hemoglobina A1C (A1C) como prueba diagnóstica de DM. Aunque existe correlación firme entre las elevaciones de la glucosa plasmática y la A1C (descrita más adelante en este capítulo), las relaciones entre FPG y A1C en individuos con tolerancia normal o intolerancia ligera a la glucosa son menos claras, por lo que en la actualidad no se recomienda emplear la determinación de A1C para el diagnóstico de diabetes.

El diagnóstico de DM tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por lo anterior, deben satisfacerse estos criterios diagnósticos antes de confirmar que el individuo experimenta DM. Deben persistir las anormalidades indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada (cuadro 338-2). Los criterios revisados permiten, además, eliminar el diagnóstico de DM en las situaciones en las que la FPG se normaliza.

## DETECCIÓN

Se recomienda el empleo generalizado de la FPG como prueba de detección de DM de tipo 2 porque: 1) gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que la padecen, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM de tipo 2 hasta durante un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) hasta 50% de los individuos con DM de tipo 2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes en el momento de su diagnóstico y 4) el tratamiento de la DM de tipo 2 puede alterar favorablemente la evolución natural de la enfermedad. La ADA recomienda practicar estudios de detección inicial (tamizaje) a toda persona mayor de 45 años, cada tres años, y hacer lo mismo en sujetos en fase más temprana de la vida si tienen sobrepeso [índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) >25 kg/m<sup>2</sup>] y además, un factor de riesgo para mostrar diabetes

### (if:P)(FH:fr) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS

- Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar >11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)<sup>a</sup> o bien
- Glucosa plasmática en ayunas >7.0 mmol/L (126 mg/100 ml)<sup>a</sup> o bien
- Glucosa plasmática a las 2 h >11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) durante una prueba de tolerancia a la glucosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento.

k Se define como "ayunas" la ausencia de ingestión calórica durante al menos ocho horas.

<sup>a</sup>Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática.

Nota: en ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.

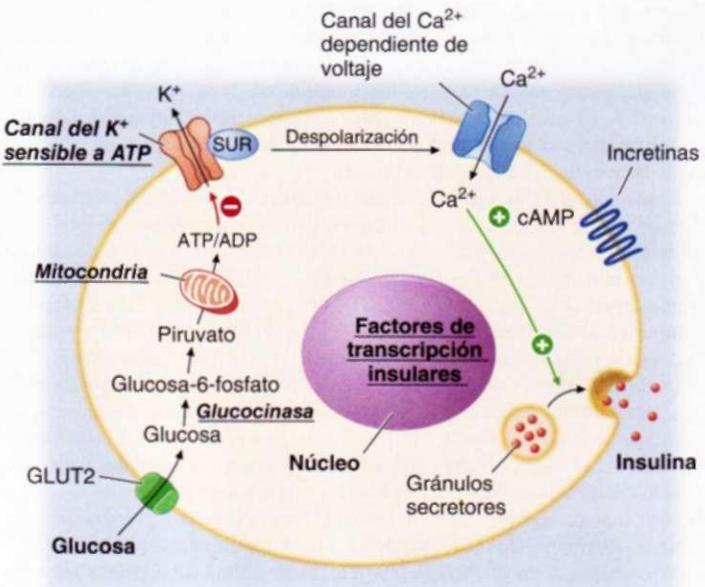
Fuente: con autorización de American Diabetes Association, 2007.

#### CUADRO 338-3 FACTORES DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., padres o hermanos con diabetes tipo 2)
Obesidad (BMI >25 kg/m <sup>2</sup> )
Inactividad física habitual
Raza o etnidad (p. ej., afroestadounidense, hispanoestadounidense, amerindio, ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
IFG o IGT previamente identificado
Antecedentes de GDM o nacimiento de un niño que pesa >4 kg
Hipertensión (presión arterial >140/90 mmHg)
Concentración de colesterol de HDL <35 mg/100 mi (0.90 mmol/L), concentración de triglicéridos >250 mg/100 mi (2.82 mmol/L) o ambas cosas
Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
Antecedentes de enfermedad vascular

**Nota:** BMI, índice de masa corporal; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, trastorno de la tolerancia a la glucosa; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidad.

**Fuente:** adaptado de American Diabetes Association, 2007.



**FIGURA 338-4. Diabetes y anomalías de la secreción de insulina estimulada por glucosa.** La glucosa y otros nutrientes regulan la secreción de insulina por la célula beta pancreática. La glucosa es transportada por el transportador GLUT2; el metabolismo subsecuente de la glucosa por la célula beta modifica la actividad del canal de iones, lo que tiene como consecuencia secreción de insulina. El receptor SUR es el sitio de fijación para fármacos que actúan como secretagogos de la insulina. Las mutaciones en los sucesos o las hormonas cuyos nombres se han subrayado en la figura son causas de diabetes del tipo de inicio en la madurez que ocurre en personas jóvenes (MODY) o de otras formas de diabetes. SUR, receptor de sulfonilurea (*sulfonylurea receptor*); ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*); cAMP, monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*). (Adaptada de WL Lowe, en JL Jameson [ed]: *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana, 1998.)

de insulina revelan un modelo pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretoras pequeñas aproximadamente cada 10 min superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min. Las células neuroendocrinas de las vías gastrointestinales después de la ingestión de alimentos liberan incretinas, y amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa y suprimen la de glucagón. El péptido glucagonoide 1 (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1), que es la incretina más potente, es liberado de las células L en el intestino delgado y estimula la secreción de insulina solamente cuando la glucemia rebasa el nivel del ayuno. Los análogos de incretina, como exena-tide, se han utilizado para intensificar la secreción de insulina endógena (véase más adelante en este capítulo).

#### ACCIÓN

Una vez que se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, casi 50% de ella se degrada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general, donde se fija en receptores de sus sitios diana. La insulina que se fija a su receptor estimula la actividad intrínseca de tiroxincinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*, IRS) (fig. 338-5). Estas proteínas adaptadoras y otras iniciaron una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitóticos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3' (*phosphatidylinositol-3'*, PI-3) estimula la transposición de los transportadores de glucosa (p. ej., GLUT4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

La homeostasis de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periféricas de este sustrato. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los efectos de otras vías, como aferencias nerviosas, señales metabólicas y hormonas (p. ej., el glucagón) generan un control integrado del aporte y la utilización de glucosa (cap. 339; véase la fig. 339-1). En el ayuno, los niveles bajos de insulina intensifican la producción de glucosa al

(cuadro 338-3). A diferencia de lo que sucede en la DM de tipo 2, es raro que un individuo con diabetes de tipo 1 tenga un periodo prolongado de hiperglucemia antes del diagnóstico. Se va disponiendo de algunos inmunomarcadores de la diabetes de tipo 1 (que se tratan más adelante en este capítulo), pero en la actualidad se desaconseja su empleo a la espera de identificar intervenciones que supongan beneficios clínicos en individuos con riesgo elevado de padecer DM de tipo 1.

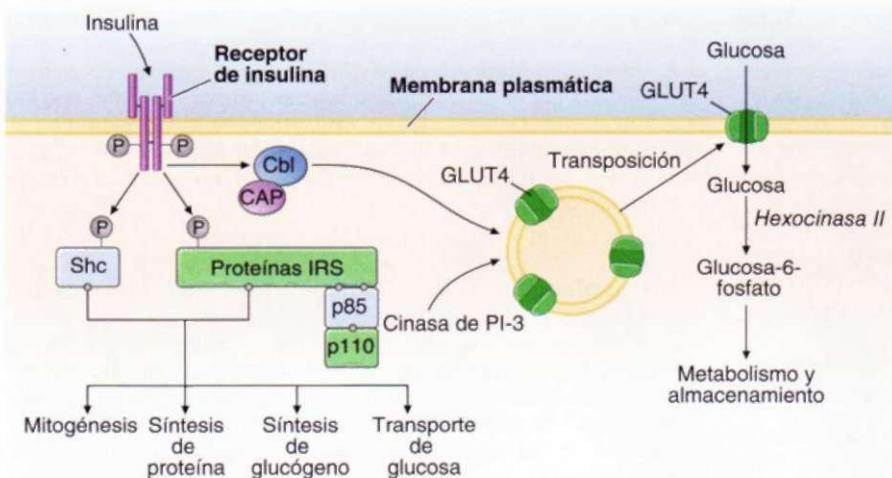
#### BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y ACCIÓN DE LA INSULINA

##### BIOSÍNTESIS

La insulina es producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Inicialmente se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señalizador aminoterminal, generando la proinsulina, la cual está emparentada de modo estructural con los factores de crecimiento afines a la insulina I y II, que se unen débilmente al receptor de insulina. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan simultáneamente desde los granulos secretores de las células beta. Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar la insulina de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemias (caps. 339 y 344). Las células beta del páncreas secretan conjuntamente polipéptido de amiloide insular (*islet amyloid polypeptide*, IAPP) o amilina, un péptido de 37 aminoácidos, en cantidades equimolares con la insulina. No se ha definido la función fisiológica del IAPP en el sujeto normal, pero constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes de tipo 2, y a veces se utiliza un análogo para tratar las dos formas de diabetes. En la actualidad, la insulina humana se produce por tecnología de DNA recombinante; las modificaciones estructurales de uno o más residuos son útiles para variar sus características físicas y farmacológicas (véase más adelante en este capítulo).

##### SECRECIÓN

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por la célula beta pancreática, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa que pasan de 3.9 mmol/L (70 mg/100 mi) estimulan la síntesis de insulina primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquella es introducida en la célula beta por el transportador de glucosa GLUT2 (fig. 338-4). La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), que inhibe la actividad de un canal de K<sup>+</sup> sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, meglitinidas), y el otro es una proteína de canal de K<sup>+</sup> rectificadora hacia el interior (Kir6.2). La inhibición de este canal del K<sup>+</sup> induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre canales del calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción



**FIGURA 338-5. Vía de transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético.** El receptor de la insulina tiene actividad intrínseca de cinasa de tirosina y entra en interacción con proteínas sustrato del receptor de insulina ([insulin receptor substrates, IRS] y Shc). Se fijan a estas proteínas celulares diversas proteínas de "acoplamiento" e inician las acciones metabólicas de la insulina [GrB-2, SOS, SHP-2, p65, p110 y cinasa de fosfatidilinositol-3' (phosphatidylinositol-3'-kinase, cinasa de PI-3)]. La insulina incrementa el transporte de glucosa por medio de la cinasa de PI-3 y la vía Cbl, lo que a su vez promueve la transposición de vesículas intracelulares que contienen el transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática. (Adaptada de WL Lowe, in *Principles of Molecular Medicine*, JL Jameson [ed]. Totowa, NJ, Humana, 1998; A Virkamaki et al: *J Clin Invest* 103:931, 1999. Para encontrar detalles adicionales consulte a AR Saltiel, CR Kahn: *Nature* 414:799, 2001.)

estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado y disminuir la captación de glucosa por parte de tejidos insulinosensibles (músculo de fibra estriada), con lo cual se estimula la movilización de precursores almacenados, como aminoácidos y ácidos grasos libres (lipólisis). El glucagón, secretado por las células alfa del páncreas cuando disminuyen los niveles de glucosa o insulina en sangre, estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado y la médula del riñón. En la fase posprandial, la carga de glucosa hace que aumente el nivel de insulina y disminuya el de glucagón, con lo cual se invierten dichos procesos. La insulina, hormona anabólica, estimula el depósito de carbohidratos y grasas y la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial es utilizada por el músculo esquelético, efecto que se debe a la captación de glucosa estimulada por insulina. Otros tejidos, principalmente el cerebral, utilizan la glucosa de una manera independiente de la insulina.

## PATOGENIA

### DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

La diabetes mellitus de tipo 1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan en la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina. Dicho tipo de la enfermedad es consecuencia de destrucción autoinmunitaria de las células mencionadas, y muchas personas que la tienen (no todas) expresan manifestaciones de autoinmunidad dirigida contra islotes. Algunos sujetos que presentan el fenotipo clínico de DM de tipo 1 no tienen marcadores inmunológicos que denoten la presencia de un fenómeno autoinmunitario que afecte a las células beta. Según expertos, dichas personas terminan por mostrar deficiencia de insulina por mecanismos no inmunitarios desconocidos y fácilmente presentan cetosis; muchos de ellos son descendientes afroestadounidenses o asiáticos. En la figura 338-6 se muestra esquemáticamente el desarrollo temporal de la DM de tipo 1 en función de la masa de células beta. Los individuos con predisposición genética tienen una masa normal de células beta en el momento del nacimiento, pero comienzan a perderla por destrucción inmunitaria a lo largo de meses o años. Se piensa que este proceso autoinmunitario es desencadenado por un estímulo infeccioso o ambiental, y que es mantenido por una molécula específica de las células beta. En la mayoría de los individuos aparecen inmunomarcadores después del suceso desencadenante pero antes de que la enfermedad se manifieste en clínica. Despues empieza a declinar la masa de las células beta y se trastorna progresivamente la secreción de insulina, a pesar de mantenerse una tolerancia normal a la glucosa. La velocidad de declive de la masa de células beta es muy variable de un individuo a otro, y algunos pacientes avanzan rápidamente al cuadro clínico de diabetes, mientras en otros la evolución es más lenta. Las características de la diabetes no se hacen evidentes sino hasta que se ha destruido la mayor parte de las células beta (alrededor de

En este punto, todavía existen células beta residuales, pero son insuficientes para mantener la tolerancia a la glucosa. Los sucesos que desencadenan la transición entre la intolerancia a la glucosa y la diabetes franca se asocian a menudo a un aumento de las necesidades de insulina, como puede ocurrir durante las infecciones o la pubertad. Después de la presentación inicial de una DM de tipo 1, puede haber una fase de "luna de miel" durante la cual es posible controlar la glucemia con dosis bajas de insulina o incluso, en raras ocasiones, prescindiendo de ésta. Sin embargo, esta fase fugaz de producción de insulina endógena por las células beta residuales desaparece cuando el proceso autoinmunitario termina por destruir las pocas que quedan, y el sujeto sufre un déficit completo de insulina.

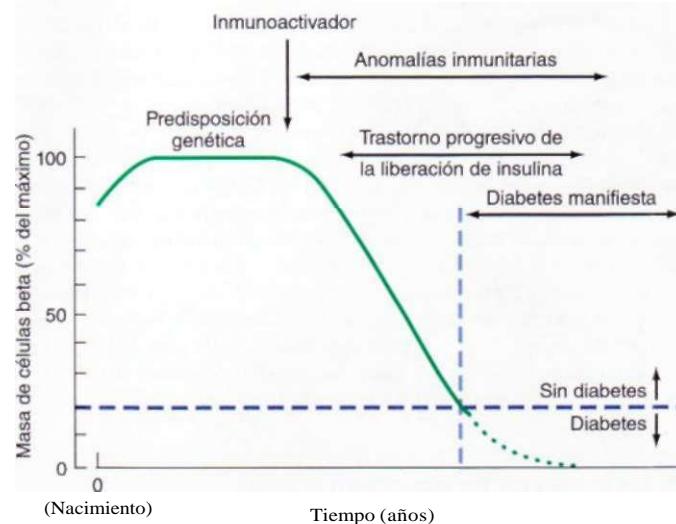
### CONSIDERACIONES GENÉTICAS.

En la susceptibilidad a la DM de tipo 1 intervienen múltiples genes.

La concordancia de la DM de tipo 1 en gemelos idénticos oscila entre 30 y 70%, lo que indica que debe haber otros factores modificadores que contribuyen a determinar si se produce o no la diabetes. El principal gen de predisposición a la DM de tipo 1 se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40 a 50% del riesgo genético de padecer DM de tipo 1. Esta región contiene genes que codifican las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II, que presentan

el antígeno a las células T colaboradoras y por tanto participan en el inicio de la reacción inmunitaria (cap. 309). La capacidad de las moléculas de clase II del MHC de presentar el antígeno depende de la composición de aminoácidos de sus lugares de unión del antígeno. Las sustituciones de aminoácidos pueden influir en la especificidad de la respuesta inmunitaria, alterando la afinidad de los diferentes antígenos por las moléculas de clase II.

La mayoría de los diabéticos de tipo 1 tienen el haplotipo HLA DR3, el HLA DR4, o ambos. La depuración de los procedimientos de genotipificación de los loci HLA ha permitido demostrar que los haplotipos DQA1\*0301, DQB1\*0302 y DQB1\*0201 están más fuertemente asociados con la DM de tipo 1. Estos haplotipos están presentes en 40% de los niños con DM de tipo 1, y sólo en 2% de la población normal de Estados Unidos. Sin embargo, muchas personas con haplotipos predisponentes no terminan por desarrollar diabetes.



**FIGURA 338-6. Modelo temporal del desarrollo de la diabetes de tipo 1.** Los individuos genéticamente predispuestos están expuestos a un inmuoactivador que inicia un proceso autoinmunitario cuya consecuencia es una declinación gradual de la masa de células beta. La pendiente de descenso de la masa de células beta varía de un individuo a otro y puede no ser continua. Este trastorno progresivo de la liberación de insulina produce diabetes cuando se ha destruido alrededor de 80% de la masa de células beta. Se puede ver una fase de "luna de miel" en el año o los dos años que siguen al inicio de la diabetes, que se acompaña de decremento de las necesidades de insulina. (Adaptada de *Medical Management of type 1 Diabetes*, 3d ed, JS Skyler [ed]. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.)

Además de las asociaciones del MHC clase II se sabe que, como mínimo, 10 loci genéticos distintos contribuyen a la susceptibilidad de mostrar diabetes de tipo 1 (entre los loci recién identificados están los polimorfismos en la región del promotor del gen de insulina, gen CTLA-4, el receptor de interleucina 2, *IFIH1* y *PTPN22*). También existen genes que brindan protección contra la aparición y evolución de la enfermedad. El haplotipo DQAT0102, DQB1\*0602 es muy raro en personas con diabetes de tipo 1 (menos de 1%) y al parecer protege contra tal forma de la enfermedad.

El peligro de que aparezca DM de tipo 1 aumenta 10 veces en parientes de personas con la enfermedad, pero el riesgo es relativamente pequeño: 3 a 4% si el progenitor tiene diabetes de tipo 1 y 5 a 15% en un hermano (según los haplotipos de HLA compartidos). En consecuencia, muchos sujetos con DM de tipo 1 no tienen un parente de primer grado con el trastorno.

**Factores fisiopatológicos.** A pesar de que otros tipos de células insulares [células alfa (productoras de glucagón), células delta (productoras de somatostatina), o células PP (productoras de polipéptido pancreático)] son funcional y embriológicamente similares a las células beta y expresan la mayor parte de las mismas proteínas que éstas, de manera inexplicable, resultan indemnes del proceso autoinmunitario. Desde el punto de vista anatomo-patológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (un proceso denominado *insulitis*). Después de la destrucción de las células beta, el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atrofícos y desaparecen los inmunomarcadores. Los estudios sobre la insulitis en seres humanos y en modelos animales de DM de tipo 1 (ratón NOD y rata BB) han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humorar como en la celular del sistema inmunitario: 1) autoanticuerpos contra células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes, y 4) liberación de citocinas en el seno de la insulitis. Las células beta parecen ser especialmente vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ], interferón gamma e interleucina 1 [IL-1]). Se ignoran los mecanismos precisos de la muerte de las células beta, pero tal vez participen formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de las células T CD8+. La destrucción de islotes es mediada por linfocitos T y no por autoanticuerpos contra tal tejido insular, dado que los anticuerpos no reaccionan, en términos generales, con la superficie de las células insulares y no son capaces de transferir la diabetes a animales. La supresión del proceso autoinmunitario (ciclosporina, anticuerpos contra linfocitos T) en la fecha en que se diagnostica la diabetes, lentifica el deterioro o la disminución en la destrucción de células beta, pero se desconoce la inocuidad de tales intervenciones.

Entre las moléculas del islote pancreático que constituyen objetivos del proceso autoinmunitario se cuentan insulina, descarboxilasa de ácido glutámico [*glutamic acid decarboxylase*, GAD], la enzima biosintética del neurotransmisor del ácido aminobutyrico gamma [*gamma-aminobutyric acid*, GABA], ICA-512/IA-2 (con homología con las fosfatases de tirosina) y fogrina (proteína de los granulos secretores de insulina). Con la excepción de la insulina, ninguno de los autoantígenos son específicos de las células beta, lo que suscita la interrogante de cómo son destruidas éstas de manera selectiva. Las teorías actuales favorecen el inicio por un proceso autoinmunitario dirigido contra una molécula de la célula beta, que después se propaga a otras moléculas del islote a medida que el proceso autoinmunitario destruye las células beta y crea una serie de autoantígenos secundarios. Las células beta de los individuos que padecen DM de tipo 1 no son diferentes de las células beta de las personas normales, porque los islotes trasplantados son destruidos por la recidiva del proceso autoinmunitario de la DM de tipo 1.

**Inmunomarcadores.** Los autoanticuerpos contra las células de los islotes (*islet cell autoantibodies*, ICA) son una combinación de varios anticuerpos diferentes dirigidos contra moléculas del islote como GAD, insulina e IA-2/ICA-512, y sirven como marcador del proceso autoinmunitario de la diabetes de tipo 1. Comercialmente hay disponibles pruebas de autoanticuerpos contra GAD-65. La determinación de los ICA puede ser útil para clasificar el tipo de diabetes como 1 y para identificar individuos no diabéticos con riesgo de padecerla. Los ICA están presentes en la mayoría (>75%) de los individuos con diagnóstico reciente de DM de tipo 1, en una minoría significativa de diabéticos de tipo 2 recién diagnosticados (5 a 10%) y, en ocasiones, en embarazadas con diabetes gravídica (<5%). En 3 a 4% de los familiares de primer grado de los sujetos con DM de tipo 1 existe ICA. Junto con la presencia de un trastorno de la secreción de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa,

predicen un riesgo superior a 50% de padecer DM de tipo 1 en los cinco años siguientes. Si no existe este trastorno de la secreción de insulina, la presencia de ICA predice un riesgo a cinco años inferior a 25%. Con base en estos datos, el riesgo de que un familiar en primer grado padezca una DM de tipo 1 es relativamente bajo. En la actualidad la medición de los ICA en individuos no diabéticos es un instrumento limitado al campo de la investigación, porque no se ha aprobado tratamiento alguno para prevenir la ocurrencia o el avance de la DM de tipo 1.

**Factores ambientales.** Se ha señalado que numerosos sucesos ambientales desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables; sin embargo, no se ha relacionado de manera concluyente ninguno de ellos con la diabetes. Ha resultado difícil identificar un desencadenante ambiental porque el suceso puede preceder en varios años al desarrollo de la diabetes (fig. 338-6). Entre los desencadenantes ambientales hipotéticos se cuentan virus (en especial coxsackie y de la rubéola), exposición precoz a proteínas de la leche de vaca y nitrosoureas.

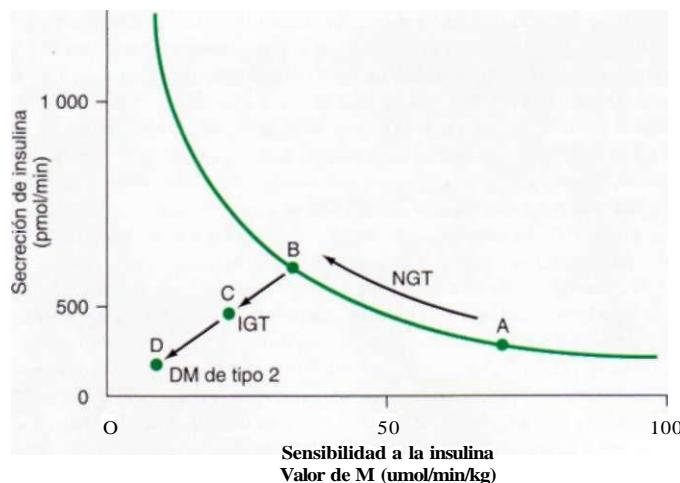
**Prevención de la DM de tipo 1.** En modelos animales, algunas intervenciones han tenido éxito para retrasar o evitar la diabetes. Algunas de ellas han tenido como objetivo directo el sistema inmunitario (inmunodepresión, eliminación selectiva de subgrupos de células T, inducción de inmunotolerancia a las proteínas insulares), mientras que otras evitan la muerte de las células de los islotes bloqueando las citocinas citotóxicas o aumentando la resistencia de los islotes al proceso de destrucción. Aunque los resultados en modelos animales resultan prometedores, ninguno de estos intentos ha tenido éxito para evitar la DM de tipo 1 en seres humanos. El *Diabetes Prevention Trial-type 1* concluyó recientemente que la administración de insulina (intravenosa [IV] u oral [PO]) a individuos que experimentaban un alto riesgo de desarrollar DM de tipo 1, no impidió que la sufrieran después. En sujetos con diabetes de tipo 1 de comienzo reciente, a últimas fechas se ha demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales contra CD3 lenta la disminución en los niveles de péptido C.

## DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM de tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada.

**Epmu CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La DM de tipo 2 posee un fuerte componente genético. La concordancia de la DM de tipo 2 en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Los individuos con un progenitor con DM de tipo 2 tienen más riesgo de diabetes; si ambos progenitores tienen DM de tipo 2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar 40%. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con DM de tipo 2 existe resistencia a la insulina, demostrada por una menor utilización de glucosa por el músculo esquelético. La enfermedad es poligénica y multifactorial, porque además de la susceptibilidad genética, factores ambientales (como obesidad, nutrición y actividad física) modulan el fenotipo. No se han identificado por completo los genes que predisponen a la aparición de DM de tipo 2, pero estudios recientes del vínculo con el genoma han detectado algunos genes que llevan un riesgo relativamente pequeño de que surja ese tipo de la enfermedad (riesgo relativo de 1.1 a 1.5). De gran importancia es una variante del gen 2 similar al factor 7 de transcripción, que se ha vinculado en algunas poblaciones con la diabetes de tipo 2 y con la menor tolerancia a la glucosa en una población expuesta al elevado peligro de mostrar diabetes. También se han observado polimorfismos vinculados con la diabetes de tipo 2 en los genes que codifican el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma, el conducto del potasio de rectificación interna expresado en células beta, el transportador de cinc expresado en las mismas células, IRS y calpaína 10. No se han identificado los mecanismos por los cuales tales alteraciones genéticas incrementan la susceptibilidad a presentar la diabetes de tipo 2, pero es posible saber anticipadamente cuáles modificarán la secreción de insulina. Está en marcha la investigación por empleo del rastreo o análisis del genoma en busca de polimorfismos vinculados con la diabetes de tipo 2.

**Fisiopatología.** La diabetes mellitus de tipo 2 se caracteriza por una menor secreción de insulina, por resistencia a dicha hormona, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de grasa.



**FIGURA 338-7. Cambios metabólicos que ocurren durante el desarrollo de la diabetes mellitus (DM) de tipo 2.** La secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionados, y conforme el individuo se hace más resistente a esta hormona (al pasar del punto A al punto B) se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina da por resultado, inicialmente, trastorno de la tolerancia a la glucosa (IGT, punto C) y en última instancia DM de tipo 2 (punto D). (Adaptada de SE Kahn: J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001; RN Bergman, M Ader: Trends Endocrinol Metab 11:351, 2000.)

La obesidad, en particular la visceral o central (como se manifiesta en la razón de la circunferencia a nivel de la cadera/abdominal) es muy frecuente en la diabetes de tipo 2. En las etapas iniciales del problema, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona (fig. 338-7). Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos en algunas personas no pueden ya conservar el estado hiperinsulinémico y en ese momento surge IGT, que se caracteriza por incrementos en el nivel de glucemia posprandial. La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en el ayuno. Por último surge insuficiencia de las células beta.

**Anormalidades metabólicas . . . METABOLISMO ANORMAL DE MÚSCULO Y GRASA.** Un signo notable de la DM de tipo 2 es la resistencia a la insulina, que es la menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos destinatarios (en particular músculo, hígado y grasa) y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. La resistencia es relativa, porque los niveles supranormales de insulina circulante normalizarán la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indica menor sensibilidad, y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa (30 a 60% inferior al de los sujetos normales). La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa es causa predominantemente de los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial. En el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. La utilización de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterada en la DM de tipo 2.

Todavía no se ha desentrañado el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2. Los niveles de receptor de insulina y de actividad de cinasa de tirosina están disminuidos, pero lo más probable es que estas alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor (fig. 338-5). Por ejemplo, el defecto en las señales de cinasa de PI-3 puede disminuir la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática. Otras anomalías comprenden la acumulación de líquido dentro de miocitos de fibra estriada que puede disminuir la fosforilación oxidativa mitocondrial y aminorar la producción de ATP mitocondrial estimulada por insulina. La menor oxidación de ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos de fibra estriada pueden

generar especies de oxígeno reactivas como los peróxidos de lípido. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona (p. ej., las que controlan la multiplicación y la diferenciación celulares y emplean la vía de la proteincinasa activada por mitógenos). Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la ateroesclerosis.

La obesidad que acompaña a la DM de tipo 2, particularmente la obesidad central o visceral, según se piensa, es una parte del proceso patógeno. La mayor masa de adipocitos hace que aumenten los niveles de ácidos grasos libres circulantes, y de otros productos de los adipocitos (cap. 74). Por ejemplo, dichas células secretan diversos productos biológicos (ácidos grasos libres no esterificados, proteína 4 que se liga a retinol; leptina, TNF- $\alpha$ , resistina, y adiponectina). Las adipocinas, además de regular el peso corporal, el apetito, y el gasto de energía, también modulan la sensibilidad a la insulina. La mayor producción de ácidos grasos libres y de algunas adipocinas puede causar resistencia a la insulina en músculos de fibra estriada y en el hígado. Por ejemplo, los ácidos grasos mencionados disminuyen la utilización de glucosa por parte de los músculos de fibra estriada, estimulan la producción de glucosa por el hígado y aminoran la función de las células beta. A diferencia de ello, en la obesidad disminuye la producción de adiponectina por parte de los adipocitos, que es un péptido insulinosensibilizante, y ello podría contribuir a la resistencia a la insulina, por parte del hígado. Los productos de los adipocitos y las adipocinas también generan un estado inflamatorio y ello podría explicar por qué aumentan los niveles de marcadores de inflamación como IL-6 y la proteína C reactiva en la DM de tipo 2. La inhibición de las vías de señales inflamatorias como las del factor nuclear KB (*nuclear factor KB*, NFkB), al parecer mejoran la sensibilidad a la insulina y mejoran la hiperglucemia en modelos animales.

**TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA.** La secreción de insulina y la sensibilidad a ella están relacionadas entre sí (fig. 338-7). En la DM de tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulinorresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio el defecto de la secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa. La respuesta a otros secretagogos diferentes de la glucosa, como la arginina, está intacta. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza a un estado de secreción de insulina visiblemente inadecuado.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM de tipo 2 no están claras, a pesar de que se supone que un segundo defecto genético (superpuesto a la resistencia a insulina) lleva al fracaso de las células beta. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y probablemente forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de diabéticos de tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. También el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes ("toxicosis por glucosa") y lleva a un empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del control de la glucemia se acompaña con frecuencia de un mejor funcionamiento insular. Además, la elevación de los valores de ácidos grasos libres ("lipotoxicosis") también empeora el funcionamiento de los islotes. La masa de células beta disminuye en personas con diabetes de tipo 2 de larga evolución.

**AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA.** En la DM de tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en el período posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Como resultado de la resistencia a la insulina en tejido adiposo y la obesidad, el flujo de ácidos grasos libres (*free fatty acid*, FFA) desde los adipocitos aumenta y ello hace que se incremente la síntesis de lípidos [lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL) y de triglicéridos] en los hepatocitos. Este almacenamiento de lípido o esteatosísis del hígado puede ocasionar hepatopatía grasa no alcohólica (cap. 303) y anomalías en las pruebas de función hepática. La situación anterior también ocasiona la dislipidemia que aparece en la diabetes de tipo 2 [incremento del nivel de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL)].

**Síndromes de resistencia a la insulina.** La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos; entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. *Síndrome metabólico*, *síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome X* son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, diabetes de tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada. Este síndrome se considera en el capítulo 236.

Diversas formas relativamente raras de resistencia grave a la insulina abarcan características de la DM de tipo 2 o IGT (cuadro 338-1). Son también manifestaciones físicas frecuentes *acantosis nigricans* y signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres). Se han descrito en adultos dos síndromes definidos de resistencia grave a la insulina: 1) el tipo A, que afecta a mujeres jóvenes y se caracteriza por intensa hiperinsulinemia, obesidad y datos de hiperandrogenismo, y 2) el tipo B, que afecta a mujeres de mediana edad y se caracteriza por hiperinsulinemia intensa, rasgos de hiperandrogenismo y trastornos autoinmunitarios. Los individuos con el síndrome de resistencia a la insulina de tipo A tienen un defecto no precisado en la vía de señalización de la insulina; los pacientes con el tipo B poseen autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Éstos pueden bloquear la unión de la insulina o estimular al receptor, provocando hipoglucemia intermitente.

El síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS) es un trastorno frecuente que afecta a mujeres premenopáusicas y que se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo (cap. 341). En una fracción considerable de las mujeres con PCOS se observa resistencia a la insulina, y el trastorno aumenta notablemente el riesgo de DM de tipo 2, con independencia de los efectos de la obesidad.

**Prevención.** A la DM de tipo 2 le precede un periodo de IGT y diversas modificaciones del modo de vida, así como varios agentes farmacológicos impiden o retrasan su inicio. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) demostró que los cambios intensivos en el modo de vida (dieta y ejercicio durante 30 min/día cinco veces a la semana) de los individuos con IGT previnieron o retrasaron el desarrollo de la diabetes de tipo 2 en 58% de los casos en comparación con lo ocurrido en el grupo de placebo. Este efecto se observó en todos los casos señalados independientemente de edad, sexo o grupo étnico. En el mismo estudio, la metformina previno o retrasó la diabetes en 31% de los casos en comparación con lo observado en el grupo de placebo. Los sujetos del grupo de intervención en el modo de vida perdieron 5 a 7% del peso corporal durante los tres años que duró el estudio. Los estudios efectuados en poblaciones finlandesas y chinas indicaron una eficacia semejante de la dieta y el ejercicio para prevenir o retrasar la DM de tipo 2; acarbosa, metformina y tiazolidinedionas y orlistat tienen este mismo efecto, pero son medicaciones aún no aprobadas para esta finalidad. Cuando se administró a individuos no diabéticos por otros motivos (cardiacos, reducción del colesterol, etc.), la pravastatina redujo el número de nuevos casos de diabetes. Los individuos con fuertes antecedentes familiares, quienes se encuentran en alto riesgo de desarrollar DM de tipo 2 y las personas con IFG o IGT, deben ser alentados con firmeza para que conserven un índice de masa corporal (BMI) normal y efectúen actividad física con regularidad. En la actualidad es un aspecto controvertido la farmacoterapia en sujetos con prediabetes, porque se desconocen su eficacia en función del costo y su perfil de inocuidad. El grupo por consenso de ADA en fecha reciente concluyó que la metformina, pero ningún otro fármaco, podría ser utilizada en sujetos con IFG e IGT que tienen un riesgo elevado de evolucionar hasta presentar diabetes (menos de 60 años, BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, antecedente familiar de diabetes en un pariente de primer grado, incremento del nivel de triglicéridos y disminución de HDL, hipertensión o A1C >6.0%).

## FORMAS MONOGÉNICAS GENÉTICAMENTE DEFINIDAS DE DIABETES MELLITUS

Se han identificado algunas formas monogénicas de diabetes mellitus. Seis variantes de MODY, causadas por mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción insulares enriquecidos o la glucocinasa (fig. 338-4) son transmitidos en la forma de trastornos autosómicos dominantes. Las MODY 1, MODY 3 y MODY 5 son causadas por mutaciones en el factor de transcripción nuclear del hepatocito (*hepatocyte nuclear transcription factor*, HNF) 4a, HNF-1a y HNF-1p respectivamente. Como su nombre lo señala, los factores de transcripción mencionados son expresados en el hígado, pero también en otros tejidos como los islotes pancreáticos y el riñón. Muy probablemente los factores afectan el desarrollo insular o la expresión de genes importantes en la secreción de insulina estimulada por glucosa o la conservación de la masa de

células beta. Por ejemplo, individuos con una mutación de HNF-1a muestran un deterioro progresivo en el control de la glucemia, pero reaccionan a las sulfonilureas. De hecho, se pensó inicialmente que algunos de tales pacientes tenían DM de tipo 1, pero más tarde se observó que reaccionaban a una sulfonilurea cuando se interrumpió el uso de insulina. Los individuos con una mutación en HNF-1p muestran deficiencia progresiva de la secreción de insulina, resistencia a la insulina hepática y necesitan tratamiento con la hormona (respuesta mínima a las sulfonilureas). Las personas en cuestión suelen tener otras anomalías como quistes renales, insuficiencia exocrina pancreática leve y anomalías en las pruebas de función hepática. Las personas con MODY 2, resultado de mutaciones en el gen de glucocinasa, tienen hiperglucemia leve a moderada aunque estable, que no mejora con los hipoglucemiantes orales. La glucocinasa cataliza la formación de glucosa-6-fosfato a partir de la glucosa, reacción que es importante para que las células beta perciban la glucosa y para la utilización de dicho carbohidrato por parte del hígado. Como consecuencia de mutaciones de la glucocinasa, se necesitan niveles mayores de glucosa para desencadenar respuestas secretoras de insulina, y de este modo, se altera el punto prefijado para la secreción de la hormona. La MODY 4 es una rara variante causada por mutaciones en el factor promotor de insulinina (*insulin promoter factor*, IPF) 1, que es un factor de transcripción que regula el desarrollo pancreático y la transcripción del gen de insulina. Las mutaciones homocigotas inactivantes causan agenesia pancreática, en tanto que las heterocigotas originan DM. Los datos de estudios de poblaciones con diabetes de tipo 2 sugieren que las mutaciones en los genes vinculados con MODY son causas raras (menos de 5%) de DM de tipo 2.

La diabetes transitoria o permanente del neonato (que comienza antes de los seis meses de vida) puede ser causada por mutaciones genéticas y necesita la administración de insulina. Las causas principales de la diabetes neonatal permanente son las mutaciones en las subunidades del canal del potasio sensible a ATP (Kir6.2 y ABCC8) (fig. 338-4). Las mutaciones activantes mencionadas disminuyen la secreción de insulina estimulada por glucosa, pero tales lactantes pueden reaccionar a las sulfonilureas y mejorar su control glucémico y es posible tratarlos con los agentes mencionados. Las mutaciones de glucocinasa homocigotas originan una forma grave de diabetes del neonato.

## COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS

La cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (*hyperglycemic hyperosmolar state*, HHS) son complicaciones agudas de la diabetes. La DKA se consideraba antes una piedra angular de la DM de tipo 1, pero ocurre también en personas que carecen de las manifestaciones inmunitarias de la DM de tipo 1 y que pueden tratarse de manera subsecuente con agentes orales para reducir la glucemia (estos individuos con DM de tipo 2 son a menudo de origen hispano o afroestadounidense). El HHS se observa de manera primordial en individuos con DM de tipo 2. Ambos trastornos se acompañan de deficiencia de insulina absoluta o relativa, depleción de volumen intravascular y anomalías del equilibrio acidobásico. Tanto DKA como HHS existen a lo largo de un continuo de hiperglucemia con cetosis o sin ella. En el cuadro 338-4 se indican las semejanzas y las diferencias metabólicas entre la DKA y el HHS. Ambos trastornos

VALORES DE LABORATORIO EN LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA (DKA)  
Y EN LOS ESTADOS HIPEROSMOLARES HIPERGLUCÉMICOS (HHS)  
(VALORES REPRESENTATIVOS EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN)

	DKA	HHS
Glucosa, <sup>a</sup> mmol/L (mg/100 ml)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6(600-1 200)
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio <sup>b</sup>	Normal a T	Normal
Magnesio <sup>b</sup>	Normal <sup>b</sup>	Normal
Cloruro <sup>b</sup>	Normal	Normal
Fosfato <sup>b</sup>	j	Normal
Creatinina	Ligeramente T	Moderadamente T
Osmolalidad, mosm/ml	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas <sup>b</sup>	+++	+/-
Bicarbonato sérico, <sup>b</sup> meq/L	< 15 meq/L	Normal o ligeramente i
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
Pco <sub>2</sub> arterial, <sup>b</sup> mmHg	20-30	Normal
Brecha aniónica <sup>b</sup>	T	Normal o ligeramente t
[Na <sup>+</sup> - (Cl <sup>-</sup> + HC <sub>03</sub> <sup>-</sup> )]		

<sup>a</sup> Se producen grandes variaciones durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

<sup>b</sup> Aunque los valores plasmáticos pueden ser normales o estar elevados en el momento de la presentación, las reservas corporales suelen estar disminuidas.

#### CUADRO 338-5 MANIFESTACIONES DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Síntomas	Datos exploratorios
Náusea y vómito	Taquicardia
Sed y poliruria	Deshidratación e hipotensión
Dolor abdominal	Taquipnea, respiración de Kussmaul y dificultad respiratoria
Disnea	Sensibilidad con la palpación abdominal (puede simular pancreatitis aguda o abdomen agudo quirúrgico)
Sucesos desencadenantes	Letargo, embotamiento y edema cerebral, y posiblemente coma
Administración inadecuada de insulina	
Infección (neumonía, UTI, gastroenteritis, sepsis)	
Infarto (cerebral, coronario, mesentérico, periférico)	
Drogas (cocaina)	
Embarazo	

**Nota:** UTI, infección de vías urinarias (*urinary tract infection*).

se acompañan de complicaciones potencialmente graves si no se diagnostican y tratan con oportunidad.

#### CETOACIDOSIS DIABÉTICA

**Manifestaciones clínicas.** En el cuadro 338-5 se indican los signos y síntomas físicos de la DKA, que suelen desarrollarse en plazo de 24 h. La DKA puede ser el complejo sintomático inicial que culmina en el diagnóstico de DM de tipo 1, pero ocurre con más frecuencia en personas que experimentan diabetes establecida. A menudo son prominentes náusea y vómito, y su presencia en un individuo diabético justifica la valoración de laboratorio en busca de DKA. El dolor abdominal puede ser intenso y dar la impresión de pancreatitis aguda o estallamiento de viscera. La hiperglucemia produce glucosuria, depleción de volumen y taquicardia. Puede ocurrir hipotensión a causa de la deficiencia de volumen combinada con vasodilatación periférica. Dos signos clásicos de este trastorno son respiración de Kussmaul y aliento afrutado (por acidosis metabólica y aumento de los cuerpos cetónicos). Letargo y depresión del sistema nervioso central pueden evolucionar hasta el coma en caso de DKA grave, pero deben inducir de inmediato la valoración en busca de otros motivos del trastorno del estado mental (infección, hipoxia, etc.). Se observa edema cerebral, que es una complicación extremadamente grave de la DKA, con mayor frecuencia en niños. Durante la exploración física deben buscarse signos de infección, que pueden desencadenar DKA, incluso en ausencia de fiebre. Otro factor precipitante es la isquemia hística (tisular) (cardiaca, cerebral).

**Fisiopatología.** La DKA es el resultado de déficit de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). Para que se desarrolle una DKA es especialmente necesaria la combinación de déficit de insulina y exceso de glucagon. El descenso de la proporción entre insulina y glucagon incrementa gluconeogénesis, glucogenólisis y formación de cuerpos cetónicos en el hígado, además de aumentar el suministro al hígado de sustratos procedentes de la grasa y el músculo (ácidos grasos libres, aminoácidos).

La combinación de déficit de insulina e hiperglucemia disminuye las concentraciones de fructosa-2,6-fosfato en el hígado, lo que altera la actividad de la fosfofructocinasa y de la fructosa-1,6-bisfosfatasa. El exceso de glucagon disminuye la actividad de la cinasa de piruvato, mientras que el déficit de insulina aumenta la actividad de la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato. Estas alteraciones hepáticas desplazan la manipulación del piruvato hacia la síntesis de glucosa y lo apartan de la glucólisis. Las concentraciones incrementadas de glucagon y catecolaminas en caso de valores bajos de insulina promueven la glucogenólisis. La deficiencia de insulina reduce también las concentraciones del transportador de glucosa GLUT4, lo que trastorna la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido graso y reduce el metabolismo intracelular de este azúcar (fig. 338-5).

La cetosis es el resultado de un incremento notable de los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos, con el resultado de un desplazamiento hacia la síntesis hepática de los cuerpos cetónicos. El descenso de los valores de insulina, combinado con elevaciones de catecolaminas y hormona del crecimiento, aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres. Normalmente, estos ácidos grasos libres son convertidos en triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, pero en la DKA la hiperglucagonemia altera el metabolismo hepático favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos, a través de la activación de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina I. Esta enzima es crucial para la regulación del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, donde ocurre la oxidación beta y la conversión en cuer-

pos cetónicos. Al pH fisiológico, los cuerpos cetónicos existen en forma de cetoácidos, que son neutralizados por bicarbonato. Al agotarse los depósitos de bicarbonato sobreviene la acidosis metabólica. A ella contribuye también el aumento de la producción de ácido láctico. El incremento de los ácidos grasos libres aumenta la producción hepática de VLDL y la depuración de VLDL está también disminuida por la menor actividad de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina. La intensidad de la hipertrigliceridemia puede ser suficiente para provocar pancreatitis.

El desencadenante de la DKA es un valor insuficiente de insulina plasmática (cuadro 338-5). Más a menudo, la DKA es precipitada por un aumento de las necesidades de esta hormona, como sucede en caso de enfermedades intercurrentes. El problema se complica cuando el paciente o el personal sanitario no aumentan adecuadamente la dosis de insulina. En ocasiones, el desencadenante de la DKA es la omisión absoluta de insulina por el paciente o el personal sanitario (en un diabético de tipo 1 hospitalizado). Los pacientes que emplean dispositivos de infusión de insulina con insulina de acción corta tienen más potencial de DKA, porque incluso una breve interrupción del suministro de insulina (p. ej., a causa de una avería mecánica) provoca rápidamente un déficit de insulina.

**Anormalidades de laboratorio y diagnóstico.** Es fundamental diagnosticar a tiempo la DKA, lo que permite iniciar rápidamente el tratamiento. La DKA se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica) además de algunas otras alteraciones metabólicas secundarias (cuadro 338-4). En ocasiones está elevada sólo en grado mínimo la glucosa sérica. Es frecuente que el bicarbonato sérico sea < 10 mmol/L, y el pH arterial oscile entre 6.8 y 7.3, dependiendo de la gravedad de la acidosis. A pesar del déficit de potasio corporal total es frecuente que en el momento de la presentación el potasio sérico esté en el límite alto de la normalidad o ligeramente elevado, como consecuencia de la acidosis. También están disminuidas las reservas totales de sodio, cloruro, fósforo y magnesio, pero su valor sérico no lo refleja con precisión. El decremento de volumen intravascular se refleja en un ascenso del nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) y de la creatinina sérica. Las determinaciones de creatinina sérica pueden estar falsamente elevadas debido a una interferencia provocada por el acetoacetato. También se encuentran a menudo leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hiperamilasemia puede sugerir un diagnóstico de pancreatitis, sobre todo si se acompaña de dolor abdominal. No obstante, en la DKA la amilasa suele ser de origen salival y no es diagnóstica de pancreatitis. Debe efectuarse determinación de la lipasa sérica si se sospecha pancreatitis.

El sodio sérico medido está disminuido como consecuencia de la hiperglucemia [el sodio sérico disminuye 1.6 meq (1.6 mmol/L) por cada 100 mg/100 mi (5.6 mmol/L) de ascenso de la glucosa sérica]. Un valor de sodio sérico normal en caso de DKA indica un déficit de agua más profundo. En unidades "convencionales", la osmolalidad sérica calculada [ $2 \times (\text{sodio sérico} + \text{potasio sérico}) + \text{glucosa plasmática (mg/100 mi)} / 18 + \text{BUN}/2.8$ ] está ligera a moderadamente elevada, aunque en un grado menor que en caso de HHS (véase más adelante en este capítulo).

En la DKA, el cuerpo cetónico hidroxibutirato beta se sintetiza tres veces más rápido que el acetoacetato; sin embargo, es éste el que se detecta de manera preferencial con un reactivo de uso frecuente en la detección de cetosis (nitroprusiato). Existen concentraciones importantes de cetonas séricas (por lo común positivas a una dilución de 1:8 o más). A menudo se utiliza una pastilla o barra de nitroprusiato para detectar cetonas en orina; ciertos fármacos, como captorilo o penicilamina, pueden provocar reacciones falsamente positivas. Los valores séricos o plasmáticos de hidroxibutirato beta reflejan con más precisión el verdadero valor corporal de cetonas.

El espectro de alteraciones metabólicas de la DKA comienza con acidosis ligera, en la cual una hiperglucemia moderada evoluciona hacia parámetros de mayor gravedad. No necesariamente existe correlación estrecha entre el grado de acidosis y la hiperglucemia, porque diversos factores influyen en el nivel de hiperglucemia (ingestión oral, glucosuria). La cetonemia es un dato sistemático en la DKA, y la diferencia de la hiperglucemia simple. El diagnóstico diferencial de la DKA incluye cetoacidosis por inanición, cetoacidosis alcohólica (bicarbonato > 15 meq/L) y otras acidosis con aumento de la brecha aniónica (cap. 48).

#### 0 CETOACIDOSIS DIABÉTICA

En el cuadro 338-6 se esboza el tratamiento de la DKA. Una vez instaurados la reposición de líquidos por vía intravenosa y el tratamiento con insulina, se debe buscar y tratar energéticamente el agente o suceso que desencadenó el episodio de DKA. Si el

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática elevada, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica)
2. Ingreso en el hospital; puede ser necesario el internamiento en la unidad de cuidados intensivos para la vigilancia frecuente o si el pH es <7.00 o el paciente ha perdido el estado de alerta.
3. Valorar:
  - Electrólitos séricos ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cl^-$ , bicarbonato, fosfato)
  - Estado acidobásico (pH,  $HCO_3^-$ ,  $Pco_2$ , hidroxibutirato beta)
  - Función renal (creatinina, excreción urinaria)
4. Reemplazar líquidos: 2-3 L de solución salina a 0.9% durante la primera a las tres primeras horas (10-15 ml/kg/h); de manera subsecuente, solución salina a 0.45% a la dosis de 150-300 ml/h; cambiar a solución glucosada a 5% con solución salina a 0.45% a la dosis de 100-200 ml/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250 mg/100 ml (14 mmol/L)
5. Administrar insulina regular: IV directa (0.1 U/kg) o IM (0.3 U/kg) y acto seguido 0.1 U/kg/h en solución IV continua; aumentar 2-3 veces la dosis si no hay reacción en plazo de 2-4 h. Si la concentración sérica inicial de potasio es <3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no administrar insulina sino hasta que la concentración de potasio se haya corregido a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L)
6. Valorar al paciente: investigar lo que precipitó la crisis (no obedeció la prescripción, infección, traumatismo, infarto, consumo de cocaína). Iniciar la investigación apropiada del suceso precipitante (cultivos, CXR, ECG)
7. Medir la glucosa capilar cada 1-2 h; medir los electrólitos (en particular  $K^+$ , bicarbonato, fosfato) y la brecha aniónica cada 4 h durante las primeras 24 h
8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental e ingreso y excreción de líquidos cada 1-4 h
9. Reemplazar  $K^+$ : 10 meq/h cuando el  $K^+$  plasmático sea <5.5 meq/L y se normalicen el ECG, la excreción de orina y la creatinina urinaria; administrar 40 a 80 meq/h cuando el  $K^+$  plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato
10. Proseguir con las medidas anteriores hasta que el paciente se encuentre estable, se lleve a la glucemia deseada de 150 a 250 mg/100 ml y se haya resuelto la acidosis. La posología de la insulina puede disminuirse hasta 0.05 a 0.1 U/kg/h
11. Administrar insulina de acción intermedia o prolongada tan pronto como el paciente vuelve a comer. Permitir la superposición entre la venoclisis de solución de insulina y la inyección subcutánea de ésta

**Nota:** ECG, electrocardiograma; CXR, radiografía de tórax (chest-x-ray).

**Fuente:** adaptado de M Sperling, in *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; y AE Kitabchi et al: *Diabetes Care* 29:2739, 2006.

paciente está vomitando o su nivel de conciencia está alterado, es necesario introducir una sonda nasogástrica para evitar la aspiración de contenido gástrico. Para el éxito del tratamiento de la DKA es crucial vigilar de cerca al paciente y reevaluarlo con frecuencia, con el fin de asegurarse de la mejoría del enfermo y de las alteraciones metabólicas. Una gráfica detallada debe registrar las variaciones cronológicas de las constantes vitales, los ingresos y egresos de líquidos y los parámetros analíticos en función de la insulina administrada.

Después del bolo inicial de solución salina normal se realiza la reposición del déficit de sodio y de agua libre durante las 24 h siguientes (con frecuencia el déficit es de 3 a 5 L). Una vez lograda la estabilidad hemodinámica y una diuresis adecuada, se cambia el líquido intravenoso a solución salina a 0.45% a un ritmo de 200 a 300 ml/h, dependiendo del déficit de volumen calculado. Este cambio ayuda a reducir la tendencia a la hipercloremia de las fases posteriores de la DKA. Como alternativa, el uso inicial de solución intravenosa de Ringer con lactato puede reducir la hipercloremia que se observa a menudo con la solución salina normal.

Deberá administrarse de inmediato un bolo intravenoso (0.1 U/kg) o intramuscular (0.3 U/kg) de insulina regular (cuadro 338-6), y el tratamiento subsecuente deberá proporcionar concentraciones continuas y suficientes de insulina circulante. Se prefiere la administración intravenosa (0.1 U/kg/h) porque garantiza una distribución rápida y permite el ajuste de la venoclisis conforme el paciente va reaccionando al tratamiento. En los episodios leves de DKA se pueden utilizar en plano subcutáneo los análogos de insulina de acción breve. Debe proseguirse con la insulina regular por vía intravenosa hasta que se resuelva la acidosis y el paciente se encuentre estabilizado desde el punto de vista metabólico. Al irse resolviendo la acidosis y la resistencia a la insulina relacionadas con la DKA podrá reducirse la velocidad de la administración intravenosa de insulina (a un ritmo de 0.05 a 0.1 U/kg/h). En cuanto el paciente vuelve a tomar alimentos por vía oral se debe administrar insulina de acción intermedia o prolongada junto con la insulina regular, porque esto facilita la transición a un régimen de insulina ambulatoria y acorta la estancia hospitalaria. Es fundamental continuar la infusión de insulina hasta haber logrado valores adecuados de por vía subcutánea. Incluso breves períodos de administración inadecuada de la hormona en esta fase de transición pueden ocasionar la recidiva de la cetoacidosis diabética.

La hiperglucemía suele mejorar a un ritmo de 4.2 a 5.6 mmol/L (75 a 100 mg/100 ml por hora) como resultado de la eliminación de glucosa mediada por insulina, el decremento de la liberación hepática de glucosa y la rehidratación. Esta última disminuye las catecolaminas, aumenta la pérdida de glucosa por la orina y expande el volumen intravascular. El declive de la glucosa plasmática en la primera o las primeras 2 h puede

ser más rápido, y fundamentalmente está relacionado con la expansión de volumen. Cuando la glucosa plasmática alcanza 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml) se debe añadir glucosa al goteo de solución salina a 0.45% para mantener la glucosa plasmática en el orden de 11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 ml), y se debe mantener la infusión de insulina. La cetoacidosis empieza a resolverse porque la insulina reduce la lipólisis, aumenta la utilización periférica de las cetonas por el cuerpo, suprime la formación hepática de cuerpos cetónicos y promueve la regeneración de bicarbonato. Sin embargo, la acidosis y la cetosis se resuelven más lentamente que la hiperglucemía. A medida que mejora la cetoacidosis, el hidroxibutirato beta se convierte en acetooacetato. Puede parecer que aumentan las concentraciones de cuerpos cetónicos con los métodos de laboratorio basados en la reacción del nitroprusiato, que sólo detectan los valores de acetooacetato y acetona. La mejoría de la acidosis y de la brecha aniónica como resultado de la regeneración de bicarbonato y del descenso de los cuerpos cetónicos se refleja en el valor de bicarbonato sérico y del pH arterial. Dependiendo del ascenso del cloruro sérico se normalizará la brecha aniónica (pero no el bicarbonato). A menudo sobreviene acidosis hiperclorémica [bicarbonato sérico de 15 a 18 mmol/L (15 a 18 meq/L)] después del tratamiento con buenos resultados, y se resuelve de manera gradual conforme los riñones regeneran el bicarbonato y excretan cloruro.

Las reservas de potasio se agotan en caso de DKA [el déficit estimado es de 3 a 5 mmol/kg (3 a 5 meq/kg)]. Durante el tratamiento con insulina y líquidos, diversos factores contribuyen al desarrollo de hipopotasemia. Entre ellos están el transporte de potasio al interior de las células mediado por insulina, la resolución de la acidosis, que también promueve la entrada de potasio al interior de las células, y la pérdida de sales potásicas de ácidos orgánicos por la orina. Debido a ello, la reposición de potasio debe comenzar en cuanto se demuestre una diuresis adecuada y un potasio sérico normal. Si el valor de potasio sérico está elevado, la reposición de potasio debe aplazarse hasta que se normalice. Es razonable incluir 20 a 40 meq de potasio en cada litro de líquido intravenoso, pero pueden ser necesarios más complementos. Para reducir la cantidad de cloruro administrado se puede emplear fosfato o acetato potásicos en lugar de cloruro potásico. El objetivo es mantener el potasio sérico por encima de 3.5 mmol/L (3.5 meq/L). Si la concentración sérica inicial de potasio es menor de 3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no debe administrarse insulina sino hasta que el potasio se haya complementado a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L).

A pesar del déficit de bicarbonato, no suele ser necesario restituir este ion. De hecho, se ha planteado que la administración de bicarbonato y la corrección de la acidosis con rapidez pueden trastornar el funcionamiento cardíaco, reducir la oxigenación hística y propiciar hipopotasemia. Los resultados de la mayor parte de los estudios no se inclinan a favor de la restitución sistemática de bicarbonato, y en un estudio con niños se encontró que la administración de bicarbonato se acompañaba de aumento del riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en presencia de acidosis profunda (pH arterial <7.0 después de la hidratación inicial), la ADA recomienda administrar bicarbonato [50 mmol/L (meq/L) en la forma de bicarbonato sódico en 200 ml de agua estéril con 10 meq/L de KCl durante 1 h, si el pH = 6.9 a 7.0 o 100 mmol/L de bicarbonato sódico (meq/L) en 400 ml de agua estéril con KCl 20 meq/L en un lapso de 2 h si el pH <6.9]. Se repetirá la dosis de bicarbonato cada 2 h hasta que pH arterial sea mayor de 7.0. La hipofosfatemia puede ser consecuencia del mayor consumo de glucosa, pero investigaciones clínicas aleatorizadas no han mostrado que la reposición de fosfato sea beneficiosa en casos de DKA. Si el fosfato sérico es menor de 0.32 mmol/L (1.0 mg/100 ml) se debe considerar la administración de suplementos de fosfato y vigilar el calcio sérico. En el transcurso de la cetoacidosis es posible que se presente hipomagnesemia, que también puede requerir suplementos.

Con tratamiento adecuado, la mortalidad de la DKA es baja (<5%) y está más relacionada con el suceso subyacente o desencadenante, como infección o infarto de miocardio. La principal complicación no metabólica de la DKA es el edema cerebral, que ocurre más a menudo en niños a medida que se resuelve la DKA. No están bien establecidos la etiología y el tratamiento óptimo del edema cerebral, pero se debe evitar la reposición excesiva de agua libre. En ocasiones la DKA se complica con trombosis venosa y síndrome apneico del adulto.

Tras el éxito del tratamiento de la DKA, el médico y el paciente deben revisar la secuencia de sucesos que condujeron a ella para evitar recidivas futuras. La educación del paciente sobre los síntomas de la DKA, sus factores desencadenantes y el tratamiento de la diabetes durante las enfermedades intercurrentes tiene importancia capital. Durante las enfermedades, o cuando existen dificultades de ingestión oral, los pacientes deben: 1) medir a menudo la glucemia capilar; 2) medir las cetonas en orina cuando la glucosa sérica es mayor de 16.5 mmol/L (300 mg/100 ml); 3) beber líquidos para mantener la hidratación; 4) continuar aumentando la insulina, y 5) pedir ayuda médica si ocurren deshidratación, vómito persistente o hiperglucemía incontrolada. Aplicando estas estrategias es posible detectar y tratar adecuadamente una DKA temprana en el paciente ambulatorio.

#### ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

**Manifestaciones clínicas.** El paciente prototípico en estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) es un anciano con DM de tipo 2 que tiene antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y decremento de la ingestión oral que culminan en confusión mental, letargo o

coma. Los datos de la exploración física reflejan deshidratación profunda e hiperosmolalidad y revelan hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito y dolor abdominal, así como de la respiración de Kussmaul característica de la DKA. Con frecuencia el HHS es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o accidente vascular cerebral. Otros factores precipitantes frecuentes son sepsis, neumonía y otras infecciones, y es indispensable investigar su presencia. Asimismo pueden contribuir al desarrollo de este trastorno padecimientos debilitantes (accidente vascular cerebral previo o demencia) y situaciones sociales que obstaculizan la ingestión de agua.

**Fisiopatología.** El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al HHS. El déficit de insulina aumenta la producción hepática de glucosa por el músculo esquelético (véase lo tratado anteriormente en la DKA). La hiperglucemia induce una diuresis osmótica que provoca disminución del volumen intravascular, que se exacerba todavía más por el aporte insuficiente de líquidos. No se comprende por completo la ausencia de cetosis en el HHS. Probablemente, el déficit insulínico es sólo relativo y menos grave que en el caso de la DKA. En algunos estudios se han encontrado concentraciones más bajas de hormonas contrarreguladoras y de ácidos grasos libres en el HHS que en la DKA. También es posible que el hígado sea menos capaz de sintetizar cuerpos cetónicos, o que el cociente insulina/glucagon no favorezca la cetogénesis.

**Alteraciones de laboratorio y diagnóstico.** En el cuadro 338-4 se resumen las características analíticas del HHS. Las más destacadas son la acusada hiperglucemia [la glucosa plasmática puede ser superior a 55.5 mmol/L (1 000 mg/100 ml)], la hiperosmolalidad ( $>350 \text{ mosm/L}$ ) y la hiperozoemia prerenal. El sodio sérico medido puede ser normal o ligeramente bajo a pesar de la notable hiperglucemia. El sodio sérico corregido suele estar aumentado [se añade 1.6 meq al sodio medido por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) de incremento en la glucosa sérica]. A diferencia de lo que sucede en la DKA, no suele haber acidosis ni cetonemia, o éstas son leves. Puede haber una discreta acidosis con brecha aniónica secundaria al aumento del ácido láctico. Si existe cetonuria moderada se debe a la inanición.

## 0 ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

La deplección de volumen y la hiperglucemia son características destacadas tanto en el HHS como en la DKA. En consecuencia, en el tratamiento de ambos procesos existen varios elementos compartidos (cuadro 338-6). En los dos es crucial la vigilancia cuidadosa del estado de hidratación, de los valores de laboratorio y de la velocidad de infusión de insulina. Es necesario buscar y tratar enérgicamente problemas de base o desencadenantes. En caso de HHS, las pérdidas de líquidos y la deshidratación son más intensas que en caso de DKA, a causa de la duración más prolongada de la enfermedad. El paciente con HHS suele ser de mayor edad y es más probable que presente un estado mental alterado, y por tanto es más propenso a sufrir un suceso potencialmente fatal con los procesos comórbidos asociados. Incluso con tratamiento adecuado, la mortalidad del HHS es sustancialmente más elevada que la de la DKA (hasta 15% en algunas series clínicas).

Al principio, la reposición de volumen debe estabilizar el estado hemodinámico del paciente (1 a 3 L de solución salina normal a 0.9% en el transcurso de las primeras 2 a 3 h). Como el déficit de líquidos del HHS se ha acumulado a lo largo de un periodo de días a semanas, la rapidez de la corrección del estado hiperosmolar debe equilibrar la necesidad de reponer agua libre y el riesgo de que una corrección excesivamente rápida empeore el estado neurológico. Si el sodio sérico es mayor de 150 mmol/L (150 meq/L) se debe emplear solución salina a 0.45%. Una vez lograda la estabilidad hemodinámica, la administración de líquidos intravenosos se orienta a compensar el déficit de agua libre empleando líquidos hipotónicos (initialmente solución salina a 0.45% y después dextrosa a 5% en agua [*5% dextrose in water, D<sub>5</sub>W*]). El déficit de agua libre calculado (que en promedio es de 9 a 10 L) debe corregirse durante uno a dos días (velocidades de infusión de soluciones hipotónicas de 200 a 300 ml/h). Suele ser necesario reponer potasio, guiándose por determinaciones séricas repetidas. En los pacientes que toman diuréticos el déficit de potasio puede ser bastante grande e ir acompañado de déficit de magnesio. En el transcurso del tratamiento es posible la hipomagnesemia, que es susceptible de mejorar empleando KPO<sub>4</sub> e instaurando medidas de nutrición.

Como en la DKA, la rehidratación y la expansión de volumen disminuyen inicialmente la glucosa plasmática, pero también se necesita insulina. Un régimen razonable de HHS comienza con la administración endovenosa rápida de insulina (en bolo) de 0.1 U/kg

seguidos por goteo endovenoso, con un ritmo constante de 0.1 U/kg de peso por hora. Si no hay disminución de la hiperglucemia se aumentará al doble la velocidad de goteo de la solución con Insulina. Al igual que ocurre en DKA, habrá que agregar glucosa a la solución IV si la glucemia disminuye a 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml) y reducir la velocidad de goteo de la insulina a 0.05 a 0.1 U/kg por hora. La infusión de insulina debe continuar hasta que el paciente reinicia la dieta y se le puede pasar a un régimen de insulina subcutánea. El paciente debe ser dado de alta con tratamiento insulínico, aunque en algunos casos se puede intentar más tarde un ensayo con anti-diabéticos orales.

## COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM

Las complicaciones crónicas de la DM pueden afectar muchos sistemas orgánicos y son causa de gran parte de la morbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares (cuadro 338-7). A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía [coronariopatía (*coronary artery disease, CAD*), enfermedad vascular periférica (*peripheral arterial disease, PAD*) y enfermedad vascular cerebral]. Las complicaciones no vasculares comprenden problemas como gastroparesia, infecciones y afecciones de la piel. La diabetes de larga duración puede acompañarse de hipoacusia. No se sabe si la DM de tipo 2 en ancianos se acompaña de perturbaciones en la función psíquica.

El riesgo de complicaciones crónicas aumenta con la duración de la hiperglucemia; suelen hacerse evidentes en el transcurso del segundo decenio de la hiperglucemia. Como la DM de tipo 2 puede tener un periodo prolongado de hiperglucemia asintomática, muchos individuos con DM de tipo 2 presentan complicaciones en el momento del diagnóstico.

Las complicaciones microangiopáticas de la DM de tipos 1 y 2 son el resultado de la hiperglucemia crónica. Los ensayos clínicos aleatorizados con inclusión de un elevado número de pacientes de ambos tipos de diabetes han demostrado de manera concluyente que la reducción de la hiperglucemia crónica evita o reduce retinopatía, neuropatía y nefropatía. Otros factores, definidos en forma incompleta, también regulan el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo, a pesar de padecer una diabetes prolongada, algunos sujetos jamás sufren de nefropatía o retinopatía. En muchos de estos pacientes el control de la glucemia no se diferencia del de quienes sí desarrollan complicaciones microangiopáticas. Por estas observaciones se sospecha que existe una vulnerabilidad genética al desarrollo de determinadas complicaciones.

Son menos concluyentes las pruebas de que la hiperglucemia crónica sea un factor causal en el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Sin embargo, los casos de arteriopatía coronaria y la mortalidad son dos a cuatro veces mayores en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Estos acontecimientos están correlacionados con las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y posprandiales, al igual que con la hemoglobina A1C. Otros factores (dislipidemia e hipertensión) desempeñan también funciones importantes en las complicaciones macrovasculares.

## MECANISMOS DE LAS COMPLICACIONES

Aunque la hiperglucemia crónica es un factor etiológico importante en las complicaciones de la DM, se ignora el mecanismo o los mecanismos a través

### B4IMI:M»:g1 COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

#### Microvasculares

##### Enfermedades oculares

Retinopatía (no proliferativa y proliferativa)

Edema de la mácula

##### Neuropatías

Sensitivas y motoras (mononeuropatías y polineuropatías)

Vegetativas

##### Nefropatías

#### Macrovasculares

##### Arteriopatía coronaria

Enfermedad vascular periférica

Enfermedad vascular cerebral

#### Otras

Del tubo digestivo (gastroparesia, diarrea)

Genitourinarias (uropatías y disfunción sexual)

Dermatológicas

Infecciosas

Cataratas

Glaucoma

Enfermedad periodontal

de los cuales provoca tanta diversidad de daños celulares y orgánicos. Para explicar el modo en que la hiperglucemia podría provocar las complicaciones crónicas de la diabetes se han propuesto cuatro teorías principales que no se excluyen mutuamente.

Una teoría propone que el aumento de la concentración intracelular de glucosa da por resultado productos terminales avanzados de la glucosilación (*advanced glycosylation endproducts*, AGE) por la vía de la glucosilación no enzimática de proteínas intracelulares y extracelulares. La glucosilación no enzimática es consecuencia de la interacción de la glucosa con grupos amino de las proteínas. Se ha demostrado que los AGE forman enlaces cruzados entre proteínas (p. ej., colágeno, proteínas de la matriz extracelular), aceleran la aterosclerosis, promueven la disfunción glomerular, reducen la síntesis de óxido nítrico, inducen disfunción endotelial y alteran la composición y estructura de la matriz extracelular. El valor sérico de AGE guarda relación con la glucemia, y estos productos se acumulan a medida que decrece la filtración glomerular.

Una segunda hipótesis propuesta para explicar cómo la hiperglucemia crónica provoca las complicaciones de la DM se basa en la observación de que la hiperglucemia aumenta el metabolismo de la glucosa a través de la vía del sorbitol. La glucosa intracelular se metaboliza predominantemente por fosforilación y posterior glucólisis, pero cuando está aumentada la glucosa intracelular, parte de ella se convierte en sorbitol por la acción de la enzima reductasa de aldosa. El aumento de las concentraciones de sorbitol altera el potencial oxidoreductor, incrementa la osmolalidad celular, genera especies reactivas de oxígeno y es probable que provoque otros tipos de disfunción celular. Sin embargo, al poner a prueba esta hipótesis en seres humanos empleando inhibidores de la reductasa de aldosa no se han demostrado efectos beneficiosos en los criterios finales de valoración clínica como retinopatía, neuropatía o nefropatía.

Una tercera hipótesis propone que la hiperglucemia incrementa la formación de diacilglicerol, lo que da por resultado activación de la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC). Entre otras cosas, la PKC modifica la transcripción de los genes de fibronectina, la colágena de tipo IV, las proteínas contráctiles y las proteínas de matriz celular de las células endoteliales y las neuronas. En investigaciones en humanos se estudian los inhibidores de proteincinasa.

Una cuarta teoría plantea la posibilidad de que la hiperglucemia aumente el flujo por la vía de la hexosamina con generación de glucosa-6-fosfato, sustrato para la glucosilación ligada a O y la producción de proteoglucano. La vía de la hexosamina puede trastornar la función al glucosilar proteínas como sintasa endotelial del óxido nítrico o al producir cambios en la expresión génica del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-**B**) o del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1).

Los factores de crecimiento parecen desempeñar una función importante en las complicaciones relacionadas con la DM, y su producción se encuentra incrementada por la mayor parte de estas vías propuestas. El factor del crecimiento endotelial vascular A (*vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A) está incrementado localmente en la retinopatía diabética proliferativa, y disminuye después de la fotocoagulación con rayo láser. El TGF-B, lo está en la nefropatía diabética y estimula la producción de colágeno y fibronectina por las células mesangiales en la membrana basal. Se ha sugerido que también desempeñan una función en las complicaciones relacionadas con la DM otros factores del crecimiento, como factor del crecimiento derivado de las plaquetas, factor del crecimiento epidérmico, factor I del crecimiento del tipo de la insulina, hormona del crecimiento, factor básico del crecimiento de fibroblastos e incluso la insulina. Un posible mecanismo unificador consiste en que la hiperglucemia propicia la producción de especies reactivas de oxígeno o superóxido en las mitocondrias; estos compuestos pueden activar todas las vías descritas con anterioridad. Aunque la hiperglucemia actúa como factor desencadenante inicial de las complicaciones de la diabetes, aún no se sabe si entran en operación los mismos procesos fisiopatológicos en todas las complicaciones, o si predominan vías determinadas en ciertos órganos.

## CONTROL DE LA GLUCEMIA Y COMPLICACIONES

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) proporcionó la prueba definitiva de que la reducción de la hiperglucemia crónica puede evitar muchas de las complicaciones tempranas de la DM de tipo 1. Este gran ensayo multicéntrico distribuyó aleatoriamente más de 1 400 individuos con DM de tipo 1 entre un tratamiento de la diabetes intensivo y otro ordinario, y después evaluó el desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía. Los individuos del grupo de tratamiento intensivo recibieron múltiples dosis de insulina cada día junto con un intenso apoyo educativo, psicológico y médico. Los individuos

en la rama de tratamiento ordinario recibían dos inyecciones diarias de insulina y una evaluación nutricional, educacional y clínica trimestral. El objetivo del primer grupo era una glucemia normal; el del segundo, la prevención de los síntomas de la diabetes. Los individuos del grupo de tratamiento intensivo lograron una reducción sustancial de hemoglobina A1C (7.3%) respecto a los del grupo de tratamiento ordinario (9.1%).

Los resultados del DCCT demostraron que la mejora del control glucémico redujo la retinopatía no proliferativa y proliferativa (47% de reducción), la oligoalbuminuria (39% de reducción), la nefropatía clínica (54% de reducción) y la neuropatía (60% de reducción). El mejor control glucémico también frenó el avance de las complicaciones diabéticas en la fase inicial. Ha surgido una tendencia no significativa en la disminución de problemas macrovasculares durante la investigación (muchos sujetos eran jóvenes y era pequeño su riesgo de mostrar enfermedad cardiovascular). Los resultados del DCCT predijeron que el grupo de tratamiento intensivo ganaría 7.7 años adicionales de vista, 5.8 años adicionales libres de nefropatía en etapa terminal (ESRD) y 5.6 años libres de amputaciones de las extremidades inferiores. Si se combinaban todas las complicaciones de la DM, los individuos del grupo de tratamiento intensivo tendrían 15.3 años más de vida sin complicaciones importantes microangiopáticas o neurológicas de la DM, comparados con los sometidos al tratamiento tradicional. Esto se traduce en una esperanza de vida adicional de 5.1 años en los sujetos tratados intensivamente. El beneficio de la mejora del control glucémico en el transcurso del DCCT se mantuvo incluso después de la finalización del estudio, cuando empeoró el control glucémico. Por ejemplo, los sujetos dentro del grupo intensivo de tratamiento de la diabetes durante una media de 6.5 años, tuvieron una disminución de 42 a 57% de problemas cardiovasculares agudos [infarto no letal del miocardio (*myocardial infarction*, MI)], accidente vascular cerebral o muerte, por un problema cardiovascular agudo] con una vigilancia media de 17 años, a pesar de que su control glucémico ulterior fue igual a las del grupo de tratamiento ordinario de la diabetes.

Los beneficios de la mejora del control glucémico se dan a lo largo de todo el espectro de valores de A1C (fig. 338-8), lo que sugiere que en cualquier nivel de A1C resulta beneficioso mejorar dicho control. El objetivo de la terapia es lograr un nivel de A1C lo más cercano a lo normal, sin someter a la persona al peligro excesivo de hipoglucemias.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) analizó la evolución de más de 5 000 diabéticos de tipo 2 durante más de 10 años. Este estudio empleó muchas pautas de tratamiento y vigiló el efecto del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de los factores de riesgo sobre el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Se distribuyó de manera aleatoria a pacientes recién diagnosticados de DM de tipo 2 en: 1) tratamiento intensivo con diversas combinaciones de insulina, una sulfonilurea o metformina; 2) tratamiento ordinario con modificación de la dieta y farmacoterapia a fin de evitar los síntomas. Además, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran diferentes regímenes de tratamiento antihipertensivo. Los sujetos de la rama de tratamiento intensivo lograron una A1C de 7.0% comparados con el 7.9% de los sometidos a tratamiento ordinario. El UKPDS demostró que cada punto porcentual de reducción de la A1C disminuye 35% las complicaciones microangiopáticas. Lo mismo que en el DCCT, existía una relación continua entre el control glucémico y el desarrollo de complicaciones. El control mejorado de la glucemia no redujo de manera concluyente (ni empeoró) la mortalidad cardiovascular, pero se acompañó de mejoría de los valores lícicos.

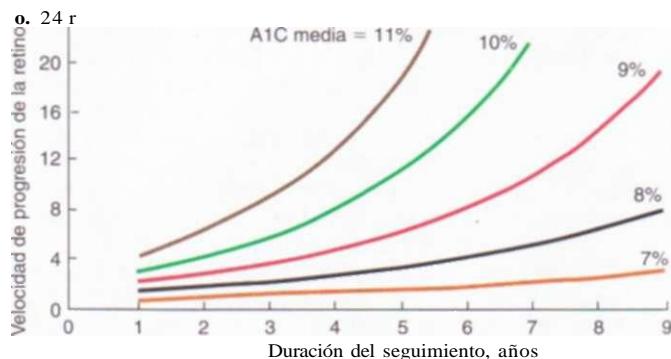


FIGURA 338-8. Relación entre el control glucémico y la duración de la diabetes con la retinopatía diabética. El avance de la retinopatía en los participantes en el *Diabetes Control and Complications Trial* se representa gráficamente en función del tiempo de seguimiento, con curvas diferentes para los distintos valores de A1C. (Adaptada de *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes* 44:968, 1995.)

ipoproteínicos de riesgo, como reducción de los triglicéridos y aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Uno de los principales descubrimientos del UKPDS fue que un control estricto de la presión arterial reducía en grado significativo tanto las complicaciones macroangiopáticas como las microangiopáticas. De hecho, los efectos beneficiosos del control de la presión arterial fueron superiores a los del control de la glucemia. La reducción de la presión arterial a objetivos moderados (144/82 mmHg) abatió el riesgo de muerte relacionada con DM, apoplejía, criterios de valoración microangiopáticos, retinopatía e insuficiencia cardiaca (reducciones de riesgo de entre 32 y 56%).

En un pequeño estudio de pacientes japoneses delgados con diabetes de tipo 2 distribuidos aleatoriamente entre control intensivo de la glucemia y tratamiento ordinario se encontraron reducciones similares de los riesgos de retinopatía y nefropatía (estudio de Kumamoto). Estos resultados demuestran la eficacia de la mejora en el control de la glucemia en individuos de diferente origen étnico, que probablemente tienen distinta etiología de la DM (es decir, diferentes fenotípicamente de los del DCCT y el UKPDS).

Los resultados de DCCT, UKPDS y estudio de Kumamoto apoyan la idea de que la hiperglucemia crónica participa en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas diabéticas. Estos estudios de referencia demuestran el valor del control metabólico y resaltan la importancia de: 1) el control glucémico intensivo en todas las formas de la DM, y 2) el diagnóstico precoz y el control estricto de la presión arterial en la DM de tipo 2.

#### COMPLICACIONES OCULARES DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es la primera causa de ceguera entre los 20 y 74 años en Estados Unidos. La importancia de este problema viene refrendada por el hecho de que los diabéticos tienen 25 veces más probabilidad de convertirse en sujetos legalmente ciegos que quienes no padecen DM. La ceguera es en esencia el resultado de la retinopatía diabética progresiva y del edema macular de importancia clínica. La retinopatía se clasifica en dos fases, proliferativa y no proliferativa. La retinopatía diabética no proliferativa suele ocurrir hacia el final del primer decenio de enfermedad o al principio del segundo y se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas y exudados algodonosos (fig. 338-9). La retinopatía no proliferativa ligera avanza a una enfermedad más amplia, que incluye alteraciones del calibre de las venas, alteraciones microvasculares intrarretinianas, y microaneurismas y hemorragias más numerosos. Los mecanismos fisiopatológicos que se invocan en la retinopatía no proliferativa comprenden pérdida de pericitos retinianos, aumento de la permeabilidad vascular retiniana y alteraciones del flujo sanguíneo retiniano, todos los cuales pueden provocar isquemia de la retina.

La neovascularización en respuesta a la hipoxia retiniana constituye el sello de la retinopatía proliferativa diabética (fig. 338-9). Estos vasos neoformados pueden aparecer en el nervio óptico, la mácula, o ambos, y se rompen con facilidad, provocando hemorragia vitrea, fibrosis y, en último término, desprendimiento de retina. No todos los individuos con retinopatía no proliferativa avanzan a la forma proliferativa, pero cuanto más grave es aquella mayor es la probabilidad de que esto último ocurra en el plazo de cinco años. Esto crea una oportunidad clara de detección precoz y de tratamiento de la retinopatía diabética. Puede ocurrir edema macular clínicamente importante cuando sólo existe retinopatía no proliferativa. La angiografía con fluorescencia resulta a menudo útil para detectar el edema macular, que se asocia a una probabilidad de 25% de pérdida visual moderada en el transcurso de los tres años siguientes.

Los mejores factores de predicción del desarrollo de retinopatía son la duración de la DM y el control de la glucemia; también la hipertensión es un factor de riesgo. Se encuentra retinopatía no proliferativa prácticamente en todos los individuos que han sufrido DM durante más de 20 años (incidencia de 25% en cinco años y de 80% en 15 años de evolución de la DM de tipo 1). Aunque existe vulnerabilidad genética a la retinopatía, su influencia sobre el desarrollo de ésta es menor que la duración de la DM o el grado de control glucémico.

#### O RETINOPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento más eficaz de la retinopatía diabética es la prevención. El control glucémico intensivo retrasará en gran medida o frenará el avance de la retinopatía tanto en sujetos con DM de tipo 1 como de tipo 2. Paradójicamente, durante los primeros seis a 12 meses de mejora del control glucémico, la retinopatía diabética establecida puede empeorar de manera transitoria. Por fortuna, esta progresión es temporal, y a largo plazo el buen control de la glucemia se asocia a menos retinopatía. Los individuos con retinopatía conocida deben ser considerados para fotoocoagulación profiláctica cuando



FIGURA 338-9. La retinopatía diabética tiene como consecuencia hemorragias diseminadas, exudados amarillos y neovascularización. Este paciente tiene vasos neoformados que proliferan desde el disco óptico y que requieren fotoocoagulación panretiniana con láser urgente.

inician el tratamiento intensivo. Una vez que existe retinopatía avanzada, la mejora del control glucémico tiene menos beneficios, aunque una atención oftalmológica adecuada puede evitar la mayor parte de las cegueras.

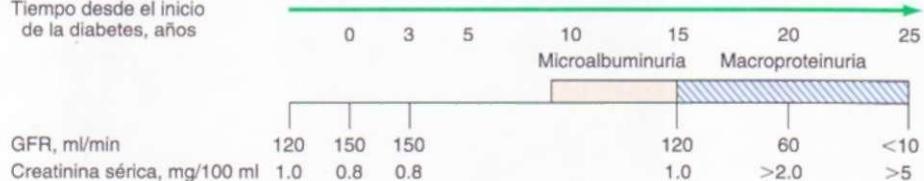
Son esenciales las exploraciones oculares concienzudas efectuadas con regularidad en todos los casos de DM. La mayor parte de los casos de oftalmopatía diabética se pueden tratar con buenos resultados si se identifican oportunamente. Son inadecuadas las exploraciones oftalmológicas sin dilatación pupilar efectuadas por el prestador primario de la asistencia de la salud o especialista en diabetes para identificar estos casos, que requieren la intervención de un oftalmólogo para la asistencia óptima de estos problemas. La fotoocoagulación con láser tiene mucho éxito en preservar la visión. La retinopatía proliferativa suele tratarse mediante fotoocoagulación panretiniana con láser, mientras que el edema macular se trata con fotoocoagulación focal con láser. Aunque no se ha demostrado de manera concluyente que el ejercicio empeore la retinopatía diabética proliferativa, la mayoría de los oftalmólogos aconsejan que los individuos con oftalmopatía diabética avanzada limiten las actividades físicas que conlleven maniobras de Valsalva repetidas. El tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg/día) no parece influir en la evolución natural de la retinopatía diabética.

#### COMPLICACIONES RENALES DE LA DIABETES MELLITUS

La nefropatía diabética es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD) en Estados Unidos, y una de las primeras causas de morbilidad relacionada con la DM. La microalbuminuria y la macroalbuminuria en individuos con DM se acompañan de un mayor peligro de enfermedad cardiovascular. Los individuos con nefropatía diabética casi siempre tienen retinopatía.

Al igual que otras complicaciones microangiopáticas, la patogenia de la nefropatía diabética está relacionada con la hiperglucemia crónica. Aunque no se conocen por completo los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia crónica conduce a la ESRD, comprenden los siguientes: interacción de factores solubles (factores de crecimiento, angiotensina II, endotelina, AGE), alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal (hiperfiltración glomerular, aumento de la presión capilar glomerular) y alteraciones estructurales en el glomérulo (aumento de la matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal, expansión mesangial, fibrosis). Algunos de estos efectos pueden ser mediados por receptores de angiotensina II. Fumar acelera el declive de la función renal. Solamente 20 a 40% de los diabéticos terminan por mostrar nefropatía de origen diabético, y por ello no se han identificado otros factores más de susceptibilidad. Un factor conocido de riesgo es el antecedente familiar de nefropatía diabética.

La evolución natural de la nefropatía diabética se caracteriza por una sucesión bastante predecible de acontecimientos que se definió inicialmente en los individuos con DM de tipo 1, pero que parece semejante en los que tienen el tipo 2 (fig. 338-10). Ocurren hipoperfusión glomerular e hipertrofia renal durante los primeros años que siguen al inicio de la DM, e incrementan la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Durante los primeros cinco años de DM ocurren engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular y ampliación del volumen mesangial conforme la GFR retorna a los valores normales. Despues de cinco a 10 años de DM de tipo 1, cerca de 40% de los individuos empiezan a excretar pequeñas cantidades de albúmina en la orina. La microalbuminuria se define como la



**FIGURA 338-10. Evolución temporal del desarrollo de la nefropatía diabética.** Se muestran las relaciones entre el tiempo desde el comienzo de la diabetes, la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) y la creatinina sérica. (Adaptada de RA DeFronzo, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, 3d ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.)

eliminación de 30 a 300 mg/día de albúmina en la orina colectada durante 24 h, o la concentración de creatinina de 30 a 300 µg/mg en una muestra de orina obtenida al azar (método preferido). La aparición de la microalbuminuria en DM de tipo 1 es un factor importante de riesgo de que evolutive a proteinuria franca (>300 mg/día), pero sólo la mitad, en promedio, de las personas evolucionan hasta presentar macroalbuminuria en los 10 años siguientes. En algunas personas con diabetes de tipo 1 y microalbuminuria breve, esta última muestra regresión. Una vez que surge la macroalbuminuria se advierte un deterioro constante en la filtración glomerular, y la mitad de las personas, en promedio, llegan a ESRD en cuestión de siete a 10 años. Una vez que aparece la macroalbuminuria la presión arterial aumenta un poco y los cambios patológicos prácticamente son irreversibles. Algunos sujetos con uno u otro tipos de diabetes muestran un deterioro en la filtración glomerular incluso si no muestran microalbuminuria o macroalbuminuria, y ello es la base para evaluar la filtración glomerular cada año, por medio de la medición de creatinina sérica.

La nefropatía que se desarrolla en la DM de tipo 2 difiere de la de tipo 1 en los siguientes aspectos: 1) puede haber oligoalbuminuria o nefropatía manifiesta en el momento en que se diagnostica la DM de tipo 2, lo que refleja su largo periodo asintomático; 2) es más frecuente que la microalbuminuria o la nefropatía manifiesta vaya acompañada de hipertensión en la DM de tipo 2, y 3) la microalbuminuria predice menos la progresión a nefropatía manifiesta en la DM de tipo 2. Finalmente, debe señalarse que en la DM de tipo 2 la albúmina puede ser secundaria a factores no relacionados con la DM, como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heartfailure*, CHF), afección prostática o infección. La nefropatía diabética y la ESRD secundaria a ésta se desarrollan más a menudo en individuos afroestadounidenses, americanos de Estados Unidos e hispanos que en los sujetos caucásicos con DM de tipo 2.

Ocurre también acidosis tubular renal de tipo IV (hipoaldosteronismo hidrorenómico) en la DM de tipo 1 o de tipo 2. Estas personas desarrollan tendencia a la hipopotasemia, que puede ser exacerbada por ciertos fármacos [en particular inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB)]. Los pacientes con DM están predisposados a la nefrotoxicidad inducida por material de contraste radiográfico. Los factores de riesgo de nefrotoxicidad inducida por este último son nefropatía preexistente y deficiencia de volumen. Los pacientes con DM que se van a someter a procedimientos radiográficos con medio de contraste deben encontrarse bien hidratados antes y después de su exposición a dicho material, y se vigilará su concentración sérica de creatinina durante 24 h después del procedimiento diagnóstico.

## NEFROPATIA DIABETICA

La terapia óptima contra dicha enfermedad es evitarla, por el control de la glucemia. Como parte de la atención integral contra la enfermedad habrá que detectar la microalbuminuria desde fase temprana, en que pueden emprenderse terapias eficaces. La estrategia recomendada para detectar microalbuminuria se señala en la figura 338-11 e incluye la medición anual de la creatinina sérica para estimar la filtración glomerular. Entre las intervenciones que son eficaces para lentificar la evolución de microalbuminuria a macroalbuminuria están: 1) normalización de la glucemia; 2) control estricto de la presión arterial, y 3) administración de inhibidores de ACE, o de ARB. Es importante tratar también la dislipidemia.

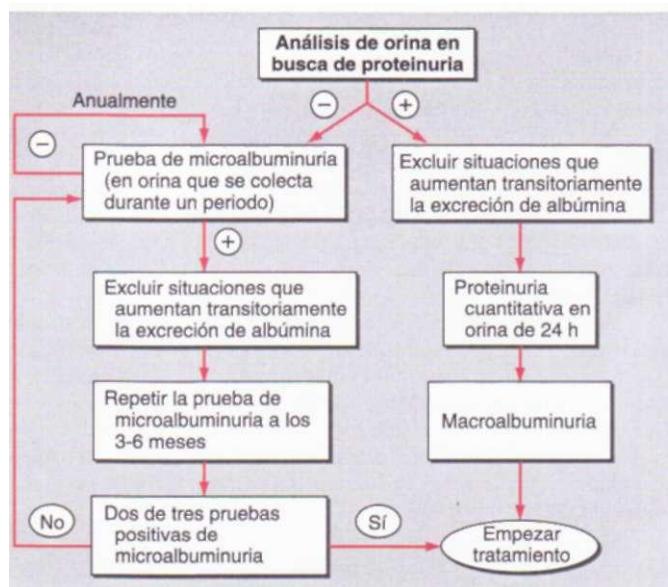
La mejora del control glucémico reduce la velocidad de aparición y avance de la oligoalbuminuria en ambos tipos de diabetes. Sin embargo, una vez que existe la nefropatía manifiesta, no está claro si un mejor control glucémico frenará la progresión de la nefropatía. Durante la fase de declive de la función renal pueden disminuir las necesidades de insulina, porque esta sustancia se degrada en el riñón. Además, los antidiabéticos (sulfonilureas y metformina) pueden acumularse, y están contraindicados en la insuficiencia renal.

Muchos individuos con DM de tipo 1 o 2 padecen hipertensión. Numerosos estudios tanto en DM de tipo 1 como de tipo 2 demuestran la eficacia del control estricto de la presión arterial para reducir la excreción de albúmina y aminorar el declive del funcionamiento renal. En diabéticos sin proteinuria se debe mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg. En individuos con microalbuminuria o con nefropatía manifiesta, el objetivo en cuanto a la presión arterial debe ser algo más bajo (125/75) (véase "Hipertensión" más adelante en este capítulo).

Es necesario usar los inhibidores de ACE o los ARB para disminuir la evolución de microalbuminuria hasta la forma de macroalbuminuria y el deterioro coexistente en la filtración glomerular que acompaña a la macroalbuminuria en personas con cualquiera de los dos tipos de la diabetes (consultar "Hipertensión" más adelante). No se han hecho comparaciones directas de la utilidad de los inhibidores de ACE, ni de ARB, pero muchos expertos piensan que las dos clases de fármacos son equivalentes en el diabético. Los ARB se pueden utilizar como alternativa en personas que terminan por mostrarlos o angioedema vinculado con el inhibidor de ACE. Después de dos a tres meses de tratamiento en individuos con microalbuminuria, se aumenta la dosis del fármaco hasta que desaparece esta última o se llega a la dosis máxima. Si es imposible utilizar los inhibidores de ACE o los ARB habrá que utilizar los bloqueadores de canales del calcio (la clase no dihidropiridínica), los bloqueadores beta o los diuréticos. Sin embargo, no se ha corroborado la eficacia para reducir la velocidad del deterioro de la filtración glomerular. Es de extraordinaria importancia el control de la presión arterial con algún agente, pero se ha demostrado sólo un beneficio específico de fármacos en la nefropatía diabética (independientemente del control de la presión arterial), sólo con los inhibidores de ACE y con los ARB en los diabéticos.

La ADA sugiere una disminución pequeña de la ingesta de proteínas en los diabéticos con microalbuminuria (0.8 g/kg de peso al día) o con macroalbuminuria (<0.8 g/kg de peso al día, que es el Aporte Diario Recomendado para el adulto o 10%, aproximadamente, de la ingesta calórica diaria).

Habrá que pensar en la consulta con el nefrólogo si la filtración glomerular estimada es menor de 60 ml/min por 1.743 m<sup>2</sup>. Una vez que surge la macroalbuminuria, es grande la posibilidad de ESRD. En comparación con sujetos no diabéticos, la hemodiálisis en los diabéticos se acompaña de complicaciones más frecuentes como hipotensión (por neuropatía autonómica o la pérdida de la taquicardia refleja), un acceso más difícil a vasos, y la evolución acelerada de retinopatía. La supervivencia, una vez que comienza ESRD, es más breve en la población de diabéticos que en la de no diabéticos con signos clínicos similares. La ateroesclerosis es la causa principal de fallecimiento en diabéticos sometidos a diálisis y habrá que tratar intensivamente la hiperlipidemia. El trasplante unirrenal de un donante vivo emparentado es el tratamiento preferido,



**FIGURA 338-11. La detección inicial (tamizaje) de microalbuminuria** se realizará en sujetos con diabetes de tipo 1, durante cinco años o más; en personas con el tipo 2 y durante el embarazo. Entre los cuadros sin relación con la diabetes que podrían agravar la microalbuminuria están las infecciones de vías urinarias, hematuria, insuficiencia cardíaca, enfermedades febriles, hiperglucemía intensa, hipertensión grave y ejercicio vigoroso. (Con autorización de RA DeFronzo, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, 3d ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.)

pero obliga a la inmunosupresión por largo tiempo. La combinación de trasplante de páncreas y riñones es una técnica promisoria porque alcanza la normoglucemia y el sujeto no necesita diálisis.

#### NEUROPATÍA Y DIABETES MELLITUS

La neuropatía de origen diabético aparece en aproximadamente 50% de las personas con cualquiera de las dos variantes de la enfermedad de larga evolución. Se puede manifestar en la forma de polineuropatía y como mononeuropatía, neuropatía autonómica o ambas. Al igual que ocurre con otras complicaciones de la diabetes, la aparición de la neuropatía guarda relación con la duración de la enfermedad y el control de la glucemia. Factores adicionales de riesgo son el índice de masa corporal (cuanto mayor es el índice, más grande es el peligro de neuropatía) y el tabaquismo. La presencia de enfermedad cardiovascular, incremento de triglicéridos e hipertensión también se vinculan con la neuropatía periférica de origen diabético. Se pierden las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas. Los signos clínicos de la neuropatía de origen diabético son similares a los de otras neuropatías y por ello el diagnóstico de tal complicación diabética se hará solamente después de descartar otras causas posibles (cap. 379). La ADA recomienda practicar estudios de detección inicial (tamizaje) en busca de neuropatía simétrica distal, desde que se hace el diagnóstico inicial de la diabetes, y buscar por el tamizaje la neuropatía autonómica cinco años después del diagnóstico de diabetes de tipo 1 y en la fecha en que se diagnostica la de tipo 2. En consecuencia, habrá que practicar estudios cada año en los diabéticos en busca de ambas formas de neuropatía.

**Polineuropatía-mononeuropatía.** La forma más frecuente de neuropatía de origen diabético es la polineuropatía simétrica distal. Suele aparecer con pérdida sensitiva distal, pero incluso en 50% de los pacientes surgen signos de la neuropatía. También ocurren hiperestesias, parestesias y disestesias. Puede desarrollarse cualquier combinación de estos síntomas conforme avanza la neuropatía. Los síntomas consisten en sensación de adormecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor quemante que se inicia en los pies y se extiende en sentido proximal. En algunos de estos individuos sobreviene dolor neuropático precedido, ocasionalmente, por mejoría de su control de la glucemia. El dolor afecta de manera característica las extremidades inferiores, suele percibirse en reposo y empeora durante la noche. Se han descrito formas tanto aguda (que dura menos de 12 meses) como crónica de la neuropatía diabética dolorosa. Conforme avanza este trastorno neurológico, el dolor va cediendo y acaba por desaparecer, pero persiste un déficit de la sensibilidad en las extremidades inferiores. La exploración física descubre pérdida de la sensibilidad, pérdida del reflejo del tobillo y sentido de la proporción anormal.

La polirradiculopatía diabética es un síndrome caracterizado por dolor incapacitante situado en el territorio de distribución de una o más raíces nerviosas. Puede ir acompañado de debilidad motora. La radiculopatía intercostal o de tronco provoca dolor en el tórax o abdomen. La afección del plexo lumbar o el nervio femoral puede causar dolor en el muslo o la cadera y acompañarse de debilidad motora en los flexores o extensores de la cadera (amiotrofia diabética). Por fortuna, las polirradiculopatías diabéticas suelen resolverse espontáneamente en seis a 12 meses.

La mononeuropatía (disfunción de nervios craneales o periféricos aislados) es menos frecuente que la polineuropatía en la DM y se presenta en forma de dolor o debilidad motora en el territorio de un solo nervio. Se ha propuesto una etiología vascular, pero se ignora su patogenia. Lo más frecuente es la afección del tercer par craneal, y la diplopía anuncia su presencia. La exploración física revela ptosis y oftalmoplejía, con miosis normal a la luz. A veces se afectan los pares craneales IV, VI o VII (parálisis de Bell). También puede haber mononeuropatías periféricas o afección simultánea de más de un nervio (mononeuropatía múltiple).

**Neuropatía vegetativa (autónoma).** Los pacientes con DM de tipo 1 o 2 de larga evolución pueden presentar signos de disfunción vegetativa que afectan los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico (péptidos como polipéptido pancreático, sustancia P, etc.). Es posible que la neuropatía vegetativa relacionada con la DM afecte numerosos aparatos y sistemas, como el cardiovascular, el digestivo, el genitourinario, el seudomotor y el metabólico. Las neuropatías vegetativas que afectan al aparato cardiovascular tienen el potencial de provocar taquicardia de reposo e hipotensión ortostática. También se han atribuido a la neuropatía autónoma casos de muerte repentina. Es probable que la gastroparesia y las dificultades de vaciamiento de la vejiga estén

relacionadas con la neuropatía vegetativa de la DM (véase más adelante en este capítulo). La disfunción del sistema nervioso simpático puede producir hiperhidrosis de las extremidades superiores y anhidrosis de las inferiores. En este último caso es posible que ocurran sequedad de piel y grietas, de modo que aumenta el riesgo de úlceras en los pies. La neuropatía autónoma puede de reducir la liberación de hormonas de la contrarregulación, lo que conlleva incapacidad para detectar adecuadamente la hipoglucemias (hipoglucemias inadvertidas; cap. 339), por lo cual el paciente queda expuesto a un riesgo de hipoglucemias graves y se complican los esfuerzos por lograr un mejor control glucémico.

#### O NEUROPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento de la neuropatía diabética dista de ser satisfactorio. Se debe perseguir un mejor control de la glucemia, que mejorará la velocidad de conducción nerviosa, pero no necesariamente los síntomas de neuropatía diabética. Los intentos de mejorar el control de la glucemia pueden complicarse por efecto de la neuropatía vegetativa y la hipoglucemias inadvertidas. Es importante combatir los factores de riesgo de que surja neuropatía, como hipertensión e hipertrigliceridemia. La clave del tratamiento es evitar las neurotoxinas (alcohol y tabaco), administrar suplementos vitamínicos contra posibles deficiencias ( $B_{12}$ , folato, cap. 71), y dar apoyo sintomático. La pérdida de sensibilidad en el pie pone al paciente en peligro de ulceración y de sus secuelas; por ello reviste importancia capital la prevención de estos problemas. Es importante que todo individuo con signos o síntomas de neuropatía (consultese "Exploración física", más adelante) se revisen todos los días los pies y tomen precauciones (calzado) para evitar callosidades o úlceras. En caso de haber deformidades de los pies habrá que consultar con un podólogo.

La neuropatía crónica y dolorosa de origen diabético es difícil de combatir, pero puede mejorar con antidepresivos (tricíclicos como amitriptilina, desipramina, nortriptilina, imipramina o inhibidores de la recaptación selectiva de noradrenalina y serotonina como la duloxetina) o anticonvulsivos (gabapentina, pregabalina, carbamazepina o lamotrigina). En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de dos agentes, duloxetina y pregabalina, contra el dolor que surge en la neuropatía de origen diabético. Sin embargo, a reserva de lo que señalen nuevos estudios, muchos expertos recomiendan comenzar con otros agentes, como un antidepresivo tricíclico, y cambiar si no hay mejoría o si aparecen efectos adversos. Los inhibidores de reductasa de aldosa al parecer no brindan alivio sintomático notable. A veces se necesita que el paciente acuda a un centro de tratamiento del dolor. El dolor de la neuropatía diabética aguda puede mostrar resolución con el paso del tiempo, y por ello es posible interrumpir el uso de fármacos conforme surge la lesión neuronal progresiva causada por la diabetes.

El tratamiento de la hipotensión ortostática secundaria a la neuropatía vegetativa es difícil. Diversos fármacos producen beneficios limitados (fludrocortisona, midodrina, clonidina, octreótido y yohimbina) pero tienen efectos secundarios importantes. Las maniobras no farmacológicas (ingerir cantidades adecuadas de sal, evitar la deshidratación y los diuréticos, usar medias de compresión) pueden proporcionar algún beneficio.

#### DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL O GENITOURINARIA

La DM de larga evolución de los tipos 1 y 2 puede afectar la motilidad y el funcionamiento del tubo digestivo y el aparato genitourinario. Los síntomas digestivos más destacados son retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia) y alteraciones de la motilidad del intestino delgado y el grueso (estreñimiento o diarrea). La gastroparesia puede presentarse con síntomas de anorexia, náusea, vómito, saciedad precoz y distensión del abdomen. Por lo regular surgen complicaciones microvasculares (retinopatía y neuropatía). La gammagrafía (medicina nuclear) después de ingerir una papilla con radionúclidos es la mejor investigación que corrobora el retraso del vaciamiento gástrico, pero quizás no guarde correlación precisa con los síntomas. Están en fase de perfeccionamiento "pruebas del aliento" no penetrantes después de ingerir una comida marcada con radionúclidos. Aunque la disfunción parasimpática secundaria a la hiperglucemias crónica es importante en el desarrollo de la gastroparesia, la propia hiperglucemias altera el vaciamiento gástrico. Una característica frecuente de la neuropatía vegetativa digestiva relacionada con la DM es la diarrea nocturna, que alterna con estreñimiento. En la DM de tipo 1 estos síntomas deben suscitar la búsqueda de enfermedad celíaca, por su mayor frecuencia. En la diabetes de larga evolución es frecuente la disfunción esofágica, pero suele ser asintomática.

La neuropatía autónoma diabética puede provocar afecciones genitourinarias que comprenden cistopalía, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina (descenso del deseo sexual, dispareunia, decremento de la lubricación vaginal). Los síntomas de la cistopatía empiezan por la incapacidad

para sentir el llenado vesical y realizar una micción completa. A medida que empeora la contractilidad vesical, aumenta la capacidad de la vejiga y el residuo posmicturitico, lo que produce síntomas de dificultad para iniciar la micción, decremento de la frecuencia urinaria, incontinencia e infecciones urinarias repetidas. La valoración diagnóstica comprende cistometría y esfínteres urodinámicos.

La disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son muy frecuentes en la DM y pueden ser de los primeros indicios de neuropatía diabética (cap. 49). La disfunción eréctil, cuya frecuencia aumenta con la edad del paciente y la duración de la diabetes, puede ocurrir en ausencia de otros signos de neuropatía vegetativa diabética.

## 0 DISFUCIÓN GASTROINTESTINAL Y GENITOURINARIA

Los tratamientos actuales de estas complicaciones de la DM son insatisfactorios. Un objetivo fundamental debería ser mejorar el control de la glucemia, porque algunos aspectos (neuropatía, función gástrica) pueden mejorar. Las comidas pequeñas y frecuentes, más fáciles de digerir (líquidas) y de bajo contenido en grasa y fibra pueden reducir al mínimo los síntomas de gastroparesia. Los agentes con moderada eficacia incluyen los agonistas dopamínicos como la metoclopramida a razón de 5 a 10 mg y la domperidona, en dosis de 10 a 20 mg antes de cada comida. La eritromicina interactúa con el receptor de motilina y puede estimular el vaciamiento gástrico. La diarrea de origen diabético, en caso de no haber proliferación bacteriana, se trata sintomáticamente con loperamida y puede mejorar con ocrelizido (50 a 75 pg, tres veces al día, SC). A veces es útil combatir con antibióticos la proliferación bacteriana excesiva (cap. 288).

La cistopatía diabética se debe tratar con micción cronometrada o autosondeo, tal vez con la adición de betanecol. Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa de tipo 5 son eficaces contra la disfunción eréctil, pero su utilidad en los diabéticos es un poco menor que en los no diabéticos (cap. 49). La disfunción sexual en las mujeres puede mejorar con el empleo de lubricantes vaginales, el tratamiento de las infecciones vaginales y reposición hormonal local o general con estrógenos.

## MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULARES

La incidencia de enfermedades cardiovasculares está incrementada en quienes experimentan DM de tipos 1 y 2. El *Framingham Heart Study* reveló un incremento notable de arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, infarto del miocardio (MI) y muerte repentina (incremento del riesgo de una a cinco veces) en la DM. La *American Heart Association* definió recientemente a la diabetes mellitus como factor mayor de riesgo de enfermedad cardiovascular (la colocó en la misma categoría que tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Los pacientes con diabetes de tipo 2 sin MI previo experimentan un riesgo semejante de enfermedad cardiovascular y sucesos relacionados que los sujetos no diabéticos que han sufrido de antemano un infarto del miocardio. A causa de la prevalencia extremadamente elevada de enfermedad cardiovascular subyacente en los individuos diabéticos (en particular con DM de tipo 2) deben buscarse manifestaciones de enfermedad vascular ateroesclerótica en el enfermo diabético que tiene síntomas sugerentes de isquemia cardíaca, arteriopatía periférica o carotídea o electrocardiograma en reposo que indica MI previo, o que planea iniciar un programa de ejercicios, experimenta proteinuria o tiene otros dos factores de riesgo cardíaco (recomendaciones de la ADA). No hay consenso en cuanto a si los sujetos asintomáticos con diabetes deben someterse a pruebas de tamizaje en busca de CAD, y la forma en que se realicen. Es frecuente la ausencia de dolor torácico ("isquemia silenciosa") en los diabéticos, y está indicada la valoración cardíaca concienzuda en los que se someterán a una intervención quirúrgica mayor. El pronóstico para los individuos diabéticos que experimentan una arteriopatía coronaria o un infarto del miocardio es peor que en quienes no son diabéticos. Es más probable que la enfermedad arterial coronaria abarque muchos vasos en los individuos con diabetes mellitus.

El incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares parece relacionarse con la sinergia de la hiperglucemia con otros factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, después de controlar todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos, la DM de tipo 2 aumenta al doble la mortalidad cardiovascular en los varones y al cuádruple en las mujeres. Los factores de riesgo de macroangiopatía en los diabéticos son dislipidemia, hipertensión, obesidad, actividad física escasa y tabaquismo. Otros factores de riesgo específicos de la población diabética son oligoalbuminuria, macroproteinuria, elevación de la creatinina sérica y alteración de la función plaquetaria. La resistencia a la insulina, reflejada por aumento de los valores de insulina sérica, se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares tan-

to en diabéticos como en no diabéticos. Los individuos con resistencia a la insulina y DM de tipo 2 tienen valores elevados de inhibidores del activador del plasminógeno (especialmente de PAI-1) y de fibrinógeno, lo cual facilita la coagulación y trastorna la fibrinólisis, favoreciendo así el desarrollo de trombosis. La diabetes se acompaña también de disfunción endotelial, del músculo liso vascular y plaquetaria.

No son concluyentes las pruebas de que al mejorar el control glucémico disminuyen las complicaciones cardiovasculares en la diabetes. En DCC.T, el número de problemas cardiovasculares agudos en individuos con diabetes de tipo 1 no difirió entre los grupos que recibieron tratamiento estándar o intensivo, durante la investigación, pero sí disminuyó 17 años después en la vigilancia (véase antes en este capítulo). Hubo mejoría en el perfil de lípidos en personas dentro del grupo intensivo (disminución en los niveles de colesterol total y de las LDL, y en el nivel de triglicéridos) durante el tratamiento intensivo de la diabetes. Están en marcha investigaciones para explorar si la mejoría del control glucémico disminuye los problemas cardiovasculares agudos en la diabetes de tipo 2. Los aspectos de preocupación respecto a la capacidad aterogénica de la insulina subsisten, porque en sujetos no diabéticos, los mayores niveles séricos de insulina (que denotan resistencia a la hormona) se acompañan de un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. En el UKPDS, la mejoría del control glucémico no redujo de manera concluyente la mortalidad cardiovascular. Es importante el hecho de que el tratamiento con insulina y con sulfonilureas no pareció aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sujetos con DM de tipo 2, lo que refuta las afirmaciones anteriores de que estas sustancias tienen potencial aterogénico.

Además de la coronariopatía isquémica, en los diabéticos existe incremento de la enfermedad vascular cerebral (aumento de tres veces en la frecuencia de apoplejía). Los sujetos con DM tienen más riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Probablemente la causa de este trastorno es multifactorial e incluye factores como isquemia miocárdica por ateroesclerosis, hipertensión y disfunción de los miocardiocitos secundaria a hiperglucemia crónica.

## 0 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En general, el tratamiento de la cardiopatía isquémica no es distinto en los diabéticos (cap. 237). Los procedimientos de revascularización para la cardiopatía isquémica, como la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary interventions*, PCI) y la cirugía de derivación coronaria con injerto (*coronary artery bypass grafting*, CABG) son menos eficaces en los diabéticos. Los índices de buenos resultados iniciales de PCI en diabéticos son similares a los obtenidos en los no diabéticos, pero los diabéticos presentan incidencias mayores de estenosis recidivante y disminución del libre tránsito y de la supervivencia a largo plazo en los estudios más antiguos. En fecha más reciente, las endoprótesis con elución de fármacos y un inhibidor GPIIb/IIIa de plaquetas han mejorado los pronósticos en diabéticos, pero no se sabe si hay alguna diferencia en la eficacia de PCI en los diabéticos. Pudiera preferirse GABG y no PCI en los diabéticos con CAD de varios vasos o MI reciente con onda Q, pero se prefiere PCI en quienes tienen CAD de un solo vaso o de dos vasos (sin afección de la arteria coronaria anterior izquierda).

La ADA ha insistido en la importancia del control de la glucemia y la modificación enérgica del riesgo cardiovascular en todas las personas que experimentan DM (véase más adelante en este capítulo). La gran ansiedad que despertó el empleo de los antagonistas adrenérgicos beta para tratar a los individuos diabéticos no debe impedir el empleo de estos agentes, puesto que benefician sin duda alguna a los pacientes con diabetes que han sufrido un MI. Los inhibidores de ACE (o ARB) pueden ser particularmente beneficiosos y hay que pensar en su uso en personas con diabetes de tipo 2 y otros factores de riesgo (tabaquismo, dislipidemia, antecedente de enfermedad cardiovascular, macroalbúminuria). Los sujetos con dolor retroesternal atípico o anomalías en electrocardiograma con sujeto en reposo deben ser estudiados por detección sistemática (tamizaje) en busca de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD). No hay consenso en cuanto al tamizaje de personas asintomáticas con diabetes.

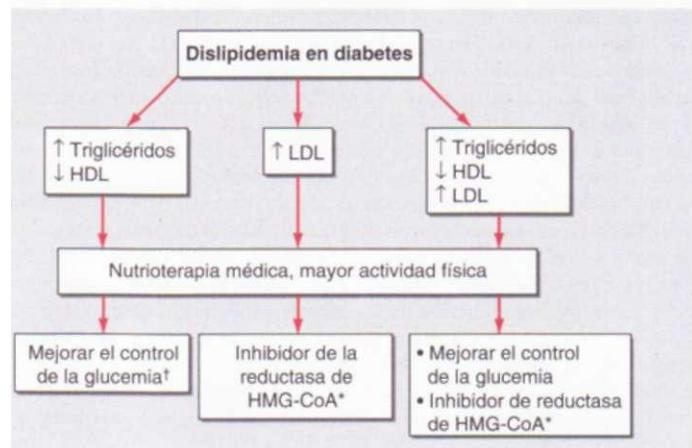
El tratamiento antiagregante plaquetario disminuye los acontecimientos cardiovasculares en los diabéticos con cardiopatía isquémica. Las recomendaciones actuales de la ADA sugieren el empleo de ácido acetilsalicílico como método de prevención secundaria de otros acontecimientos coronarios. Aunque no se dispone de datos que demuestren la eficacia en la prevención primaria de los acontecimientos coronarios se debe considerar el tratamiento antiplaquetario, en especial en los diabéticos mayores de 30 años de edad con otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica como hipertensión, tabaquismo o dislipidemia. La dosis de ácido acetilsalicílico (75 a 162 mg) es la misma que en los no diabéticos. El tratamiento con este fármaco carece de efectos perjudiciales sobre la función renal o la hipertensión, y no afecta a la evolución de la retinopatía diabética.

**Factores de riesgo cardiovascular • DISLIPIDEMIA.** Los diabéticos pueden tener varias formas de dislipidemia (cap. 350). Dado el carácter aditivo del riesgo cardiovascular de la hiperglucemía y la hiperlipidemia, la atención integral a la diabetes exige la detección y el tratamiento enérgicos de las alteraciones lipídicas (fig. 338-12). El patrón más común de dislipidemia consiste en hipertrigliceridemia y descenso de los valores de colesterol HDL. La DM por sí misma no aumenta las concentraciones de LDL, pero las pequeñas partículas densas de LDL que se encuentran en la DM de tipo 2 son más aterógenas porque experimentan glucosilación y oxidación con más facilidad.

Casi todos los estudios sobre el tratamiento de la dislipidemia diabética se han realizado en sujetos con DM de tipo 2, por la mayor frecuencia de dislipidemia en esta forma de diabetes. Los estudios de intervención han demostrado que los efectos beneficiosos de la reducción de LDL son similares en las poblaciones diabéticas y no diabéticas. Los grandes estudios prospectivos de prevención primaria y secundaria en cardiopatía isquémica han incluido un pequeño número de diabéticos de tipo 2, y el análisis de subgrupos ha demostrado de manera sistemática que las reducciones de LDL aminoran los acontecimientos cardiovasculares y la morbilidad en los diabéticos. En la mayor parte de los estudios se emplearon inhibidores de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaryl (HMG-CoA), aunque el gemfibrozilo también es benéfico. No existen estudios prospectivos con la finalidad de resolver interrogantes similares en los individuos con DM de tipo 1. Como la frecuencia de enfermedades cardiovasculares en niños y adultos jóvenes diabéticos ha ido en aumento es necesario incorporar directrices que se exponen más adelante sobre la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Con base en los lincamientos emitidos por la ADA y la *American Heart Association*, las prioridades en el tratamiento de la hiperlipidemia son: 1) disminuir el colesterol LDL, 2) elevar el colesterol HDL y 3) reducir las concentraciones de triglicéridos. La estrategia de tratamiento depende del patrón de trastorno de las lipoproteínas (fig. 338-12). El tratamiento inicial de todas las formas de dislipidemia debe comprender modificaciones de la dieta, así como las mismas modificaciones del estilo de vida que se recomiendan en la población no diabética (suspensión del tabaquismo, control de la presión arterial, pérdida de peso, aumento de la actividad física). Las recomendaciones dietéticas para los diabéticos son similares a las que propugna el *National Cholesterol Education Program* (cap. 350), e indican aumento de la grasa monoinsaturada y de los hidratos de carbono así como reducción de las grasas saturadas y del colesterol. Aunque se considera importante, a menudo la respuesta a las variaciones de la dieta es discreta (decremento de las LDL <10%). La mejora del control glucémico disminuye los triglicéridos y tiene un ligero efecto beneficioso al elevar las HDL. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son los agentes preferidos para disminuir las LDL. Según las directrices de la ADA y del *American Heart Association*, las cifras de lípidos asumidas como objetivos en diabéticos (más de 40 años) sin enfermedad cardiovascular, deben ser: LDL <2.6 mmol/L (100 mg/100 mi); HDL >1.1 mmol/L (40 mg/100 mi) en varones y >1.38 mmol/L (50 mg/100 mi) en mujeres, y triglicéridos <1.7 mmol/L (150 mg/100 mi). El sustento teórico de dichos objetivos es que el riesgo de CHD es similar al que corresponde a sujetos sin diabetes que anteriormente han tenido un infarto del miocardio. En pacientes mayores de 40 años, la ADA recomienda agregar un estatíntico, independientemente de LDL, para disminuir el nivel de esta última lipoproteína, 30 a 40%. Si se sabe que el sujeto ha tenido una enfermedad cardiovascular, la ADA recomienda un objetivo LDL <1.8 mmol/L (70 mg/100 mi) como "opción" [lo cual concuerda con las pruebas de que el objetivo en cuestión es beneficioso en personas no diabéticas con CAD (cap. 350)]. Los fibratos muestran moderada eficacia y deben considerarse cuando HDL sea baja en el caso de elevación leve de LDL. Puede ser necesaria la terapia por combinación con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un fibrato u otro agente hipolipemiante (ezetimibe, niacina), para alcanzar las metas en cuanto a LDL o HDL, pero la combinación de estatínicos y fibratos incrementa la posibilidad de efectos adversos como la miositis. El ácido nicotínico aumenta eficazmente el nivel de HDL y se utiliza en diabéticos, pero las dosis altas (>2 g/día) pueden empeorar el control de la glucemia y agravar la resistencia a la insulina. Tampoco se utilizarán resinas que se liguen a ácidos biliares si existe hipertrigliceridemia. La farmacoterapia de la dislipidemia para hacer que LDL sea <2.6 mmol/L (100 mg/100 mi) debe ser considerada en diabéticos menores de 40 años sin enfermedad cardiovascular, si tales personas tienen otros factores de riesgo.

**HIPERTENSIÓN.** La hipertensión acelera otras complicaciones de la diabetes, en particular la afección cardiovascular y la nefropatía. El tratamiento, orientado hacia el objetivo de lograr presión arterial menor de 130/80, en primer lugar debe insistir en modificaciones en el modo de vida como pérdida ponderal,



**FIGURA 338-12. Tratamiento de la dislipidemia en la diabetes.** "Fármacos de segunda línea: derivados del ácido fíbrico, ezetimibe, niacina, o resina que se liga a ácidos biliares. Consultese el texto respecto a la farmacoterapia basada en la edad y el perfil de riesgo. LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

ejercicio, corrección de estrés y restricción de sodio. Por lo común se necesita más de un agente para alcanzar el objetivo tensional, razón por la cual la ADA recomienda que todo diabético con hipertensión debe recibir un inhibidor de ACE o un ARB. Más adelante se incorporarán al régimen agentes que aminoren el riesgo cardiovascular (bloqueadores beta, diuréticos tiazídicos y bloqueadores de canales del calcio). Si bien los inhibidores de ACE y los ARB son equivalentes aproximados en muchos diabéticos que también tienen afección de riñones, la ADA recomienda: 1) en personas con diabetes de tipo 1, hipertensión, microalbuminuria o macroalbuminuria, es posible desacelerar la evolución de la nefropatía por medio de un inhibidor de ACE; 2) en personas con diabetes de tipo 2, hipertensión y microalbuminuria, el inhibidor de ACE o ARB desacelera la evolución hasta llegar a la macroalbuminuria, y 3) en sujetos con diabetes de tipo 2, hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal, un ARB lentifica el deterioro de la filtración glomerular. Entre los puntos adicionales por enfatizar están:

1. Los inhibidores de la ACE tienen actividad neutra sobre los valores de glucosa y lípidos o son beneficiosos para quienes tienen alterados estos valores, y por este motivo ejercen un impacto positivo sobre el índice de riesgo cardiovascular. Bloqueadores de canales del calcio, antagonistas adrenérgicos centrales y vasodilatadores tienen acción neutra sobre lípidos y glucosa.
2. Los bloqueadores beta y los diuréticos tiazídicos incrementan la resistencia a la insulina e influyen negativamente en el perfil de lípidos; los primeros fármacos mencionados pueden agravar levemente el peligro de que surja diabetes de tipo 2. Aunque a menudo se les cuestiona porque entrañan el potencial de ocultar los síntomas de hipoglucemias, estos agentes son seguros en la mayoría de los diabéticos y reducen en ellos los sucesos cardiovasculares.
3. Los inhibidores simpáticos y los antiadrenérgicos alfa pueden empeorar la hipotensión ortostática en el paciente diabético que experimenta neuropatía vegetativa.
4. Quizá el descenso equivalente de la presión arterial por efecto de las diferentes clases de agentes no se traduzca en protección equivalente contra los puntos terminales cardiovasculares y renales. Tiazidas, antiadrenérgicos beta, inhibidores de la ACE y ARB tienen un impacto positivo sobre los puntos cardiovasculares terminales (MI o accidente vascular cerebral).
5. Para los diabéticos se prefieren los bloqueadores de los canales del calcio que no son del grupo de la dihidropiridina (verapamilo y diltiazem) sobre los que sí son de dicho grupo (amlodipina y nifedipina).
6. El objetivo de que la presión arterial sea menor de 125/75 mmHg debe sugerirse a personas con macroalbuminuria, hipertensión y diabetes.
7. Es importante medir en forma seriada el nivel sérico de potasio y la función renal.

Como resultado de la prevalencia elevada de enfermedad atherosclerótica en los individuos con DM deberá considerarse la posibilidad de hipertensión renovascular en un caso en el que no se logra controlar la presión arterial.

#### COMPLICACIONES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

La diabetes es la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores en Estados Unidos. Las úlceras e infecciones del pie son

también una importante causa de morbilidad en los diabéticos. Las razones del aumento de la incidencia de estos trastornos en la DM son complejas y suponen la interacción de varios factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal del pie, enfermedad vascular periférica y cicatrización deficiente de las heridas. La neuropatía sensitiva periférica interfiere en los mecanismos normales de protección y permite que el paciente sufra traumatismos importantes o leves repetidos, que a menudo pasan inadvertidos. Los trastornos de la sensibilidad propioceptiva causan un soporte anormal del peso durante la marcha, con la consiguiente formación de callosidades o úlceras. La neuropatía motora y sensitiva conduce a una mecánica anormal de los músculos del pie y a alteraciones estructurales del pie (dedo en martillo, deformidad del pie en garra, prominencia de las cabezas de los metatarsianos, articulación de Charcot). La neuropatía vegetativa provoca anhidrosis y altera el flujo sanguíneo superficial del pie, lo que promueve la desecación de la piel y la formación de fisuras. La enfermedad vascular periférica y la cicatrización deficiente impiden la resolución de pequeñas heridas de la piel, permitiendo que aumenten de tamaño y se infecten.

Alrededor de 15% de los diabéticos presenta una úlcera en el pie (las regiones menos comunes son el dedo gordo y articulaciones metatarsofalángicas), y una fracción importante de ellos sufrirá en algún momento una amputación (riesgo de 14 a 24% con esa úlcera u otras úlceras posteriores). Los factores de riesgo de úlceras en el pie o de amputación comprenden: sexo masculino, diabetes de más de 10 años de duración, neuropatía periférica, estructura anormal del pie (alteraciones óseas, callo, engrosamiento de las uñas), enfermedad vascular periférica, tabaquismo, antecedentes de úlcera o amputación y control de la glucemia deficiente. Las grandes callosidades suelen preceder a las úlceras o superponerse a ellas.

## 0 COMPLICACIONES EN EXTREMIDADES INFERIORES

El tratamiento óptimo de las úlceras del pie y las amputaciones consiste en prevenir a través de la detección de pacientes de alto riesgo, educar al paciente e instaurar medidas para prevenir la ulceración. Es necesario identificar a los pacientes de alto riesgo en el transcurso de la exploración sistemática de los pies de todos los diabéticos (véase "Aspectos constantes de la atención integral de la diabetes", más adelante en este capítulo). La educación del paciente debe hacer hincapié en lo siguiente: 1) selección cuidadosa del calzado, - 2) inspección diaria de los pies para detectar los signos incipientes de ajuste deficiente del calzado o traumatismos menores; 3) higiene diaria de los pies para mantener la piel limpia e hidratada; 4) evitar el autotratamiento de las alteraciones de los pies y las conductas de alto riesgo (p. ej., caminar descalzo), y 5) consulta rápida con un profesional de la salud en caso de cualquier anomalía. Los pacientes con alto riesgo de ulceración o amputación pueden beneficiarse de la consulta con un especialista en el cuidado de los pies. Entre las intervenciones dirigidas a modificar los factores de riesgo se encuentran calzado ortopédico y ortesis, tratamiento de los callos, cuidado de las uñas, y medidas profilácticas para disminuir la presión sobre la piel debida a una arquitectura ósea anormal. También es importante atender a otros factores de riesgo de enfermedad vascular (tabaquismo, dislipidemia, hipertensión) y mejorar el control glucémico.

A pesar de las medidas preventivas, la ulceración del pie y las infecciones son frecuentes y representan un problema potencialmente grave. A causa de la patogenia multifactorial de las úlceras de las extremidades inferiores, su tratamiento debe ser interdisciplinario y a menudo requiere el concurso de expertos en ortopedia, cirugía vascular, endocrinología, podología y enfermedades infecciosas. La superficie plantar del pie es el lugar más frecuente de ulceración. Las úlceras pueden ser primordialmente neuropáticas (no acompañadas de infección) o tener celulitis u osteomielitis circundantes. También es común la celulitis sin ulceración y debe tratarse con antibióticos de amplio espectro, incluida la cobertura contra anaerobios (véase más adelante en este capítulo).

Una úlcera infectada es un diagnóstico clínico, porque en el cultivo superficial de cualquier úlcera es probable encontrar numerosos patógenos bacterianos. La infección que rodea una úlcera del pie a menudo se debe a muchos microorganismos (cocos grampositivos y gramnegativos y anaerobios), y puede desarrollarse gangrena gaseosa en ausencia de infección por clostrídios. Lo más útil son los cultivos tomados de la base de una úlcera desbridada o de un exudado purulento. Se debe determinar la profundidad de la herida por inspección y sondando con un instrumento estéril de punta roma. Se toman radiografías simples del pie para evaluar la posibilidad de osteomielitis en úlceras crónicas que no han respondido al tratamiento. Las gammagrafías óseas pueden ser útiles, pero a menudo resulta difícil diferenciar una osteomielitis de una infección subcutánea situada por encima. Los estudios con leucocitos marcados con indio son más útiles para determinar si la infección afecta estructuras óseas o sólo partes blandas, pero son demandantes desde el punto de vista técnico. La modalidad más específica suele ser la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) del pie, pero es difícil diferenciar la destrucción ósea debida a osteomielitis de la provocada

por una artropatía de Charcot. Si es necesario el desbridamiento quirúrgico, la biopsia o el cultivo del hueso suelen proporcionar la respuesta.

La mejor forma de tratar la osteomielitis es combinando un tratamiento antibiótico prolongado (primero intravenoso y luego oral) con el desbridamiento del hueso infectado. En todos los pacientes se debe considerar la posible contribución de la insuficiencia vascular. Los estudios no invasores del flujo sanguíneo con frecuencia no son fiables en la diabetes, y puede ser necesaria la angiografía, teniendo presente el riesgo de nefrotoxicidad inducida por el medio de contraste. Los procedimientos de derivación vascular a menudo resultan eficaces para promover la resolución de heridas y disminuir la necesidad de amputación de la extremidad isquémica.

Cada vez es mayor el número de posibles tratamientos de las úlceras del pie diabético, pero todavía tienen que demostrar con claridad su eficacia en ensayos clínicos prospectivos y controlados. Un documento de consenso de la ADA identificó seis intervenciones de eficacia demostrada en las heridas del pie diabético: 1) descarga, 2) desbridamiento, 3) apositos de heridas, 4) empleo adecuado de antibióticos, 5) revascularización y 6) amputación limitada. Lo más adecuado es evitar por completo el peso sobre la úlcera, con lo que se elimina el traumatismo mecánico que retrasa la cicatrización de la herida. El reposo en cama y diversas ortesis limitan la carga sobre las heridas o puntos de presión. El desbridamiento quirúrgico de las heridas neuropáticas es importante y eficaz, pero no existe una demostración clara de la eficacia de otras medidas de limpieza de heridas (enzimas, remojo, hidromasaje). Los apositos promueven la curación de las heridas hidratándolas y protegiéndolas. Se deben evitar los antisépticos. Los antibióticos tópicos son de utilidad limitada. Una vez controlada la infección pueden ser útiles la fisioterapia, la evaluación de las ortesis y la rehabilitación.

Las infecciones leves o que no amenazan la extremidad se pueden tratar con antibióticos por vía oral (cefalosporinas, clindamicina, amoxicilina/ácido clavulánico y fluoroquinolonas), desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico, cuidados locales de la herida (evitación del peso sobre la úlcera) y vigilancia estrecha del avance de la infección. Las úlceras más graves pueden requerir tratamiento antibiótico por vía intravenosa así como reposo en cama y cuidados locales de la herida. Tal vez sea necesario el desbridamiento quirúrgico urgente de la herida. La meta debe ser el control estricto de la glucemia (véase más adelante en este capítulo). Los antibióticos por vía intravenosa deberán proporcionar una cobertura de amplio espectro frente a *Staphylococcus aureus*, estreptococos y gramnegativos aerobios y anaerobios. Los regímenes antimicrobianos iniciales incluirán ertapenem, piperacilina/tazobactam, cefotetán, ampicilina/sulbactam, linezolid, o una combinación de clindamicina y una fluoroquinolone. Las infecciones graves, o aquellas que no mejoran después de 48 h de tratamiento antibiótico, requieren ampliar el espectro antimicrobiano para cubrir *S. aureus* resistente a meticilina (p. ej., vancomicina) y *Pseudomonas aeruginosa*. Si la infección que rodea la úlcera no mejora con los antibióticos intravenosos se debe reevaluar la cobertura antibiótica y reconsiderar si está indicado un desbridamiento quirúrgico o la revascularización. Con la mejoría clínica se puede proseguir el tratamiento antibiótico y las curas locales de manera ambulatoria con seguimiento estrecho.

La información reciente sobre la biología de las heridas ha conducido a nuevas tecnologías (p. ej., equivalentes de piel viva y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico básico) que pueden ser útiles, en especial en caso de úlceras neuropáticas. El factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante produce algún beneficio y complementa los tratamientos de descarga, desbridamiento y antibióticos. Se ha empleado el oxígeno hiperbárico, pero no se dispone de una demostración rigurosa de su eficacia. Se ha demostrado que la presión negativa en la herida acelera la cicatrización en la planta del pie.

## INFECCIONES

En quienes experimentan DM las infecciones son más frecuentes y más graves. Los motivos son anormalidades mal definidas de la inmunidad mediada por células y la función fagocítica relacionadas con la hiperglucemia, así como vascularización disminuida. La hiperglucemia propicia la colonización y la proliferación de diversos microorganismos (*Candida* y otras especies de hongos). Muchas infecciones ordinarias son más frecuentes y graves en la población diabética, en tanto que se observan diversas infecciones raras casi exclusivamente en los individuos diabéticos. Entre los ejemplos de esta categoría se encuentran mucormicosis rinocerebral, infecciones enfisematosas de vesícula biliar y vías urinarias y otitis externa "maligna" o invasora. Este último trastorno suele ser secundario a infección por *P. aeruginosa* de los tejidos blandos que rodean el conducto auditivo externo, suele iniciarse con dolor y secreción purulenta y puede avanzar con rapidez hasta osteomielitis y meningitis. Deben buscarse estas infecciones, de manera particular, en los pacientes que llegan a la asistencia médica con estado hiperosmolar hiperglucémico.

Neumonía e infecciones urinarias, de la piel y los tejidos blandos son más frecuentes en los diabéticos. En general, los microorganismos que causan las infecciones pulmonares son similares a los que se hallan en las poblaciones

no diabéticas; sin embargo, la frecuencia de gramnegativos, *S. aureus* y *A. tuberculosis* es mayor. Las infecciones urinarias (de vías bajas o pielonefritis) se deben a bacterias comunes como *Escherichia coli*, aunque a menudo se observan varias especies de levaduras (*Candida* y *Torulopsis glabrata*). Entre las complicaciones de las infecciones urinarias se cuentan la pielonefritis y la cistitis enfisematoso. La bacteriuria es frecuente en individuos con cistopatía diabética. Existe un aumento de la vulnerabilidad a la furunculosis, a las infecciones superficiales por *Candida* y a la Vulvovaginitis. El mal control de la glucemia es el denominador común de los sujetos con estas infecciones. Los diabéticos tienen mayor frecuencia de colonización de los pliegues cutáneos y las fosas nasales por *S. aureus*. El riesgo de infecciones de las heridas quirúrgicas es más elevado en los diabéticos. El control estricto de la glucemia reduce las infecciones posoperatorias en diabéticos que se someten a injerto de derivación arterial coronaria, y debe ser el objetivo en todo diabético que sufra una infección.

## MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la DM son cicatrización lenta de las heridas y úlceras cutáneas. Las dermopatías diabéticas, a veces denominadas *pápulas pretibiales pigmentadas* o "manchas cutáneas diabéticas", empiezan en una zona eritematosa y evolucionan a un área de hiperpigmentación circular. Estas lesiones se deben a traumatismos mecánicos menores en la región pretibial y son más frecuentes en los diabéticos ancianos. También se ven procesos ampollosos (úlceras superficiales o erosiones en la región pretibial). La *necrobiosis lipídica diabetorum* es un raro trastorno de la diabetes que afecta predominantemente a mujeres jóvenes con DM de tipo 1, neuropatía y retinopatía. Suele empezar en la región pretibial en forma de una placa o pápulas eritematosas que aumentan gradualmente de tamaño, se oscurecen, desarrollan bordes irregulares con centros atrofícos y ulceración central. Pueden ser dolorosas. El vitíligo ocurre con mayor frecuencia en individuos con diabetes de tipo 1. La *acantosis nigricans* (placas aterciopeladas situadas en el cuello o las superficies de extensión) es a veces una manifestación de resistencia grave a la insulina con diabetes. El *granuloma anular*, localizado o generalizado (placas eritematosas situadas sobre las extremidades o el tronco) y la *esclerodermia* (áreas de engrosamiento de la piel de la espalda o el cuello en el lugar donde previamente hubo infecciones cutáneas) son más frecuentes en los diabéticos. La *lipotrofia* y la *lipohipertrofia* pueden producirse en los lugares de inyección de insulina pero son raros con el empleo de insulina humana. La xerosis y el prurito son frecuentes y se alivian con hidratantes cutáneos.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Diabetes mellitus

La DM y sus complicaciones producen una amplia gama de síntomas y signos; los que se deben a hiperglucemia aguda pueden presentarse en cualquier fase de la enfermedad, mientras que los relacionados con las complicaciones crónicas empiezan a aparecer durante el segundo decenio de la hiperglucemia. Los sujetos con DM de tipo 2 no detectada previamente se pueden presentar con las complicaciones crónicas de la diabetes en el momento del diagnóstico. La anamnesis y la exploración física deben valorar los signos y síntomas de hiperglucemia aguda y detectar las complicaciones crónicas y los trastornos que se asocian a la diabetes mellitus.

**ANAMNESIS.** Se debe realizar una historia médica completa con especial hincapié en aspectos de importancia en la diabetes como peso, antecedentes familiares de diabetes y sus complicaciones, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, ejercicio, tabaquismo y consumo de alcohol. Los síntomas de hiperglucemia comprenden poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cansancio, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes (vaginitis, micosis cutáneas) y cicatrización lenta de las lesiones cutáneas tras pequeños traumatismos. Las alteraciones metabólicas están relacionadas fundamentalmente con la hiperglucemia (diuresis osmótica, disminución de la entrada de glucosa en el músculo) y con el estado catabólico del paciente (pérdida de glucosa y de calorías por la orina, destrucción muscular por la degradación de proteínas y disminución de la síntesis proteínica). La visión borrosa es consecuencia de variaciones en el contenido de agua del cristalino y se resuelve una vez controlada la hiperglucemia.

En un paciente con diabetes establecida, la valoración inicial debe hacer hincapié en la atención previa a la diabetes, como tipo de dieta, concentraciones anteriores de A1C, resultados de la autovigilancia de glucosa.

frecuencia de hipoglucemia, presencia de complicaciones específicas de la diabetes, evaluación de los conocimientos del paciente sobre su enfermedad, ejercicio y nutrición. Las complicaciones crónicas pueden afectar varios aparatos y sistemas, y un paciente puede presentar todos, algunos o ningún síntoma relacionados con las complicaciones de la DM (véase antes en este capítulo). Además, se debe buscar la presencia de comorbilidad relacionada con la diabetes (enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia).

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** Además de efectuar una exploración física completa, se debe prestar especial atención a los aspectos de importancia en la diabetes como peso corporal o índice de masa corporal, exploración de la retina, presión arterial ortostática, exploración del pie, pulsos periféricos y lugares de inyección de insulina. La presión arterial que pasa de 130/80 mmHg en los individuos diabéticos se considera hipertensión. La exploración cuidadosa de las extremidades inferiores debe buscar indicios de neuropatía periférica, callos, micosis superficiales, afección ungual y deformidades del pie, como dedos en martillo o en garra y pie de Charcot, con el fin de identificar los lugares de posible ulceración. La sensibilidad vibratoria (con un diáspón a 128 MHz en la base del dedo gordo del pie) y la capacidad de detectar el contacto con un monofilamento (de 5.07, 10 g) son útiles para detectar una neuropatía diabética moderadamente avanzada. Como en la diabetes son frecuentes los trastornos periodontales, también se deben explorar los dientes y las encías.

**CLASIFICACIÓN DE LA DM EN UN PACIENTE CONCRETO.** La etiología de la diabetes en un sujeto con enfermedad de comienzo reciente suele dilucidarse mediante criterios clínicos. Los pacientes con DM de tipo 1 tienden a presentar las siguientes características: 1) comienzo de la enfermedad antes de los 30 años de edad; 2) hábito corporal delgado; 3) necesidad de insulina como tratamiento inicial; 4) propensión al desarrollo de cetoacidosis, y 5) aumento del riesgo de otros trastornos autoinmunitarios como enfermedad tiroidea autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y vitíligo. Por el contrario, las personas con DM de tipo 2 a menudo presentan los siguientes rasgos: 1) desarrollo de la diabetes después de los 30 años de edad; 2) habitualmente son obesas (80% son obesas, pero los ancianos pueden ser delgados); 3) tal vez no precisen de insulina al comienzo, y 4) pueden tener trastornos asociados como resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico. En la DM de tipo 2, la resistencia a la insulina a menudo se asocia a obesidad abdominal (en contraposición con la obesidad de caderas y de muslos) e hipertrigliceridemia. Aunque la mayoría de los individuos con DM de tipo 2 diagnosticada son ancianos, la edad de diagnóstico parece estar disminuyendo en algunos grupos étnicos, y existe un notable incremento en niños y adolescentes con sobrepeso. Algunos sujetos portadores del fenotipo de la DM de tipo 2 experimentan DKA pero carecen de marcadores autoinmunitarios y pueden tratarse con hipoglucemiantes orales en vez de insulina (lo cual se denomina *DM tipo 2 propensa a cetosis*). Por otra parte, algunos individuos (5 a 10% de los casos) con el aspecto fenotípico de la DM de tipo 2 no tienen deficiencia absoluta de insulina pero sí marcadores autoinmunitarios [anticuerpos contra células insulares (*islet cell autoantibodies*, ICA) y contra la descarboxilasa de ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD)] que sugieren DM de tipo 1 (denominada *diabetes autoinmunitaria latente del adulto*). Las personas mencionadas muy probablemente tienen menos de 50 años de vida, BMI normal o el antecedente personal o familiar de otra enfermedad autoinmunitaria. Es muy grande la posibilidad de que necesiten insulinoterapia en término de cinco años. Sin embargo, es difícil clasificar inequívocamente a algunos enfermos. Los individuos que se desvían del perfil clínico de DM de tipo

1 o 2, o que tienen otros defectos asociados como sordera, insuficiencia exocrina pancreática y otros trastornos endocrinos, deben ser clasificados en función de ello (cuadro 338-1).

**VALORACIÓN DE LABORATORIO.** El estudio de laboratorio debe evaluar en primer lugar si el paciente cumple los criterios diagnósticos de DM (cuadro 338-2) y después el grado de control glucémico (A1C, que se trata más adelante en este capítulo). Además de la valoración de laboratorio (analítica) habitual se deben hacer pruebas de detección sistemática de procesos asociados a la DM (p. ej., microalbuminuria, dislipidemia, disfunción tiroidea). En los sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular se deben hacer pruebas de detección sistemática de cardiopatía isquémica asintomática con las pruebas de esfuerzo (ergometrías) cardíacas apropiadas, si están indicadas.

La clasificación del tipo de DM no suele requerir la intervención del laboratorio. La insulina sérica o las determinaciones de péptido C no diferencian con claridad la DM de tipo 1 de la 2 en el momento del comienzo de la diabetes; un péptido C bajo simplemente confirma que el paciente necesita insulina. Por el contrario, muchos sujetos con DM de tipo 1 de comienzo reciente retienen alguna capacidad de producción de péptido C. La determinación de anticuerpos contra las células de los islotes en el momento del comienzo de la diabetes puede ser útil si el tipo no está claro con base en las características antes descritas.

## **TRATAMIENTO A LARGO PLAZO**

### **PRINCIPIOS GENERALES**

Los objetivos del tratamiento de la DM de tipo 1 o 2 son : 1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, 2) reducir o eliminar las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo y 3) permitir al paciente un modo de vida tan normal como sea posible. Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, dar a éste los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM. Los síntomas de la diabetes suelen resolverse cuando la glucosa plasmática es <11.1 mmol/L (200 mg/100 ml), y por tanto la mayor parte del tratamiento de la enfermedad se centra en lograr el segundo y tercer objetivos. En el cuadro 338-8 se resumen las metas terapéuticas en diabéticos.

La atención del paciente con diabetes de tipo 1 o 2 requiere un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, sus aportaciones y su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes. Los miembros del equipo de salud incluyen el médico de atención primaria, el endocrinólogo o diabetólogo, o ambos, un educador en diabetes diplomado y un especialista en nutrición. Además, cuando surgen las complicaciones de la diabetes son fundamentales subespecialistas con experiencia en las complicaciones de la enfermedad (como neurólogos, nefrólogos, cirujanos vasculares, cardiólogos, oftalmólogos y podólogos).

Los diferentes enfoques de la atención de la diabetes a veces reciben diferentes denominaciones, como insulinoterapia intensiva, control glucémico intensivo y "control estricto". Sin embargo, en este capítulo se utilizará el término *atención integral de la diabetes* para resaltar el hecho de que el tratamiento óptimo de la enfermedad implica algo más que el control de la glucosa plasmática. Aunque el control de la glucemia es fundamental en el tratamiento óptimo de la diabetes, la atención integral tanto del tipo 1 como del tipo 2 debe detectar y tratar las complicaciones específicas de la enfermedad y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la DM. Además de los aspectos físicos de la DM pueden tener también un impacto en la asistencia de esta enfermedad otros de tipo social, familiar, económico, cultural y laboral. La *International Diabetes Federation* (IDF), después de

aceptar que varían ampliamente en todo el mundo los recursos para aplicar en la enfermedad, ha publicado directrices para la atención corriente (una base de servicios perfectamente desarrolladas y con sistemas de financiamiento asistencial, consumen una porción importante del erario nacional); atención mínima (situaciones asistenciales en que son muy escasos los recursos), y atención integral (situaciones asistenciales en que se cuenta con recursos considerables). El presente capítulo brinda orientación respecto al nivel integral de asistencia de diabéticos.

### **EDUCACIÓN DEL PACIENTE SOBRE DM, NUTRICIÓN Y EJERCICIO**

El paciente con DM de tipo 1 o 2 debe recibir educación sobre nutrición, ejercicio, atención a la diabetes durante otras enfermedades y medicamentos que disminuyen la glucosa plasmática. Además de mejorar el cumplimiento, la educación del paciente permite a los diabéticos asumir mayores cuotas de responsabilidad en su autocuidado. La educación del paciente debe concebirse como un proceso continuado en el tiempo con visitas regulares de refuerzo, y no como algo que termina después de una o dos consultas con una enfermera educadora o un especialista en nutrición. La ADA califica de enseñanza sobre el plan terapéutico individualizado para la persona como la autoenseñanza del tratamiento de la diabetes (*diabetes self-management education, DSME*). El control de la glucemia mejora gracias al contacto frecuente entre la persona y el grupo encargado del tratamiento de la enfermedad (medios electrónicos, teléfono y otros elementos).

**Educación diabetológica.** El educador en diabetes es un profesional de la salud (enfermera, dietista o farmacéutico) con cualidades especializadas en educación de pacientes, diplomado en educación diabetológica (p. ej., de la *American Association of Diabetes Educators*). Entre los temas importantes para la asistencia óptima de la diabetes se encuentran autovigilancia de la glucosa en sangre, vigilancia de las cetonas urinarias (DM de tipo 1), administración de insulina, guías de referencia para el tratamiento de la diabetes durante enfermedades concurrentes, tratamiento de la hipoglucemia, cuidado de los pies y la piel, asistencia de la diabetes antes del ejercicio, durante éste y una vez terminado, y actividades que modifican los factores de riesgo.

**Nutrición.** *Terapia nutricional médica (medical nutrition therapy, MNT)* es un término empleado por la ADA para describir la coordinación óptima del consumo calórico con otros aspectos del tratamiento de la diabetes (insulina, ejercicio, adelgazamiento). La ADA ha publicado recomendaciones sobre los tres tipos de MNT. La prevención primaria en MNT se orienta a evitar o retrasar el comienzo de DM de tipo 2 en sujetos de alto riesgo (obesos o con prediabetes), al alejar el adelgazamiento. El tratamiento médico de la obesidad es un terreno en evolución rápida y se expone en el capítulo 75. Las medidas de prevención secundaria de MNT se orientan a evitar o retrasar las complicaciones propias de la diabetes en los enfermos de este mal o mejorar el control de la glucemia. Las medidas de prevención terciaria se dirigen a tratar las complicaciones propias de la diabetes (enfermedad cardiovascular, nefropatía) en los enfermos. Por ejemplo, en individuos con diabetes y nefropatía crónica habrá que limitar el ingreso de proteínas a 0.8 g/kg de peso corporal al día. La MNT en personas con diabetes y enfermedades cardiovasculares debe incorporar principios dietéticos propios de pacientes no diabéticos, con enfermedades cardiovasculares. Hay puntos comunes en las recomendaciones respecto a los tres tipos de MNT. A pesar de ello, el capítulo presente insistirá en las medidas de prevención secundaria. F.n pacientes escogidos cabrá considerar algunos métodos farmacológicos que faciliten el adelgazamiento y la cirugía bariátrica (cap. 75).

Al igual que es válido en la población general, conviene seguir una dieta que incluya frutas, verduras, alimentos con abundante fibra vegetal y leche semidescremada. De la misma forma que se hace con otros aspectos del tratamiento de la diabetes, hay que ajustar MNT de modo que alcance los objetivos de cada enfermo. Además, un componente importante de la atención integral es la enseñanza sobre MNT y hay que reforzarla por orientación corriente del enfermo. En términos generales, los componentes de MNT óptimos son similares en las personas con uno u otro tipo de diabetes (cuadro 338-9). Históricamente, la nutrición ha impuesto dietas restrictivas y complicadas. Las costumbres actuales han cambiado en gran medida, aunque muchos pacientes y profesionales sanitarios siguen viendo a la dieta diabética como monolítica y estática. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos de tipo 2 la MNT actual incluye alimentos con sacarosa y trata de modificar otros factores de riesgo como hiperlipidemia e, hipertensión, en lugar de centrarse exclusivamente en la pérdida de peso. El *índice glucémico* es un estimado del incremento posprandial de la glucemia cuando la persona consume una can-

### **mMi|Mhg| OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS DIABÉTICOS\***

índice	Cifra como objetivo
Control de la glucemia <sup>a</sup>	
AIC	<7.0 <sup>c</sup>
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	5.0-7.2 mmol/L (90-130 mg/100 ml)
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial (pico)	< 10.0 mmol/L (< 180 mg/100 ml) <sup>d</sup>
Presión arterial	
Lípidos <sup>e</sup>	<130/80 <sup>f</sup>
Lipoproteína de baja densidad	<2.6 mmol/L (< 100 mg/100 ml)
Lipoproteína de alta densidad	>1.1 mmol/L (>40 mg/100 ml) <sup>g</sup>
Triglicéridos	< 1.7 mmol/L (< 150 mg/100 ml)

\* Según recomienda la ADA; es importante establecer objetivos o metas para cada paciente (consultar el texto), pues dichas metas pueden ser diferentes en algunas poblaciones de enfermos.

<sup>a</sup> A1C es la meta primaria.

<sup>b</sup> Si bien ADA recomienda que A1C sea menor de 7.0%, en términos generales, en el enfermo individual recomienda que "... sea lo más cercana a lo normal posible (<6.0%) sin hipoglucemias significativas..." Los límites normales de A1C son 4.0 a 6.0 (técnica basada en DCCT).

<sup>c</sup> Una a 2 h después de comenzar el consumo de una comida.

<sup>d</sup> En sujetos con disminución de la filtración glomerular y con macroalbuminuria la cifra como objetivo es < 125/75.

<sup>e</sup> En orden descendente de prioridades.

<sup>g</sup> En el caso de mujeres, algunos sugieren una cifra como objetivo que sea 0.25 mmol/L (10 mg/100 ml) mayor.

**Fuente:** con autorización de la American Diabetes Association, 2007.

Deben constituir 20-35% de la ingesta calórica total

Las grasas saturadas deben aportar menos de 7% de calorías totales

<200 mg/día, de colesterol de alimentos

Dos o más raciones de pescado por semana aportan ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Consumo mínimo de grasas-trans

#### Carbohidratos

Aportarán 45-65% de la ingesta calórica total (no se recomiendan las dietas con pocos carbohidratos)

Son importantes la cantidad y el tipo de carbohidratos<sup>^</sup>

Es posible el consumo de alimentos que contienen sacarosa si se hacen ajustes en las dosis de insulina

#### Proteínas

Aportarán 10-35% de la ingesta calórica total (no se recomiendan las dietas hiperproteínicas)

#### Otros componentes

Los alimentos con abundante fibra vegetal pueden disminuir las oscilaciones de la glucemia posprandial

Consumo de edulcorantes sin nutrientes

<sup>^</sup> Consultese el texto en cuanto a las diferencias respecto a pacientes con los tipo 1 o 2 de diabetes. Tal como ocurre con la población general, la dieta sana incluye frutas, verduras y alimentos con abundante fibra vegetal.

<sup>^</sup> La cantidad de carbohidratos se conoce al estimar los gramos de carbohidratos en la dieta; el índice glucémico refleja la forma en que el consumo de un alimento particular afecta la glucemia.

Fuente: con autorización de la American Diabetes Association, 2007.

tidad precisa de glucosa. El consumo de artículos con bajo índice glucémico al parecer disminuye las oscilaciones posprandiales de la glucemia y mejora el control de la misma. Es útil utilizar alimentos hipocalóricos y edulcorantes no nutritivos. En la actualidad, las pruebas no se orientan a suplementar la alimentación con vitaminas, antioxidantes (vitaminas C y E) o micronutrientes (cromo) en diabéticos. El objetivo de la MNT en el diabético de tipo 1 es coordinar y acompañar el aporte calórico, tanto en el tiempo como en la cantidad, con la cantidad apropiada de insulina. La MNT y la autovigilancia de la glucosa se deben integrar en la diabetes de tipo 1 para definir el régimen óptimo de insulina. La ADA alienta a los enfermos y a quienes los cuidan a utilizar el recuento de carbohidratos o sistemas de intercambio para calcular el contenido de nutrientes de una comida o un bocadillo. Con base en el estimado del contenido de carbohidratos de una comida, hecho por el propio paciente, por empleo de la proporción de insulina/carbohidratos, se calcula la dosis de la hormona para administrar en forma directa, correspondiente a una comida o un bocadillo. La MNT debe ser lo suficientemente flexible para permitir el ejercicio y la pauta de insulina debe permitir desviaciones en el aporte calórico. Un componente importante de la MNT en la diabetes de tipo 1 es reducir al mínimo el aumento de peso que a menudo acompaña al tratamiento intensivo.

Los objetivos de la MNT en la diabetes de tipo 2 son ligeramente distintos y abordan la prevalencia mucho mayor de factores de riesgo y de enfermedad cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, obesidad) en esta población. La mayoría de estos individuos son obesos, y se sigue aconsejando encarecidamente la pérdida de peso, que debe continuar siendo un objetivo importante. Las dietas hipocalóricas y la pérdida discreta de peso (5 a 7%) con frecuencia provocan un descenso rápido e impresionante de la glucosa en individuos con DM de tipo 2 de nuevo inicio. Sin embargo, numerosos estudios documentan que es rara la pérdida de peso a largo plazo. La MNT en la diabetes de tipo 2 debe hacer hincapié en reducción discreta de las calorías, decremento del consumo de grasas, aumento de la actividad física y descenso de la hiperlipidemia y la hipertensión. El aumento del consumo de fibra soluble dietética puede mejorar el control de la glucemia en los diabéticos de tipo 2. Pérdida de peso y ejercicio mejoran la insulinorresistencia.

**Ejercicio.** El ejercicio tiene múltiples beneficios, entre ellos descenso del riesgo cardiovascular, decremento de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. Tanto en los diabéticos de tipo 1 como en los de tipo 2, el ejercicio también resulta útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina. En los diabéticos, la ADA recomienda cada semana 150 min (distribuidos como mínimo en tres días) de ejercicios aeróbicos. En sujetos con el tipo 2 de diabetes el régimen ergométrico también debe incluir ejercicios contra resistencia.

A pesar de los beneficios que produce, el ejercicio plantea desafíos a los individuos que experimentan DM porque carecen de los mecanismos glucoreguladores normales (la insulina disminuye y el glucagón aumenta durante

el ejercicio). El músculo esquelético es un lugar importante de consumo de combustible metabólico en reposo, y con el aumento de la actividad muscular durante el ejercicio aerobio energético las necesidades de combustible aumentan mucho. Los diabéticos de tipo 1 son propensos tanto a la hiperglucemias como a la hipoglucemias durante el ejercicio, dependiendo de las concentraciones de glucosa plasmática previas al ejercicio, los valores de insulina circulante y el nivel de catecolaminas inducido por el ejercicio. Si el valor de insulina es demasiado bajo, el incremento de las catecolaminas puede aumentar excesivamente la glucosa plasmática, promover la formación de cetonas y, posiblemente, provocar cetoacidosis. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina circulante son excesivas, esta hiperinsulinemia relativa puede disminuir la producción hepática de glucosa (reducir la glucogenólisis, disminuir la gluconeogénesis) y aumentar la penetración de glucosa en el músculo, provocando hipoglucemias.

Para evitar la hiperglucemias o la hipoglucemias que surge después de ejercicio, las personas con DM de tipo 1 deben: 1) medir su glucemias antes del ejercicio, durante el mismo y después de realizado; 2) diferir la práctica de ejercicio si la glucemias es mayor de 14 mmol/L (250 mg/100 ml) y aparecen cetonas; 3) si la glucemias es menor de 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml), habrá que ingerir carbohidratos antes del ejercicio; 4) vigilar la concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio e ingerir carbohidratos para prevenir la hipoglucemias; 5) disminuir las dosis de insulina (basándose en la experiencia previa) antes del ejercicio e inyectarse la insulina en una zona que sea ejercitada, y 6) aprender a conocer las respuestas individuales de la glucosa a los diferentes tipos de ejercicio y aumentar la ingestión de alimentos hasta 24 h después de éste, dependiendo de su intensidad y duración. En los diabéticos de tipo 2 las hipoglucemias relacionadas con el ejercicio son menos frecuentes, pero pueden darse tanto en sujetos tratados con insulina como en los que reciben secretagogos de insulina.

Como las enfermedades cardiovasculares asintomáticas se presentan a menor edad tanto en la DM de tipo 1 como en la de tipo 2, puede estar justificado efectuar mediciones formales de la tolerancia al ejercicio de los individuos diabéticos con cualquiera de las siguientes características: edad mayor de 35 años, duración de la diabetes de más de 15 años (DM de tipo 1) o de >10 años (DM de tipo 2), complicaciones microvasculares de la DM (retinopatía, microalbuminuria o nefropatía), enfermedad arterial periférica, otros factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria o neuropatía vegetativa. La retinopatía proliferativa no tratada es una contraindicación relativa del ejercicio vigoroso, puesto que podrían producirse hemorragias hacia el cuerpo vitreo y desprendimiento de retina.

#### VIGILANCIA DEL GRADO DE CONTROL DE LA GLUCEMIA

La vigilancia óptima del control de la glucemias implica la realización de determinaciones de la glucosa plasmática por el paciente y la valoración del control a largo plazo por el médico (determinación de la hemoglobina A1C y revisión de las mediciones de glucosa realizadas por el paciente). Estas determinaciones son complementarias: las realizadas por el paciente proporcionan una panorámica del control glucémico a corto plazo, mientras que la A1C refleja el control medio de la glucemias a lo largo de los dos a tres meses previos.

**Autovigilancia de la glucosa sanguínea.** La autovigilancia de la glucosa sanguínea (*self-monitoring of blood glucose, SMBG*) es la norma de la atención de la diabetes y permite al paciente controlar su glucemias en cualquier momento. En la SMBG basta una pequeña gota de sangre y una reacción enzimática fácil de detectar para medir la glucosa plasmática capilar. Muchos dispositivos de medición automática de la glucosa pueden medir este carbohidrato de manera rápida y precisa (calibrado para generar una cifra de glucosa plasmática a pesar de que se mida la glucosa sanguínea), en pequeñas cantidades de sangre (3 a 10 µl) obtenida de la punción de la yema del dedo; otros sitios de obtención de sangre (p. ej., antebrazo) son menos fiables, en particular si la glucemias cambia rápidamente (fase posprandial). Se dispone de muy diversos dispositivos glucométricos y el orientador certificado en diabetes tiene máxima importancia para que la persona escoja el aparato óptimo y aprenda a utilizarlo de la mejor manera. Al combinar las mediciones de glucosa con antecedentes dietéticos, cambios de fármacos y antecedentes ergométricos, el médico y el paciente mejoraráán el programa terapéutico.

Se debe individualizar la frecuencia de la SMBG adaptándola a los objetivos del tratamiento. Los diabéticos de tipo 1 o de tipo 2 deben medir su glucosa plasmática entre tres y más veces al día para calcular y seleccionar los bolos de insulina de acción corta de las comidas y modificar las dosis de insulina de acción prolongada. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 requieren determinaciones menos frecuentes, si bien no se ha determinado con precisión

la frecuencia óptima de autovigilancia. Los diabéticos de tipo 2 quienes se están administrando insulina deberán utilizar SBMG frecuentemente en comparación de los que están ingiriendo otros agentes. Los diabéticos de tipo 2 tratados con agentes orales deben emplear la autovigilancia como método para evaluar la eficacia de su medicación y dieta. Como los valores de glucosa plasmática varían menos en estos sujetos, puede bastar una o dos determinaciones (o menos en enfermos que reciben dos agentes orales o que se controlan con dieta). Es importante hacer casi todas las mediciones en personas con uno u otro tipo de diabetes antes de una comida, y complementarlas con mediciones posprandiales, para así alcanzar los objetivos de glucemia posprandial (cuadro 338-8). La medición de glucosa en orina no constituye una evaluación precisa para el control glucémico.

Los aparatos para la medición continua de la glucemia han sido objeto de investigación intensiva; algunos sistemas han sido aprobados por la FDA en Estados Unidos y otros están en diversas fases de perfeccionamiento. En la actualidad, es poco su empleo en el tratamiento sistemático de la diabetes y los aparatos no sustituyen a la necesidad de un glucómetro tradicional. La tecnología mencionada en rápida evolución obliga a contar con enorme experiencia por parte del grupo asistencial de la diabetes y el paciente. Los sistemas de medición actuales y continuos de la glucosa (*current continuous glucose monitoring systems*, CGMS) miden dicho carbohidrato en el líquido intersticial, en que está en equilibrio con la glucosa sanguínea. Los sistemas de alarma avisarán al paciente si la glucemia disminuye dentro de los límites hipoglucémicos. La FDA califica a tales dispositivos como "mínimamente cruentes" o "incuriosos", según la forma en que se obtiene el líquido intersticial. Algunos dispositivos utilizan un catéter subcutáneo a permanencia para medir la glucosa en líquido intersticial y así generar cifras de tiempo real o retrospectivas de tal carbohidrato. Es escasa la experiencia clínica con tales aparatos, pero al parecer brindan información útil a breve plazo respecto a las características de los cambios de la glucosa y también amplían la capacidad de detectar episodios hipoglucémicos.

Las cetonas son indicadores de cetoacidosis diabética incipiente, y deben medirse en los individuos con DM de tipo 1 cuando su concentración sanguínea de glucosa pasa de manera sostenida de  $>16.7$  mmol/L (300 mg/100 mi), durante una enfermedad concurrente, o cuando experimentan síntomas como náusea, vómito o dolor abdominal. Se prefiere la medición de hidroxibutirato sobre las pruebas basadas en el nitroprusiato, que miden sólo acetoacetato y acetona.

**Valoración del control de la glucemia a largo plazo.** La determinación de la glucohemoglobina es el método habitual de evaluación del control glucémico. Cuando la glucosa plasmática está sistemáticamente elevada, aumenta la glucosilación no enzimática de la hemoglobina; esta alteración refleja la historia de la glucemia en los dos o tres meses previos, porque la supervivencia media de los hematíes es de 120 días (la glucemia del mes previo contribuye con sólo 50% al valor de A1C). Existen numerosos métodos analíticos de determinación de las diferentes formas de glucohemoglobina, y hay considerables variaciones entre los métodos. Como las determinaciones de glucohemoglobina se suelen comparar con determinaciones previas, es fundamental que los resultados sean comparables. Dependiendo del método de determinación de la A1C, las hemoglobinopatías, la anemia hemolítica, la reticulocitosis, las transfusiones y la uremia pueden interferir en los resultados. La medición de A1C en el "punto o estación de enfermería" permite una retroalimentación más rápida y con ello auxiliar la terapia.

La glucohemoglobina o la hemoglobina A1C deben medirse en todos los diabéticos durante su valoración inicial y como parte de la atención integral. Como parámetro fundamental de las complicaciones de la diabetes, la A1C debería reflejar, hasta cierto punto, las mediciones a corto plazo de la autovigilancia. Las dos determinaciones son complementarias, porque las enfermedades intercurrentes pueden afectar las determinaciones de la autovigilancia pero no la A1C. De manera similar, la hiperglucemia posprandial y nocturna puede no ser detectada por la SMBG de la glucosa plasmática capilar en ayunas y preprandial, pero se reflejará en la A1C. En estudios estandarizados, el valor de la hemoglobina A1C se aproxima a los siguientes valores de la glucosa plasmática: una A1C de 6% equivale a 7.5 mmol/L (135 mg/100 mi); una de 7%, a 9.5 mmol/L (170 mg/100 mi); de 8%, a 11.5 mmol/L (205 mg/100 mi); etc. [Un aumento de 1% en la A1C equivale a uno de 2.0 mmol/L (35 mg/100 mi) en la concentración media de glucosa.] Para los pacientes que logran su concentración deseada de glucosa, la ADA recomienda medir la A1C dos veces al año. Se justifican las determinaciones más frecuentes (cada tres meses) cuando el control de la glucemia no es el adecuado, cuando ha cambiado el tratamiento y en la mayoría de los pacientes con DM de tipo 1. El grado de glucosilación de otras proteínas, como la albúmina, se ha utilizado como alternativa al control glucémico cuando la A1C es imprecisa (anemia hemolítica, hemoglobi-

nopatías). La determinación de fructosamina (que emplea albúmina) refleja el estado de la glucemia en las dos semanas previas. Es importante no utilizar sistemáticamente otros métodos de cuantificación del control de la glucemia (que incluye el método 1,5 anhidroglucitol), porque no se han publicado estudios que demuestren que permite anticipar con exactitud la aparición de complicaciones de la diabetes.

## 0 DIABETES MELLITUS DE TIPOS 1 Y 2

**FIJACIÓN DE UN OBJETIVO DE CONTROL GLUCÉMICO.** Como las complicaciones de la diabetes están relacionadas con el control glucémico, la normoglucemia o una glucemia casi normal es el objetivo, a menudo esquivo, de control en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, resulta extremadamente difícil normalizar la glucosa plasmática durante períodos prolongados, como demostró el DCCT. Sin importar el grado de hiperglucemia, la mejora del control glucémico disminuirá el riesgo de complicaciones diabéticas (fig. 338-8).

El objetivo de control glucémico (reflejado por la A1C) se debe individualizar, y el profesional de la salud debe establecer las metas del tratamiento junto con el paciente después de considerar varios aspectos médicos, sociales y del modo de vida. Los factores importantes que se deben tener en cuenta son edad del paciente, su capacidad de comprender y poner en práctica un tratamiento complejo, presencia y gravedad de complicaciones de la diabetes, habilidad para reconocer los síntomas de la hiperglucemia y la presencia de otras enfermedades o tratamientos que puedan alterar la respuesta al tratamiento, modo de vida y ocupación (p. ej., las posibles consecuencias de sufrir una hipoglucemía en el trabajo) y nivel de apoyo por parte de la familia y los amigos.

La ADA sugiere que el objetivo glucémico es alcanzar A1C lo más cercana a lo normal, como sea posible, minimizando el riesgo de hipoglucemias significativas. En términos generales, la cifra por alcanzar con A1C debe ser  $<7.0\%$  (cuadro 338-8) con otro objetivo más exigente ( $<6\%$ ) en muchos enfermos. Un objetivo más alto en cuanto a A1C pudiera ser adecuado en personas de muy corta edad o muy ancianas o en individuos con limitación de la esperanza de vida o cuadros coexistentes. La consideración principal es la frecuencia y gravedad de la hipoglucemias, porque se torna más frecuente con un objetivo respecto a A1C más exigente. Otros grupos (como la International Diabetes Federation y la American Association of Clinical Endocrinology) han sugerido que el objetivo de A1C debe ser de 6.5% o menos en muchas personas, con base predominantemente en la observación de que no existe un límite inferior de A1C que permita disminuir las complicaciones específicas de la diabetes.

**DIABETES MELLITUS DE TIPO 1. Consideraciones generales.** En el cuadro 338-8 se resumen las recomendaciones de la ADA en cuanto a las metas de glucemia en ayunas y al acostarse y de A1C. El objetivo es diseñar y poner en marcha pautas de insulinoterapia que imiten la secreción fisiológica de insulina. Dado que los diabéticos de tipo 1 carecen de producción endógena de ésta, la administración de insulina basal exógena es esencial para regular la degradación de glucógeno, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. De manera similar, el tratamiento sustitutivo con insulina posprandial debe ser adecuado para la ingestión de carbohidratos y promover un empleo y almacenamiento normales de la glucosa.

**Tratamiento intensivo.** El tratamiento intensivo de la diabetes tiene como finalidad lograr la euglucemia o una glucemia casi normal. Este criterio requiere múltiples recursos, entre ellos educación profunda y sostenida del paciente, registro preciso de las mediciones de la glucosa plasmática y la alimentación del individuo y régimen de insulina variable que equipare la ingestión de glucosa con la dosis de insulina. Los regímenes de insulina suelen consistir en muchos componentes, múltiples inyecciones al día [*multiple daily injections*, MDI] o dispositivos de administración intravenosa de esta hormona exógena (cada uno de éstos se considera más adelante en este capítulo).

Los beneficios del tratamiento intensivo de la diabetes y la mejoría del control glucémico comprenden disminución de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes y posible retraso o decremento de las complicaciones macroangiopáticas, que persiste después de un período de casi normoglucemia. Desde el punto de vista psicológico, el paciente experimenta un mayor control sobre su diabetes y a menudo nota un aumento de su sensación de bienestar, una mayor flexibilidad en el horario y la composición de las comidas, y la capacidad de modificar la dosis de insulina con el ejercicio. Además, el tratamiento intensivo de la diabetes se aconseja encarecidamente en los pacientes con DM de tipo 1 recién diagnosticada porque puede prolongar el período de producción de péptido C, lo que suele redundar en un mejor control glucémico y en un riesgo reducido de hipoglucemias graves.

Aunque los beneficios del tratamiento intensivo son impresionantes, su costo personal y económico es considerable y no es adecuado en todos los individuos.

**Preparados de insulina.** Los preparados actuales de insulina son producidos por tecnología de DNA recombinante y su secuencia de aminoácidos es la de la insulina humana o sus variantes. Ya no se emplean insulinas de origen animal (de bovino o de cerdo). En Estados Unidos, casi toda la insulina se formula como U-100 (100 U/ml),

mientras que en algunos otros países está disponible en otras unidades (p. ej., U-40 = 40 U/ml). También se ha hecho una tecnología aplicada de la insulina humana con aspectos farmacogenéticos o genéticos peculiares, modificada, para que se asemeje lo más íntimamente posible a la secreción de insulina normal. Las insulinas se clasifican en hormonas de acción breve o de acción larga (**cuadro 338-10**). Por ejemplo, un preparado de insulina de acción corta, la insulina lispro, es un análogo de insulina en el que los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) en la insulina de las cadenas B están invertidas por tecnología de DNA recombinante. Otro análogo de la insulina con propiedades semejantes a las de la lispro es la insulina aspart. Estos análogos de la insulina tienen plena actividad biológica pero menor tendencia a la agregación subcutánea, con lo cual su absorción y el comienzo de su acción son más rápidos y la duración de ésta es más corta. Estas características son especialmente ventajosas para el entrenamiento en la inyección de insulina y para la acción cuando la glucemia se eleve después de las comidas. La duración más corta de la acción parece ir acompañada de un descenso del número de episodios de hipoglucemias, fundamentalmente porque el declive de la acción de la lispro parece corresponder mejor con el descenso de la glucosa plasmática después de una comida. De este modo la insulina aspart, lispro o glulisina se prefiere sobre la regular para cobertura prandial. La insulina glargina es una forma humana biosintética de acción prolongada que difiere de la insulina normal en que la asparagina está sustituida por glicina en el sitio 21, y se han añadido dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena B. Cuando se compara con la insulina NPH, el comienzo de la acción de la insulina glargina es más tardío, la duración de la acción más prolongada (aproximadamente 24 h) y no existe un pico pronunciado. En un ensayo clínico realizado con insulina glargina se describió una menor incidencia de hipoglucemias, especialmente por la noche, cuando se comparaba con NPH. La insulina detemir posee una cadena lateral de ácidos grasos que prolongan su acción al lentificar su absorción y su catabolismo. La insulina simple y la NPH poseen la secuencia original de aminoácidos de la hormona. Se cuenta con insulina simple en presentaciones de 500 U/ml (U-500) y a veces es útil en individuos con profunda resistencia a la hormona.

Las necesidades básales de insulina se cubren gracias a las presentaciones de larga acción (insulina NPH, insulina glargina o insulina detemir). Por lo común se les administra junto con una insulina de acción breve, en un intento de simular la liberación fisiológica de la hormona, con los alimentos. Muy a menudo se mezclan las insulinas NPH y la de acción breve, pero tal combinación quizás modifique el perfil de absorción de la insulina (en particular los preparados de acción breve). Por ejemplo, la absorción de lispro se retrasa si se mezcla con NPH. La alteración en la absorción de insulina cuando el paciente mezcla diferentes presentaciones de ella no debe desalentar a la mezcla de estas hormonas. Sin embargo, hay que cumplir con algunas directrices como: 1) mezclar en la jeringa las diversas presentaciones de insulina inmediatamente antes de inyectarlas (la inyección se hará en término de 120 s después de la mezcla); 2) no se almacenará la insulina una vez mezclada; 3) se cumplirán las mismas normas en términos de mezclado de insulina y administración para estandarizar la respuesta fisiológica a la hormona inyectada, y 4) no se mezclará insulina glargina o detemir con otras formas de la hormona. La capacidad de mezclado de las insulinas regulares humana y NPH permite lograr combinaciones de insulinas que contienen 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30) o mezclas iguales de una y otra variantes (50/50). Otras combinaciones de las presentaciones de insulina son insulina aspart (70/30) e insulina lispro (75/25 y 50/50). Al incluir algún análogo de insulina mezclado con protamina, las combinaciones en cuestión tienen un perfil de acción breve y de acción larga (**cuadro 338-10**). Si bien son más cómodas para el paciente (sólo se aplican dos inyecciones al día), las presentaciones en combinación no permiten el ajuste independiente de la actividad breve y de la larga. Algunas presentaciones de insulina se distribuyen con dispositivos en forma de pluma, que pudieran ser más cómodas para algunos pacientes.

La insulina también se puede administrar por inhalación, en una presentación en polvo de insulina regular y un dispositivo de suministro. En lo que toca al suministro de insulina el paciente utiliza una presentación en polvo de la hormona (una "ampolla") y un inhalador especializado para que disperse insulina en aerosol a un reservorio a partir del cual es inhalada. La insulina inhalada tiene acción breve y su comienzo de acción es semejante al de los análogos de la hormona, pero su duración es semejante a la de la insulina simple. Por tal razón se le utiliza para protección prandial. La insulina inhalada debe ser combinada con un preparado inyectable de larga acción para que se logre la protección basal en la diabetes de tipo 1 o 2 (**cuadro 338-10**) o se utilizará en combinación con agentes orales en personas con DM tipo 2. La insulina inhalada al parecer es semejante a la insulina simple inyectada en lo que se refiere al control

**CUADRO 338-10 FARMACOCINÉTICA DE LOS PREPARADOS DE INSULINA**

Preparado	Cronología de acción		
	Comienzo, en horas	Efecto máximo (pico), en horas	Duración efectiva, en horas
<b>Insulina subcutánea de acción breve</b>			
Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
Aspart	<0.25	0.5-1.5	3-4
Glulisina	<0.25	0.5-1.5	3-4
Simple (regular)	0.5-1.0	2-3	4-6
<b>De acción breve, inhalado</b>			
Insulina simple inhalada	<0.25	0.5-1.5	4-6
<b>De acción larga</b>			
NPH	1-4	6-10	10-16
Detemir	1-4	— <sup>a</sup>	12-20
Glargina	1-4	— <sup>a</sup>	24
<b>Combinaciones de insulina</b>			
El esquema 75/25 incluye 75% de lispro protamina y 25% de lispro	<0.25	1.5 h <sup>b</sup>	Mayor de 10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de lispro protamina y 30% de aspart	<0.25	1.5 h <sup>b</sup>	Mayor de 10-16
El esquema 50/50 incluye 50% de lispro protamina con 50% de lispro	<0.25	1.5 h <sup>b</sup>	Mayor de 10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de NPH y 30% de insulina simple	0.5-1	Doble	10-16
El esquema 50/50 incluye 50% de NPH y 50% de insulina simple	0.5-1	Doble	10-16

<sup>a</sup> La glarginha tiene mínima actividad pico; el detemir tiene moderada actividad pico entre 6 y 14 horas.

<sup>b</sup> Doble: dos picos: uno entre 2 y 3 h y el segundo horas después.

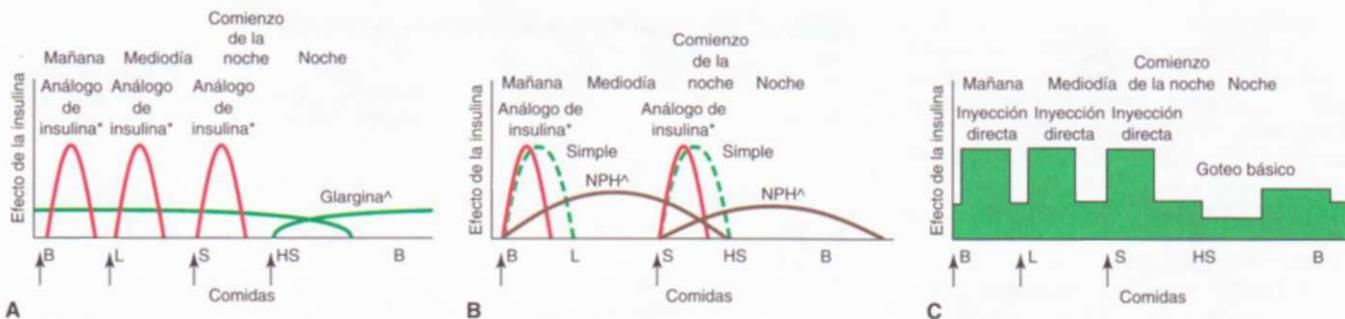
**Fuente:** con autorización de JS Skyler, *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.

glucémico. Se le distribuye en "ampollas" de 1 y 3 mg que equivalen a 3 y 8 U de insulina simple inyectable. La administración de una dosis mayor obliga a utilizar varias "ampollas". No se ha aprobado el uso de la insulina inhalada para individuos que fuman o tienen neumopatías crónicas. Antes de comenzar el uso de la insulina inhalada se practicarán pruebas de función pulmonar, que se repetirán después de seis meses de tratamiento y, más adelante, cada año. Los efectos adversos incluyen los que mejora con el empleo continuo, e hipoglucemias con una frecuencia similar a la observada con insulina simple inyectada. Se desconoce la inocuidad a largo plazo de la insulina inhalada. El empleo apropiado del dispositivo de inhalación obliga a enseñar al paciente. La insulina inhalada no conlleva alguna ventaja funcional respecto a la hormona de acción breve inyectada, pero cabe considerar su uso en individuos escogidos con diabetes de tipo 2 que rechazan la inyección de insulina. Están en fase de perfeccionamiento otras fórmulas de insulina inhalada.

**Regímenes de insulina.** En la figura 338-13 se presentan ejemplos de diversos regímenes de insulina que pueden utilizarse para tratar la DM de tipo 1. Aunque los perfiles de insulina se ilustran como curvas "suaves" hay variaciones considerables de un paciente a otro respecto al nivel máximo y la duración. En todos los regímenes, las insulinas de acción prolongada (NPH, glarginha o detemir) ofrecen las concentraciones básales necesarias, en tanto que los tipos regular, aspart, glulisina y lispro proporcionan la insulina prandial. Los análogos de insulina de acción breve deben inyectarse poco antes (antes de 20 min) de una comida, o exactamente después de ella; la insulina simple se aplica 30 a 45 min antes de la comida.

Un inconveniente de los regímenes actuales de insulina es que ésta penetra inmediatamente en la circulación general, mientras que la insulina endógena se segregá en el sistema venoso porta. Por tanto, la insulina exógena expone al hígado a dosis mafisiológicas de insulina. Ninguna dosificación de insulina reproduce con precisión el modelo secretor del islote pancreático. Sin embargo, las pautas más fisiológicas entrañan un mayor número de inyecciones, mayor dependencia de las insulinas de acción corta y determinaciones más frecuentes de glucosa plasmática capilar. En general, los diabéticos de tipo 1 requieren 0.5 a 1.0 U de insulina/kg/día repartida en varias dosis, y alrededor de 50% de la insulina se da como insulina basal.

El término regímenes insulínicos con múltiples componentes denota la combinación de insulina basal y la que se administra de manera inmediata en bolos (insulina de acción breve, preprandial). El horario y la dosis de la presentación preprandial de acción breve se modifican para acomodar los resultados de SMBG, la ingesta prevista de alimentos y la actividad física. Los regímenes en cuestión hacen que la persona con diabetes de tipo 1 tenga mayor flexibilidad en su modo de vida y mejores posibilidades de alcanzar una situación cercana a la normoglucemia. Un régimen de este tipo que se incluye en la figura 338-135 consiste en insulina basal con glarginha o detemir y lispro preprandial, glulisina o insulina aspart. La dosis de insulina aspart, glulisina o lispro se basan en algoritmos individualizados que integran elementos como la glucosa preprandial y la ingesta prevista de carbohidratos. Para calcular el componente de alimentos propio de la dosis de insulina preprandial el paciente utiliza una razón insulina/car-



**FIGURA 338-13. Regímenes insulínicos representativos para tratar la diabetes.** En lo que toca a cada gráfico, el eje de las ordenadas señala el grado del efecto de la insulina y el eje de las abscisas, los momentos del día. B, desayuno (*breakfast*); L, comida de mediodía (*lunch*); S, cena (*supper*); HS, hora de acostarse; CSII, goteo subcutáneo continuo de insulina. \*Se pueden utilizar lispro, glulisina o insulina aspart. La hora de inyección de la insulina se señala con una flecha vertical y el tipo de la hormona se inscribe por arriba de cada curva de insulina. **A.** Un régimen con múltiples componentes consiste en insulina de acción larga (^, una inyección de glargina o dos de detemir) para lograr la cobertura basal de insulina y tres inyecciones de glulisina, lispro o insulina aspart, para la protección glucé-

mica que cubra cada comida. **B.** La aplicación de dos inyecciones de insulina de larga acción (^, NPH o detemir) e insulina de acción breve [glulisina, lispro, insulina aspart (línea gruesa roja) o simple (línea verde de guiones)]. Se utiliza sólo una presentación de insulina de acción breve. **C.** Se muestra la administración por medio de un aparato de goteo, con la insulina básica y una inyección rápida (en bolo) en cada comida. El nivel de insulina basal disminuye durante la noche y aumenta un poco antes que la persona se despierte en la mañana. Glulisina, lispro o insulina aspart se utilizan con la bomba de insulina. [Con autorización de H Lebovitz (ed): *Therapy for Diabetes Mellitus*. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.]

bohidrato (una razón frecuente es 1 a 1.5 U/10 g de carbohidrato, pero tal cifra debe calcularse para cada persona). A la dosis anterior de insulina se agrega la hormona complementaria o de corrección basada en la glucemia preprandial [una fórmula utiliza 1 U de insulina por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 ml), en exceso de la cifra de glucosa preprandial prefijada; otra fórmula utiliza el peso corporal en kilogramos x la glucemia a la que se sustrae la cifra deseada de glucosa en mg/100 ml/1 500]. Otro régimen con múltiples componentes consiste en utilizar insulina NPH a la hora de acostarse, una dosis pequeña de la misma insulina en el desayuno (20 a 30% de la dosis nocturna) y una insulina preprandial de acción breve. Se utilizan variaciones de este régimen, pero tienen la desventaja de que NPH alcanza un pico significativo de tal forma que se torna más frecuente la aparición de hipoglucemias. En todos los tipos de regímenes insulínicos es esencial practicar frecuentemente SMBG (más de tres veces al día).

Un régimen de uso frecuente comprende inyecciones de una insulina de acción larga como NPH dos veces al día (se puede sustituir por detemir), mezclada con una insulina de acción breve, antes del desayuno y la cena (fig. 338-13/1). En los regímenes en cuestión por lo común se aplica 66% de la dosis diaria total en la mañana (aproximadamente 66% se administra en la forma de insulina de acción larga, y 33% de acción corta) y 33% antes de la cena (en promedio la mitad se aplica en la forma de insulina de larga acción y la otra mitad de corta acción). El inconveniente del régimen anterior es que plantea un programa rígido, en término de actividades de la vida diaria y del contenido y horario de comidas. El régimen es una forma sencilla y eficaz de evitar la hiperglucemia profunda, pero no genera un control cercano a lo normal en muchas personas con DM de tipo 1. Además, si el orden de comidas y su contenido varían, o si aumenta la actividad física, puede surgir hiperglucemia o hipoglucemias. El cambio de la insulina de acción larga, y en vez de aplicarla antes de la cena, hacerlo a la hora de acostarse, evita a veces la hipoglucemias nocturnas y aporta más insulina porque los niveles de glucosa aumentan en las primeras horas de la mañana (el llamado fenómeno del amanecer). La dosis de insulina en los regímenes en cuestión debe ajustarse con base en los resultados de SMBG, y para ello se parte de las suposiciones generales siguientes: 1) el nivel de glucosa en el ayuno dependen predominantemente de la insulina de larga acción aplicada en la noche anterior; 2) la glucosa antes de la comida de mediodía está en función de la insulina de acción breve de la mañana; 3) el nivel de glucosa antes de la cena está en función de la insulina de larga acción aplicada en la mañana, y 4) la glucosa a la hora de acostarse está en función de la insulina de acción breve, antes de la cena; el anterior no es un régimen óptimo para la persona con DM de tipo 1, aunque a veces se utiliza en la que tiene diabetes de tipo 2.

El goteo continuo de insulina en plano subcutáneo (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) constituye un régimen muy eficaz para la persona con diabetes de tipo 1 (fig. 338-13-<sup>A</sup> <sup>14</sup>) aplicación básica por goteo se administra insulina preprandial ("inyección directa o en bolo"), por medio del dispositivo de goteo de insulina, basada en las instrucciones que el médico reciba del paciente, que utilizará un algoritmo individualizado que incorpore las cifras de glucemia preprandial y la ingesta prevista de carbohidratos (véase antes en este capítulo). Estos aparatos completos para el goteo de insulina impulsan con precisión dosis pequeñas de la hormona (microlitros por hora) y tienen algunas ventajas: 1) es posible programar velocidades diversas de goteo básicas para incluir las necesidades de insulina nocturnas, en comparación con las básicas diurnas; 2) es posible alterar en los períodos de ejercicio la velocidad de goteo básica; 3) las cifras diferentes de goteo, con la administración rápida que se relaciona con una comida permiten ajustar mejor las dosis de insulina, con arreglo a la composición de la comida, y 4) los algoritmos programados toman en consideración la administración previa de la hormona así como las cifras de glucemia, para calcular

la dosis de la misma. Los dispositivos obligan a la participación de un profesional con experiencia considerable en los aparatos de goteo insulínico e interacciones frecuentes del paciente con el grupo de asistencia y tratamiento. Los aparatos de goteo presentan problemas peculiares como la infección en el sitio de penetración de la hormona, hiperglucemias no explicadas debido a que el equipo de goteo se obstruye, o cetoadosis diabética en caso de desconexión de la bomba. Muchos médicos utilizan lispro, glulisina o insulina aspart en CSII, pero la semivida brevíssima de tales preparados culmina a muy breve plazo en deficiencia de insulina si se interrumpe el sistema de administración. Un aspecto esencial para el empleo seguro de los aparatos de goteo es la enseñanza integral del enfermo en cuanto a la función de la bomba y la práctica frecuente de SMBG. No se han interrumpido los intentos para crear un sistema de asa cerrada en que los datos provenientes de la medición continua de glucosa regulen la velocidad de goteo de la insulina.

**Otros agentes que mejoran el control de la glucemia.** No se ha dilucidado la importancia de la amilina, un péptido de 37 aminoácidos secretado conjuntamente con insulina por las células beta del páncreas, en la homeostasis normal de la glucosa. Sin embargo, con base en el dalo teórico de que los sujetos con deficiencia insulínica también muestran deficiencia de la amilina, se creó un análogo de esta última (pramlintida), y se observó que disminuía las oscilaciones glucémicas posprandiales en los diabéticos de uno y otro tipo que recibían insulina. La pramlintida inyectada poco antes de una comida retrasa el vaciamiento del estómago y suprime la acción del glucagón, pero no modifica los niveles de insulina; en Estados Unidos se le ha aprobado para usar en individuos que reciben insulina y que tienen uno y otro tipo de diabetes. La adición de dicho producto origina una disminución pequeña en A1C y al parecer disminuye las oscilaciones de la glucosa vinculadas con las comidas. En la diabetes tipo 1, la pramlintida se inicia como inyección SC de 15 pg antes de cada comida y se titula hasta un máximo de 30 a 60 pg según se tolere. En la DM tipo 2 se inicia como inyección SC de 60 pg antes de cada comida y puede titularse hasta un máximo de 120 pg. Los principales efectos adversos son náusea y vómito y es importante titular lentamente la dosis para evitar las reacciones adversas. La pramlintida retrasa el vaciamiento gástrico y por ello puede influir en la absorción de otros fármacos y será mejor no utilizarla en combinación con otros medicamentos que lentifican la motilidad de vías gastrointestinales (GI). La dosis de insulina de acción breve, aplicada antes de la comida se disminuirá en el comienzo, para evitar la hipoglucemias, y después se harán ajustes en ella conforme se manifiesten los efectos de la pramlintida. Otro agente que puede utilizarse en personas con DM de tipo 1 son los inhibidores de glucosidasa alfa (véase más adelante en este capítulo).

**DIABETES MELLITUS DE TIPO 2.** Consideraciones generales. Los objetivos del tratamiento en la diabetes de tipo 2 son similares a los del tipo 1. Aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento del diabético de tipo 1, la atención del paciente de tipo 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y el tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes (fig. 338-14). Hasta 20 a 50% de los sujetos recién diagnosticados con diabetes de tipo 2 pueden presentar complicaciones específicas de este trastorno. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque ésta es la primera causa de muerte en estos pacientes. Se comenzarán simultáneamente los intentos para alcanzar las cifras de referencia de la presión arterial y los niveles de lípidos (cuadro 338-8) junto con las intervenciones hipoglucemiantes.



**FIGURA 338-14.** Elementos esenciales de la atención integral de la diabetes de tipo 2.

El tratamiento de la diabetes de tipo 2 debe comenzar con MNT (expuesta en párrafos anteriores). También se iniciará un régimen de ejercicios para mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular el adelgazamiento. Entre las estrategias farmacológicas

para tratar DM de tipo 2 están agentes hipoglucemiantes orales, insulina y otros fármacos que mejoren el control de la glucemia; muchos médicos y enfermos prefieren agentes hipoglucemiantes orales como fármacos de primera línea (que se expondrán más adelante en este capítulo después de hacer una revisión de medicamentos diversos). Cualquier terapia que mejore el control glucémico aminora la "toxicidad por glucosa" para las células insulares y mejora la secreción de insulina endógena. Sin embargo, DM de tipo 2 es una enfermedad progresiva que al final obliga a utilizar múltiples agentes terapéuticos y a menudo insulina.

**Agentes hipoglucemiantes.** Los progresos en la terapia de DM de tipo 2 han generado enorme entusiasmo por los agentes hipoglucemiantes orales que actúan en diversos procesos fisiopatológicos en ese tipo de DM. Los agentes en cuestión, con base en sus mecanismos de acción, se subdividen en los que incrementan la secreción de insulina, los que disminuyen la producción de glucosa, los que mejoran la sensibilidad a la insulina y los que intensifican la acción de GLP-1 (cuadro 338-11). Los hipoglucemiantes (con excepción de los inhibidores de glucosidasa alfa y un análogo amilínico) no son eficaces en DM de tipo 1 y será mejor no utilizarlos para tratar a personas en muy grave estado con DM de tipo 2. A veces el agente hipoglucemiente inicial es la insulina.

**Secretagogos de insulina.** Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el canal del potasio sensible a trifosfato de adenosina

**CUADRO 338-11 TERAPIAS HIPOGLUCEMIANTES EN LA DIABETES DE TIPO 2**

	Mecanismo de acción	Ejemplos	Disminución de A1C (%) <sup>a</sup>	Ventajas específicas de cada agente	Desventajas específicas de cada agente	Contraindicaciones/contraindicaciones relativas
<b>Orales</b>						
Biguanidas	i Producción de glucosa por hígado; en adelgazamiento, utilización de glucosa y resistencia a la insulina	Metformina	1-2	Adelgazamiento	Acidosis láctica, diarrea, náusea	Creatinina sérica >1.5 mg/100 mi (varones) >1.4 mg/100 mi (mujeres), CHF, estudios con medios de contraste radiográficos; sujetos en muy grave estado, acidosis
Inhibidores de glucosidasa alfa	i Absorción de glucosa	Acarbosa, Miglitol	0.5-0.8	Disminución de la glucemia posprandial	Flatulencia de vías GI, modificaciones en las pruebas de función hepática	Enfermedades de riñones/hígado
Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV	Prolonga la acción de GLP-1 endógena	Sitagliptin	0.5-1.0	No origina hipoglucemia		Disminuir la dosis en caso de nefropatías
Secretagogos de insulina, sulfonilureas	T Secreción de insulina	Cuadro 338-12	1-2	Menor glucemia en el ayuno	Hipoglucemia, incremento ponderal	Enfermedades de riñones/hígado
Secretagogos de insulina, no sulfonilureas	T Secreción de insulina	Cuadro 338-12	1-2	Comienzo más breve de acción; disminuye la glucemia posprandial	Hipoglucemia	Enfermedades de riñones/hígado
Tiazolidínedionas	i Resistencia a la insulina Í utilización de glucosa	Rosiglitazona, pioglitazona	0.5-1.4	Disminuyen las dosis necesarias de insulina	Edema periférico, CHF, incremento ponderal, fracturas, edema de la mácula; la rosiglitazona puede agravar el peligro de MI	Insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía
<b>Parenterales</b>						
Insulina	T Utilización de glucosa y otras acciones anabólicas	Cuadro 338-11	No hay límite	Perfil conocido de inocuidad	Necesidad de ser inyectada; incremento ponderal, hipoglucemia	
Agonista de GLP-1	T Insulina, I glucagon, retrasa el vaciamiento gástrico	Exenatida	0.5-1.0	Adelgazamiento	Necesidad de ser inyectada, náusea, T riesgo de hipoglucemia con los secretagogos de insulina	Nefropatía, agentes que también disminuyen la motilidad de vías GI
Agonista de amilina <sup>b</sup>	Retrasa el vaciamiento gástrico, -I glucagon	Pramlintida	0.25-0.5	Disminuye la glucemia posprandial, adelgazamiento	Necesidad de ser inyectada, náusea, T riesgo de hipoglucemia con la insulina	Agentes que también disminuyen la motilidad de vías GI
Nutrioterapia médica y actividad física	i Resistencia a la insulina, T secreción de insulina	Dieta hipocalórica y baja en grasa, ejercicios	1-2	Otros beneficios para la salud	Difícil la colaboración del diabético y es baja la posibilidad de obtener buenos resultados a largo plazo	

<sup>a</sup> La disminución de A1C depende parcialmente de comenzar A1C.

<sup>b</sup> El agonista de amilina ha sido aprobado para utilizarse en los dos tipos de diabetes.

**ej CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES QUE INCREMENTAN LA PRODUCCIÓN DE INSULINA**

NOMBRE GENÉRICO	INTERVALOS POSOLÓGICOS DIARIOS APROBADOS, MG	DURACIÓN DE LA ACCIÓN, H
<b>Sulfonilureas: primera generación</b>		
Clorpropamida	100-500	>48
Tolazamida	100-1 000	12-24
Tolbutamida	500-3 000	6-12
<b>Sulfonilureas: segunda generación</b>		
Glimepirida	1-8	24
Glipizida	2.5-40	12-18
Glipizida (liberación prolongada)	5-10	24
Gliburida	1.25-20	12-24
Gliburida micronizada	0.75-12	12-24
No sulfonilureas		
Repaglinida	0.5-16	2-6
Nateglinida	180-360	2-4

Fuente: adaptado de BR Zimmerman (ed): *Medical Management of Type 2 Diabetes*, 4th ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.

(ATP) de la célula beta (fig. 338-4). Estos fármacos son más eficaces en los diabéticos de tipo 2 de comienzo relativamente reciente (menos de cinco años), que tienen una producción endógena residual de insulina y tendencia a la obesidad. En dosis máximas, las sulfonilureas de primera generación tienen potencia similar a las de la segunda generación, pero semivida más prolongada, mayor incidencia de hipoglucemia, e interacciones farmacológicas más frecuentes (cuadro 338-12). Por tanto, suelen preferirse en general las sulfonilureas de segunda generación. Una ventaja del inicio más rápido de la acción es una mejor cobertura del ascenso posprandial de la glucosa, pero la semivida más corta de estos fármacos hace necesaria más de una dosis al día. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, aumentándolo a intervalos de una a dos semanas con base en la autovigilancia. En general, las sulfonilureas aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas; con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. La glimepirida y la glipizida se pueden administrar en una sola dosis al día y se les prefiere en vez de la gliburida. La repaglinida no es una sulfonilurea pero también interactúa con el canal del potasio sensible a ATR A causa de su breve semivida, suele administrarse con cada comida o inmediatamente antes, para reducir las oscilaciones de la glucosa relacionadas con las tomas de alimento.

Los secretagogos de insulina se toleran bien en general; sin embargo, todos ellos tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, en especial en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento de la toma de alimentos, ingestión de alcohol o insuficiencia renal. Los individuos que ingieren una sobredosis de estos fármacos experimentan una hipoglucemia prolongada y grave y deben ser vigilados estrechamente en el hospital (cap. 339). Gran parte de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado (algunas activas) a compuestos que se eliminan por el riñón. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es el resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico. Algunas sulfonilureas tienen interacciones importantes con otros fármacos como alcohol, warfarina, ácido acetilsalicílico, cetoconazol, inhibidores de la glucosidasa alfa y fluconazol. En el miocardio y el encéfalo existe una isoforma afín de conductos de potasio sensibles a ATP. Los agentes mencionados, salvo la gliburida, tienen poca afinidad por dicha isoforma. A pesar de la preocupación de que el agente en cuestión pudiera afectar la respuesta del miocardio a la isquemia y de que estudios por observación sugieren que las sulfonilureas agravan el riesgo cardiovascular, el estudio UKPDS no señaló una mayor cifra de mortalidad de origen cardíaco con la gliburida.

**Biguanidas.** La metformina es representativa de esta clase de fármacos. Reduce la producción hepática de glucosa a través de un mecanismo no determinado y puede mejorar ligeramente la utilización periférica de ese azúcar (cuadro 338-11). Reduce asimismo la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. La dosis inicial de 500 mg una o dos veces al día puede incrementarse a 1 000 mg dos veces al día. Se cuenta con una forma de liberación extendida y pudiera generar menos reacciones adversas de vías gastrointestinales (diarrea, anorexia, náusea y regusto metálico). Dado su comienzo de acción relativamente lento y los síntomas digestivos que se producen con las dosis superiores, se debe ir incrementando la dosis cada dos a tres semanas con base en las mediciones de SMBG. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, se puede evitar seleccionando cuidadosamente a los pacientes. La metformina no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal [creatinina sérica >133 pmol/L (1.5 mg/100 ml) en varones o >124 pmol/L (1.4 mg/100 ml) en mujeres, con corrección para considerar la edad], cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía o hipoxia grave. La metformina debe

suspenderse en los pacientes gravemente enfermos, en quienes no toleren la vía oral y en quienes reciben material de contraste radiográfico. Se debe emplear insulina hasta poder reiniciar la metformina.

**Inhibidores de la glucosidasa alfa.** Los inhibidores de la glucosidasa alfa (acarbosa y miglitol) reducen la hiperglucemias posprandial retrasando la absorción de glucosa; no afectan a la utilización de glucosa ni a la secreción de insulina (cuadro 338-11). La hiperglucemias posprandial, secundaria al trastorno de la eliminación hepática y periférica de la glucosa, contribuye de manera significativa al estado hiperglucémico en la diabetes de tipo 2. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobra los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal. El tratamiento se debe iniciar con una dosis baja (25 mg de acarbosa o de miglitol) con la comida de la tarde aumentándolo a una dosis máxima a lo largo de semanas a meses (50 a 100 mg de acarbosa o 50 mg de miglitol en cada comida). Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al intestino grueso y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Los inhibidores de la glucosidasa alfa pueden aumentar los niveles de sulfonilureas e incrementar la incidencia de hipoglucemias. Se debe tratar de evitar el tratamiento simultáneo con resinas fijadoras de ácidos biliares y antiácidos. Estos agentes no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o una creatinina sérica superior a 177 pmol/L (2.0 mg/100 ml). Este grupo de fármacos no es tan potente como los demás para disminuir la A1C, pero es único para disminuir la elevación de la glucemias posprandial, incluso en los diabéticos de tipo 1. Si la hipoglucemias ocurre mientras se están tomando estos agentes, el paciente deberá recibir glucosa porque estarán retardadas la degradación y la absorción de los carbohidratos complejos.

**Tiazolidinedionas.** Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina. Estos fármacos se fijan al receptor nuclear PPAR-γ (receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma [*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*]). El receptor PPAR-γ se encuentra a sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor regulan muy diversos genes, estimulan la diferenciación de adipocitos, aminoran la acumulación de grasa en hígado y al parecer disminuyen de manera indirecta la resistencia a la insulina al estimular el almacenamiento de ácidos grasos y quizás al aumentar los niveles de adiponectina (cuadro 338-11). Las tiazolidinedionas estimulan una redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos. Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinedionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las dos tiazolidinedionas disponibles en la actualidad parecen tener eficacia semejante; el intervalo terapéutico para la pioglitazona es de 15 a 45 mg/día en una sola dosis, y el de la rosiglitazona, de 2 a 8 mg/día en una sola toma o repartidos en dos dosis. Se encuentra en investigación la capacidad de las tiazolidinedionas de influir en otros aspectos del síndrome de resistencia a la insulina.

El prototipo de esta clase de fármacos, la troglitazona, fue retirada del mercado de Estados Unidos luego de que hubo informes de hepatotoxicidad y relación con una reacción hepática idiosincrásica que culminaba en ocasiones en insuficiencia hepática. Aunque rosiglitazona y pioglitazona no parecen inducir las anomalías hepáticas que se observan con la troglitazona, la FDA recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y a intervalos regulares después (cada dos meses durante el primer año y luego de manera periódica). La rosiglitazona incrementa ligeramente el nivel de LDL, HDL y triglicéridos. La pioglitazona hace que aumenten HDL en grado mayor, y LDL en grado menor, pero disminuye el nivel de triglicéridos. Se desconoce la importancia clínica de los cambios de lípidos con los agentes en cuestión y pudiera ser difícil identificarlos, porque muchos pacientes de diabetes de tipo 2 también reciben estatinas. Hay que insistir en obtener las cifras deseables de referencia de lípidos, presión arterial y glucemias y no insistir en el tipo de terapia necesaria para alcanzar tales objetivos. Las tiazolidinedionas se acompañan de incremento ponderal (2 a 3 kg), disminución pequeña en el valor hematocrito y un aumento leve en el volumen plasmático. Puede surgir edema periférico y CHF y son más frecuentes en personas tratadas con insulina. Los agentes en cuestión están contraindicados en sujetos con hepatopatía o CHF (clase III o IV). Datos de metaanálisis recientes han sugerido que la rosiglitazona conlleva un mayor peligro de ocasionar infarto del miocardio. En Estados Unidos la FDA ha planteado una advertencia de que pacientes muy ocasionales que reciben tales agentes pueden presentar empeoramiento del edema macular de tipo diabético. En mujeres que reciben tales fármacos se observa un mayor peligro de fracturas. Se ha demostrado que las tiazolidinedionas inducen la ovulación en mujeres premenopáusicas que padecen síndrome de ovario poliquístico. Es necesario advertir a las mujeres sobre los riesgos del embarazo con las tiazolidinedionas, puesto que no se ha establecido la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

i,

**Insulinoterapia en la diabetes de tipo 2.** Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la diabetes de tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que

han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda. La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos de tipo 2 por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en los diabéticos de larga evolución. La aversión del médico y del paciente suele retrasar el comienzo de la insulinoterapia, pero con ella mejoran el control de la glucosa y el bienestar del enfermo, en aquellos en que no se ha alcanzado el objetivo glucémico.

Como prosigue la secreción endógena de insulina y ésta puede ofrecer aún cierta cobertura de la ingesta calórica durante las comidas, la administración de insulina exógena suele iniciarse con una dosis única de preparados insulínicos de acción intermedia o de acción prolongada (0.3 a 0.4 U/kg/día) administrados antes del desayuno (NPH) o inmediatamente antes de acostarse (NPH, glargina, detemir). Como la hiperglucemia en ayunas y la producción hepática incrementada de glucosa son aspectos prominentes de los diabéticos de tipo 2, en los estudios clínicos la insulina administrada a la hora de dormir ha tenido más eficacia que la dosis matutina única. La insulina glargina a la hora de dormir causa menos hipoglucemia nocturna que la NPH. Algunos médicos prefieren una dosis inicial fija relativamente baja de insulina de acción intermedia (15 a 20 U por la mañana y 5 a 10 U al acostarse) para evitar la hipoglucemia. A continuación podrá ajustarse la posología de la insulina en incrementos de 10% con base en los resultados de las valoraciones de glucosa realizadas por el propio paciente. Puede emplearse la insulina intermedia tanto matutina como a la hora de dormir en combinación con agentes orales reductores de la glucosa (biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa o tiazolidinedionas). La combinación de insulina y una tiazolidinediona estimula el incremento ponderal y el edema y es una opción menos conveniente. En el comienzo quizás baste la insulina básica, pero suele ser necesaria la protección insulínica prandial conforme evolucione la diabetes. A veces se utilizan en personas con DM de tipo 2 otras presentaciones que incluyen una combinación de insulinas de acción breve y larga (cuadro 338-10), por comodidad, pero no permiten el ajuste de cada una de las insulinas, es decir, por separado. En individuos escogidos con DM de tipo 2 (por lo común insulinodeficientes, según lo define el nivel de péptido C), cabe pensar en el uso de aparatos de goteo de insulina.

**Agentes que intensifican las señales del receptor GLP-1.** Las "incretinas" amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Se distribuyen ya o están en fase de refinamiento agentes que actúan como agonistas de GLP-1 o intensifican la actividad de GLP-1 endógena. Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-1 nativo que tiene una semivida menor de 5 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1, al unirse a los receptores de GLP-1 que están en los islotes pancreáticos, vías gastrointestinales y el encéfalo. La exenatida intensifica la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprime el glucagón y lentifica el vaciamiento gástrico. Dicho producto no estimula el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan adelgazamiento moderado. Al parecer, los agonistas de GLP-1 también son anorexígenos. La exenatida, aprobada para ser combinada con otros agentes orales contra DM de tipo 2, se administrará inicialmente en la forma de inyección subcutánea (SC) de 5 µg antes del desayuno y la cena, y se aumentará a 10 µg dos veces al día, según la respuesta obtenida y los efectos adversos (el factor limitante es la náusea). Las disminuciones en A1C con dicho producto son pequeñas en comparación con las generadas por algunos agentes orales. En Estados Unidos la exenatida se ha aprobado únicamente para utilizar como complemento o como parte de una combinación con metformina o sulfonilureas; están en marcha estudios de su eficacia en combinación con otros agentes orales. Es mejor no utilizar dicho producto en pacientes que reciben insulina. Los principales efectos adversos son náusea, vómito y diarrea; algunos individuos que reciben secretagogos de insulina pudieran necesitar la disminución de sus dosis para evitar la hipoglucemia. Retrasa el vaciamiento gástrico, y por ello puede influir en la absorción de otros fármacos, razón por la cual hay que coordinar el horario de administración. No se sabe si la exenatida prolonga la supervivencia de células beta, estimula su proliferación o altera el curso natural de DM de tipo 2. Están en fase de refinamiento otros agonistas del receptor GLP-1 y sus presentaciones. Los inhibidores de DDP-IV constituyen una nueva clase de agentes orales que inhiben la degradación de GLP-1 nativo y pueden intensificar el efecto de las incretinas. Los agentes en cuestión estimulan la secreción de insulina en ausencia de hipoglucemia o incremento ponderal y al parecer tienen un efecto preferente en la glucemia posprandial. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el primer inhibidor de DPP-IV, la sitagliptina, para utilizar con dieta y ejercicio y mejorar el control glucémico en adultos con DM de tipo 2. También se puede utilizar en combinación con metformina o tiazolidinediona. La sitagliptina se administra en una dosis oral de 100 mg una vez al día. Habrá que disminuir las dosis en individuos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, 50 mg una vez al día) o grave (depuración de creatinina <30 ml/min, 25 mg una vez al día). Es importante evaluar la función renal antes de comenzar la administración de sitagliptina y repetirla periódicamente. Es escasa la experiencia clínica con dicho agente.

**Elección del hipoglucemante inicial.** El valor de hiperglucemia identificado debe influir en la decisión del tratamiento inicial. Si se supone que se ha logrado un beneficio máximo de la terapia nutricional médica (MNT) y del aumento de la actividad física, los pacientes con hiperglucemia leve a moderada [glucosa plasmática en ayunas <11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 ml)] suelen reaccionar bien a un solo agente hipoglucemante oral. Quienes experimentan hiperglucemia más grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 mmol/L (250 mg/100 ml)] pueden reaccionar de manera parcial, pero es poco probable que logren la normoglucemia con monoterapia oral. Puede aplicarse un criterio escalonado que consiste en empezar con un solo agente y añadir otro para lograr la glucemia deseada (véase "Combinación con agentes hipoglucemiantes", más adelante en este capítulo). Se puede utilizar insulina como agente terapéutico inicial en los individuos que experimentan hiperglucemia grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 a 16.7 mmol/L (250 a 300 mg/100 ml)] o en los que tienen síntomas debidos a la hiperglucemia. Este criterio se basa en la suposición de que el control más rápido de la glucemia reducirá la "toxicidad de la glucosa" para las células insulares, mejorará la secreción de insulina endógena y posiblemente permitirá que los agentes hipoglucemiantes orales sean más eficaces. Si sucede así, podrá interrumpirse la administración de insulina.

Secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa, tiazolidinedionas e insulina están aprobados como monoterapia de la diabetes de tipo 2. Aunque cada grupo de antidiabéticos orales tiene ventajas y desventajas peculiares, son válidas ciertas generalizaciones: 1) los secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de DPP-IV y tiazolidinedionas mejoran el control de la glucemia en un grado similar (reducción de la A1C de 1 a 2%) y son más eficaces que los inhibidores de la glucosidasa alfa; 2) suponiendo un grado similar de mejoría de la glucemia, no se ha demostrado que un grupo de fármacos concreto tenga ventajas, y cualquier tratamiento que mejore el control de la glucemia es beneficioso; 3) los secretagogos de insulina y los inhibidores de la glucosidasa alfa comienzan a disminuir la glucemia de inmediato, mientras que los efectos hipoglucemiantes de biguanidas y tiazolidinedionas se retrasan varias semanas a meses; 4) no todos los fármacos son eficaces en los pacientes con diabetes de tipo 2 (fracaso primario); 5) biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa, inhibidores de DPP-IV y tiazolidinedionas no provocan hipoglucemia directamente, y 6) la mayoría de los pacientes terminarán por necesitar más de un grupo de antidiabéticos orales, lo que refleja la naturaleza progresiva de la diabetes de tipo 2.

La experiencia clínica acumulada con sulfonilureas y metformina es considerable, porque han estado disponibles durante varios decenios. Se supone que los inhibidores de la glucosidasa alfa, inhibidores de DPP-IV y las tiazolidinedionas, que son grupos más recientes de antidiabéticos orales, reducirán las complicaciones relacionadas con la diabetes mejorando el control glucémico, pero no se dispone de datos a largo plazo. Las tiazolidinedionas son atractivas desde el punto de vista teórico porque afrontan una anomalía fundamental de la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina. Sin embargo, todos los agentes en cuestión son más caros que la metformina y las sulfonilureas.

Un algoritmo terapéutico razonable para la fase inicial incluye la metformina como fármaco de comienzo, por su eficacia, su perfil sabido de reacciones adversas y su costo relativamente bajo (fig. 338-15). El fármaco en cuestión tiene la ventaja de que estimula el adelgazamiento leve, disminuye los niveles de insulina y mejora en forma moderada el perfil de lípidos. Con base en resultados de SMBG y de A1C habrá que aumentar la dosis de metformina hasta que se alcance la cifra de glucemia de referencia o se llegue a la dosis máxima.

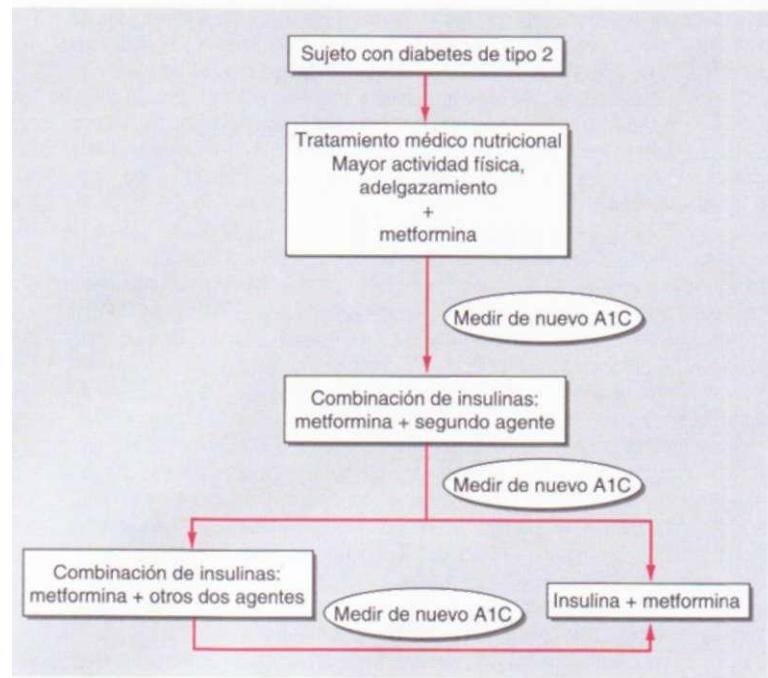
En promedio, con metformina como monoterapia, 33% de las personas alcanzarán el objetivo respecto a la glucemia.

**Combinación con agentes hipoglucemiantes.** Diversas combinaciones de agentes terapéuticos logran buenos resultados en DM de tipo 2, y sus dosis en combinación son las mismas que cuando se usan solos. Los mecanismos de acción del primero y del segundo fármaco son diferentes, razón por la cual el efecto en el control de la glucemia suele ser aditivo. Se distribuyen diversas combinaciones de agentes orales en dosis fijas, pero no hay pruebas de que sean mejores que el simple ajuste de un solo agente hasta una dosis máxima y después agregar un segundo fármaco. Si no se alcanza un control adecuado con la combinación de dos agentes (basado en revaloración de A1C cada tres meses) habrá que agregar un tercer fármaco o insulina basal (fig. 338-15).

La insulinoterapia se torna necesaria conforme la DM de tipo 2 entra en la fase de deficiencia relativa de dicha hormona (como se observaría en la DM de larga duración) y es anunciado por el control glucémico inadecuado, con uno o dos hipoglucemiantes orales. Habrá que utilizar la insulina o en combinación en individuos que no alcanzan el objetivo glucémico. Por ejemplo, una sola dosis de insulina de acción prolongada aplicada a la hora de acostarse es eficaz en combinación con metformina. Dado que la producción endógena de insulina disminuye todavía más, se necesitan múltiples inyecciones de las insulinas de acción larga y breve para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial. Los regímenes insulínicos son idénticos a las combinaciones de insulinas de acción larga y corta que se expusieron en la DM de tipo 1. La hiperglucemia de la DM de tipo 2 tiende a ser "más estable", y por tal razón los regímenes se pueden modificar en incrementos de 10% cada dos a tres días y para ello se utilizan los re-

sultados de la glucemia en el ayuno. La dosis de insulina diaria necesaria puede alcanzar gran magnitud (1 a 2 U/kg al día), conforme disminuya la producción endógena de insulina y persista la resistencia a dicha hormona. Hay que considerar a los sujetos que necesitan más de 1 U/kg de peso al día de insulina de larga acción para emplear alguna combinación con metformina o una tiazolidinediona. La adición de uno u otro fármaco puede disminuir las dosis necesarias de insulina en algunas personas con DM de tipo 2, en tanto conserva o incluso mejora el control de la glucemia. La insulina y además una tiazolidinediona estimulan el incremento ponderal y a veces se acompañan de edema periférico. La adición de una tiazolidinediona al régimen insulínico obliga a veces a disminuir la dosis de la hormona, para evitar hipoglucemias.

**TRATAMIENTOS NOVEDOSOS.** El trasplante de páncreas completo (que por lo común se realiza simultáneamente al trasplante renal) normaliza la tolerancia a la glucosa y constituye una opción terapéutica importante en la diabetes de tipo 1, pero requiere experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunodepresión. El trasplante de islotes pancreáticos tiene innumerables limitaciones en cuanto al aislamiento de dicho tejido y la supervivencia del injerto, y aún sigue siendo un área de investigación clínica. Muchas personas con DM de tipo 1 de larga duración producen aún cantidades pequeñísimas de insulina o tienen células insulinopositivas en el páncreas; ello sugiere regeneración lenta de las células beta, pero son destruidas de modo rápido por el proceso autoinmunitario. De este modo, están en marcha intentos para suprimir el proceso autoinmunitario y estimular la regeneración de células beta, en el momento del diagnóstico y en los años después de que se diagnosticó DM de tipo 1. Las bombas de ciclo cerrado que inyectan la cantidad adecuada de insulina en respuesta a las concentraciones cambiantes de glucosa son potencialmente factibles ahora que se ha desarrollado la tecnología de vigilancia continua de la glucosa.



**FIGURA 338-15. Tratamiento de la glucemia en diabetes de tipo 2.** Consultese el texto para obtener datos del tratamiento de la hiperglucemia profunda o la sintomática. Entre los agentes que se combinan con metformina están los secretagogos de insulina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de glucosidasa alfa, los inhibidores de DPP-IV y la exenatida. A1C, hemoglobina A1C.

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Como sucede con cualquier tratamiento, es necesario ponderar los beneficios de los esfuerzos del control de la glucemia contra los riesgos del tratamiento. Entre los efectos secundarios del tratamiento intensivo se encuentra aumento de la frecuencia de hipoglucemias graves, ganancia de peso, costo más alto y mayores exigencias para el paciente. En el DCCT, la calidad de vida fue muy similar en los grupos de tratamiento intensivo y ordinario. La complicación más grave de la terapia con DM es la hipoglucemia, y su tratamiento con glucosa ingerida o una inyección de glucagon se expone en el capítulo 339. La hipoglucemia profunda y repetitiva obliga a revisión del régimen terapéutico y del objetivo glucémico para el paciente individual. Surge incremento ponderal con muchas terapias (insulina, secretagogos de insulina o tiazolidinedionas), aunque no con todas las modalidades (metformina, inhibidores de glucosidasa alfa, exenatida) que mejoran el control de la glucemia. Ello se debe en parte a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución de la glucosuria. En DCCT, las personas con el máximo incremento ponderal tuvieron aumentos de los niveles de colesterol de las LDL y los triglicéridos y también en la presión arterial (sistólica y diastólica), similares a los observados en sujetos con DM de tipo 2 y resistencia a la insulina. Los efectos en cuestión pudieran agravar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Como se mencionó antes, el mejor control glucémico en ocasiones se acompaña de un deterioro transitorio de la retinopatía y la neuropatía diabética.

## ASPECTOS CONSTANTES DE LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA DIABETES

La morbilidad y mortalidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes pueden reducirse notablemente con procedimientos de vigilancia sistemáticos y oportunos (cuadro 338-13). Estos procedimientos de detección sistemática están indicados en todos los diabéticos, pero numerosos estudios han demostrado que la mayoría de ellos no reciben atención integral de la diabetes. Se debe practicar anualmente la detección sistemática de dislipidemia e hipertensión. Además de las medidas habituales de mantenimiento de la salud, los diabéticos deben recibir las vacunas contra neumococo y tétanos (en los intervalos recomendados) y la vacuna antigripal (anual). Como se mencionó con anterioridad, deberá considerarse la conveniencia de administrar ácido acetilsalicílico a muchos pacientes con diabetes.

Un optometrista u oftalmólogo calificado debe realizar una exploración ocular completa anual. Si se detectan anomalías, la valoración y el tratamiento subsiguientes requieren un oftalmólogo experto en trastornos oculares del diabético. Como muchos diabéticos de tipo 2 han sufrido diabetes asintomá-

tica durante varios años antes del diagnóstico, un grupo de consenso de la ADA recomienda el siguiente calendario de revisiones oftalmológicas: 1) en los sujetos con DM tipo 1 se practicará una exploración oftalmológica inicial en término de tres a cinco años del diagnóstico; 2) las personas con DM tipo 2 deben ser sometidas a una primera revisión oftalmológica en el momento del diagnóstico de la diabetes; 3) las diabéticas embarazadas o que planean embarazarse deben ser sometidas a una exploración oftalmológica antes de concebir y en el primer trimestre, y 4) individuos con datos normales en la exploración de los ojos pueden repetir tal estudio dos a tres años después y no en forma anual.

La revisión anual de los pies incluye: 1) valorar la corriente sanguínea, la sensación (prueba con monofilamento, pinchazo de alfiler o diapasón), reflejos aquilanos y cuidado de uñas; 2) identificar deformidades de pies como los dedos en martillo o garra y el pie de Charcot, y 3) detectar sitios de posibles úlceras. Un podólogo debe ocuparse de tratar callos y deformidades de uñas y es importante disuadir a la persona a que por sí misma se ocupe de los problemas de los pies, por pequeños que sean, y se le alentará decididamente a que todos los días revise sus extremidades podálicas en busca de lesiones incipientes. La ADA recomienda que a intervalos de tres a seis meses se haga una inspección visual de los pies en individuos con signos o síntomas de neuropatía diabética.

Se aconseja una determinación anual de microalbuminuria (razón albúmina:creatinina en orina marcada) en diabéticos tipo 1 o 2 que no presenten proteinuria en el análisis sistemático de orina (fig. 338-10). Si éste revela proteinuria se debe cuantificar con la medición ordinaria. Si en el pasado no había proteinuria, la prueba de detección sistemática anual debe ser la de oligoalbuminuria. Las determinaciones habituales de proteinuria en orina no de-

### 1 DIRECTRICES PARA LA ATENCIÓN MÉDICA CONTINUA | DE LOS DIABÉTICOS

- Autovigilancia de la glucemia (frecuencia individualizada)
- Determinaciones de A1C (2-4 veces al año)
- Educación del paciente sobre tratamiento de la diabetes (anual)
- Terapia nutricional médica y educación nutricional (anual)
- Exploración ocular (anual)
- Exploración del pie (1-2 veces al año por el médico; diaria por el paciente)
- Prueba de detección de nefropatía diabética (anual; véase fig. 338-11)
- Medición de la presión arterial (trimestral)
- Perfil lipídico y creatinina sérica (GFR calculada) (anual)
- Inmunizaciones contra influenza y neumococo
- Considerar tratamiento antiplaquetario (véase el texto)

tectan valores bajos de excreción de albúmina. La detección sistemática debe empezar cinco años después del comienzo de la DM de tipo 1 y en el momento del inicio de la diabetes de tipo 2. Sean cuales sean los resultados de la excreción de proteínas habrá que cuantificar la filtración glomerular y para ello se utilizará la creatinina sérica en todos los pacientes cada año.

## **CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA DIABETES MELLITUS**

### **ASPECTOS PSICOSOCIALES**

Como en cualquier enfermedad crónica y debilitante, el diabético se enfrenta a una serie de desafíos que afectan todos los aspectos de la vida diaria. El paciente debe aceptar que puede experimentar complicaciones relacionadas con la diabetes. Incluso realizando un esfuerzo considerable, el objetivo de la normoglucemia puede ser esquivo, y es posible que no sea fácil encontrar soluciones al empeoramiento del control de la glucemía. El paciente debe considerarse a sí mismo un miembro esencial del equipo de tratamiento, y no el objeto de los cuidados del equipo. El estrés emocional puede provocar alteración de la conducta, de modo que el sujeto deje de cumplir la dieta, el ejercicio o el régimen de tratamiento. Una posible consecuencia de esto es hiperglucemia o hipoglucemia. Parecen ser más frecuentes los trastornos de la alimentación, entre ellos comidas demasiado abundantes, bulimia y anorexia nerviosa en los individuos que experimentan DM de los tipos 1 y 2 (cap. 76).

### **TRATAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO**

Virtualmente todas las subespecialidades médicas y quirúrgicas pueden participar en la asistencia de los pacientes diabéticos hospitalizados. La hiperglucemia, ya sea que ocurra en un individuo diabético comprobado o en alguien que no experimenta diabetes, es un posible factor de predicción de malos resultados en pacientes hospitalizados. Anestesia general, intervención quirúrgica, infecciones y enfermedad concurrente incrementan las concentraciones de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento, catecolaminas y glucagon) y citocinas pueden dar por resultado resistencia a la insulina e hiperglucemia transitorias. Estos factores incrementan las necesidades de insulina al aumentar la producción de glucosa y trastornar su utilización, por lo que pueden empeorar el control de la glucemía. La enfermedad concurrente o el procedimiento quirúrgico puede dar por resultado absorción variable de la insulina, y prevenir además que el paciente diabético coma normalmente, e incluso promover en él la hipoglucemia. Debe valorarse el control de la glucemía (con determinación de la hemoglobina A1C) y, si es posible, deberá mejorarse antes de la intervención quirúrgica. También es necesario valorar el estado de electrolitos, función renal y volumen intravascular. La prevalencia elevada de enfermedad cardiovascular asintomática en los diabéticos (de manera particular los de tipo 2) puede requerir valoración cardiovascular preoperatoria.

El control de la glucemía al parecer mejora los resultados clínicos en diversas situaciones. De hecho, muchos individuos que no tenían diabetes preexistente pero que terminan por mostrar incrementos pequeños en la glucemía durante su hospitalización, al parecer se benefician de la casi normoglucemia, por medio de insulinoterapia. Por ejemplo, conservar un nivel casi normal de glucosa a base de un goteo continuo de insulina disminuyó el peligro de infección posoperatoria después de CABG y también el de morbilidad y mortalidad en personas dentro de una unidad de atención intensiva quirúrgica. En diversos estudios transversales de diabéticos, el grado mayor de la hiperglucemia se acompaña de resultados peores en corazón, sistema nervioso, e infecciones. Los objetivos de la diabetoterapia durante la hospitalización es lograr cifras cercanas a la normoglucemia, evitar la hipoglucemia y transición para volver a un régimen terapéutico ambulatorio. La ADA sugiere los siguientes objetivos en la glucemía en individuos en estado crítico "... acercarse lo más que se pueda a 6.1 mmol/L (110 mg/100 mi) y en sentido general, a menos de 10 mmol/L (180 mg/100 mi, en fase posprandial)". En individuos que no están en estado crítico, los objetivos de glucemía sugeridos incluyen un nivel cercano a 5.0 a 7.2 mmol/L (90 a 130 mg/100 mi) en fase preprandial y menos de 10 mmol/L (180 mg/100 mi) en fase posprandial. La estrategia anterior obliga a integrar información sobre la glucosa plasmática, el régimen de tratamiento de la diabetes y el estado clínico de la persona.

El médico que atiende a un diabético en el periodo peroperatorio, durante las infecciones o enfermedades físicas graves, o simplemente durante el ayuno para la realización de un procedimiento diagnóstico, debe vigilar estrechamente la glucosa plasmática, ajustar el régimen de tratamiento de la diabetes y, si es necesario, suministrar una infusión de insulina. Según la gravedad de la enfermedad y el entorno hospitalario, el médico podrá utilizar un goteo IV de insulina o la aplicación subcutánea de la hormona. El "plan constante de comida a base de carbohidratos" en sujetos hospitali-

zados aporta una cantidad predecible de dichas sustancias en una comida particular cada día (aunque no necesariamente la misma cantidad en el desayuno, comida de mediodía y cena). Un nutriólogo se encargará de la dieta dentro del hospital; ya no se utilizan términos como "dieta ADA" o "dieta baja en azúcares". Se han empleado con buenos resultados diversos regímenes (insulina IV o SC).

La insulina en goteo puede controlar eficazmente la glucemía en el periodo peroperatorio y cuando la persona no puede recibir cosa alguna por la boca. La absorción de la insulina subcutánea puede ser variable en tales situaciones. Se prefiere a la insulina simple, y no sus análogos para el goteo IV, porque es menos cara e igualmente eficaz. El médico debe analizar con enorme cuidado el entorno clínico en el cual se utilizará el goteo de insulina, entre otros aspectos, si se cuenta con personal auxiliar adecuado para vigilar frecuentemente la glucemía plasmática y si se ajustan a la velocidad de goteo de insulina para conservar la glucosa plasmática dentro de límites óptimos.

Dada la brevedad de la semivida de la insulina simple por vía IV es necesario administrar la hormona de larga acción antes de interrumpir el goteo insulínico para así evitar un periodo de insulinodeficiencia. Otra posibilidad en vez del goteo de insulina sería el procedimiento basal o "programado" por vía SC, de insulina de larga acción, suplementado por insulina prandial o "correctora", y para ello utilizar un producto de acción breve (se prefieren los análogos de la hormona). No es adecuado el empleo solo de una escala móvil de insulina, es decir, que no se aplique la hormona salvo que haya hiperglucemia, para tratar la glucemía de un paciente hospitalizado, y será mejor no utilizarla. La dosis de insulina preprandial de acción breve debe tomar en consideración el consumo de alimentos (basado en la ingesta prevista de carbohidratos), y además una insulina correctora o suplementaria, con base en la sensibilidad del individuo a la hormona y el nivel de glucemía. Por ejemplo, si la persona es delgada (y posiblemente insulinosensible), el suplemento de insulina correctora debe ser de 1 U por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 mi), en exceso de la cifra prefijada de glucosa. Si el sujeto es obeso e insulinorresistente, el suplemento de la hormona debe ser de 2 U por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 mi) en exceso de la cifra prefijada de glucosa. Es de importancia máxima individualizar el régimen y ajustar frecuentemente las dosis básales o "programadas", con arreglo a la cantidad de insulina correctora necesaria.

Las personas con DM de tipo 1 que serán sometidas a anestesia general y alguna operación o que están en muy grave estado, deben recibir insulina en forma continua sea por goteo IV o por vía SC, y para ello se utilizará insulina de larga acción, en una dosis menor. No basta la sola insulina de acción breve. A veces se prolonga el método quirúrgico o dura más de lo debido la estancia en la sala de recuperación, y ello puede originar períodos de deficiencia de insulina que culmine en cetoacidosis diabética. El goteo de la hormona es el método preferido para tratar sujetos con DM de tipo 1 en el perioratorio o si tienen otras enfermedades graves (0.5 a 1.0 U/h de insulina simple). Conviene seguir algoritmos en cuanto al goteo de la hormona, elaborados conjuntamente y llevados a la práctica por enfermeras y médicos. Si el método quirúrgico o diagnóstico es breve y se practica bajo anestesia local o regional, quizás baste una dosis menor de insulina de acción larga por vía SC (disminución de 30 a 50%, con la misma dosis de insulina de acción breve u otra menor). La estrategia anterior facilita la transición para regresar a la insulina de larga acción después del método en cuestión. Se puede aplicar una solución glucosada en venoclisis para evitar la hipoglucemía. También se medirá muy a menudo la glucemía durante la enfermedad o en el periodo perioratorio.

Los sujetos con DM de tipo 2 deben recibir goteo de insulina simple o una dosis menor de insulina de larga acción por vía SC (disminución de 25 a 50%) y además insulina preprandial de acción breve. Se interrumpe la administración de agentes hipoglucemiantes orales en el momento del ingreso. Estos agentes orales carecen de utilidad para regular la glucosa plasmática en las situaciones clínicas en que están cambiando con rapidez las necesidades de insulina y la ingestión de glucosa. Más aún, estos agentes orales entrañan peligro si el paciente está ayunando (p. ej., hipoglucemía producida por sulfonilureas). Deberá interrumpirse la administración de metformina en los casos en que se va a administrar un medio de contraste radiográfico o si el paciente experimenta insuficiencia cardiaca congestiva grave, acidosis o función renal comprometida.

**Nutrición parenteral total.** (Véase también cap. 73.) La nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition, TPN*) aumenta mucho las necesidades de insulina. Además, los sujetos sin diabetes conocida previa pueden sufrir hiperglucemía durante la TPN y necesitar tratamiento con insulina. El método de elección para tratar la hiperglucemía es la infusión de insulina intravenosa, y la forma más eficaz de ajustar rápidamente la dosis de insulina requerida

es empleando una infusión de insulina independiente. Una vez determinada la dosis total de insulina se puede añadir ésta directamente al preparado de nutrición parenteral total o, de preferencia, administrarse como una solución intravenosa separada. A menudo los sujetos que se someten a nutrición parenteral total o nutrición enteral reciben sus cargas calóricas de manera continua y no con horarios; como consecuencia, se hace necesario ajustar los regímenes de insulina.

**Glucocorticoïdes.** Los glucocorticoïdes aumentan la resistencia a la insulina, disminuyen la utilización de glucosa, elevan la producción hepática de glucosa y trastornan la secreción de insulina. Estas variaciones provocan un empeoramiento del control glucémico en los diabéticos y pueden desencadenar diabéticos en otros pacientes ("diabetes esteroidea"). Los efectos de los glucocorticoïdes sobre la homeostasis de la glucosa están relacionados con la dosis, suelen ser reversibles, y son más acusados en el periodo posprandial. Si la glucosa plasmática en ayunas está próxima a la normalidad pueden bastar antidiabéticos orales (sulfonilureas y metformina) para reducir la hiperglucemía. Si la glucosa plasmática en ayunas es mayor de 11.1 mmol/L (200 mg/100 mi), los antidiabéticos orales no suelen ser eficaces y puede ser necesario el tratamiento con insulina. Es posible que se precise insulina de acción corta como suplemento de la de acción prolongada para controlar las oscilaciones posprandiales de la glucosa.

**Cuestiones sobre reproducción.** La capacidad reproductiva de los varones y las mujeres diabéticas parece ser normal. Los ciclos menstruales pueden asociarse a alteraciones del control de la glucemia en las diabéticas. El embarazo se acompaña de una acusada resistencia a la insulina; el aumento de las necesidades de ésta a menudo desencadena diabetes mellitus y motiva el diagnóstico de diabetes gravídica (GDM). La glucosa, que a niveles elevados resulta teratógena para el feto en desarrollo, atraviesa con facilidad la placenta, pero la insulina no. Por tanto, la hiperglucemía o la hipoglucemía en la circulación materna puede estimular la secreción de insulina por el feto. Los efectos anabólicos y de crecimiento de la insulina son causa de macrosomía. La GDM es una complicación en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos. La incidencia de GDM es muy elevada en determinados grupos étnicos, como los afroestadounidenses y los hispanos, lo cual concuerda con el mayor riesgo de diabetes de tipo 2. Las recomendaciones actuales aconsejan hacer una prueba de detección sistemática de intolerancia a la glucosa en mujeres, entre las semanas 24 y 28 del embarazo, con alto riesgo de diabetes gravídica (25 años de edad o más; obesidad; antecedente familiar de diabetes; pertenencia a un grupo étnico como hispanos, amerindios, estadounidenses de origen asiático, afroestadounidenses o isleños del Pacífico). El tratamiento de la GDM es similar al de las diabéticas embarazadas y comprende MNT e insulina si persiste la hiperglucemía. No está aprobado el uso de antidiabéticos orales en el embarazo. Con las prácticas actuales, la morbilidad y mortalidad materna y fetal de la GDM no difieren de las de la población no diabética. Las embarazadas con GDM tienen elevado riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro, y se deben hacer pruebas de detección sistemática periódicas. La mayoría de las mujeres con GDM recuperan una tolerancia normal a la glucosa, pero algunas continúan con diabetes manifiesta o intolerancia a la glucosa. Además, los niños de madres con GDM parecen tener más riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa y tienen más riesgo de padecer diabetes a partir de las últimas fases de la adolescencia.

El embarazo en las diabéticas conocidas requiere planificación cuidadosa y cumplimiento estricto del tratamiento. El enfoque habitual en el caso de las diabéticas conocidas que planean quedar embarazadas es el tratamiento inten-

sivo con normalización de la A1C. El periodo crítico de control de la glucemia es muy poco tiempo después de la concepción. El riesgo de malformaciones fetales aumenta cuatro a 10 veces en las mujeres que experimentan DM incontrolada en el momento de la concepción, y la meta deberá ser conservar la glucosa plasmática normal en el periodo previo a la concepción y durante todas las etapas del desarrollo de órganos del feto.

#### DM LIPODISTRÓFICA

La lipodistrofia, o pérdida de tejido adiposo subcutáneo, puede ser generalizada en determinados trastornos genéticos como el leprechaunismo. La lipodistrofia generalizada se asocia a resistencia intensa a la insulina y a menudo se acompaña de acantosis nigricans y dislipidemia. La lipodistrofia localizada asociada a las inyecciones de insulina se ha reducido considerablemente gracias al empleo de insulina humana.

**Inhibidores de proteasa y lipodistrofia.** Los inhibidores de proteasa empleados en el tratamiento de la infección por VIH (cap. 182) se han relacionado con acumulación de grasa centrípeta (en las regiones visceral y abdominal) y en la región dorsocervical, pérdida de grasa en las extremidades, disminución de la sensibilidad a la insulina (elevaciones de insulina en ayunas y decremento de la tolerancia a la glucosa en la prueba de sobrecarga intravenosa de este azúcar) y dislipidemia. Aunque muchas características del aspecto físico de estos sujetos son similares al síndrome de Cushing, no se han encontrado sistemáticamente alteraciones de la secreción de Cortisol ni parecen ser la explicación de este aspecto. Sigue existiendo la posibilidad de que esté relacionado con la infección por el VIH a través de algún mecanismo aún no explicado, porque algunas características del síndrome se observaron antes de la introducción de los inhibidores de proteasa. No está claro el tratamiento de la lipodistrofia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana.

#### LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Clinical practice recommendations 2007. Diabetes Care 30:S4, 2007  
—: Nutrition recommendations and interventions for diabetes—2006. Diabetes Care 29:2140, 2006  
**BAX JJ et al:** Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 30:2729, 2007  
**BOLEN S et al:** Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 147:386, 2007  
**EISENBARTH GS:** Update in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 92:2403, 2007  
**GROSS JL et al:** Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 28:164, 2005  
**INZUCCHI SE:** Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 355:1903, 2006  
**NATHAN DM et al:** Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 353:2643, 2005  
**SAUDEK CD et al:** Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA 295:1688, 2006  
**STUMVOLL M et al:** Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. Lancet 365:1333, 2005  
**VINIK A et al:** Diabetic neuropathies: Clinical manifestations and current treatment options. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:269, 2006  
**ZIMMET P et al:** Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782, 2001

# 339 Hipoglucemia

Philip E. Cryer

La hipoglucemia es causada a menudo por fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus o por el consumo de otras sustancias, incluso alcohol. Sin embargo, también puede ser causada por diversos trastornos como insulíoma, falla crítica de otros órganos, sepsis e inanición, deficiencias hormonales, tumores que no son de células beta, enfermedades metabólicas hereditarias y cirugía gástrica previa (cuadro 339-1). La hipoglucemia se corrobora con la *tríada de Whipple*: 1) síntomas compatibles con una glucemia reducida; 2) concentración reducida de glucosa plasmática utilizando un método preciso (no alguna técnica de tamizaje), y 3) alivio de los síntomas después de elevar la glucemia. En circunstancias normales el límite inferior de la glucosa plasmática en ayunas es de 70 mg/100 ml (3.9 mmol/L), pero con frecuencia se observan concentraciones menores en sangre venosa después de consumir alimentos. Una concentración menor de 55 mg de glucosa/100 ml (3.0 mmol/L) con síntomas que ceden rápidamente cuando aumenta la glucemia corroboran la presencia de hipoglucemia. Este trastorno puede tener graves consecuencias, puesto que si es profunda y prolongada suele ser fatal. Se debe tener en mente ante cualquier paciente con episodios de confusión, alteraciones de la vigilia o una convulsión.

## HOMEOSTASIA SISTEMICA Y CONTRARREGULACIÓN DE LA GLUCOSA

La glucosa es el combustible metabólico indispensable (obligado) para el encéfalo en circunstancias fisiológicas. Este órgano no las sintetiza y almacena el glucógeno necesario para unos cuantos minutos, por lo que necesita un suministro constante de glucosa a través de la sangre arterial. Conforme la glucemia desciende por debajo de los límites fisiológicos, el transporte de glucosa de la sangre al cerebro no es suficiente para conservar el metabolismo y la función energética de este órgano. Sin embargo, en circunstancias normales, existen mecanismos contrarreguladores redundantes de glucosa que evitan o corrigen rápidamente la hipoglucemia.

En situaciones fisiológicas la concentración de glucosa en el plasma oscila dentro de límites relativamente estrechos, entre 70 y 110 mg/100 ml (3.9 a 6.1 mmol/L) en ayunas, con variaciones transitorias mayores después de consumir un alimento a pesar de las amplias variaciones en el aporte exógeno de glucosa proveniente de los alimentos y de la utilización endógena, por ejemplo, cuando se ejercitan los músculos. La glucemia entre algunas de las comidas y en ayunas se mantiene gracias a la producción endógena de este carbohidrato a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, ambas en el hígado (y los riñones) (fig. 339-1). Las reservas hepáticas de glucógeno por lo general bastan para conservar la glucemia durante unas 8 h, pero este lapso se reduce si la demanda del carbohidrato aumenta a causa del ejercicio o si las reservas de glucógeno se agotan por alguna enfermedad o por inanición.

La gluconeogénesis requiere del aporte coordinado de precursores a partir del músculo y el tejido adiposo hasta el hígado (y riñones). El músculo suministra ácidos láctico y pirúvico (lactato y piruvato), alanina, glutamina y otros aminoácidos. En el tejido adiposo los triglicéridos son desdoblados formando ácidos grasos y glicerol, precursor gluconeogénico. Los ácidos grasos constituyen una alternativa para la oxidación energética en los tejidos fuera del cerebro (que necesita forzosamente glucosa).

El equilibrio de la glucosa a nivel general, es decir, la conservación de la glucemia normal, se logra a través de una red de hormonas, señales nerviosas y efectos de sustratos que regulan la producción endógena y la utilización de glucosa en tejidos fuera del cerebro (cap. 338). Uno de los principales factores reguladores es la insulina (cuadro 339-2; fig. 339-1). Al disminuir la concentración plasmática de glucosa dentro de los límites fisiológicos del ayuno, la secreción de insulina de las células beta del

## CUADRO 339-1 CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA

### Hipoglucemias posabsorción (de ayuno)

#### Fármacos

En especial insulina, sulfonilureas y etanol

A veces quinina y pentamidina

En raras ocasiones salicilatos, sulfonamidas y otros productos

#### Enfermedades graves

Insuficiencia hepática, renal o cardíaca

Sepsis

Inanición

#### Deficiencias hormonales

Cortisol, hormona del crecimiento o ambas

Glucagon y adrenalina (en diabetes con deficiencia de insulina)

#### Tumores diferentes de los de las células beta

##### Hiperinsulinismo endógeno

Insulíoma

Otros trastornos de células beta

Secretagogos de insulina (sulfonilurea y otros)

Enfermedades autoinmunitarias (autoanticuerpos contra insulina o su receptor)

Secreción ectópica de insulina

#### Trastornos de la lactancia y la niñez

Intolerancia transitoria de ayuno

Hiperinsulinismo congénito

Deficiencias enzimáticas hereditarias

### Hipoglucemias reactivas (posprandial)

#### Alimentaria (después de una gastrectomía)

#### Síndrome de hipoglucemias pancreatogénica no causada por insulíoma

En caso de no haberse practicado cirugía previa

Después de una derivación gástrica en Y de Roux

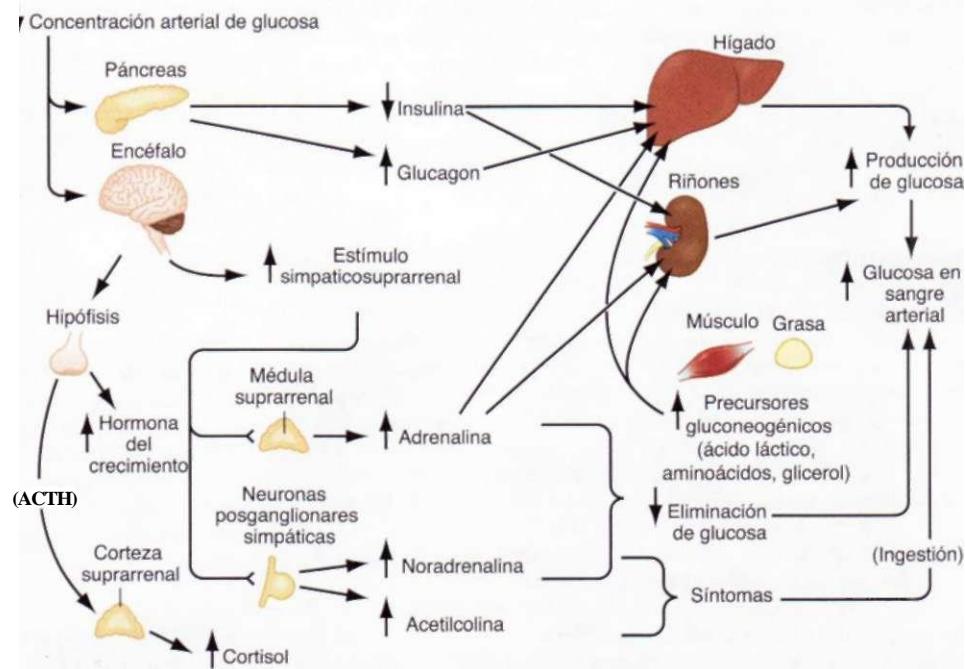
#### Otras causas de hiperinsulinismo endógeno

##### Intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia

##### Idiopática

páncreas se reduce, lo que incrementa la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas (y renales). La hipoinsulinemia también reduce la utilización de glucosa en los tejidos periféricos, lo que induce lipólisis y proteólisis y como consecuencia se liberan precursores gluconeogénicos. Por este motivo, la secreción reducida de insulina constituye el primer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia.

Conforme la glucemia desciende por debajo de los límites fisiológicos se liberan hormonas contrarreguladoras, es decir, que elevan la concentración de glucosa en plasma (cuadro 339-2; fig. 339-1); entre ellas predomina el glu-



**FIGURA 339-1. Aspectos fisiológicos de la contrarregulación de glucosa, que incluyen mecanismos que normalmente impiden o corrigen rápidamente la hipoglucemia.** En la diabetes insulinohiperglucémica desaparecen las respuestas contrarreguladoras básicas (supresión de insulina e incremento del glucagón) y el estímulo hipoglicemiantes es menor. ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*).

Respuesta	Umbral glucémico en mmol/L (mg/100 ml)	Efectos fisiológicos	Intervención en la prevención o corrección de la hipoglucemia (contrarregulación de glucosa)
↓Insulina	4.4-4.7 (80-85)	↑R <sub>a</sub> (↓R <sub>d</sub> )	Factor regulador primario de la glucosa/primer defensa contra la hipoglucemia
↑Glucagon	3.6-3.9 (65-70)	↑R <sub>a</sub>	Factor contrarregulador primario de la glucosa/segunda defensa contra la hipoglucemia
↑Adrenalina	3.6-3.9 (65-70)	↑R <sub>a</sub> , ↓R <sub>c</sub>	Tercera defensa contra la hipoglucemia, que es de máxima importancia si existe deficiencia de glucagon
↑Cortisol y hormona del crecimiento	3.6-3.9 (65-70)	↑R <sub>a</sub> , ↓R <sub>c</sub>	Interviene en la defensa contra la hipoglucemia prolongada, pero no es indispensable
Síntomas	2.8-3.1 (50-55)	Identificación de la hipoglucemia	Defensa conductual inmediata contra la hipoglucemia (consumo de alimentos)
↓Funciones psíquicas	<2.8 (<50)	—	(Daña las defensas conductuales contra la hipoglucemia)

**Nota:** R<sub>a</sub>, rapidez de aparición de glucosa, producción hepática y renal de glucosa; R<sub>d</sub>, rapidez de la eliminación (*dearance*) de glucosa y utilización de dicho carbohidrato en relación con la concentración plasmática de glucosa; R<sub>c</sub>, rapidez con que desaparece la glucosa y la utilizan el encéfalo (no alterada por hormonas glucorreguladoras) y los tejidos sensibles a la insulina como el músculo estriado (regulado por la concentración de insulina, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento).

gon producido por las células alfa del páncreas, que estimula la glucogenólisis. El glucagón constituye el segundo mecanismo de defensa contra la hipoglucemía. En circunstancias normales, no interviene en forma crítica la adrenalina de la médula suprarrenal, que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado (y la gluconeogénesis renal); sin embargo, su función adquiere importancia decisiva cuando hay deficiencia de glucagón. La adrenalina constituye el tercer elemento de defensa contra la hipoglucemía. Si esta última es prolongada, el cortisol y la hormona del crecimiento también favorecen la producción de glucosa y limitan su utilización.

Una vez que la concentración plasmática de glucosa desciende por debajo de las cifras fisiológicas inferiores, los síntomas estimulan la aparición de elementos de defensa conductual contra la hipoglucemía, como el consumo de alimentos (cuadro 339-2; fig. 339-1).

En el cuadro 339-2 se muestran los umbrales normales de la glucemia para estas respuestas a la concentración plasmática reducida de glucosa. Sin embargo, estos umbrales son dinámicos. Cambian a niveles mayores de lo normal en personas con diabetes mal controlada con síntomas de hipoglucemía cuando su concentración de glucosa disminuye dentro de los límites normales. Por otra parte, cambian a niveles menores de lo normal en personas con hipoglucemía recurrente, por ejemplo, las que reciben un tratamiento antidiabético excesivo o los que tienen un insulinoma. Estos pacientes exhiben síntomas cuando la glucemia desciende por debajo de las cifras que provocan síntomas en las personas sanas.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas neuroglucopénicos de la hipoglucemía son consecuencia directa de la ausencia de glucosa en el sistema nervioso central (SNC); comprenden cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida del conocimiento y, si la situación es grave y prolongada, la muerte. Los síntomas neurógenos (o autónomos) de hipoglucemía son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpaticoadrenérgica mediada por el SNC y desencadenada por la hipoglucemía; comprenden síntomas adrenérgicos (mediados en gran parte por la noradrenalina liberada de las neuronas posganglionares simpáticas y quizás también por la liberada de la médula suprarrenal), como palpitaciones, temblor y ansiedad. Abarcan también síntomas colinérgicos (mediados por la acetilcolina liberada desde las neuronas posganglionares simpáticas) como diaforesis, hambre y parestesias. Indudablemente son síntomas inespecíficos. Para atribuirlos a la hipoglucemía es necesario demostrar una menor concentración de glucosa en el plasma y la desaparición de los síntomas una vez que la glucemia se eleva (tríada de Whipple).

Dos de los signos más frecuentes de hipoglucemía son diaforesis y palidez. La frecuencia cardíaca se acelera y la presión sistólica se eleva, aunque no en forma notable. A menudo se observan manifestaciones neuroglucopénicas.

Algunas veces aparecen deficiencias transitorias de las funciones neurológicas. Las deficiencias de tipo permanente son raras.

#### CAUSAS Y FISIOPATOLOGÍA

La hipoglucemía a menudo es consecuencia del tratamiento de la diabetes. Por esta razón es necesario investigar este problema antes de analizar otras causas de dicha situación.

#### HIPOGLUCEMIA EN LA DIABETES

**Impacto y frecuencia.** La hipoglucemía es el factor que limita las medidas para regular la glucemia en la diabetes. En primer lugar, origina complicaciones repetitivas en muchos sujetos con diabetes de tipo 1 (*type 1 diabetes mellitus*, T1DM) y de tipo 2 (*type 2 diabetes mellitus*, T2DM) que a veces son letales. En segundo lugar impide la euglucemía permanente en la diabetes y, por lo tanto, los beneficios que acarrea la regulación glucémica. En tercer lugar, origina un círculo vicioso de hipoglucemía repetitiva, al provocar insuficiencia autónoma por hipoglucemía: síndromes clínicos de contrarregulación deficiente de la glucosa y percepción deficiente de la hipoglucemía.

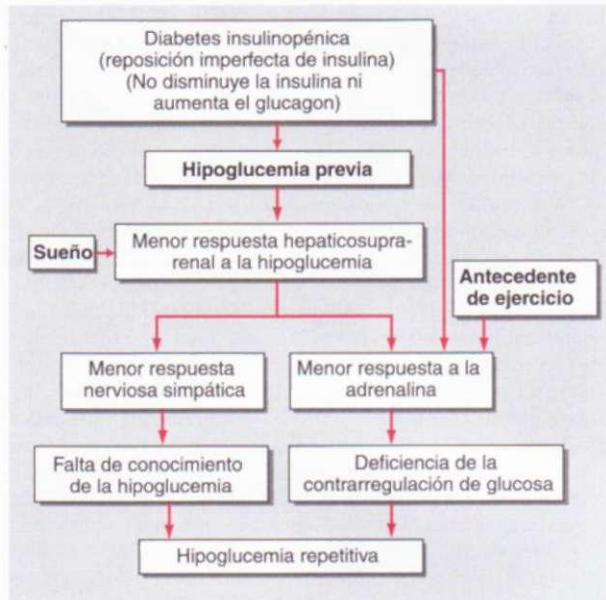
La hipoglucemía es frecuente en los pacientes con T1DM. En promedio, manifiestan dos episodios semanales de hipoglucemía sintomática y uno anual de hipoglucemía grave que es, cuando menos, incapacitante temporalmente. Se calcula que entre 2 y 4 %

de los individuos con T1DM fallece como consecuencia de hipoglucemía. En general, la hipoglucemía menos frecuente en la T2DM. Los productos como metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de glucosidasa alfa, agonistas o análogos del receptor péptido 1 similar a glucagón (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) o inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) no deben causar hipoglucemía. Sin embargo, el riesgo aumenta si se combinan con un secretagogo de insulina, como algunas sulfonilureas o con insulina, se debe señalar que la frecuencia de hipoglucemía se acerca a la que se observa en la T1DM conforme las personas con T2DM manifiestan deficiencia insulínica y necesitan esta hormona.

**Factores de riesgo tradicionales.** Los factores de riesgo tradicionales para la aparición de hipoglucemias en la diabetes se basan en el supuesto de que el único factor de riesgo es el exceso relativo o absoluto de insulina, situación que surge cuando: 1) las dosis de insulina (o alguno de sus secretagogos) son excesivas, mal cronometradas o equivocadas; 2) el flujo de insulina exógena disminuye (p. ej., durante el ayuno nocturno o cuando el sujeto no consume alimentos o bocadillos); 3) la utilización de glucosa aumenta independientemente de la insulina (como ocurre durante el ejercicio); 4) la sensibilidad a la insulina aumenta (p. ej., si mejora la regulación glucémica, a mitad de la noche, mucho después de hacer ejercicio o cuando aumenta la condición física o la pérdida ponderal); 5) la producción endógena de glucosa disminuye (p. ej., después de consumir alcohol), y 6) la eliminación de insulina disminuye (p. ej., en caso de insuficiencia renal). Sin embargo, los factores tradicionales de riesgo explican un pequeño número de episodios; casi siempre participan más factores.

**Insuficiencia autónoma por hipoglucemía.** Si bien el exceso de insulina aislado puede originar hipoglucemias, por lo general la hipoglucemias yatrógena en los diabéticos es resultado de la interrelación entre el exceso relativo o absoluto de la hormona y el deterioro de las defensas fisiológicas y conductuales que se oponen a la hipoglucemía (cuadro 339-2; fig. 339-2). La contrarregulación deficiente de la glucosa menoscaba las defensas fisiológicas y la percepción ausente de la hipoglucemía interrumpe los mecanismos conductuales de defensa.

**CONTRARREGULACIÓN DEFICIENTE DE GLUCOSA.** En caso de deficiencia de insulina endógena, su concentración no desciende conforme disminuye la glucemia; de esta manera, se pierde la primera línea de defensa contra la hipoglucemía. Además, dado que la disminución de insulina en el interior de la célula beta suele ser una señal para estimular la secreción de glucagón, tampoco aumenta la concentración de este último conforme disminuye todavía más la glucemia.



**FIGURA 339-2.** Insuficiencia autónoma por hipoglucemia en la diabetes insulino-pénica. (Con autorización de Cryer PE: *N Engl J Med* 350:2272,2004. Copyright Massachusetts Medical Society, 2004.)

De esa forma, se pierde la segunda línea de defensa contra la hipoglucemia. Por último, también se atenúa la mayor concentración de adrenalina como respuesta a determinada concentración plasmática reducida de glucosa, que es el tercer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia. Por lo tanto, el umbral glucémico de la respuesta simpaticosuprarrenal (adrenalina de la médula suprarrenal y noradrenalina de los nervios simpáticos) cambia a niveles más bajos de glucosa plasmática; típicamente, esto es consecuencia de una hipoglucemia reciente yatrógena. Cuando no existe reducción de la insulina ni incremento de glucagón, el ascenso atenuado de adrenalina origina el síndrome clínico de contrarregulación deficiente de glucosa. Estos pacientes tienen un riesgo 25 veces mayor de padecer hipoglucemia yatrógena grave durante el tratamiento intensivo de la diabetes en comparación con los que tienen respuestas normales de la adrenalina.

**DESCONOCIMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA.** La menor respuesta simpaticosuprarrenal (en gran medida la respuesta nerviosa simpática atenuada) a la hipoglucemia origina el síndrome clínico conocido como "falta de percepción" de la hipoglucemia, es decir, no aparecen los síntomas adrenérgicos y colinérgicos que permiten al paciente identificar la hipoglucemia en evolución y con ello interrumpir la crisis consumiendo carbohidratos. Estos pacientes tienen un riesgo seis veces mayor de sufrir hipoglucemia yatrógena grave durante el tratamiento intensivo de su diabetes.

**INSUFICIENCIA AUTÓNOMA POR HIPOGLUCEMIA.** Este concepto (*hypoglycemia-associated autonomic failure*, HAAF) en la diabetes supone que el descenso yatrógeno previo de la glucemia (o el sueño o el ejercicio previos) origina deficiencia de la contrarregulación de la glucosa (al reducir la respuesta de la adrenalina a cierta concentración de hipoglucemia en ausencia de respuesta de insulina y glucagón) y falta de conocimiento de la hipoglucemia misma (al reducir la respuesta simpaticosuprarrenal a determinada hipoglucemia ulterior). Estas respuestas deficientes generan un círculo vicioso de hipoglucemia yatrógena recurrente (fig. 339-2). La falta de percepción de la hipoglucemia y en cierta medida el menor componente adrenalínico en la contrarregulación deficiente de glucosa son reversibles evitando de manera escrupulosa la hipoglucemia durante dos a tres semanas.

Con base en esta fisiopatología, algunos de los factores adicionales de hipoglucemia en la diabetes son: 1) deficiencia de insulina que indica que ésta no disminuirá ni aumentará conforme descienda la concentración de glucosa; 2) antecedentes de hipoglucemia grave o de falta de conocimiento de tal situación, lo que significa una crisis de hipoglucemia reciente e indica que hay deterioro de la respuesta simpaticosuprarrenal, y 3) menor concentración de  $HbA_1c$ , o una glucemia designada menor, que aumenta la probabilidad de hipoglucemia previa reciente siempre y cuando los demás factores permanezcan estables.

**Disminución del factor de riesgo de hipoglucemia.** Es posible reducir el riesgo de hipoglucemias y al mismo tiempo regular la glucemia en los diabéticos, para lo que es necesario aplicar los principios del tratamiento hipoglucemante agresivo (cap. 338): educar al paciente y permitirle que tome decisiones, que mida con frecuencia su glucemia, que utilice esquemas flexibles con insulina (y otros fármacos) incluso análogos de la hormona; tener objetivos individualizados respecto a la glucemia y proporcionar orientación y apoyo constantes de profesionales tomando en consideración los factores tradicionales de riesgo y los que indican una contrarregulación deficiente de la glucosa. En caso de desconocimiento de la hipoglucemia, está indicado un periodo de dos a tres semanas evitando de manera escrupulosa tal complicación.

### HIPOGLUCEMIA DE AYUNO

Se conocen muchas causas de hipoglucemia de ayuno (posabsorción) (cuadro 339-1). Sin embargo, la causa más frecuente son los fármacos. Los que más a menudo originan el problema son los antidiabéticos (véase antes en este capítulo) y las bebidas alcohólicas. De las enfermedades graves que originan hipoglucemia la más frecuente es la sepsis. Son raras las deficiencias de hormonas importantes, los tumores distintos que no son de células beta pancreáticas, el hiperinsulinismo endógeno y los trastornos hipoglucémicos que comienzan en la lactancia y la niñez.

**Fármacos.** La insulina y sus secretagogos suprimen la producción de glucosa y estimulan su utilización. El etanol bloquea la gluconeogénesis, pero no la glucogenólisis y por ello la hipoglucemia por etanol surge en forma típica después del consumo desenfrenado del alcohol durante varios días, en que la persona consume pocos alimentos, provocando escasez de glucógeno. El etanol se mide en la sangre en el momento en que el médico atiende al enfermo, pero su concentración no guarda relación con la glucemia. Durante la hipoglucemia prolongada la gluconeogénesis se convierte en el mecanismo predominante de producción de glucosa y por ello el alcohol contribuye al avance de la hipoglucemia en los sujetos con diabetes tratada con insulina.

Los salicilatos en grandes dosis originan hipoglucemia al inhibir la producción de glucosa. Las sulfonamidas rara vez ocasionan hipoglucemia al estimular la secreción de insulina.

La pentamidina tiene efectos adversos en las células beta del páncreas. Al principio provoca la liberación de insulina y la aparición de hipoglucemia en 10% de los individuos tratados y más adelante puede originar diabetes. La quinina también estimula la secreción de insulina. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a la contribución relativa de la hiperinsulinemia a la patogenia de la hipoglucemia en los sujetos graves con paludismo tratado con quinina. Se ha publicado que las quinolonas, los antibióticos y en particular la gatifloxacina, provocan hipoglucemia en la diabetes tratada con fármacos. También se ha publicado que algunos antiarrítmicos, la quinidina, la disopiramida y la cibenzolina causan hipoglucemia.

La hipoglucemia también ha sido atribuida a otros fármacos como el propranolol, que es un antagonista adrenérgico beta no selectivo. Las acciones glucémicas de la adrenalina y los síntomas adrenérgicos de hipoglucemia (pero no los colinérgicos como la hiperhidrosis) son mediadas por los receptores adrenérgicos  $P_2$  y por ello es razonable utilizar un antagonista adrenérgico (3, relativamente selectivo (como el atenolol o el metoprolol) en una situación en que podría surgir hipoglucemia.

**Enfermedades graves.** En los sujetos hospitalizados algunas enfermedades graves como insuficiencia renal, hepática o cardiaca, sepsis e inanición ocupan el segundo lugar después de los fármacos como causas de hipoglucemia.

La destrucción rápida y extensa del hígado (como en el caso de la hepatitis tóxica) origina hipoglucemia de ayuno puesto que aquí se produce la mayor parte de la glucosa endógena. El mecanismo de la hipoglucemia en los pacientes con insuficiencia cardíaca se desconoce; quizás participan la congestión y la hipoxia hepáticas. Los riñones también producen glucosa, pero la hipoglucemia de los individuos con insuficiencia renal también es ocasionada por la eliminación reducida de insulina y movilización amortiguada de precursores gluconeogénicos en la insuficiencia renal.

La sepsis es una causa relativamente común de hipoglucemia y la mayor utilización de glucosa es inducida por la producción de citocinas en los tejidos con abundantes macrófagos como el hígado, el bazo y los pulmones. Si la producción de glucosa es insuficiente, aparece hipoglucemia. Quizás también contribuye la inhibición de la gluconeogénesis inducida por las citocinas en el contexto de una deficiencia nutritiva de glucógeno combinada con una irrigación hepática y renal deficiente.

La inanición también se acompaña de hipoglucemia, quizá por la pérdida de las reservas corporales de grasa y la ausencia ulterior de precursores gluconeogénicos (como aminoácidos), obligando a una mayor utilización de glucosa.

**Deficiencias hormonales.** El cortisol y la hormona del crecimiento carecen de importancia decisiva para evitar la hipoglucemia, cuando menos en los adultos. No obstante, algunos pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad Addison) o hipopituitarismo padecen hipoglucemia con el ayuno prolongado. Algunos signos típicos de deficiencia prolongada de cortisol son anorexia y pérdida ponderal, que quizás originan escasez de glucógeno. La deficiencia de cortisol se acompaña de gluconeogénesis atenuada y concentración reducida de precursores de la misma, lo cual sugiere que la causa de la hipoglucemia es la gluconeogénesis limitada por el sustrato en el contexto de ausencia de glucógeno. La deficiencia de hormona del crecimiento también origina hipoglucemia en los niños de corta edad. Además del ayuno prolongado, la utilización rápida de glucosa (como sucede durante el ejercicio o en el embarazo) o la producción deficiente de glucosa (como sucede después de consumir bebidas alcohólicas) desencadenan hipoglucemia en los adultos con hipopituitarismo no diagnosticado.

La hipoglucemia no es una manifestación de la deficiencia de adrenalina como resultado de la extirpación de ambas suprarrenales siempre y cuando la reposición de glucocorticoides sea adecuada. Tampoco surge durante el bloqueo adrenérgico con fármacos si los demás sistemas glucorreguladores se encuentran intactos. Probablemente la deficiencia combinada de glucagón y adrenalina participa de manera decisiva en la patogenia de la hipoglucemia yatrogénica en los pacientes con diabetes por deficiencia de insulina. Fuera de este caso, en el diagnóstico diferencial de un cuadro hipoglucémico no se toman en cuenta las deficiencias de estas hormonas.

**Tumores que no son de células beta.** La hipoglucemia de ayuno, llamada a menudo hipoglucemia que no proviene de un tumor de células insulares, aparece a veces en individuos con grandes tumores de mesénquima o el epitelio (como hepatomas, carcinomas corticosuprarrenales y carcinoides). Las características cinéticas de la glucosa son similares a las del hiperinsulinismo (véase más adelante en este capítulo), pero la secreción de dicha hormona se suprime adecuadamente durante la hipoglucemia. En muchos casos, la hipoglucemia es causada por la producción excesiva de un tipo de factor de crecimiento insuliniforme II, que sufrió una transformación incompleta (*insulin-like growth factor II* "IGF-II grande") y que no forma complejos normales con proteínas circulantes de enlace y de este modo penetra con mayor facilidad en los tejidos electores. Los tumores por lo general se acompañan de manifestaciones clínicas y se eleva la IGF-II libre [y también la pro-IGF-II (E1-21)]. Rara vez es posible realizar una cirugía curativa, pero la citorreducción de la masa tumoral atenúa la hipoglucemia. Se ha publicado que la administración de glucocorticoides, hormona del crecimiento o ambos alivia la hipoglucemia.

**Hiperinsulinismo endógeno.** La causa de la hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno es: 1) una alteración primaria de las células beta, casi siempre un tumor de células beta (insulinoma), en ocasiones insulinomas múltiples, o, especialmente en lactantes y niños pequeños, un trastorno funcional de las células beta con hipertrofia o hiperplasia de las mismas; 2) un secretagogo de las células beta como alguna sulfonilurea; 3) presencia de autoanticuerpos contra la insulina, o 4) en raras ocasiones, secreción ectópica de insulina. Ninguna de las causas mencionadas es frecuente. El hiperinsulinismo es más probable en un sujeto aparentemente sano, sin signos de otras causas posibles de hipoglucemia. En este tipo de personas se debe descartar la posibilidad de administración accidental, furtiva o incluso perversa de insulina o de algún secretagogo.

El signo fisiopatológico fundamental del hiperinsulinismo endógeno causado por un trastorno primario de las células beta o un secretagogo insulínico es la secreción constante de la hormona (no disminuye de manera considerable) durante la hipoglucemia. Este fenómeno se evalúa midiendo la concentración plasmática de insulina, péptido C (el péptido conector que se separa de la proinsulina para producir insulina) y glucosa durante la hipoglucemia; también se mide la concentración de proinsulina. La concentración de insulina, péptido C y proinsulina no debe ser elevada frente a la cifra euglucémica normal; a menudo son demasiado elevadas para una glucemia reducida. Los signos principales para el diagnóstico son una concentración plasmática de insulina de 3 pU/ml o más ( $>18 \text{ pmol/L}$ ) y una concentración plasmática de péptido C

$>0.6 \text{ ng/ml} (>0.2 \text{ nmol/L})$  (con una concentración plasmática de proinsulina  $>5.0 \text{ pmol/L}$ ) cuando la glucemia es menor de 55 mg/100 ml ( $<3.0 \text{ mmol/L}$ ) con síntomas de hipoglucemia.

Casi todos los trastornos primarios de las células beta como el insulinoma originan hipoglucemia en ayunas. La estrategia diagnóstica es realizar las mediciones mencionadas durante la hipoglucemia sintomática espontánea, es decir, después del ayuno de una noche, un ayuno prolongado ambulatorio o, si es necesario, un ayuno intrahospitalario prolongado (de 48 a 72 h). Es necesario identificar la presencia de sulfonilureas y otros secretagogos insulínicos (repaglinida, nateglinida) en el plasma durante la hipoglucemia, puesto que éstos originan un perfil de insulina, péptido C, proinsulina y glucosa prácticamente idéntico al que ocasiona el insulinoma. También se debe identificar a los anticuerpos contra la insulina, pero no es necesario medirlos en el momento de la hipoglucemia. El síndrome de hipoglucemia pancreática no causada por un insulinoma, que también origina hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial, se describe más adelante en este capítulo. Los autoanticuerpos contra el receptor de insulina a veces son agonistas; durante la hipoglucemia se suprime la secreción de insulina, pero la concentración de la hormona tiende a ser inadecuadamente elevada, quizás por su eliminación reducida a través del receptor. Se han publicado casos de secreción ectópica de insulina, pero son muy raros y por lo general no se les incluye dentro del diagnóstico diferencial de un problema hipoglucémico. Por último, la presencia de una concentración inadecuadamente elevada de insulina pero una concentración reducida de péptido C durante la hipoglucemia indica que se aplicó insulina exógena. En la figura 339-3 se incluye un algoritmo diagnóstico para el individuo en quien se sospecha hiperinsulinismo endógeno.

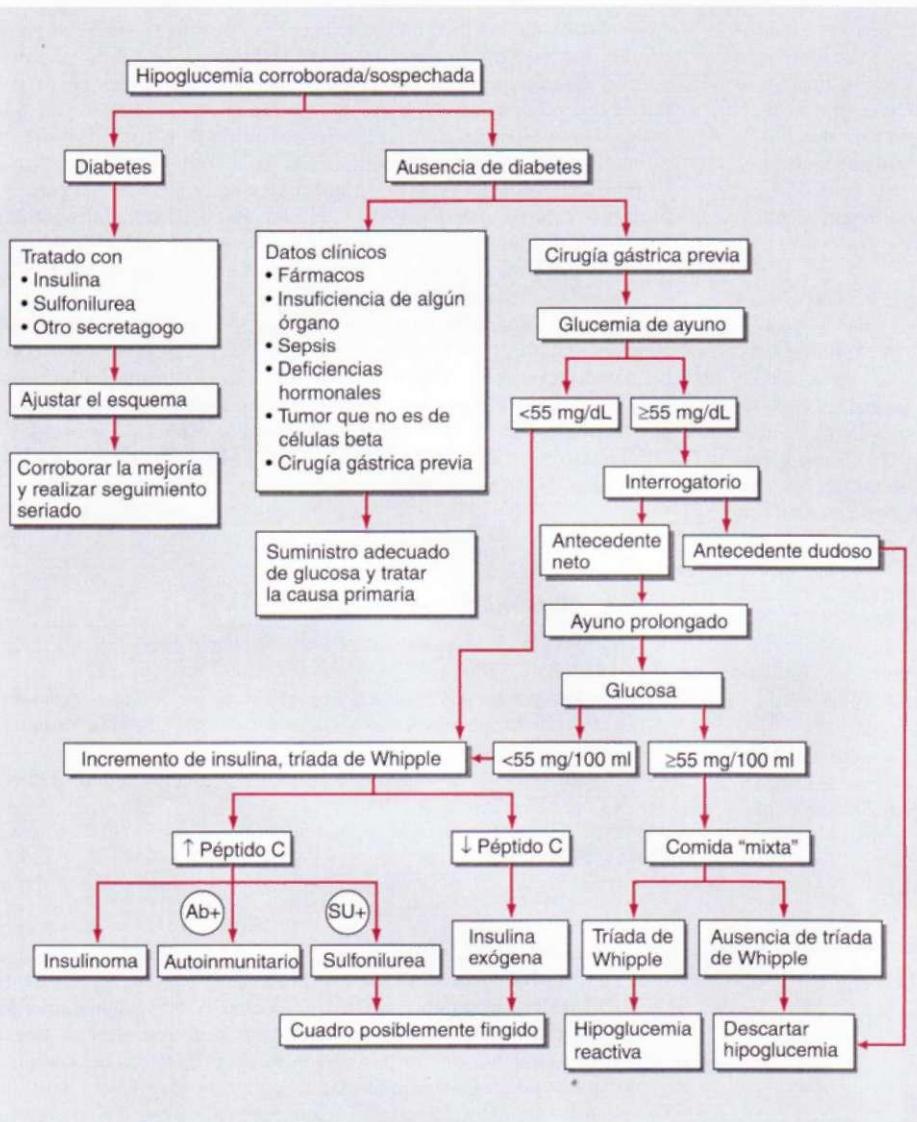
Los insulinomas son neoplasias poco comunes cuya frecuencia anual se calcula alrededor de un caso en 250 000 personas. Puesto que más de 90% es benigno, estos tumores constituyen una causa corregible de hipoglucemia, que puede ser letal. La edad promedio en la que aparece es de 50 años en casos esporádicos, pero por lo general surge en el tercer decenio de la vida, cuando forma parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (cap. 345). Más de 99% de los insulinomas se encuentra dentro del parénquima pancreático y por lo general se trata de tumores pequeños (90% mide menos de 2.0 cm). Por esta razón llaman la atención por la hipoglucemia y no por sus efectos expansivos. En la tomografía computadorizada se detecta entre 70 y 80% de los insulinomas y en la resonancia magnética aproximadamente 85%. Ambos métodos permiten detectar metástasis en 10% de los pacientes con un insulinoma maligno. La ecografía transabdominal identifica insulinomas con bastante frecuencia y la ecografía endoscópica tiene una sensibilidad aproximada de 90%. Se cree que la gammagrafía del receptor de somatostatina detecta insulinomas en la mitad de los pacientes. Las inyecciones selectivas de calcio en la arteria pancreática, con un criterio de valoración de un incremento neto en la concentración venosa de insulina en el hígado, permiten ubicar a los insulinomas con gran sensibilidad, pero ese método cruento rara vez se necesita. Lo mismo sucede con la obtención transhepática de sangre de la vena porta. La ecografía transoperatoria de páncreas casi siempre localiza a los insulinomas que el cirujano no palpa con facilidad. La extirpación quirúrgica de un insulinoma solitario es casi siempre curativa. En los casos en los cuales el tumor no se puede extraer se puede recurrir al diazóxido, que inhibe la secreción de insulina, o el octreótido, análogo de somatostatina para combatir la hipoglucemia.

## TRASTORNOS DE LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ

Los trastornos que originan hipoglucemia en la lactancia y la niñez, incluso las causas múltiples de intolerancia transitoria al ayuno, hiperinsulinismo congénito y deficiencias enzimáticas hereditarias, se describen en otros sitios.

## HIPOGLUCEMIA REACTIVA

La hipoglucemia de este tipo (posprandial) aparece exclusivamente después de consumir alimentos. Para diagnosticarla es necesario corroborar la presencia de la tríada de VVhipple después de comer alimentos mixtos. El diagnóstico no se establece sólo con base en la concentración reducida de glucosa en el plasma después de una carga de glucosa oral. Algunas veces aparece después de una gastrectomía. Ha recibido el nombre de *hipoglucemia alimentaria* y, según expertos, es consecuencia de la hiperinsulinemia precoz causada por los incrementos rápidos en la glucosa plasmática y una mayor secreción de una incretina intestinal como GLP-1, aunada a la supresión de la secreción de glucagón por GLP-1. Teóricamente, *uv*, tratamiento atractivo sería administrar algún inhibidor de la glucosidasa alfa (como acarbosa o miglitol), pero no se han realizado investigaciones clínicas comparativas corroborando su eficacia.



**FIGURA 339-3.** Algoritmo diagnóstico del individuo con hipoglucemia corroborada o sospechada, con base en los síntomas sugestivos, la concentración baja de glucosa plasmática o ambos elementos. Ab+, anticuerpos (antibody) contra insulina positivos; SU+, sulfonilurea (u otro secretagogo) positiva.

La hipoglucemia reactiva también se observa en individuos con autoanticuerpos contra la insulina y con síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no causada por insulinoma. Estos pacientes padecen hipoglucemia hiperinsulinémica sintomática posprandial (pero ayunos de 72 h negativos) que cede después de una pancreatectomía parcial. Algunos de los signos histopatológicos son hipertrofia de células beta con hiperplasia o sin ella. Se ha descrito un síndrome similar después de una derivación gástrica en Y de Roux.

No hay consenso en cuanto a la existencia de un síndrome de hipoglucemia reactiva idiopática con consecuencias clínicas. No se sabe si los síntomas son causados por la hipoglucemia, por una respuesta simpaticosuprarrenal demasiado intensa a los niveles decrecientes de glucosa después de consumir alimentos o por algún mecanismo que no depende de la glucosa. Sea como sea, se debe tener enorme cuidado antes de diagnosticar hipoglucemia en una persona. Por lo general, se recomienda a los pacientes que en opinión del experto tienen hipoglucemia reactiva idiopática, el consumo frecuente de alimentos, evitar los carbohidratos simples y seguir una alimentación hiperproteínica. La eficacia de estas estrategias no ha sido corroborada en estudios clínicos comparativos.

#### HIPOGLECEMIA FINGIDA Y ARTIFICIAL

La hipoglucemia fingida provocada por la administración encubierta e incluso perversa de insulina o de algún secretagogo comparte muchos de los signos clínicos y de laboratorio del insulinoma. Es más frecuente entre profesionales sanitarios, diabéticos o sus parientes e individuos con antecedente de otros cuadros fingidos. Sin embargo, se debe tener en mente ante toda

persona con hipoglucemia de naturaleza incierta. También puede haber ingestión accidental de un secretagogo de insulina (como sucede cuando existe algún error en el cumplimiento de una prescripción).

Los errores analíticos al medir la concentración plasmática de glucosa son raros. Por otra parte, los dispositivos utilizados para medir en forma seriada la glucosa y cuyo resultado se utiliza como guía del tratamiento de la diabetes no son instrumentos cuantitativos, en especial cuando la concentración es reducida y es preferible evitarlos para el diagnóstico definitivo de hipoglucemia. Incluso utilizando un método cuantitativo la hipoglucemia puede ser totalmente artificial, p. ej., como resultado del metabolismo continuo de la glucosa en los elementos formes de la sangre *ex vivo*, particularmente en presencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis o si se retrasa la separación del suero de los elementos formes (seudohipoglucemia).

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Hipoglucemia

Además de identificar y corroborar la hipoglucemia y a menudo instituir un tratamiento urgente, el diagnóstico del mecanismo por el que ocurre es de suma importancia para seleccionar algún tratamiento que evite, o cuando menos reduzca al mínimo, las crisis recurrentes del problema. En la figura 339-3 se exhibe un algoritmo diagnóstico.

#### IDENTIFICACIÓN Y CORROBORACIÓN

La hipoglucemia se sospecha en todo individuo con síntomas típicos; cuando existe confusión, alteraciones de la vigilia o una convulsión; en una situación clínica en la cual se sabe que surge dicho problema. Ante esta sospecha suele ser necesario el tratamiento urgente. Es importante extraer una muestra de sangre, en la medida de lo posible, antes de administrar una solución glucosada, para corroborar el diagnóstico. Para confirmar el

diagnóstico es necesaria la presencia de la tríada de Whipple. Por esta razón, el momento óptimo para medir la glucemia es durante un episodio sintomático. La concentración normal descarta a la hipoglucemia como causa de los síntomas, pero si es reducida confirma que la deficiencia de glucosa es el origen de las manifestaciones, siempre y cuando éstas desaparezcan una vez que se eleva la glucemia. Si no se detecta la causa del episodio hipoglucémico será necesario medir la insulina plasmática, el péptido C, la concentración de etanol y los secretagogos de insulina antes del tratamiento.

Cuando los antecedentes sugieren la presencia de una crisis previa de hipoglucemia pero no se identifica algún mecanismo posible, la estrategia diagnóstica es medir en el plasma la glucosa, la insulina y el péptido C en las situaciones donde surge hipoglucemia, típicamente durante el ayuno. Por otra parte, aunque no se puede ignorar, la glucemia reducida en un sujeto sin los síntomas correspondientes plantea la posibilidad de seudohipoglucemia (artificial).

**DIAGNÓSTICO DEL MECANISMO DE LA HIPOGLECEMIA.** Cuando se corrobora el diagnóstico, casi siempre es posible deducir alguno de los mecanismos hipoglucémicos posibles a partir de la anamnesis, la exploración física y la información de los análisis de laboratorio (cuadro 339-1; fig. 339-3). Los primeros factores que se deben tomar en consideración son los fármacos, especialmente los que se utilizan para el tratamiento de la diabetes y las bebidas alcohólicas, a pesar de que el fármaco sospechoso no forme parte de los medicamentos que utiliza el paciente, dada la posibilidad de administración subrepticia accidental o malintencionada.

Otras consideraciones son las manifestaciones de alguna enfermedad grave importante, de deficiencias hormonales (menos frecuentes) y en rara ocasiones de un tumor que no corresponde al de células beta y que puede ser investigado con fines de diagnóstico. El hecho de que no aparezca alguno de los mecanismos anteriores en una persona que por lo demás es sana despierta la sospecha de hiperinsulinismo endógeno, por lo que se deberán realizar las mediciones y evaluaciones sintomáticas correspondientes durante el ayuno suficiente como para desencadenar o excluir una hipoglucemia de ayuno.

**TRATAMIENTO DE URGENCIA.** Cuando el paciente tolera la vía oral se puede de recurrir a la administración de tabletas o líquidos a base de glucosa, caramelos o alimentos. Una dosis inicial razonable es de 20 g de glucosa. Si el individuo no tolera la vía oral o no colabora por su neuroglucopenia, es decir, no puede consumir carbohidratos, se recurre al tratamiento parenteral. Se administran 25 g de solución glucosada por vía intravenosa y posteriormente un goteo de la misma solución, cuya dosis depende de la glucemia seriada. Si la administración endovenosa no resulta práctica, se administra glucagon subcutáneo o intramuscular (1.0 mg en adultos), particularmente en individuos con T1DM. El glucagon actúa estimulando la glucogenólisis, de manera que carece de eficacia en los pacientes con escasez de glucógeno (p. ej., en caso de hipoglucemias alcohólicas); también estimula la secreción de insulina y por ello es menos útil en la T2DM. Ambos tratamientos elevan la concentración plasmática de glucosa en forma transitoria y por ese motivo se debe insistir al paciente que consume alimentos en cuanto pueda para reponer las reservas de glucógeno.

**PREVENCIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA RECURRENTE.** Para prevenir este problema es necesario conocer el mecanismo por el cual surge. En primer lugar se suspenden los fármacos nocivos o se reduce su dosis. La hipoglucemias por sulfonilureas persiste durante varias horas o incluso días. Las

enfermedades graves de fondo casi siempre se pueden tratar. El cortisol y la hormona del crecimiento se pueden restituir si su nivel es deficiente. La reducción quirúrgica, por radioterapia o por quimioterapia de un tumor que no es de células beta, alivia la hipoglucemias incluso cuando la neoplasia no se puede curar; la administración de glucocorticoides u hormona del crecimiento también atenúa los episodios hipoglucémicos en estos enfermos. La extirpación quirúrgica de un insulínoma cura el problema; cabe recurrir a medidas médicas como diazóxido u octreótido cuando resulta imposible la extirpación y en individuos con un problema que no depende de un tumor de células beta. En estos últimos se necesita a veces la extirpación parcial del páncreas. El tratamiento de la hipoglucemias autoinmunitaria (con glucocorticoides o inmunosupresores) genera problemas, pero el cuadro suele ceder por sí solo. Si son ineficaces los tratamientos antes descritos, el paciente deberá consumir alimentos con frecuencia y evitar a toda costa el ayuno. En algunos pacientes es necesario administrar almidón crudo de maíz a la hora de acostarse o incluso introducir durante toda la noche solución glucosada por medio de goteo intragástrico.

## LECTURAS ADICIONALES

- BOYLE PI, ZREBIEC : Management of diabetes-related hypoglycemia. *South Med J* 100(2):183, 2007  
CRYER PE: Glucose homeostasis and hypoglycemia, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed, H Kronenberg et al (eds). Philadelphia, Saunders, an imprint of Elsevier, Inc 2008, pp 1503-1533  
———: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350:2272, 2004  
SERVICE FJ: Hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:467, 1999

rán para formar los túbulos seminíferos. Las células de Leydig fetales y las células endoteliales migran hacia la gónada desde el mesonefros adyacente, pero también se originan en las células intersticiales que residen entre los cordones del testículo. Las células de Leydig producen testosterona, la cual sustenta el crecimiento y la diferenciación de las estructuras del conducto de Wolff que se desarrollan para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. La testosterona también es convertida en dihidrotestosterona (véase más adelante en el presente capítulo), que influye en la formación de la próstata y los genitales externos del varón, incluidos pene, uretra y escroto. El descenso testicular a través del conducto inguinal es controlado en parte por el factor 3 semejante a la insulina (*insulin-like factor 3*, INSL3) producido por las células de Leydig, que actúa por medio de un receptor denominado *Great* (que en inglés significa receptor acoplado a la proteína G que afecta al descenso testicular [*Gprotein-coupled receptor affecting testis descent*]). Las células de Sertoli producen la sustancia inhibidora mülleriana (*müllerian inhibiting substance*, MIS), que produce la regresión de las estructuras de Müller como son las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina.

## DESARROLLO PUBERAL NORMAL DEL VARÓN

Si bien la *pubertad* suele aludir a la maduración del eje reproductor y al desarrollo de las características sexuales secundarias, entraña una respuesta coordinada de múltiples sistemas hormonales, como la glándula suprarrenal y el eje de la hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) (fig. 340-1). El desarrollo de las características sexuales secundarias se inicia con la *adrenarca*, que por lo general se presenta entre los seis y los ocho años de edad, cuando la glándula suprarrenal comienza a producir mayores cantidades de andrógenos de la zona reticular, el sitio principal de producción de dehidroepiandrosterona (DHEA). El proceso de maduración sexual es acelerado considerablemente por la activación del eje hipotálamo-hipófisis y la producción de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). En el hipotálamo, el generador de los pulsos de GnRH se mantiene activo durante la vida fetal y las primeras etapas de la lactancia, pero se encuentra quiescente hasta las primeras etapas de la pubertad, que es cuando se pierde gradualmente la sensibilidad a la inhibición esteroidea, lo que ocasiona una reactivación de la secreción de GnRH. Aunque las vías que inician la reactivación del generador de pulsos de GnRH han sido poco claras, cada vez hay más evidencia que apoya la participación de GPR54, un receptor

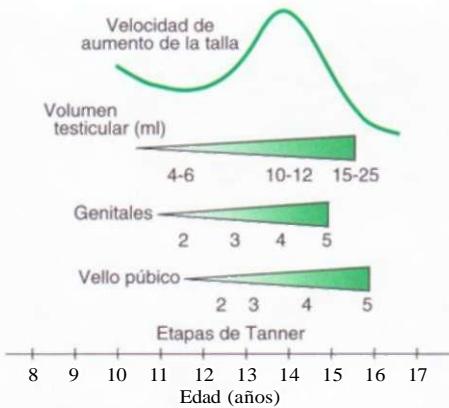
## 340 Trastornos de los testículos y del aparato reproductor masculino

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

El aparato reproductor masculino regula la diferenciación sexual, la virilización y los cambios hormonales que acompañan a la pubertad, lo que conduce finalmente a la espermatogenia y la fertilidad. Bajo el control de las hormonas hipofisarias (hormona luteinizante [*luteinizing hormone*, LH] y hormona folículoestimulante [*follicle-stimulating hormone*, FSH]), las células de Leydig de los testículos producen testosterona y las células reproductoras (germinativas) son reguladas por las células de Sertoli en su división, diferenciación y maduración hasta transformarse en espermatozoides. Durante el desarrollo embrionario, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) inducen la formación del conducto de Wolff y la virilización de los genitales externos. Durante la pubertad, la testosterona favorece el crecimiento somático y el desarrollo de las características sexuales secundarias. En el adulto es necesaria esta hormona para la espermatogenia, la estimulación de la libido y el desempeño sexual normal. En este capítulo se enfoca la fisiología de los testículos y los trastornos relacionados con una menor producción de andrógenos, lo que se puede deber a deficiencia de gonadotropina o a disfunción primaria de los testículos. En la actualidad, diversos compuestos de testosterona permiten una restitución de andrógenos más fisiológica. Ocurre infertilidad en alrededor de 5% de los varones y cada vez es más susceptible de tratamiento por medio de la reposición hormonal o con técnicas de transferencia de semen. En los capítulos 49, 91 y 92 se puede ver una descripción más detallada de la disfunción sexual, los trastornos de la próstata y el cáncer testicular, respectivamente.

### DESARROLLO Y ESTRUCTURA DE LOS TESTÍCULOS

El testículo fetal se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada después de la expresión de una secuencia genética que es iniciada por el gen SRY (gen relacionado con el sexo situado en el cromosoma Y [*sex-related gene on the Y chromosome*]) (cap. 343). El gen SRY induce la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales rodean a las células reproductoras y con las células mioídes peritubulares, forman los cordones del testículo que más tarde se desarrolla-



**FIGURA 340-1. Eventos puberales en los varones. Calificaciones de la madurez sexual para genitales y vello pùbico, divididas en cinco etapas.** (Reproducida de WA Marshall, JM Tanner; Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45:13, 1970.)

acoplado con la proteína G que se une a un ligando endógeno, la metastina. Los individuos con mutaciones en GPR54 no llegan a la pubertad y los experimentos con primates demuestran que la infusión del ligando es suficiente para inducir la pubertad prematura. La leptina, una hormona producida por las células adiposas, probablemente desempeña un papel permisivo en este proceso, ya que los individuos con deficiencia de esta hormona no logran la pubertad (cap. 74).

Las primeras etapas de la pubertad se caracterizan por elevaciones nocturnas de las concentraciones de LH y FSH. El crecimiento de los testículos suele ser el primer signo de la pubertad y refleja el aumento de volumen de los túbulos seminíferos. Las concentraciones crecientes de testosterona agravan la voz y aumentan el crecimiento muscular. La conversión de la testosterona en DHT origina el crecimiento de los genitales externos y del vello pùbico. La DHT también estimula el crecimiento de la próstata y del vello facial e inicia la recesión de la línea del pelo de la región temporal. El brote de crecimiento ocurre con un volumen testicular de casi 10 a 12 ml. La hormona de crecimiento aumenta en las primeras fases de la pubertad y es estimulada en parte por la elevación en los esteroides gonadales. La GH incrementa la concentración del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), el cual favorece el crecimiento longitudinal de los huesos. La exposición prolongada durante la pubertad a los esteroides gonadales (sobre todo estradiol) produce el cierre epifisario y limita el crecimiento óseo adicional.

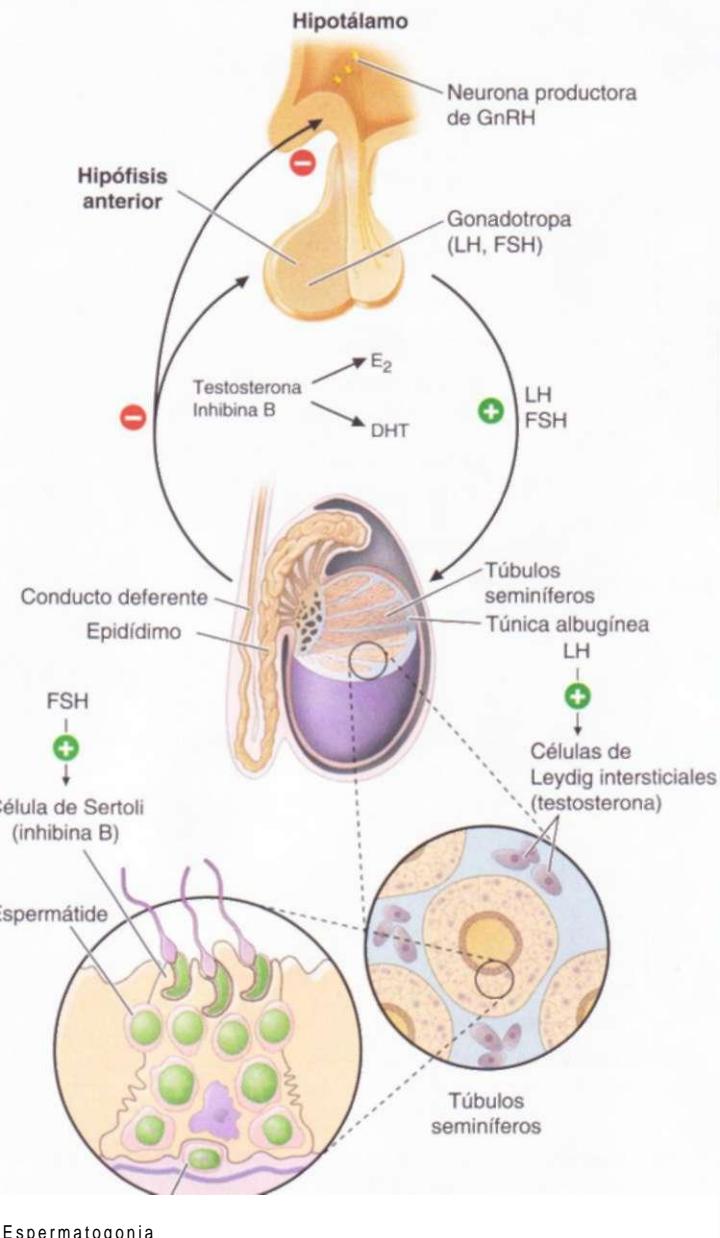
## REGULACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO TESTICULAR

### REGULACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TESTÍCULO EN EL VARÓN ADULTO

La GnRH hipotalámica regula la producción de gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH (fig. 340-2). Es liberada en pulsaciones leves que ocurren más o menos cada 2 h, lo que da por resultado pulsos correspondientes de la LH y la FSH. Estas pulsaciones dinámicas de la secreción hormonal contribuyen en parte a las variaciones en las concentraciones de LH y testosterona, incluso en el mismo individuo. La hormona luteinizante ejerce una actividad primaria sobre la célula de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. El control regulador de la síntesis de andrógenos es regulado por la retroalimentación de la testosterona y los estrógenos, tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. La hormona foliculoestimulante actúa en la célula de Sertoli para regular la espermatogénesis y la generación de productos como la inhibina B, que suprime selectivamente la FHS hipofisaria. A pesar de estas vías medianamente definidas y reguladas por las células de Leydig y de Sertoli, la función testicular se integra en diversos niveles: la GnRH regula ambas gonadotropinas; la espermatogénesis requiere altas concentraciones de testosterona; hay múltiples interacciones paracrinas entre las células de Leydig y las de Sertoli, necesarias para el funcionamiento normal de los testículos.

### LA CÉLULA DE LEYDIG: SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La hormona luteinizante se une a sus siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G para activar la vía del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La estimulación del receptor de LH induce a la formación de proteína reguladora aguda de esteroides (*steroid acute regulatory*, StAR), así como varias enzimas esteroidógenas que intervienen en la síntesis de andrógenos. Las mutaciones del receptor de LH producen hipoplasia o agenesia de las células de Leydig, lo que subraya la importancia de esta vía para el desarrollo y el funcionamiento de esta población celular. El proceso limitante de la velocidad de síntesis de testosterona es el aporte de colesterol por la proteína



**FIGURA 340-2. Eje de la gonadotropina hipofisaria en el ser humano, estructura del testículo, túbulos seminíferos. E<sub>2</sub>, 170 estradiol; DHT, dihidrotestosterona.**

St AR a la membrana mitocondrial interna. El receptor de benzodiazepinas que se encuentra en la periferia, una proteína fijadora de colesterol mitocondrial, también constituye un regulador agudo de la esteroidogénesis por la célula de Leydig. En la figura 340-3 se resumen los cinco principales pasos enzimáticos que intervienen en la síntesis de testosterona. Después del transporte de colesterol hacia la mitocondria, el desdoblamiento de la cadena lateral por CYP11A1 para formar pregnenolona es un paso enzimático limitante. Las reacciones de 17a-hidroxilasa y 17,20-liala son catalizadas por una sola enzima, la CYP17; la modificación postraduccional (fosforilación) de esta enzima en la presencia de cofactores específicos de enzima confiere actividad selectiva a la 17,20-liala en el testículo y en la zona reticular de la glándula suprarrenal. La testosterona se puede convertir en la DHT, más potente, gracias a la acción de la 5cx-reductasa o se puede aromatizar a estradiol bajo la acción de la CYP19 (aromatasa).

**Transporte y metabolismo de la testosterona.** En el varón, 95% de la testosterona de la circulación deriva de la secreción testicular (3 a 10 mg/día). La secreción directa de testosterona por la glándula suprarrenal y la conversión periférica de androstenediona en testosterona, en conjunto, aportan otros 0.5 mg/día de testosterona. Sólo una pequeña cantidad de DHT (70 pg/día) es secretada directamente por los testículos; la mayor parte de la DHT presente en la circulación procede de la conversión periférica de la testosterona. Gran parte de la producción diaria de estradiol (alrededor de 45 pg/día) en los varones, proviene de la conversión periférica de la testosterona y la androstenediona, que es regulada por la aromatasa.

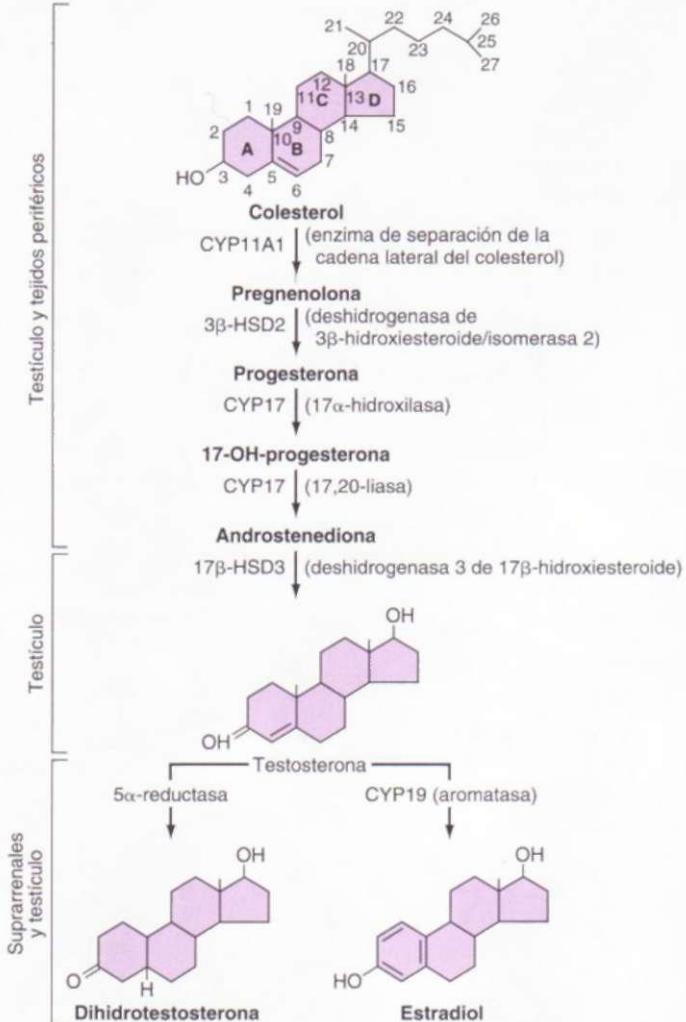


FIGURA 340-3. Vía bioquímica de la conversión del esterol de 27 carbonos colesterol en andrógenos y estrógenos.

La testosterona circulante se une a dos proteínas plasmáticas: globulina fijadora de hormona sexual (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) y albúmina (fig. 340-4). La SHBG fija la testosterona con mayor afinidad que la albúmina. Sólo 0.5 a 3% de la testosterona total se encuentra en estado libre. De acuerdo con la hipótesis de la "hormona libre", sólo la fracción no fijada tiene actividad biológica; sin embargo, la hormona unida a la albúmina se disocia pronto en los capilares y puede estar biodisponible. El descubrimiento de que la testosterona unida a la SHBG se puede interiorizar por medio de orificios endocíticos por la unión con una proteína llamada megalina ha puesto a prueba la hipótesis de la "hormona libre". Las concentraciones de SHBG se reducen por factores como andrógenos, obesidad, insulina y síndrome nefrótico. A la inversa, la administración de estrógenos, el hipertiroidismo, muchas enfermedades inflamatorias crónicas y el envejecimiento llevan altas concentraciones de globulina fijadora de hormona sexual.

La testosterona es metabolizada de manera predominante en el hígado, aunque se degrada en cierto modo en los tejidos periféricos, sobre todo en la próstata y en la piel. En el hígado, la testosterona tiene una serie de pasos enzimáticos que incluyen reductasas 5α y 5β deshidrogenasas de hidroxiesteroide 3α y 3β así como deshidrogenasa de 17(3)-hidroxiesteroide y se convierte en androsterona, etiocolanolona, DHT y 3α-androstanediol. Estos compuestos se someten a glucuronidación y sulfatación antes de ser excretados por vía renal.

**Mecanismo de acción de los andrógenos.** El receptor de andrógenos (*androgen receptor*, AR) tiene relación estructural con otras proteínas receptoras nucleares como los receptores de estrógenos, glucocorticoides y progesterona (cap. 332). El receptor de andrógenos está codificado por un gen situado en el brazo largo del cromosoma X y tiene una masa molecular de cerca de 110 kDa. Una región polimorfa en el extremo amino del receptor, que contiene un número variable de repeticiones de glutamina, modifica la actividad transcripcional del receptor. La fijación del andrógeno al AR hace que experimente translocación hacia el núcleo, donde se une al DNA u otros factores de trans-

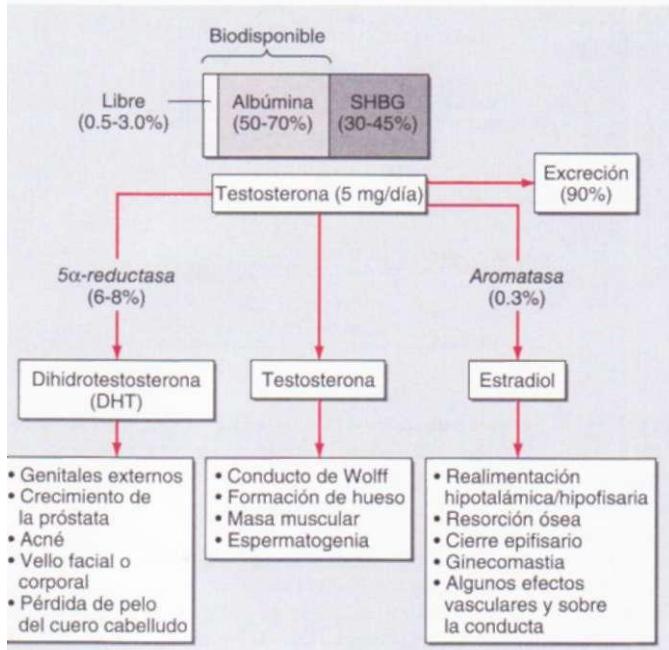


FIGURA 340-4. Metabolismo y acciones de los andrógenos. SHBG, globulina fijadora de hormona sexual.

cripción ya fijados al DNA. El ligando también induce cambios de configuración que permiten el reclutamiento y el ensamblaje de cofactores específicos de tejido. Por tanto, el AR es un factor de transcripción regulado por el ligando. Algunos efectos del andrógeno podrían estar regulados por vías no genómicas de transducción de la señal del AR. La testosterona se une al AR con 50% de la afinidad de la dihidrotestosterona. El complejo DHT-AR también tiene más termoestabilidad, así como una menor tasa de disociación, que el complejo testosterona-AR. Sin embargo, aún no se han dilucidado del todo los fundamentos moleculares de las acciones selectivas de la testosterona por contraposición a las de la dihidrotestosterona.

### LOS TÚBULOS SEMINÍFEROS: ESPERMATOGÉNESIS

Los túbulos seminíferos son asas contorneadas y cerradas, cuyos extremos desembocan en la *rete testis*, una red de conductos eferentes crecientes que forman el epidídimo (fig. 340-2). Los túbulos seminíferos alcanzan una longitud total de casi 600 m y comprenden cerca de 66% del volumen del testículo. Las paredes de los túbulos están formadas por las células de Sertoli polarizadas, que se adosan a las células mioides peritubulares. Las uniones apretadas entre las células de Sertoli crean una barrera hemática-testicular. Las células germinativas constituyen la mayor parte del epitelio seminífero (alrededor de 60%) y se encuentran íntimamente embebidas dentro de las extensiones citoplásmicas de las células de Sertoli, que funcionan como "células nodrizas". Las células germinativas pasan por etapas características de divisiones mitóticas y meióticas. Una reserva de espermatogonias tipo A sirve como células primordiales capaces de autorrenovarse. Los espermatocitos primarios provienen de las espermatogonias tipo B y cursan por una meiosis antes de convertirse en espermatídes que se someten a espermiogénesis (un proceso de diferenciación que implica condensación de cromatina, adquisición de un acrosoma, elongación del citoplasma y formación de la cola), para liberarse luego de las células de Sertoli como espermatozoides maduros. El proceso completo de diferenciación hasta espermatozoides maduros requiere 74 días. La acción de tipo peristáltico de las células mioides peritubulares transporta a los espermatozoides a los conductos eferentes. Los espermatozoides pasan 21 días adicionales en el epidídimo, donde maduran. Los testículos adultos normales producen más de 100 millones de espermatozoides al día.

Las mutaciones naturales en el gen *FSH $\beta$*  y en el receptor de FSH tienen un papel importante, pero no esencial, de esta vía en la espermatogénesis. Las mujeres con estas mutaciones presentan hipogonadismo e infertilidad, ya que los folículos ováricos no maduran; los varones muestran grados variables de deficiencia en la espermatogénesis, posiblemente a causa de alteraciones en el funcionamiento de las células de Sertoli. Debido a que las células de Sertoli producen inhibina B, un inhibidor de la FSH, el daño a los túbulos seminíferos (p. ej., debido a radiación) causa un aumento selectivo de la FSH. La testosterona alcanza muy altas concentraciones locales en el testículo y es esencial para la espermatogénesis. Diversas citocinas, así como factores de crecimiento, también intervienen en la regulación de la espermatogénesis por mecanismos paracrinos

y autocrinos. Algunos modelos de supresión genética de ratones muestran alteraciones en el desarrollo de las células germinales o de la espermatogenia, pre-sagiando posibles mutaciones que conlleven infertilidad en el varón. El cromosoma Y humano contiene una pequeña región seudoautosómica que se puede recombinar con las regiones homólogas del cromosoma X. La mayor parte del cromosoma Y no se recomienda con el cromosoma X y se conoce como la región específica masculina de Y (*male-specific region of the Y*, MSY). La MSY contiene 156 unidades de transcripción que codifican para 26 proteínas, incluidas nueve familias de genes con copias múltiples específicas de Y. Muchos de estos genes específicos de Y también son específicos del testículo y son necesarios para la espermatogenia. Las microdelecciones en los genes del factor de azoospermia del cromosoma Y (*azoospermia factor*, AZF) (p. ej., el motivo de unión con RNA [*RNA-binding motif*, RBM]; eliminado en la azoospermia [*deleted azoospermia*, DAZ]) se relacionan con oligospermia o azoospermia.

## 0 INFERTILIDAD POR FACTOR MASCULINO

Las opciones terapéuticas para la infertilidad del factor masculino han aumentado mucho en los últimos años. El hipogonadismo secundario es susceptible al tratamiento con pulsos de GnRH o gonadotropinas (véase más adelante). Las técnicas *in vitro* han abierto nuevas opciones para los pacientes con insuficiencia testicular primaria y trastornos en el transporte espermático. Las opciones terapéuticas iniciales dependen de la concentración y motilidad de los espermatozoides. Al inicio, se debe intentar el tratamiento expectante en los varones con oligospermia leve (conteo espermático de 15 a  $20 \times 10^6/\text{ml}$  y motilidad normal). El tratamiento de la infertilidad por oligospermia moderada (10 a  $15 \times 10^6/\text{ml}$  y 20 a 40% de motilidad) debe iniciar con inseminación intrauterina sola o combinada con tratamiento de la pareja por medio de clomifeno o gonadotropinas, pero es probable que requiera fertilización *in vitro* (*in vitro fertilization*, IVF), con o sin inyección espermática intracitoplasmática (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). En caso de varones con un defecto grave (conteo espermático menor de  $10 \times 10^6/\text{ml}$ , 10% de motilidad), debe usarse la IVF con ICSI o esperma de donante.

## VALORACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LAS FUNCIONES REPRODUCTORAS DEL VARÓN

### INTERROGATORIO CLÍNICO Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El interrogatorio clínico se enfocará en las etapas de desarrollo, como la pubertad y los brotes de crecimiento, así como en sucesos dependientes de los andrógenos, como las erecciones que se presentan temprano por la mañana, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o de coito. Si bien la libido y la frecuencia global de los actos sexuales disminuyen en los varones con deficiencia de andrógenos, los varones jóvenes con hipogonadismo pueden lograr erecciones por reacción a estímulos eróticos visuales. Los varones con deficiencia de andrógenos adquirida, a menudo refieren menos energía y más irritabilidad.

La exploración física se enfocará en las características sexuales secundarias como son crecimiento del pelo, posible ginecomastia, volumen testicular, examen de la próstata y proporciones de estatura y peso. Las *proporciones eunucoides* se definen como una envergadura 2 cm o más que la estatura y sugiere que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El crecimiento de vello en el rostro, las axilas, el tórax y la región del pubis depende de los andrógenos; sin embargo, los cambios pueden no ser notorios a menos que la deficiencia hormonal sea grave y prolongada. Los antecedentes étnicos también influyen en la intensidad del crecimiento del vello (cap. 50). El mejor método para medir el volumen testicular es utilizando un orquídómetro de Prader. Los testículos tienen una longitud que fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm, lo cual corresponde a un volumen de 12 a 25 ml. La edad avanzada no influye en el tamaño testicular, aunque la consistencia se puede volver menos firme. Los varones asiáticos por lo general tienen testículos de menor tamaño que los europeos occidentales, independientemente de las diferencias en el tamaño corporal. Debido al posible papel que desempeña en la infertilidad, se debe investigar la presencia de varicocele por palpación mientras el paciente está de pie; es más común en el lado izquierdo. Los pacientes con el síndrome de Klinefelter tienen una notable reducción de los volúmenes testiculares (1 a 2 ml). En el hipogonadismo hipogonadotrópico congénita, los volúmenes testiculares proporcionan un índice satisfactorio respecto al grado de deficiencia de gonadotropina y a la posibilidad de respuesta a tratamiento.

### DETERMINACIONES DE GONADOTROPINA Y DE INHIBINA

La hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante se determinan utilizando análisis inmunoradiométricos, inmunofluorométricos o quimiluminiscentes en dos localizaciones; estos análisis muestran muy baja reactividad cruzada con otras hormonas lipoproteínicas de la hipófisis y con la

gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) y poseen sensibilidad suficiente para cuantificar las concentraciones reducidas de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. En los varones con una concentración reducida de testosterona, una determinación de LH distingue el hipogonadismo hipergonadotrópico (LH elevada) del hipogonadotrópico (LH reducida o normal baja). Una elevación de los valores de LH indica un defecto primario al nivel testicular, en tanto que un valor reducido o inapropiadamente normal de LH sugiere un defecto del eje hipotalámico-hipofisario. Las pulsaciones de LH ocurren más o menos cada 1 a 3 h en los varones normales. Por consiguiente, las concentraciones de gonadotropina fluctúan y las muestras se deben reunir o repetirse el análisis cuando los resultados sean equívocos. La FSH se caracteriza por menos pulsaciones que la LH, ya que su semivida es más prolongada. El aumento en la FSH es indicio de daño a los túbulos seminíferos. La inhibina B, un producto de la célula de Sertoli que suprime a la FSH, se encuentra reducida en estas circunstancias. La inhibina B es un dímero con subunidades ct-(3g y se determina por medio de inmunanálisis de dos localizaciones.

**Pruebas de estimulación con GnRH.** La prueba de GnRH se lleva a cabo determinando las concentraciones báseales de LH y FSH y a los 30 y 60 min después de la administración intravenosa de 100 pg de GnRH. Una respuesta mínima aceptable es un aumento al doble de la LH y uno de 50% en la concentración de FSH. En el periodo prepúber o en caso de deficiencia grave de GnRH, la gonadotropina puede no responder a una sola carga de GnRH, en virtud de que no ha sido preparada por la GnRH hipotalámica endógena; en estos pacientes, la capacidad de respuesta a la GnRH se puede restablecer por medio de la administración pulsátil y crónica de GnRH. Con la disponibilidad de ensayos sensibles y específicos para LH, rara vez se utilizan las pruebas de estimulación con GnRH, a no ser para valorar el funcionamiento del eje gonadotrópico en pacientes que se sometieron a cirugía de la hipófisis o que tienen una lesión en la región del hipotálamo y la hipófisis.

### ANÁLISIS DE TESTOSTERONA

**Testosterona total.** La testosterona total incluye la fracción libre y la unida a proteínas y se cuantifica por radioinmunoensayos, ensayos inmunométricos o cromatografía líquida en tandem con espectrometría de masa (LC [*liquid chromatography*]-MS [*mass spectrometry*]-MS). Esta última técnica implica la extracción de suero por medio de solventes orgánicos; separación de la testosterona de otros esteroides por cromatografía líquida de alto desempeño, espectrometría de masa y cuantificación de fragmentos únicos de testosterona por espectrometría de masa. La LC-MS/MS permite hacer cuantificaciones exactas y sensibles de las concentraciones de testosterona, incluso en bajas cantidades, y es el método de elección para cuantificarla. Una sola muestra aleatoria proporciona una aproximación certera de la concentración promedio de testosterona, teniendo en consideración que las concentraciones de testosterona fluctúan como respuesta a la LH pulsátil. Por lo general, la concentración de testosterona es menor al final de la tarde y se reduce durante enfermedades agudas. La concentración de testosterona en jóvenes sanos varía entre 300 y 1 000 ng/100 ml en gran parte de los laboratorios, aunque estas referencias no provienen de muestras aleatorias basadas en una población. Las alteraciones de las concentraciones de SHBG por el envejecimiento, obesidad, algunos medicamentos, enfermedades crónicas o por factores congénitos, pueden influir en las concentraciones totales de testosterona.

**Cuantificación de la testosterona libre.** La mayor parte de la testosterona de la circulación sanguínea está unida a SHBG y a la albúmina; sólo de 0.5 a 3% de la testosterona circulante no está unida a proteínas y se encuentra "libre". La concentración de testosterona libre se puede cuantificar por medio de dialisis de equilibrio o se calcula a partir de las concentraciones de testosterona total, SHBG y albúmina por medio de las ecuaciones publicadas de masa-acción. Los métodos que emplean trazadores análogos son relativamente económicos y cómodos, pero menos fiables, ya que los cambios de la SHBG afectan a los resultados. La *testosterona biodisponible* está representada por la testosterona libre más la que se encuentra débilmente unida a la albúmina; se puede calcular por medio del método de precipitación con sulfato de amonio.

**Prueba de estimulación con hCG.** La prueba de estimulación con hCG se lleva a cabo administrando una sola inyección de 1 500 a 4 000 UI de hCG por vía intramuscular y determinando las concentraciones de testosterona en condiciones báseales y 24, 48, 72 y 120 h después de la inyección. Un régimen alternativo implica tres inyecciones de 1 500 U de hCG en días sucesivos y la medición de testosterona 24 h después de aplicada la última dosis. Una respuesta aceptable a la hCG es una duplicación de la concentración de testosterona en los varones adultos. En niños prepúberes, un aumento de la testos-

terona mayor a 150 ng/100 ml indica la presencia de tejido testicular. La falta de respuesta señala la ausencia de tejido testicular o una alteración importante del funcionamiento de las células de Leydig. La cuantificación de MIS, un producto de las células de Sertoli, también se utiliza para detectar la presencia de testículos en niños prepúberes con criptorquidia.

## ANÁLISIS DE SEMEN

El análisis de semen es el paso más importante en la evaluación de la infertilidad masculina. Se recolectan las muestras por medio de la masturbación después de un periodo de abstinencia de dos a tres días. Los volúmenes de semen y las concentraciones de espermatozoides varían considerablemente en los varones fértiles y se pueden requerir varias muestras antes de concluir que los resultados son anormales. El estudio se debe realizar en un lapso no mayor de 1 h después de obtener la muestra. El volumen de eyaculación normal es de 2 a 6 ml y contiene más de 20 millones de espermatozoides/ml, con una motilidad mayor a 50% y una morfología normal mayor de 15%. No obstante, algunos varones con cuentas de espermatozoides reducidas son fértiles. Se pueden llevar a cabo diversas pruebas sobre el funcionamiento de los espermatozoides en los laboratorios especializados, pero éstas añaden relativamente poco a las opciones de tratamiento.

## BIOPSIA TESTICULAR

La biopsia testicular es de utilidad en algunos pacientes con oligospermia o azoospermia, como ayuda para el diagnóstico e indicación sobre el tratamiento. El procedimiento se realiza con anestesia local y por medio de aspiración con aguja fina para obtener tejido y analizarlo desde el punto de vista histológico. Como alternativa, se pueden realizar biopsias abiertas bajo anestesia local o general cuando se requiere más tejido. Una biopsia normal en un varón azoospérmico con una concentración de FSH normal sugiere obstrucción del conducto deferente, lo que se corrige por métodos quirúrgicos. La biopsia sirve también para reunir espermatozoides y utilizarlos para la inyección intracitoplásica de espermatozoides (ICSI) y clasificar trastornos como la hipoespermatoGENIA (todas las etapas presentes, pero en números reducidos), detenimiento de la célula germinal (por lo general, en la etapa de espermatocito primario) y síndrome de únicamente células de Sertoli (células germinativas ausentes) o de hialinización (esclerosis con ausencia de elementos celulares).

## TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase el capítulo 343.

## TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

### PUBERTAD PRECOZ

La pubertad en niños menores de 9 años de edad se considera precoz. La *precocidad isosexual* representa un desarrollo sexual prematuro compatible con el sexo fenotípico e incluye características como el desarrollo del vello facial y crecimiento fálico. La precocidad isosexual se divide según sus causas dependientes de gonadotropinas e independientes de gonadotropina que causan el exceso de andrógenos (cuadro 340-1). La *precocidad heterosexual* constituye el desarrollo prematuro de características feminizantes en niños varones, como el desarrollo mamario.

**Pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas.** A este trastorno también se le denomina *pubertad precoz central* (*central precocious puberty*, CPP) y es menos común en niños que en niñas. Se debe a la activación prematura del generador de pulsación de GnRH, en ocasiones consecutiva a lesiones del sistema nervioso central (SNC) como son hamartomas hipotalámicos; a menudo es idiopática. La pubertad precoz central se caracteriza por concentraciones de gonadotropina inapropiadamente altas para la edad. Puesto que ha ocurrido la preparación de la hipófisis, la GnRH desencadena respuestas de LH y FSH como las observadas en la pubertad o en los adultos. Se deben realizar estudios por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para descartar una tumoración, un defecto anatómico o un proceso infeccioso o inflamatorio.

**Pubertad precoz independiente de las gonadotropinas.** Se encuentran elevadas las concentraciones de andrógenos de los testículos o de las suprarrenales, pero están reducidas las de gonadotropinas. Este grupo de trastornos incluye tumores secretores de hCG; hiperplasia suprarrenal congenita; tumores productores de esteroides sexuales y que afectan al testículo, suprarrenales u ovario; administración accidental o deliberada de esteroides sexuales exógenos; hipotiroidismo y mutaciones activadoras del receptor a LH o la subunidad G<sub>ct</sub>.

## H'LIUiHMI'a] CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ O TARDÍA EN NIÑOS

### I. Pubertad precoz

- A. Dependiente de las gonadotropinas
  - 1. Idiopática
  - 2. Hamartoma u otras lesiones hipotalámicas
  - 3. Tumores o estados inflamatorios del sistema nervioso central
- B. Independiente de las gonadotropinas
  - 1. Hiperplasia suprarrenal congenita
  - 2. Tumor secretor de hCG
  - 3. Síndrome de McCune-Albright
  - 4. Mutación activadora del receptor de LH
  - 5. Andrógenos exógenos

### II. Pubertad tardía

- A. Retraso constitucional en el crecimiento y la pubertad
- B. Trastornos generalizados
  - 1. Enfermedades crónicas
  - 2. Desnutrición
  - 3. Anorexia nerviosa
- C. Tumores del SNC y su tratamiento (radioterapia y cirugía)
- D. Causas hipotalámicas-hipofisarias de insuficiencia puberal (gonadotropinas bajas)
  - 1. Trastornos congénitos (cuadro 340-2)
    - a. Síndromes hipotalámicos (p. ej., de Prader-Willi)
    - b. Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
    - c. Síndrome de Kallman
    - d. Mutaciones en el receptor de GnRH
    - e. Hipoplásia suprarrenal congenita
    - f. Mutaciones de PROPI
  - g. Otras mutaciones que afectan al desarrollo/funcionamiento hipofisario
- 2. Trastornos adquiridos
  - a. Tumores hipofisarios
  - b. Hiperprolactinemia
- E. Causas gonadales de insuficiencia puberal (gonadotropinas elevadas)
  - 1. Síndrome de Klinefelter
  - 2. Criptorquidia bilateral o anorquía
  - 3. Orquitis
  - 4. Quimioterapia o radioterapia
- F. Insensibilidad a los andrógenos

**Atofa:** SNC, sistema nervioso central; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

**PUBERTAD PRECOZ FAMILIAR LIMITADA A LOS VARONES.** También se llama *testotoxicosis*. La pubertad precoz familiar limitada a los varones es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones de activación en el receptor para LH, lo que produce estimulación de la vía del AMP cíclico y síntesis de testosterona. Las manifestaciones clínicas incluyen virilización prematura en niños, aceleración del crecimiento en las primeras etapas de la infancia y una edad ósea avanzada, seguida de una fusión epifisaria prematura. La testosterona muestra cifras elevadas y la hormona luteinizante está suprimida. Las opciones de tratamiento incluyen a los inhibidores de la síntesis de testosterona (p. ej., cetoconazol), los antagonistas del receptor de andrógenos (p. ej., flutamida) y los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrazol).

**SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT.** Se trata de un trastorno esporádico causado por mutaciones activadoras somáticas (poscigóticas) en la subunidad G, a que enlaza los receptores acoplados a la proteína G con las vías de señalización intracelular (cap. 349). Las mutaciones alteran la actividad de la trifosfatasa de guanosina de la proteína G<sub>ct</sub>, lo cual origina la activación constitutiva de la adenililciclase. Al igual que las mutaciones activadoras del receptor de LH, esto estimula la producción de testosterona y ocasiona una pubertad precoz que es independiente de las gonadotropinas. Además de la precocidad sexual, los individuos afectados pueden tener un funcionamiento autónomo de las glándulas suprarrenales, hipófisis y tiroides. Las manchas café con leche son lesiones cutáneas características que reflejan el inicio de las mutaciones somáticas en los melanocitos durante el desarrollo embrionario. La displasia fibrosa poliostótica es causada por la activación de la vía del receptor de la hormona paratiroides en el tejido óseo. El tratamiento es similar al de los pacientes con mutaciones activadoras del receptor de LH. Se han utilizado bisfosfonatos para tratar las lesiones óseas.

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA.** Los niños con hiperplasia suprarrenal congenita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) en quienes no se controla adecuadamente la supresión de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) por medio de uso de glucocorticoides pueden desarrollar virilización prematura a causa de la excesiva síntesis de andrógenos por las glándulas suprarrenales (caps. 336 y 343). La hormona luteinizante se encuen-

tra en concentraciones reducidas y los testículos tienen un tamaño pequeño. En raras ocasiones se desarrollan residuos suprarrenales dentro de los testículos a causa de la estimulación crónica por la hormona adrenocorticotrópica.

**Precocidad sexual heterosexual.** El crecimiento de las mamas en niños pre-púberes puede ser por un exceso de aromatasa de origen familiar, tumores productores de estrógeno en la glándula suprarrenal, tumores testiculares de células de Sertoli, fumadores de marihuana o uso de estrógenos o andrógenos exógenos. En ocasiones, los tumores de células germinales que secretan hCG se pueden acompañar de crecimiento de la mama, debido a la estimulación excesiva de la producción de estrógenos (véase "Ginecomastia", más adelante en el presente capítulo).

#### **ESTUDIO DEL PACIENTE: Pubertad precoz**

Una vez que se verifica el desarrollo precoz, se deben cuantificar las concentraciones séricas de LH y FSH para definir si están aumentadas las gonadotropinas en relación con la edad cronológica (dependiente de las gonadotropinas) o si está ocurriendo una secreción de esteroides sexuales independiente de LH y FSH (independiente de las gonadotropinas). En los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas se descartan lesiones del sistema nervioso central por medio del interrogatorio, el examen neurológico y las imágenes de resonancia magnética de la cabeza. Si no se encuentran causas orgánicas, el diagnóstico es precocidad central idiopática. Los pacientes con concentraciones elevadas de testosterona pero con supresión de las concentraciones de hormona luteinizante tienen precocidad sexual independiente de las gonadotropinas; en estos casos se debe cuantificar el sulfato de DHEA (*DHEA sulfate, DHEAS*) y la 17a-hidroxiprogesterona. Las concentraciones elevadas de testosterona y de 17cx-hidroxiprogesterona sugieren la posibilidad de hiperplasia suprarrenal congénita a consecuencia de deficiencia de 21a-hidroxilasa u 11fj-hidroxilasa. Si están elevadas las concentraciones de testosterona y DHEAS, se descartarán tumores de las glándulas suprarrenales por medio de una tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*). Los pacientes con concentraciones elevadas de testosterona pero sin un aumento de la 17cx-hidroxiprogesterona o del DHEAS se someten a una valoración cuidadosa de los testículos por medio de palpación y ecografía para descartar una neoplasia de las células de Leydig. Las mutaciones activadoras del receptor de LH se deben considerar en niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas en quienes se hayan descartado una hiperplasia suprarrenal congénita, abuso de andrógenos y neoplasias suprarrenales y testiculares.

#### **0 PUBERTAD PRECOZ**

En los pacientes con una causa identificada (p. ej., una lesión del sistema nervioso central o un tumor testicular), el tratamiento se orientará al trastorno subyacente. En los individuos con una CPP idiopática se pueden utilizar análogos de GnRH de acción prolongada para suprimir las gonadotropinas y disminuir la testosterona, detener el desarrollo puberal precoz, retardar la maduración ósea acelerada y evitar el cierre temprano de las epífisis sin causar osteoporosis. El tratamiento es más eficaz para aumentar la estatura final de adulto si se inicia antes de los seis años. La pubertad se reanuda después de suspender el análogo de GnRH. El asesoramiento es un aspecto importante de la estrategia del tratamiento global.

En niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas se han utilizado de manera empírica los inhibidores de la esteroidogénesis como el cetoconazol y antagonistas de AR. Existen estudios pequeños no aleatorizados en niños con pubertad precoz familiar limitada a los varones, en los que se reporta que el tratamiento a largo plazo con espironolactona (un antagonista androgénico débil), testolactona (inhibidor de la aromatasa) y cetoconazol, normalizan la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, además de mejorar la talla esperada.

#### **PUBERTAD TARDÍA**

Se dice que hay un retraso de la pubertad del varón cuando ésta no ha aparecido hacia los 14 años de edad, es decir, con 2 a 2.5 desviaciones estándar por arriba de la media de los niños sanos. La pubertad tardía es más común en los niños que en las niñas. Hay cuatro categorías principales de pubertad tardía: 1) retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (en promedio, 60% de los casos); 2) hipogonadismo hipogonadotrópico funcional causado por enfermedades generalizadas o desnutrición (alrededor de 20% de los casos); 3) hipogonadismo hipogonadotrópico causado por defectos genéticos o

adquiridos de la región hipotalámico-hipofisaria (casi 10% de los casos), y 4) hipogonadismo hipogonadotrópico consecutivo a insuficiencia gonadal primaria (en promedio, 15% de los casos) (cuadro 340-1). El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional es más común en las niñas que en los niños. Se identifican causas permanentes de hipogonadismo hipogonadotrópico o hipergonadotrópico en menos de 25% de los niños con pubertad tardía.

#### **ESTUDIO DEL PACIENTE: Pubertad tardía**

Se verifica cualquier antecedente de enfermedad generalizada, trastornos de la alimentación, ejercicio excesivo, problemas sociales y psicológicos así como patrones anormales de crecimiento longitudinal durante la infancia. Los niños con retraso de la pubertad tienen una inmadurez emocional y física concomitante en relación con sus compañeros, lo que es causa de ansiedad. La exploración física se enfocará a la estatura; la envergadura; el peso; los campos visuales y las características sexuales secundarias, que incluyen el crecimiento del vello, el volumen testicular, el tamaño fálico y el enrojecimiento y adelgazamiento escrotal. Un tamaño testicular de más de 2.5 cm indica que el niño ha entrado en la pubertad.

El principal reto diagnóstico estriba en distinguir a aquellos con retraso constitucional, que avanzarán hacia la pubertad a una edad más tardía, de aquellos con un proceso patológico subyacente. Se sospechará un retraso constitucional cuando exista un antecedente familiar y cuando haya un retraso de la edad ósea y una estatura corta. La GnRH pulsátil debe preparar a la hipófisis antes de que se comiencen a sintetizar y a secretar normalmente la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante. En consecuencia, en los pacientes con retraso constitucional, deficiencia de GnRH o trastornos de la hipófisis (véase antes en el presente capítulo, "Pruebas de estimulación con GnRH") se observan respuestas débiles a la administración de GnRH exógena. Por otra parte, las concentraciones básicas de gonadotropina normales bajas o una respuesta normal a la administración de GnRH exógena son compatibles con una etapa temprana de la pubertad, que a menudo va precedida de la secreción nocturna de GnRH. Por consiguiente, el retraso constitucional es un diagnóstico de exclusión que requiere evaluación progresiva hasta el inicio de la pubertad y el brote de crecimiento.

#### **0 PUBERTAD TARDÍA**

Si se considera apropiado el tratamiento, se inicia con 25 a 50 mg de enantato de testosterona o cipionato de testosterona cada dos semanas o por medio del empleo de un parche de testosterona de 2.5 mg o gel de testosterona de 25 mg. Debido a que la aromatización de la testosterona a estrógenos es forzosa para mediar los efectos andrógenos sobre la fusión epifisaria, el tratamiento concomitante con inhibidores de aromatasa permitirá lograr una mayor estatura final en la etapa adulta. El tratamiento con testosterona se interrumpe después de seis meses para definir si inició la secreción endógena de LH y de FSH. Se considerarán otras causas de pubertad tardía cuando haya manifestaciones clínicas concomitantes o cuando los niños no inicien espontáneamente con la pubertad después de un año de observación o tratamiento.

En muchos casos de posible retraso constitucional de la pubertad, basta con tranquilizar al paciente, sin administrar tratamiento hormonal. Sin embargo, se debe considerar el impacto del retraso en el crecimiento y progresión puberal en las relaciones sociales y desempeño escolar de un niño. Además, los niños con retraso constitucional de la pubertad tienen menor probabilidad de alcanzar su talla genética potencial completa y tienen menor masa ósea total al llegar a la edad adulta, sobre todo por la presencia de huesos de las extremidades y vértebras delgadas como consecuencia de la expansión periótica alterada durante la pubertad. La administración de andrógenos a los niños con retraso constitucional no afecta la talla final y cuando se administran con un inhibidor de la aromatasa, se mejora la talla final.

#### **TRASTORNOS DEL EJE REPRODUCTOR MASCULINO DURANTE LA VIDA ADULTA**

##### **HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO**

Debido a que la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante son hormonas tróficas para los testículos, las alteraciones de la secreción de estas gonadotropinas hipofisarias producen hipogonadismo secundario, caracterizado por concentraciones reducidas de testosterona en pacientes con valores bajos de LH y FSH. En las personas con deficiencias más graves se observan una ausencia completa de desarrollo puberal, infantilismo sexual y, en algunos casos, hipospadias y criptorquidia. Los pacientes con deficiencia parcial de gonadotropinas tienen un retraso o detenimiento del desarrollo sexual. Los perfiles

Gen	Locus	Herencia	Manifestaciones relacionadas
KAL1	Xp22	Ligada a X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, labio o paladar hendido, defectos oculomotores o visuales espaciales, malrotación intestinal
NELF	9q34.3	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
FQFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, labio o paladar hendido, sincinesia, sindactilia
PROK2	20p13	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
LEP	7q31	AR	Obesidad
LEPR	1p31	AR	Obesidad
PCI	5q 15-21	AR	Obesidad, diabetes mellitus, deficiencia de ACTH
HESX1	3p21	AR	Displasia de tabique ocular, CPHD Insuficiencia aislada de GH
LHX3	9q34	AD	CPHD (ACTH respetada), rigidez de la columna cervical
PROP1	5q35	AR	CPHD (ACTH casi siempre respetada)
GPR54	19p13	AR	Ninguna
GNRHR	4q21	AR	Ninguna
FSHf	11p13	AR	f IH
LH $\beta$	19p13	AR	IFSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiencia suprarrenal primaria, reversión sexual XY
DAX1(NROB1)	Xp21	Ligada a X	Insuficiencia suprarrenal primaria, espermatogenia anormal

**Abreviaturas:** ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPHD, deficiencia hormonal hipofisaria combinada (*combined pituitary hormone deficiency*); KAL1, gen de intervalo 1; NELF, factor embrionario nasal de LHRH (*nasal embryonic LHRH factor*); FGFR1, receptor para el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (*fibroblast growth factor receptor 1*); PROK2, prokineticina 2; LEP, leptina; LEPR, receptor para leptina; PCI, convertasa prohormonal 1 (*prohormone convertase 1*); HESX1, gen homeocaja expresado en células primordiales embrionarias 1 (*homeobox gene expressed in embryonic stem cells 1*); LHX3, gen homeocaja LIM 3 (*UMhomeobox gene 3*); PROP1, profeta de Pit 1; GPR54, receptor 54 acoplado con proteína G; GNRHR, receptor para la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone receptor*); FSHB, subunidad beta de la hormona foliculoestimulante; LH $\beta$ , subunidad beta de la hormona luteinizante; SF1, factor esteroidogénico 1; DAX1, cromosoma X de hipoplasia suprarrenal congenita y reversión sexual sensible a dosis (*dosage-sensitivity sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita, X-chromosome*).

secretores de LH en 24 h son heterogéneos en individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico, como reflejo de la variabilidad en la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de secreción de LH. En casos graves, los valores básciles de LH se encuentran reducidos y no hay pulsaciones en la secreción de esta hormona. Un subgrupo menor de pacientes tiene pulsos de LH de baja amplitud o una frecuencia de pulsaciones notablemente reducida. En ocasiones, sólo ocurren las pulsaciones de secreción de LH ligadas al sueño, lo que recuerda el patrón observado en las primeras etapas de la pubertad. El hipogonadismo hipogonadotrópico se puede clasificar en trastornos congénitos y adquiridos. Los trastornos congénitos con frecuencia implican deficiencia de GnRH, con la consiguiente deficiencia de gonadotropinas. Los trastornos adquiridos son mucho más comunes que los congénitos y se deben a diversas lesiones ocupativas en la silla turca o a enfermedades infiltrativas del hipotálamo o la hipófisis.

**Trastornos congénitos con deficiencia de gonadotropinas.** La mayor parte de los casos de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito son idiopáticos, no obstante las pruebas endocrinas y los estudios de imágenes de la silla turca. Algunas causas conocidas son el hipogonadismo hipogonadotrópico familiar que se puede transmitir como un rasgo ligado a X (20%), autosómico recesivo (30%) o autosómico dominante (50%). Algunos individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH*) tienen mutaciones esporádicas en los mismos genes que producen las formas hereditarias del trastorno. El *síndrome de Kallmann* es un trastorno ligado al cromosoma X ocasionado por mutaciones en el gen *KAL1* que codifica la síntesis de anosmia, una proteína que regula la migración de progenitores neurales del bulbo olfativo y neuronas productoras de GnRH. Estos individuos tienen deficiencia de GnRH y combinaciones variables de anosmia o hiposmia, defectos renales y anomalías neurológicas que incluyen movimientos en espejo. La secreción de gonadotropinas y la fertilidad se pueden restablecer por medio de la administración de GnRH pulsátil o la restitución de gonadotropinas. Las mutaciones en el gen *FGFR1* producen una forma autosómica dominante de hipogonadismo hipogonadotrópico que se parece clínicamente al *síndrome de Kallmann*. La prokineticina 2 (*prokineticin 2, PROK2*) también codifica una proteína participante en la migración y desarrollo de las neuronas olfatorias y de GnRH. Las mutaciones recesivas en PROK2 causan anosmia e hipogonadismo hipogonadotrópico. El producto del gen *FGFR1* podría ser el receptor para el producto del gen *KAL1*, anosmia, lo cual explicaría la similitud de las manifestaciones clínicas. Aún no se han dilucidado otras causas autonómicas dominantes. El hipogonadismo hipogonadotrópico ligado a X también ocurre en caso de *hipoplasia suprarrenal congénita*, un trastorno causado por mutaciones en el gen *DAX1*, que codifica la síntesis de un receptor nuclear en la glándula suprarrenal y el eje reproductor. La hipoplasia suprarrenal con-

génita se caracteriza por la falta de desarrollo de la zona adulta de la corteza suprarrenal, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal neonatal. La pubertad por lo general no se presenta o sufre detenimiento, reflejando grados variables de deficiencia de gonadotropinas. Si bien la diferenciación sexual es normal, algunos pacientes tienen disgenesia testicular y alteraciones en la espermatogénesis, pese a la reposición de gonadotropinas. Con menor frecuencia, la hipoplasia suprarrenal congénita, la reversión sexual y el hipogonadismo hipogonadotrópico pueden ser resultado de mutaciones en el factor esteroidogénico 1 (*steroidogenic factor 1, SF1*). Las mutaciones en el receptor para *GnRH* causan cerca de 40% de los casos autosómicos recesivos y 10% de los casos esporádicos de hipogonadismo hipogonadotrópico. Estos pacientes tienen menor respuesta de la LH a la GnRH exógena. Algunas mutaciones del receptor alteran la afinidad de unión con la GnRH, lo que permite respuestas de aparición normal a las dosis farmacológicas de GnRH exógena, mientras que otras mutaciones alteran la transducción de la señal en los pasos que siguen a la unión de la hormona. Las mutaciones recesivas en el receptor acoplado a la proteína G, GPR54, producen deficiencia de gonadotropina sin anosmia. Los pacientes conservan la capacidad de respuesta a la GnRH exógena, lo que sugiere una anormalidad en la vía neural que controla la liberación de GnRH. En ciertos casos se han descrito mutaciones recesivas en los genes *LH $\beta$ 3* o *FSH $\beta$ 3* en pacientes con deficiencias selectivas de estas gonadotropinas. No se han encontrado delecciones o mutaciones del gen *GnRH* en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Diversos factores de transcripción de homeodomino intervienen en el desarrollo y la diferenciación de las células especializadas en la producción de hormonas de la glándula hipofisaria (cuadro 340-2). Los pacientes con mutaciones de *PROP1* tienen una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias que incluye GH, prolactina (PRL), hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone, TSH*), LH y FSH, pero no ACTH. Las mutaciones de *LHX3* producen deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con rigidez de la región cervical. Las mutaciones de *HESX1* ocasionan displasia septoóptica y deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias.

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por obesidad, musculatura hipotónica, retraso mental, hipogonadismo, estatura corta y manos y pies pequeños. Se trata de un trastorno de grabación genómica causado por delecciones de la porción proximal del cromosoma 15q derivado del padre, disomía uniparental de los alelos maternos, o mutaciones de los genes o loci implicados en la impronta (cap. 63). El *síndrome de Laurence-Moon* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y retinitis pigmentosa. Las mutaciones recesivas de leptina o de su receptor producen obesidad grave y detenimiento de la pubertad, al parecer a causa de una deficiencia hipotalámica de GnRH (cap. 74).

**Trastornos hipogonadotrópicos adquiridos • ENFERMEDADES GRAVES, ESTRÉS, DESNUTRICIÓN Y EJERCICIO.** Estos factores pueden producir deficiencias reversibles de las gonadotropinas. Si bien la deficiencia de gonadotropinas y la disfunción reproductora están bien documentadas en estos trastornos en mujeres, los varones manifiestan respuestas similares pero menos acentuadas. A diferencia de las mujeres, la mayoría de los varones corredores y otros deportistas de resistencia muestran concentraciones normales de gonadotropina y esteroides sexuales, pese a un porcentaje reducido de grasa corporal y al ejercicio intensivo frecuente. Las concentraciones de testosterona descienden al inicio de la enfermedad y se recuperan durante el restablecimiento del paciente. La magnitud de la supresión de gonadotropina por lo general se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Aunque el hipogonadismo hipogonadotrópico es la causa más común de deficiencia de andrógenos en pacientes con enfermedades agudas, algunos tienen elevación de las concentraciones de LH y FSH, lo cual sugiere una disfunción gonadal primaria. Se desconoce la fisiopatología de la disfunción reproductora durante las enfermedades agudas, pero es posible que entrañe una combinación de efectos de las citocinas, de los glucocorticoides o de ambos a la vez. Hay una alta frecuencia de concentraciones reducidas de testosterona en personas con enfermedades crónicas como infección por VIH, nefropatía en etapa terminal, neumopatía obstructiva crónica y muchos tipos de cáncer, lo mismo que en pacientes que reciben glucocorticoides. Alrededor de 20% de los varones infectados por el VIH y con

concentraciones reducidas de testosterona presentan valores elevados de LH y FSH; estos pacientes supuestamente tienen una disfunción testicular primaria. El 80% restante tiene concentraciones normales o reducidas de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante; estos varones tienen un defecto hipotalámico-hipofisario central o un defecto doble que afecta tanto al testículo como a los centros hipotalámicos-hipofisarios. La pérdida de masa muscular es frecuente en las enfermedades crónicas con hipogonadismo, que conduce a debilidad, mala calidad de vida y un desenlace adverso de la enfermedad.

Los varones que consumen opioides para aliviar el dolor por cáncer u otras causas, o por adicción, a menudo tienen concentraciones reducidas de testosterona y LH; el grado de supresión depende de la dosis. Los opioides suprimen la secreción de GnRH y alteran la sensibilidad a la inhibición por medio de la retroalimentación de los esteroides gonadales. En los varones que consumen gran cantidad de marihuana se observa disminución de la secreción de testosterona y de la producción de espermatozoides. El mecanismo del hipogonadismo inducido por la marihuana es la menor secreción de GnRH. La ginecomastia observada en usuarios de marihuana también es producida por los estrógenos de la planta en preparados no purificados.

**OBESIDAD.** En los varones con obesidad leve a moderada, las concentraciones de SHBG disminuyen en proporción con el grado de obesidad, lo que origina concentraciones menores totales de testosterona. Sin embargo, las concentraciones de testosterona libre por lo general permanecen dentro de los límites normales. El descenso de las concentraciones de SHBG se debe a un aumento de la insulina en la circulación sanguínea, que inhibe la producción de SHBG. Las concentraciones de estradiol son más altas en varones obesos que en no obesos, debido a la aromatización de la testosterona a estradiol en el tejido adiposo. La reducción de peso conlleva una reversión de estas anomalías, lo que incluye un aumento en las concentraciones totales y libres de testosterona y una disminución en las concentraciones de estradiol. Los varones con obesidad mórbida tienen un defecto del eje hipotalámico-hipofisario como sugieren las bajas concentraciones de testosterona libre y la ausencia de elevación de las gonadotropinas. El aumento de peso en los varones adultos puede acelerar el descenso en las concentraciones de testosterona relacionado con la edad.

**HIPERPROLACTINEMIA.** (Véase también cap. 333.) Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tienen cifras altas de prolactina. Esta hormona inhibe la secreción hipotalámica de GnRH de manera directa o a través de la modulación de vías dopaminérgicas tuberoinfundibulares. Un tumor secretor de prolactina también puede destruir los tejidos gonadotrópicos circundantes, al invadir o comprimir el tallo de la hipófisis. El tratamiento con agonistas de la dopamina revierte la deficiencia de gonadotropina, aunque hay un retraso en relación con la supresión de prolactina.

**LESIONES OCUPATIVAS DE LA SILLA TURCA.** Las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del hipotálamo o de la hipófisis pueden afectar de manera directa o indirecta la función gonadotrópica. En los adultos, los adenomas hipofisarios constituyen la categoría más amplia de lesiones ocupativas de espacio que afectan la producción de gonadotropina y de otras hormonas de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios que se extienden hacia la región suprasellar pueden alterar la secreción de GnRH y aumentar levemente la secreción de prolactina (por lo general <50 pg/L), debido a alteraciones en la inhibición tónica de las vías dopaminérgicas. Estos tumores se deben distinguir de los prolactinomas, los cuales típicamente secretan mayores cantidades de PRL. La presencia de diabetes insípida sugiere la posibilidad de un craneofaringioma, un trastorno infiltrativo u otras lesiones hipotalámicas (cap. 334).

**HEMOCROMATOSIS.** (Véase también cap. 351.) Tanto la hipófisis como los testículos resultan afectados por el depósito excesivo de hierro. Sin embargo, el defecto hipofisario es la lesión predominante en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo. La vinculación de pigmentación cutánea característica, hepatomegalia o disfunción hepática, diabetes mellitus, artritis, defectos en la conducción cardiaca e hipogonadismo sugieren el diagnóstico de hemocromatosis.

#### CAUSAS TESTICULARES PRIMARIAS DE HIPOGONADISMO

Algunas causas comunes de la disfunción testicular primaria son síndrome de Klinefelter, criptorquidia no corregida, quimioterapia antineoplásica, radiación testicular, traumatismos, torsión, orquitis infecciosa, infección por VIH, síndrome de anorquia y distrofia miotónica. Los trastornos testiculares primarios se pueden acompañar de alteraciones en la espermatogenia, con una menor producción de andrógenos o ambas cosas a la vez. Véase en el capítulo 343, trastornos del desarrollo de los testículos, síntesis de andrógenos y acción de los andrógenos.

**Síndrome de Klinefelter.** (Véase también cap. 343.) El síndrome de Klinefelter es el trastorno cromosómico más común que se acompaña de disfunción testicular e infertilidad masculina. Se presenta en casi uno de cada 1000 varones nacidos vivos. La azoospermia es la regla en el síndrome de Klinefelter con cariotipo 47,XXY; sin embargo, los varones con mosaicismo pueden tener células germinales, sobre todo durante la juventud. Las características histológicas de los testículos son hialinización de los túbulos seminíferos y ausencia de espermatogénesis. Si bien se altera su función, el número de células de Leydig al parecer aumenta. La testosterona disminuye y el estradiol asciende, lo cual origina las manifestaciones clínicas de subvirilización y ginecomastia. Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen mayor riesgo de cáncer mamario, linfoma no Hodgkin y cáncer pulmonar, y un menor riesgo de cáncer prostático. En los sujetos con síndrome de Klinefelter se recomienda la mamografía periódica para vigilancia de cáncer mamario.

**Criptorquidia.** La criptorquidia existe cuando hay un descenso incompleto de los testículos desde la cavidad abdominal hasta el escroto. Cerca de 3% de los lactantes de término y 30% de los prematuros tienen por lo menos un testículo con criptorquidia al nacer, pero el descenso por lo general se consuma en las primeras semanas. La frecuencia de criptorquidia es de menos de 1% hacia los nueve meses de edad. Este trastorno tiene un mayor riesgo de cáncer e infertilidad. La criptorquidia unilateral, aun cuando se corrija antes de la pubertad, conlleva cuentas de espermatozoides reducidas, que posiblemente refleja un daño no reconocido del testículo descendido en su totalidad u otros factores genéticos. Hay evidencia epidemiológica, clínica y molecular que apoya la idea de que la criptorquidia, hipospadias, espermatogénesis anormal y cáncer testicular podrían tener una relación causal con alteraciones genéticas y ambientales, y son componentes del síndrome de disgenesia testicular.

**Defectos testiculares adquiridos.** La orquitis vírica se puede deber al virus de la parotiditis epidémica, echovirus, virus linfocítico de la coriomeningitis y arbovirus del grupo B. La orquitis ocurre hasta en 25% de los varones adultos que sufren parotiditis; es unilateral en casi 66% y bilateral en los restantes. La orquitis por lo general se desarrolla a los pocos días de iniciada la parotitis, pero puede precederla. El testículo recupera su tamaño y funcionamiento normal o experimenta atrofia. El análisis de semen se normaliza en 75% de los varones con afección unilateral pero sólo en 33% de los que sufren orquitis bilateral. Los *traumatismos*, que incluyen torsión testicular, también pueden ocasionar atrofia secundaria de los testículos. La posición expuesta de estos órganos en el escroto los hace más propensos al traumatismo térmico y físico, sobre todo en varones con actividades riesgosas.

Los testículos son sensibles al *dano por radiación*. Las dosis >200 mGy (20 rad) conllevan un aumento en las concentraciones de FSH y LH y lesión de las espermatogonias. Después de una dosis cercana a 800 mGy (80 rad), sobrevienen oligospermia o azoospermia y las dosis más altas pueden obliterar el epitelio germinal. La deficiencia permanente de andrógenos en el varón adulto es rara después de la radiación terapéutica; sin embargo, la mayoría de los niños que reciben radioterapia testicular directa por leucemia linfoblástica aguda presentan concentraciones de testosterona permanentemente bajas. Se considerará el almacenamiento de semen en bancos antes de someter a los pacientes a radioterapia o quimioterapia.

Los *medicamentos* interfieren en el funcionamiento testicular por distintos mecanismos, como la inhibición de la síntesis de testosterona (p. ej., cetoconazol), bloqueo de la acción de los andrógenos (p. ej., espironolactona), aumento de las concentraciones de estrógenos (p. ej., marihuana) o inhibición directa de la espermatogénesis (p. ej., quimioterapia).

La quimioterapia combinada para leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, cáncer testicular y cáncer de otros tipos puede afectar la función de las células de Leydig y causar infertilidad. El grado de disfunción gonadal depende del tipo de fármaco quimioterapéutico, de la dosis y la duración del tratamiento. Por la gran respuesta y la corta edad de estos varones, la infertilidad y la deficiencia androgénica han surgido como complicaciones importantes a largo plazo de la quimioterapia para cáncer. La ciclofosfamida y los esquemas combinados que contienen procarbazina son especialmente tóxicos para las células germinales. Por tanto, 90% de los varones con linfoma de Hodgkin que reciben el régimen MOPP (mecloretamina, Oncovin, procarbazina y prednisona) desarrollan azoospermia u oligospermia extrema. Los nuevos regímenes que no incluyen procarbazina, como el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazine) son menos tóxicos para las células germinales.

El alcohol, cuando se consume excesivamente por períodos prolongados, reduce la testosterona, independientemente de la hepatopatía o la desnutrición. En varones que toman digital ocurre elevación de la concentración de estradiol y disminución de la testosterona.

Se valoran cuidadosamente los antecedentes de trabajo y recreativos de todos los varones con infertilidad, por los efectos tóxicos de muchas sustancias químicas sobre la espermatogenia. Algunos riesgos ambientales conocidos son las microondas y la ecografía, así como sustancias químicas como el nematocida dibromocloropropano, el cadmio y el plomo. En algunas poblaciones, se dice que la densidad de espermatozoides ha disminuido hasta en 40% en los últimos 50 años. Es probable que esto se deba en parte a los estrógenos o antiandrógenos ambientales.

La insuficiencia testicular también se presenta como parte de la insuficiencia autoinmunitaria poliglandular (cap. 345). Los anticuerpos contra los espermatozoides pueden causar infertilidad masculina aislada. En algunos casos, estos anticuerpos representan fenómenos secundarios que resultan de la obstrucción del conducto o de una vasectomía. Las enfermedades granulomatosas pueden afectar a los testículos y la atrofia testicular se presenta en 10 a 20% de los varones con lepra lepromatosa, debido a la invasión directa de los tejidos por las micobacterias. Al principio son afectados los túbulos y después ocurren la endarteritis y la destrucción de las células de Leydig.

Las enfermedades generalizadas pueden ocasionar disfunción primaria del testículo, además de suprimir la síntesis de gonadotropina. En la cirrosis, una anormalidad testicular e hipofisaria combinada lleva a una menor producción de testosterona que es independiente de los efectos tóxicos directos del etanol. Las alteraciones de la extracción hepática de androstenediona suprarrenal originan su conversión extraglandular en estrona y estradiol, la cual parcialmente suprime la hormona luteinizante. La atrofia testicular y la ginecomastia se presentan en casi 50% de los varones círroticos. En la insuficiencia renal crónica, la síntesis de andrógenos y la producción de semen disminuyen pese a las concentraciones elevadas de gonadotropinas. La elevación de hormona luteinizante se debe a su menor eliminación, pero no restablece la producción normal de testosterona. Alrededor de 25% de los varones con insuficiencia renal tienen hiperprolactinemia. El mejoramiento en la producción de testosterona con hemodiálisis es incompleto, pero el trasplante renal exitoso puede normalizar la función testicular. La atrofia testicular afecta a 33% de los varones con anemia de células falciformes. El defecto puede ser testicular o hipotálamo-hipofisario. La densidad espermática puede disminuir temporalmente después de las enfermedades febres agudas, sin que haya cambios en la producción de testosterona. La infertilidad de los varones con enfermedad celíaca conlleva un patrón hormonal típico de resistencia a los andrógenos, es decir, elevación de las concentraciones de testosterona y de hormona luteinizante.

Algunas enfermedades neurológicas que se vinculan con alteraciones en el funcionamiento testicular son la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar y la paraplejía. En la distrofia miotónica, los testículos pequeños conllevan alteraciones en la espermatogenia y en el funcionamiento de las células de Leydig. La atrofia muscular espinobulbar se debe a una expansión de las secuencias repetidas de glutamina en la región amino-terminal del AR; esta expansión altera la función del receptor de andrógenos, pero no está claro de qué manera la alteración guarda relación con las manifestaciones neurológicas. Los varones con atrofia muscular espinobulbar a menudo tienen subvirilización e infertilidad como una manifestación tardía. Las lesiones de la médula espinal que producen paraplejía pueden conducir a una reducción temporal en las concentraciones de testosterona y ocasionar defectos persistentes en la espermatogenia; algunos pacientes conservan la capacidad de erección y eyaculación.

## SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Las mutaciones en el receptor de andrógenos producen resistencia a la acción de la testosterona y de la dihidrotestosterona. Estas mutaciones ligadas a X conllevan grados variables de desarrollo fenotípico defectuoso en el varón y subvirilización (cap. 343). Si bien técnicamente no son síndromes de insensibilidad a hormonas, dos trastornos genéticos alteran la conversión de la testosterona en los esteroides sexuales activos. Las mutaciones en el gen *SRD5A2*, que codifica la 5α-reductasa tipo 2, evitan la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, necesaria para el desarrollo normal de los genitales externos masculinos. Las mutaciones en el gen *CYP19*, que codifica la síntesis de aromatasa, impiden la conversión de testosterona en estradiol. Los varones con mutaciones de este gen presentan una fusión epifisaria retardada, estatura pequeña, proporciones eunucoides y osteoporosis, todo lo cual es compatible con la evidencia procedente de un individuo con deficiencia de estrógenos e indica que estas acciones de la testosterona son mediadas indirectamente por los estrógenos.

## GINECOMASTIA

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina. Se debe a una acción excesiva de los estrógenos que, por lo general, resulta de un mayor incremento

de la relación estrógenos/andrógenos. La ginecomastia verdadera consiste en un tejido mamario glandular que es mayor de 4 cm de diámetro y a menudo doloroso. El crecimiento del tejido glandular debe distinguirse del exceso de tejido adiposo; el tejido glandular es más firme y contiene cordones fibrosos. La ginecomastia ocurre como un fenómeno fisiológico normal en el recién nacido (por el paso transplacentario de estrógenos), durante la pubertad (por una relación estrógenos/andrógenos elevada al inicio de la pubertad) y con el envejecimiento (aumento del tejido adiposo e incremento de la actividad de la aromatasa), pero también se puede deber a estados patológicos relacionados con la deficiencia de andrógenos o el exceso de estrógenos. La prevalencia de la ginecomastia aumenta con la edad y el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) posiblemente por incremento de la actividad de la aromatasa del tejido adiposo. Los medicamentos que alteran el metabolismo o la acción de los andrógenos también pueden ocasionar ginecomastia. El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en los varones que la desarrollan, aunque el riesgo absoluto es relativamente pequeño.

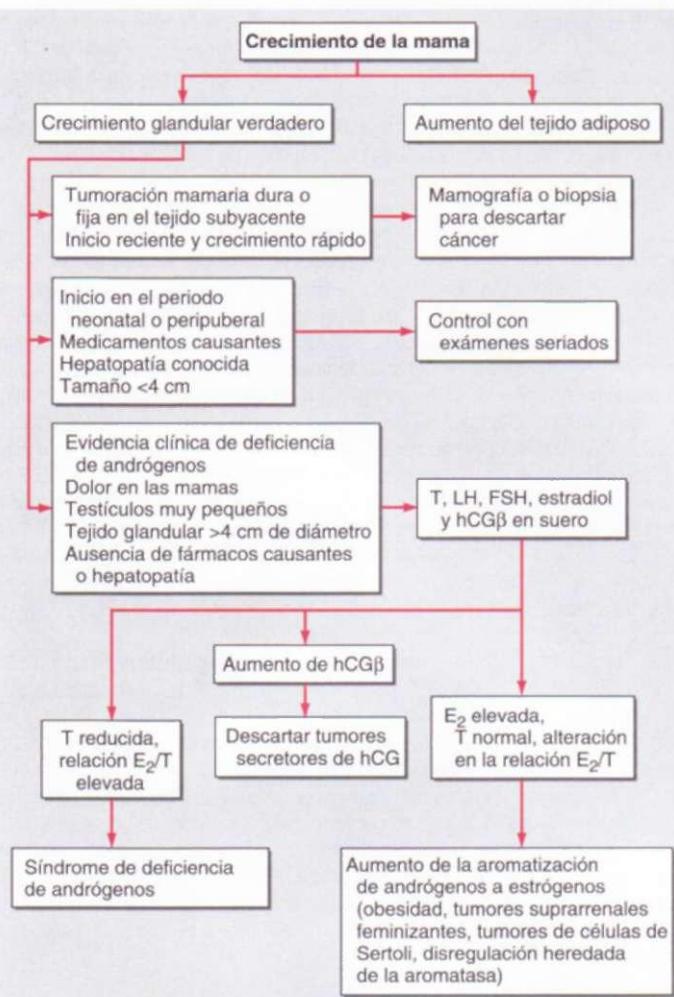
## GINECOMASTIA PATOLÓGICA

Cualquier causa de deficiencia de andrógenos puede originar ginecomastia, como reflejo de un aumento de la relación estrógenos/andrógenos, ya que de cualquier manera ocurre síntesis de estrógenos por la aromatización de los andrógenos suprarrenales y gonadales residuales. La ginecomastia es una manifestación característica del síndrome de Klinefelter (cap. 343). Los trastornos que se acompañan de insensibilidad a los andrógenos también producen ginecomastia. El exceso de producción de estrógenos se puede deber a tumores, como los de las células de Sertoli, aislados o concomitantes al síndrome de Peutz-Jeghers o al complejo de Carney. Los tumores que producen hCG, incluidos algunos tumores testiculares, estimulan la síntesis de estrógenos por las células de Leydig. El aumento en la conversión de andrógenos en estrógenos puede ser resultado de una mayor disponibilidad de sustrato (androstenediona) para la formación extraglandular de estrógenos (CAH, hipertiroidismo y la mayor parte de los tumores suprarrenales feminizantes) o de un menor catabolismo de la androstenediona (enfermedad hepática), de manera que los precursores de los estrógenos son desviados hacia la vía de la aromatasa en localizaciones periféricas. La obesidad se vincula con una mayor aromatización de los precursores de andrógenos a estrógenos. La actividad de la aromatasa extraglandular también puede ser mayor en los tumores hepáticos o de las glándulas suprarrenales o, rara vez, como un trastorno hereditario. Se han descrito varias familias con aumento en la actividad de aromatasa periférica heredado como un trastorno autosómico o ligado a X. En algunas familias con este trastorno, una inversión en el cromosoma 15q21.2-3 hace que el gen CYP19 se active por los elementos reguladores de los genes contiguos, lo que deriva en la síntesis excesiva de estrógeno en la grasa y otros tejidos extragonadales. Los medicamentos pueden ocasionar ginecomastia al actuar directamente como estrógenos (p. ej., anticonceptivos orales, fitoestrógenos, digital) o por inhibición de la síntesis (p. ej., cetoconazol) o la acción (p. ej., espironolactona) de los andrógenos.

Debido a que cerca de 66% de los niños en la pubertad y la mitad de los varones hospitalizados tienen tejido glandular benigno, no está indicado un estudio detallado ni una intervención en todos los varones que se presentan con ginecomastia (fig. 340-5). Además de la magnitud de la ginecomastia, la instauración reciente, el crecimiento rápido, el tejido hipersensible y la presentación del problema en un sujeto delgado serán motivo para una evaluación más extensa. Ésta debe incluir una investigación de los antecedentes medicamentosos, la medición y el examen de los testículos, la valoración de la virilización, el estudio de la función hepática y las determinaciones hormonales, como testosterona, estradiol, androstenediona, LH y hCG. Se debe obtener un cariotipo en los varones con testículos muy pequeños para descartar síndrome de Klinefelter. A pesar de la evaluación profunda, la causa se establece en menos de la mitad de los pacientes.

## O GINECOMASTIA

Cuando es posible identificar y corregir la causa primaria, el crecimiento de la mama por lo general desaparece al cabo de varios meses. Sin embargo, si la ginecomastia es de larga duración, la cirugía es el tratamiento más eficaz. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son los problemas psicológicos o estéticos graves, el crecimiento continuo, la hipersensibilidad persistente o la sospecha de cáncer. En los pacientes con ginecomastia dolorosa y que no son aptos para otro tratamiento, la farmacoterapia con antiestrógenos como el tamoxifén, 20 mg/día reduce el dolor y el tamaño del tejido mamario en más de 50% de los casos. Los inhibidores de la aromatasa pueden ser eficaces en la fase proliferativa temprana del trastorno, aunque la experiencia en gran parte está basada en el uso de testolactona, un inhibidor de la aromatasa relativamente débil; se requieren estudios controlados con placebo en los que se



**FIGURA 340-5. Evaluación de la ginecomastia.** T, testosterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante del folículo; hCG, gonadotropina coriónica humana beta; E<sub>2</sub>,17<sup>o</sup>-estradiol.

utilicen inhibidores de la aromatasa más potentes como anastrozol, fadrozol, letrozol o íromestane. En un estudio aleatorio de varones con ginecomastia, el anastrozol no resultó más efectivo que el placebo para disminuir el tamaño mamario.

### CAMBIOS DE LA FUNCIÓN REPRODUCTORA MASCULINA RELACIONADOS CON LA EDAD

Diversos estudios transversales y longitudinales (p. ej., el *Baltimore Longitudinal Study of Aging* y el *Massachusetts Male Aging Study*) han establecido que las concentraciones de testosterona disminuyen conforme avanza la edad. Esta declinación relacionada con la edad comienza en el tercer decenio de vida y avanza con lentitud; la rapidez con la que declinan las concentraciones de testosterona es mayor en los varones con enfermedades crónicas y en quienes toman medicamentos que en los sanos de mayor edad. Debido a que las concentraciones de SHBG son más elevadas en los varones de edad mayor que en los más jóvenes, las concentraciones de testosterona libres o biodisponibles disminuyen con el envejecimiento en mayor grado que las concentraciones totales de testosterona. El descenso de la testosterona relacionado con la edad se debe a defectos que ocurren en todas las concentraciones del eje hipotálamo-hipófisis-testicular: se atenúa la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de LH a GnRH se reduce y se altera la respuesta testicular a LH. Sin embargo, el aumento gradual de las concentraciones de hormona luteinizante que ocurre con el envejecimiento sugiere que la disfunción del testículo es la principal causa del declive de las concentraciones del andrógeno. Se ha utilizado el término *andropausia* para denotar la disminución de las concentraciones de testosterona relacionada con la edad; este término es equívoco, puesto que no hay un tiempo específico en que declinen de manera súbita las concentraciones de testosterona.

En estudios epidemiológicos, las bajas concentraciones totales y biodisponibles de testosterona se han relacionado con una masa muscular reducida en las extremidades, fuerza y función física menores referida por el sujeto; mayor cantidad de grasa visceral; resistencia a la insulina y mayor riesgo de cardio-

patía coronaria y mortalidad. En revisiones sistemáticas de estudios aleatorios controlados, la administración de testosterona en ancianos sanos con concentraciones reducidas o normales-bajas de testosterona, se acompañó de incrementos en la masa corporal magra, fuerza de prensión y función física referida por los pacientes, en comparación con placebo. El tratamiento con testosterona también indujo una mejoría en la densidad mineral ósea vertebral, pero no femoral. La administración de testosterona en varones mayores con disfunción sexual y concentraciones bajas indudables de la hormona, mejora la libido, pero los efectos de la testosterona en la función eréctil y la respuesta a los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa han sido inconsistentes. No se ha demostrado que la administración de testosterona mejore la depresión, el riesgo de fractura, la función cognoscitiva o los resultados clínicos en varones mayores. Además, aún se desconoce mucho sobre los riesgos a largo plazo de la testosterona complementaria en ancianos. En particular, la reposición fisiológica de la testosterona podría aumentar el riesgo de cáncer prostático o exacerbar la enfermedad cardiovascular. No se recomienda la detección abierta de todos los varones ancianos para identificar las concentraciones reducidas de testosterona; la prueba se debe limitar a los sujetos con síntomas o manifestaciones físicas atribuibles a la deficiencia de andrógenos. El tratamiento con testosterona no se recomienda para todos los ancianos con concentraciones reducidas de la hormona. En ancianos con síntomas significativos de deficiencia androgénica y con valores de testosterona inferiores a 200 ng/100 ml, se puede considerar la administración de la hormona en forma individualizada y siempre se debe iniciar después de un análisis cuidadoso de los riesgos y beneficios (véase "Restitución de testosterona" más adelante en este capítulo).

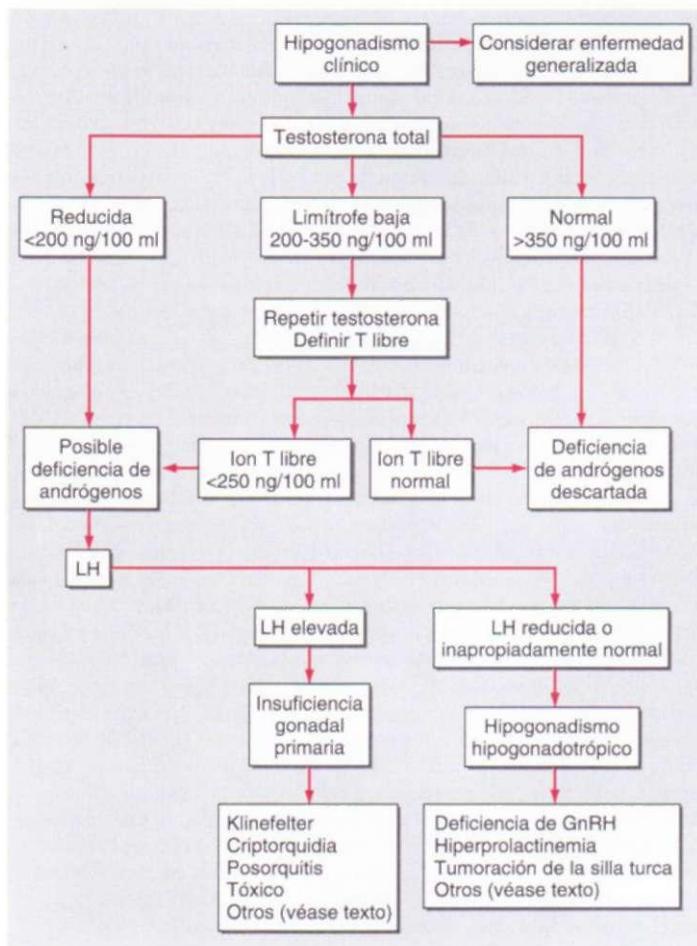
La morfología testicular, la producción de semen y la fertilidad se mantienen hasta una edad muy avanzada en los varones. Si bien se ha expresado preocupación respecto a los aumentos relacionados con la edad de las mutaciones de las células germinativas y de las alteraciones de los mecanismos de reparación de DNA, la frecuencia de aneuploidía cromosómica o anomalías estructurales no aumenta en el esperma de los varones de edad avanzada. Sin embargo, la frecuencia de enfermedades autosómicas dominantes, como acondroplasia, poliposis del colon y síndromes de Marfan y de Apert, aumenta en la progenie de estos varones de mayor edad, lo cual es compatible con la transmisión de mutaciones esporádicas sin sentido.

### ESTUDIO DEL PACIENTE: Deficiencia de andrógenos

El hipogonadismo a menudo va precedido de disminución del impulso sexual, una menor frecuencia de relaciones sexuales o incapacidad para mantener erecciones, menor crecimiento de la barba, pérdida de la masa muscular, disminución del tamaño de los testículos y ginecomastia. Menos de 10% de los pacientes con disfunción eréctil aislada presentan deficiencia de testosterona. Por consiguiente, es útil investigar una gama de signos y síntomas sugestivos de deficiencia de andrógenos. A no ser que sean extremas, estas manifestaciones clínicas serán difíciles de distinguir de los cambios que ocurren con el envejecimiento normal. Por lo demás, la deficiencia de andrógenos se puede desarrollar de manera gradual. Los estudios demográficos, como el *Massachusetts Male Aging Study*, sugieren que casi 4% de los varones de entre 40 y 70 años de edad tienen concentraciones de testosterona <150 ng/100 ml. Por consiguiente, la deficiencia de andrógenos no es rara.

Cuando los síntomas o las manifestaciones clínicas sugieren una posible deficiencia de andrógenos, se inicia la evaluación de laboratorio por medio de la medición de la testosterona total, de preferencia por las mañanas (fig. 340-6). Una concentración total de testosterona menor a 200 ng/100 ml, con síntomas, es evidencia de deficiencia de testosterona. Una concentración de testosterona temprano por la mañana >350 ng/100 ml hace poco probable el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. En varones con valores de testosterona de entre 200 y 350 ng/100 ml, se debe repetir la cuantificación de la concentración total de testosterona y se medirá la concentración de testosterona libre. En varones de edad avanzada y en pacientes con otros estados clínicos que se acompañan de alteraciones de las concentraciones de SHBG, una cuantificación directa de la concentración de testosterona libre por medio de diálisis de equilibrio será de utilidad para diagnosticar la deficiencia hormonal.

Cuando se haya confirmado la deficiencia de andrógenos por las concentraciones bajas de testosterona, se medirá la hormona luteinizante para clasificar al paciente como portador de hipogonadismo hipergonadotrópico (LH alta) o hipogonadotrópico (LH baja o inapropiadamente normal). Una concentración de hormona luteinizante elevada indica que el defecto está a nivel testicular. Las causas comunes de insuficiencia testicular prima-



**FIGURA 340-6. Evaluación del hipogonadismo.** T, testosterona; LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

ria incluyen síndrome de Klinefelter, infección por VIH, criptorquidia no corregida, antineoplásicos, radiación, orquiectomía quirúrgica u orquitis infecciosa previa. Si no se conocen las causas de la insuficiencia testicular primaria, se llevará a cabo un cariotipo en los varones con bajas concentraciones de testosterona y valores elevados de hormona luteinizante para descartar un síndrome de Klinefelter. Los varones que tienen una concentración reducida de testosterona con valores de LH "inapropiadamente normales" o bajos, tienen hipogonadismo hipogonadotrópico y su defecto radica en el eje hipotalámico-hipofisario. Las causas comunes de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido incluyen lesiones ocupativas de la silla turca, hiperprolactinemia, enfermedades crónicas, hemocromatosis, ejercicio excesivo y abuso de sustancias. La cuantificación de la prolactina y las imágenes de resonancia magnética de la región hipotalámica-hipofisaria ayudan a descartar la presencia de una lesión ocupativa. Los pacientes en quienes se han descartado causas conocidas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican como portadores de IHH. No es raro que en adultos jóvenes se diagnostiquen causas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico como el síndrome de Kallmann.

#### DISFUCIÓN REPRODUCTIVA

#### RELACIONADA CON LA EDAD

**GONADOTROPINAS.** El tratamiento con gonadotropinas se utiliza para establecer o restablecer la fertilidad en pacientes con deficiencia de gonadotropinas por cualquier causa. Existen varios preparados de gonadotropinas. La gonadotropina menopausia humana [*human menopausal gonadotropin, hMG*] (purificada de la orina de mujeres posmenopáusicas) contiene 75 UI de FSH y 75 UI de LH en cada frasco ampolla. La hCG (purificada de orina de embarazadas) tiene poca actividad de FSH y semeja a la hormona luteinizante en su capacidad para estimular la síntesis de testosterona por las células de Leydig. En la actualidad existe hCG obtenida por medio de ingeniería de DNA recombinante. En virtud del costo de la hMG, el tratamiento se inicia únicamente con hCG y se añade la primera más tarde para favorecer las etapas del desarrollo de la espermatide dependientes de la hormona estimulante del folículo. Actualmente se cuenta

con FSH humana recombinante (hFSH) y es indistinguible de la hFSH urinaria purificada en cuanto a su actividad biológica y farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, aunque la subunidad beta madura de la hFSH recombinante tiene siete aminoácidos menos. La hFSH recombinante se comercializa en ampollas que contienen 75 UI (casi 75 pg de FSH), lo que constituye más de 99% de contenido de proteína. Una vez que se restablece la espermatogénesis utilizando el tratamiento con FSH y LH, la hCG por sí sola es suficiente para mantener la espermatogénesis.

Aunque se utilizan diversos esquemas de tratamiento, 1 500 a 2 000 UI de hCG o LH humana recombinante (rhLH) administrados por vía intramuscular tres veces a la semana son una dosis inicial razonable. Las concentraciones de testosterona se deben cuantificar de seis a ocho semanas más tarde y a 48 a 72 h después de la inyección de hCG o rhLH; la dosis de estas últimas se ajusta para alcanzar las concentraciones de testosterona del valor normal medio. Se vigilarán las cuentas de espermatozoides cada mes. Puede tardar varios meses el restablecimiento de la espermatogénesis; por tanto, es importante advertir a los pacientes sobre la duración y costo del tratamiento y brindar cálculos conservadores de las tasas de éxito. Si las concentraciones de testosterona se encuentran en el valor medio normal, pero las concentraciones de espermatozoides son reducidas después de seis meses de tratamiento con hCG sola, se añadirá FSH. Esto se puede efectuar utilizando hMG, hFSH urinaria altamente purificada o hFSH recombinante. La selección de la dosis de FSH es empírica. Una práctica común estriba en comenzar con 75 UI de FSH tres veces cada semana con las inyecciones de hCG/rhLH. Si la cuenta espermática todavía es baja después de tres meses de tratamiento combinado, se aumentará la dosis de FSH a 150 UI. En ocasiones, se retrasa 18 a 24 meses o más el restablecimiento de la espermatogénesis.

Los dos factores que permiten pronosticar mejor el éxito del tratamiento por medio de gonadotropina en los varones hipogonadotrópicos son el volumen testicular y la edad de inicio. En general, los varones con volúmenes testiculares de más de 8 ml tienen mejor respuesta que aquellos con volúmenes testiculares de menos de 4 ml. Los pacientes que se volvieron hipogonadotrópicos después de la pubertad experimentan tasas de éxito más altas que aquellos que nunca desarrollaron los cambios puberales. La espermatogénesis por lo general se puede reanudar por medio de la administración de hCG sola, obteniéndose tasas altas de éxito en los varones con inicio pospuberal del hipogonadotropismo. La existencia de una anomalía testicular primaria, como la criptorquidia, reduce la respuesta testicular al tratamiento con gonadotropina. El tratamiento previo con andrógenos no afecta la respuesta subsiguiente al tratamiento con gonadotropinas.

**GNRH.** En los pacientes con deficiencia documentada de GnRH se pueden inducir satisfactoriamente el desarrollo puberal y la espermatogénesis por medio de la administración pulsátil de dosis reducidas de GnRH. Para esta respuesta, se requiere que la hipófisis y los testículos tengan un funcionamiento normal. El tratamiento se inicia con una dosis inicial de 25 ng/kg de peso por pulso, administrados por vía subcutánea durante 2 h por medio de una bomba de infusión portátil. Se vigilan las concentraciones de testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante. La dosis de GnRH se aumenta hasta que las concentraciones de testosterona llegan al valor medio normal. Se pueden requerir dosis que fluctúan entre 25 y 200 ng/kg para inducir la virilización. Una vez comenzados los cambios puberales se puede reducir la dosis de GnRH. Se ha comunicado el aumento en las cuentas de espermatozoides y del volumen testicular en más de 70% de los varones tratados y se pueden lograr mejorías en el desempeño sexual y en la virilización en más de 90% de los pacientes. Se presentan infecciones cutáneas, pero son poco frecuentes y menores. El transporte de un dispositivo de infusión portátil puede ser incómodo y para la valoración de control de estos pacientes es necesaria la supervisión del médico y la vigilancia por medio de pruebas de laboratorio. Algunos pacientes con IHH tienen criptorquidia; los varones con este defecto testicular adicional pueden no responder al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas.

Estudios comparativos del tratamiento con gonadotropina y la administración pulsátil de GnRH demuestran que estos dos tratamientos son similares en cuanto al lapso hasta la aparición de los espermatozoides o del embarazo; los dos métodos tienen la misma eficacia para inducir la espermatogénesis en los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico causado por deficiencia de GnRH. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes les resultan preferibles las inyecciones de gonadotropina intermitentes en vez del uso de una bomba de infusión continua.

**RESTITUCIÓN DE TESTOSTERONA.** El tratamiento con andrógenos está indicado para restablecer las concentraciones de testosterona a la normalidad con el fin de corregir las manifestaciones de la deficiencia androgénica. La restitución de testosterona mejora la libido y la actividad sexual global, aumenta la energía, la masa muscular magra, la densidad ósea y le brinda al paciente una mayor sensación de bienestar. Los beneficios del tratamiento de restitución de testosterona sólo se han demostrado en varones con deficiencia de andrógenos documentada y comprobada por una concentración de testosterona menor que el límite inferior normal (<250 ng/100 ml).

La testosterona está disponible en diversas formulaciones con farmacocinéticas distintas (cuadro 340-3). La testosterona hace las veces de una prohormona que es convertida en *17 $\beta$ -estradiol* por la aromatasa y en 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona por la 5 $\alpha$ -reduc-

CUADRO 340-3 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE ALGUNAS FORMULACIONES DE TESTOSTERONA

Formulación	Régimen	Perfil farmacocinético	DHT y estradiol	Ventajas	Desventajas
Enantato o dprionato de testosterona	100 mg IM cada semana o 200 mg IM cada 2 semanas	Después de una sola inyección IM, la concentración sérica de testosterona se eleva hasta cifras suprafisiológicas y luego disminuye en forma gradual hasta llegar a un valor hipogonadal hacia el final del intervalo de dosificación	Las concentraciones de DHT y estradiol se elevan proporcionalmente al incremento de la testosterona; la relación TDHT y T:E no se modifica	Corrige síntomas de deficiencia androgénica Costo relativamente bajo Flexibilidad en la dosificación	Requiere inyección IM Picos y caídas en las concentraciones séricas de testosterona
Parche escrotal de testosterona*	Un parche escrotal diario diseñado para liberar 6 mg en 24 h	Normaliza las concentraciones de testosterona séricas en muchos, pero no en todos los varones con deficiencia androgénica	Las concentraciones séricas de estradiol se encuentran en el rango fisiológico masculino, pero las concentraciones de DHT se elevan hasta valores suprafisiológicos; la relación TDHT es mucho menor que en los varones sanos	Corrige síntomas de deficiencia androgénica	Para fomentar la adherencia óptima es necesario afeitar la piel escrotal Concentraciones elevadas de DHT
Sistema transdérmico no genital	1 o 2 parches, diseñados para liberar 5-10 mg de testosterona en 24 h, aplicados todos los días en áreas sin presión	Restaura las concentraciones séricas de testosterona, DHT y estradiol hasta el intervalo fisiológico	Las relaciones TDHT y T:estradiol se encuentran en el rango masculino fisiológico	Facilidad de aplicación, corrige síntomas de deficiencia androgénica y simula el ritmo diurno normal de la secreción de testosterona Menor incremento de la hemoglobina que con los esteroides inyectables	Las concentraciones séricas de testosterona en algunos varones con hipogonadismo pueden estar en cifras normales-bajas; a veces estos sujetos necesitan aplicar 2 parches al día La irritación cutánea en el sitio de aplicación puede ser problemática para algunos pacientes
Gel de testosterona	5-10 g de gel de testosterona con 50-100 mg de testosterona aplicado todos los días	Restaura las concentraciones séricas de testosterona y estradiol hasta el intervalo fisiológico	Las concentraciones séricas de DHT son más elevadas y la relación TDHT es menor en varones con hipogonadismo tratados con gel de testosterona que en varones sanos con eugonadismo	Corrige síntomas de deficiencia androgénica, brinda flexibilidad en la dosificación, facilidad de aplicación, buena tolerabilidad cutánea	Posibilidad de transferencia a una pareja femenina o niño por contacto directo con la piel; concentraciones de DHT moderadamente elevadas
17-ct metilstestosterona	Compuesto 17-ct alquilado que no se debe usar por su toxicidad hepática potencial	Activo después de administración oral			Las respuestas clínicas son variables; posibilidad de toxicidad hepática; no se debe usar en tratamiento de deficiencia androgénica
Tabletas de testosterona bioadhesivas bucales	30 mg en tabletas bioadhesivas de liberación controlada dos veces al día	Se absorbe por la mucosa bucal	Normaliza las concentraciones de testosterona y DHT en los varones sanos con hipogonadismo	Corrige síntomas de deficiencia androgénica en varones sanos con hipogonadismo	Efectos adversos gingivales en 16% de los varones tratados
Undecanoato de testosterona oral†	40-80 mg por vía oral 2 o 3 veces al día con las comidas	Cuando se administra en ácido oleico, el undecanoato de testosterona se absorbe a través de los vasos linfáticos, con lo que evita el sistema porta; variabilidad considerable en el mismo individuo en días distintos y entre individuos	Relación DHTT elevada	Conveniencia de administración oral	No aprobado en Estados Unidos Respuestas clínicas variables, concentraciones séricas de testosterona variables; relación DHTT elevada
Undecanoato de testosterona en aceite inyectable de acción prolongada*	1 000 mg IM seguidos de 1 000 mg a las 6 semanas, luego 1 000 mg cada 12 semanas	Cuando se administra en dosis de 1 000 mg IM, las concentraciones séricas de testosterona se mantienen en el valor normal en la mayoría de los varones tratados	Las concentraciones de DHT y estradiol aumentan en proporción con el incremento en la concentración de testosterona; las relaciones TDHT y T:E no cambian	Corrige síntomas de deficiencia androgénica Requiere administración poco frecuente	Requiere inyección IM de volumen grande (4 ml)
Cápsulas de testosterona	4-6 cápsulas de 200 mg implantadas por vía SC	La testosterona sérica alcanza su valor máximo en un mes y luego se mantiene en el valor normal por 4-6 meses	Las relaciones TDHT y T:E no se modifican	Corrige síntomas de deficiencia androgénica	Requiere incisión quirúrgica para la inserción; las cápsulas pueden expulsarse en forma espontánea

\* No disponible por ahora en Estados Unidos.

† Formulación disponible fuera de Estados Unidos, pero no aprobada aún por la FDA.

Abreviaturas: IM, intramuscular; DHT, dihidrotestosterona; T, testosterona; E,<sub>17</sub>B-estradiol; SC, subcutánea.

tasa. Por lo tanto, al valorar las formulaciones de testosterona, es importante considerar si la formulación que se está utilizando puede lograr las concentraciones fisiológicas de estradiol y de dihidrotestosterona, además de las concentraciones normales de testosterona. Si bien las concentraciones de testosterona en el extremo inferior normal en el varón pueden restablecer el desempeño sexual, no está claro si las concentraciones de testosterona bajas-normales pueden mantener la densidad mineral ósea y la

masa muscular. La recomendación actual estriba en restablecer las concentraciones de testosterona a la concentración media normal.

**Derivados orales de testosterona.** La testosterona se absorbe bien después de su administración oral, pero se degrada rápidamente durante el primer paso a través del hígado. Por lo tanto, no es posible alcanzar concentraciones sanguíneas sosteni-

Fuente: Reimpreso del *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men* (Bhasin et al).

das de testosterona después de la administración oral de testosterona cristalina. Los derivados 17a-alquilados de testosterona (p. ej., 17a-metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona) son relativamente resistentes a la degradación hepática y se pueden administrar por vía oral; sin embargo, en virtud del potencial de hepatotoxicosis, que se manifiesta por ictericia colestásica, peliosis y hepatoma, no se utilizan estas formulaciones para la reposición de testosterona. El angioedema hereditario debido a deficiencia de esterasa de C1 es la única excepción a esta recomendación general; en este trastorno, los andrógenos 17cx-alquilados por vía oral son útiles por cuanto estimulan la síntesis hepática del inhibidor de esterasa de C1.

**Testosterona inyectable.** La esterificación de la testosterona en la posición 17-3-hidroxi vuelve a la molécula hidrófoba y prolonga la duración de su acción, que se explica por la liberación lenta del éster de testosterona desde un depósito oleoso situado en el músculo. Cuanto más larga sea la cadena lateral, tanto mayor será la hidrofobia del éster y tanto más prolongada la acción. Por lo tanto, el enantato de testosterona y el cipionato de testosterona, que tienen cadenas laterales más largas, se caracterizan por acciones más prolongadas que el propionato de testosterona. Después de las primeras 24 h de la administración intramuscular de 200 mg de enantato o cipionato de testosterona, las concentraciones de esta hormona aumentan hacia el valor normal alto o suprafisiológico y luego declinan gradualmente hacia el valor hipogonadal en las siguientes dos semanas. Por tanto, un régimen bimensual de enantato o cipionato de testosterona produce picos y depresiones de las concentraciones de testosterona que conllevan cambios en el talante, el deseo sexual y el grado de energía de un paciente. La cinética del enantato y el cipionato de testosterona son similares. Las concentraciones de estradiol y DHT son normales cuando la restitución de testosterona es fisiológica.

**Parche transdérmico de testosterona.** Cuando el parche no genital de testosterona se aplica en dosis apropiadas, puede normalizar las concentraciones de testosterona, DHT y estradiol entre 4 y 12 h después de la aplicación. La función sexual y una sensación de bienestar se restablecen en los varones con deficiencia de andrógenos tratados con el parche no genital. Un parche de 5 mg puede no bastar para aumentar la testosterona hacia el valor medio normal masculino en todos los individuos hipogonadales; algunos pacientes pueden requerir de la administración diaria de dos parches de 5 mg para alcanzar las concentraciones de testosterona planteadas como objetivo. Los sistemas transdérmicos son más costosos que los esteroides de testosterona. El uso de parches no genitales se puede acompañar de irritación cutánea en algunas personas.

**Gel de testosterona.** Se cuenta con dos tipos de geles de testosterona (Androgel y Testim) en dosis de 2.5 y 5 g, unidades que nominalmente liberan 25 y 50 mg de testosterona en el sitio de aplicación. Los estudios farmacocinéticos iniciales han demostrado que la aplicación diaria en la piel de dosis de 5, 7.5 y 10 g puede mantener concentraciones de testosterona total y libre en el valor medio normal a alto-normal en los varones con hipogonadismo. Las concentraciones de testosterona total y libre se mantienen uniformes durante todo el período de 24 h. En la actualidad se recomienda comenzar con una dosis de 50 mg y ajustarla después en función de las concentraciones de testosterona. Las ventajas del gel de testosterona radican en su facilidad de uso, su invisibilidad después de la aplicación y su flexibilidad de dosificación. Un problema importante es el potencial de la transferencia inadvertida del gel a una pareja sexual o a los niños que mantengan un contacto cercano con el paciente. La relación de las concentraciones de DHT/testosterona es más elevada en los varones tratados con gel de testosterona.

Un comprimido de testosterona adhesiva bucal, que se adhiere a la mucosa de la boca y libera testosterona conforme se disuelve con lentitud, ha sido aprobado para uso clínico. Después de la aplicación dos veces al día de los comprimidos de 30 mg, se mantienen las concentraciones de testosterona en suero dentro del valor normal masculino en la mayoría de los varones hipogonadales tratados. Los efectos adversos incluyen ulceración bucal en algunos sujetos. La experiencia clínica con esta formulación es limitada y los efectos del alimento y del cepillado sobre la absorción no se han estudiado en detalle.

**Formulaciones de testosterona no disponibles en Estados Unidos.** El undecanoato de testosterona, cuando se administra por vía oral en ácido oleico, se absorbe preferentemente a través de los linfáticos hacia la circulación generalizada y se evita la degradación de primer paso en el hígado. Es típico que se utilicen dosis de 40 a 80 mg por vía oral, dos o tres veces al día. Sin embargo, las respuestas clínicas son variables y subóptimas. Las relaciones de las concentraciones de DHT/testosterona son más elevadas en los varones hipogonadales tratados con undecanoato de testosterona por vía oral, en comparación con los varones eugonadales.

Se pueden insertar implantes de testosterona cristalina en el tejido subcutáneo por medio de un trocar a través de una pequeña incisión en la piel. La testosterona es liberada por la erosión superficial del implante y absorbida hacia la circulación. Entre cuatro a seis implantes de 200 mg pueden mantener la testosterona en el valor medio-normal a alto-normal hasta por seis meses. Las posibles desventajas incluyen la incisión de la piel para la inserción y extracción y las extrusiones espontáneas y fibrosis en el sitio del implante.

Después de la impregnación inicial, cuando el undecanoato de testosterona de acción prolongada en aceite se aplica por vía intramuscular cada 12 semanas, mantiene las concentraciones séricas de testosterona, estradiol y DHT en el rango masculino normal y corrige los síntomas de deficiencia androgénica en la mayoría de los pacientes tratados. Sin embargo, el volumen relativamente grande de la inyección (4 ml) es una desventaja relativa.

**Nuevas formulaciones de andrógenos.** Se están desarrollando diversas formulaciones de andrógenos con mejores perfiles de farmacocinética o una actividad más selectiva. Una formulación de microesferas de testosterona biodegradables proporciona valores fisiológicos de testosterona de 10 a 11 semanas. Dos esteroides de acción prolongada, el buciclatio de testosterona y el undecanoato de testosterona, al inyectarse por vía intramuscular, pueden mantener las concentraciones de testosterona en la circulación en el rango masculino de siete a 12 semanas. Los estudios clínicos iniciales han demostrado la factibilidad de administrar testosterona por la vía sublingual o bucal. La 7cx-metil-19-nortestosterona es un andrógeno que no puede experimentar 5ct-reducción; por tanto, en comparación con la testosterona, tiene una actividad agonista en el músculo y de supresión de gonadotropina relativamente mayores, pero menor actividad sobre la próstata.

De una manera similar a los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, como el raloxifene quizás sea posible desarrollar moduladores selectivos del receptor de andrógenos (*selective androgen receptor modulators*, SARM) que ejercen los efectos fisiológicos deseados sobre músculo, hueso o desempeño sexual pero sin afectar de manera adversa a la próstata y al sistema cardiovascular.

**Usos farmacológicos de los andrógenos.** Los andrógenos y los moduladores selectivos del receptor para andrógenos están en estudio como tratamiento anabólico para las limitaciones funcionales relacionadas con el envejecimiento y la enfermedad crónica. La complementación con testosterona aumenta la masa muscular esquelética, la fuerza voluntaria máxima y el poder muscular en los varones sanos, en aquellos con hipogonadismo, en ancianos con concentraciones bajas de testosterona, varones infectados con VIH que perdieron peso y en los varones que reciben glucocorticoides. Estos efectos anabólicos de la testosterona se relacionan con la dosis y las concentraciones circulantes de la hormona. Las revisiones sistemáticas confirman que el tratamiento con testosterona de los varones infectados con VIH y pérdida de peso obtiene mejoría en el peso corporal, masa corporal magra, fuerza muscular y depresión, lo que recomienda a la testosterona como tratamiento adjunto en hombres infectados con VIH que presentan pérdida de peso inexplicable y que tienen concentraciones bajas de testosterona. De igual manera, en pacientes tratados con glucocorticoides se debe considerar el tratamiento con testosterona a fin de mantener la masa y fuerza musculares, así como la densidad mineral ósea. No se sabe si el tratamiento con testosterona en los ancianos con limitaciones funcionales mejora la función física, disminuye la inestabilidad y mejora la calidad de vida. Las preocupaciones sobre los efectos adversos de la testosterona en los fenómenos cardiovasculares y prostáticos han fomentado el desarrollo de moduladores selectivos del receptor androgénico con efecto anabólico preferencial y que no influyan en la próstata.

La administración de testosterona induce hipertrofia de las fibras tipos 1 y 2, y aumenta las células satélite (células madre musculares) y el número de núcleos musculares. Los andrógenos promueven la diferenciación de células mesenquimatosas madre totipotenciales en el linaje miogénico e inhiben su diferenciación hacia el linaje adipogénico. Es probable que la testosterona tenga efectos adicionales en la replicación de células satélite y la síntesis de proteínas musculares, lo cual podría contribuir al aumento de la masa muscular.

Otras indicaciones para el tratamiento con andrógenos se enfocan en algunos pacientes con anemia secundaria a falla de la médula ósea (una indicación casi única de la eritropoyetina) y para el angioedema hereditario.

**Anticoncepción hormonal masculina basada en la administración de testosterona e inhibidores de la gonadotropina combinados.** Las dosis de testosterona mayores a las fisiológicas (200 mg de enantato de testosterona cada semana) actúan por medio de supresión de la secreción de LH y FSH e inducen azoospermia en 50% de los varones caucásicos y en más de 95% de los chinos. Debido a la preocupación por los efectos adversos a largo plazo de las dosis suprafisiológicas de testosterona, se investigan otros esquemas que combinan otros inhibidores de la gonadotropina, como antagonistas de GnRH y progestinas, con dosis restitutivas de testosterona. La administración oral diaria de etonogestrel combinado con decanoato de testosterona intramuscular cada cuatro a seis semanas induce azoospermia u oligospermia marcada (densidad espermática <1 millón/ml) en 99% de los varones tratados en un período de un año. El régimen se relacionó con aumento de peso, disminución del volumen testicular y descenso en la concentración plasmática del colesterol de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL); no se ha demostrado la seguridad a largo plazo. Algunos moduladores selectivos del receptor androgénico que son inhibidores más potentes de las gonadotropinas que la testosterona y que no tienen efecto en la próstata parecen prometedores por su potencial anticonceptivo.

**Regímenes recomendados para reposición androgénica.** Los esteroides de testosterona se administran cada semana en dosis de 75 a 100 mg por vía intramuscular o 150 a 200 mg cada dos semanas. Se pueden aplicar uno o dos parches no genitales con 5 mg de testosterona todos los días en la espalda, muslo o brazo, lejos de áreas de presión. Por lo general, el gel de testosterona se aplica sobre una región de piel cubierta, en dosis de 5 a 10 g/día; los pacientes se deben lavar las manos después de aplicar el gel. Las tabletas bioadhesivas bucales de testosterona en dosis de 30 mg casi siempre se aplican dos veces al día sobre la mucosa bucal.

#### Establecimiento de la eficacia del tratamiento sustitutivo de testosterona.

Debido a que no se cuenta con un marcador de la acción de los andrógenos que sea de utilidad clínica, el restablecimiento de las concentraciones de testosterona en el rango medio normal sigue siendo la meta del tratamiento. Las determinaciones de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante no son útiles para valorar lo apropiado de la sustitución de testosterona. Esta última hormona se debe medir tres meses después de comenzar el tratamiento para valorar su utilidad. En los pacientes que son tratados con enantato o cipionato de testosterona, las concentraciones de ésta deberán ascender a 350 a 600 ng/100 ml una semana después de la inyección. Si las concentraciones de testosterona están fuera de este rango, se harán ajustes en la dosis o en el intervalo entre las inyecciones. En los varones que reciben tratamiento con parche transdérmico o gel, las concentraciones de testosterona se encontrarán en el rango medio normal (500 a 700 ng/100 ml) de 4 a 12 h después de la aplicación. Si las concentraciones de testosterona están fuera de este valor, se ajustará la dosis.

El restablecimiento del desempeño sexual, las características sexuales secundarias y el grado de energía así como una sensación de bienestar son objetivos importantes del tratamiento sustitutivo de testosterona. También se le preguntará al paciente sobre el deseo y la actividad sexual, la presentación de erecciones temprano por la mañana y si tiene la capacidad para lograr y mantener las erecciones que son adecuadas para el coito. Algunos varones con hipogonadismo siguen quejándose de disfunción sexual aun después del tratamiento con testosterona; estos pacientes se benefician del asesoramiento. El crecimiento del vello por la restitución de andrógenos es variable y depende de factores étnicos. Los varones con hipogonadismo, con inicio de la deficiencia de andrógenos antes de la pubertad y que comienzan el tratamiento con testosterona a finales de sus años 20 o 30, encuentran difícil ajustarse a su sexualidad diferente y se benefician con el asesoramiento. Si el paciente tiene una pareja sexual, ésta se debe incluir en el asesoramiento, debido a los cambios físicos y sexuales espectaculares que ocurren tras el tratamiento hormonal.

**Contraindicaciones para la administración de andrógenos.** La administración de testosterona está contraindicada en los varones con antecedente de cáncer prostático o mamario (**cuadro 340-4**). No se debe prescribir testosterona a pacientes con síntomas graves de hiperplasia prostática benigna (calificación sintomática de la American Urological Association >19) o con antígeno prostático específico [*prostate-specific antigen*, PSA] inicial mayor de 3 ng/ml sin una evaluación urológica. No se debe administrar sustitución con testosterona a sujetos con hematocrito inicial de 50% o más. La testosterona puede inducir y exacerbar la apnea durante el sueño por sus efectos neuromusculares en la vía respiratoria superior. No se debe administrar esta hormona a varones con insuficiencia cardíaca congestiva que presenten síntomas clase III o IV.

**Vigilancia de experiencias adversas potenciales.** La efectividad clínica y la seguridad del tratamiento sustitutivo con testosterona se deben evaluar tres y seis meses después de iniciar la administración y luego cada año (**cuadro 340-5**). Los efectos adversos potenciales incluyen acné, piel grasosa, eritrocitosis, sensibilidad y crecimiento mamario, edema de las piernas, inducción y exacerbación de la apnea obstructiva durante el sueño y aumento en el riesgo de cáncer prostático, aunque es factible que aumente la incidencia de detección y no el índice real de ocurrencia. Además, puede haber efectos adversos específicos de la formulación, como irritación cutánea con el

#### CUADRO 340-4 CONDICIONES EN LAS QUE LA ADMINISTRACIÓN DE TESTOSTERONA SE RELACIONA CON RESULTADOS ADVERSOS

**Condiciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo muy alto de resultados adversos**

Cáncer prostático metastásico

Cáncer mamario

**Condiciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo moderado a elevado de resultados adversos**

Nódulo o induración prostáticos no diagnosticados

Aumento no explicado de PSA

Eritrocitosis (hematócrito >50%)

Síntomas intensos de vías urinarias inferiores relacionados con hipertrofia prostática benigna; según la calificación, >19 de la American Urological Association/calificación internacional de síntomas prostáticos

Insuficiencia cardíaca congestiva grave inestable (clase III o IV)

**Nota:** PSA, antígeno prostático específico.

**Fuente:** Reimpreso de *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men* (Bhasin et al).

#### CUADRO 340-5 VIGILANCIA DE LOS VARONES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CONTESTOSTERONA

1. **Evaluar al paciente 3 meses después de iniciar el tratamiento y luego cada año para valorar si los síntomas respondieron al tratamiento y si el paciente presenta algún efecto adverso.**

2. **Vigilar las concentraciones de testosterona 2 o 3 meses después de iniciar el tratamiento.**

**El tratamiento se debe enfocar en el aumento de la testosterona hasta el rango medio normal.**

*Enantato o cipionato de testosterona inyectable.* Medir las concentraciones séricas de testosterona en el punto intermedio entre las inyecciones. Si la testosterona es >700 ng/100 ml (24.5 nmol/L) o <350 ng/100 ml (12.3 nmol/L), ajustar la dosis o la frecuencia.

*Parche transdérmico.* Valorar las concentraciones de testosterona 3-12 h después de la aplicación del parche; ajustar la dosis para obtener concentraciones de testosterona en el rango medio normal.

*Tableta bioadhesiva bucal de testosterona.* Valorar las concentraciones justo antes o después de la aplicación de un sistema nuevo.

*Gel transdérmico.* Medir la concentración de testosterona en cualquier momento después que el paciente haya recibido el tratamiento al menos por una semana; ajustar la dosis para obtener concentraciones séricas en el rango medio normal.

*Undecanoato de testosterona oral.<sup>a</sup>* Vigilar las concentraciones séricas de testosterona 3-5 h después de la ingestión.

*Undecanoato de testosterona inyectable.<sup>a</sup>* Medir la concentración sérica de testosterona justo antes de cada inyección subsiguiente y ajustar el intervalo de administración para mantener la concentración hormonal en el rango medio normal.

3. **Revisar el hematocrito en la valoración inicial, a los 3 meses y luego cada año. Si el hematocrito es >54%, suspender el tratamiento hasta que disminuya a un nivel seguro; evaluar al paciente para detectar hipoxia y apnea durante el sueño; reiniciar el tratamiento con una dosis más baja.**

4. **Cuantificar la densidad mineral ósea de la columna lumbar y/o cuello femoral después de 1 o 2 años de tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo y osteoporosis o con una fractura por un traumatismo ligero, de acuerdo con los estándares de atención regional.**

5. **Realizar examen digital rectal y cuantificar la concentración de PSA antes de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y luego de acuerdo con los lineamientos para detección de cáncer prostático según la edad y raza del paciente.**

6. **Solicitar consulta urológica en caso de:**

Concentración sérica comprobada de PSA >4.0 ng/ml.

**Aumento en la concentración sérica de PSA >1.4 ng/ml en cualquier periodo de 12 meses durante el tratamiento con testosterona.**

**Incremento de PSA a una velocidad >0.4 ng/ml por año con la concentración de PSA 6 meses después del inicio de la testosterona como referencia (sólo aplicable si se tienen datos de PSA para un periodo mayor de 2 años).**

**Detección de alguna anormalidad prostática en el examen digital rectal. Una AUA/IPSS>19.**

7. **Evaluar los efectos adversos específicos para cada formulación en cada visita**

*Tabletas bucales de testosterona.* Preguntar sobre alteraciones en el gusto, examinar las encías y la mucosa bucal en busca de irritación.

*Esteras de testosterona inyectables (enantato y cipionato).* Preguntar sobre fluctuaciones anímicas o en la libido.

*Parches de testosterona.* Buscar irritación cutánea en el sitio de aplicación.

*Gel de testosterona.* Recomendar a los pacientes cubrir los sitios de aplicación con una camisa, además de lavar la piel con agua y jabón antes de tener contacto cutáneo directo con alguien, ya que las jaleas de testosterona pueden dejar un residuo en la piel que se puede transferir a una mujer o un niño que pudiera estar en contacto estrecho. Las concentraciones séricas de testosterona se mantienen cuando el sitio de administración se lava 4-6 h después de aplicar la jalea de testosterona.

<sup>a</sup> No aprobado para uso clínico en Estados Unidos.

**Nota:** PSA, antígeno prostático específico; AUA, American Urological Association; IPSS, calificación internacional de síntomas prostáticos (*international prostate symptom score*).

**Fuente:** Reimpreso de *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men* (Bhasin et al).

parce transdérmico; riesgo de transferencia a una pareja sexual cuando se usa gel de testosterona o dolor y fluctuación anímica con los esteroides de testosterona inyectables.

**Valores de la hemoglobina.** La administración de testosterona a varones con deficiencia androgénica casi siempre se acompaña de un aumento de 3 a 5% en la concentración de hemoglobina, pero la magnitud del incremento puede ser mayor en pacientes con apnea obstructiva del sueño, antecedente de tabaquismo intenso o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La eritrocitosis es el efecto adverso reportado con mayor frecuencia en los estudios con testosterona en varones de edad madura o avanzada y también es la causa más frecuente de suspensión en estos estudios. La frecuencia de eritrocitosis es más elevada en los varones mayores que en los jóvenes y más alta en los sujetos con hipogonadismo que reciben esteroides de testosterona inyectables que en aquellos tratados con formulaciones transdérmicas, tal vez por la dosis de testosterona más elevadas aplicada en los esquemas típicos con esteroides de

testosterona. Si el hematocrito aumenta a más de 54% se debe suspender el tratamiento hasta que la cifra descienda a menos de 50%. Después de evaluar al paciente en busca de hipoxia y apnea del sueño se puede reiniciar el tratamiento con dosis más bajas de testosterona.

**Tacto digital de la próstata y concentraciones de antígeno prostático específico en suero.** El tratamiento sustitutivo de testosterona aumenta el volumen de la próstata al tamaño observado en testigos de edad equiparable, pero no debe aumentar el volumen de la próstata más allá de lo esperado para la edad. No hay evidencia de que la sustitución de testosterona produzca cáncer prostático. Sin embargo, la administración de andrógenos puede exacerbar un cáncer prostático preexistente. Muchos varones de edad avanzada albergan focos microscópicos de cáncer en la próstata. No se sabe si la administración de testosterona a largo plazo inducirá el crecimiento de estos focos microscópicos y su transformación en cánceres de alcance clínico.

Las concentraciones de antígeno prostático específico (PSA) son más bajos en los varones con deficiencia de testosterona y se normalizan después de la reposición de testosterona. Hay una considerable variabilidad entre prueba y repetición de prueba en las determinaciones de antígeno prostático específico; el coeficiente de variación promedio entre los ensayos para el PSA es de 15%. El intervalo de confianza de 95% para el cambio de los valores de PSA, determinado a intervalos de tres a seis meses, es de 1.4 ng/ml. Los incrementos en las concentraciones de antígeno prostático específico después de la administración suplementaria de testosterona en varones con deficiencia de andrógeno suelen ser <0.5 ng/ml y las elevaciones >1.0 ng/ml durante un periodo de tres a seis meses son raras. No obstante, la administración de testosterona a varones con concentraciones de PSA básales de entre 2.5 y 4.0 ng/ml hará que estos valores sobrepasen 4.0 ng/ml en algunos y muchos pueden requerir una biopsia de próstata. El criterio de velocidad en el cambio del antígeno prostático específico se puede utilizar en pacientes con determinaciones secuenciales de antígeno prostático específico durante más de dos años, de modo que un cambio >0.40 ng/ml/año merece una valoración urológica más estricta.

**Valoración del riesgo cardiovascular.** Se desconocen los efectos a largo plazo de la testosterona suplementaria en el riesgo cardiovascular. Los efectos de la hormona sobre los lípidos dependen de las dosis (fisiológicas o suprafisiológicas), la vía de administración (oral o parenteral) y la formulación (aromatizable o no). La sustitución fisiológica por medio de un andrógeno aromatizable tiene un modesto o ningún efecto en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En los varones adultos con concentraciones bajas de testosterona, está demostrado que la sustitución fisiológica de testosterona mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la obesidad visceral. En estudios epidemiológicos, las concentraciones de testosterona tienen una relación inversa con la relación cintura/cadera y están directamente correlacionados con las concentraciones de colesterol de HDL. Estos datos sugieren que las concentraciones fisiológicas de testosterona se correlacionan con factores vinculados a un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ningún estudio prospectivo se ha analizado el efecto de la restitución de testosterona sobre el riesgo cardiovascular.

**Abuso de andrógenos en atletas y fisicoculturistas recreativos.** El uso ilícito de esteroides androgénicos para mejorar el desempeño atlético está muy difundido entre los atletas profesionales y de las escuelas preparatorias, así como entre los que practican el fisicoculturismo recreativo. Aunque la complementación androgénica aumenta la masa y fuerza de músculo esquelético, no se sabe si los andrógenos mejoran el desempeño atlético y cómo lo hacen. Los esteroides androgénicos más usuales incluyen esteroides de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona y metenolol. Por lo general, los atletas usan dosis cada vez más altas de esteroides en una práctica conocida como apilamiento. La mayoría de los atletas que abusa de los esteroides androgénicos también usan otros fármacos que se cree aumentan la masa muscular o mejoran el desempeño, como hormona del crecimiento; IGF-1; insulina; estimulantes como anfetamina, clenbuterol, efedrina y tiroxina y fármacos con la intención de disminuir los efectos adversos, como hCG, inhibidores de la aromatasa o antagonistas estrogénicos.

## 341 Aparato reproductor de la mujer: infertilidad y métodos anticonceptivos

Janet E. Hall

El aparato reproductor de la mujer regula los cambios hormonales que dan origen a la pubertad y a la función reproductora de la mujer adulta. La función

Los efectos adversos del abuso de andrógenos incluyen descenso marcado del colesterol HDL y aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL), cambios en los factores de coagulación, supresión de la espermatogénesis que deriva en reducción de la fertilidad y aumento de las enzimas hepáticas. Hay informes sobre el incremento de las enzimas hepáticas, neoplasias del hígado y peliosis hepática, sobre todo con el uso de esteroides androgénicos alquilados 17-ct, pero no con la testosterona parenteral o sus esteroides. Existen informes anecdóticos de la relación entre el uso de esteroides androgénicos y "reacciones de furia". Son frecuentes la sensibilidad y crecimiento mamario entre los atletas que abusan de los andrógenos susceptibles a la aromatasa. Los andrógenos alquilados 17-a también pueden inducir resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Un efecto adverso grave y menospreciado del uso de andrógeno es la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Cuando se suspende el uso del andrógeno exógeno, el eje suprimido puede tardar semanas a meses en recuperarse. Durante este periodo, cuando las concentraciones de testosterona son reducidas, los atletas pueden sufrir disfunción sexual, bochornos, fatiga y depresión anímica, lo que lleva a algunos atletas a reanudar el uso de andrógenos y así perpetuar el ciclo de abuso, síntomas de abstinencia y dependencia. Además, el uso de agujas no estériles conlleva el riesgo de infección local, sepsis, hepatitis e infección con VIH. La ganancia desproporcionada de masa y fuerza muscular sin adaptaciones concomitantes en los tendones y otros tejidos conjuntivos predisponen al riesgo de lesiones tendinosas.

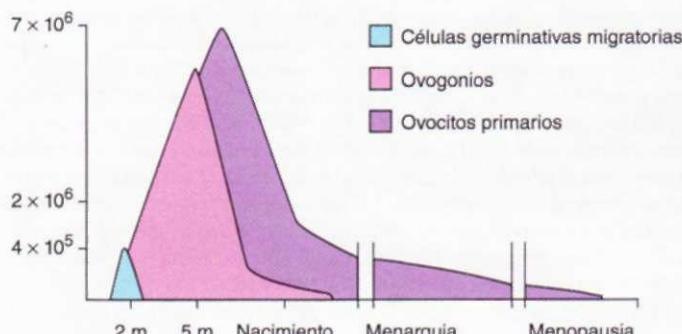
Los laboratorios acreditados utilizan cromatografía gaseosa-espectrometría de masa o cromatografía líquida-espectrometría de masa para detectar el abuso de esteroides anabólicos. En fechas recientes, la disponibilidad de la espectrometría de masa de alta resolución y la espectrometría de masa en tandem ha mejorado aún más la sensibilidad de la detección del abuso de andrógenos. El uso ilícito de testosterona casi siempre se detecta por medio de la cuantificación de la relación entre testosterona y epitestosterona urinaria, con confirmación por medio de la relación  $^{13}\text{C} : ^{12}\text{C}$  de la testosterona por medio de la espectrometría de masa con combustión e índice de isótopo. La administración de testosterona exógena aumenta la excreción urinaria de glucurónido de testosterona y, por consiguiente, la relación entre testosterona y epitestosterona. Los resultados mayores de 6 sugieren uso de testosterona exógena, pero también puede ser reflejo de una variación genética. La testosterona sintética tiene una relación  $^{13}\text{C} : ^{12}\text{C}$  menor que la hormona endógena y las diferencias en esta relación se pueden detectar con la espectrometría de masa con combustión con índice de isótopo, que se utiliza para confirmar la presencia de testosterona exógena en individuos con relación elevada entre testosterona y epitestosterona.

## LECTURAS ADICIONALES

- ACHERMANN JC et al: Inherited disorders of the gonadotropin hormones. Mol Cell Endocrinol 179:89, 2001
- BHASIN S: An approach to infertile men. J Clin Endocrinol Metab 92:1995, 2007
- et al: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:1995, 2006
- BOLONA ER et al: Testosterone use in men with sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc 82:20, 2007
- FELDMAN HA et al: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 87:589, 2002
- FERLIN A et al: Molecular and clinical characterizations of Y chromosome microdeletions in infertile men: A 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab 92:762, 2007
- SEDLMEYER IL, PALMERT MR: Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 87:1613, 2002

reproductora normal de la mujer es resultado de la integración dinámica de señales hormonales provenientes del hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, con lo cual aparecen ciclos repetitivos de desarrollo folicular, ovulación y preparación del revestimiento endometrial del útero para la implantación del óvulo fecundado en caso de haber concepción.

Para un análisis más detallado de temas afines es necesario consultar los capítulos siguientes: trastornos del ciclo menstrual (cap. 51); trastornos hiperandrogénicos (cap. 50); enfermedades de transmisión sexual (cap. 124); diferenciación sexual (cap. 343); menopausia (cap. 342); cánceres en el aparato genital de la mujer (cap. 93), y métodos anticonceptivos hormonales para varones (cap. 340).



**FIGURA 341-1.** El número de células germinativas ováricas alcanza su cifra máxima a la mitad de la gestación y luego disminuye en forma precipitada.

## **DESARROLLO DEL OVARIO E INICIO DEL CRECIMIENTO FOLICULAR**

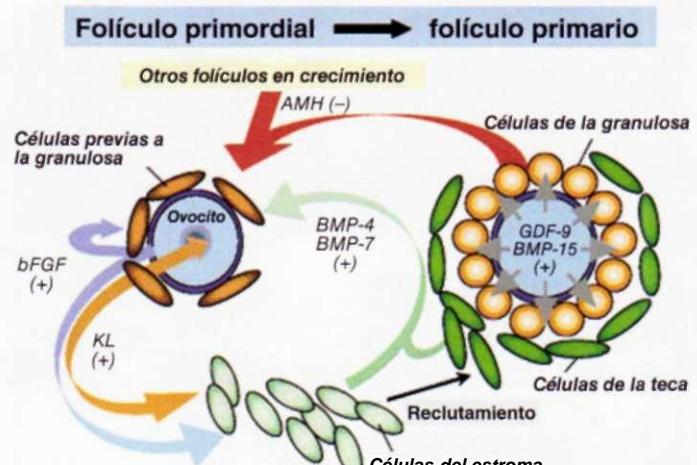
Los ovarios son los que instrumentan el desarrollo y la liberación del ovocito maduro y también elaboran hormonas (como estrógeno, progesterona o inhibina) que son indispensables para el desarrollo puberal y la preparación del útero para la concepción, la implantación del óvulo fecundado y las primeras fases del embarazo. Para lograr estas funciones y repetirlas en cada ciclo menstrual, el ovario experimenta algunos de los cambios más dinámicos observados en cualquier órgano del cuerpo.

Las células germinativas primordiales se identifican desde la tercera semana del embarazo, y su migración al pliegue genital se completa a las seis semanas de la gestación. Las células mencionadas persisten sólo dentro de dicho pliegue y por ello reciben el nombre de *ovogonios*. A diferencia del desarrollo de los testículos, las células germinativas son esenciales para inducir el desarrollo normal de los ovarios, lo cual refleja la importancia capital de los ovogonios en la formación de los folículos primordiales. Un cromosoma X es desactivado en las células somáticas, pero es reactivado en los ovogonios, y los genes en ambos cromosomas X son indispensables para el desarrollo normal de los ovarios. En personas con el síndrome de Turner 45,X se identifican "estrías" de ovario que contienen sólo células del estroma (cap. 343).

Desde la octava semana de la gestación, los ovogonios comienzan la profase de su primera división meiótica y se transforman en ovocitos primarios; esto permite que estas últimas células estén rodeadas por una sola capa de células de la granulosa aplanas, que así forman el folículo primordial. Las células de la granulosa provienen de células mesenféricas que invaden el ovario en los comienzos de su desarrollo, de modo que desplazan las células germinativas a la periferia o corteza ovárica. Si bien estudios recientes han reavivado el debate, la mayor parte de las pruebas refuerza el concepto de que el ovario contiene un depósito no renovable de células germinativas.

un depósito no renovable de células germinativas. Por medio de los procesos combinados de mitosis, meiosis y atresia, a las 20 semanas de la gestación la población de ovogonios alcanza su nivel máximo, que es de seis a siete millones, después de lo cual hay pérdida inexorable de tales células y de los folículos primordiales por el proceso de atresia. En la recién nacida, los ovogonios dejan de estar presentes en el ovario y sólo subsisten uno a dos millones de células germinativas (fig. 341-1).

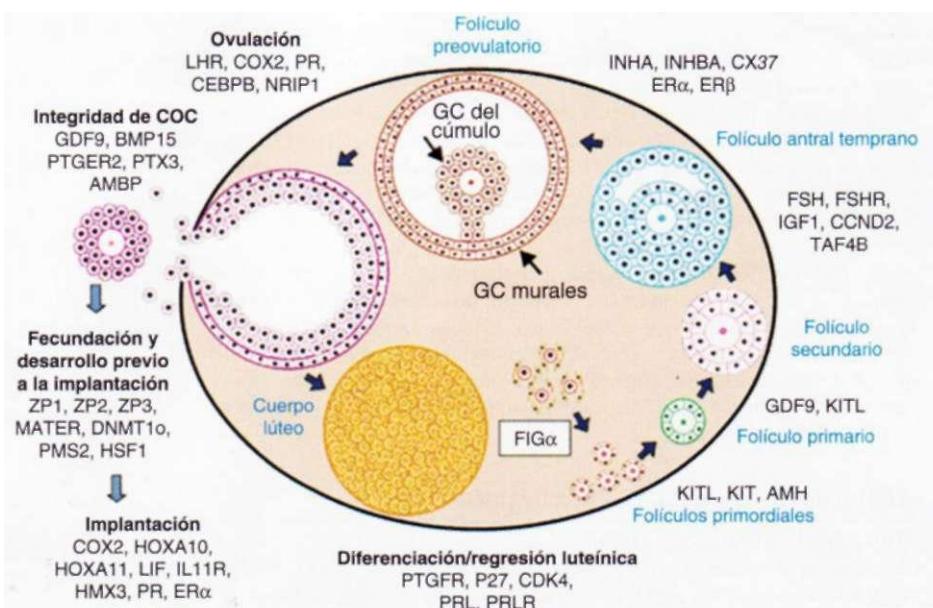
El ovocito persiste en la profase de la primera división meiótica hasta poco antes de la ovulación, cuando se reanuda la meiosis. Los folículos primordiales "en reposo" son reclutados para que sigan creciendo y se diferencien por medio de fenómenos muy bien regulados que limitan el tamaño de la cohorte en desarrollo para asegurar que la foliculogénesis persista en toda la vida reproductiva de la mujer. Dicho reclutamiento inicial de folículos primordiales para formar los folículos primarios se caracteriza por el crecimiento del ovocito y la transición que se observa de células escamosas a células cúbicas de la granulosa (fig. 341-2). A medida que crece el folículo primario, se comienzan a formar las células de la teca interna que rodean al folículo en desarrollo. La aparición de los folículos secundarios se caracteriza por la adquisición de una zona pelúcida por parte del ovocito, así como de la presencia



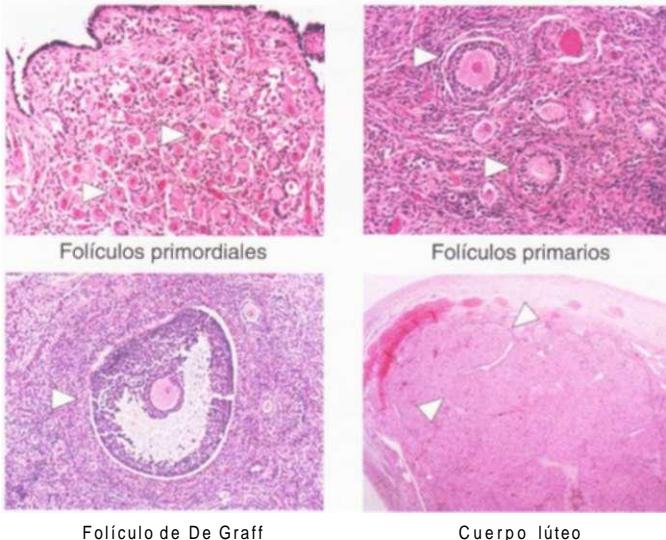
**FIGURA 341-2.** La transición de folículo primordial a primario comprende la diferenciación de células somáticas a células cúbicas de granulosas y la formación de la capa de células de teca, a partir de las células de estroma vecina. Estos pasos obligan a la interacción de señales que provienen del ovocito y de las células somáticas. AMH, hormona contra conductos de Müller; bFGF, factor básico de crecimiento de fibroblastos (*basic fibroblast growth factor*); KL, ligando kit; BMP, proteína morfogénica ósea. (Con autorización de Knighty Glister, 2006.)

de varias capas de células de la granulosa cúbicas que la rodean. Es en esta etapa precisa que las células de la granulosa comienzan a secretar hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH), estradiol y receptores de andrógenos y se comunican entre sí por la aparición de uniones comunicantes o nexos.

En los modelos murinos se han identificado genes que regulan el desarrollo de los ovarios y la formación de folículos (fig. 341-3). Para esta etapa del desarrollo normal del folículo se necesitan señales bidireccionales entre el ovocito y las células somáticas vecinas. Por ejemplo, el factor derivado del ovocito en la línea germinativa a *lfactor in the germline alpha*, FIGa) es indispensable para la formación inicial del folículo. La hormona contra el cuerpo de Müller (*anti-müllerian hormone*, AMH) y las adivinas provenientes de células somáticas inducen el desarrollo de los folículos primarios a partir de los folículos primordiales. El factor 9 de diferenciación de crecimiento derivado de ovocito (*growth differentiation factor 9*, GDF-9) es necesario para la migración de las células previas a la teca a la superficie más externa del folículo en desarrollo (fig. 341-2). El GDF-9 también es indispensable para la formación de los folículos secundarios, al igual que el ligando KIT derivado de células de la granulosa (*KIT ligand*, KITL) y el factor de transcripción de "cabeza de horquilla" (Foxl2). Todos estos genes pueden ser candidatos para la insuficiencia ovárica prematura.



**FIGURA 341-3.** Genes específicos controlan el desarrollo ordenado del ovario y la formación del foliculo. (Con autorización de MM Matzuk, DJ Lamb: *Nat Cell Biol* 4:Suppl S41-9, 2002.)



**FIGURA 341-4. Desarrollo de los folículos ováricos.** [Por cortesía de JHEichhorn y DRoberts, Massachusetts General Hospital; con autorización.]

en mujeres, y se ha demostrado que las mutaciones en el gen humano *FOXL2* causan el síndrome de blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso, que aparecen junto con la insuficiencia ovárica.

### DESARROLLO DE UN FOLÍCULO MADURO

Las primeras etapas del crecimiento folícular son impulsadas de manera fundamental por factores intraováricos, en tanto que para llegar al estado de madurez necesario para la ovulación, incluida la reanudación de la meiosis en el ovocito, se requiere el estímulo combinado de hormonas estimulantes del folículo (FSH) y luteinizantes (*luteinizing hormone*, LH). Para reclutar los folículos secundarios que están en el depósito de folículos en reposo, se necesita la acción directa de las FSH. La acumulación de líquido folicular entre las capas de las células de la granulosa genera un antró o cavidad que divide dichas células en dos grupos con funciones distintas: células murales que revisten la pared folicular y células del címullo que rodean al ovocito (fig. 341-4). Del depósito de folículos en crecimiento emerge un solo folículo dominante en los primeros cinco a siete días después de que comenzó la menstruación, y la mayor parte de los folículos restantes interrumpen su crecimiento y se vuelven atrésicos. En la proliferación de células de la granulosa y en la modulación de la reactividad a FSH intervienen las actividades autocrinas de la adivina y de la proteína morfogénesis de hueso 6 (*bone morphogenic protein 6*, BMP-6), derivadas de las células de la granulosa, y las acciones paracrinas de GDF-9, BMP-15 y BMP-6, derivadas del ovocito. La exposición diferencial a estos factores puede explicar por qué un folículo es escogido para crecimiento ininterrumpido hasta llegar a la etapa preovulatoria. El folículo dominante se distingue por su tamaño, signos de proliferación de células de la granulosa, gran número de receptores de FSH, intensa actividad de aromatasa y concentraciones altas de estradiol e inhibina A en el líquido folicular.

El folículo dominante experimenta expansión rápida cinco a seis días antes de la ovulación, lo que refleja la proliferación de células de la granulosa y la acumulación de líquido folicular. La FSH induce la actividad de los receptores de LH en las células de la granulosa, y el folículo preovulatorio o de De Graff se desplaza a la superficie externa del ovario en preparación para la ovulación. El incremento del nivel de LH desencadena la reanudación de la meiosis, la supresión de la proliferación de células de granulosa y la inducción de ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandinas y el receptor de progesterona, y cada uno de estos factores es indispensable para la ovulación, que comprende la expansión del címullo y la expulsión controlada del óvulo y del líquido folicular. El proceso de luteinización es inducido por LH, junto con la desaparición de los inhibidores de la luteinización derivados del ovocito, como GDF-9, BMP-15 y proteína morfogénesis ósea 6.

### REGULACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO OVÁRICO

#### SECRECIONES DE HIPOTÁLAMO E HIPÓFISIS

Las neuronas que secretan la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) provienen de células epiteliales externas al sistema nervioso central y migran, en un inicio en el trayecto de las neuronas olfatorias, hacia la porción medial basal del hipotálamo. Cerca de 7 000 neuronas de tipo GnRH dispersas en toda la zona basal medial del hipotálamo

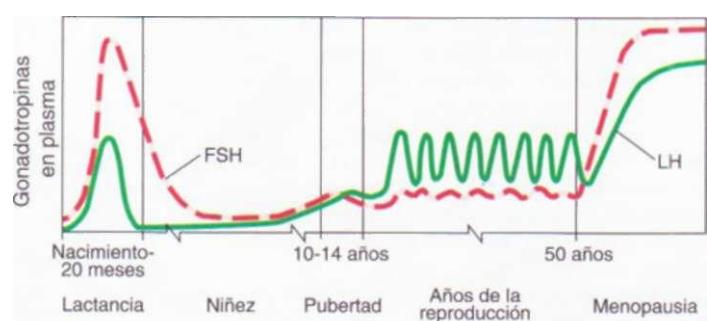
establecen contactos con capilares del sistema porta hipofisario en la eminencia mediana. La GnRH es secretada al sistema porta hipofisario en pulsos discontinuos para estimular la síntesis y la secreción de LH y FSH en las células gonadotropas de la hipófisis, que comprenden alrededor de 10% de todas las células de esa glándula (cap. 333). Las conexiones funcionales de las neuronas encargadas de GnRH con el sistema porta están actuando ya al final del primer trimestre, lo que coincide con la producción de gonadotropinas hipofisarias. De este modo, a semejanza del ovario, los componentes hipotalámico e hipofisario del aparato reproductor están presentes desde antes del nacimiento. Sin embargo, los niveles altos de estradiol y progesterona producidos por la placenta suprimen la secreción hormonal en el feto.

Después del nacimiento y con la eliminación de los esferoides placentarios aumentan los niveles de gonadotropina, y las cifras de FSH son mucho más altas en las niñas que en los niños; dicho incremento de FSH se acompaña de activación ovárica (evidente en la ecografía) y aumento de los niveles de inhibina B y estradiol. Entre los 12 y los 20 meses de vida, de nuevo hay otra fase de supresión del eje reproductor y un periodo de reposo o inactividad relativa que persiste hasta la pubertad (fig. 341-5). Al comenzar la pubertad, la secreción pulsátil de GnRH induce la producción de gonadotropinas por la hipófisis. En las etapas incipientes de la pubertad, sólo durante el sueño tiene lugar la secreción de LH y FSH, pero a medida que transcurre la pubertad, la secreción pulsátil de gonadotropinas ocurre durante todo el día y toda la noche.

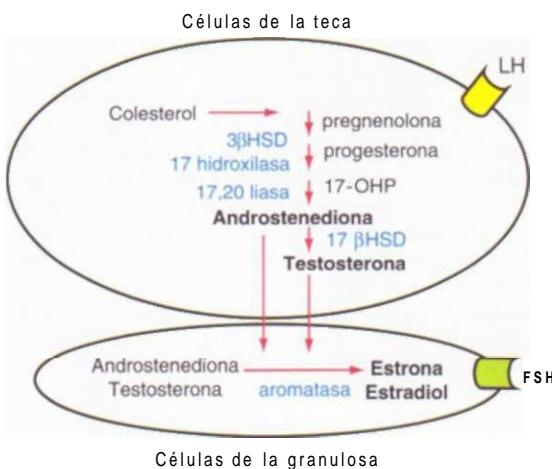
No se conocen bien los mecanismos encargados de mantener en reposo el eje de la reproducción en la niñez y de reactivarlo durante la pubertad. Las neuronas encargadas de GnRH en el hipotálamo reaccionan a factores excitadores e inhibidores. El aumento de la sensibilidad a la influencia inhibidora de los esferoides gonadales se ha relacionado desde hace mucho tiempo con la inhibición de la secreción de GnRH durante la niñez. Las señales metabólicas, como la leptina proveniente de los adipocitos, también tienen un papel permisivo en la función reproductora (cap. 74). Los estudios de pacientes con deficiencia aislada de GnRH indican que las mutaciones en el gen del receptor 54 acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor 54*, GPR54) impiden el comienzo de la pubertad. La metastina, ligando de dicho receptor, proviene del péptido original, kisspeptina-1 (KISS1) y es un estimulante potente de la liberación de GnRH. Se ha sugerido la posible participación de la metastina en el comienzo de la pubertad por el incremento del número de transcritos KISS1 y GPR54 en el hipotálamo para la fecha de la pubertad. Es posible que también intervenga el sistema KISS/GPR54 en la autorregulación de la secreción de GnRH que ejercen los estrógenos.

#### ESTEROIDES OVÁRICOS

Las células ováricas productoras de esteroides no almacenan hormonas, pero las producen en respuesta a LH y FSH durante el ciclo menstrual normal. La sucesión de fases y las enzimas que intervienen en la síntesis de esteroides son similares en el ovario, las suprarrenales y los testículos. Sin embargo, las enzimas específicas indispensables para la catálisis de fases específicas son separadas en compartimientos y quizás no abunden o ni siquiera estén presentes en todos los tipos celulares. Dentro del folículo ovárico en desarrollo, la síntesis de estrógenos a partir del colesterol obliga a la interacción cercana entre células de la teca y de la granulosa, situación a veces denominada *modelo bicelular de la esteroidogénesis* (fig. 341-6). Los receptores de FSH están confinados en las células de la granulosa, en tanto que los de LH están restringidos a las células de la teca hasta las últimas etapas del desarrollo fo-



**FIGURA 341-5. Las concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH) aumentan en los años neonatales, pero llegan a un periodo de inactividad en la infancia antes de incrementarse de nuevo en la pubertad. Los niveles de gonadotropina son cíclicos durante los años de la reproducción y aumentan en forma notable cuando se pierde la autorregulación negativa que acompaña a la menopausia.**



**FIGURA 341-6.** La producción de estrógenos en el ovario necesita la función concertada de las células de la teca y la granulosa bajo el control de las hormonas luteinizante (LH) y estimulante del folículo (FSH). HSD, deshidrogenasa de hidroxiesteroido; OH, hidroxiprogesterona.

icular, momento en que también aparecen en las células de la granulosa. Las células de la teca que rodean al folículo están muy vascularizadas y utilizan el colesterol, proveniente en forma predominante de lipoproteínas circulantes, como punto de partida para la síntesis de androstenediona y testosterona, bajo el control de LH. Estas dos hormonas son transferidas por la lámina basal a las células de la granulosa que no reciben un suministro directo de sangre. Las células murales de la granulosa poseen aromatasa en abundancia y, bajo el control de FSH, generan estradiol, que es el esteroide primordial secretado en el ovario en la fase folicular y el estrógeno más potente. La androstenediona producida por células de la teca y, en menor magnitud, la testosterona, también son secretadas y pasan a la sangre periférica, donde son transformadas en dihidrotestosterona en la piel y en estrógenos en el tejido adiposo. Las células intersticiales hiliares del ovario tienen funciones similares a las de Leydig y también pueden secretar andrógenos. Si bien las células del estroma proliferan en respuesta a los andrógenos (como ocurre en el síndrome de ovario poliquístico [*polycystic ovarian syndrome*, PCOS]), no secretan andrógenos.

La rotura del folículo en el momento de la ovulación se acompaña de la aparición de una abundante red capilar inducida por los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular proveniente de células de la granulosa (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), de tal forma que es factible que las grandes moléculas como las de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) lleguen a las células de la granulosa luteinizadas y a las de la teca luteínicas. Las células de la granulosa luteinizadas expresan genes que intervienen en la síntesis de progestina, y las células de la teca luteínicas producen 17-hidroxiprogesterona, sustrato para la aromatización de las células de la granulosa luteinizadas. La principal sustancia que secreta el cuerpo lúteo es la progesterona, pero también produce estradiol y 17-hidroxiprogesterona. La hormona luteinizante es fundamental para la estructura y el funcionamiento normales del cuerpo lúteo. Debido a que la LH y la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) se ligan a un receptor común, el apoyo al cuerpo lúteo que ofrece la LH puede ser sustituido por hCG en las primeras 10 semanas después de la concepción, y la hCG suele utilizarse para respaldar la fase luteína en el tratamiento de la infertilidad.

**Acciones de las hormonas esteroideas.** (Consultese el cap. 332.) El estrógeno y la progesterona son determinantes para la expresión de las características sexuales secundarias de la mujer. Los estrógenos estimulan el desarrollo del sistema de conductillos de la mama, en tanto que la progesterona se encarga del desarrollo glandular. En las vías reproductoras los estrógenos crean un entorno receptivo para la fecundación y apoyan el embarazo y el parto mediante cambios muy bien coordinados en el endometrio, el engrosamiento de la mucosa vaginal, el adelgazamiento del moco cervical y el crecimiento y las contracciones uterinas. La progesterona induce la actividad secretora en el endometrio preparado por los estrógenos, aumenta la viscosidad del moco cervicouterino e inhibe las contracciones uterinas. Los esteroides gonadales asumen importancia decisiva en los controles de la autorregulación negativa y positiva de la secreción de gonadotropina. La progesterona también incrementa la temperatura corporal basal, por lo que ha servido en clínica como indicador de la ovulación.

La mayor parte de los estrógenos y andrógenos circulantes es transportada en la sangre unida a proteínas portadoras, lo cual restringe su difusión libre en el interior de las células y prolonga su eliminación, de modo que actúan como un reservorio. Entre las proteínas de unión de alta afinidad están la globulina que se liga a hormona sexual (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), la cual se une a los andrógenos y muestra afinidad un poco mayor que los estrógenos, y la globulina que se une a corticoesteroide (*corticosteroid-binding globulin*, CBG), que también se une a la progesterona. Las modulaciones en las concentraciones de proteínas de unión por la acción de insulina, andrógenos y estrógenos contribuyen a los niveles altos de testosterona biodisponible en el PCOS y a los niveles altos de estrógeno y progesterona circulantes durante el embarazo.

Los estrógenos actúan de manera predominante cuando se unen a los receptores nucleares, los receptores de estrógeno (*estrogen receptor*, ER) a y p. Los coactivadores transcriptivos y correpresores regulan la acción de los ER (cap. 332). Los dos subtipos de ER aparecen en el hipotálamo, la hipófisis, el ovario y las vías reproductivas. Aun cuando las funciones de ER<sub>x</sub> y -P se dupliquan de alguna manera, también tienen un alto grado de especificidad, en particular en la expresión del tipo celular. Por ejemplo, ER<sub>x</sub> actúa en las células de la teca de ovario, en tanto que ER<sub>p</sub> es de importancia decisiva para el funcionamiento de las células de la granulosa. También se han acumulado datos de las señales iniciadas por la membrana, por parte del estrógeno. La progesterona tiene mecanismos de señales similares, con manifestaciones de regulación transcriptiva a través del receptor de progesterona (*progesterone receptor*, PR), las isoformas de proteínas A y B, y también las señales rápidas de membranas.

## PÉPTIOS OVÁRICOS

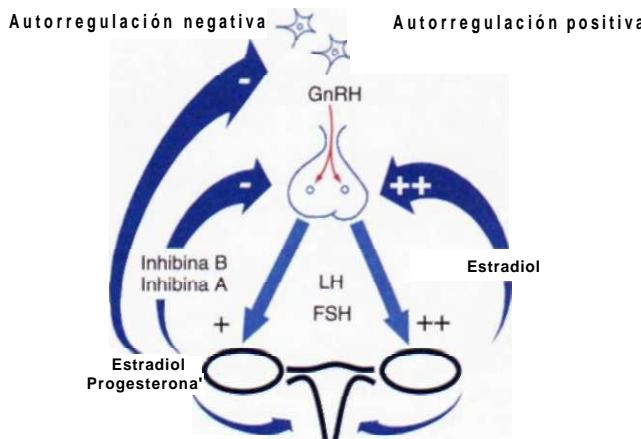
La inhibina se aisló en un inicio de líquidos gonadales, por su capacidad de inhibir de manera selectiva la secreción de FSH, de células hipofisarias. Dicha hormona es un compuesto heterodímero que tiene una subunidad ex y otra subunidad (IA o PB hasta formar las inhibinas A o B, secretadas ambas por los ovarios. La activina es un homodímero de la subunidad J de inhibina que es capaz de estimular la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas y las activinas son miembros de la superfamilia del factor transformador de crecimiento P (*transforming growth factor beta*, TGF-P), que incluye factores de crecimiento y diferenciación. En la purificación de la inhibina se identificó la foliestatina, una proteína monomérica no vinculada con ella que inhibe la secreción de FSH; ejerce tal función de manera indirecta al unirse y neutralizar a la activina.

La inhibina B es secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños, en tanto que la inhibina A aparece en células de la granulosa y de la teca y es secretada por los folículos dominantes. La inhibina A también aparece en células de la granulosa luteinizadas y constituye un producto secretor importante del cuerpo lúteo. La inhibina B aumenta su nivel en suero en respuesta a la FSH y en clínica se la utiliza como marcadora de la reserva ovárica. Dicha variedad de inhibina también interviene de manera importante como elemento de autorregulación negativa que actúa en la FSH, independiente del estradiol, durante el ciclo menstrual. La activina también es secretada por el ovario, pero el exceso de foliestatina en suero, en combinación con la unión casi irreversible de la activina, hacen poco probable que la activina ovárica intervenga como elemento endocrino en la regulación de FSH. Sin embargo, como se mencionó, hay datos de que la activina tiene una función autocrina/paracrína en el ovario y también puede mostrar actividad local en la hipófisis para regular la producción de hormona estimulante del folículo.

La sustancia inhibidora de los conductos de Müller (*müllerian-inhibiting substance*, MIS) (conocida también como hormona antimülleriana [AMH]) es importante en las funciones biológicas del ovario, además de su intervención tradicional en la degeneración de los conductos de Müller en el varón. La MIS es producida por las células de la granulosa, y a semejanza de la inhibina B, es un marcador de la reserva ovárica. La MIS también puede inhibir el reclutamiento de folículos primordiales dentro del depósito de folículos al inhibir la expresión de aromatasa.

## INTEGRACIÓN HORMONAL DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

La sucesión de los cambios necesarios para la función reproductora madura se coordina mediante una serie de bucles de autorregulación negativa y positiva que modifican la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta hipofisaria a GnRH y la secreción relativa de LH y FSH por células gonadotropas. La frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de GnRH influye en la síntesis diferencial y la secreción de LH y FSH, y en tal situación las frecuencias lentas facilitan la síntesis de FSH y las más rápidas actúan a favor de la síntesis de LH. La activina se produce en las células gonadotropas y foliculoestrelladas de la hipófisis y estimula la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas actúan como anti-



**FIGURA 341-7.** El aparato reproductor de la mujer depende de manera decisiva de la autorregulación negativa que generan los esteroides gonadales y de la inhibina para regular la secreción de hormona estimulante del folículo (FSH), así como de la autorregulación negativa de estrógenos para generar el incremento preovulatorio de hormona luteinizante (LH). GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

gonistas potentes de las activinas por medio del secuestro de los receptores de estas últimas. A pesar de que la inhibina es expresada en la hipófisis, el lugar de origen principal de la autorregulación negativa de FSH es la inhibina producida por las gónadas.

En lo que respecta a la mayor parte del ciclo, el aparato reproductor actúa dentro de la modalidad clásica de autorregulación negativa endocrina. El estradiol y la progesterona inhiben la secreción de GnRH y las inhibinas actúan en la hipófisis para inhibir de modo selectivo la síntesis y la secreción de FSH (fig. 341-7). Este control de la autorregulación negativa de FSH es crucial para el desarrollo de un solo ovocito maduro, lo cual caracteriza a la función reproductora normal de las mujeres. Además de estos controles de la autorregulación negativa, el ciclo menstrual depende de manera exclusiva de la autorregulación positiva inducida por los estrógenos para generar un incremento del nivel de LH indispensable para la ovulación de un folículo maduro. No se conocen bien las vías de señales nerviosas que distinguen entre autorregulación estrogénica negativa y positiva.

#### FASE FOLICULAR

Esta fase se caracteriza por el reclutamiento de una cohorte de folículos secundarios y la selección final de un folículo dominante preovulatorio (fig. 341-8). Por consenso, la fase folicular comienza en el primer día de la menstruación. A pesar de ello, el reclutamiento de folículos se inicia con el incremento del nivel de FSH, a finales de la fase luteína, junto con la pérdida de la autorregulación negativa de los esteroides gonadales y quizás de la inhibina A. El hecho de que 20 a 30% del incremento del nivel de FSH baste para el reclutamiento folicular señala la extraordinaria sensibilidad del depósito de folículos en reposo a la acción de FSH. La proliferación resultante de células de la granulosa es la que explica la estimulación de los niveles de inhibina B en los inicios de

la fase folicular. La inhibina B, junto con el incremento de los niveles de estradiol y tal vez de la inhibina A, frena la secreción de FSH durante este período determinante, de modo que en la mayor parte de los ciclos madura sólo un folículo. El aumento del riesgo de gestación múltiple asociado al incremento de los niveles de FSH característico de la maternidad en mujeres de mayor edad o a la administración de gonadotropina exógena para el tratamiento de la infertilidad son datos que destacan la importancia de la autorregulación negativa de FSH. Cuando crece todavía más el folículo dominante, el estradiol y la inhibina A aumentan su nivel en forma exponencial y el folículo adquiere receptores de LH. El incremento de los niveles de estradiol ocasiona los cambios proliferativos en el endometrio. El incremento exponencial del estradiol origina autorregulación positiva en la hipófisis, lo que conduce a la generación de un incremento de LH (y otro menor de FSH), con lo que se desencadena la ovulación y la luteinización de las células de la granulosa.

#### FASE LUTEÍNICA

Esta fase comienza con la formación del cuerpo lúteo a partir del folículo roto y en reacción a las señales de ovulación. Las células de la granulosa luteinizadas producen progesterona e inhibina A, sustancias que siguen aromatizando los precursores androgénicos derivados de la teca, y con ello se sintetiza estradiol. La acción combinada de estrógeno y progesterona es la que explica los cambios secretores en el endometrio indispensables para la implantación. El cuerpo lúteo es reforzado con LH, pero su vida es finita porque su sensibilidad a dicha hormona disminuye en forma progresiva. La desaparición del cuerpo lúteo ocasiona una disminución progresiva del refuerzo hormonal del endometrio. La inflamación o la hipoxia y la isquemia locales originan cambios vasculares en el endometrio, lo cual conduce a la liberación de atocinas, muerte celular y desprendimiento del endometrio.

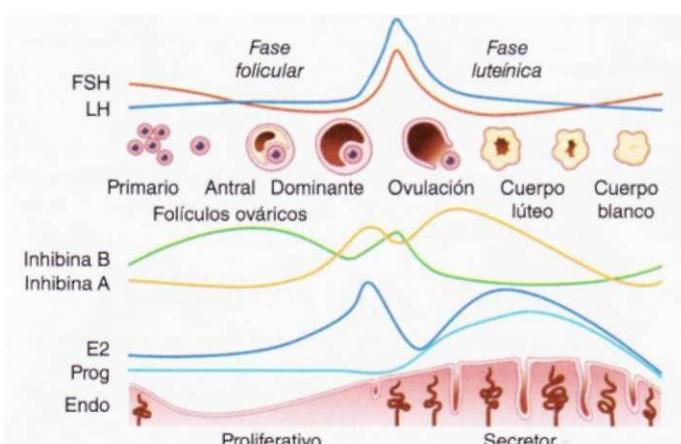
En caso de que haya concepción, la hCG producida por el trofoblasto se liga a los receptores de LH del cuerpo lúteo, y así conserva la producción de hormonas esteroideas e impide la involución del cuerpo lúteo. Esta última estructura es esencial para la conservación hormonal del endometrio durante las seis a 10 primeras semanas del embarazo hasta que la placenta asume dicha función.

#### VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

En término de dos a cuatro años de la menarquía es importante que la menstruación se regularice, aunque a menudo surgen ciclos anovulatorios e irregulares antes de ese lapso. En el resto de la vida reproductiva de la adulta la duración del ciclo a partir del primer día de la menstruación hasta el primer día del siguiente ciclo es de unos 28 días, con límites de 25 a 35 días. Sin embargo, la variabilidad para cada mujer de un ciclo a otro es de más o menos dos días. La duración de la fase luteína es relativamente constante y dura 12 a 14 días en los ciclos normales; en consecuencia, la variabilidad más importante en la duración del ciclo es la fase folicular. La duración del flujo menstrual en los ciclos ovulatorios varía de cuatro a seis días. La duración del ciclo poco a poco se acorta con el paso del tiempo, de modo que en las mujeres mayores de 35 años sus ciclos son más breves que en años anteriores. Los ciclos anovulatorios se incrementan a medida que las mujeres se acercan a la menopausia y los patrones del flujo menstrual pueden ser muy erráticos.

Las mujeres que señalan que su menstruación es regular, con ciclos que no varían más de cuatro días, por lo general tienen ciclos ovulatorios, pero hay otros signos clínicos para valorar la posibilidad de que haya ovulación. Algunas mujeres experimentan el llamado "dolor intermenstrual", descrito como molestias a mitad del ciclo en el aparato reproductor, que según expertos, es causado por la expansión rápida del folículo dominante en la fecha de la ovulación. Varios días antes de la menstruación en los ciclos ovulatorios aparecen muy diversos síntomas moliminales premenstruales como timpanismo, hipersensibilidad en las mamas y "antojos" alimentarios, pero el hecho de que no surjan tampoco puede usarse como prueba de anovulación. Los métodos que se pueden utilizar para saber si hay ovulación son un nivel de progesterona sérica  $>5$  ng/ml unos siete días antes de la fecha calculada de la menstruación; incremento de la temperatura basal cerca de  $0.24^{\circ}\text{C}$  en la segunda mitad del ciclo por el efecto termorregulador de la progesterona, y un incremento de LH en la orina detectado por medios rápidos de predicción de la ovulación. La ovulación tiene lugar unas 36 h después del incremento de LH, por lo que la identificación de LH en la orina ayuda a determinar la fecha del coito de modo que coincida con la expulsión del óvulo.

La ecografía también permite detectar el crecimiento del antró lleno de líquido del folículo en desarrollo y valorar la proliferación endometrial en reacción al incremento de los niveles de estradiol en la fase folicular, así como la ecogenicidad característica del endometrio secretor propio de la fase luteína.



**FIGURA 341-8.** Relación entre gonadotropinas, desarrollo folicular, secreción gonadal y cambios endometriales durante el ciclo menstrual normal. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; E<sub>2</sub>, estradiol; Prog, progesterona; Endo, endometrio.

CUADRO 341-1 MEDIANA DE EDAD (EN AÑOS) DE LOS CAMBIOS PUBERALES DEFINITORIOS EN NIÑAS, CON INTERVALOS DE CONFIANZA DE 95%

	Comienzo del desarrollo mamario/crecimiento del vello púbico	Fecha de mayor celeridad de aumento de la estatura	Menarquia	Final del desarrollo mamario/crecimiento de vello público	Edad en que se alcanza la estatura definitiva
Niñas de raza blanca	10.2	11.9	12.6	14.3	17.1
Niñas estadounidenses de raza negra	9.6	11.5	12	13.6	16.5

Fuente: con autorización de FM Biro et al: J Pediatr 148:234,2006.

## PUBERTAD

### DESARROLLO PUBERAL NORMAL DE LAS JOVENCITAS

La primera menstruación (*menarquia*) surge en una fecha relativamente tardía en la serie de fenómenos definitorios que caracterizan el desarrollo puberal normal (cuadro 341-1). Antes de la menarquia aparece vello púbico y después axilar como consecuencia de la maduración de la zona reticular de las suprarrenales y una mayor secreción de andrógeno por dichas glándulas, sobre todo de dehidroepiandrosterona (DHEA). No se conocen los elementos que desencadenan la adrenarquia, pero tal vez comprendan incrementos del índice de masa corporal, así como factores *in utero* y neonatales. La menarquia también es antecedida por el desarrollo mamario (*telarquia*), que es en extremo sensible a los niveles muy bajos de estrógenos que son consecuencia de la conversión periférica de andrógenos suprarrenales y también los niveles reducidos de andrógenos secretados por el ovario en los comienzos de la maduración puberal. El desarrollo mamario antecede a la aparición de vello púbico y axilar en cerca de 60% de las jovencitas. El intervalo entre el comienzo del desarrollo mamario y la menarquia es de casi dos años. En los últimos 100 años ha disminuido poco a poco la edad en que aparece la menarquia, lo que se ha atribuido en gran parte a la mejor nutrición, y se ha advertido una relación entre la adiposidad y la maduración sexual más temprana en las niñas. En Estados Unidos, la menarquia aparece en promedio a los 12.5 años (cuadro 341-1). El inicio de la pubertad varía y gran parte de esta variación se debe a factores genéticos; la herencia explica 50 a 80% de ellos. La adrenarquia y el desarrollo mamario aparecen, en promedio, un año antes en las jovencitas estadounidenses de raza negra que en las de raza blanca, aunque el momento en que surge la menarquia difiere sólo seis meses entre estos dos grupos étnicos.

Junto con la pubertad tienen lugar otros cambios hormonales de gran importancia. Las concentraciones de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) aumentan en los inicios de la pubertad, estimuladas en parte por el aumento puberal de la secreción de estrógeno. La GH incrementa el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-I), que estimula el crecimiento lineal. La fase acelerada de crecimiento por lo general es menos intensa en las niñas que en los niños, y la velocidad máxima que alcanza es de alrededor de 7 cm/año. Al final, el crecimiento lineal se reduce por el cierre de epífisis en los huesos largos debido a la exposición prolongada a los estrógenos. La pubertad también se acompaña de una resistencia moderada a la insulina.

### TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

El diagnóstico diferencial de la pubertad precoz y la tardía es semejante en varones y en niñas. Sin embargo, hay diferencias en el momento en que aparece

la pubertad normal y también en la frecuencia relativa de trastornos específicos en las niñas en comparación con los niños.

**Pubertad precoz.** Por costumbre se ha definido la pubertad precoz como la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad en las niñas, de acuerdo con datos de Marshall y Tanner en niñas inglesas estudiadas en la década de 1960. Estudios más recientes han recomendado evaluar a las niñas en busca de pubertad precoz, si antes de los 7 años en niñas de raza blanca o antes de los 6 años en niñas estadounidenses de raza negra hubo desarrollo mamario o apareció vello púbico.

La pubertad precoz muy a menudo tiene una mediación central (cuadro 341-2) yes resultado de la activación temprana del eje hipotálamo-hipofisario. Se caracteriza por secreción pulsátil de LH y una mayor respuesta de LH y FSH a GnRH exógeno (estimulación dos a tres veces mayor) (cuadro 341-3). La pubertad precoz verdadera se caracteriza por el adelanto de la edad ósea mayor de dos desviaciones estándar, el antecedente reciente de aceleración del crecimiento y la aparición adelantada de las características sexuales secundarias. En las niñas, la pubertad precoz mediada por mecanismos centrales es idiopática en cerca de 85% de los casos; sin embargo, hay que pensar también en causas neurológicas. Los agonistas de GnRH que inducen la desensibilización hipofisaria constituyen el elemento básico del tratamiento para evitar el cierre prematuro de epífisis y conservar la estatura de adulto, así como para tratar las repercusiones psicosociales de la pubertad precoz.

En la pubertad precoz mediada por mecanismos periféricos no interviene la activación del eje hipotálamo-hipofisario y se caracteriza por la supresión de gonadotropinas en presencia de concentraciones más altas de estradiol. El tratamiento de dicha forma de pubertad consiste en combatir el problema primario (cuadro 341-2) y limitar los efectos de los

CUADRO 341-3 EVALUACIÓN DE LA PUBERTAD PRECOZ Y LA TARDÍA

	Pubertad precoz	Pubertad tardía
<b>Métodos de detección inicial</b>		
Interrogatorio y exploración física	X	X
Cuantificación de la velocidad de crecimiento	X	X
Edad ósea	X	X
Medición de LH, FSH	X	X
Medición de estradiol y testosterona	X	X
Medición de DHEAS	X	X
Medición de 17-hidroxiprogesterona	X	
Medición de TSH, T <sub>4</sub>	X	X
Biometría hemática completa		X
Velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva		X
Electrólitos y función renal		X
Enzimas de hígado		X
IGH-1, IGFBP-3		X
Ánalisis de orina		X
<b>Estudios secundarios</b>		
Ecografía pélvica (aparato reproductor de la mujer)	X	X
MR craneal	X	X
p-hCG	X	
Prueba de estimulación de GnRH/agonista	X	X
Prueba de estimulación con ACTH	X	
Conjunto de pruebas para identificar enteropatía inflamatoria	X	X
Conjunto de pruebas para identificar enfermedad celiaca		X
Prolactina		X
Cariotipo		X

**Nota:** LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante del folículo; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone sulfate*); TSH, hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*); T<sub>4</sub>, tiroxina; IGF, factor de crecimiento insulinóide; IGFBP-3, proteína 3 de unión a IGF (*IGF-binding protein 3*); hCG, gonadotropina coriónica humana; ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*).

Nota: GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; SNC, sistema nervioso central; hCG, gonadotropina coriónica humana.

esteroides gonadales con inhibidores de aromatasa, inhibidores de la esteroidogénesis y bloqueadores de los receptores de estrógeno. Es importante saber que la pubertad precoz de origen central también puede aparecer en niñas cuya precocidad dependió en un inicio de mecanismos periféricos, como ocurre en el síndrome de McCune-Albright y la hiperplasia suprarrenal congénita.

En ocasiones también se observan las formas incompleta e intermitente de pubertad precoz. Por ejemplo, en algunas niñas hay un desarrollo mamario prematuro antes de cumplir los 2 años, pero ya no sigue evolucionando y no hay avance significativo en la edad ósea, en la producción de andrógenos ni en la menor estatura. La adrenarquia prematura también aparece sin que exista desarrollo puberal progresivo, pero es importante diferenciarla de la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío y de tumores que secretan andrógenos, situación que podría ser calificada de *precocidad heterosexual*. La adrenarquia prematura puede acompañarse de obesidad, hiperinsulinemia y predisposición posterior a síndrome de ovario poliquístico.

**Pubertad tardía.** La pubertad tardía (cuadro 341-4) se define como la ausencia de características sexuales secundarias a los 13 años de edad. Las consideraciones diagnósticas son muy semejantes a las que se aplican a la amenorrea primaria (cap. 51). Se sabe que de 25 a 40% de los casos de pubertad tardía en niñas se debe a factores ováricos, y la mayor parte de ellos la constituye el síndrome de Turner. El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional abarca causas diversas, como enfermedades sistémicas (incluida la enfermedad celiaca y las nefropatías crónicas) y endocrinopatías (como la diabetes y el hipotiroidismo). Además, las niñas parecen más susceptibles a sufrir los efectos adversos de las alteraciones del balance energético derivadas de ejercicio, dietas para reducir de peso, trastornos de la alimentación o de todos estos factores en conjunto; en forma global, tales problemas reversibles explican cerca de 25% de la pubertad tardía en las niñas.

#### CUADRO 341-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PUBERTAD TARDÍA

##### Causas hipergonadotrópicas

###### Oválicas

- Síndrome de Turner
- Disgenesia gonadal
- Quimioterapia/radioterapia
- Galactosemia
- Ovaritis autoinmunitaria
- Hiperplasia lipoide congénita

###### Alteraciones de enzimas esteroidogénas

- Deficiencia de 17a-hidroxilasa
- Deficiencia de aromatasa

###### Mutaciones de gonadotropina/receptor de gonadotropina

- FSH<sub>R</sub>, LHR, FSH<sub>R</sub>

###### Síndrome de resistencia a andrógenos

##### Causas hipogonadotrópicas

###### Genéticas

- Síndromes hipotalámicos
- Receptor de leptina/leptina
- HESX1 (displasia septoóptica)
- PCI (convertasa prohormonal)

- IHH y síndrome de Kallmann
- KAL, FGFR1
- GnRHR, GPR54

###### Anomalías del desarrollo y la función hipofisaria

###### PROPI

###### Tumores/enfermedades infiltrativas del SNC

###### Cranofaringioma

###### Astrocitoma, germinoma, glioma

###### Prolactinomas y otros tumores hipofisarios

###### Histiocitosis X

###### Quimioterapia/radioterapia

###### Funcional

###### Enfermedades crónicas

###### Malnutrición

###### Ejercicio excesivo

###### Trastornos de la alimentación

**Nota:** FSHB, cadena de la hormona estimulante del folículo B; FSH<sub>R</sub>, receptor de FSH; LHR, receptor de hormona luteinizante; HESX1, homeobox, con expresión de blastos embrionarios 1 (*homeobox, embryonic stem cell expressed 1*); IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*); KAL, síndrome de Kallmann; FGFR1, factor de crecimiento fibroblástico 1 (*fibroblast growth factor 1*); GnRHR, receptor de hormona liberadora de gonadotropina; GPR54, receptor acoplado de proteína G 54 (*G protein-coupled receptor 54*); PROPI, profeta de Pit 1 (*prophet of Pit 1*), factor de transcripción del homeodominio similar a pares; SNC, sistema nervioso central.

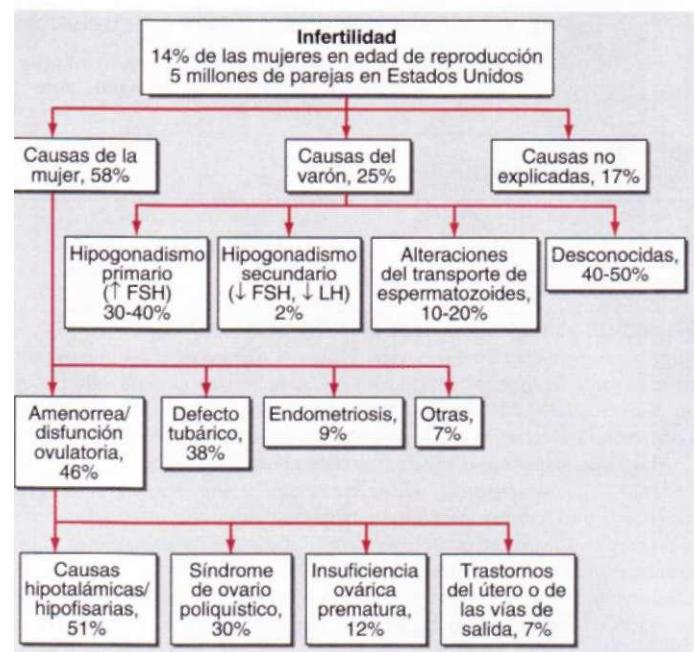


FIGURA 341-9. Causas de infertilidad. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

El hipogonadismo hipogonadotrópico congénito en niñas o niños puede deberse a mutaciones en varios genes distintos o combinaciones de genes (cap. 340, cuadro 340-2). Los datos de estudios en familias permiten suponer que los genes identificados en asociación a la ausencia de pubertad la retrasan y tal vez haya una susceptibilidad genética a agresiones del entorno como la alimentación y el ejercicio. Son mucho menos frecuentes las causas neuroanatómicas de la pubertad tardía en las niñas que en los niños, pero siempre es importante descartarlas en el marco de hipogonadismo hipogonadotrópico.

## INFERTILIDAD

### DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

La **infertilidad** se define como la incapacidad de concebir después de 12 meses de actividad sexual sin precauciones. En un estudio de 5 574 mujeres inglesas y estadounidenses que terminaron por concebir, el embarazo ocurrió en término de tres meses en 50% de los casos; en término de seis meses en 72% y en término de 12 meses en 85%. Los datos anteriores coinciden con predicciones basadas en la *capacidad de fecundación*, es decir, la probabilidad de que la mujer se embarace en un ciclo menstrual (en promedio, 20 a 25% de las parejas jóvenes y sanas). Si se toma como base una capacidad de fecundación de 0.25, 98% de las parejas concebirán descendencia en término de 13 meses. Con base en tal definición, el *National Survey of Family Growth* señala un índice de 14% de infertilidad en Estados Unidos en mujeres casadas de 15 a 44 años de edad. Dicho índice ha permanecido bastante estable en los últimos 30 años, si bien ha aumentado la proporción de parejas sin hijos, lo que refleja una tendencia a retrasar la procreación. Tal tendencia tiene repercusiones importantes, como la disminución de la capacidad de fecundación debido al envejecimiento, que comienza a los 35 años de edad y se reduce en grado extraordinario después de los 40 años en la mujer.

### CAUSAS DE INFERTILIDAD

El espectro de la infertilidad va desde menores índices de concepción o la necesidad de intervención médica hasta causas irreversibles de infertilidad. La imposibilidad de procrear puede atribuirse de manera fundamental a factores del varón en 25% de los casos, a factores de la mujer en 58% y a causas inexplicadas en cerca de 17% de las parejas (fig. 341-9). En ocasiones, factores de uno y otro componentes de la pareja contribuyen a la infertilidad.

### ESTUDIO DEL PACIENTE: Infertilidad

**EVALUACIÓN INICIAL.** En todas las parejas que acuden por primera vez al médico por infertilidad, la evaluación inicial comprende un análisis de las fechas y los momentos adecuados para el coito y también de los factores

modificables de riesgo como tabaquismo, consumo de alcohol, de cafeína y la obesidad. Es indispensable considerar los diversos tipos de estudios que podrían necesitarse y hacer una descripción somera de las opciones terapéuticas contra la infertilidad, incluida la adopción. Los primeros estudios se orientan a dilucidar si la causa primaria del problema proviene del varón, de la mujer o de ambos. Tales estudios comprenden el análisis del semen del varón, la confirmación de la ovulación en la mujer y, en la mayor parte de las situaciones, la comprobación de que las trompas de Falopio tienen permeabilidad. En algunos casos, después de investigaciones exhaustivas que descartan todos los factores de uno y otro componentes de la pareja, es imposible identificar una causa específica y se clasifica en tal situación a la infertilidad como inexplicada.

**ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA INFERTILIDAD.** La infertilidad se acompaña de manera invariable de estrés psicológico, no sólo por los métodos diagnósticos y terapéuticos, sino también por los ciclos repetitivos de esperanza y desesperanza derivados de cada nueva técnica o cada nuevo ciclo terapéutico que no culmina en la procreación y el nacimiento de un hijo. Estos sentimientos suelen combinarse con una sensación de alejamiento de los amigos y familiares. Desde el comienzo de la evaluación de la infertilidad hay que incluir consejos y técnicas de control del estrés. La infertilidad y su tratamiento al parecer no se vinculan con secuelas psicológicas a largo plazo.

**CAUSAS DE LA MUJER.** Las alteraciones del funcionamiento menstrual constituyen la causa más frecuente de infertilidad de la mujer. Tales trastornos, que comprenden la disfunción ovulatoria y anomalías del útero o de los conductos de salida, pueden manifestarse como amenorrea o ciclos menstruales irregulares o cortos. Los antecedentes y la exploración física cuidadosa, así como un reducido número de estudios de laboratorio permitirán dilucidar si la anomalía tiene origen: 1) hipotalámico o hipofisario (niveles bajos de FSH, LH y estradiol, con incremento del nivel de prolactina o sin él); 2) PCOS (ciclos irregulares e hiperandrogenismo sin que existan otras causas de exceso de andrógenos); 3) ováricos (menores concentraciones de estradiol y mayores de FSH), o 4) anomalías del útero o de sus conductos de salida. La frecuencia de estos diagnósticos depende de que la amenorrea sea primaria o surja después de la pubertad y la menarquia normales (véase fig. 51-2). La manera de realizar valoraciones más exhaustivas de estos trastornos se describe en el capítulo 51.

**Disfunción ovulatoria.** En las mujeres con antecedentes de ciclos menstruales regulares habrá que buscar *síntomas probados de ovulación* como se describió en párrafos anteriores. En la mayoría de los casos ya no se considera como parte esencial de las pruebas complementarias de infertilidad la obtención de un fragmento de endometrio para descartar insuficiencia de la fase luteína. Incluso en caso de haber ciclos ovulatorios se recomienda la evaluación de la *reserva ovárica* en mujeres mayores de 35 años de edad por medio de la medición de las concentraciones de FSH en el tercer día del ciclo, o en reacción al clomifeno, antagonista del estrógeno (véase más adelante en este capítulo). El nivel de FSH <10 UI/ml en el tercer día del ciclo anticipa una reserva adecuada de ovocitos en el ovario. También se estudian como indicadores de la reserva mencionada el recuento de folículos antrales, el nivel de inhibina B y la sustancia inhibidora de los conductos de Müller.

**Enfermedad tubárica.** Este trastorno puede ser consecuencia de enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID), apendicitis, endometriosis, adherencias pélvicas, cirugía en trompas y el empleo previo de un dispositivo intrauterino (*intrauterine device*, IUD). Sin embargo, no se identifica causa alguna incluso en la mitad de las mujeres con infertilidad corroborada por un factor tubárico. Ante la elevada prevalencia de enfermedad tubárica, debe practicarse desde el comienzo en la mayor parte de las parejas estériles una evaluación de la permeabilidad de las trompas mediante histerosalpingografía (HSG) o laparoscopia. Las infecciones subclínicas por *Chlamydia trachomatis* pueden ser una causa no diagnosticada de infertilidad tubárica que no se diagnostica con la frecuencia debida y que exige el tratamiento de ambos cónyuges.

**Endometriosis.** La *endometriosis* se define como la presencia de glándulas o estroma endometriales fuera de la cavidad endometrial y miometrio. Su presencia la sugieren el antecedente de dispareunia (coito doloroso), empeoramiento de la dismenorrea que suele comenzar antes de la menstruación y engrasamiento del tabique rectovaginal o desviación del cuello

uterino en el tacto ginecológico. No se ha dilucidado la patogenia de la infertilidad vinculada con la endometriosis, pero es posible que incluya efectos en el endometrio normal y también adherencias. No obstante, la endometriosis suele ser asintomática y se le descarta de manera definitiva mediante laparoscopia.

**CAUSAS PROPIAS DEL VARÓN.** (Véase también cap. 340.) Causas sabidas de infertilidad del varón incluyen enfermedad testicular primaria, trastornos del transporte de espermatozoides y enfermedad hipotalámica-hipofisaria que origina hipogonadismo secundario. Sin embargo, no se identifica una causa incluso en la mitad de los varones en que se sospecha que la infertilidad proviene de ellos. El método diagnóstico inicial fundamental es el *análisis de semen*. Es necesario medir las concentraciones de testosterona si el recuento de espermatozoides es reducido en exámenes repetidos o si hay signos clínicos de hipogonadismo.

## 0 INFERTILIDAD

El tratamiento de la infertilidad debe adaptarse a los problemas particulares de cada pareja. En muchas situaciones, como la infertilidad inexplicada, la endometriosis leve a moderada o los parámetros apenas satisfactorios de semen, será mejor seguir una estrategia gradual y comenzar con intervenciones de poco riesgo para luego cambiar a las penetrantes y de mayor riesgo sólo si es necesario. Una vez identificados todos los factores de infertilidad y su posible corrección, tal estrategia debe incluir, en orden creciente de complejidad: 1) actitud a la expectativa; 2) citrato de clomifeno (véase más adelante en este capítulo) con inseminación intrauterina o sin ella (*intradermatine insemination*, IUI); 3) gonadotropins con IUI o sin ella, y 4) fecundación *in vitro* (*in vitro fertilization*, IVF). El tiempo transcurrido para completar la evaluación, la corrección y esperar los resultados puede ser más prolongado en las mujeres que no han cumplido los 30 años de vida, aunque estas medidas deben practicarse en forma rápida en las que tienen más de 35 años. En algunas situaciones no es conveniente esperar.

**DISFUNCIÓN OVULATORIA.** El tratamiento de la disfunción ovulatoria en primer lugar debe orientarse a identificar la causa del trastorno para administrar el tratamiento específico, cuando sea posible. Por ejemplo, en ocasiones es conveniente recurrir a los agonistas de dopamina en mujeres con hiperprolactinemia (cap. 333); a veces se obtienen buenos resultados con la modificación de hábitos en aquellas con bajo peso corporal o que hacen ejercicio intenso (cap. 76).

Los medicamentos para inducir la ovulación comprenden citrato de clomifeno, gonadotropins y GnRH en forma pulsátil. El *citrato de clomifeno* es un antagonista no esteroideo de estrógeno que incrementa los niveles de FSH y LH al bloquear la autorregulación negativa de estrógenos en el hipotálamo. La eficacia del clomifeno para inducir la ovulación depende en gran medida de las pacientes elegidas. Induce la ovulación en cerca de 60% de las mujeres con PCOS y es el tratamiento inicial preferido. Se puede combinar con medicamentos que modifiquen las concentraciones de insulina, como metformina. Se tienen resultados menos satisfactorios en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico. También se han estudiado los *inhibidores de aromatasa* para el tratamiento de la infertilidad. Los resultados iniciales son promisorios, pero en Estados Unidos no se ha autorizado el uso de dichos fármacos para esta indicación.

Las *gonadotropinas* son muy eficaces para inducir la ovulación en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico y PCOS, y se utilizan para inducir el reclutamiento de múltiples folículos en caso de infertilidad inexplicada y en mujeres de edad más avanzada. Entre sus desventajas están un riesgo importante de gestación múltiple y también de hiperestimulación ovárica, pero este riesgo disminuye con una vigilancia cuidadosa y una estrategia conservadora en cuanto a la estimulación ovárica. Las gonadotropinas de que se dispone en la actualidad incluyen las preparaciones urinarias de LH y FSH, FSH muy purificada y la variedad obtenida por bioingeniería (recombinante). FSH es el componente básico, pero hay un número cada vez mayor de datos de que la adición de alguna cantidad de LH (o hCG) pudiera mejorar los resultados, sobre todo en pacientes hipogonadotrópicas.

La *GnRH pulsátil* es muy eficaz para restaurar la ovulación en mujeres con amenorrea hipotalámica. Los índices de embarazo son semejantes a los que se alcanzan después de utilizar gonadotropinas, pero los de gestación múltiple son menores y casi no hay riesgo de hiperestimulación ovárica. Por desgracia, en Estados Unidos no se cuenta de manera generalizada con GnRH pulsátil.

De los métodos anteriores ninguno es eficaz en mujeres con insuficiencia prematura de ovario; en ellas las técnicas más indicadas son la donación de ovocitos o la adopción.

**ENFERMEDADES DE LAS TROMPAS.** Si la histerosalpingografía sugiere una anomalía tubárica o en la cavidad uterina, o si la persona tiene 35 años o más para la

fecha de la evaluación inicial, es recomendable la laparoscopia con lavado de trompas, a menudo con histeroscopia. Es posible intentar la reconstrucción de trompas si se identifica alguna enfermedad tubárica, pero por lo general se ha sustituido por el empleo de IVF. En estas pacientes hay un mayor riesgo de que ocurra un embarazo ectópico.

**ENDOMETRIOSIS.** A pesar de que 60% de las mujeres con endometriosis mínima o leve puede concebir sin tratamiento en el plazo de un año, al parecer la ablación laparoscópica o la extirpación pueden mejorar las cifras de concepción. El tratamiento médico de la endometriosis en etapas avanzadas se utiliza de manera generalizada para el control de los síntomas, pero, según se sabe, no mejora la fecundidad. En casos moderados a graves de tal trastorno, la cirugía conservadora se relaciona con índices de embarazo de 50 y 39%, respectivamente, en comparación con los índices de 25 y 5% con la sola actitud a la expectativa. En algunas mujeres el tratamiento más indicado puede ser la fecundación *in vitro*.

**INFERTILIDAD DEL VARÓN.** Las opciones terapéuticas para la infertilidad del varón se han ampliado mucho en años recientes (cap. 340). El hipogonadismo secundario puede ser tratado con muy buenos resultados con GnRH pulsátil o gonadotropinas. Las técnicas *in vitro* han brindado nuevas oportunidades para los varones con insuficiencia testicular primaria y deficiencia en el transporte de espermatozoides. La selección del tratamiento inicial entre varias opciones depende del número y la movilidad de los espermatozoides. Lo primero que se probará en los varones con un factor leve de infertilidad (número de espermatozoides, 15 a 20 x 10<sup>6</sup>/ml y movilidad normal) será un período de espera. La infertilidad de nivel moderado (10 a 15 x 10<sup>6</sup> espermatozoides/ml y movilidad de 20 a 40%) se tratará en un inicio con IUI sola o en combinación con el tratamiento de la mujer, con clomifeno o gonadotropinas, pero a veces se necesita IVF con introducción intracitoplasmática de espermatozoides o sin ella (*intracytoplasmic sperm injection, ICSI*). Si el defecto masculino es grave (número de espermatozoides <10 x 10<sup>6</sup>/ml y movilidad de 10%) habrá que recurrir a IVF con ICSI o semen de donante. Si se practica ICSI por azoospermia derivada de la ausencia congénita de ambos conductos deferentes, hay que realizar estudios genéticos y ofrecer asesoramiento ante el peligro de fibrosis quística.

**TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.** La creación de técnicas de reproducción asistida (*assisted reproductive technologies, ART*) ha modificado de manera notable el tratamiento de la infertilidad de varones y mujeres. La fecundación *in vitro* está indicada para personas cuya infertilidad depende de muchas causas y que no han obtenido buenos resultados con procedimientos más conservadores. La IVF o la ICSI suele ser el tratamiento más indicado para parejas donde el varón tiene un problema grave de infertilidad o la mujer una enfermedad tubárica, en tanto que se recurre a IVF con ovocitos donados cuando la mujer padece insuficiencia ovárica prematura o está en los últimos años de la edad de reproducción. Los índices de buenos resultados dependen de la edad de la mujer y de la causa de la infertilidad y por lo general son de 18 a 24% por ciclo si se inician antes de que la mujer cumpla 40 años de edad. Después de esa fecha, disminuye de manera extraordinaria el número de ovocitos recuperados y la capacidad de ser fecundados. La fecundación *in vitro*, a pesar de que suele ser eficaz, es un método costoso y necesita vigilancia rigurosa de la inducción de la ovulación y técnicas cruentas que incluyen la aspiración de múltiples folículos. La fecundación *in vitro* acompaña de un riesgo significativo de gestación múltiple (31% de gemelos, 6% de trillizos y 0.2% de un embarazo con más fetos).

## MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

A pesar de contar con métodos anticonceptivos diversos, se sabe que alrededor de 30% de los nacimientos en Estados Unidos son consecuencia de un embarazo no planeado. La gestación en adolescentes sigue siendo un grave problema de salud pública en ese país y cada año ocurren más de un millón de ese tipo de embarazos, es decir, una incidencia mucho mayor de la que se observa en otras naciones industrializadas.

Los métodos anticonceptivos se utilizan de manera generalizada (cuadro 341-5). Sólo 15% de las parejas señalan haber tenido relaciones sexuales sin protección en los últimos 90 días. Un poco más de la mitad de las parejas utilizan una forma reversible de anticoncepción, en tanto que se ha utilizado la esterilización (del varón o la mujer) como forma permanente para evitar la concepción en 33% de las parejas. El aborto es un método relativamente seguro si lo realiza un médico experto, aunque rara vez es la mejor opción.

Ningún método anticonceptivo es ideal, si bien todos son más seguros que llevar el embarazo a término. La eficacia de un método anticonceptivo en particular depende no sólo de su eficacia intrínseca; las diferencias entre la eficacia teórica y la real destacan la importancia de orientar a la paciente y de cumplir de manera estricta las indicaciones cuando se contemplan diversas formas de anticoncepción (cuadro 341-5). Conocer las ventajas y las desventajas de cada técnica es esencial para orientar a la persona sobre los métodos más seguros y más compatibles con su modo de vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cuenta con recursos extensos de planificación familiar para el médico y la paciente, y es fácil establecer contacto con ella.

## MÉTODOS DE BARRERA

Es fácil obtener productos anticonceptivos de barrera (como preservativos, diafragmas y capuchones cervicales), sus efectos son reversibles y ocasionan menos reacciones adversas que los métodos hormonales. No obstante, su eficacia depende en gran medida de su empleo apropiado (cuadro 341-5). La ventaja principal de este tipo de técnicas es la protección que brindan contra infecciones de transmisión sexual (*sexually transmitted infections, STI*) (cap. 124). El uso constante disminuye el peligro de contraer la infección por VIH, gonorrea, uretritis no gonocócica y herpes genital, quizás en parte por el empleo concomitante de espermicidas que algunos tienen. Los preservativos (condones) de membrana natural pueden ser menos eficaces que los de caucho, y los lubricantes con vaselina degradan los condones y aminoran su eficacia para impedir la infección por VIH. Un condón femenino muy eficaz que también protege contra STI fue aprobado en 1994, pero no ha tenido aceptación general.

## ESTERILIZACIÓN

La esterilización es el método de control de la natalidad que escogen más a menudo los varones fecundos y las mujeres multíparas que tienen más de 30 años de edad (cuadro 341-5). Se trata de un método que impide la fecundación por la interrupción quirúrgica de las trompas de Falopio en las mujeres y del conducto deferente en los varones. Las dos técnicas pueden revertirse, pero por lo regular se consideran permanentes y sólo se practicarán después de ofrecer asesoramiento a la pareja.

Se han creado algunos métodos de *ligadura de trompas*, todos muy eficaces con un índice acumulativo de embarazos en 10 años de 1.85 por 100 mujeres. A pesar de ello, si la mujer se embaraza, el peligro de que la gestación sea ectópica puede llegar a 30%. El índice de buenos resultados de la reanastomosis de trompas depende del método utilizado, pero incluso después de la reversión satisfactoria sigue siendo grande el riesgo de que surja un embarazo ectópico. Además de evitar el embarazo, la ligadura de trompas reduce el peligro de cáncer de ovario, tal vez porque reduce la inmigración ascendente de posibles carcinógenos.

La *vasectomía* es una técnica quirúrgica muy eficaz de tipo ambulatorio que conlleva poco riesgo. La obtención de la azoospermia puede tardar dos a seis meses, por lo que habrá que utilizar otras técnicas anticonceptivas hasta que

CUADRO 341-5 EFICACIA DE DIFERENTES MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN

Método anticonceptivo	Eficacia teórica, <sup>a</sup> %	Eficacia real, <sup>a</sup> %	Porcentaje de persistencia de uso, al año <sup>b</sup>	Métodos anticonceptivos utilizados por las estadounidenses <sup>c</sup>
Métodos de barrera				
Condón	98	88	63	20
Diafragma	94	82	58	2
Capuchón cervical	94	82	50	<1
Espasmicidas	97	79	43	1
Esterilización				
Del varón	99.9	99.9	100	11
De la mujer	99.8	99.6	100	28
Dispositivo intrauterino				1
Cobre T380	99	97	78	
Progesterona	98	97	81	
Levonorgestrel	99.9	99.8		
Anticonceptivos orales			72	27
Por combinación	99.9	97		
Progestágenos solos	99.5	97		
Progestágenos de larga acción				
Acetato de medroxiprogesterona	99.7	99.7	70	<1

<sup>a</sup>Con autorización de J Trussell et al: Obstet Gynecol 76:558,1990.

<sup>b</sup>Con autorización de Contraceptive Technology Update. Contraceptive Technology, Feb 1996, Vol 17, No 1, pp 13-24.

<sup>c</sup>Con autorización de U Piccinino and WD Mosher: Fam Plan Perspective 30:4,1998.

dos eyaculaciones sin espermatozoides constituyan una prueba de infertilidad. La reanastomosis puede recuperar la fertilidad en 30 a 50% de los varones, pero el índice de buenos resultados disminuye con el paso del tiempo después de la vasectomía y en él influyen factores como la aparición de anticuerpos contra espermatozoides.

## DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los dispositivos intrauterinos inhiben el embarazo más bien por un efecto espermicida causado por una reacción inflamatoria estéril por la presencia de un cuerpo extraño en la cavidad uterina (dispositivo de cobre) o la liberación de progestágenos. Con los dispositivos se obtiene un nivel alto de eficacia en ausencia de efectos metabólicos sistémicos, y no se necesita motivación constante para obtener eficacia una vez colocado el dispositivo. Sin embargo, sólo 1% de las estadounidenses lo utilizan, en comparación con un índice de 15 a 30% en gran parte de Europa y Canadá, a pesar de las pruebas de que los nuevos modelos no conllevan mayores índices de infección pélvica e infertilidad como se observaba con los primeros modelos. No se utilizará el dispositivo en mujeres con un riesgo alto de contraer STI o de sufrir endocarditis bacteriana. El dispositivo no siempre es eficaz en las pacientes que tienen leiomiomas uterinos porque modifican el tamaño y la forma de la cavidad del útero. El empleo de IUD incrementa el volumen del flujo menstrual, si bien es menos intenso con los que liberan progesterona que con los que tienen cobre.

## MÉTODOS HORMONALES

**Anticonceptivos orales.** Por su facilidad de uso y eficacia, los anticonceptivos orales son la forma de anticoncepción hormonal más usada. Suprinen la ovulación, modifican el moco cervicouterino y alteran el endometrio. Las presentaciones actuales están compuestas de estrógenos y progestágenos sintéticos. El componente estrogénico consiste en etinilestradiol o mestranol, que son metabolizados hasta la forma de etinilestradiol. También se utilizan múltiples progestágenos sintéticos. En muchas presentaciones se utiliza noretindrona y sus derivados. El norgestimato en dosis pequeñas y los progestágenos creados en fecha reciente (desogestrel, gestodene y drospirenona) tienen un perfil menos androgénico; entre los progestágenos, el que tiene el perfil más androgénico es el levonorgestrel y será mejor no usarlo en mujeres con síntomas hiperandrogénicos. Las tres presentaciones principales de estos productos son: 1) combinación de estrógeno y progestágeno en dosis fijas; 2) combinación fásica de estrógeno y progestágeno, y 3) progestágeno solo. Cada una de las presentaciones se administra todos los días durante tres semanas, seguida de una semana sin medicamento durante la cual suele aparecer el flujo menstrual. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de dos anticonceptivos orales ampliados: uno es un preparado trimestral que incluye 84 días de fármaco activo y siete días de placebo y el otro es un preparado de acción continua que contiene 90 pg de levonorgestrel y 20 pg de etinilestradiol. Las dosis actuales de este último fármaco varían de 20 a 50 pg. Sin embargo, son escasas las indicaciones para usar dosis de 50 pg y la mayoría de las presentaciones contienen sólo 35 pg de dicho producto. El menor contenido de estrógeno y progesterona en las píldoras de segunda y tercera generación ha disminuido sus efectos adversos y riesgos vinculados con el uso de estos preparados orales (cuadro 341-6). Con las dosis utilizadas en la actualidad, debe advertirse a las mujeres que no dejen de tomar sus píldoras por la posibilidad de que ovulen. Los efectos adversos, como metrorragia intermenstrual, amenorrea, dolorimiento de mamas e incremento de peso, suelen mejorar si se cambia la presentación.

La "minipíldora" que tiene sólo microdosis de un progestágeno es de menor eficacia como anticonceptivo porque el índice de embarazo con ella es de dos a siete por 100 mujeres al año. Sin embargo, tal vez sea conveniente para las mujeres con enfermedades cardiovasculares o para las que no toleran los estrógenos sintéticos.

**Nuevos métodos.** Se cuenta con un *parche anticonceptivo semanal* con eficacia similar a la de los productos orales, pero a veces se acompaña de una menor frecuencia de metrorragia intermenstrual. Cerca de 2% de los parches no se adhieren y un porcentaje similar de usuarias muestran reacciones cutáneas. La eficacia es menor en mujeres que pesan más de 90 kg. La cantidad de estrógeno expulsado puede ser similar a la de un anticonceptivo oral que tenga 40 pg de etinilestradiol, lo que plantea la posibilidad de que surja un mayor peligro de tromboembolia venosa, factor que debe equiparse con los posibles beneficios en usuarias que no están en condiciones de utilizar de modo satisfactorio otros métodos. La *inyección mensual anticonceptiva de es-*

## 1 ANTICONCEPTIVOS ORALES: CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS | PATOLÓGICOS

### Contraindicaciones

#### Absolutas

Problema tromboembólico o accidente vascular cerebral previo

Antecedente de tumor estrogenodependiente

Hepatopatía activa

Embarazo

Expulsión anormal de sangre uterina no diagnosticada

Hipertrigliceridemia

Mujeres mayores de 35 años que fuman mucho (más de 15 cigarrillos al día)

#### Relativas

Hipertensión

Mujeres que toman anticonvulsivos

### Riesgos patológicos

#### Incremento

Arteriopatía coronaria; aumenta sólo en mujeres que fuman y tienen más de 35 años; no guarda relación con el tipo de progestágeno

Hipertensión: riesgo relativo de 1.8 (usuarias habituales) y 1.2 (mujeres que dejaron de usarlos)

Trombosis venosa: riesgo relativo cercano a 4; peligro que aumente extraordinariamente con el factor V de Leiden o con mutaciones del gen de protrombina (véase cap. 110)

Accidente vascular cerebral: su frecuencia aumenta sólo en combinación con hipertensión; no hay una relación clara con la cefalea migraña

Trombosis de venas cerebrales: riesgo relativo de casi 13 a 15; muestra efecto sinérgico con la mutación del gen de protrombina

Cáncer cervicouterino: riesgo relativo de 2 a 4

#### Disminución

Cáncer ovárico: disminución de 50% del riesgo

Cáncer endometrial: disminución de 40% del riesgo

trógeno/progestágeno es muy eficaz y el índice de ineficacia en el primer año es menor de 0.2%, aunque puede ser todavía menos eficaz en obesas. Su empleo se acompaña de irregularidades menstruales que disminuyen con el paso del tiempo. Una vez que la mujer interrumpe su uso se recupera con rapidez la fecundidad. También hay un *anillo vaginal mensual* que debe quedar en su sitio durante el coito; es muy eficaz y el índice de fracaso anual es de 0.7%. La ovulación reaparece con el primer ciclo de recuperación, una vez interrumpido el uso del anillo.

**Anticonceptivos de acción prolongada.** La administración de un progestágeno que actúe por largo tiempo en la forma de acetato de medroxiprogesterona logra su efecto más bien al inhibir la ovulación y originar cambios en el endometrio y el moco cervicouterino, con lo cual disminuye la posibilidad de implantación y el transporte de espermatozoides. En estos casos sólo se necesita una inyección IM de dicho medicamento que es eficaz durante tres meses, pero para que reaparezca la fecundidad después de interrumpir su uso pueden transcurrir incluso 12 a 18 meses. Los efectos adversos más frecuentes con las formas inyectables de anticonceptivos son amenorrea, menstruaciones irregulares e incremento de peso. Una ventaja importante de los anticonceptivos inyectables a base de progestágeno es que al parecer no se incrementan los episodios tromboembólicos arteriales y venosos, pero pueden surgir con mayor frecuencia vesiculopatías y disminuir la densidad ósea.

## MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS POSCOITO

Estos métodos impiden la implantación o causan regresión del cuerpo lúteo y son muy eficaces si se usan de manera apropiada. El coito sin precauciones, sin importar la fecha del mes, conlleva una incidencia de 8% de embarazo, cifra que puede disminuir a 2% con la administración de anticonceptivos de urgencia en término de 72 h del coito no protegido. El aviso publicado en 1997 por la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos indicó que es posible utilizar algunos anticonceptivos orales en término de 72 h del coito sin precauciones. En la actualidad ha recibido aprobación como método anticonceptivo poscoital un fármaco que contiene 50 mg de etinilestradiol y 0.25 mg de levonorgestrel y otro que contiene 0.75 mg de levonorgestrel. Los efectos adversos son frecuentes con estos productos que tienen dosis altas de hormonas, e incluyen náusea, vómito y dolorimiento de mamas. Datos de estudios recientes sugieren que la mifepristona en dosis de 600 mg, un antagonista del receptor de progesterona, puede tener una eficacia similar o quizás mayor que los regímenes hormonales y con menos efectos adversos. Dicho producto se distribuye en la actualidad en Estados Unidos para administrarse con miso-

**2334** prostol o sin él (prostaglandina E, sintética, indicación distinta de la oficial, para este uso del misoprostol).

## LECTURAS ADICIONALES

- BOIVIN J et al: International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22:1506, 2007
- FISHER WA, BLACK A: Contraception in Canada: A review of method choices, characteristics, adherence and approaches to counseling. *CMAJ* 176:953,2007

KNIGHT PG, GLISTER C: TGF-fj superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132:191,2006

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE: Hormonal contraception: Recent advances and controversies. *Fertil Steril* 86:S229, 2006

ROY A, MATZUK MM: Deconstructing mammalian reproduction: Using knockouts to define fertility pathways. *Reproduction* 131:207, 2006

SEMINARA SB: Mechanisms of disease: The first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:328, 2006

# 342 Transición de la menopausia y hormonoterapia posmenopáusica

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

La *menopausia* es el cese permanente de la menstruación ocasionado por pérdida de la función folicular de los ovarios. Se diagnostica en forma retrospectiva después de 12 meses de amenorrea. La edad promedio a la que aparece la menopausia es de 51 años en las mujeres estadounidenses. El término *perimenopausia* se refiere al periodo que transcurre desde la época inmediatamente anterior a la menopausia, cuando declina la fertilidad y aumenta la irregularidad de los ciclos menstruales, hasta el primer año después del cese de las menstruaciones. El inicio de la perimenopausia antecede en dos a ocho años a las últimas menstruaciones y tiene una duración media de cuatro años. El tabaquismo adelanta en dos años la transición a la menopausia.

Si bien los períodos de la perimenopausia y la posmenopausia comparten muchos síntomas, son diferentes la fisiología y el tratamiento clínico y la atención médica de los dos períodos. Los anticonceptivos orales en dosis bajas se han convertido en el fundamento terapéutico en la perimenopausia, en tanto que la hormonoterapia (HT) posmenopáusica es un método común para aliviar los síntomas después que desaparece la menstruación.

## PERIMENOPAUSIA

### FISIOLOGÍA

La masa del ovario y la fertilidad declinan pronto después de los 35 años de edad e incluso con mayor rapidez durante la perimenopausia; la pérdida de los folículos primarios, un proceso que comienza antes del nacimiento, ocurre de manera estable hasta la menopausia (cap. 341). En la perimenopausia, los intervalos intermenstruales se acortan en grado importante (típicamente, en tres días) debido a una fase folicular acelerada. Los niveles de hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) aumentan a consecuencia de alteraciones en la foliculogénesis y merman la secreción de inhibina. A diferencia de los niveles constantemente altos de FSH y bajos de estradiol que se observan en las mujeres menopáusicas, la perimenopausia se caracteriza por niveles hormonales "irregularmente irregulares". La propensión a los ciclos anovulatorios puede ocasionar un medio hiperestrogénico, hipoprogesteronal que contribuye a la mayor frecuencia de hiperplasia endometrial o carcinoma, pólipos uterinos y leiomiomas que se observa en las mujeres de edad perimenopáusica. En la figura 342-1 se muestran los valores séricos medios de algunas hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición menopáusica. Con la transición hacia la menopausia, los valores de estradiol experimentan un notable descenso, en tanto que los de estrona se conservan relativamente, lo cual refleja la aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales y ováricos. Los valores de FSH aumentan más que los de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), posiblemente a causa de la pérdida de inhibina, así como de la realimentación por los estrógenos.

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Debido a su extrema variabilidad intraindividual, los valores de FSH y de estradiol son indicadores diagnósticos imperfectos de la menopausia en las mujeres que menstrúan. Sin embargo, una concentración baja de FSH en la fase folicular temprana (días 2 a 5) del ciclo menstrual es incompatible con un diagnóstico de perimenopausia. La medición de FSH también ayuda a valorar la fertilidad; los niveles <20 mUI/ml, 20 a <30 mUI/ml y >30 mUI/ml medidos el día 3 del ciclo, indican respectivamente una posibilidad buena, regular y mala de lograr el embarazo.

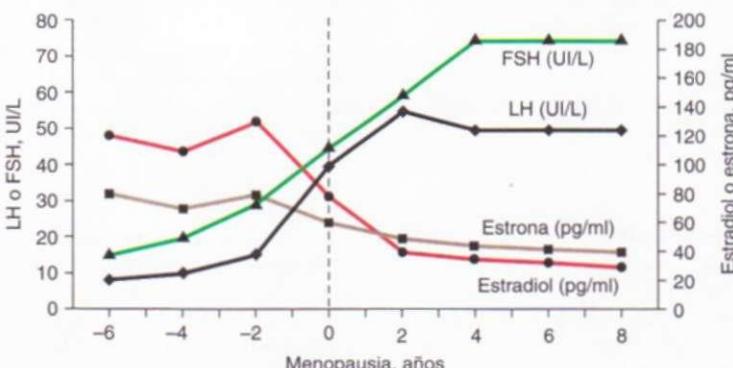
### SÍNTOMAS

Es difícil saber si los síntomas que aparecen en la etapa media de la vida se deben a envejecimiento del ovario o a otros cambios propios de la senectud. Hay pruebas de peso de que la transición menopáusica origina bochornos, sudores nocturnos, hemorragia irregular y sequedad vaginal, y pruebas moderadas de que puede originar perturbaciones del sueño en algunas mujeres. No hay pruebas concluyentes ni suficientes de que el envejecimiento ovárico es la causa principal de cambios del ánimo, depresión, disminución de la memoria o de la concentración, síntomas somáticos, incontinencia urinaria o disfunción sexual. En un estudio estadounidense, casi 60% de las mujeres refirieron bochornos en los dos años previos a sus últimas menstruaciones. Son muy variables la intensidad, la duración y la frecuencia de los síntomas.

## PERIMENOPAUSIA

En las mujeres con menstruaciones irregulares o abundantes o con síntomas relacionados con factores hormonales que alteran la calidad de vida, los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas constituyen el elemento principal del tratamiento. Las dosis fijas de estrógeno y progestina (p. ej., 20 µg de etinilestradiol y 1 mg de acetato de noretindrona diariamente durante 21 días cada mes) pueden eliminar los síntomas vasomotores y restablecer las características cíclicas regulares. Los anticonceptivos orales brindan otros beneficios, como protección contra cánceres ováricos y endometriales y el aumento de la densidad ósea, si bien no está claro si su uso durante la perimenopausia disminuye el riesgo de fractura en una etapa ulterior. Por otra parte, es importante el beneficio anticonceptivo, dada la tasa de embarazos no intencionales que se observa en el quinto decenio de la vida, la cual rivaliza con la de las adolescentes. Las contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales incluyen tabaquismo de cigarrillos, enfermedades hepáticas, antecedente de tromboembolia o enfermedad cardiovascular, cáncer de mama o hemorragia vaginal inexplicada. Las formulaciones que sólo contienen progestágenos (p. ej., 0.35 mg de noretindrona diariamente) o las inyecciones de medroxiprogesterona (Depo-Provera) (p. ej., 150 mg por vía intramuscular cada tres meses) pueden proporcionar una alternativa para el tratamiento de la menorragia perimenopáusica en mujeres que fuman o que tienen factores de riesgo cardiovasculares. Si bien los progestágenos no regularizan los ciclos ni reducen el número de días de hemorragia vaginal, sí disminuyen el volumen del flujo menstrual.

Algunas de las estrategias no hormonales para reducir el flujo menstrual son el uso de antiinflamatorios no esteroideos como ácido mefenámico (dosis inicial de 500 mg al principio de la menstruación, luego 250 mg cada 6 h durante dos a tres días) o cuando fracasan los tratamientos farmacológicos, la ablación endometrial. La menorragia requiere una evaluación para descartar trastornos uterinos. La ecografía transvaginal con



**FIGURA 342-1. Concentración sérica media de hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición menopáusica. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.** (Reproducida con autorización, de JL Shifren, I Schiff: *The aging ovary: J Women's Health Gend Based Med* 9:S-3,2000.)

intensificación por medio de solución salina es de utilidad para detectar leiomiomas o pólipos y la aspiración endometrial puede identificar cambios hiperplásicos.

**TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA.** En mujeres sexualmente activas que utilizan hormonas anticonceptivas para aliviar los síntomas perimenopáusicos, es preciso individualizar el hecho de cuándo cambiar a hormonoterapia y si es conveniente hacerlo. Las dosis de estrógenos y progestágenos (ya sean sintéticos o formas naturales de progesterona) en la hormonoterapia son más bajas que en los anticonceptivos orales y se ha documentado que no previenen el embarazo. Si bien la ausencia de menstruaciones espontáneas durante un año indica de manera fiable la suspensión de la ovulación, no es posible valorar el patrón menstrual natural mientras una mujer está tomando un anticonceptivo oral. Las mujeres dispuestas a cambiar a un método anticonceptivo de barrera deberán hacerlo; si las menstruaciones ocurren espontáneamente se podrá reanudar el uso del anticonceptivo oral. La edad promedio de las menstruaciones finales en otras mujeres de la familia sirve de guía respecto a cuándo iniciar este proceso, el cual puede repetirse cada año hasta que haya ocurrido la menopausia.

## MENOPAUSIA Y HORMONOTERAPIA POSMENOPÁUSICA

Una de las decisiones de atención de la salud más complejas que afrontan las mujeres es la de utilizar o no la hormonoterapia posmenopáusica. Ésta, una vez prescrita principalmente para aliviar los síntomas vasomotores, se ha promovido como una estrategia para detener diversos trastornos que se aceleran después de la menopausia, como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. En el año 2000, en promedio, 40% de las posmenopáusicas de 50 a 74 años en Estados Unidos habían utilizado hormonoterapia (HT). Este uso generalizado no está justificado dada la escasez de datos concluyentes, hasta hace muy poco tiempo, sobre las consecuencias de este tratamiento para la salud. Aunque muchas mujeres dependen de sus proveedores de cuidados de la salud para que les brinden una respuesta definitiva a la pregunta de si es conveniente utilizar hormonas después de la menopausia, representa un desafío ponderar los beneficios y riesgos en cada paciente.

Si bien los análisis observacionales sugieren que la hormonoterapia previene las enfermedades cardiovasculares y otros padecimientos crónicos, los beneficios aparentes son resultado, por lo menos en parte, de diferencias entre mujeres que optan por usar hormonas después de la menopausia y las que no lo hacen. Quienes optan por la hormonoterapia suelen ser más sanas, tener mayor acceso a la atención médica, cumplir mejor con los tratamientos prescritos y mantener un modo de vida que promueve la salud. Los estudios aleatorios, que eliminan estos factores de influencia, no han confirmado de manera uniforme los beneficios encontrados en los estudios observacionales. Por este motivo se interrumpió en fecha temprana el mayor estudio sobre HT realizado hasta la fecha, la *Women's Health Initiative* (WHI), que examinó a más de 27 000 posmenopáusicas de 50 a 79 años (media, 63 años) durante un promedio de cinco a siete años y ello se debió a que, en forma global, hubo una relación desfavorable de riesgo/beneficio en el componente de estrógeno/progestágeno y un riesgo excesivo de accidente vascular cerebral que no fue superado por el menor riesgo de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) en el componente que recibió solamente estrógeno.

El siguiente resumen ofrece una guía para la toma de decisiones basada en una síntesis de los datos comprobados con que hoy se cuenta. La prevención de las enfermedades cardiovasculares se eliminó de la ecuación debido a la falta de evidencia de estos beneficios según los estudios clínicos aleatorios recientes.

## BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA HORMONOTERAPIA POSMENOPÁUSICA

(Cuadro 342-1)

**Beneficios definitivos • SÍNTOMAS DE MENOPAUSIA.** Evidencias contundentes, que incluyen resultados de estudios clínicos aleatorios, indican que el tratamiento con estrógenos es muy eficaz para controlar los síntomas vasomotores y genitourinarios. Los métodos alternativos, como el empleo de antidepresivos (como la venlafaxina, 75 a 150 mg/día), gabapentina (300 a 900 mg/día), clonidina (0.1 a 0.2 mg/día) o vitamina E (400 a 800 UI/día) o el consumo de productos que contienen soya u otros fitoestrógenos, también alivian los síntomas vasomotores, aunque son menos eficaces que la hormonoterapia. Para los síntomas genitourinarios, la eficacia del estrógeno vaginal es similar a la del estrógeno oral o transdérmico.

**OSTEOPOROSIS** (Véase también cap. 348)

**Densidad Ósea.** Al reducir las tasas de recambio óseo y de resorción de huesos, el estrógeno ralentiza la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento que experimentan la mayoría de las mujeres posmenopáusicas. Más de 50 estudios aleatorios han demostrado que el tratamiento con estrógenos después de la menopausia, con o sin una progestina, rápidamente aumenta la densidad

mineral ósea de la columna vertebral en 4 a 6% y en la cadera en 2 a 3% y mantiene estos incrementos durante el tratamiento.

**Fracturas.** Los resultados de estudios observacionales indican un riesgo de fracturas vertebrales de 50 a 80% menor y un riesgo de fractura de cadera, muñeca y otras periféricas 25 a 30% más bajo en las usuarias actuales de estrógenos; la adición de un progestágeno no parece modificar este beneficio. La suspensión del tratamiento con estrógenos lleva a una menor protección. En la WHI, los cinco a siete años de tratamiento con progestágenos y estrógenos combinados o sólo con estrógenos se acompañó de una reducción de 30 a 40% en las fracturas de la cadera y de 20 a 30% en las fracturas totales de una población no seleccionada en cuanto a osteoporosis. Se ha demostrado en estudios aleatorios que los bisfosfonatos (como alendronato, 10 mg/día o 70 mg una vez por semana; risedronato, 5 mg/día o 35 mg una vez por semana; o ibandronato, 2.5 mg/día o 150 mg una vez al mes o 3 mg cada tres meses por vía IV) y el raloxifeno (60 mg/día), un modulador selectivo de receptor de estrógeno (*selective estrogen receptor modulator*, SERM), incrementan la densidad de la masa ósea y disminuyen la frecuencia de fracturas. Otra opción reciente para tratar la osteoporosis es la hormona paratiroida (teriparatida, 20 pg/día por vía SC). Estos fármacos, a diferencia del estrógeno, no parecen tener efectos adversos sobre el endometrio o la mama. El aumento de la actividad física y la ingesta adecuada de calcio (1 000 a 1 500 mg/día divididos en dos a tres dosis) y vitamina D (400 a 800 U I/día) también reducen el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis.

**Riesgos definidos . CÁNCER ENDOMETRIAL (SÓLO CON ESTRÓGENO).** En un análisis combinado de 30 estudios observacionales se encontró tres veces más riesgo de cáncer endometrial en usuarias a corto plazo (uno a cinco años) de estrógeno sin progestágeno y un aumento de casi 10 veces en el riesgo en usuarias de estos medicamentos durante 10 o más años. Estos datos están apoyados por resultados provenientes del estudio aleatorio Intervenciones con Estrógeno/Progestágeno Posmenopáusico (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*, PEPI), en el cual 24% de las mujeres a las que se les administró estrógeno sin progestágeno durante tres años desarrollaron hiperplasia endometrial atípica, una lesión premaligna, en comparación con sólo 1% de las mujeres a quienes se les administró placebo. El uso de un progestágeno, que se opone a los efectos del estrógeno en el endometrio, elimina estos riesgos.

**TROMBOEMBOLIA VENOSA.** En un metaanálisis reciente de 12 estudios (ocho con caso control, uno de cohortes y tres aleatorios) se encontró que el uso actual de estrógeno conllevaba una duplicación del riesgo de tromboembolia venosa en mujeres posmenopáusicas. Los riesgos relativos de los eventos tromboembólicos fueron incluso mayores (2.7 a 5.1) en los tres estudios incluidos en el metaanálisis. Los resultados de la WHI indican un incremento del doble en el riesgo de tromboembolia venosa y pulmonar que acompaña al uso de estrógeno-progestágeno y un incremento de 33% en el riesgo con el uso de estrógeno únicamente.

**CÁNCER DE MAMA (CON ESTRÓGENO Y PROGESTÁGENO).** Se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de mama en las usuarias actuales o recientes de estrógenos en los estudios observacionales; este riesgo está directamente relacionado con la duración de su uso. En un metaanálisis de 51 estudios de caso y control y de cohorte, el tratamiento hormonal posmenopáusico a corto plazo (menos de cinco años) no elevó de manera ostensible la frecuencia de cáncer de mama, en tanto que su aplicación a largo plazo (cinco años o más) conllevó un aumento de riesgo de 35%. A diferencia de los datos relacionados con el cáncer endometrial, los regímenes combinados de estrógeno y progestágeno al parecer aumentan el riesgo de cáncer de mama más que el estrógeno solo. Los resultados de estudios aleatorios también indican que la hormonoterapia incrementa el riesgo de cáncer de mama. En el estudio WHI, las mujeres asignadas para recibir hormonas combinadas durante 5.6 años, en promedio, tuvieron una posibilidad 24% mayor de tener cáncer mamario, que aquellas con placebo, pero 7.1 años de recibir solamente estrógenos no incrementó el riesgo. Por este motivo, WHI indicó una tendencia a la disminución en el riesgo de cáncer mamario con el uso de estrógenos solos, si bien no se sabe si este dato correspondería a las presentaciones de estrógenos diferentes de los estrógenos equinos conjugados o a la duración del tratamiento, es decir, mayor de siete años. En el Estudio Cardiológico y de Restitución de Estrógeno/progestágeno (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*, HER), el tratamiento combinado durante cuatro años se acompañó de un aumento de 27% en el riesgo de cáncer de mama. Si bien este último dato no fue significativo desde el punto de vista estadístico, la totalidad de la evidencia implica fuertemente al tratamiento con estrógenos y progestágenos en la carcinogénesis de la mama.

**ENFERMEDAD VESICULAR.** Los datos de grandes estudios observacionales indican un incremento de dos a tres veces en el riesgo de que aparezcan cálculos vesiculares o de la necesidad de colecistectomía en posmenopáusicas que

CUADRO 342-1 BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA HORMONOTERAPIA (HT) EN POSMENOPÁSICAS COMO FORMA DE PREVENCIÓN PRIMARIA<sup>a</sup>

Resultados	Efecto	Beneficio o riesgo		
		Relativos		Absolutos
		Estudios por observación	Estudio WHI, <sup>b</sup> excepto cuando se señale	
<b>Beneficios definidos</b>				
Síntomas de menopausia	Mejoría definida	Disminución de 70-80% del riesgo	Disminución de 65-90% del riesgo <sup>c</sup>	
Osteoporosis	Incremento definido en la densidad mineral de huesos y disminución en el riesgo de fracturas	Disminución de 20-50% del riesgo de fractura	E+P: disminución de 33% del riesgo de fractura de la cadera E: disminución de 39% del riesgo de fractura de la cadera	E+P: disminución de 50 fracturas de cadera (110 en comparación con 160) por 100 000 mujeres-años E: disminución de 60 fracturas de cadera (110 en comparación con 170) por 100 000 mujeres-años
<b>Riesgos definidos</b>				
Cáncer endometrial	Incremento definido en el riesgo si se usa estrógeno como monoterapia; no aumenta el riesgo con la combinación de estrógeno-progestágeno	E+P: no hay incremento del riesgo E: incremento >300% de riesgo (1-5 años); incremento >600% del riesgo (5 años o más)	E+P: no hay incremento del riesgo E: no aplicable	E+P: no hay diferencia en el riesgo E: 46 casos en exceso, por 100 000 mujeres-años con estrógenos solos (estudios observacionales) <sup>d</sup>
Tromboembolia venosa	Incremento definido en el riesgo	Incremento de 110% del riesgo	E+P: incremento de 106% del riesgo E: incremento de 32% del riesgo	E+P: 180 casos en exceso (350 en comparación con 170) por 100 000 mujeres-años E: 80 casos en exceso (300 en comparación con 220) por 100 000 mujeres-años
Cáncer de mama	Incremento en el riesgo con el empleo a largo plazo (5 años o más) de estrógeno-progestágeno	E+P: incremento de 63% del riesgo (5 años o más) E: incremento de 20% del riesgo (5 años o más)	E+P: incremento de 24% del riesgo E: no hay incremento del riesgo	10-30 casos en exceso por 10 000 mujeres que utilizaron HT durante 5 años; 30-90 casos en exceso por 10 000 mujeres después de 10 años de uso; 50-200 casos en exceso por 10 000 mujeres después de 15 años de uso (estimado obtenido de datos de observación y hallazgos de E+P en WHI)
Enfermedades vesiculares	Incremento definido en el riesgo	Incremento de 11% del riesgo	E+P: incremento de 67% del riesgo E: incremento de 93% del riesgo	E+P: 180 casos en exceso (460 en comparación con 260) por 100 000 mujeres-años E: 310 casos en exceso (650 en comparación con 340) por 100 000 mujeres-años
<b>Riesgos y beneficios probables o inciertos</b>				
Cardiopatía coronaria	Incremento probable en el riesgo en ancianas y mujeres en quienes han transcurrido mucho años después de la menopausia; posible disminución del riesgo o ningún efecto en mujeres más jóvenes o que en fecha reciente mostraron la menopausia	E+P: disminución de 36% del riesgo E: disminución de 45% del riesgo	E+P: incremento de 24% del riesgo E: no hay incremento ni decremento del riesgo	E+P: 60 casos en exceso (390 en comparación con 330) por 100 000 mujeres-años E: no hay diferencias en riesgos
Accidente vascular cerebral	Probable incremento en el riesgo	Incremento de 12% del riesgo	E+P: incremento del 31% del riesgo E: incremento de 39% del riesgo	E+P: 70 casos en exceso (310 en comparación con 240) por 100 000 mujeres-años E: 120 casos en exceso (440 en comparación con 320) por 100 000 mujeres-años
Cáncer de ovario	Probable incremento en el riesgo, con empleo a largo plazo (5 años o más)	E+P: no hay efecto (menos de 4 años de uso) E: incremento de 80% del riesgo (10 años o más)	E+P: incremento de 58% del riesgo <sup>e</sup> E: aún no se cuenta con datos	E+P: 10 casos en exceso (40 en comparación con 30) por 100 000 mujeres-años <sup>f</sup>
Cáncer colorrectal	Probable disminución en el riesgo con la combinación de estrógeno-progestágeno	Disminución de 34% del riesgo	E+P: disminución de 37% del riesgo E: no hay incremento ni decremento del riesgo	E+P: 70 casos menos (90 en comparación con 160) por 100 000 mujeres-años E: no hay diferencia en riesgo
Diabetes mellitus	Probable disminución en el riesgo	Disminución de 20% del riesgo	E+P: disminución de 21% del riesgo E: disminución de 12% del riesgo <sup>g</sup>	E+P: 150 casos menos (610 en comparación con 760) por 100 000 mujeres-años E: 140 casos menos (1 160 en comparación con 1 300) por 100 000 mujeres-años <sup>g</sup>
Disfunción de la esfera psíquica	Disminución no probada del riesgo (datos incongruentes, oe estudios por vación e investigaciones con asignación aleatoria)	Disminución de 34% del riesgo	Incremento de 76% del riesgo de demencia senil a los 65 años o más	120-230 casos en exceso de demencia senil por 100 000 mujeres-años

<sup>a</sup> E, estrógeno solo; E+P, estrógeno y progestágeno. Muchos estudios evaluaron el estrógeno equino conjugado o solo en combinación con acetato de medroxiprogesterona.<sup>b</sup> WHI, Women's Health Initiative. El componente de estrógeno y progestágeno del estudio WHI evaluó 5.6 años de administración de estrógeno equino conjugado (0.625 mg/día) y además acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día), en comparación con placebo. El componente de estrógeno solo del estudio WHI evaluó 7.1 años de administración de estrógeno equino conjugado (0.625 mg/día) en comparación con placebo.<sup>c</sup> Los datos provinieron de otros estudios. WHI no fue planeado para evaluar el efecto de HT en síntomas de menopausia.<sup>d</sup> J E Manson, KA Martin: N Engl J Med 345:34,2001.<sup>e</sup> No alcanzó significación estadística.

reciben estrógeno oral. En el estudio WHI, las mujeres asignadas para recibir la combinación de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo tuvieron un riesgo 67 y 93% mayor, respectivamente, de ser sometidas a colecistectomía, que aquellas asignadas al placebo. También se observaron mayores riesgos en HERS. La aplicación transdérmica de HT no incrementó el riesgo de enfermedad vesicular, pero se necesitan más investigaciones al respecto.

**Riesgos y beneficios probables o inciertos • CARDIOPATÍA CORONARIA/APOLEJÍA.** Hasta hace poco tiempo, la hormonoterapia se había recomendado con entusiasmo como un posible método cardioprotector. En los últimos tres decenios, múltiples estudios observacionales sugirieron, en conjunto, que el uso de estrógenos conlleva una reducción de 35 a 50% en la frecuencia de cardiopatía coronaria en las mujeres posmenopáusicas. La admisibilidad biológica de ese vínculo está apoyada por datos provenientes de estudios aleatorios que demuestran que el estrógeno exógeno reduce los niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein, LDL*) y aumenta los de colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein, HDL*) en 10 a 15%. La administración de estrógenos también afecta favorablemente los niveles de lipoproteína, la oxidación de las LDL, la función vascular endotelial, el fibrinógeno y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos también tiene efectos desfavorables sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular; aumenta los niveles de triglicéridos; favorece la coagulación por medio del factor VII, los fragmentos de protrombina 1 y 2 y el ascenso del fibrinópeptido A e incrementa los niveles de la proteína C reactiva, que es un marcador inflamatorio.

Los estudios aleatorios de tratamiento con estrógeno o con estrógeno y progestágeno combinado en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente no han confirmado los beneficios referidos en estudios observacionales. En el HERS, un estudio de prevención secundaria ideado para poner a prueba la eficacia y seguridad del tratamiento con estrógeno y progestágeno sobre los resultados cardiovasculares clínicos, la frecuencia a cuatro años de mortalidad coronaria e infarto miocárdico no fatal fue similar en el grupo sujeto a tratamiento activo que en el grupo que recibió placebo y se observó un aumento de 50% en el riesgo de complicaciones coronarias durante el primer año del estudio en las participantes asignadas al grupo de tratamiento activo. Aunque es posible que el progestágeno mitigue los beneficios del estrógeno, el estudio de Restitución de Estrógeno y Aterosclerosis (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis, ERA*) indicó que el avance de la aterosclerosis coronaria determinado por medio de exploraciones angiográficas no se veía afectado por el tratamiento con estrógeno solo o combinado con progestágeno. Es más, el *Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study*, un estudio de estradiol transdérmico con y sin noretindrona, el *Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)*, un estudio de 17(i)-estradiol oral y el *Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT)*, un estudio sobre el valerato de estradiol por vía oral, no encontraron beneficios cardiovasculares con los regímenes estudiados. Por consiguiente, en estudios clínicos, la hormonoterapia no ha resultado eficaz para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas.

Los estudios de prevención primaria también sugieren un aumento temprano del riesgo cardiovascular y ausencia de cardioprotección con la hormonoterapia posmenopáusica. Los resultados del gran estudio WHI sugieren un efecto cardiovascular nocivo de la hormonoterapia. Las mujeres asignadas a 5.6 años de tratamiento con estrógenos y progestina tuvieron una posibilidad 24% mayor de desarrollar cardiopatía coronaria y una posibilidad 31% mayor de sufrir apoplejía que las asignadas a recibir placebo. En la rama de pacientes de la WHI que sólo recibió estrógeno se observó un aumento similar en la frecuencia de apoplejía y ningún efecto en la cardiopatía coronaria.

Sin embargo, un análisis más detenido de los datos publicados sugiere que la fecha de inicio de la HT puede influir en forma trascendente en el vínculo entre esta terapia y CHD. El estrógeno puede lentificar las etapas iniciales de la aterosclerosis, pero en las lesiones ateroscleróticas avanzadas ejerce efectos adversos. Se ha planteado la hipótesis de que los efectos protrombóticos y proinflamatorios del estrógeno se manifiestan de manera intrínseca y modo predominante en mujeres con lesiones subclínicas que son el comienzo de HT, mucho después de la transición de la menopausia, en tanto que las mujeres con menor daño arterial en las que se inicia HT al comienzo de la menopausia, pueden obtener beneficio cardiovascular porque todavía no presentan lesiones avanzadas. Los datos obtenidos de primates refuerzan este concepto. Los estrógenos conjugados no tuvieron efecto en la magnitud de la placa en arteria coronaria en monos cinomolgos que recibieron estrógeno solo o en combinación con progestágeno, cuya administración comenzó dos años después de la ooforectomía (en promedio seis años en mujeres) y mucho después de establecida la aterosclerosis. Sin embargo, la administración de hormonas exógenas inmediatamente después de la ooforectomía en las fases incipientes de la aterosclerosis disminuyó 70% la magnitud de la placa.

Otros resultados que refuerzan la hipótesis anterior se obtienen de los análisis de subgrupos de datos de investigaciones observacionales y clínicas. Por ejemplo, a pesar de que no hubo vínculo entre el estrógeno como monoterapia y CHD en la cohorte del estudio WHI en su totalidad, esta terapia se acompañó de una disminución del riesgo de CHD de 37% en los participantes de 50 a 59 años. A diferencia de ello se observó una disminución de riesgo de 8% solamente, en mujeres de 60 a 69 años y entre las de 70 a 79 años hubo inclusive incremento de 11% en el riesgo. Ante el número relativamente pequeño de casos de infarto del miocardio o muerte de origen coronaria (la definición primaria de CHD en WHI), especialmente en mujeres más jóvenes, estas diferencias intragrupales y entre grupos de edad no tuvieron significado estadístico. Sin embargo, cuando se amplió la definición de CHD para incluir las cirugías de derivación coronaria o las intervenciones coronarias percutáneas, la monoterapia de estrógenos se acompañó de una disminución significativa de 45% en CHD en mujeres del grupo más joven. Además, el uso de estrógenos se acompañó de menor cantidad de placa calcificada en la arteria coronaria.

La edad no ejerció un efecto similar en el componente de estrógeno-progestágeno de WHI, pero a partir de la menopausia aumentaron uniformemente los riesgos de CHD. La combinación de estrógeno-progestágeno se acompañó de una disminución de 11% del riesgo en mujeres en quienes no habían transcurrido 10 años después de la menopausia, pero se acompañó de un incremento de 22% en el riesgo para mujeres en quienes habían transcurrido 10 a 19 años desde la menopausia y hubo un incremento de 71% en el riesgo para mujeres en quienes habían transcurrido 20 años o más desde la menopausia (solamente estas últimas tuvieron significado estadístico). En el gran estudio observacional *Nurses' Health Study*, las mujeres que decidieron comenzar HT en un término de cuatro años después de la menopausia tuvieron un menor riesgo de CHD que quienes no la utilizaron, en tanto que las que comenzaron su administración 10 años o más después de la menopausia al parecer obtuvieron poco beneficio en la esfera coronaria. Los estudios observacionales incluyen una elevada proporción de mujeres que comienzan HT en un término de tres a cuatro años después de la menopausia y las investigaciones clínicas comprenden una elevada proporción de mujeres en quienes han transcurrido 12 o más años después de la menopausia, razón por la que estos hallazgos permiten reconciliar algunas de las diferencias aparentes entre los dos tipos de estudio.

No se sabe si la edad en que se inició la HT influye en el riesgo de accidente vascular cerebral. Se necesitan más investigaciones sobre la edad, la fecha desde la menopausia y otras características clínicas así como biomarcadores que permitan anticipar incrementos o disminuciones en el riesgo cardiovascular, vinculado con el uso exógeno de HT. Además, no se sabe si las diferencias de dosis, presentaciones o vías de administración en la HT generarán efectos diferentes en la esfera cardiovascular.

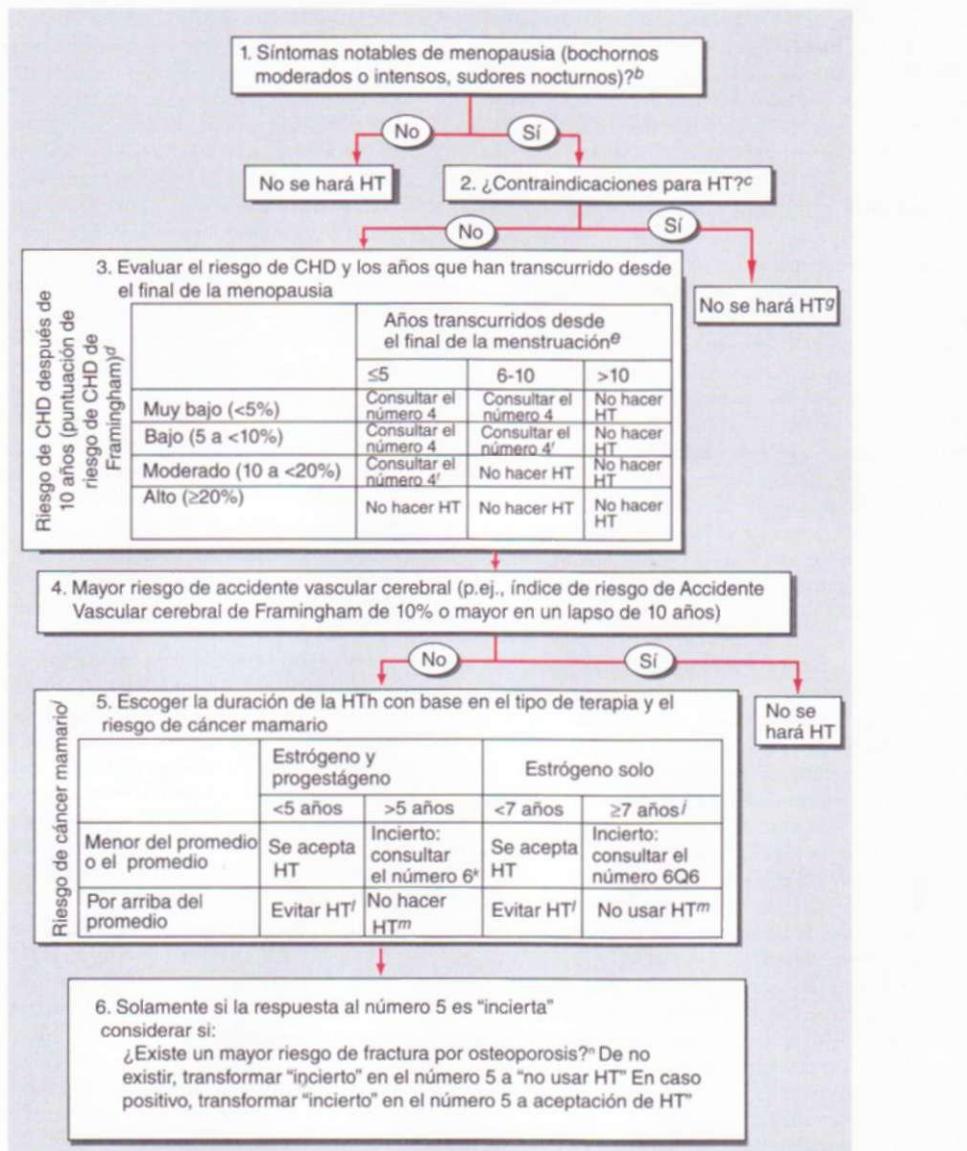
**CÁNCER COLORRECTAL.** Los estudios observacionales han sugerido que la hormonoterapia reduce el riesgo de cáncer de colon y rectal, si bien las magnitudes estimadas de los beneficios relativos fluctúan entre 8 y 34% en diversos metaanálisis. En la WHI, el único estudio en que se analizó este aspecto, el tratamiento con estrógenos y progestágenos se asoció a una reducción importante de 44% en el cáncer colorrectal durante un periodo de 5.6 años; no se observó beneficio cuando se administró únicamente el estrógeno en siete años.

**DECLINACIÓN COGNOSCITIVA Y DEMENCIA.** Un metaanálisis de 10 estudios de casos y controles y dos de cohortes sugirieron que la hormonoterapia posmenopáusica se asociaba a una disminución de 34% en el riesgo de demencia. Sin embargo, nuevos estudios aleatorizados, incluido WHI, no demostraron beneficio del estrógeno como monoterapia o la combinación de estrógeno y progestágeno en la evolución de la enfermedad leve a moderada de Alzheimer, ni mostraron efecto nocivo de la HT en la incidencia de demencia senil, en mujeres de 65 años o mayores o tuvieron efecto en ambos factores. Se necesitan más investigaciones para saber si la fecha de comienzo de la HT influye en los resultados en la esfera cognoscitiva.

**CÁNCER DE OVARIO Y OTRAS ENFERMEDADES.** Con base en los datos de estudios observacionales y aleatorizados limitados se ha planteado la hipótesis de que la HT incrementa el riesgo de cáncer de ovario y reduce el de diabetes mellitus de tipo 2. Los resultados de WHI refuerzan tales hipótesis.

## ESTUDIO DEL PACIENTE: Hormonoterapia en la posmenopausia

El uso racional de la HT en la posmenopausia exige equilibrar los posibles beneficios y riesgos. La figura 342-2 incluye un esquema para la toma de decisiones. En primer lugar el médico debe saber si la mujer tiene síntomas



**FIGURA 342-2.** Organigrama para identificar candidatas apropiadas para recibir hormonoterapia en la posmenopausia (HT). CHD, cardiopatía coronaria.

\*Reevaluar cada fase como mínimo cada seis a 12 meses (en el supuesto de que la mujer sigue prefiriendo HT).

\*Las mujeres con sequedad vaginal sin síntomas vasomotores moderados o intensos pueden recibir estrógeno por vía vaginal.

Contraindicaciones acostumbradas: expulsión inexplicada de sangre por vagina; hepatopatía activa; antecedente de tromboembolia venosa por embarazo, consumo de anticonceptivos orales o de origen desconocido; coagulopatía; antecedente de cáncer de mama o endometrio; antecedente de CHD, accidente vascular cerebral, ataque isquémico transitorio o diabetes. Otras contraindicaciones son hipertrigliceridemia ( $>400 \text{ mg/100 ml}$ ); vesiculopatía activa y antecedente de tromboembolia venosa por inmovilidad, ser sometida a cirugía o haber tenido fractura de hueso; es mejor no recurrir a la HT oral pero la HT transdérmica puede ser una opción (véase más adelante).

<sup>b</sup>Riesgo decenal de CHD basado en el *Framingham Coronary/Heart Disease Risk Score* (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: JAMA 285:2486, 2001), modificado por JE Manson y SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*, New York McGraw-Hill, 2007.

<sup>c</sup>Si han transcurrido más de 10 años desde la menopausia, la mujer no es candidata adecuada para comenzar HT (primer uso).

<sup>d</sup>No recurrir a HT oral. Puede ser una opción la HT transdérmica porque ejerce menos efectos adversos en los factores de coagulación, niveles de triglicéridos y factores de inflamación, en comparación con la HT oral.

<sup>e</sup>Pensar en el uso de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o de serotonina-noradrenalina, gabapentina, clonidina, soya u otras posibilidades.

<sup>f</sup>Habrá que continuar la HT si persisten síntomas moderados o intensos de la menopausia. Los puntos finales recomendados en cuanto a duración se basan en los resultados de los estudios de la *Women's Health Initiative* hechos en estrógeno-progestágeno y estrógeno solo, que duraron 5.6 y 7.1 años, respectivamente. Si la HT duró más tiempo no se conoce el "balance" de beneficios y riesgos.

<sup>g</sup>Riesgo de cáncer mamario por arriba del promedio: una o más familiares de primer grado con cáncer de mama; genes de susceptibilidad como *BRCA1* o *BRCA2*; o el antecedente personal de una biopsia de mama donde se identificó atipia.

<sup>h</sup>Una mujer con menopausia prematura posquirúrgica puede recibir HT hasta la edad promedio de la menopausia (51 años en Estados Unidos) y después seguir el organigrama en cuanto a decisiones ulteriores.

<sup>i</sup>Si la mujer consume diariamente progestágeno, evitar su uso más largo. Si el uso de progestágeno es cíclico o poco frecuente, procurar que no dure más de uno a dos años.

<sup>j</sup>Si los síntomas menopáusicos son intensos se utiliza estrógeno y progestágeno durante dos a tres años como máximo y estrógeno solo durante cuatro a cinco años, como máximo.

<sup>k</sup>Si existe riesgo elevado de fractura por osteoporosis (véase el número 6), pensar en el uso de bisfosfonato, raloxifeno u otra posibilidad.

<sup>l</sup>Mayor riesgo de fractura por osteoporosis: osteopenia corroborada, antecedente personal o familiar de fractura no traumática, tabaquismo actual o peso más de 56.75 kilogramos.

**Fuente:** con autorización de JE Manson y SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*, New York, McGraw-Hill, 2007.

moderados o intensos de la menopausia, que es la única indicación para emprender HT sistémica (los síntomas urogenitales en ausencia de síntomas vasomotores pueden ser tratados con un estrógeno vaginal). Como

paso siguiente se revisarán con la paciente los beneficios y los riesgos de esta terapia, se insistirá en los índices absolutos y no a los relativos del efecto y se destaca las dudas en los conocimientos clínicos en aspectos

que sean importantes. (Las cifras de enfermedades crónicas por lo común aumentan con el envejecimiento y, por ello, los riesgos absolutos tienden a ser mayores en mujeres más ancianas, incluso si los riesgos relativos quedan en un nivel similar.) Hay que destacar los posibles efectos adversos, en particular la hemorragia vaginal, que puede ser consecuencia del uso de presentaciones combinadas de estrógenos-progestágenos recomendados para mujeres con útero intacto. También hay que saber la preferencia personal de la mujer en cuanto al tratamiento e incluirla en la decisión. Las contraindicaciones para emprender la HT deben ser evaluadas en forma sistemática e incluirán: hemorragia vaginal no explicada; hepatopatía activa; tromboembolia venosa; antecedente de cáncer endometrial (excepto estadio 1 sin invasión profunda) o de cáncer de mama; y antecedentes de CHD, accidente vascular cerebral, ataque isquémico transitorio o diabetes. Algunas contraindicaciones relativas son hipertrigliceridemia (más de 400 mg/100 ml) y alguna vesiculopatía activa; en estos casos pudiera ser una opción el estrógeno transdérmico. Es importante no considerar que la prevención de cardiopatías constituya un beneficio esperado de HT y será pensar mejor en que puede incrementar la posibilidad de accidente vascular cerebral y de que surja un pequeño incremento temprano en el riesgo de arteriopatía coronaria. No obstante, este tratamiento puede ser apropiado, si los beneficios no coronarios del mismo claramente superan los riesgos. Una mujer que sufra un evento coronario agudo o apoplejía mientras recibe hormonoterapia deberá suspender el tratamiento de inmediato.

El uso a corto plazo (menos de cinco años) de hormonoterapia es apropiado para el alivio de los síntomas menopáusicos en mujeres que no tienen contraindicación para este uso. Sin embargo, se evitará este tratamiento en mujeres con riesgo basal elevado de eventos cardiovasculares futuros. Las pacientes con contraindicaciones o que no aceptan la HT pueden beneficiarse del empleo de algunos antidepresivos (incluidos venlafaxina, fluoxetina o paroxetina), gabapentina, clonidina, soya o yezgo (sauquillo negro) y contra los síntomas de vías genitourinarias, cremas o dispositivos intravaginales con estrógeno.

El uso a largo plazo (cinco años o más) de la hormonoterapia es más problemático, ya que el mayor riesgo de cáncer de mama debe considerarse un factor en la toma de decisiones. Las candidatas razonables para este uso incluyen un pequeño porcentaje de mujeres posmenopáusicas y comprenden aquellas que manifiestan síntomas vasomotores graves persistentes o un mayor riesgo de osteoporosis (p. ej., las que presentan osteopenia, un antecedente personal o familiar de fractura no traumática o peso menor de 57 kg), que tampoco tienen antecedente personal o familiar de cáncer de mama en algún familiar de primer grado u otras indicaciones y quienes muestren una fuerte preferencia personal por la hormonoterapia. Las mujeres que no son candidatas para recibir este tratamiento son aquéllas con enfermedad cardiovascular y las que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama (p. ej., mujeres con un familiar de primer grado que sufre cáncer de mama, genes predisponentes, como *BRCA1* o *BRCA2*, o un antecedente personal de atipia celular detectado por medio de biopsia de mama) y las que tienen bajo riesgo de osteoporosis. Incluso en candi-

datas razonables habrá que recurrir a estrategias para llevar al mínimo la dosis y la duración de su empleo. Por ejemplo, las mujeres que usan HT para reducir los síntomas vasomotores intensos en los comienzos de la posmenopausia deben pensar en la interrupción de la terapia antes de cinco años y reanudarla solamente si persisten los síntomas. Ante la participación de los progestágenos en el agravamiento del riesgo de cáncer mamario habrá que considerar los régimenes que utilizan la exposición cíclica y no continua a ellos si se amplía el tratamiento. Para evitar la osteoporosis hay que pensar en otras terapias como los bisfosfonatos o SERM. Las investigaciones sobre preparados con andrógenos han sido escasas, particularmente en el aspecto de la inocuidad a largo plazo. Seguramente tendrán interés particular las investigaciones futuras sobre los efectos de estos fármacos en las enfermedades cardiovasculares, la tolerancia a la glucosa y el cáncer de mama.

Además de la hormonoterapia, el control de los síntomas y la prevención de la enfermedad crónica pueden lograrse por cambios en el modo de vida, lo que incluye abstinencia de tabaquismo, actividad física adecuada y una dieta saludable. Una gama creciente de opciones farmacológicas (p. ej., bisfosfonatos o SERM para la osteoporosis y fármacos hipocolesterolimitantes o antihipertensivos para la enfermedad cardiovascular) también reducirán la dependencia exclusiva del uso de hormonas. Sin embargo, la hormonoterapia a corto plazo puede beneficiar a algunas mujeres.

## LECTURAS ADICIONALES

- ADVISORY PANEL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY:** Estrogen and progestin use in peri- and postmenopausal women: March 2007 Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 14:168, 2007
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS TASK FORCE ON HORMONE THERAPY:** Hormone therapy. *Obstet Gynecol* 104:S 1, 2004
- HSIA J et al:** Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 166:357, 2006
- MANSON JE et al:** Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523, 2003
- \_\_\_\_\_ et al: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 356:2591, 2007
- MANSON JE, WITH BASSUK SS:** *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York: McGraw-Hill, 2007
- ROBERTS H:** Managing the menopause. *BMJ* 334(7596):736, 2007
- Rossouw JE et al:** Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297:1465, 2007
- STEERING COMMITTEE FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE:** Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701, 2004
- WARREN MP:** Historical perspectives in postmenopausal hormone therapy: Defining the right dose and duration. *Mayo Clin Proc* 82(2):219, 2007

# 343 Trastornos de la diferenciación sexual

John C. Achermann, j. Larry Jameson

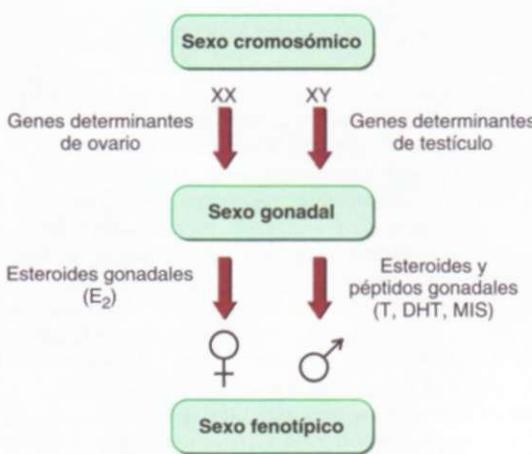
El desarrollo sexual comienza en el útero, pero continúa hasta la adultez temprana con el alcance de la madurez sexual y la capacidad reproductiva. Las etapas tempranas del desarrollo sexual pueden dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico, sexo gonadal (determinación sexual) y sexo fenotípico (diferenciación sexual) (fig. 343-1). Las anomalías en cada una de estas etapas pueden originar trastornos del desarrollo sexual (*disorders of sex development*, DSD). El niño nacido con genitales ambiguos requiere valoración pediátrica urgente, ya que algunas causas, como la hiperplasia suprarrenal congenita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH), conllevan crisis suprarrenales potencialmente fatales. Son esenciales la asignación temprana del género y la comunicación clara con los padres respecto al diagnóstico y al tratamiento. Es crucial la participación de un equipo multidisciplinario para planear la intervención quirúrgica (en caso necesario), el tratamiento médico y la asesoría. Los DSD también pueden manifestarse más

tarde como resultado de formas sutiles de disfunción gonadal (p. ej., síndrome de Klinefelter [*Klinefelter syndrome*, KS]) y a menudo los diagnostican los internistas. Como los DSD conllevan diversas consecuencias psicológicas, reproductivas y metabólicas, debe establecerse un diálogo abierto entre el paciente y los profesionales de la salud para asegurar la continuidad y la atención a estos problemas.

## DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

El *sexo cromosómico* describe el complemento cromosómico sexual X y Y (46,XY varón; 46,XX mujer) que se establece en el momento de la fecundación. La presencia de un cromosoma Y normal determina que ocurrirá desarrollo del testículo, incluso en presencia de múltiples cromosomas X (p. ej., 47,XXX o 48,XXXX). La pérdida de un cromosoma X altera el desarrollo gonadal (mosaicismo 45,X o 45,X/46,XY). Los fetos sin cromosoma X (45,Y) no son viables.

Se llama *sexo gonadal* a la asignación del tejido gonadal como testículo u ovario. La gónada embrionaria es bipotencial y puede desarrollarse (más o menos a los 40 días de gestación!) para formar testículos u ovarios, lo cual depende de cuáles genes se expresen (fig. 343-2). El desarrollo del testículo es iniciado por la expresión del gen *SRY* (región determinante del sexo en el



**FIGURA 343-1.** La diferenciación sexual puede dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico, sexo gonadal y sexo fenotípico. T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona; MIS, sustancia inhibidora mülleriana.

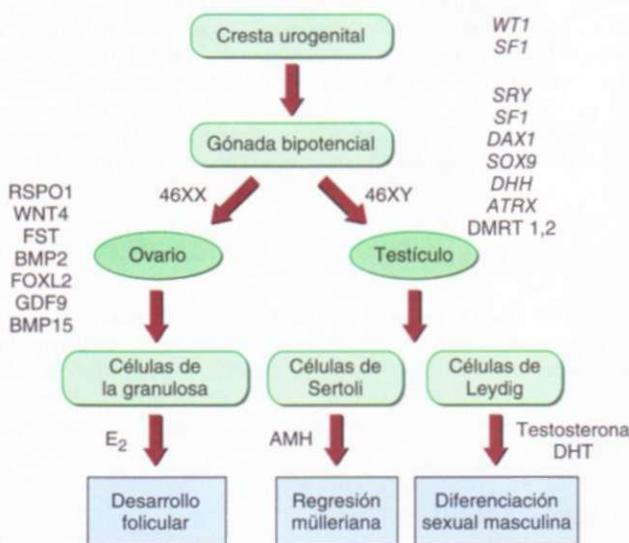
cromosoma Y) del cromosoma Y, que codifica un factor de transcripción de secuencia HMG. *SRY* se expresa transitoriamente en células destinadas a convertirse en las células de Sertoli y sirve como interruptor pivote para establecer el linaje testicular. La mutación de *SRY* impide el desarrollo del testículo en varones 46,XY cromosómicos, en tanto que la transposición de *SRY* en mujeres 46,XX basta para inducir al desarrollo del testículo y un fenotipo masculino. Se requieren otros genes para continuar el desarrollo testicular. *SOX9* (gen 9 de secuencia HMG relacionada con *SRY*) experimenta una regulación al alza notable durante el desarrollo de la gónada del varón, pero se inactiva en la gónada femenina. La expresión transgénica de *SOX9* basta para iniciar la formación de testículos en ratones y las mutaciones que destruyen *SOX9* alteran dicho desarrollo. *WT1* (gen 1 relacionado con el tumor de Wilms [Wilms tumor-related gene 1]) actúa en una etapa temprana de la vía genética y regula la transcripción de varios genes, entre los que figuran *SFI*, *DAX1* y *AMH* (que codifica la sustancia inhibidora mülleriana [ *müllerian-inhibiting substance*, MIS]). El *SFI* (factor esteroidogénico 1 [*steroidogenic factor 1*]) codifica un receptor nuclear que funciona en cooperación con otros factores de transcripción para regular un gran conjunto de genes suprarrenales y gonadales, incluidos muchos participantes en la esteroidogénesis. Las mutaciones heterocigóticas

de *SFI* se encuentran en cerca de 10% de pacientes XY con disgenesia gonadal y defectos en la androgenización, lo que indica la sensibilidad de los testículos a la dosis del gen *SFI*. La pauta de expresión temprana de *SFI* en la gónada es paralela a la de otro receptor nuclear huérfano, *DAX1* (inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1). La *DAX1* se regula en descenso conforme se desarrolla el testículo. La duplicación de *DAX1* altera el desarrollo del testículo, posiblemente por antagonizar la función de *SRY* y *SFI*. Por otra parte, las eliminaciones o mutaciones de *DAX1* originan una alteración en la formación de los cordones testiculares, lo cual revela la sensibilidad excesiva de la vía de determinación del sexo masculino a los efectos de dosificación de gen. Además de las anteriores mencionadas, las mutaciones humanas y murinas indican que por lo menos otros 15 genes también intervienen en la diferenciación y desarrollo de las gónadas, lo mismo que en la posición final de éstas (fig. 343-2). Estos genes codifican un conjunto de moléculas de señalización y factores de crecimiento paracíntico, además de los factores de transcripción.

Aunque alguna vez se consideró que el desarrollo ovárico era un proceso "predeterminado", ahora está claro que se expresan genes específicos durante las etapas más tempranas del desarrollo ovárico (p. ej., folistatina) (fig. 343-2). Una vez formado el ovario se requiere la expresión de diversos genes específicos para el desarrollo folicular normal (p. ej., receptor de la hormona foliculoestimulante [*follicle stimulating hormone*, FSH], *GDF9*). La esteroidogénesis en el ovario requiere el desarrollo de folículos que contienen células de la granulosa y células de la teca alrededor de los oocitos (cap. 341). Por consiguiente, la esteroidogénesis ovárica es mínima hasta que se producen las gonadotropinas en la pubertad.

Las células germinales también se desarrollan de una manera dismórfica sexual. En el ovario en desarrollo, las células germinales primordiales (*primordial germ cells*, PGC) inician la meiosis, mientras que proliferan y luego presentan un paro mitótico en los testículos en desarrollo. La entrada de las PGC en la meiosis se inicia por el ácido retinoico, el cual activa *STRA8* (estimulado por ácido retinoico 8 [*stimulated by retinoic acid 8*]) y otros genes implicados en la meiosis. El testículo en desarrollo produce niveles altos de *CYP26B1*, una enzima que degrada al ácido retinoico, lo que impide que las PGC inicien la meiosis.

El **sexo fenotípico** alude a las estructuras de los genitales externos e internos y a las características sexuales secundarias. El fenotipo masculino requiere la secreción de hormona antimülleriana (*anti-müllerian hormone*, AMH), sustancia inhibidora mülleriana) de las células de Sertoli y de la testosterona de las células de Leydig de los testículos. La AMH es un miembro de la familia del factor de crecimiento (factor de transformación del crecimiento beta [*transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ]) que actúa a través de receptores específicos, produciendo regresión de las estructuras müllerianas (60 a 80 días de gestación). Más o menos a los 60 a 140 días de gestación, la testosterona favorece el desarrollo de estructuras de Wolff, entre las que se incluyen el epidídimo, los conductos deferentes y las vesículas seminales. La testosterona también es el precursor de la dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno potente que favorece el desarrollo de los genitales externos, comprendidos el pene y el escroto (65 a 100 días y más adelante) (fig. 343-3). El seno urogenital se desarrolla para formar la próstata y la uretra prostática en el varón y la uretra y la porción inferior de la vagina en la mujer. El tubérculo genital se transforma en el glande peniano en el varón y en el clítoris en la mujer. Los botones urogenitales dan lugar al escroto o a los labios mayores y los pliegues uretrales se fusionan para producir el cuerpo del pene y la uretra en el varón o los labios menores femeninos. En la mujer, los conductos de Müller forman las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. Un fenotipo femenino normal se desarrollará aunque falte la gónada, pero se requiere estrógeno para la maduración del útero y la mama en la pubertad.



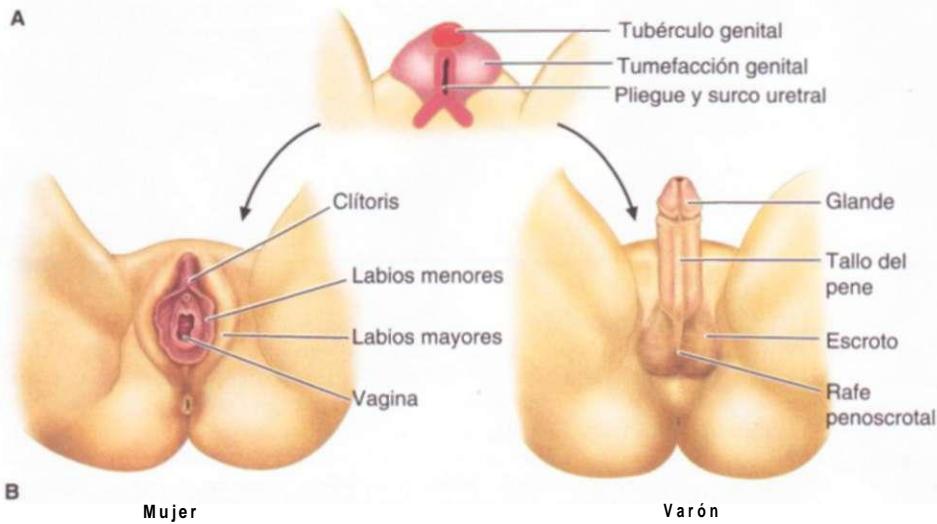
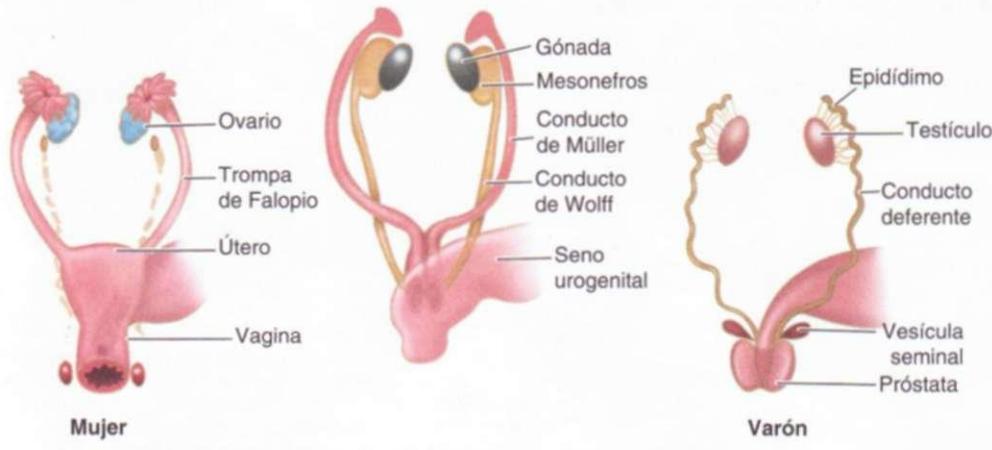
**FIGURA 343-2.** La regulación genética del desarrollo gonadal. *WT1*, gen 1 relacionado con el tumor de Wilms; *SFI*, factor esteroidogénico 1; *SRY*, región determinante sexual del cromosoma Y; *SOX9*, gen 9 HMG-secuencia relacionada con *SRY*; *DHH*, erizo del desierto; *ATRX* (talasemia alfa, retraso mental en el X); *DAX1*, inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1; *DMRT 1/2*, factor 1/2 de transcripción relacionado con *MAB3* de doble sexo; *WNT4*, sitio 4 de integración de MMIV tipo sin alas; *FST*, folistatina; *BMP2 y 15*, factores morfológicos óseos 2 y 15 (*bone morpho factors 2 and 15*); *FOXL2*, factor de transcripción L2 con cabeza de tenedor (*forkhead transcription Factor 12*); *GDF9*, factor 9 de diferenciación del crecimiento (*growth differentiation factor 9*); *AMH*, hormona antimülleriana (sustancia inhibidora mülleriana); *DHT*, dihidrotestosterona; *RSP01,R-espondina 1*.

## TRASTORNOS DEL SEXO CROMOSÓMICO

Los trastornos del sexo cromosómico resultan de anomalías en el número o la estructura de los cromosomas X o Y (cuadro 343-1).

### SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

**Fisiopatología.** La forma clásica del síndrome de Klinefelter (KS) (47,XXY) ocurre después de la falta de disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis (40% durante la espermatogénesis, 60% durante la ovogénesis) (cap. 63). Las formas de mosaico del KS (46,XY/47,XXY) se considera que obedecen a la falta de disyunción mitótica cromosómica dentro del cigoto y ocurren en por lo menos 1,0% de los individuos con este trastorno. Son menos comunes otras variantes cromosómicas de KS (p. ej., 48,XXYY; 48,XXXY) comunicadas.



**FIGURA 343-3. Diferenciación sexual normal.** **A.** Tracto urogenital interno. **B.** Genitales externos. (Según JD Wilson, JE Griffin, in E Braunwald et al. [eds]: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.)

**Manifestaciones clínicas.** El síndrome de Klinefelter se caracteriza por testículos pequeños, infertilidad, ginecomastia, proporciones eunucoides y una virilización deficiente en varones fenotípicos. Tiene una frecuencia de uno a 1 000 varones, pero muchos casos no se diagnostican. En casos graves, los individuos presentan antes de la pubertad testículos pequeños, o alteraciones de la androgenización y ginecomastia en la época de la pubertad. El retraso en el desarrollo y las discapacidades para el aprendizaje pueden ser manifestaciones adicionales. En una etapa ulterior, las características eunucoides o la infertilidad llevan al diagnóstico. Los testículos son pequeños y firmes (longitud media de 2.5 cm [4 ml de volumen]; casi siempre <3.5 cm [12 ml]) y es típico que parezcan inapropiadamente pequeños para el grado de androgenización. Por lo general no se requiere biopsias, pero revela la hialinización de los túbulos seminíferos y la azoospermia. Otras manifestaciones clínicas del síndrome de Klinefelter se enumeran en el cuadro 343-1. Las concentraciones plasmáticas de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) aumentan en la mayoría de los pacientes con 47,XXY (90 y 80%, respectivamente) y la testosterona plasmática está reducida (50 a 75%), lo cual refleja la insuficiencia gonadal primaria. El nivel de estradiol suele ser alto en virtud de la estimulación crónica de las células de Leydig por la LH y a causa de la aromatización de androstenediona por el tejido adiposo; el incremento de la razón estradiol/testosterona produce ginecomastia. Los pacientes con formas mosaicas del síndrome de Klinefelter tienen manifestaciones clínicas menos graves, testículos más grandes y a veces logran la fertilidad.

## SÍNDROME DE KLINEFELTER

La ginecomastia debe tratarse con reducción quirúrgica si resulta preocupante (cap. 340). La complementación androgénica mejora la virilización, libido, energía, deficiencia de fibrinólisis y mineralización ósea en los varones con insuficiencia androgénica, pero a veces agrava la ginecomastia (cap. 340). En algunos casos se ha logrado la fertilidad con fertilización *in vitro* en varones con oligospermia, o con inyección espermática intracito-

plásrica (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) después de recuperar espermatozoides mediante técnicas de extracción espermática testicular. En centros especializados, es posible la recuperación espermática exitosa con esta técnica en más de 50% de los varones con KS sin mosaismo. Después de la ICSI y la transferencia embrionaria se logran embarazos exitosos en cerca de 50% de estos casos. Es necesario considerar el riesgo de transmisión de esta anomalía cromosómica, sería deseable la detección previa a la implantación.

## SÍNDROME DE TURNER

### (DISGENESIS GONADAL; 45,X)

**Fisiopatología.** Alrededor de 50% de los individuos con síndrome de Turner (*Turner syndrome*, TS) poseen un cariotipo 45,X, alrededor de 20% tienen mosaicismo 46,XX/45,X y los restantes presentan anomalías estructurales del cromosoma X, como fragmentos de X, isocromosomas o anillos. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner se deben a la haploinsuficiencia de múltiples genes del cromosoma X (p. ej., homeosecuencia corta [*short stature homeobox*, SHOX]). Sin embargo, los genes grabados también pueden resultar afectados cuando el X heredado tiene diferentes orígenes paternos.

**Manifestaciones clínicas.** El síndrome de Turner se caracteriza por gónadas estriadas bilaterales, amenorrea primaria, estatura corta y múltiples anomalías congénitas en mujeres fenotípicas. Afecta a cerca de una de 2 500 mujeres y se diagnostica a diferentes edades, lo cual depende de las manifestaciones clínicas dominantes (cuadro 343-1). En la etapa prenatal, suele establecerse de manera incidental un diagnóstico

de síndrome de Turner tras el muestreo de vellosidades coriónicas o tras la amniocentesis por razones no relacionadas, como una edad materna avanzada. Entre los datos característicos en la ecografía prenatal están aumento en la translucidez de la nuca y reducción del crecimiento fetal en algunos casos. Se considerará el diagnóstico posnatal de síndrome de Turner en recién nacidas o lactantes con linfedema, pliegues en la nuca, implantación baja de la línea del pelo o defectos cardíacos del lado izquierdo, así como en niñas con una falla de crecimiento inexplicable o retraso de la pubertad. Si bien un desarrollo espontáneo limitado durante la pubertad ocurre hasta en 30% de las niñas con síndrome de Turner (10%, 45,X; 30 a 40%, 45,X/46,XX) y cerca de 2% llegan a la menarquía, la generalidad de las mujeres con el síndrome de Turner desarrollan una insuficiencia ovárica completa. Por tanto, se considerará este diagnóstico en todas las mujeres que presentan amenorrea primaria o secundaria y elevación en los niveles de gonadotropinas.

## SÍNDROME DE TURNER

El tratamiento de niñas y mujeres con síndrome de Turner requiere un plan multidisciplinario, debido a la variedad de órganos y sistemas que pueden resultar afectados. Se llevará a cabo una evaluación cardíaca y renal detallada al momento del diagnóstico. Las pacientes con defectos cardíacos congénitos (*congenital heart defects*, CHD) (30%) (válvula aórtica bicuspidea, 30 a 50%; coartación de la aorta, 30%; dilatación de la raíz aórtica, 5%) requieren control a largo plazo por un cardiólogo experto, profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales o quirúrgicos e imágenes seriadas de las dimensiones de la raíz aórtica, ya que una dilatación progresiva de ésta se vincula con mayor riesgo de disección aórtica. Las que sufren malformaciones renales y urinarias congénitas (30%) corren el riesgo de infecciones de las vías urinarias, hipertensión y nefrocalcinos. La hipertensión puede presentarse independientemente de las malformaciones cardíacas y renales y se vigilará y tratará al igual que en otros pacientes con hipertensión esencial. El crecimiento del clítoris y otros datos de virilización sugieren la presencia de material cromosómico Y encubierto, transpuesto, y conlleva un mayor

CUADRO 343-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS TRASTORNOS CROMOSÓMICOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

Trastorno	Complemento cromosómico común		Genitales			Desarrollo de la mama	Manifestaciones
	Gónada	Externos	Internos				
Síndrome de Klinefelter	47,XXY o 46,XY/ 47,XXY	Testículos hialinizados	Masculinos	Masculinos	Ginecomastia		Testículos pequeños, azoospermia, disminución del vello facial y axilar, disminución de la libido, estatura alta y aumento de la longitud de las piernas, disminución de la longitud del pene, mayor riesgo de tumores mamarios, enfermedades tromboembólicas, dificultades de aprendizaje, obesidad, diabetes mellitus, venas varicosas
Síndrome de Turner	45,X o 46,XX/ 45,X	Estría gonadal u ovario inmaduro	Femeninos	Femeninos hipoplásicos	Femenina inmadura		Lactancia: linfedema, cuello con membrana, tórax en escudo, baja implantación de la línea del pelo, defectos cardíacos y coartación de la aorta, malformación de las vías urinarias y riñón en herradura  Infancia: estatura corta, cubito valgo, cuello corto, cuartos metacarpianos cortos, uñas hipoplásicas, micrognacia, escoliosis, otitis media e hipoacusia sensorineural, ptosis y ambliopía, múltiples nevos y formación de queloides, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, dificultades del aprendizaje visual-espacial  Adulz: insuficiencia puberal y amenorrea primaria, hipertensión, obesidad, dislipidemia, alteraciones en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, enfermedad cardiovascular, dilatación de la raíz aórtica, osteoporosis, enfermedad inflamatoria intestinal, disfunción hepática crónica, mayor riesgo de cáncer de colon, hipoacusia
Disgenesia gonadal mixta	45,X/46,XY	Testículo o estría gonadal	Variables	Variables	Por lo general masculina		Estatura corta, mayor riesgo de tumores gonadales, algunas características del síndrome de Turner
Hermafroditismo verdadero (DSD ovotesticular)	46,XX/46,XY	Testículo y ovario u ovotestículo	Variables	Variables	Ginecomastia		Possible mayor riesgo de tumores gonadales

riesgo de gonadoblastoma, al parecer a causa de genes de cromosoma Y diferentes a **SRY**. Durante la infancia se llevará a cabo una valoración regular de función tiroidea, peso, dentición, audición, habla, visión y aspectos educacionales. La otitis media y la enfermedad del oído medio son frecuentes en la infancia (50 a 85%), y la pérdida auditiva sensorineurial se vuelve cada vez más frecuente con la edad (70 a 90%). Puede haber hipotiroidismo autoinmunitario (15 a 30%) en la infancia, pero la edad promedio de inicio es el tercer decenio. Es preciso brindar asesoría sobre los problemas de crecimiento y fertilidad a largo plazo. Existen grupos de apoyo para pacientes en todo el mundo.

El tratamiento de la estatura corta en niñas con síndrome de Turner sigue siendo un reto, ya que la estatura final en ausencia de tratamiento rara vez sobrepasa 150 cm. La hormona del crecimiento recombinante en dosis alta estimula la tasa de crecimiento en niñas con síndrome de Turner y se puede utilizar sola o combinada con dosis bajas del esteroide anabólico no aromatizable oxandrolona (hasta 0.05 mg/kg/día) en la niña mayor (más de ocho años). Sin embargo, los incrementos finales en la estatura suelen ser modestos (5 a 10 cm) y puede resultar beneficiosa la individualización de los regímenes terapéuticos en función de la respuesta. Las niñas con datos de insuficiencia gonadal requieren restitución de estrógenos para inducir al desarrollo de la mama y del útero, para apoyar el crecimiento y para mantener la mineralización ósea. Ahora, la mayoría de los médicos eligen iniciar el tratamiento con dosis bajas de estrógenos (la décima a octava parte de la dosis de reposición para adulto) a fin de inducir la pubertad en una edad apropiada (cerca de los 12 años). Las dosis de estrógeno se incrementan en forma gradual para permitir la feminización en un periodo de dos a tres años. Más tarde se añaden progestágenos para regular las hemorragias por supresión y algunas mujeres con síndrome de Turner en la actualidad logran embarazos exitosos después de la donación de óvulos y fecundación *in vitro*. El control a largo plazo de las mujeres con síndrome de Turner implica la vigilancia cuidadosa de la reposición de hormonas sexuales y la función reproductora, mineralización ósea, función cardíaca y dimensiones de la raíz aórtica, presión arterial, peso y tolerancia a la glucosa, perfiles hepáticos y de lípidos, función tiroidea y capacidad auditiva.

### DISGENESIA GONADAL MIXTA (45,X/46,XY)

La disgenesia gonadal mixta típicamente es resultado del mosaicismo 45,X/46,XY. El fenotipo de los pacientes con este trastorno varía en grado considerable. Si bien algunos tienen un fenotipo predominantemente femenino con características somáticas del síndrome de Turner, gónadas estriadas y estructuras müllerianas, otros individuos 45,X/46,XY tienen un fenotipo masculino y testículos y el diagnóstico se establece de manera incidental después de la amniocentesis o durante la investigación de la infertilidad. En la práctica, la mayoría de los niños que acuden al médico tienen genitales ambiguos y características somáticas variables. Suele escogerse un sexo de crianza femenino (60%) cuando es deficiente el desarrollo fálico y hay estructuras uterinas. Sin embargo, está indicada la gonalectomía para evitar

una mayor secreción de andrógenos y prevenir el desarrollo de gonadoblastoma (hasta 25%). Los individuos criados como varones requieren cirugía reconstructiva por hipospadias y para extirpar las estrías gonadales. Pueden preservarse los testículos escrotales, pero requieren exploraciones periódicas por si desarrollan un tumor. La biopsia para descartar el carcinoma *in situ* es recomendable en la adolescencia y puede requerirse el aporte complementario de testosterona para la virilización en la pubertad. La estatura potencial suele estar limitada.

### TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR

El DSD ovotesticular (antes llamado *hermafroditismo verdadero*) ocurre cuando existe un ovario y un testículo o cuando se encuentra un ovotestículo en un individuo. Por razones desconocidas, la asimetría gonadal más frecuente es con un testículo derecho y un ovario del lado izquierdo. La mayoría de los individuos con este diagnóstico tiene cariotipo 46,XX, sobre todo en la región de África subsahariana. Es menos frecuente un cariotipo 46,XX/46,XY y se acompaña de un fenotipo variable, según la proporción de cada línea celular. La fluorescencia con hibridación *in situ* (*fluorescence in situ hybridization, FISH*) o la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction, PCR*) para **SRY** permite detectar las transposiciones en esta región del cromosoma Y en un subgrupo de pacientes.

### TRASTORNOS DEL SEXO GONADAL Y FENOTÍPICO

Las características clínicas de los pacientes con trastornos del sexo gonadal y fenotípico se dividen en androgenización deficiente de varones 46,XY (46,XY, DSD) o androgenización excesiva de mujeres 46,XX (46,XX DSD). Estos trastornos comprenden un espectro de fenotipos que van desde "mujeres fenotípicas 46,XY" o "varones 46,XX" hasta individuos con genitales ambiguos.

### VARONES CON ANDROGENIZACIÓN DEFICIENTE (46,XY DSD)

La androgenización insuficiente del feto 46,XY (antes llamado *seudohermafroditismo masculino*) refleja defectos en la producción o actividad androgénica. Puede ser resultado de trastornos en el desarrollo testicular, defectos en la síntesis de andrógenos o resistencia a la testosterona y DHT (cuadro 343-2).

**Trastornos en el desarrollo testicular . DISGENESIA TESTICULAR.** Los pacientes con *disgenesia gonadal pura*, (*o completa*) (síndrome de Swyer) tienen gónadas en estría, estructuras müllerianas (por secreción insuficiente de AMH/sustancia inhibidora mülleriana [MIS]) y ausencia completa de an-

n TRASTORNOS QUE PRODUCEN SUBVIRILIZACIÓN EN VARONES  
| CARIOTÍPICOS (DSD 46,XY)

Trastornos en el desarrollo de los testículos

Hermafroditismo verdadero (46,XY)

Disgenesia gonadal

Síndrome del testículo ausente

Trastornos en la síntesis de andrógenos

Mutaciones del receptor de LH

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Mutaciones de la proteína reguladora aguda esteroidógena

Deficiencia de la separación de la cadena lateral de colesterol (CYP11A1)

Deficiencia de deshidrogenasa 2 de 3B-hidroxisteroide (HSD3B2)

Deficiencia de 17cx-hidroxilasa/17,20-lisasa (CYP17)

Deficiencia de oxidoreductasa de P450 (POR)

Deficiencia de deshidrogenasa 3 de 17p-hidroxisteroide (HSD17B3)

Deficiencia de 5cx-reductasa 2 (SRD5A2)

Trastornos de la acción de los andrógenos

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Defectos del cofactor del receptor de andrógenos

Otros trastornos del sistema reproductor masculino

Síndrome de conducto mülleriano persistente

Hipospadias aislado

Criptorquidia

**Nota:** DSD, trastornos del desarrollo sexual.

drogenización. Los pacientes con *disgenesia gonadal parcial* (*testículos disgenéticos*) producen suficiente MIS para la regresión uterina y, a veces, suficiente testosterona para la androgenización parcial. La disgenesia gonadal puede ser consecuencia de mutaciones o eliminaciones de los genes promotores testiculares (*WT1*, *SFI*, *SRY*, *SOX9*, *DHH*, *ATRX*, *ARX*, *DMRT*) o de la duplicación de loci cromosómicos que contienen *WNT4* o *DAX1* (cuadro

343-3). Entre éstas, las eliminaciones o mutaciones de *SRY* y las mutaciones heterocigóticas de *SFI* parecen ser las más frecuentes, pero aún así originan menos de 25% de los casos. Pueden presentarse manifestaciones clínicas concomitantes, lo que refleja los papeles funcionales adicionales de estos genes. Por ejemplo, ocurre disfunción renal en pacientes con mutaciones específicas en *WT1* (síndromes de Denys-Drash y Frasier), se presenta insuficiencia suprarrenal primaria con las mutaciones de *SFI*, y las anormalidades graves del cartílago (displasia campomélica) constituyen la manifestación clínica predominante de las mutaciones de *SOX9*. Los testículos disgenéticos habrán de extirparse para evitar la transformación maligna y se pueden utilizar estrógenos para inducir las características sexuales secundarias en individuos 46,XY criados como mujeres. El *síndrome del testículo ausente* (*distrófico; evanescente*) refleja la regresión del testículo durante el desarrollo. Se desconocen sus causas, pero la ausencia de estructuras müllerianas indica una secreción adecuada de MIS *in utero*. La regresión testicular temprana altera la androgenización *in utero*, en la mayoría de los casos, la androgenización de los genitales externos es normal o sólo un poco alterada (p. ej., micropene, hipospadias). A estos individuos se les pueden ofrecer prótesis penianas y deben recibir reposición androgénica durante la adolescencia.

**Trastornos en la Síntesis de andrógenos.** Los defectos en la vía que regula la síntesis de andrógenos (fig. 343-4) producen subvirilización del feto masculino (cuadro 343-3). La regresión mülleriana no se ve afectada, en virtud de que se preserva la función de la célula de Sertoli.

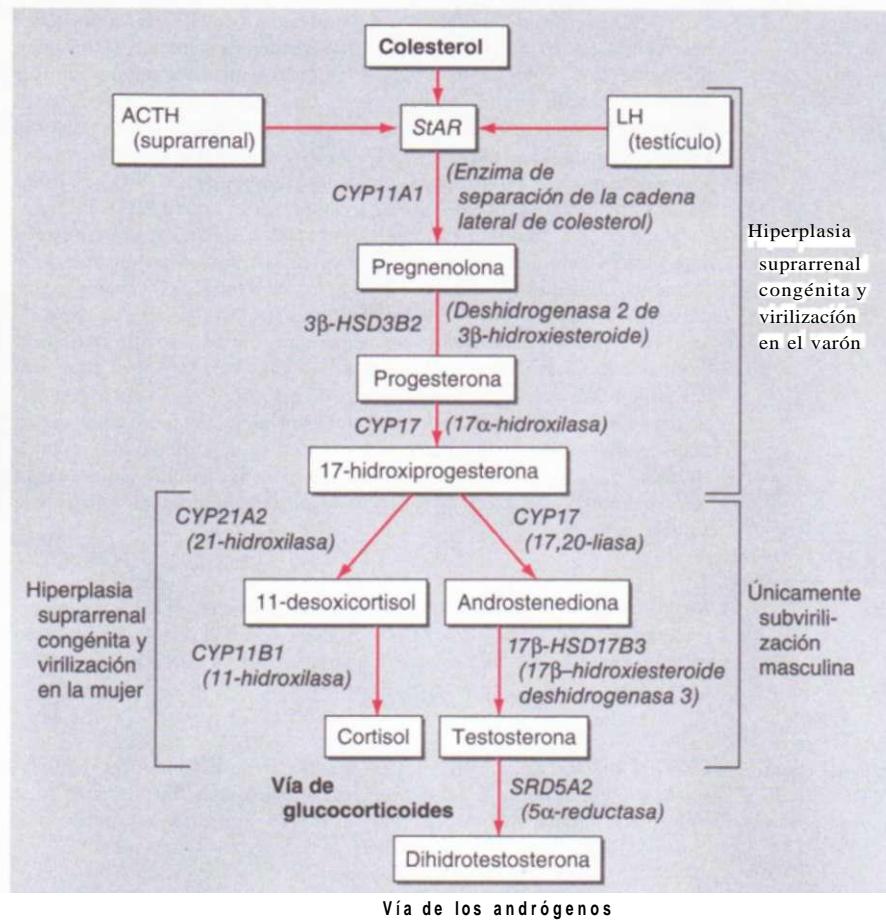
**RECEPTOR DE LH.** Las mutaciones en el receptor de LH producen hipoplasia de las células de Leydig y deficiencia de andrógenos. Los defectos en la síntesis o el funcionamiento del receptor de LH impiden la estimulación *in*

**CUADRO 343-3 CAUSAS GENÉTICAS DE ANDROGENIZACIÓN DEFICIENTE EN VARONES CARIOTÍPICOS (46,XY DSD)**

Genes	Herencia	Gónada	Útero	Genitales externos	Manifestaciones relacionadas
<b>Trastornos del desarrollo testicular</b>					
WT1	AD	Testículo disgenético	+-	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anormalidades renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, Denys-Drash y Frasier)
SFI SRY	AR/AD Y	Testículo disgenético u ovotestículo	+-	Femeninos o ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
SOX9	AD	Testículo disgenético u ovotestículo	+-	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica
DHH ATRX ARX	AR X X	Testículo disgenético	+	Femeninos	Neuropatía minifascicular
DAXI	dupXp21	Testículo disgenético	-	Femeninos o ambiguos	Talasemia alfa, retraso en el desarrollo
WNT4	dup1p35	Testículo disgenético	+-	Femeninos o ambiguos	Retraso mental; lisencefalía ligada a X
<b>Trastornos en la síntesis de andrógenos</b>					
LHR	AR	Testículo	-	Femeninos, ambiguos o micropene Variables	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	AR	Testículo	-		Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: facies tosca, sindactilia del 2º y 3º dedos del pie, falta de progreso, retraso en el desarrollo, anormalidades cardíacas y viscerales
STAR CYP11A1	AR	Testículo	-	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal lípido congénita (insuficiencia suprarrenal primaria)
HSD3B2	AR	Testículo	-	Ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
CYP17	AR	Testículo	-	Ambiguos	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial por T DHEA
POR	AR	Testículo	-	Masculinos o ambiguos	CAH, hipertensión por T corticosterona y 11-desoxicorticosterona, excepto en deficiencia aislada de 17,20-lisasa
HSD17B3	AR	Testículo	-	Femeninos o ambiguos	Manifestaciones mixtas de deficiencia de 21-hidroxilasa y 17a-hidroxilasa/deficiencia de 17,20-lisasa, a veces acompañado de craneosinostosis de Antley-Bixler
SRD5A2	AR	Testículo	-	Ambiguos o micropene	Androgenización parcial en la pubertad, t del índice androstenediona: testosterona
<b>Trastornos de la acción androgénica</b>					
Receptor androgénico	X	Testículo	-	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Banda fenotípica desde síndrome de insensibilidad androgénica completa (genitales femeninos externos) e insensibilidad androgénica parcial (ambiguos), hasta genitales masculinos normales e infertilidad

**Nota:** AR, autósómica recesiva; AD, autósómica dominante; *WT1*, gen 1 relacionado con el tumor de Wilms; *WAGR*, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (*Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation*); *SFI*, factor esteroidogénico 1; *SRY*, gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y; *SOX9*, gen 9 HMG-secuencia relacionada con *SRY*; *DHH*, erizo del desierto (*desert hedgehog*); *ATRX*, talasemia alfa, retraso mental en el X; *ARX*, homeosecuencia relacionada sin aristas, ligada a X; *DAX1*, inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1 (*dosage*

*sensitivity sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita on the X chromosome*); *WNT4*, sitio de integración del virus tumoral mamario de ratón tipo sin alas, 4 (*wingless-type mouse mammary tumor virus integration site, 4*); *LHR*, receptor para LH; *DHCR7*, reductasa 78 de esterol; *STAR*, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; *CYP11A1*, división de la cadena lateral de colesterol P450; *HSD3B2*, deshidrogenasa de 3β-hidroxisteroide, tipo 2; *CYP17*, 17a-hidroxilasa y 17,20-lisasa; *POR*, deficiencia de oxidoreductasa P450; *HSD17B3*, deshidrogenasa de 17β-hidroxisteroide tipo 3; *CYP19*, aromatasa; *SRD5A2*, 5α-reductasa tipo 2.



**FIGURA 343-4. Esquema simplificado de las vías para la síntesis de glucocorticoides y andrógenos.** Los defectos en *CYP21A2* y *CYP11B1* desvían a los precursores de los esteroides hacia la vía de los andrógenos y producen virilización de las mujeres 46,XX. La testosterona y la dihidrotestosterona son sintetizadas en las células de Leydig testiculares. Los defectos de las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos producen subvirilización de varones 46,XY. StAR, proteína reguladora aguda esteroidogénica. [Según JD Wilson, JE Griffin, in E Braunwald et al. [eds]: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.]

útero de las células de Leydig por la hCG (gonadotropina coriónica humana [*human chorionic gonadotropin*]), así como la estimulación de las células de Leydig en una etapa ulterior de la gestación y durante el periodo neonatal por la hormona luteinizante. Por consiguiente, la síntesis de testosterona y de dihidrotestosterona no basta para la virilización normal de los genitales internos y externos, lo cual ocasiona una gama de fenotipos que fluctúa desde la subvirilización completa hasta el micropene, en relación con la gravedad de la mutación.

**VÍAS ENZIMÁTICAS ESTEROIDOGÉNICAS.** Las mutaciones en la proteína reguladora esteroidogénico aguda (*steroidogenic acute regulatory protein*, StAR) y *CYP11A1* afectan tanto la esteroidogénesis suprarrenal como la gonadal (cap. 336). Las personas afectadas (46,XY) casi siempre tienen insuficiencia suprarrenal perdedora de sal de inicio súbito y fenotipo femenino. Los defectos en la deshidrogenasa de hidroxiesteroide-3 $\beta$  tipo 2 (*3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2*, HSD3B2) también causan insuficiencia suprarrenal en los casos graves, pero la acumulación de dihidroepiandrosterona (DHEA) tiene un efecto androgenizante ligero que produce genitales ambiguos o hipospadias. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a deficiencia de 17 $\alpha$ -hidroxilasa (*CYP17*) tienen deficiencia variable de androgenización, desarrollan hipertensión e hipopotasemia por los potentes efectos conservadores de sal de la corticosterona y la 11-desoxicorticosterona. Los pacientes con pérdida completa de la función de  $\beta$ 17 $\alpha$ -hidroxilasa a menudo se presentan como mujeres fenotípicas con ausencia de pubertad y en las que se encuentran testículos inguinales e hipertensión en la adolescencia. Algunas mutaciones de *CYP17* afectan de manera selectiva la actividad de la 17,20-lisasa sin alterar la actividad de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa, lo que produce androgenización deficiente sin exceso de mineralocorticoide e hipertensión. Las mutaciones en la oxidoreductasa de P450 (*P450 oxidoreductase, POR*) afectan a muchas enzimas de la esteroidogénesis, lo que afecta

la androgenización y produce una pauta bioquímica de deficiencia combinada aparente de 21-hidroxilasa y 17 $\alpha$ -hidroxilasa, a veces con anomalías esqueléticas (craneosinostosis de Antley-Bixler). Los defectos en la deshidrogenasa de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide tipo 3 (*HSD17B3*) y en la 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 (*SRD5A2*) interfieren con la síntesis de testosterona y DHT, respectivamente. Estos trastornos se caracterizan por androgenización *in útero* mínima o nula, pero puede haber cierto desarrollo fálico durante la adolescencia por la acción de otras isoformas de la enzima. Los individuos con deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 tienen estructuras de Wolff normales y no suelen desarrollar tejido mamario. En algunas culturas, estos individuos cambian su comportamiento de rol genérico de femenino a masculino en la pubertad porque el aumento de la testosterona induce el aumento de la masa muscular y otros rasgos de virilización. La crema de DHT puede mejorar el crecimiento fálico prepuberal en pacientes criados como varones. Las personas criadas como mujeres requieren gonadectomía antes de la adolescencia y reposición estrogénica en la pubertad.

**Trastornos de la acción de andrógenos • SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS.** Las mutaciones en el receptor de andrógenos (*androgen receptor, AR*) producen resistencia a la acción de estas hormonas (testosterona, DHT), llamada *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (*androgen insensitivity syndrome, AIS*). El AIS comprende una gama de trastornos y afecta por lo menos a uno de cada 100 000 varones cromosómicos. Dado que el receptor de andrógenos está ligado a X, sólo los varones son afectados y las portadoras maternas son fenotípicamente normales. Los individuos XY con *AIS completo* (*síndrome de feminización testicular*) tienen un fenotipo femenino, desarrollo mamario normal (debido a la aromatización de testosterona), una vagina corta pero sin útero (en virtud de que la producción de MIS es normal), escaso vello púbico y axilar y orientación psicossexual femenina. Los niveles de gonadotropinas y testosterona pueden ser bajos, normales o altos, lo cual depende del grado de resistencia a los andrógenos y de la contribución de estradiol a la inhibición realimentaria del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. La mayoría de

los pacientes presentan hernias inguinales (que contienen testículos) en la infancia o amenorrea primaria en la adultez. Suele realizarse gonadectomía, ya que hay un bajo riesgo de cáncer, y se prescribe restitución de estrógeno. Una alternativa es dejar las gónadas *in situ* hasta que el desarrollo mamario esté completo. Por lo general, el uso de dilatadores graduados en la adolescencia es suficiente para dilatar la vagina y permitir el coito.

El *AIS parcial* (*síndrome de Reifenstein*) se debe a mutaciones menos graves del receptor de andrógenos. Los pacientes a menudo presentan en la lactancia hipospadias perineoescrotal, pequeños testículos criptorquídicos y ginecomastia al momento de la pubertad. Estos individuos desarrollados como varones requieren reparación del hipospadias en la infancia y reducción de la mama en la adolescencia. Los andrógenos suplementarios rara vez mejoran en grado importante la virilización, por cuanto ya están altos los niveles de andrógenos endógenos. Los pacientes con una subvirilización más grave presentan crecimiento del clítoris y fusión de los labios y pueden desarrollarse como mujeres. El tratamiento quirúrgico y la atención psicosocial de estos dos grupos de pacientes son complejos y requieren la participación activa de los padres y del propio paciente durante las etapas apropiadas del desarrollo. También se han descrito *azoospermia* e infertilidad de factor masculino vinculadas a mutaciones con pérdida leve de función del receptor de andrógenos. La expansión repetida de trinucleótidos (CAG), desde una media de 22 repeticiones hasta más de 40 repeticiones, en una región muy polimorfa del receptor de andrógeno guarda relación con atrofia muscular espinal y bulbar (llamada también enfermedad de Kennedy). Estos pacientes muestran signos de insensibilidad parcial a los andrógenos durante la adolescencia o la edad adulta (p. ej., ginecomastia).

#### OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LOS VARONES (46,XY)

El *síndrome del conducto mülleriano persistente* es la presentación de un útero en un varón por lo demás normal. Este trastorno puede deberse a mutacio-

nes en AMH o su receptor (AMHR2). Se puede extirpar el útero, pero debe evitarse el daño a los vasos deferentes. Ocurre *hipospadias aislado* en casi uno de cada 200 varones y se trata mediante la reparación quirúrgica. La mayor parte de los casos son idiopáticos, si bien el dato de hipospadias penoescrotal, desarrollo peneano escaso y criotorquidia bilateral hacen necesaria la investigación de un trastorno subyacente del desarrollo sexual (p. ej., defectos de la acción de la testosterona). La falta de descenso testicular unilateral (criotorquidia) afecta a más de 3% de los niños al momento de nacer. Debe considerarse la orquidopexia si el testículo no ha descendido para los seis a 12 meses de edad. La criotorquidia bilateral es menos frecuente y debe llevar a sospechar deficiencia de gonadotropina o DSD. Un subgrupo de pacientes con criotorquidia tiene mutaciones en el gen insulinoide 3 (*insulin-like 3*, INS3) o su receptor LGR8 (también conocido como *GREAT*), que media el descenso testicular normal. Cada vez se reconoce más al testículo ascendente como un trastorno distinto para el cual aún no queda claro el tratamiento. Las *relaciones sindromáticas* y el *retraso del crecimiento intrauterino* también ocurren con relativa frecuencia en presencia de disfunción testicular o respuesta anormal de tejido blanco, pero se desconoce la causa subyacente de muchos de estos trastornos.

#### MUJERES CON ANDROGENIZACIÓN (46,XX DSD)

La androgenización inadecuada de las mujeres (antes llamado *seudohermafroditismo femenino*) ocurre cuando la gónada (ovario) contiene material testicular secretor de andrógeno o cuando hay un aumento en la exposición a andrógenos (cuadro 343-4).

**Transdiferenciación gonadal.** Puede desarrollarse tejido testicular en el DSD 46,XX testicular (varones 46,XX) después de la transposición de *SRY* o la duplicación de *SOX9*, o por defectos en *RSPO1* (cuadro 343-5).

**Aumento en la exposición a andrógenos • DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA (HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA).** La forma clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa (*21-hydroxylase deficiency*, 21-OHD) es la causa más frecuente de CAH (cap. 336). La incidencia está entre 1 en 10 000 y 15 000, y es la causa más frecuente de androgenización en mujeres cromosómicas 46,XX (cuadro 343-5). Las personas afectadas son homocigotas o heterocigotas compuestas para mutaciones graves de la enzima 21-hidroxilasa (*CYP21A2*). Esta mutación produce un bloqueo de la síntesis suprarrenal de glucocorticoides y mineralocorticoides, aumentando la 17-hidroxiprogesterona y desviando los precursores esteroides hacia la vía de la síntesis de andrógenos (fig. 343-4). La insuficiencia de glucocorticoides produce una elevación compensadora de la adrenocorticotropina (*adrenocortotropic hormone*, ACTH), con las consiguientes hiperplasia suprarrenal y síntesis adicional de precursores de esteroides proximales al bloqueo enzimático. El aumento en la síntesis intrauterina de andrógeno produce androgenización del feto femenino en el primer trimestre. Al nacer se observan genitales ambiguos con grados variables de

#### CUADRO 343-4 TRASTORNOS QUE PRODUCEN VIRILIZACIÓN EN MUJERES CARIOTÍPICAS (DSD 46,XX)

##### Transdiferenciación ovárica

Hermafroditismo verdadero (46,XX)

Varón XX (DSD testicular 46,XX)

##### Aumento de la síntesis de andrógenos

Deficiencia de deshidrogenasa 2 de 3β-hidroxiesteroido (*HSD3B2*)

Deficiencia de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*)

Deficiencia de oxidoreductasa P450 (*POR*)

Deficiencia de 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*)

Deficiencia de aromatasa (*CYP19*)

Mutación del receptor de glucocorticoides

##### Aumento en la exposición a andrógenos

Tumores virilizantes maternos (p. ej., luteomas del embarazo)

Fármacos androgénicos

##### Trastornos no virilizantes del sistema reproductor femenino

Disgenesia ovárica

Agenesia mülleriana

Agenesia vaginal

**Nota:** DSD, trastornos del desarrollo sexual.

crecimiento del clítoris y fusión de los labios. La producción androgénica excesiva causa pubertad precoz independiente de gonadotropina en los varones con deficiencia de 21-hidroxilasa.

La forma *perdedora de sal* de la 21-OHD se debe a la deficiencia grave combinada de glucocorticoide y mineralocorticoide. Por lo general, se manifiesta una crisis por pérdida de sal entre los siete y 21 días de edad; es un acontecimiento que puede poner en peligro la vida, requiere reanimación urgente con líquido y tratamiento esteroide. Por tanto, debe considerarse el diagnóstico de 21-OHD en cualquier lactante con genitales ambiguos y ausencia bilateral de gónadas palpables. Los varones (46,XY) con 21-OHD no tienen anomalías genitales al nacer, pero también son susceptibles a la insuficiencia suprarenal y crisis por pérdida de sal.

Las mujeres con la forma *virilizante simple clásica* de la 21-OHD también presentan ambigüedad genital. Tienen anomalías en la biosíntesis de cortisol, pero no desarrollan pérdida de sal. Los pacientes con 21-OHD *no clásica* producen cantidades anormales de cortisol y aldosterona, pero a expensas de una producción excesiva de andrógenos. Las manifestaciones de presentación más frecuentes son el hirsutismo (60%), oligomenorrea (50%) y acné (30%). Éste es uno de los trastornos recessivos más frecuentes en los humanos, con una incidencia de hasta 1 en 100 a 500 en muchas poblaciones, y 1 en 27 entre los judíos asquenazíes provenientes de Europa oriental.

Las características bioquímicas de la 21-OHD con pérdida aguda de sal son hipoglucemia; hiponatriemias; hipertotassemia; niveles bajos de cortisol y aldosterona, y aumento de 17-hidroxiprogesterona, ACTH y actividad plasmática de la renina. Ahora, el diagnóstico presintomático de la 21-OHD se hace en muchos centros con pruebas de detección neonatal para aumento de 17-hidroxiprogesterona. En la mayor parte de los casos, el nivel de esta hormona es



#### CAUSAS GENÉTICAS DE ANDROGENIZACIÓN DE MUJERES CARIOTÍPICAS (46,XX DSD)

Gen	Herencia	Gónada	Útero	Genitales externos	Manifestaciones relacionadas
<b>Transdiferenciación ovárica</b>					
SRY	Transposición dupl17q24	Testículo u ovotestículo	-	Masculinos o ambiguos	
SOX9	Desconocida			Masculinos o ambiguos	
RSPO1	AR	Testículo u ovotestículo	±	Masculinos o ambiguos	Hiperqueratosis palmarplantar, carcinoma cutáneo de células escamosas
<b>Aumento en la síntesis de andrógenos</b>					
HSD3B2	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización leve por T DHEA
CYP21A2	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, espectro fenotípico desde formas graves perdedoras de sal acompañadas de insuficiencia suprarrenal hasta formas con virilización simple con función suprarrenal compensada, T 17-hidroxiprogesterona
POR	AR	Ovario	+	Ambiguos o femeninos	Manifestaciones mixtas de deficiencia de 21-hidroxilasa y deficiencia de 17a-hidroxilasa/17,20-lisasa, a veces relacionadas con craneosinostosis de Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, hipertensión por T 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
CYP19	AR	Ovario	+	Ambiguos	Virilización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo mamario en la pubertad
Receptor para glucocorticoide	AR	Ovario	+	Ambiguos	T ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; falta de supresión con dexametasona

**Nota:** DSD, trastornos del desarrollo sexual; AR, autosómica recesiva; SRY, gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y; SOX9, gen 9 HMG-secuencia relacionada con SRY; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; HSD3B2, deshidrogenasa de 3B-hidroxiesteroido,

tipo 2; CYP21A2, 21-hidroxilasa; POR, deficiencia de oxidoreductasa P450; CYP11B1, 11 (3-hidroxilasa; CYP19, aromatasa; ACTH, adrenocorticotropina; RSPO, R-spondin 1, (R-spondin 1).

muy alto. En los adultos, la estimulación con ACTH (0.25 mg de cosintropina IV) con ensayos para 17-hidroxiprogesterona a los 0 y 30 min ayuda a detectar la 21-OHD no clásica y a los individuos heterocigóticos (cap. 336).

## 0 HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Las crisis agudas por pérdida de sal requieren reanimación con líquidos, hidrocortisona IV y corrección de la hipoglucemía. Una vez que el paciente se estabilice, deben administrarse glucocorticoides para corregir la insuficiencia de cortisol y suprimir la estimulación con ACTH, con lo que se previene la virilización adicional, la maduración esquelética rápida y el desarrollo de ovarios poliquísticos. Por lo general se usa hidrocortisona (10 a 20 mg/m<sup>2</sup> al día dividida en tres dosis) con la finalidad de suprimir parcialmente la 17-hidroxiprogesterona (100 a <1 000 ng/100 ml). El objetivo del tratamiento es usar la menor dosis de glucocorticoide que suprima en forma adecuada la producción suprarrenal de andrógenos sin originar signos de exceso de glucocorticoides, como alteración del crecimiento y obesidad. Los trastornos con pérdida de sal se tratan con reposición mineralocorticoide. Por lo general, los lactantes necesitan complementos de sal durante el primer año de edad. La actividad plasmática de la renina y los electrólitos se usan para vigilar la reposición mineralocorticoide. Algunos pacientes con 21-OHD virilizante simple también se benefician con mineralocorticoides complementarios. Se están evaluando nuevos métodos terapéuticos, como los antiandrógenos y los inhibidores de la aromatasa (para bloquear el cierre epifisiario prematuro). Los padres y los pacientes deberán tener presente la necesidad de mayores dosis de esteroides en caso de enfermedad y los pacientes deberán portar sistemas de alerta médica.

A menudo, los adolescentes mayores y los adultos se tratan con prednisolona o dexametasona por la noche para producir una supresión más completa de la ACTH. Las dosis de esteroides deben ajustarse a los requerimientos individuales, ya que el tratamiento excesivo produce aumento de peso e hipertensión, y puede afectar el recambio óseo. La androstenediona y la testosterona a veces son medidas útiles de control a largo plazo, con menos fluctuaciones que la 17-hidroxiprogesterona. Los requerimientos de mineralocorticoides a menudo disminuyen en la edad adulta y las dosis deben disminuirse para evitar la hipertensión. En los casos muy graves, algunos sugieren la suprarenalectomía, pero esto conlleva el riesgo de una operación mayor y la insuficiencia suprarrenal total.

Las niñas con androgenización genital marcada debida a 21-OHD clásica casi siempre se someten a reconstrucción vaginal y reducción del clítoris (con conservación del glande y la inervación), pero aún se discute el momento óptimo para estos procedimientos. En algunos centros mantienen un umbral más alto para realizar la cirugía clitoridea, ya que pueden afectarse la sensibilidad a largo plazo y la capacidad para alcanzar el orgasmo, pero aún se desconocen los resultados a largo plazo de las técnicas nuevas. Si la operación se practica en la lactancia es probable que sea necesaria una revisión quirúrgica o dilatación vaginal regular en la adolescencia o la adultez; además, tal vez sería apropiado el apoyo psicológico a largo plazo y la terapia psicossexual. Las mujeres con 21-OHD a menudo desarrollan ovarios poliquísticos y tienen disminución de la fertilidad, sobre todo cuando el control es deficiente. Entre 50 y 90% de las mujeres alcanza la fecundidad, pero muchas veces es necesaria la inducción de la ovulación (o incluso la suprarenalectomía). Debe evitarse la dexametasona durante el embarazo. Los varones con 21-OHD mal controlada pueden desarrollar restos suprarrenales testiculares y tienen riesgo de baja fertilidad. Está demostrado que el tratamiento prenatal de la 21-OHD mediante la administración de dexametasona a la madre disminuye el grado de androgenización en los fetos femeninos afectados. Sin embargo, lo ideal es que el tratamiento de la madre y el feto se inicie antes de las seis a siete semanas. Los efectos a largo plazo de la exposición prenatal a dexametasona sobre el desarrollo fetal aún están en estudio.

El tratamiento de otras formas de CAH incluye reposición mineralocorticoide y glucocorticoide para trastornos con pérdida de sal (p. ej., StAR, CYP11A1, HSD3B2), supresión del impulso de ACTH con glucocorticoides en trastornos acompañados de hipertensión (p. ej., CYP17, CYP11B1) y reposición apropiada de hormonas sexuales en la adolescencia y edad adulta, cuando sea necesario.

**OTRAS CAUSAS.** También puede ocurrir una mayor síntesis de andrógeno en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) debida a defectos de *POR*, *77(3-hidroxilasa /CYP1 IBI)* y *3\$-hidroxiesteroido hidrogenasa tipo 2 (HSD3B2)*, así como en las mutaciones de los genes que codifican la síntesis de *aromatasa (CYP19)* y el receptor de glucocorticoides. Puede haber una mayor exposición a los andrógenos *in útero* con los tumores virilizantes maternos y con la ingestión de compuestos androgénicos.

## OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LAS MUJERES (46,XX)

La *ausencia congénita de la vagina* ocurre vinculada a *agenesia mülleriana o hipoplasia* como parte del síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (mutaciones de *WNT4*). Este diagnóstico se considerará en mujeres por lo demás fenotípicamente normales que tienen amenorrea primaria. Otras manifestaciones concomitantes más raras incluyen anomalías renales (agenesia) y de la región cervical.

## CONSIDERACIONES GLOBALES

 El abordaje del niño o adolescente con ambigüedad genital u otro DSD requiere sensibilidad cultural, ya que los conceptos de sexo y género varían mucho. Algunos DSD genéticos raros ocurren con mayor frecuencia en poblaciones específicas (p. ej., *5\$-reductasa tipo 2* en República Dominicana). Diferentes formas de CAH también muestran variabilidad étnica y geográfica. En muchos países no son accesibles las pruebas bioquímicas apropiadas y el acceso a las formas apropiadas de cirugía o tratamiento puede ser limitado.

## LECTURAS ADICIONALES

- BOJESEN A, GRAVHOLT CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. Nat Clin Pract Urol 4:192, 2007
- BONDY CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group: Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 92:10, 2007
- COOLS M et al: Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers. Endocrinol Rev 27:468, 2006
- LEE PA et al: Consensus statement of management of intersex disorders. Pediatrics 118:e488, 2006
- MACLAUGHLIN DT, DONAHOE PK: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 350:367, 2004
- OGILVIE CM et al: Congenital adrenal hyperplasia in adults: A review of medical, surgical and psychological issues. Clin Endocrinol 64:2, 2006
- WILHELM D et al: Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1, 2007
- WILSON CA, DAVIES DC: The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. Reproduction 133:331, 2007

# 344 Tumores endocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas

Robert T. Jensen

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES (GI)

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (*neuroendocrine tumors*, NET) derivan del sistema neuroendocrino difuso del tubo digestivo, que consta de células productoras de aminas y ácido con diferentes perfiles hormonales, dependiendo del sitio de origen. Los tumores que producen pueden dividirse por lo general en carcinoides y tumores endocrinos pancreáticos (*pancreatic endocrine tumors*, PET). Estos tumores se clasificaron originalmente como APUDomas (término para designar tumores caracterizados por su captación y descarboxilación de precursores de aminas [*amine precursor uptake and decarboxylation*]), al igual que los feocromocitomas, los melanomas y los carcinomas tiroideos medulares, por compartir determinados rasgos citoquímicos, así como diversas características patológicas, biológicas y moleculares (cuadro 344-1). Originalmente se planteó que los APUDomas tenían un origen embrionario similar y que provenían de las células de la cresta neural, pero en la actualidad se sabe que las células que secretan péptidos no provienen del neuroectodermo. A pesar de ello, el concepto es útil, porque los tumores muestran semejanzas importantes y también algunas diferencias (cuadro 344-1).

### 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES (CARCINOIDES, TUMORES ENDOCRINOS | PANCREÁTICOS [PET])

- I. Comparten los marcadores generales de las células neuroendocrinas
  - A. La cromogranina (A, B, C) es una proteína soluble monomérica y acida que se encuentra en grandes granulos secretores; la cromogranina A es la que se utiliza más ampliamente
  - B. La enolasa específica de neuronas es el dímero  $\gamma$ - $\gamma$  de la enzima enolasa y es un marcador citosólico de diferenciación neuroendocrina
  - C. La sinaptotifisina es una glucoproteína integral de la membrana con peso molecular de 38 000 que se encuentra en vesículas pequeñas en las neuronas y los tumores neuroendocrinos
- II. Similitudes patológicas
  - A. Todos son APUDomas que muestran captación (*uptake*) y descarboxilación de precursores de aminas
  - B. Desde el punto de vista ultraestructural, tienen granulos secretores de núcleo denso (>80 nm)
  - C. En el examen histológico muestran un aspecto similar, con pocas mitosis y núcleos uniformes
  - D. A menudo se sintetizan múltiples péptidos/aminas que pueden detectarse con medios inmunocitoquímicos, pero que pueden no secretarse
  - E. La presencia o ausencia de síndrome clínico o el tipo no puede pronosticarse con estudios inmunocitoquímicos
  - F. Las clasificaciones histológicas no predicen el comportamiento biológico; sólo la invasión de las metástasis establece el carácter maligno
- III. Similitudes de comportamiento biológico
  - A. Por lo general de crecimiento lento, pero una proporción de ellos son energéticos
  - B. Secretan péptidos/aminas biológicamente activos, que pueden producir síntomas clínicos
  - C. Por lo general tienen altas densidades de receptores de somatostatina, que se utilizan tanto para su localización como para el tratamiento
- IV. Similitudes/diferencias en cuanto a anomalías moleculares
  - A. Similitudes
    - 1. Raras: alteraciones de los oncogenes comunes (*ras, jun, fos*, etc.)
    - 2. Raras: alteraciones de los genes supresores tumorales comunes (p53, retinoblastoma)
    - 3. Alteraciones del locus del gen de la MEN-1 (1q13) y p16<sup>INK4a</sup> (9p21) en algunos casos (10 a 30%)
    - 4. En 40 a 87% surge metilación de diversos genes (familia del dominio vinculado con *ras* I, p14, p16, 06 metilguanosina metiltransferasa, receptor beta de ácido retinoico)
  - B. Diferencias
    - 1. PET: pérdida de 3p (8-47%), 3q (8-41%), 1q (21-62%), 6q (18-68%). Ganancias en 17q (10-55%), 7q (16-68%)
    - 2. Carcinoides: pérdida de 18q (38-67%) > 18p (33-43%) > 9p, 16q21 (21-23%). Ganancias en 17q, 19p (57%)

## CLASIFICACIÓN, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BIOLOGÍA TUMORAL DE LOS NET

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales constan de láminas uniformes de células redondas y pequeñas con núcleos uniformes; las mitosis son raras. Pueden identificarse de manera aproximada en las histologías de rutina; sin embargo, estos tumores se reconocen principalmente por sus patrones de tinción histológica en virtud de las proteínas celulares que comparten. Históricamente se utilizó la tinción de plata y los tumores se clasificaron en aquéllos que mostraban una reacción argentafín, si captaban y reducían la plata, y en argirófilos, si no la reducían. En la actualidad se utiliza la localización inmunocitoquímica de las cromograninas (A, B, C), la enolasa específica de las neuronas o la sinaptotifisina, todas ellas marcadores de las células neuroendocrinas (cuadro 344-1). La cromogranina A es la que más ampliamente se utiliza.

Desde el punto de vista ultraestructural, estos tumores poseen granulos neurosecretores densos al paso de electrones y a menudo contienen pequeñas vesículas claras que corresponden a vesículas sinápticas de neuronas. Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales sintetizan múltiples péptidos, factores de crecimiento y aminas bioactivas que pueden secretarse en forma ectópica y dar origen a un síndrome clínico específico (cuadro 344-2). Para el diagnóstico del síndrome específico son necesarias las manifestaciones clínicas de la enfermedad y no es posible establecer tal diagnóstico con base en los resultados de la inmunocitoquímica únicamente. Por otra parte, los patólogos no pueden distinguir entre los tumores neuroendocrinos gastrointestinales benignos y malignos, a menos que haya metástasis o invasión.

Los tumores carcinoides a menudo se clasifican de acuerdo con la zona anatómica donde se originan (es decir, intestino anterior, intestino medio, intestino caudal), ya que los tumores que se originan en las mismas zonas comparten manifestaciones funcionales, histoquímica y productos secretores (cuadro 344-3). Los tumores del intestino anterior por lo general tienen un bajo contenido de serotonina (5HT), son negativos a argentafín pero argirófilos, en ocasiones secretan hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) o 5-hidroxitriptófano (5HTP), causando un síndrome carcinoide atípico (fig. 344-1), suelen ser multihormonales y pueden producir metástasis óseas. Es raro que produzcan un síndrome clínico a causa de los productos secretados. Los carcinoides del intestino medio son positivos a argentafín, tienen un alto contenido de serotonina, muy a menudo producen el síndrome carcinoide típico cuando originan metástasis (cuadro 344-3, fig. 344-1), liberan serotonina y taquicininas (sustancia P, neuropéptido K, sustancia K), rara vez secretan 5HTP o ACTH y pocas veces producen metástasis óseas. Los carcinoides del intestino caudal (recto, colon transverso y descendente) son negativos a argentafín, a menudo argirófilos, rara vez contienen serotonina o producen el síndrome carcinoide (fig. 344-1, cuadro 344-3), rara vez secretan 5HTP o ACTH, contienen múltiples péptidos y pueden producir metástasis óseas.

Los PET se clasifican en nueve síndromes funcionales específicos y definidos (cuadro 344-2); cuatro síndromes funcionales específicos posibles (PET que secretan calcitonina, renina, hormona iuteinizante o eritropoyetina) y PET no funcionales [tumores que secretan el polipéptido pancreático (PP); PPomas]. Cada uno de los síndromes funcionales incluye síntomas que dependen de la hormona específica liberada. A diferencia de ellos, los PET no funcionales no generan productos que originarían un síndrome clínico específico. La calificación de "no funcionales" es equívoca en sentido estricto, porque a menudo secretan en forma ectópica diversos péptidos (PP, cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana [*human chorionic gonadotropin*, hCG]; enolasa neuronóspecífica); sin embargo, no causan algún síndrome clínico específico. Las manifestaciones causadas por los PET no funcionales dependen exclusivamente de la masa tumoral.

Los tumores carcinoides pueden presentarse casi en cualquier tejido gastrointestinal (cuadro 344-3); sin embargo, en la actualidad, la mayor parte de ellos (70%) se originan en uno de tres sitios: bronquio, yeyuno-fleon o colon/recto. En el pasado, los tumores carcinoides se presentaban con gran frecuencia en el apéndice (es decir, 40%); sin embargo, los bronquios y el pulmón, al igual que el intestino delgado, son en la actualidad los sitios más comunes. En general, el sistema gastrointestinal es el sitio más común de estos tumores carcinoides, con 64%, y el aparato respiratorio ocupa el segundo lugar, con 28 por ciento.

El término *tumor endocrino pancreático*, aunque se utiliza ampliamente, por lo que se ha conservado aquí, también es equívoco, puesto que estos tumores pueden presentarse casi por completo en el páncreas (insulinomas, glucagonomas, PET no funcionales, PET que producen hipercalcemia) o tanto en sitios pancreáticos como extrapancreáticos (gastrinomas, VIPomas [péptido

CUADRO 344-2 SÍNDROMES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN VÍAS GASTROINTESTINALES

Nombre	Péptidos biológicamente activos secretados	Incidencia (casos nuevos/población 10 <sup>4</sup> /año)	Sitio del tumor	Neoplasia maligna, %	Vinculado con MEN-1, %	Síntomas/signos principales
<b>Síndrome funcional específico establecido</b>						
Tumor carcinoide						
Síndrome carcinoide	Serotonina, posiblemente taquicininas, motilina, prostaglandinas	0.5-2	Intestino medio (75-S) Intestino anterior (2-33%) Intestino posterior (1-8%) Se desconoce (2-15%)	95-100	Raro	Diarrea (32-84%) Hiperemía (63-75%) Dolor (10-34%) Asma (4-18%) Cardiopatías (11-41%)
Tumor endocrino pancreatico						
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0.5-1.5	Duodeno (70%) Páncreas (25%) Otros sitios (5%)	60-90	20-25	Dolor (79-100%) Diarrea (30-75%) Síntomas esofágicos (31-56%)
Insulinoma	Insulina	1-2	Páncreas (>1)	<10	4-5	Síntomas de hipoglucemia (100%)
VIPoma (síndrome de Vermer-Morrison, colera pancreática, WDHA)	Péptido intestinal vasoactivo	0.05-0.2	Páncreas (90%, adultos) Otros (10%, tejido nervioso, suprarrenales, periganglionar)	40-70	6	Diarrea (90-100%) Hipopotasiemia (80-1) Deshidratación <
Glucagonoma	Glucagon	0.01-0.1	Páncreas (1)	50-80	1-20	Erupción (67-9) Intolerancia a la glucosa (38-87%) Pérdida ponderal (66-96%) Diabetes mellitus (63-90%)
Somatostatinoma	Somatostatina	Rara	Páncreas (55%) Duodeno/yejuno (44%)	>70	45	Colelitiasis (65-90%) Diarrea (35-90%)
GRFoma	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Desconocida	Páncreas (30%) Pulmón (54%) Yeyuno (7%) Otros (13%)	>60	16	Acromegalia (1)
ACTHoma	ACTH	Rara	Páncreas (4-16%, todos los casos ectópicos de Cushing)	>95	Raro	Síndrome de Cushing (100%)
PET que causa síndrome carcinoide	Serotonina, taquicininas?	Rara (43 casos)	Páncreas (<1% de todos los carcinoides)		Raro	Igual que el síndrome carcinoide en párrafo anterior
PET que causa hipercalcemia	PTHrP; otras desconocidas	Rara	Páncreas (causa rara de hipercalcemia)		Raro	Dolor abdominal por metástasis en hígado
<b>Síndrome funcional específico posible</b>						
PET secretor de calcitonina	Calcitonina	Rara	Páncreas (causa rara de hipercalcitonemia)	>80	16	Diarrea (50%)
PET secretor de renina	Renina	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Hipertensión
PET secretor de hormona luteinizante	Hormona luteinizante	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Anovulación, virilización (mujer); menor libido (varón)
PET secretor de eritropoyetina	Eritropoyetina	Rara	Páncreas	100	No	Policitemia
<b>Ningún síndrome funcional</b>						
PPoma/no funcional	Ninguna	1-2	Páncreas (100%)	>60	3-44	Pérdida ponderal (30- Masa en abdomen (10-30%) Dolor (30-95%)

**Nota:** MEN, neoplasia endocrina múltiple; VIPoma, tumor que secreta péptido intestinal vasoactivo; WDHA, síndrome de diarrea acuosa, hipopotasiemia y aclorhidria; ACTH,

hormona adrenocorticotrópica; PET, tumor endocrino pancreatico; PTHrP, péptido vinculado con hormona paratiroides; PPoma, tumor que secreta polipéptido pancreatico.

intestinal vasoactivo; *vasoactive intestinal peptide*, VIP], somatostatinomas, GRFomas [factor liberador de hormona de crecimiento; *growth hormone-releasing factor*, GRF]. Los tumores endocrinos pancreaticos también se denominan *tumores de células de los islotes*; sin embargo, no se recomienda el uso de este término, ya que muchos no se originan en los islotes y pueden presentarse en sitios extrapancreáticos.

La clasificación uniforme de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para todos los NET de vías gastrointestinales (que incluyen carcinoides y PET), los divide en tres categorías generales: 1a) NET diferenciados; 1b) carcinomas neuroendocrinos diferenciados de baja malignidad y 2) carcinomas neuroendocrinos indiferenciados que por lo común son carcinomas neuroendocrinos microcíticos de cánceres de gran malignidad. El término *carcinoide* equivale a *NET diferenciado* (1a); el apartado en cuestión se divide con arreglo al sitio y los aspectos biológicos del tumor. Además, por primera vez se ha planteado una clasificación estándar de tipo TNM (tumor, ganglios [nodes], metástasis) para los NET del intestino anterior. El hecho de contar con esta clasificación de OMS y también la TNM facilitará enormemente la

comparación de los signos clínicos, patológicos y pronósticos y los resultados del tratamiento de NET de vías gastrointestinales (GI), en diferentes estudios.

La frecuencia exacta de los tumores carcinoides o de los tumores endocrinos pancreaticos varía según se consideren únicamente los tumores sintomáticos o bien todos ellos. La frecuencia de carcinoides de alcance clínico es de siete a 13 casos por millón de habitantes/año, mientras que la presencia de cualquier carcinoides maligno en la necropsia se detecta en 21 a 84 casos por millón de habitantes/año. Los tumores endocrinos pancreaticos de alcance clínico tienen una prevalencia de 10 casos por millón de habitantes, y los insulinomas, los gastrinomas y los tumores endocrinos pancreaticos no funcionales tienen una frecuencia de 0.5 a dos casos por millón de habitantes/año (cuadro 344-2). Los VIPomas son dos a ocho veces menos comunes, los glucagonomas son 17 a 30 veces menos comunes y los somatostatinomas son los menos frecuentes. En estudios de necropsias se encontraron tumores endocrinos pancreaticos en 0.5 a 1.5% de todos los casos. Sin embargo, se piensa que ocurrieron tumores funcionales en menos de uno de cada 1 000 casos.

**CUADRO 344-3 I LOCALIZACIÓN, FRECUENCIA DE METÁSTASIS Y RELACIÓN CON EL SÍNDROME CARCINOIDE DE LOS TUMORES CARCINOIDES**

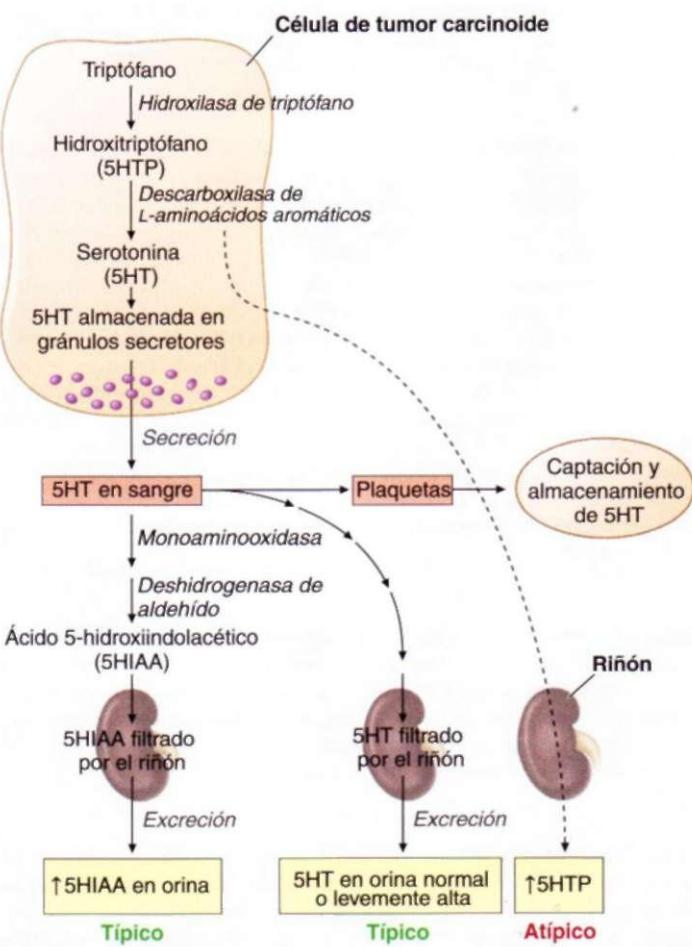
	Sitio (% del total)	Frecuencia de metástasis	Frecuencia del síndrome carcinoide
Intestino anterior			
Esófago	<0.1		—
Estómago	4.6	10	9.5
Duodeno	2.0		3.4
Páncreas	0.7	/1.9	20
Vesícula biliar	0.3	17.8	5
Bronquio, pulmón, tráquea	27.9	5.7	13
Intestino medio			
Yeyuno	1.8	{58.4	9
ileon	14.9		9
Divertículo de Meckel	0.5		13
Apéndice	4.8	38.8	<1
Colon	8.6	51	5
Hígado	0.4	32.2	—
Ovario	1.0	32	50
Testículo	<0.1	—	50
Intestino caudal			
Recto	13.6	3.9	—

**Fuente:** el sitio de la afección se obtuvo a partir de los datos de PAN-SEER (1973-1999), y la frecuencia de metástasis de los datos de SEER (1992-1999), comunicados por IM Modlin et al: Cáncer 97:934,2003. La frecuencia de síndrome carcinoide proviene de 4 349 casos estudiados entre 1950 y 1971, comunicados por JD Godwin: Cáncer 36:560,1975

Los tumores carcinoides y los PET suelen tener un comportamiento maligno (cuadros 344-2 y 344-3). En el caso de PET, salvo los insulinomas, de los cuales menos de 10% son cancerosos, 50 a 100% en series diferentes son malignos. En el caso de los tumores carcinoides el porcentaje con comportamiento canceroso varía con el sitio. Para los tres lugares más comunes de presentación es muy variable la frecuencia de metástasis: yeyuno/ileon (58%) > pulmón/bronquio (6%) > recto (4%). Diversos factores influyen en

la supervivencia y la agresividad del tumor (cuadro 344-4). La presencia de metástasis hepáticas es el factor de pronóstico individual más importante tanto para los tumores carcinoides como para los tumores endocrinos pancreáticos. Para la aparición de metástasis hepáticas reviste especial importancia el tamaño del tumor primario. Por ejemplo, en los carcinoides de intestino delgado, que es la causa más frecuente del síndrome de ese tipo causado por metástasis en el hígado (cuadro 344-2), aparecen metástasis en 15 a 25% de los casos si el diámetro de la neoplasia es menor de 1 cm; en 58 a 80%, si tiene 1 a 2 cm y más de 75% si excede de 2 cm. Existen datos similares en el caso de los gastrinomas y otros PET en que se ha demostrado que el diámetro del tumor primario constituye un elemento de predicción independiente, de la aparición de metástasis en hígado. La presencia de metástasis en ganglios linfáticos, la profundidad de la invasión, algunos signos histológicos [diferenciación, índices mitóticos y de crecimiento, densidad de vasos, factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y la expresión de la metaloproteína CD 10], los mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina y los resultados de citometría de flujo (como la presencia de aneuploidía), constituyen factores pronósticos importantes para la aparición de

metástasis (cuadro 344-4). En los pacientes con tumores carcinoides, otros factores que señalan un pronóstico desfavorable son el desarrollo de un síndrome carcinoide, la edad avanzada, el género masculino, la presentación sintomática del tumor o los aumentos de varios marcadores tumorales (ácido 5-hidroxiindolacético [*5-hydroxyindolacetic acid*, 5-HIAA], neuropeptido K, cromogranina A). En el caso de los tumores endocrinos pancreáticos o del gastrinoma, el PET mejor estudiado, el peor pronóstico guarda relación



**FIGURA 344-1. Síntesis, secreción y metabolismo de la serotonina (5HT) en los pacientes con síndromes carcinoides típicos y atípicos.** Abreviaturas: 5HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético.

**CUADRO 344-4 FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS**

Coexistencia de tumores carcinoides y PET
Presencia de metástasis en hígado ( $p <0.001$ )
Extensión de las metástasis en hígado ( $p <0.001$ )
Presencia de metástasis en ganglios linfáticos ( $p <0.001$ )
Profundidad de la invasión ( $p <0.001$ )
Incremento de los niveles de fosfatasa alcalina en suero ( $p = 0.003$ )
Sitio del tumor primario ( $p <0.001$ )
Volumen del tumor primario ( $p <0.005$ )
Diversos signos histológicos
Diferenciación de la neoplasia ( $p <0.001$ )
índices de proliferación altos (índice Ki-67 alto, expresión de PCNA)
Número grande de mitosis ( $p <0.001$ )
Invasión vascular o perineural
Número (densidad) de vasos (menor número de vasos finos; mayor número de vasos linfáticos)
VEGF pequeña, nivel alto de expresión de metaloproteína CD10
Signos en citometría de flujo (como aneuploidía)
Tumores carcinoides
Presencia de síndrome carcinoide
Resultados de pruebas de laboratorio [nivel de 5-HIAA en orina ( $p <0.01$ ); neuropeptido K en plasma ( $p <0.05$ ); cromogranina A en suero ( $p <0.01$ )]
Presencia de segundo cáncer
Sexo masculino ( $p <0.001$ )
Senectud ( $p <0.01$ )
Forma de identificación (accidental > sintomático)
Signos moleculares [expresión de TGF- $\alpha$ ( $p <0.05$ ), LOH de cromosoma 16q o ganancia del cromosoma 4p ( $p <0.05$ )]
PET
Hiperexpresión del oncogén Ha-Ras o del p53
Sexo femenino
Ausencia del síndrome de MEN-1
Datos de estudios de laboratorio (incremento de la cromogranina A en algunos estudios; gastrinomas, mayor nivel de gastrina)
Signos moleculares [mayor expresión de HER2/neu ( $p = 0.032$ ), LOH de cromosomas 1q, 3p, 3q o 6q ( $p = 0.0004$ ); hiperexpresión del receptor EGF ( $p = 0.034$ ), ganancias en cromosomas 7q, 17q, 17p, 20q]
<b>Nota:</b> PET, tumor endocrino pancreatico; Ki-67, antígeno nuclear vinculado con proliferación, reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67; PCNA, antígeno nuclear de célula en proliferación ( <i>proliferating cell nuclear antigen</i> ); 5HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético ( <i>5-hydroxyindolacetic acid</i> ); TGF- $\alpha$ , factor transformador del crecimiento alfa; LOH, pérdida de heterocigosidad ( <i>loss of heterozygosity</i> ); MEN, neoplasia endocrina múltiple; EGF, factor epidérmico de crecimiento ( <i>epidermal growth factor</i> ).

I SÍNDROMES GENÉTICOS RELACIONADOS CON UNA MAYOR FRECUENCIA DE TUMORES  
| NEUROENDOCRINOS [NET (CARCINOIDES O TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS, PET)]

Síndrome	Ubicación de las mutaciones de genes y productos de genes	NET vistos/frecuencia
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1)	11q13 (codifica la proteína de 610 aminoácidos menina)	80-100% desarrollan PET (no funcional > gastrinoma > insulínoma) Carcinoides: gástricos (13-30%), bronquiales/tímicos (8%)
Enfermedad de von Hippel-Lindau	3q25 (codifica la proteína de 213 aminoácidos)	12-17% desarrollan PET (casi siempre no funcionales)
Enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis 1 [NF-1])	17q11.2 (codifica la proteína de 2 485 aminoácidos neurofibromina)	Somatostatinomas duodenales (por lo general no funcionales) Rara vez insulínoma, gastrinoma
Esclerosis tuberosa	9q34 (TSC1) (codifica la proteína de 1 164 aminoácidos hamartina) 16p13 (TSC2) (codifica la proteína de 1 807 aminoácidos tuberina)	Rara vez desarrollan PET (no funcional y funcional [insulínoma, gastrinoma])

con el género femenino, la expresión excesiva del oncogén *ha-ras* o *p53*, la ausencia de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 1 y los niveles más altos de diversos marcadores tumorales (es decir, cromogranina A, gastrinas).

Diversos trastornos genéticos conllevan una mayor frecuencia de NET (cuadro 344-5). Cada uno de ellos es causado por la pérdida de un supuesto gen supresor tumoral. El más importante es la MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple 1), que es un trastorno autosómico dominante secundario al defecto en un gen de 10 exones del cromosoma 11q13 que codifica la síntesis de una proteína nuclear de 610 aminoácidos, la menina (cap. 345). Entre los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 1, 95 a 100% desarrollan hiperparatiroidismo por hiperplasia paratiroidea, 80 a 100% desarrollan tumores endocrinos pancreáticos, 54 a 80% desarrollan adenomas hipofisarios, mientras que los carcinoides bronquiales aparecen en 8%, los carcinoides tímicos en 8% y los carcinoides gástricos en 13 a 30% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES). Entre los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 1, 80 a 100% desarrollan tumores endocrinos pancreáticos no funcionales; los PET funcionales ocurren en 80%, y 54% desarrollan síndrome de Zollinger-Ellison, 21% insulínomas, 3% glucagonomas y 1% VIPomas. La neoplasia endocrina múltiple 1 se presenta en 20 a 25% de todos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, en 4% de aquellos con insulínomas y en un bajo porcentaje (<5%) de los demás tumores endocrinos pancreáticos.

Tres facomatosis relacionadas con los tumores neuroendocrinos son la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo 1) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). La enfermedad de von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante debido a defectos en el cromosoma 3p25, que codifica la síntesis de una proteína de 213 aminoácidos que interactúa con la familia elongina de las proteínas como regulador transcripcional (caps. 278, 337, 345, 374). Además de los hemangioblastomas cerebelosos, el cáncer renal y los feocromocitomas, 10 a 17% de estos pacientes desarrollan un tumor endocrino pancreático. La mayor parte no son funcionales, si bien se han comunicado insulínomas y VIPomas. Los pacientes con NF-1 tienen defectos en un gen del cromosoma 17q11.2 que codifica una proteína de 2 845 aminoácidos, la neurofibromina, que funciona en las células normales como supresora de la cascada de señalización de ras (cap. 374). Hasta 12% de estos pacientes desarrollan un tumor carcinoide en la parte alta del tubo digestivo, característicamente en la región periampollar (54%). Muchos se clasifican como somatostatinomas en virtud de que contienen somatostatina en las pruebas inmunocitoquímicas; sin embargo, rara vez secretan somatostatina o producen un síndrome de somatostatinoma clínico. La neurofibromatosis 1 rara vez se ha relacionado con insulínomas y con el síndrome de Zollinger-Ellison. La esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis*, TSC) se debe a mutaciones que alteran la proteína de 1 164 aminoácidos hamartina (TSC1), o la proteína de 1 807 aminoácidos tuberina (TSC2) (cap. 374). Tanto la hamartina como la tuberina interactúan en una vía relacionada con la regulación de la proteína G citosólica. En estos pacientes se han comunicado algunos casos que incluyen tumores endocrinos pancreáticos no funcionales y funcionales (insulínomas y gastrinomas) (cuadro 344-5).

A diferencia de los tumores neuroendocrinos más comunes, como los carcinomas de mama, colon, pulmón o estómago, los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides no muestran alteraciones en los oncogenes comunes (*ras*, *myc*, *fos*, *src*, *jun*) ni en los genes supresores tumorales comunes (*p53*, gen de predisposición al retinoblastoma). Las alteraciones

que son importantes en su patogenia son las alteraciones del gen de *MEN-1*, el gen supresor tumoral *p16/MTS1*, el gen *DPC 4/Smad 4*, la amplificación del protooncogén *HER-2/MCM* y los factores de crecimiento y sus receptores, la metilación de varios genes que probablemente cause su desactivación, y las delecciones de genes supresores tumorales desconocidos así como las ganancias de otros genes desconocidos (cuadro 344-1). Los estudios de hibridación genómica comparativa y de tipificación de alelos de todo el genoma han demostrado diferencias genéticas entre los tumores endocrinos pancreáticos y los carcinoides, algunas de las cuales tienen importancia para el pronóstico (cuadro 344-4). Las mutaciones del gen *MEN-1* son muy importantes. La pérdida de heterocigosisidad en el locus de *MEN-1* en el cromosoma 11q13 se presenta en 93% de los tumores end-

doctrinos pancreáticos esporádicos (los que no tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1) y en 26 a 75% de los tumores carcinoides esporádicos. Las mutaciones del gen de *MEN-1* se han comunicado en 31 a 34% de los gastrinomas esporádicos. La presencia de varias de estas alteraciones moleculares (PET o carcinoide) se correlaciona con el crecimiento del tumor, su tamaño y la magnitud o lesividad de la enfermedad, pudiendo tener importancia para el pronóstico.

## TUMORES CARCINOIDEOS Y SÍNDROME CARCINOIDE

### CARACTERÍSTICAS TUMORALES GENERALES DE LOS TUMORES

#### CARCINOIDES GASTROINTESTINALES MÁS COMUNES

**Carcinoides apendiculares.** Éstos se presentan en una de cada 200 a 300 appendicectomías, por lo general en la punta del apéndice. En estudios originales, muchos han sido señalados (más de 90%) como neoplasias con menos de 1 cm de diámetro sin metástasis, pero señalamientos recientes indican que 2 a 35% envían metástasis (cuadro 344-3). En los datos de SEER de 1 570 carcinoides apendiculares, 62% estuvieron localizados y 27% enviaron metástasis de tipo regional y 8%, a distancia; la mitad de las masas de 1 a 2 cm enviaron metástasis a ganglios linfáticos. El porcentaje del número total de carcinoides ha disminuido de 43.9 (1950 a 1969) a 2.4 (1992 a 1999).

**Carcinoides intestinales pequeños.** Suelen ser múltiples; 70 a 80% se presentan en el íleon y 70% están a una distancia no mayor de 60 cm de la válvula ileocecal. Alrededor de 40% tienen un diámetro <1 cm, 32% tienen entre 1 y 2 cm de diámetro y 29% son mayores de 2 cm. Entre 35 y 70% conllevan metástasis (cuadro 344-3). Es característico que produzcan una reacción fibrotica y densa que puede llevar a obstrucción intestinal. Las metástasis a distancia afectan al hígado en 36 a 60% de los pacientes, a los huesos en 3% y al pulmón en 4%. El tamaño del tumor influye en la frecuencia de metástasis. Sin embargo, incluso los tumores carcinoides pequeños del intestino delgado (<1 cm) producen metástasis en 15 a 25%; la frecuencia aumenta hasta 58 a 100% en el caso de los tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Los carcinoides también surgen en el duodeno y 31% de los mismos producen metástasis. Ningún tumor duodenal <1 cm produjo metástasis, en tanto que 33% de los >2 cm si las originaron. Los carcinoides del intestino delgado son la causa más común (60 a 87%) de síndrome carcinoide y se consideran más adelante en este capítulo.

**Carcinoides rectales.** Los carcinoides rectales se encuentran en casi una de cada 2 500 proctoscopias. Casi todos aparecen entre 4 y 13 cm por encima de la línea dentada. La mayor parte son pequeños y 66 a 80% tienen un diámetro <1 cm y rara vez producen metástasis (5%). Los tumores que tienen un tamaño de entre 1 y 2 cm pueden producir metástasis en 5 a 30% de los casos, y los >2 cm, que son raros, en >70% de los casos.

**Carcinoides bronquiales.** La frecuencia de las neoplasias mencionadas no se vincula con el tabaquismo. Se han planteado diversas clasificaciones de los tumores carcinoides bronquiales. En algunos estudios, los tumores neuroendocrinos pulmonares se clasifican en cuatro categorías: carcinoma bronquial, carcinoma de células de Kulchitsky [*Kulchitsky cell carcinoma*, KCC]-I; carcinoma atípico (también denominado carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, KCC-II); carcinoma

ma neuroendocrino de células pequeñas intermedio, y neuroendocarcinoma de células pequeñas (KCC-III). Otra clasificación propuesta incluye tres categorías: benigno o maligno de bajo grado (carcinoide típico); maligno de bajo grado (carcinoide atípico) y maligno de alto grado (carcinoma mal diferenciado de células grandes o células pequeñas). Estas diferentes categorías de tumores neuroendocrinos pulmonares tienen diferentes pronósticos, que varían desde el excelente del carcinoide típico hasta el desfavorable de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas.

**Carcinoides gástricos.** Comprenden tres de cada 1 000 neoplasias gástricas. Se piensa que ocurren tres subtipos diferentes de carcinoides gástricos. Cada uno tiene su origen en células semejantes a las enterocromafines (*enterochromaffin-like*, ECL) en la mucosa gástrica. Dos subtipos conllevan estados hipergastrinémicos: gastritis atrófica crónica (tipo I) (80% de todos los carcinoides gástricos) y síndrome de Zollinger-Ellison, casi siempre como parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple I (tipo II) (6% de todos los casos). Estos tumores por lo general tienen una evaluación benigna, y 9 a 30% conllevan metástasis. Suelen ser múltiples y pequeños, y sólo infiltran la submucosa. El tercer subtipo de carcinoide gástrico (tipo III) (esporádico) ocurre sin hipergastrinemia (14% de todos los carcinoides) y tiene una evolución agresiva, de manera que 54 a 66% producen metástasis. Los carcinoides esporádicos suelen ser tumores únicos y de gran tamaño; 50% tienen características histológicas atípicas y pueden ser causa de síndrome carcinoide. Los carcinoides gástricos ocupan un porcentaje creciente de todos los carcinoides (1.96% [1969 a 1971], 3.6% [1973 a 1991], 5.8% [1991 a 1999]).

#### TUMORES CARCINOIDES SIN SÍNDROME CARCINOIDE

La edad de los pacientes a la que se establece el diagnóstico fluctúa entre 10 y 93 años, con una edad promedio de 63 años para el intestino delgado y 66 años para el recto. El cuadro clínico es diverso y guarda relación con el sitio de origen y la magnitud de la diseminación maligna. En el apéndice, los tumores carcinoides suelen encontrarse de manera accidental durante una intervención quirúrgica por sospecha de apendicitis. Los carcinoides de intestino delgado a nivel de yeyuno e ileon se manifiestan por dolor abdominal periódico (51%), obstrucción intestinal con invaginación del ileon (31%), tumor abdominal (17%) o hemorragia gastrointestinal (11%). Debido a la vaguedad de los síntomas, el diagnóstico suele demorarse unos dos años desde el inicio de los mismos, con un intervalo de hasta 20 años. Los carcinoides duodenales, gástricos y rectales son casi siempre un descubrimiento casual durante los exámenes endoscópicos. Los síntomas más comunes de los carcinoides rectales son la melena-hemorragia (39%), el estreñimiento (17%) y la diarrea (12%). Los carcinoides bronquiales a menudo se descubren como una lesión visible en una radiografía torácica, y 31% de los pacientes están asintomáticos. Los carcinoides tímicos se presentan como masas mediastínicas anteriores, por lo general en la radiografía torácica o en la tomografía computadora (computed tomography, CT). Los carcinoides ováricos y testiculares por lo general se presentan como masas descubiertas durante la exploración física o la ecografía. El tumor carcinoide metastásico en el hígado a menudo se presenta en forma de hepatomegalia en un paciente que puede tener síntomas mínimos y pruebas de función hepática casi normales.

#### TUMORES CARCINOIDES CON SÍNTOMAS GENERALES

##### ORIGINADOS POR PRODUCTOS SECRETADOS

Los tumores carcinoides, desde el punto de vista inmunocitoquímico, pueden contener múltiples péptidos gastrointestinales: gastrinas, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, taquicininas (sustancia K, sustancia P, neuropeptido K), glucagon, péptido liberador de gastrina, VIP, PP, otros péptidos biológicamente activos (ACTH, calcitonina, hormona del crecimiento), prostaglandinas y aminas bioactivas (5HT). Estas sustancias pueden o no liberarse en suficientes cantidades como para ocasionar síntomas. En diversos estudios de pacientes con tumores carcinoides se hallaron elevaciones de los niveles séricos de PP en 43%, de motilina en 14%, de gastrina en 15% y de péptido intestinal vasoactivo en 6%. Los carcinoides del intestino anterior tienen mayor probabilidad de producir diversos péptidos gastrointestinales que los carcinoides del intestino medio. La producción ectópica de ACTH, que ocasiona un síndrome de Cushing, cada vez se identifica más con carcinoides del intestino anterior (principalmente del aparato respiratorio) y en algunas series fue la causa más común del síndrome de ACTH ectópica, representando 64% de todos los casos. La acromegalia debida a liberación de GRF se presenta en los carcinomas de intestino anterior; el síndrome del somatostatinoma, con los carcinoides duodenales. El síndrome generalizado más común en los tumores carcinoides es el síndrome carcinoide.

CUADRO 344-6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME CARCINOIDE

	En la presentación	Durante el curso de la enfermedad
Signos y síntomas		
Diarrea	32-73%	68-84%
Sofocos	23-65%	63-74%
Dolor	10%	34%
Asma/sibilancias	4-8%	3-18%
Pelagra	2%	5%
Ninguno	12%	22%
Cardiopatía carcinoide presente	11%	14-41%
Demografía		
Varones	46-59%	46-61%
Edad		
Media	57 años	52-54 años
Intervalo	25-79 años	9-91 años
Sitio del tumor		
Intestino anterior	5-9%	2-33%
Intestino medio	78-87%	60-87%
Intestino caudal	1-5%	1-8%
Desconocido	2-11%	2-15%

#### SÍNDROME CARCINOIDE

**Manifestaciones clínicas.** Las principales manifestaciones de comienzo y durante la evolución de la enfermedad se muestran en el cuadro 344-6. Los sofocos y la diarrea son los síntomas más frecuentes y se presentan hasta en 73% al principio y hasta en 89% durante la evolución de la enfermedad. El sofoco característico es de aparición súbita; es un eritema rojo profundo o violáceo en la parte alta del cuerpo (ante todo el cuello y la cara) que a menudo conlleva sensación de calor y, en ocasiones, de prurito, lagrimeo, diarrea o edema facial. Los sofocos pueden desencadenarse por estrés, bebidas alcohólicas, ejercicio y algunos alimentos como el queso, o bien por determinados agentes, como catecolaminas, pentagastrina e inhibidores de la recaptación de serotonina. Los episodios de sofoco pueden ser breves y durar de 2 a 5 min, ante todo al principio, o bien persistir durante horas, en particular en las etapas más tardías de la evolución de la enfermedad. El sofoco suele observarse en los carcinoides del intestino medio, aunque también se presenta en los carcinoides del intestino anterior. En los pacientes con carcinoides bronquiales, los sofocos suelen prolongarse durante horas a días, son de color rojizo y conllevan salivación, lagrimeo, diaforesis, diarrea e hipotensión. El sofoco que acompaña a los carcinoides gástricos también es de color rojizo, pero se distribuye en placas sobre la cara y el cuello. Puede ser desencadenado por los alimentos y acompañarse de prurito.

OCURRE DIARREA EN 32 A 73% DE LOS CASOS AL PRINCIPIO Y EN 68 A 84% DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. SUELE APARECER JUNTO CON EL SOFOCO (85% DE LOS CASOS). POR LO GENERAL, SE DESCRIBE COMO LÍQUIDA, Y 60% TIENEN EVACUACIONES <1 L/DÍA. LA ESTEATORREA SE PRESENTA EN 67% DE LOS CASOS, Y EN 46% ES DE MÁS DE 15 G/DÍA (NORMAL <7 G). EL DOLOR ABDOMINAL SE PRESENTA CON LA DIARREA O DE MANERA INDEPENDIENTE EN 10 A 34% DE LOS CASOS.

Las manifestaciones cardíacas surgen en 11% al principio y en 14 a 41% de los casos durante la evolución de la enfermedad. El trastorno cardíaco se debe a fibrosis del endocardio, principalmente en el lado derecho, aunque también se presentan lesiones en el hemicardio izquierdo. Los depósitos fibrosos densos son más comunes en la superficie ventricular de la válvula tricúspide y menos comunes en las cúspides de la válvula pulmonar. Pueden ocasionar contricción de las válvulas, predominando normalmente la estenosis del sistema pulmonar, en tanto que la válvula tricúspide a menudo se mantiene fijamente abierta, lo que origina predominio de insuficiencia. Hasta 80% de los pacientes con lesiones cardíacas desarrollan insuficiencia cardiaca. Las lesiones del lado izquierdo son mucho menos extensas, aparecen en 30% de los casos en la necropsia y afectan a la válvula mitral la mayor parte de las veces.

Otras manifestaciones clínicas son las sibilancias o los síntomas asmáticos (8 a 18%) y las lesiones cutáneas semejantes a la pelagra (2 a 25%). Se observan diversos problemas no cardíacos por aumento del tejido fibroso, entre los que se incluyen la fibrosis retroperitoneal, que produce obstrucción uretral, la enfermedad de Peyronie del pene, la fibrosis intraabdominal y la oclusión de las arterias o venas mesentéricas.

**Patobiología.** En diferentes estudios, el síndrome carcinoide se presentó en 8% de 8 876 pacientes con tumores carcinoides, con una frecuencia de 1.4 a 18.4%. Ocurre únicamente cuando llegan a la circulación generalizada las

suficientes concentraciones de productos secretados por el tumor. En 91% de los casos esto ocurre después de las metástasis hepáticas. En raras ocasiones, los carcinoides intestinales primarios con metástasis ganglionares e invasión retroperitoneal extensa, los carcinoides con ganglios linfáticos retroperitoneales o los carcinoides de pulmón u ovario con acceso directo a la circulación generalizada pueden ocasionar el síndrome carcinoides sin metástasis hepáticas. No todos los tumores carcinoides tienen la misma propensión a producir metástasis y ocasionar síndrome carcinoides. Los carcinoides del intestino medio constituyen 60 a 67% de los casos de síndrome carcinoides, los tumores del intestino anterior 2 a 33%, los tumores del intestino caudal 1 a 8% y las localizaciones primarias desconocidas 2 a 15% (cuadros 344-2 y 344-3).

Uno de los principales productos secretores de los tumores carcinoides que intervienen en el síndrome carcinoides es la 5HT (fig. 344-1), que se sintetiza a partir del triptófano. Hasta 50% del triptófano de los alimentos puede utilizarse en esta vía sintética por las células tumorales, lo cual puede ocasionar aportes insuficientes para la conversión en niacina; por consiguiente, algunos pacientes (2.5%) desarrollan lesiones semejantes a la pelagra. La serotonina ejerce múltiples efectos biológicos, entre los que se incluyen la estimulación de la secreción intestinal, la inhibición de la absorción, la motilidad intestinal aumentada y la estimulación de la fibrogénesis. En algunos estudios 56 a 88% de todos los tumores carcinoides se acompañaron de la hiperproducción de 5HT; sin embargo, 12 a 26% de los sujetos no tuvieron el síndrome carcinoides. En una investigación hubo incremento de 5HT plaquetario en 96% de los pacientes con carcinoides del intestino medio; en 43% de los que tuvieron tumores del intestino anterior y en 0% de los que los mostraron en el intestino posterior. En 90 a 100% de sujetos con el síndrome carcinoides hubo signos de producción excesiva de 5HT. Se piensa que tal sustancia es la que origina predominantemente la diarrea, por sus efectos en la motilidad y secreción intestinales, en forma primaria, a través de los receptores de 5HT<sub>1</sub>, y en menor magnitud, los de 5HT<sub>2</sub>. Los antagonistas del receptor de serotonina (en particular los antagonistas de 5HT<sub>2</sub>) alivian la diarrea en muchos enfermos. Otros estudios adicionales sugieren que la prostaglandina E<sub>2</sub> y las taquicininas pudieran ser mediadores importantes de la diarrea en algunos pacientes. Al parecer 5HT no interviene en la hiperemia cutánea, porque este signo no desaparece con la administración de antagonistas del receptor de serotonina. En personas con carcinoides gástricos, las zonas de rubor pruriginosas irregulares posiblemente provienen de la liberación de histamina, porque su aparición se puede evitar con el uso de antagonistas de receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Innumerables estudios han indicado que las taquicininas son almacenadas en los tumores carcinoides y liberadas durante la fase de hiperemia o rubor. Sin embargo, el octreótido alivia el rubor inducido por la pentagastrina en estos pacientes sin modificar el incremento estimulado en la sustancia P plasmática, lo cual sugiere que en el rubor quizás participen otros mediadores. La histamina y 5HT pudieran originar las sibilancias así como las reacciones fibróticas en el corazón, que originan enfermedad de Peyronie y fibrosis intraabdominal. No se ha dilucidado el mecanismo exacto de la cardiopatía. La valvulopatía cardíaca causada por la dexfenfluramina, un anorexígeno, es idéntica en su imagen histológica, a la observada en la enfermedad por carcinoides. Además, los agonistas del receptor dopamínico (cornezuelo del centeno) utilizados contra la enfermedad de Parkinson (pergolida, cabergolina) originan valvulopatía cardíaca muy similar a la observada en el síndrome carcinoides. Los metabolitos de la fenfluramina, al igual que los agonistas del receptor dopamínico, muestran gran afinidad por los receptores de 5HT<sub>2</sub>, cuya activación origina mitogénesis de fibroblastos. En las válvulas cardíacas se sabe que hay abundancia de receptores de 5HT<sub>2</sub>. Los estudios en células intersticiales cultivadas, obtenidas de válvulas cardíacas del humano, señalaron que dichos medicamentos valvulopáticos inducen la mitogénesis al activar los receptores de 5HT<sub>2</sub> y estimular el incremento del nivel de la biosíntesis del factor transformador del crecimiento beta y del colágeno. Las observaciones en cuestión refuerzan la conclusión de que la sobreproducción de 5HT por los tumores carcinoides es importante como elemento mediador de los cambios valvulares, posiblemente al activar los receptores de 5HT<sub>2</sub> en el endocardio. La magnitud de la hiperproducción de serotonina y los quimioterápicos utilizados son elementos importantes para predecir la evolución de la cardiopatía. También se ha señalado producción excesiva del péptido natriurético auricular en cardiópatas, pero se desconoce su intervención en la patogenia.

Los pacientes pueden desarrollar un síndrome carcinoides típico o atípico. En quienes padecen la forma típica, característicamente causada por un tumor carcinoides del intestino medio, la conversión del triptófano en 5HTP es el paso autolimitante (fig. 344-1). Una vez que se forma, 5HTP se convierte pronto en 5HT y se almacena en granulos secretores del tumor o las plaquetas. Una pequeña cantidad persiste en el plasma y es convertida en 5-HIAA, que aparece en grandes cantidades en la orina. Estos pacientes tienen mayores cantidades de serotonina, un aumento en serotonina sanguínea y plaquetaria, y mayores niveles urinarios de 5-HIAA. Algunos tumores carcinoides producen un síndro-

me carcinoides atípico que se considera causado por un déficit de la enzima dopadescarboxilasa que impide la conversión de 5HTP en 5HT (serotoninina), secretándose el 5HTP hacia el torrente sanguíneo. En estos enfermos, los niveles de serotoninina en plasma son normales pero las concentraciones urinarias pueden aumentar debido a que parte del 5HTP es convertido en 5HT en el riñón. Es característico que aumenten los niveles de 5HTP y 5HT en la orina, pero los niveles urinarios de 5HIAA sólo están levemente altos. Los carcinomas del intestino anterior son la causa más probable del síndrome carcinoides atípico.

Una de las complicaciones más letales del síndrome carcinoides es el desarrollo de la crisis carcinoides. Ésta es más frecuente en los pacientes con síntomas intensos por tumores del intestino anterior o que tienen niveles en grado considerable aumentados de 5HIAA en la orina (es decir, >200 mg/día). Las crisis pueden presentarse de manera espontánea o estar desencadenadas por el estrés, la anestesia, la quimioterapia o una biopsia. Los pacientes presentan sofocos intensos, diarrea, dolor abdominal y anomalías cardíacas, como taquicardia, hipertensión o hipotensión. Si no se trata en forma adecuada, puede resultar fatal.

#### DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CARCINOIDE Y DE LOS TUMORES CARCINOIDES

El diagnóstico del síndrome carcinoides se basa en la medición de la serotoninina urinaria o plasmática, o de sus metabolitos en la orina. Se utiliza con mayor frecuencia la valoración de 5HIAA. Pueden observarse elevaciones positivas falsas cuando el paciente consume alimentos ricos en serotoninina, como plátanos, piña, nueces y aguacates, o toma determinados medicamentos (jarabes para las tos que contienen guaifenesina, paracetamol, salicilatos o L-dopa). El intervalo normal de la excreción urinaria diaria de 5HIAA oscila entre 2 y 8 mg/día. En un estudio, 92% de los sujetos con síndrome carcinoides mostraron producción excesiva de 5HT; en otro, 5HIAA tuvo sensibilidad de 73% y especificidad de 100%, para indicar la presencia del síndrome carcinoides.

La mayoría de los médicos utilizan únicamente la tasa de excreción urinaria de 5HIAA; sin embargo, los niveles de serotoninina en plasma y en las plaquetas, si se pueden obtener, darán información adicional. Los niveles plaquetarios de serotoninina son más sensibles que los urinarios de 5HIAA, pero en general no se cuenta con ellos. Debido a que los pacientes con carcinoides del intestino anterior pueden sufrir un síndrome carcinoides atípico, si se sospecha este síndrome y 5HIAA en orina es normal o está mínimamente elevado, habrán de medirse otros metabolitos urinarios del triptófano, como el 5HTP o la serotoninina (5HT).

Los sofocos se presentan en otras enfermedades, como la mastocitosis generalizada o la leucemia mieloide crónica con aumento de la liberación de histamina, la menopausia y las reacciones al alcohol o al glutamato, y como efectos secundarios de la clorpropamida, los antagonistas de los canales del calcio y el ácido nicotínico. Algunos de estos trastornos producen un aumento del 5HIAA urinario.

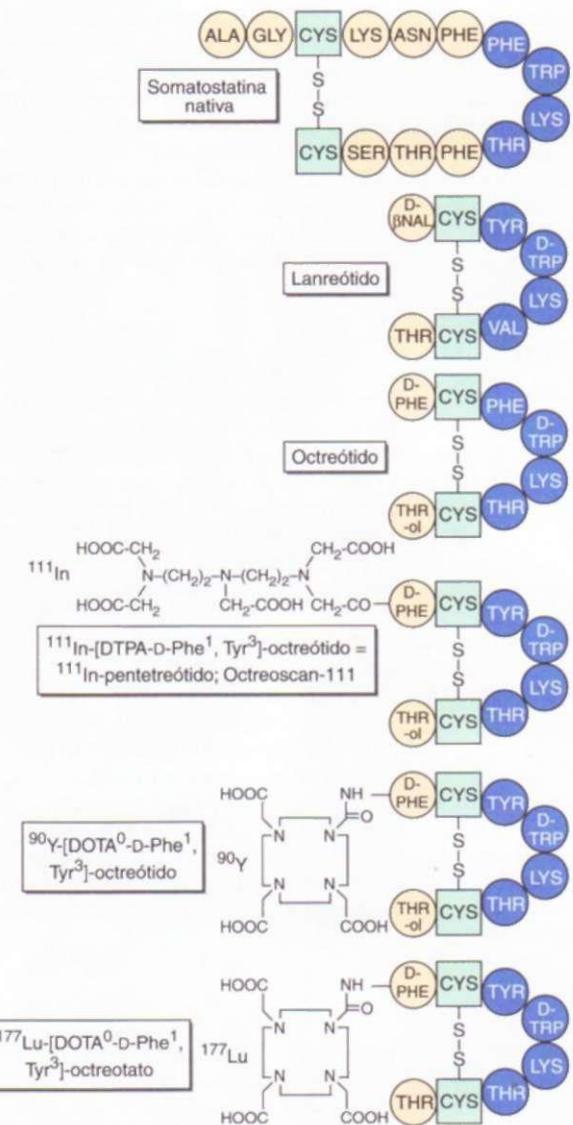
El diagnóstico de tumor carcinoides lo sugieren el síndrome carcinoides, los síntomas abdominales recurrentes en un individuo de aspecto sano o el descubrimiento de una hepatomegalia o metástasis hepáticas junto con síntomas mínimos. Los carcinoides atípicos, que constituyen 25% de todos los carcinoides clínicamente detectados, se sospecharán en los pacientes con obstrucción intestinal, dolor abdominal, sofocos o diarrea.

Los niveles séricos de cromogranina A están elevados en 56 a 100% de los pacientes con tumores carcinoides, y el nivel se correlaciona con la masa del tumor. Los niveles séricos de cromogranina A no son específicos de los tumores carcinoides, pero también están elevados en los pacientes con PET y otros tumores neuroendocrinos. Los niveles plasmáticos de enolasa específica de las neuronas también se utilizan como marcador de los tumores carcinoides, pero son menos sensibles que los de cromogranina A y sólo aumentan en 17 a 47% de los pacientes.

#### ES SÍNDROME CARCINOIDE Y TUMORES CARCINOIDES NO METASTÁSICOS

**SÍNDROME CARCINOIDE.** El tratamiento incluye evitar las situaciones que desencadenan sofocos, la complementación de los alimentos con nicotinamida, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, el tratamiento de las sibilancias con broncodilatadores orales y el control de la diarrea con agentes antidiarreicos como la loperamida o el difenoxilato. Si los pacientes todavía tienen síntomas, los antagonistas del receptor de serotoninina o los análogos de la somatostatina son los medicamentos indicados.

Hay 14 subclases de receptores de serotoninina (5HT); no se cuenta con antagonistas para la mayor parte de ellos, los antagonistas de los receptores 5HT<sub>1</sub> y 5HT<sub>2</sub>, metisergida, ciproheptadina y ketanserina se han utilizado para controlar la diarrea, pero por lo general no reducen los sofocos. El uso de la metisergida está limitado en virtud de que produce o intensifica la fibrosis retroperitoneal. La ketanserina disminuye la diarrea en



**FIGURA 344-2. Estructura de la somatostatina y de los análogos sintéticos utilizados con propósitos diagnósticos o terapéuticos.**

30 a 100% de los pacientes. Los antagonistas del receptor 5HT<sub>1</sub> (ondansetron, tropisetron, alosetron) controlan la diarrea y la náusea hasta en 100% de los pacientes, y en ocasiones mitigan los sofocos. Una combinación de antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> de la histamina (es decir, difenhidramina y cimetidina o ranitidina) pueden controlar los sofocos en los pacientes con carcinoides del intestino anterior.

En la actualidad, los análogos sintéticos de la somatostatina (octreótido, lanreótido) son los agentes que más se utilizan para controlar los síntomas de los pacientes con síndrome carcinóide (fig. 344-2). Estos medicamentos son eficaces para aliviar los síntomas y disminuir los niveles urinarios de 5HIAA en los pacientes con síndrome carcinóide. El octreótido controla los síntomas en >80% de los pacientes, incluidos la diarrea y los sofocos, y produce una disminución de más de 50% en la excreción urinaria de 5HIAA en 70% de los pacientes. Los enfermos con síntomas leves a moderados deberán tratarse al principio con 100 µg por vía subcutánea cada 8 h. Son variables las respuestas individuales; se han administrado dosis de hasta 3 000 pg/día. Casi 40% de los pacientes no logran controlarse después de una mediana de cuatro meses, y puede requerirse aumentar la dosis. Se han comunicado resultados similares con el lanreótido.

En los pacientes con crisis carcinoides, los análogos de la somatostatina son eficaces para tratar el trastorno y para prevenir su desarrollo con ocasión de los acontecimientos desencadenantes conocidos, como las intervenciones quirúrgicas, la anestesia, la quimioterapia y el estrés. El octreótido, en dosis de 150 a 250 µg por vía subcutánea cada 6 a 8 h, se utilizará 24 a 48 h antes de la anestesia, y luego se continuará durante todo el procedimiento anestésico.

Los preparados de liberación sostenida del octreótido [octreótido-LAR (de liberación larga) (*long-acting release*)] y el lanreótido [lanreótido-PR (liberación prolongada, autogel de lanreótido) (*prolonged release*)] permiten las inyecciones espaciadas. Con el octreótido-LAR (30 mg/mes) se obtiene un nivel plasmático de 1 ng/ml, o mayor, durante 25 días, en tanto que se si usara la forma que no muestra liberación sostenida serían necesarias tres a seis inyecciones diarias. El lanreótido-PR se aplica por vía IM cada 10 a 14 días y el autogel de lanreótido, cada cuatro a seis semanas. Todas las for-

mas de liberación sostenida son muy eficaces para controlar los síntomas del síndrome carcinóide (61 a 85% de los pacientes).

Se presentan efectos secundarios a corto plazo en 40 a 60% de los individuos que reciben análogos de la somatostatina por vía subcutánea. Los más comunes son dolor en el sitio de la inyección y los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo (59% malestar, 15% náusea, diarrea). Suelen ser breves y no es necesario interrumpir el tratamiento. Los efectos secundarios de importancia a largo plazo son la formación de cálculos biliares, la estatorrea y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. La frecuencia global de cálculos biliares/odo biliar es de 52%, y 7% manifiestan enfermedad sintomática que requiere tratamiento quirúrgico.

El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) es eficaz para controlar los síntomas del síndrome carcinóide, solo o en combinación con embolización de la arteria hepática. Con dicho producto solo, el índice de respuesta es de 42% y combinado con la embolización comentada, se logró el control de la diarrea durante un año en 43% de los pacientes y del rubor (hiperemia) en 86% de ellos.

La embolización de la arteria hepática sola o con quimioterapia (quimoembolización) se ha utilizado para controlar los síntomas del síndrome carcinóide. Se ha informado que la embolización, como modalidad exclusiva, controla los síntomas hasta en 76% de los pacientes, y que la quimoembolización (5-fluorouracilo, doxorrubicina, cisplatino, mitomicina) lo hace en 60 a 75% de los casos. La embolización de la arteria hepática puede tener efectos secundarios importantes, entre los que se incluyen náusea, vómito, dolor y fiebre. En dos estudios, 5 a 7% de los pacientes fallecieron por las complicaciones de la oclusión de la arteria hepática.

Se han utilizado con éxito otros medicamentos en pequeños números de pacientes para controlar los síntomas del síndrome carcinóide. La paraclorofenilalanina inhibe la triptófano-hidroxilasa y, por tanto, la conversión del triptófano en 5HT. Sin embargo, sus defectos secundarios graves, entre los que se incluyen trastornos psiquiátricos, lo vuelven intolerable para su uso a largo plazo. La metildopa alfa inhibe la conversión de 5HTP en 5HT; no obstante, sus efectos sólo son parciales.

**CARCINOIDES (NO METASTÁSICOS).** La cirugía es la única terapia que puede ser curativa. La magnitud de la ablación depende del tamaño del tumor primario. En el caso de los carcinoides apendiculares, la apendicectomía simple fue curativa en 103 pacientes sujetos a un seguimiento de hasta 35 años. En los carcinoides rectales <1 cm, la resección local es curativa. En los pacientes con carcinoides de intestino delgado <1 cm no se ha llegado a algún consenso. Puesto que en los diferentes estudios 15 a 69% de los carcinoides de intestino delgado de este tamaño ya han producido metástasis, hay quienes recomiendan una resección amplia, con resección en bloque del mesenterio adyacente que contiene linfa. Si el tumor carcinóide tiene un tamaño >2 cm y está ubicado en el recto, el apéndice o el intestino delgado, se llevará a cabo una operación anticancerosa completa. Esto comprende una hemicolectomía derecha para el carcinóide apendicular, una resección abdominoperitoneal o una resección anterior baja en los carcinoides rectales, y una resección en bloque de los ganglios linfáticos adyacentes para los carcinoides del intestino delgado. En los carcinoides de 1 a 2 cm en el apéndice, algunos proponen una apendicectomía simple, en tanto que otros están a favor de una hemicolectomía derecha formal. Para los carcinoides rectales de 1 a 2 cm se realiza una escisión local ampliada de espesor completo.

En el caso de los carcinoides gástricos de tipo I o II que por lo común tienen menos de 1 cm de diámetro, se recomienda su extirpación por endoscopia. En ese mismo tipo de carcinoides pero mayores de 2 cm o si surge invasión local, algunos autores recomiendan la gastrectomía total, en tanto que otros se inclinan por la antrectomía en el tipo I, para disminuir la hipergastrinemia; en algunos estudios la antrectomía permitió la regresión de los carcinoides. Para los carcinoides gástricos de los tipos I y III de 1 a 2 cm, algunos recomiendan el tratamiento endoscópico y otros el tratamiento quirúrgico. En los carcinoides gástricos de tipo III >2 cm se aconseja la escisión y la resección de los ganglios linfáticos regionales. La mayor parte de los tumores <1 cm se tratan con métodos endoscópicos.

La resección de metástasis hepáticas aisladas o limitadas puede ser beneficiosa (véase más adelante en el presente capítulo).

## TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores endocrinos pancreáticos funcionales suelen presentarse con síntomas secundarios al exceso de hormona. Sólo en una etapa tardía de la evolución de la enfermedad, el tumor en sí produce síntomas notorios, como dolor abdominal. En cambio, todos los síntomas que producen los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales se deben al propio tumor. El resultado global es que algunos tumores endocrinos pancreáticos funcionales se presentan con síntomas graves y con un tumor primario pequeño o no detectable, en tanto que los tumores no funcionales casi siempre se presentan en una etapa tardía de la evolución de la enfermedad con tumores grandes que suelen haber establecido metástasis. La demora media entre el inicio de los síntomas persistentes y el diagnóstico de un síndrome de tumor endocrino pancreático funcional es de cuatro a siete años. Por tanto, a menudo se pasan por alto los diagnósticos durante períodos prolongados.

## 0 TUMOR ENDOCRINO PANCREÁTICO

El tratamiento de los tumores endocrinos pancreáticos requiere dos estrategias diferentes. 1) Que se dirija contra el cuadro producido por el exceso hormonal, como la hipersecreción de ácido gástrico en los gastrinomas y la hipoglucemia en los insulinomas. La secreción de hormona ectópica es la que por lo general produce los síntomas de la presentación, pudiendo ocasionar complicaciones fatales. 2) Más de 50% de todos los tumores, excepto los insulinomas, son malignos (cuadro 344-2); por consiguiente, el tratamiento también deberá dirigirse contra el tumor en sí. Dado que estas neoplasias no suelen ser curables quirúrgicamente por la extensión de la enfermedad, en muchos casos no es posible la resección quirúrgica curativa, que aborda los dos aspectos del tratamiento.

### GASTRINOMA (SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

Un gastrinoma es un tumor neuroendocrino (NET) que secreta gastrina; la hipergastrinemia resultante origina hipersecreción de ácido gástrico (ZES). La hipersecreción crónica comentada origina proliferación de la mucosa gástrica, en la que hay un mayor número de células parietales y la multiplicación de células ECL del estómago. La hipersecreción de ácido gástrico es lo que característicamente produce la úlcera péptica (*peptic ulcer disease, PUD*), que suele ser de tratamiento difícil y grave, y diarrea. Los síntomas de presentación más comunes son el dolor abdominal (70 a 100%), la diarrea (37 a 73%) y el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease, GERD*) (30 a 35%), si bien 10 a 20% de los casos tienen diarrea únicamente. Aunque las úlceras pépticas pueden presentarse en sitios poco comunes, la mayoría de los enfermos tiene una úlcera duodenal típica. Observaciones importantes que deberían sugerir este diagnóstico son: úlcera péptica con diarrea; úlcera péptica en un sitio raro o con múltiples lesiones, y úlcera péptica resistente al tratamiento, y que conlleva pliegues gástricos prominentes, con datos sugestivos de neoplasia endocrina múltiple 1 (endocrinopatía, antecedente familiar de úlcera o endocrinopatía, nefrolitiasis) o sin la presencia de *Helicobacter pylori*. Este último se halla en >90% de las úlceras pépticas idiopáticas, pero se presenta también en <50% de los individuos con gastrinomas. La diarrea crónica inexplicable también hará sospechar un gastrinoma.

Alrededor de 20 a 25% de los pacientes tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, y en la mayor parte de los casos se presenta hiperparatiroidismo antes del gastrinoma. Estos pacientes se tratan de manera diferente a los que no tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; por tanto, la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 deberá investigarse en todos los enfermos basándose en sus antecedentes familiares y en una valoración de los niveles plasmáticos de calcio ionizado y prolactina, y de hormonas (parathormona, hormona del crecimiento).

La mayor parte de los gastrinomas (50 a 70%) afectan al duodeno, al que siguen el páncreas (20 a 40%) y otros sitios intraabdominales (mesenterio, ganglios linfáticos, vías biliares, hígado, estómago, ovario). Se han descrito tres casos en dos sitios extraabdominales: gastrinomas del tabique interventricular izquierdo del corazón y cáncer pulmonar diferente del microcítico. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, los gastrinomas suelen también encontrarse en el duodeno (70 a 90%) o en el páncreas (10 a 30%), siendo casi siempre múltiples. Entre 60 y 90% de los gastrinomas son malignos (cuadro 344-2), con diseminación metastásica a los ganglios linfáticos y el hígado. Aparecen metástasis óseas en 12 a 30% de las personas con metástasis hepáticas.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de gastrinoma requiere la demostración de una hipergastrinemia en ayunas y de una mayor secreción basal de ácido gástrico (*basal gastric acid output, BAO*) (hiperclorhidria). Más de 98% de los individuos con gastrinomas muestran hipergastrinemia en el ayuno, aunque en 40 a 60% el nivel no alcanza un incremento de 10 veces. Por tanto, cuando se sospeche el diagnóstico, se medirá primero el nivel de gastrina en ayunas. Los potentes supresores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol), suprinen la secreción de ácido en grado suficiente como para ocasionar hipergastrinemia; debido a la prolongada duración de su acción, estos medicamentos habrán de suspenderse durante una semana antes de medir la gastrina. Si aumenta el nivel de gastrina es importante demostrar tal incremento cuando el pH estomacal es de 2.0 o menor; la hipergastrinemia fisiológica que es consecuencia de aclorhidria (gastritis atrófica, anemia perniciosa) es una de las causas más frecuentes de hipergastrinemia. Prácticamente todos los sujetos con gastrinoma tienen pH en el ayuno de dos o menos puntos cuando dejan de recibir fármacos antisecretores. Si el nivel de gastrina en el ayuno es mayor de 1 000 ng/L (incremento de 10 veces) y el pH es de 2.0 o menor, tal como se observa en 40 a 60% de personas con gastrinoma, el diagnóstico se confirma después de descartar la posibilidad de un síndrome de antro retinido con base en datos del interrogatorio. En per-

sonas con hipergastrinemia con un nivel de gastrina en el ayuno <1 000 ng/L y pH gástrico <2.0 pueden manifestarse falsamente como gastrinoma cuadros como la infección por *H. pylori*, hiperplasia/hiperfunción de células G antrales; obstrucción pilórica o, en raras ocasiones, insuficiencia renal. Para corroborar el diagnóstico en el grupo mencionado habrá que cuantificar BAO y hacer una prueba de estimulación con secretina. En individuos con gastrinoma sin previa cirugía para reducir el ácido gástrico, BAO por lo común aumenta (más de 90%) (p. ej., >15 meq/h). La prueba de estimulación con secretina por lo común arroja resultados positivos, y el criterio de >120 ng/L de aumento respecto al nivel basal es el elemento que posee la sensibilidad (94%) y la especificidad (100%) máximas.

## 0 GASTRINOMAS

La hipersecreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinoma puede controlarse casi en todos los casos mediante agentes antisecretores gástricos por vía oral. Debido a su larga duración de acción y a su potencia, que permite una dosificación fragmentada en una o dos tomas al día, los inhibidores de la bomba de protones son los medicamentos preferentes. Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina también son eficaces, si bien suelen requerirse dosis más frecuentes (cada 4 a 8 h) y altas. En los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y con hiperparatiroidismo, la corrección de este último problema aumenta la sensibilidad a los antisecretores gástricos y disminuye la secreción basal de ácido.

Ante la mayor capacidad de controlar la hipersecreción acida, más de la mitad de los pacientes que no son curados (más de 60%), fallecerán por causas dependientes de la neoplasia. En la primera consulta son esenciales los estudios imagenológicos cuidadosos para evaluar la magnitud del tumor. La tercera parte de los pacientes tiene como cuadro inicial metástasis en el hígado y en menos de 15% de quienes tienen tal problema la enfermedad está limitada, de tal manera que es posible la extirpación quirúrgica. La cura operatoria es factible en 30% de individuos sin MEN-1 o metástasis en hígado (40% de todos los enfermos). En personas con MEN-1 rara vez hay cura quirúrgica permanente porque los tumores son múltiples, a menudo con metástasis a ganglios linfáticos. Por tales razones es importante que un cirujano experto opere a todos los pacientes con gastrinomas sin MEN-1 o un cuadro médico que disminuya la esperanza de vida.

### INSULINOMAS

Un insulinoma es un tumor endocrino del páncreas que deriva de las células beta y que secreta de manera ectópica insulina, lo que produce hipoglucemia. La edad promedio a la que se presenta son los 40 a 50 años de edad. Los síntomas clínicos más comunes se deben al efecto de la hipoglucemia sobre el sistema nervioso central (síntomas neuroglucémicos) e incluyen confusión, cefalalgia, desorientación, dificultades visuales, conducta irritativa o incluso estado de coma. Además, la mayoría de los pacientes tienen síntomas secundarios a un exceso de liberación de catecolaminas por la hipoglucemia, lo que incluye sudación, temblor y palpitaciones. Es característico que estos ataques se relacionen con el ayuno.

Los insulinomas suelen ser pequeños (>90% tienen <2 cm), no suelen ser múltiples (90%) y sólo 5 a 15% son malignos. Casi siempre se presentan únicamente en el páncreas, con una distribución igual en la cabeza, el cuerpo y la cola de esta glándula.

Se sospechará un insulinoma en todo paciente con hipoglucemia, ante todo en los que presenten ataques desencadenados por el ayuno, y en las personas con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. La insulina es sintetizada en forma de proinsulina y consta de una cadena alfa de 21 aminoácidos y una cadena beta de 30 aminoácidos, conectadas por un péptido conector de 33 aminoácidos (péptido C). En los insulinomas, además de los niveles plasmáticos de insulina, se encuentran elevados los niveles plasmáticos de proinsulina, y pueden estar elevados también los niveles de péptido C.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de insulinoma requiere la demostración de niveles altos de insulina en el plasma en el momento de la hipoglucemia. Diversos cuadros de otro tipo pueden originar hipoglucemia en el ayuno, como serían el uso inadvertido o subrepticio de insulina o hipoglucemiantes orales, hepatopatía grave, alcoholismo o desnutrición u otros tumores extrapancreáticos. La prueba más fiable para diagnosticar el insulinoma es un ayuno de hasta 72 h con determinaciones de glucosa, péptido C e insulina en suero cada 4 a 8 h. Si en algún momento el paciente presenta síntomas o sus niveles de glucosa se encuentran persistentemente por debajo de 2.2 mmol/L (40 mg/100 mi), se terminará la prueba y se volverán a obtener muestras para los estudios mencionados antes de administrar glucosa. Entre 70 y 80% de los enfermos con insulinoma desarrollarán hipoglucemia durante las primeras 24 h y 98% hacia las 48 h. En los sujetos normales no obesos, los niveles de insulina en

suero disminuyen a <43 pmol/L (<6 uU/ml) cuando la glucemia disminuye a <2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml), siendo el cociente insulina:glucosa <0.3 (en mg/100 ml). Además de un nivel de insulina de >6 uU/ml cuando la glucemia es <40 mg/100 ml, algunos investigadores también exigen una elevación del péptido C y del nivel de proinsulina en suero, o un cociente insulina:glucosa >0.3, y un decremento de hidroxibutirato beta plasmático para establecer el diagnóstico de insulinoma. El uso subrepticio de insulina o de agentes hipoglucemiantes es difícil de distinguir de los síntomas del insulinoma. La combinación de los niveles de proinsulina (normales en los usuarios de insulina/agentes hipoglucemiantes exógenos), de péptido C (bajos en los usuarios de insulina exógena), de anticuerpos contra la insulina (positivos en los usuarios de insulina exógena) y de sulfonilureas en suero o plasma permitirán establecer el diagnóstico correcto. El diagnóstico de insulinomas se ha complicado por la introducción de métodos específicos de insulina que no interactúan con la proinsulina, como lo hacen muchos de los antiguos radioinmunoanálisis (*radioimmunoassays*, RÍA), y en consecuencia, señalan niveles de insulina plasmática más bajos. El empleo cada vez mayor de dichas cuantificaciones específicas de insulina ha hecho que un número cada vez más grande de individuos con insulinomas tengan cifras de insulina plasmática menores de 43 pmol/L (6 pU/ml), que han sido propuestas como las cifras características de los insulinomas, según métodos de RÍA. Para corroborar el diagnóstico preciso, en los pacientes en cuestión asume utilidad particular la cuantificación de las concentraciones de proinsulina y de péptido C en el momento de la hipoglucemia.

## [I] INSULINOMAS

Sólo 5 a 15% de los insulinomas son malignos; por tanto, después de obtener las imágenes apropiadas (véase más adelante en este capítulo) se llevará a cabo la intervención quirúrgica. En diferentes estudios, 75 a 95% de los pacientes curan con cirugía. Antes de llevar a cabo la operación se puede controlar la hipoglucemia mediante frecuentes comidas pequeñas y el uso de diazoxido (150 a 800 mg/día). El diazoxido es una benzodiazida cuyo efecto hiperglucémico se atribuye a la inhibición de la liberación de insulina. Sus efectos secundarios son retención de sodio y síntomas gastrointestinales, como náusea. Alrededor de 50 a 60% de los pacientes reaccionan al diazoxido. Otros agentes eficaces en algunos pacientes son el verapamilo y la difenilhidantoína. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido, tienen eficacia aguda en 40% de los pacientes. Sin embargo, hay que utilizar con gran cautela el octreótido, porque inhibe la secreción de hormona de crecimiento y altera los niveles plasmáticos de glucagon; por tal motivo en algunos enfermos empeora la hipoglucemia.

En 5 a 15% de los pacientes con insulinomas malignos se utilizan al principio los agentes antes mencionados o análogos de la somatostatina. Si no resultan eficaces se han empleado diversos tratamientos antitumorales, como la embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o la quimioterapia (véase más adelante en este capítulo).

## GLUCAGONOMAS

Un glucagonoma es un tumor endocrino del páncreas que secreta cantidades excesivas de glucagon, lo que origina un síndrome típico que se caracteriza por dermatitis, intolerancia a la glucosa o diabetes y pérdida de peso. Los glucagonomas aparecen predominantemente entre los 45 y los 70 años de vida. Entre las manifestaciones previas a la aparición están la dermatitis característica (eritema necrolítico migratorio) (67 a 90%), acompañado de intolerancia a la glucosa (40 a 90%), pérdida ponderal (66 a 96%), anemia (33 a 85%), diarrea (15 a 29%) y tromboembolia (11 a 24%). La erupción comienza en la forma de eritema anular en zonas intertriginosas y periorificiales, en particular en la ingle o los glúteos. Más tarde se eleva y asume forma ampollosa. Una vez que se rompen las ampollas aparecen zonas erosionadas. Las lesiones aparecen y desaparecen sin orden alguno. Un signo característico en estudios de laboratorio es la hipoaminoacidemia, observada en 26 a 100% de los pacientes.

Los glucagonomas por lo común son grandes tumores (5 a 10 cm) en el momento del diagnóstico. Se sabe que 50 a 80% se localizan en la cola del páncreas. De 50 a 82% presentan invasión metastásica ya desde la primera consulta con el médico, por lo común en el hígado. Los glucagonomas rara vez son extrapancreáticos y por lo regular aparecen solos.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se confirma demostrando un aumento de los niveles plasmáticos de glucagon (normal: <150 ng/L). Los niveles de glucagon en plasma son >1 000 ng/ml en 90%, de entre 500 y 1 000 ng/L en 7% y <500 ng/L en 3% de los casos. Un nivel plasmático de glucagon >1 000 ng/L se considera diagnóstico de glucagonoma. Otras enfermedades que producen un aumento en los niveles plasmáticos de glucagon son la insuficiencia renal, la pancreatitis aguda, el hipercortisolismo, la insuficiencia hepática, el ayuno prolongado y la hiperglucagonemia familiar. Estos trastornos no aumentan el glucagon plasmático a >500 ng/L, excepto en la cirrosis.

## §9 GLUCAGONOMAS

En 50 a 80% de los pacientes ya hay metástasis en el momento de la presentación del cuadro clínico, de manera que no es posible la resección quirúrgica con fines curativos. La reducción quirúrgica de la masa tumoral y otros tratamientos antitumorales resultan beneficiosos en los pacientes con enfermedad avanzada (véase más adelante en este capítulo). Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, mejoran el exantema cutáneo en 75% de los pacientes y pueden mejorar la pérdida de peso, el dolor y la diarrea, aunque por lo general no producen alguna mejoría de la intolerancia a la glucosa.

## SÍNDROME DEL SOMATOSTATINOMA

El síndrome del somatostatinoma se debe a un tumor neuroendocrino que secreta cantidades excesivas de somatostatina, que origina un síndrome típico que se caracteriza por diabetes mellitus, enfermedad de la vesícula biliar, diarrea y esteatorrea. No se ha planteado una diferenciación general en las publicaciones, entre un tumor que contenga inmunorreactividad similar a la somatostatina (somatostatinoma), y que produce (11 a 45%), o no (55 a 89%) un síndrome clínico (síndrome de somatostatinoma) porque secreta somatostatina. En una revisión de 173 casos de somatostatinoma solamente 11% se asociaron al síndrome de somatostatinoma. La media de edad de los pacientes fue de 51 años. Los somatostatinomas aparecen predominantemente en el páncreas e intestino delgado, y la frecuencia de los síntomas difiere en uno y otro órganos. Cada uno de los síntomas usuales es más frecuente en los somatostatinomas pancreáticos, que en los intestinales: diabetes mellitus (95 en comparación con 21%), vesiculopatía (94 en comparación con 43%), diarrea (92 en comparación con 38%), esteatorrea (83 en comparación con 12%), hipoclorhidria (86 en comparación con 12%) y pérdida ponderal (90 en comparación con 69%). Los somatostatinomas aparecen en el páncreas en 56 a 74% de los pacientes y el sitio primario en que asientan es la cabeza de dicha glándula. Por lo regular son solitarios (90%) y grandes, con una media de 4.5 cm de diámetro. Frecuentemente hay metástasis en el hígado, aunque aparecen en 69 a 84% de los enfermos.

La somatostatina es un tetradecapéptido que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central y en el tubo digestivo, donde funciona como un neurotransmisor o tiene acciones paracrinas y autocrinas. Es un inhibidor potente de muchos procesos, entre los que se incluyen la liberación de casi todas las hormonas, la secreción de ácido, la secreción intestinal y pancreática, y la absorción intestinal. La mayor parte de las manifestaciones clínicas guardan relación directa con estas acciones inhibidoras.

**Diagnóstico.** En la mayor parte de los casos los somatostatinomas se encuentran casualmente en el momento de realizar una colecistectomía o durante una endoscopia. La presencia de cuerpos de psamoma en un tumor duodenal hará despertar la sospecha de este diagnóstico. Los tumores duodenales que contienen somatostatina tienden a incrementar su asociación con la enfermedad de von Recklinghausen. La mayor parte de ellos no producen síndrome del somatostatinoma. El diagnóstico de este síndrome requiere la elevación de los niveles plasmáticos de somatostatina.

## 0 SOMATOSTATINOMAS

A menudo, los tumores pancreáticos ya han producido metástasis en el momento de presentarse (70 a 92%), en tanto que sólo 30 a 69% de los somatostatinomas de intestino delgado establecen metástasis. La cirugía es el tratamiento indicado en los pacientes que no tienen metástasis hepáticas difusas. Los pacientes con síndrome del somatostatinoma también mejoran con el octreótido.

## VIPomas

Los VIPomas son tumores endocrinos que secretan cantidades excesivas de péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que origina un síndrome típico que se caracteriza por diarrea líquida de gran volumen, hipopotasiemia y deshidratación. Este síndrome también se denomina síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreática o síndrome WDHA, por la diarrea líquida, la hipopotasiemia y la aclorhidria (*watery diarrhea with hypokalemia and achlorhydria*) que algunos pacientes desarrollan. La edad promedio de los enfermos es de 49 años; sin embargo, puede presentarse en niños y, cuando esto ocurre, por lo general se debe a un ganglioneuroma o a un ganglioneuroblastoma.

Los principales síntomas son: diarrea de gran volumen (100%) y lo bastante grave como para ocasionar hipopotasiemia (80 a 100%), deshidratación (83%), hipoclorhidria (54 a 76%) y sofocos (20%). La diarrea es de carácter

secretor, persiste durante el ayuno y casi siempre asciende a >1 L/día y >3 L/día en 70%. La mayoría de los pacientes no presenta esteatorrea concomitante (16%) y el aumento del volumen fecal se debe a la mayor excreción de sodio y potasio, los cuales, con los aniones correspondientes, contribuyen a la osmolalidad de las heces. Los pacientes a menudo tienen hiperglucemia (25 a 50%) e hipercalcemia (25 a 50%).

El péptido intestinal vasoactivo es un péptido de 28 aminoácidos que constituye un neurotransmisor importante, presente en todo el sistema nervioso central y el tubo digestivo. Sus acciones conocidas son la estimulación de la secreción de cloro por el intestino delgado y diversos efectos en la contractilidad del músculo liso, la inhibición de la secreción de ácido y efectos vasodilatadores que explican la mayor parte de las manifestaciones del síndrome clínico.

En el adulto, entre 80 y 90% de los VIPomas son de localización pancreática; los restantes casos son feocromocitomas secretores de péptido intestinal vasoactivo, carcinoides intestinales y, rara vez, ganglioneuromas. Estos tumores por lo general no son múltiples, 50 a 75% afectan a la cola pancreática y 37 a 68% tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. En los niños <10 años, el síndrome suele deberse a ganglioneuromas o ganglioblastomas, y es maligno con menor frecuencia (10%).

**Diagnóstico.** El diagnóstico requiere la demostración de niveles altos de péptido intestinal vasoactivo en plasma y la presentación de diarrea de gran volumen. Un volumen fecal <700 ml/día descarta el diagnóstico de VIPoma. Haciendo ayunar al paciente pueden descartarse diversas causas que pueden ocasionar diarrea intensa. Otras enfermedades que originan diarrea secretora de gran volumen son los gastrinomas, el abuso crónico de laxantes, el síndrome carcinóide, la mastocitosis generalizada, rara vez el cáncer medular de tiroides, la diarrea diabética y el SIDA. De estos trastornos, sólo los VIPomas producen aumentos plasmáticos notables de péptido intestinal vasoactivo.

## 0 PEPTIDOMAS INTESTINALES VASOACTIVOS

El tratamiento inicial más importante consiste en corregir la deshidratación, la hipopotasemia y las pérdidas de electrolitos, así como en realizar una reposición hidroelectrolítica. Estos pacientes requieren 5 L/día de líquido y >350 meq/día de potasio. Dado que 37 a 68% de los adultos con VIPomas ya tienen metástasis hepáticas al presentarse, un número importante de pacientes no puede curarse con cirugía. En estos casos, los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, son los medicamentos de elección.

El octreótido controlará la diarrea en 87% de los pacientes. En quienes no responden, la combinación de glucocorticoides y octreótido ha resultado de utilidad en un pequeño número de casos. Se ha comunicado que otros medicamentos de utilidad en pequeños números de pacientes son la prednisona (60 a 100 mg/día), la clonidina, la indometacina, las fenotiazinas, la loperamida, la lidamidina, el litio, el propranolol y la metoclopramida. El tratamiento de la enfermedad avanzada con embolización, quimioembolización y quimioterapia también es de utilidad (véase más adelante en el presente capítulo).

## TUMORES ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS NO FUNCIONALES

Los tumores endocrinos del páncreas no funcionales son los tumores endocrinos que se originan en esta glándula y que no secretan productos o bien lo hacen en otros que no ocasionan síndrome clínico específico alguno. Los síntomas se deben por completo al tumor en sí. Los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales casi siempre secretan cromogranina A (90 a 100%), cromogranina B (90 a 100%), PP (58%), gonadotropina coriónica humana alfa (α-hCG) (40%) y p-hCG (20%). Ya que los síntomas se deben al tumor en sí, los pacientes con tumores endocrinos del páncreas no funcionales por lo general se presentan en una etapa de la enfermedad en la que ya hay tumores invasores y metástasis hepáticas (64 a 92%), siendo los tumores por lo general de gran tamaño (72% tienen un tamaño >5 cm). Estas neoplasias suelen ser solitarias, excepto en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, en quienes son múltiples y ocurren principalmente en la cabeza del páncreas. Aunque estos tumores no producen algún síndrome funcional, los estudios inmunocitoquímicos demuestran que sintetizan múltiples péptidos, no pudiendo distinguirse de los tumores funcionales por la inmunocitoquímica.

Los síntomas más comunes son: dolor abdominal (30 a 80%), ictericia (20 a 35%), pérdida de peso, fatiga y hemorragia; 10 a 15% se encuentran casualmente. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de cinco años.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se establece por confirmación histológica en un paciente que tiene un tumor endocrino pancreático sin síntomas clínicos ni

las elevaciones de los niveles plasmáticos de hormonas. Aunque los niveles de cromogranina A están altos en casi todos los pacientes, esto no es específico de esta enfermedad y se puede encontrar en los tumores endocrinos funcionales del páncreas, los carcinoides y otros trastornos neuroendocrinos. El PP plasmático aumenta en 22 a 71% de los pacientes, lo que constituye un dato muy sugestivo para el diagnóstico en los enfermos que presentan una masa pancreática, ya que suele resultar normal en las personas con adenocarcinomas pancreáticos. La elevación del péptido pancreático (PP) en plasma no es diagnóstica de este tumor, ya que sus valores son altos en otros procesos, como la insuficiencia renal crónica, la edad avanzada, los trastornos inflamatorios y la diabetes.

## 0 TUMORES ENDOCRINOS NO FUNCIONALES DEL PÁNCREAS

Por desgracia, sólo en un pequeño número de pacientes cabe pensar en la extirpación quirúrgica curativa, porque en la consulta inicial 64 a 92% tienen ya ataque metastásico. El tratamiento se orienta contra el propio tumor y para ello se usan quimioterapéuticos, embolización, quimioembolización y hormonoterapia (véase más adelante en este capítulo).

## GRFOMAS

Los GRFomas son tumores endocrinos que secretan cantidades excesivas de GRF, lo cual produce acromegalia. La verdadera frecuencia de este síndrome se desconoce. El GRF es un péptido de 44 aminoácidos y 25 a 44% de los tumores endocrinos del páncreas tienen inmunorreactividad de GRF, si bien éste rara vez se secreta. Los GRFomas son tumores pulmonares en 47 a 54% de los casos, tumores endocrinos del páncreas en 29 a 30% y carcinoides del intestino delgado en 8 a 10%; hasta 12% se presentan en otros sitios. Los pacientes tienen una edad promedio de 38 años y los síntomas casi siempre se deben a acromegalia o al tumor en sí. La acromegalia causada por los GRFomas es indistinguible de la acromegalia típica. Los tumores pancreáticos suelen ser de gran tamaño (>6 cm) y existen metástasis hepáticas en 39% de los casos. Se sospecharán en todo paciente con acromegalia y una tumoración abdominal, en los enfermos con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y acromegalia, y en aquéllos con un adenoma hipofisario y acromegalia o hiperprolactinemia, lo que ocurre en 70% de los GRFomas. Éstos representan una causa frecuente de acromegalia. El diagnóstico se establece llevando a cabo análisis en plasma para detectar la presencia de GRF y hormona del crecimiento. El nivel normal de GRF es <5 pg/L en el varón y <10 pg/L en la mujer. La mayor parte de los GRFomas se caracterizan por un nivel plasmático de GRF >300 pg/L. Los pacientes con GRFomas también tienen aumentado el nivel plasmático de factor de crecimiento semejante a la insulina 1, de forma parecida a lo que ocurre en la acromegalia clásica. La cirugía es el tratamiento indicado cuando no hay metástasis difusas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, son los agentes preferibles, y 75 a 100% de los pacientes responden a ellos.

## OTROS SÍNDROMES RAROS POR TUMOR ENDOCRINO PANCREÁTICO

El síndrome de Gushing (ACTHoma) debido a un tumor endocrino del páncreas se presenta en 4 a 16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectopicos. Ocurre en 5% de los casos de gastrinomas esporádicos, casi siempre en pacientes con metástasis hepáticas, y es un factor de pronóstico desfavorable independiente. Rara vez se comunica hipercalcemia paraneoplásica, debido a que los tumores endocrinos pancreáticos liberan péptido relacionado con la hormona paratiroides (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), una sustancia semejante a la hormona paratiroides (*parathyroid hormone*, PTH), o un factor desconocido. Los tumores suelen ser de gran tamaño y por lo general ya han producido metástasis hepáticas cuando se diagnostican. La mayor parte (88%) se deben, al parecer, a la liberación de PTHrP. Los tumores endocrinos del páncreas a veces producen síndrome carcinóide. Los PET que secretan calcitonina parece que originan un síndrome clínico específico. El 50% de los pacientes manifiestan diarrea, que desaparece con la resección del tumor. El planteamiento de que podría tratarse de un síndrome particular y definido es reforzado por el dato de que 25 a 42% de enfermos de cáncer de la médula tiroidea, que tienen hipercalcitoninemia, terminan por presentar diarrea, quizás a consecuencia de un cuadro de dismotilidad. Se ha descrito un PET productor de renina en una persona cuyo cuadro inicial fue de hipertensión; PET produjo hormona luteinizante con lo cual hubo masculinización y disminución de la libido y un PET secretor de eritropoyetina que originó policitemia, según señalamientos (cuadro 344-2). La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos que ejerce funciones metabólicas inmunológicas. Por téc-

nicas inmunohistoquímicas se le detecta en muchas PET, pero sólo uno de 24 pacientes (4%) de PET tuvo mayores niveles plasmáticos de ghrelina según datos de un estudio y un paciente era asintomático. La liberación de ghrelina por PET puede ser asintomática en clínica.

## LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

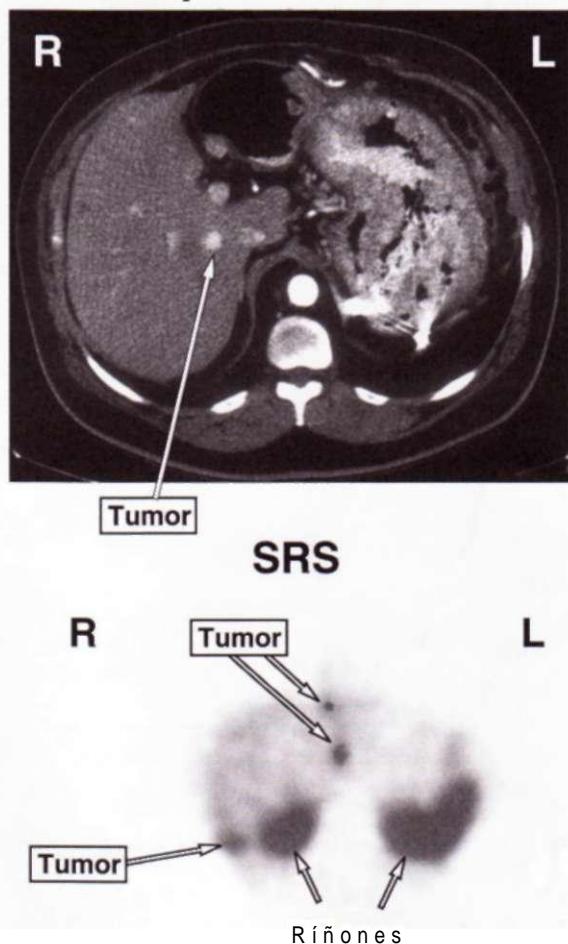
La localización del tumor primario y la valoración de la magnitud de la enfermedad son esenciales para el tratamiento apropiado de todos los carcinoides y los tumores endocrinos pancreáticos. Se utilizan múltiples métodos para localizar el tumor en los dos tipos de tumores neuroendocrinos, entre los que se incluyen los estudios de imagen habituales (tomografía computadorizada, resonancia magnética [*magnetic resonance imaging, MRI*], ecografía transabdominal, angiografía selectiva), la gammagrafía de receptores de somatostatina (*somatostatin receptor scintigraphy, SRS*) y tomografía por emisión de positrones. En los tumores endocrinos pancreáticos, la ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound, EUS*) y la localización funcional mediante valoración de los gradientes hormonales en sangre venosa son también de utilidad. Los carcinoides bronquiales suelen detectarse mediante una radiografía simple de tórax y evaluarse a través de la tomografía computadorizada. Los carcinoides rectales, duodenales, colónicos y gástricos se suelen detectar mediante un examen endoscópico gastrointestinal.

Los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides a menudo expresan en exceso receptores de somatostatina de gran afinidad, tanto los primarios como los metastásicos. De los cinco tipos de receptores de somatostatina (*sst<sub>1</sub>*, *sst<sub>2</sub>*, *sst<sub>3</sub>*, *sst<sub>4</sub>* y *sst<sub>5</sub>*), el octreótido radiomarcado se une con gran afinidad al *sst<sub>2</sub>* y el *sst<sub>3</sub>*, y en menor grado al *sst<sub>5</sub>*, teniendo muy baja afinidad por el *sst<sub>1</sub>* y el *sst<sub>4</sub>*. Entre 90 y 100% de los tumores carcinoides y los tumores endocrinos pancreáticos expresan *sst<sub>2</sub>* y muchos también tienen los otros cuatro subtipos de *sst*. La interacción con estos receptores puede emplearse para localizar tumores neuroendocrinos mediante octreótido marcado con (<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe') y gammagrafías (SRS), así como para tratar el estadio de exceso hormonal con octreótido o lanreótido, como se expuso antes. Debido a su sensibilidad y capacidad para localizar tumores en todo el organismo a la vez, la gammagrafía de radioisótopos es en la actualidad la modalidad de imagen preferente para localizar tanto los tumores neuroendocrinos primarios como sus metástasis. Este estudio permite localizar el tumor en 73 a 89% de los pacientes con carcinoides y en 56 a 100% de los que presentan tumores endocrinos pancreáticos, a excepción de los insulinomas. Los insulinomas suelen ser pequeños y tienen bajas densidades de receptores de SRS, lo que hace que sean positivos en la gammagrafía en sólo 12 a 50% de los casos. La figura 344-3 es un ejemplo de mayor sensibilidad de SRS en un sujeto con un tumor carcinoidal. En la CT (fig. 344-3, *mitad superior*) se identifica una sola metástasis en hígado, en tanto que con SRS se demuestran tres metástasis en dicha glándula en varios sitios (fig. 344-3, *mitad inferior*). En ocasiones se observan respuestas falsas en la gammagrafía (12% en un estudio) debido a que muchos otros tejidos normales y enfermedades pueden originar altas densidades de receptores de *sst*: por ejemplo, granulomas (sarcoide, tuberculosis, etc.), enfermedades de la tiroides (bocio, tiroiditis) y linfocitos activados (linfomas, infecciones de heridas). En los tumores endocrinos del páncreas ubicados en esta glándula, la ecografía endoscópica es muy sensible para localizar 77 a 93% de los insulinomas, que ocurren casi exclusivamente en el páncreas. Esta modalidad ecográfica es menos sensible para los tumores extrapancreáticos. Si se identifican metástasis hepáticas mediante la gammagrafía de receptores de somatostatina, se recomienda realizar después una tomografía computadorizada o una resonancia magnética para evaluar el tamaño y la localización exacta de las metástasis, ya que la gammagrafía de receptores de somatostatina no brinda información sobre el tamaño del tumor. La localización funcional mediante valoración de los gradientes hormonales después de inyecciones intraarteriales de calcio en los insulinomas (insulina), o de los gradientes de gastrina tras la inyección de secretina en el gastrinoma, es un método sensible que resulta positivo en 80 a 100% de los pacientes. Sin embargo, este método sólo permite la localización regional y se reserva para aquellos casos en que resultan negativas otras modalidades de imagen. La tomografía de emisión de positrones con F-fluoro-DOPA en personas con carcinoides o el uso de <sup>13</sup>C-5HTP en individuos con PET o carcinoides tienen sensibilidad mayor que los estudios imágénológicos corrientes o SRS y posiblemente se les utilizará de manera más amplia en lo futuro.

## ENFERMEDAD AVANZADA (METASTÁSICA DIFUSA)

El factor pronóstico individual más importante para la supervivencia es la presencia de metástasis hepáticas (fig. 344-4). En los pacientes con carcinoides del intestino

## Tomografía computadorizada



**FIGURA 344-3.** Capacidad de la tomografía computadorizada (arriba) o de la gammagrafía de receptores de la somatostatina (SRS) (abajo) para localizar los gastrinomas metastásicos de hígado. R, derecha (right); L, izquierda (left).

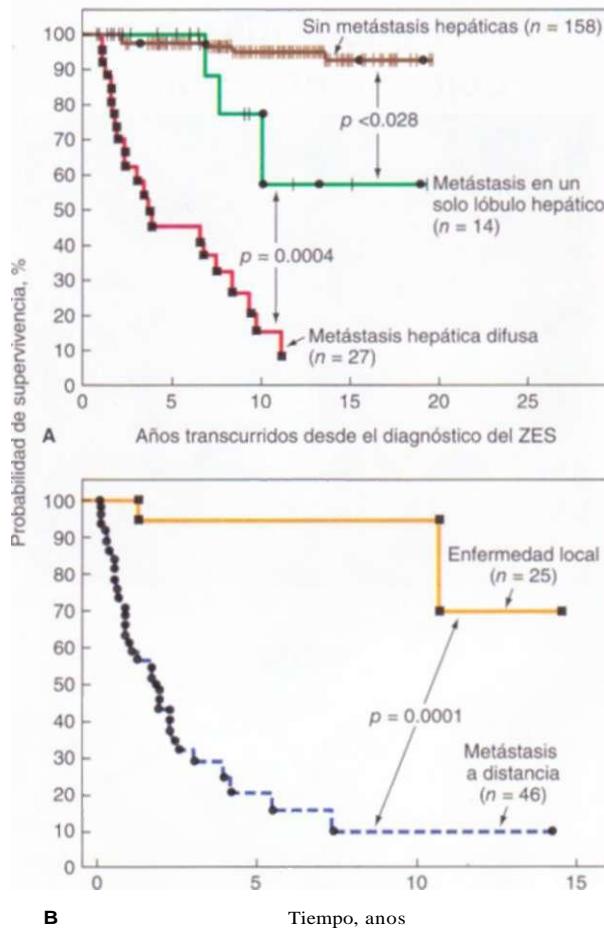
anterior sin metástasis hepáticas, la supervivencia a cinco años es de 95%; en caso de metástasis a distancia, es de 20%. En el caso de los gastrinomas, la supervivencia a cinco años sin metástasis hepáticas es de 98%; cuando hay metástasis limitadas a un lóbulo hepático, es de 78%, y en los pacientes con metástasis difusas es de 16%. Existen varias modalidades diferentes que son eficaces, como, por ejemplo, la cirugía citorreductiva (resección de todo tumor visible), el tratamiento con quimioterapia, los análogos de la somatostatina, el interferón alfa, la embolización hepática sola o con quimioterapia (quimioembolización), la radioterapia y el trasplante hepático.

**TRATAMIENTOS ANTITUMORALES ESPECÍFICOS.** La Cirugía Cito reductiva, lamentablemente, sólo es posible en 9 a 22% de los pacientes que presentan metástasis hepáticas limitadas. Aunque no hay estudios aleatorizados que demuestren que prolonga la vida de los pacientes, los resultados de varios estudios sugieren que tal vez aumente la supervivencia, por lo que se recomienda siempre que sea posible.

La quimioterapia en los tumores carcinoides metastásicos en general ha sido desalentadora, obteniéndose tasas de respuesta de 0 a 40% con las diversas combinaciones de dos o tres fármacos. La quimioterapia de los tumores endocrinos pancreáticos ha tenido más éxito y se han comunicado reducciones tumorales en 30 a 70% de los pacientes. El régimen actual preferente es con la estreptozocina y la doxorubicina.

Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido, y el interferón alfa rara vez reducen el tamaño del tumor (es decir, lo hacen en 0 a 17%); no obstante, estos agentes tienen efectos tumorísticos y detienen el ulterior crecimiento en 26 a 95% de los pacientes con tumores neuroendocrinos. No se ha establecido cuánto tiempo dura la estabilización del tumor o si prolonga la supervivencia.

La embolización hepática y la quimioembolización (con dacarbucina, cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracilo o estreptozocina) pueden disminuir la masa tumoral y ayudar a controlar los síntomas del estado de exceso hormonal. Estas modalidades se reservan normalmente para los casos en que fracasa el tratamiento con análogos de la



**FIGURA 344-4.** Efectos de la presencia y magnitud de las metástasis del hígado en la supervivencia de individuos con gastrinomas (A) o tumores carcinoides (B). ZES, síndrome de Zollinger-Ellison. (A se calculó a partir de datos de 199 pacientes con gastrinomas. Modificada por F Yu et al: J Clin Oncol 17:615, 1999. B se calculó a partir de datos de 71 pacientes de tumores carcinoides del Intestino anterior; con autorización de EWMcDermott et al: Br J Surg 81:1007, 1994.)

somatostatina, IFN- $\alpha$  (carcinoide) o quimioterapia (tumores endocrinos del páncreas). La embolización, cuando se combina con un tratamiento con octreótido e interferón alfa, reduce el avance del tumor significativamente más (0.008) que la embolización y el octreótido solos en los pacientes con carcinoides avanzados del intestino medio.

La radioterapia con análogos de somatostatina marcados con radionúclidos, internalizados por los tumores, es una técnica en investigación. Se han utilizado tres radionúclidos: 1) dosis altas de [ $^{113}\text{In}$ -DTPA-D-Phe $\alpha$ ]octreótido (fig. 344-2) que emite rayos gamma, presenta conversión interna y electrones Auger; 2) itrio-90 que emite partículas beta de alta energía, acoplado por un grupo quelante DOTA al octreótido o al octreotato y 3) análogos acoplados con lutecio-177 que emite rayos beta y gamma. Todas están en fase de investigación. Se ha señalado estabilización del tumor en 41 a 81%, 44 a 88% y 23 a 40%, respectivamente, de los enfermos y disminución del volumen tumoral en 8 a 30%, 6 a 37% y 38%, respectivamente, de individuos con NET metastásico avanzado. Los resultados sugieren que esta forma nueva de tratamiento pudiera ser útil, en particular en sujetos con enfermedad metastásica avanzada.

Ya no se practica el trasplante de hígado para tratar muchos de los casos de metástasis en esa glándula. Sin embargo, en el caso de NET metastásico, constituye aún un método por considerar. En una revisión de 103 casos de NET cancerosos (48 PET, 43 carcinoides), las cifras de supervivencia bienal y quinquenal fueron de 60 y 47%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia sin recidivas fue pequeña (menos de 24%). De ello se concluyó que en el caso de personas más jóvenes con NET metastásica circunscrita al hígado pudiera estar justificado el trasplante de esa glándula.

## LECTURAS ADICIONALES

- FORRER F et al: Peptide receptor radiotherapy. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 21:111, 2007
- JENSEN RT, DOHERTY GM: Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed, VT DeVita Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, pp 1559-1574
- MODLIN IM et al: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin Gastrointest Hepatol 4:526, 2006
- OBERG K, ERIKSSON B: Neuroendocrine tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21:1, 2007
- RINDI G, BORDI C: Aetiology, molecular pathogenesis and genetics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19:519, 2005
- et al (ed): Consensus guidelines on the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 84:151, 2006

síndrome se produce por mutaciones desactivadoras del gen supresor tumoral *MEN1*, situado en el cromosoma 11q13. El gen *MEN1* codifica para una proteína nuclear llamada "menina". La menina interactúa con JunD, lo que suprime la activación transcripcional dependiente de JunD. Aún no queda claro cómo explica esto la actividad reguladora del crecimiento de la menina, ya que JunD se relaciona con la inhibición del crecimiento celular. Cada niño nacido de un progenitor afectado tiene una probabilidad de 50% de heredar el gen. La penetrancia variable de los diversos componentes neoplásicos puede hacer difícil el diagnóstico diferencial.

**Manifestaciones clínicas.** El hiperparatiroidismo primario es la manifestación más frecuente de MEN1, con una penetrancia estimada de 95 a 100%. La hipercalcemia puede aparecer durante la adolescencia y la mayoría de los individuos está afectado hacia los 40 años de edad (fig. 345-1). El hiperparatiroidismo es la manifestación más temprana del síndrome en la mayoría de los pacientes con el trastorno. Los cambios neoplásicos del hiperparatiroidismo constituyen un ejemplo específico de uno de los aspectos cardinales de los tumores endocrinos de MEN1: la multicentricidad. Los cambios neoplásicos afectan de manera inevitable a varias glándulas paratiroides, lo que vuelve difícil el tratamiento quirúrgico. La detección sistemática del hiperparatiroidismo se logra con la medición del calcio plasmático, corregido según la albúmina, o midiendo el calcio iónico. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de concentraciones plasmáticas elevadas de calcio y de hormona paratiroidea intacta. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo de MEN1 no difieren mucho de las del hiperparatiroidismo esporádico; incluyen cálculos renales con calcio; insuficiencia renal; nefrocalcinosis; anomalías óseas (p. ej., osteoporosis, osteítis fibrosa quística), y molestias gastrointestinales y muscu-

## 345 Trastornos que afectan a múltiples sistemas endocrinos

Camilo Jiménez, Robert F. Gagel

### TRASTORNOS NEOPLÁSICOS QUE AFECTAN MÚLTIPLES ÓRGANOS ENDOCRINOS

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple se define como un trastorno con neoplasias en dos o más tejidos hormonales diferentes en varios integrantes de una familia. Varios trastornos genéticos favorecen las neoplasias de las glándulas endocrinas y ocasionan síndromes de hipersecreción hormonal (cuadro 345-1). Actualmente se dispone de pruebas genéticas de detección basadas en el DNA para estos trastornos, pero el tratamiento eficaz de los mismos requiere la comprensión amplia tanto de la neoplasia endocrina como de las características clínicas que puede manifestar cada paciente.

#### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1

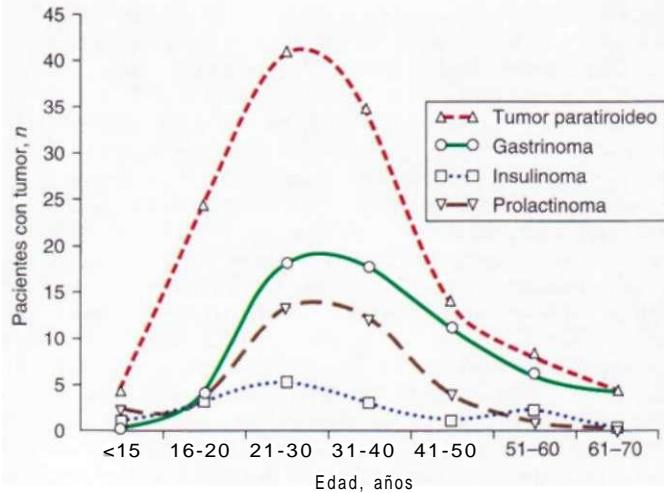
La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN1), o síndrome de Wermer, se hereda como rasgo autosómico dominante. Este síndrome se caracteriza por neoplasia de las glándulas paratiroides, tumores enteropancreáticos, adenomas de la hipófisis anterior y otros tumores neuroendocrinos con penetrancia variable (cuadro 345-1). Aunque rara, MEN1 es el síndrome de neoplasia endocrina múltiple más frecuente, con una prevalencia estimada de dos a 20 por 100 000 en la población general. Este

loesqueléticas. El tratamiento implica un desafío por el inicio temprano, los altos índices de recurrencia y el compromiso de múltiples glándulas paratiroides. La diferenciación entre el hiperparatiroidismo de MEN1 y el de otras formas de hiperparatiroidismo familiar casi siempre se basa en los antecedentes familiares, características histológicas del tejido paratiroideo extirpado, la presencia de una mutación en *MEN1* y a veces, de la observación a largo plazo para identificar otras manifestaciones de MEN1. La hiperplasia paratiroidea es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo en MEN1, aunque se ha descrito la presencia de adenomas únicos y múltiples. La hiperplasia de una o más glándulas paratiroideas es frecuente en pacientes jóvenes; los adenomas casi siempre se encuentran en pacientes mayores o en aquellos con enfermedad de larga evolución.

Los *tumores enteropancreáticos* son la segunda manifestación más frecuente de MEN1, con una penetrancia estimada de 50%. Tienden a ocurrir en paralelo con el hiperparatiroidismo (fig. 345-1); 30% de ellos es maligno. La mayor parte de estos tumores secreta hormonas peptídicas que causan síndromes clínicos específicos. Sin embargo, es posible que estos síndromes tengan un inicio insidioso y progresión lenta, lo que dificulta su diagnóstico y en muchos casos lo retrasa. Algunos tumores enteropancreáticos no secretan hormonas. Por lo general, estos tumores "silenciosos" se encuentran durante una detección radiográfica. No son infrecuentes las metástasis, por lo general al hígado.

Los *gastrinomas* son los tumores enteropancreáticos más frecuentes en pacientes con MEN1 y producen síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES). Este síndrome se debe a la producción excesiva de gastrina y ocurre en más de la mitad de los pacientes con MEN1 que tienen tumores pequeños semejantes a carcinoides en la pared duodenal, o menos a menudo, con tumores de células del islote pancreático. Es posible que haya más de un tumor productor de gastrina, lo que dificulta la localización. La producción intensa de ácido puede causar esofagitis, úlceras duodenales en cualquier segmento del duodeno, úlceras en la parte proximal del yeyuno y diarrea. La diátesis ulcerosa muchas veces es rebelde al tratamiento conservador, como los antiácidos. El diagnóstico se hace con el hallazgo del aumento en la secreción de ácido gástrico, incremento en las concentraciones báseales de gastrina sérica (casi siempre  $>115 \text{ pmol/L}$  [200 pg/ml]) y por la respuesta exagerada de la gastrina sérica a la secretina o al calcio. Deben descartarse otras causas de hipergastrinemia, como la aclorhidria, tratamiento con antagonistas del receptor H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones, retención de antró gástrico, resección del intestino delgado, obstrucción de la salida gástrica e hipercalcemia (fig. 345-1). La tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) de fase temprana con alta resolución, la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) abdominal con contraste, la gammagrafía con octreótido, la ecografía endoscópica, o ambos a la vez, son las mejores técnicas preoperatorias para identificar el gastrinoma primario y cualquier metastásico; la ecografía transoperatoria es el método más sensible para detectar tumores pequeños. Cerca de un cuarto de los casos de ZES ocurren en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Los *insulinomas* ocupan el segundo lugar en frecuencia entre los tumores enteropancreáticos en pacientes con MEN1. A diferencia de los gastrinomas,



**FIGURA 345-1.** Edad de comienzo de la expresión de tumores endocrinos en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). Datos obtenidos de análisis retrospectivos para la hiperfunción de cada órgano endocrino en 130 casos de MEN1. La edad de comienzo es la del primer síntoma o, en tumores asintomáticos, la edad en el momento del primer hallazgo anormal en una prueba de detección sistemática. La tasa de diagnósticos de hiperparatiroidismo aumenta bruscamente entre los 16 y 20 años de edad. (Reimpresa con permiso de S Marx et al: Ann Intern Med 129:484, 1998.)

la mayor parte de los insulinomas se origina en el lecho pancreático, son los tumores pancreáticos más frecuentes en MEN1. La hipoglucemias causada por insulinomas se observa en cerca de un tercio de los pacientes con MEN1 que tienen tumores de células del islote pancreático (fig. 345-1). Los tumores pueden ser benignos o malignos (25%). En ocasiones, el diagnóstico es sugerido por la demostración de hipoglucemias durante un ayuno corto, con elevación simultánea inadecuada de la insulina plasmática y de la concentración de péptido C. Con mayor frecuencia es necesario someter al paciente a un ayuno vigilado de 12 a 72 h para provocar hipoglucemias (cap. 339). Los insulinomas de gran tamaño se pueden localizar mediante CT o MRI; los tumores pequeños que no se detectan con técnicas radiológicas pueden identificarse por inyección arteriográfica selectiva de calcio en cada una de las arterias que irrigan el páncreas, con toma de muestras de las venas suprahepáticas para determinar la región anatómica que contiene el tumor. Con frecuencia se usa la ecografía transoperatoria para localizar estos tumores. Por tan tanto, la tendencia al diagnóstico más temprano de tumores más pequeños ha disminuido la utilidad de la gammagrafía con octreótido, que es positiva en una minoría de estos pacientes.

El *glucagonoma*, que ocurre de manera ocasional en la MEN1, causa un síndrome que consiste en hiperglucemias, exantema (eritema necrótico migratorio), anorexia, glositis, anemia, depresión, diarrea y trombosis venosa.

En la mitad de los pacientes, aproximadamente, la concentración plasmática de glucagon se encuentra elevada, lo que explica su denominación como *síndrome del glucagonoma*, aunque la elevación plasmática de glucagon en los pacientes con MEN1 no se asocia necesariamente a estos síntomas. Algunos pacientes con este síndrome tienen también concentraciones plasmáticas de ghrelina. El síndrome de glucagonoma puede representar una interacción compleja entre sobreproducción de ghrelina y glucagon y el estado nutricional del paciente.

El *síndrome de Verner-Morrison o de la diarrea acusa* consiste en diarrea acusa, hipopotasemia, hipoclorhidria y acidosis metabólica. La diarrea puede ser abundante y casi siempre se encuentra asociada a un tumor de células de los islotes, lo que explica el término de *cólera pancreática*, aunque el síndrome no se limita a los tumores de los islotes pancreáticos y se ha observado en asociación con tumores carcinoides u otros tumores. El síndrome se atribuye a la producción excesiva de péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), aunque en algunas ocasiones las concentraciones plasmáticas de dicho péptido son normales. La hipercalcemia puede ser causada por efectos del VIP sobre los huesos, así como por hiper-

**CUADRO 345-1 RELACIONES NOSOLÓGICAS DE LOS SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN)**

MEN1	MEN2	Síndromes mixtos
Hiperplasia o adenoma paratiroideos	MEN2A	Síndrome de von Hippel-Lindau
Hiperplasia, adenoma o carcinoma de células del islote	Feocromocitoma	Feocromocitoma
Hiperplasia o adenoma de la hipófisis	Hiperplasia o adenoma paratiroideos	Tumor de células del islote
Otras manifestaciones menos frecuentes: carcinoides del intestino primitivo anterior, feocromocitoma, lipomas subcutáneos o viscerales	MEN2A con liquen cutáneo amiloidosis	Carcinoma de células renales
	MEN2A con enfermedad de Hirschsprung	Hemangioblastoma del sistema nervioso central
	MTC familiar	Angiomas retinianos
	MEN2B	Neurofibromatosis con manifestaciones de MEN1 o 2
	MIC	Complejo de Carney
	Feocromocitoma	Mixomas cardíacos, cutáneos y mamarios
	Neurinomas mucosos y gastrointestinales	Pigmentación cutánea manchada
	Rasgos marfanoides	Tumores testicular, suprarrenal e hipofisario productor de GH
		Schwannomas de nervio periférico

Abreviaturas: GH, hormona del crecimiento; MTC, carcinoma medular tiroideo.

paratiroidismo. Otros trastornos que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica incluyen enfermedades infecciosas o parasitarias, enfermedad intestinal inflamatoria, esprue y otras causas endocrinas como ZES, carcinoma o carcinoma medular de la tiroide.

Las neoplasias pancreáticas difieren de los otros componentes de MEN1 en que cerca de un tercio de los tumores tienen rasgos malignos, incluidas metástasis hepáticas. Las neoplasias hepáticas también pueden usarse para resaltar otra característica de MEN1, el impacto específico de una hormona producida por un componente de MEN1 en otro componente neoplásico de este síndrome. Los ejemplos específicos incluyen los efectos de la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) o la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH) producidas en un tumor de células del islote para originar un síndrome por síntesis hipofisaria excesiva de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) (síndrome de Gushing) o de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) (acromegalía). Estas interacciones secundarias aumentan la complejidad del diagnóstico y tratamiento de estos síndromes tumorales. Los tumores de células del islote pancreático se diagnostican mediante la identificación de un síndrome clínico característico; ensayos hormonales con o sin pruebas de estimulación, o técnicas radiográficas. Una estrategia incluye la detección anual en personas con riesgo mediante la cuantificación de los niveles de polipéptido pancreático, básales y estimulados por una comida, para identificar los tumores lo más pronto posible. La justificación para esta estrategia de detección es el concepto de que la extirpación quirúrgica de los tumores de células del islote en una fase temprana puede ser curativa. Otras estrategias de detección incluyen la medición de la gastrina sérica y el polipéptido pancreático cada dos o tres años, con la justificación de que las neoplasias pancreáticas se detectarán en una etapa más temprana, pero pueden tratarse con medicamentos si es posible, o con cirugía. La CT de fase temprana con alta resolución o la ecografía endoscópica representan las mejores técnicas preoperatorias para identificar estos tumores; la ecografía transoperatoria es el método más sensible para detectar los tumores pequeños.

Los tumores hipofisarios ocurren en 20 a 30% de los pacientes con MEN1 y tienden a ser multicéntricos. Estas neoplasias pueden tener un comportamiento agresivo e invasividad local que los hace difíciles de extirpar (cap. 333). Los más comunes son los prolactinomas (fig. 345-1), que se diagnostican mediante el hallazgo de una concentración plasmática de prolactina mayor de 200 pg/L, con o sin masa hipofisaria detectada mediante imágenes por resonancia magnética (MRI). Las concentraciones inferiores a 200 pg/L pueden deberse a una neoplasia secretora de prolactina o a la compresión del tallo hipofisario por un tipo diferente de tumor hipofisario. El segundo síndrome por orden de frecuencia es la acromegalía, causada por exceso de producción de hormona del crecimiento (GH) por tumores hipofisarios en la MEN1 y en casos raros por la síntesis de GHRH por un tumor de células de los islotes (véase antes en este capítulo). También puede presentarse enfermedad de Cushing, por un tumor hipofisario productor de ACTH, o por la producción ectópica de ACTH o de CRH por otros tumores en el síndrome MEN1 como células de los islotes, tumores carcinoides o adenomas suprarrenales. El diagnóstico de enfermedad de Cushing hipofisaria se logra de forma ideal mediante la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona o con la medición de ACTH en muestras de sangre venosa del seno petroso, tras la inyección intravenosa de CRH. La diferenciación entre un tumor hipofisario primario y un tumor productor de CRH ectópica puede resultar difícil, ya que en ambos casos la ACTH es de origen hipofisario; el único sistema para demostrar la síntesis ectópica de CRH puede ser la demostración de la síntesis de CRH por un tumor de los islotes pancreáticos o un tumor carcinóide.

Se encuentran tumores de la corteza suprarrenal en casi la mitad de los portadores genéticos, pero raramente son funcionales; la neoplasia maligna en los adenomas corticales es infrecuente. Se han descrito casos raros de feocromocitoma en el contexto de MEN1. Debido a su rareza, la detección de estos tumores sólo está indicada cuando hay síntomas sugestivos.

Los tumores carcinoides son poco frecuentes en la MEN1; en su mayor parte son del tipo intestinal anterior, y derivan del timo, pulmón, estómago o duodeno; pueden metastatizar o ser localmente invasores. Lo más frecuente es que estos tumores sinteticen serotonina, calcitonina o CRH; el síndrome carcinoide clásico, caracterizado por rubor, diarrea y broncoespasmo, es poco frecuente (cap. 344). Los tumores carcinoides mediastínicos (masas en la parte alta del mediastino) son más frecuentes en varones; los tumores carcinoides bronquiales son más frecuentes en mujeres. Los tumores carcinoides son una manifestación tardía de MEN1; algunos reportes subrayan la importancia de la detección habitual mediante CT torácica para los tumores carcinoides mediastínicos por su alta incidencia de transformación maligna y su comportamiento agresivo.



**FIGURA 345-2. Representación esquemática del gen MEN1 y la distribución de mutaciones.** Las áreas sombreadas muestran secuencias de codificación. Los círculos muestran la distribución relativa de las mutaciones, la mayor parte inactivadas, en cada exón. Los datos de las mutaciones proceden del *Human GeneMutation Database*, del cual se puede obtener información más detallada; ([www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html](http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html)). (Tomada de M Krawczak, DN Cooper: *Trends Genet* 13:1321, 1998.)

**MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES DEL SÍNDROME MEN1.** Pueden encontrarse también lipomas subcutáneos o viscerales o leiomiomas cutáneos, pero rara vez experimentan transformación maligna. Se observan angiofibromas o colagenomas cutáneos en la mayoría de los pacientes cuando se investiga cuidadosamente en ellos el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Se encuentran mutaciones en el gen *MEN1* en más de 90% de las familias que experimentan este síndrome (fig. 345-2). Pueden efectuarse pruebas genéticas a individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar síndrome MEN1, y en la actualidad se cuenta con equipos para hacerlas en el mercado de Estados Unidos y Europa. El valor principal de los estudios genéticos en un linaje con una mutación identificable es la asignación o exclusión del estado de portador del gen. En individuos identificados como portadores del gen mutante deberá efectuarse la investigación sistemática señalada con anterioridad para encontrar las manifestaciones del síndrome MEN1. Quienes tienen resultados negativos de los estudios genéticos (en un linaje con una mutación identificada) pueden excluirse de la investigación posterior de este síndrome. Un porcentaje importante de los tumores esporádicos paratiroides, de células insulares y carcinoides han perdido también el gen *MEN1* o experimentado una mutación de éste. Se supone que estas mutaciones son somáticas y se producen en una sola célula, lo que culmina en transformación subsiguiente.

## O NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1

Casi todos los sujetos que heredan el gen mutante del *MEN1* presentarán manifestaciones al menos en uno de los posibles órganos afectados. La mayoría presenta hiperparatiroidismo, 80% tumores de los islotes pancreáticos y más de la mitad tumores hipofisarios. En la mayor parte de los casos, la cirugía no es curativa; la mayoría de los pacientes precisa cirugía de dos o más glándulas endocrinas en algún momento de su vida y muchos requieren múltiples intervenciones. Por ello, es importante para el médico establecer con claridad sus metas por lo que se refiere al tratamiento de dichos pacientes, más que recomendar de forma ocasional una intervención cada vez que se descubre un tumor. A continuación se comentarán los límites del tratamiento adecuado.

**HIPERPARATIROIDISMO.** Los sujetos hiperparatiroides que presentan una concentración plasmática de calcio superior a 3 mmol/L (12 mg/100 ml), pruebas de litiasis renal calcica o disfunción renal, síntomas neuropsiquicos o musculares o alteraciones óseas inducidas por la hormona paratiroides (incluida la osteopenia) o los menores de 50 años deben someterse a exploración de las paratiroides. Existe menos acuerdo en cuanto a la necesidad de explorar las paratiroides en sujetos que no cumplen estos criterios, por lo que la observación a lo largo de varios años puede resultar adecuada en pacientes con MEN1 e hiperparatiroidismo asintomático.

En los casos de MEN1 en que está indicada la cirugía del hiperparatiroidismo, se debe identificar y eliminar todo el tejido paratiroides en el momento de la primera intervención e implantar el tejido paratiroides en el antebrazo no dominante. También se debe realizar tiectomía por la posibilidad de que más tarde se desarrolle tumores carcinoides malignos. Si en fecha posterior se necesita reoperar al paciente a causa de hiperparatiroidismo, puede extirparse el tejido tiroideo transplantado a un antebrazo bajo anestesia local con titulación de la extirpación de tejido para disminuir la hormona paratiroides [*parathyroid hormone*, PTH] intacta a menos de 50% del valor basal.

Otro método consiste en extirpar tres o tres y media de las glándulas paratiroides del cuello (dejando casi 50 mg de tejido paratiroides), con marcación cuidadosa de la localización del tejido residual de modo que pueda encontrarse con facilidad durante una intervención quirúrgica ulterior. Si se recurre a este criterio deberán efectuarse mediciones transoperatorias de la PTH para vigilar la suficiencia de la extirpación de tejido paratiroides de modo que se reduzca la concentración sérica de PTH intacta a 50% o menos de los valores basales. >

El uso de CT de alta resolución (1 mm) y las imágenes durante tres fases del flujo de contraste ha mejorado de manera sustancial la capacidad para identificar el tejido

paratiroides de localización aberrante. Como este tema surge con cierta frecuencia en el contexto del compromiso paratiroides en MEN1, esta técnica debe usarse para localizar tejido paratiroides antes de una nueva operación en caso de exploración fallida; puede usarse antes de la primera operación.

**TUMORES INSULARES PANCREÁTICOS** (Véase el cap. 344 para encontrar una descripción de los tumores insulares pancreáticos no acompañantes del síndrome MEN1.) Son dos las características de los tumores insulares pancreáticos en caso de síndrome MEN1 que complican el tratamiento. En primer lugar, los tumores de células insulares pancreáticas son multicéntricos y malignos en cerca de la tercera parte de las ocasiones, y producen la muerte en 10 a 20% de los pacientes que los sufren. En segundo lugar, la extirpación de todos los islotes pancreáticos para prevenir la neoplasia maligna produce diabetes mellitus, enfermedad con complicaciones importantes a largo plazo que incluyen neuropatía, retinopatía y nefropatía. Estos hechos dificultan la formulación de líneas de actuación claras, aunque algunos conceptos generales parecen ser válidos. 1) La extirpación quirúrgica de los tumores de células de los islotes productores de insulina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo (VIP), GHRH o CRH resulta adecuada, ya que el tratamiento médico de estos trastornos es ineficaz. 2) Los tumores de células de los islotes productores de gastrina y causantes de un ZES son a menudo multicéntricos y el índice de curación quirúrgica es bajo. Experiencias recientes indican que un alto porcentaje de los ZES en la MENT está producido por tumores de la pared duodenal, y que la resección de estos tumores incrementa la tasa de curaciones. El tratamiento con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (cimetidina o ranitidina) y con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, etc.) representa una alternativa eficaz a la cirugía en el tratamiento a largo plazo para el control de la diátesis ulcerosa en pacientes con tumores multicéntricos o metástasis hepáticas. 3) En las familias en las que existe una incidencia elevada de tumores malignos de células de los islotes causantes de mortalidad, la pancreatectomía total a una edad precoz puede estar justificada para evitar el desarrollo de tumores malignos.

El tratamiento del carcinoma metastásico de células de los islotes no resulta satisfactorio. En ocasiones, las alteraciones hormonales se pueden controlar. Por ejemplo, el ZES se puede controlar de forma eficaz con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o con inhibidores de la bomba de protones. Los análogos de la somatostatina, octreótido y lanreótido, resultan útiles para el tratamiento del síndrome carcinoide y del síndrome de diarrea acuosa. La suprarrealectomía bilateral puede ser necesaria para el tratamiento del síndrome de secreción ectópica de ACTH, si el tratamiento médico no resulta eficaz (cap. 336). Los carcinomas de células de los islotes suelen dar metástasis hepáticas, pero crecen con lentitud. La embolización de la arteria hepática y la quimioterapia (5-fluorouracilo, estreptozaicina, clorozotocina, doxorrubicina o dacarbazine) pueden reducir la masa tumoral, controlar los síntomas de exceso hormonal y prolongar la vida, pero nunca son curativas. Hay que considerar la participación en estudios clínicos con nuevos agentes que se enfocan en las vías moleculares específicas.

**TUMORES HIPOFISARIOS.** El tratamiento de los prolactinomas con agonistas dopamínérgicos (bromocriptina, cabergolina o quinagolida) suele normalizar la concentración plasmática de prolactina y detiene el crecimiento tumoral (cap. 333). La extirpación quirúrgica de un prolactinoma rara vez es curativa, pero puede aliviar el efecto de masa. La resección transesfenoidal es adecuada en neoplasias productoras de ACTH, hormona del crecimiento (GH) o la subunidad alfa de las hormonas hipofisarias glucoproteínicas. El octreótido disminuye la masa tumoral en un tercio de los tumores secretores de GH y reduce la GH y los niveles de factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I en más de 75% de los pacientes. Pegvisomant, un antagonista de GH, disminuye rápidamente los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con acromegalía (cap. 333). La radioterapia puede ser útil en caso de tumores grandes o recurrentes.

El progreso en el tratamiento de MENT, sobre todo la identificación más temprana de los tumores de células del islote e hipofisarios, ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Como resultado, en la actualidad se identifican con frecuencia creciente otras manifestaciones neoplásicas que se desarrollan más tarde durante la evolución de esta enfermedad, como el síndrome carcinoide.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2

**Manifestaciones clínicas.** La asociación de carcinoma medular de tiroides (*medullary thyroid carcinoma*, MTC) y feocromocitoma se da en dos síndromes principales: MEN tipos 2A y 2B (cuadro 345-1). La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A) consiste en la combinación de carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo y feocromocitoma. Tres subvariantes de la MEN2A son el carcinoma medular de tiroides familiar (*familial medullary thyroid carcinoma*, FMTC), la MEN2A asociada a amiloidosis tipo liquen cutáneo y la MEN2A asociada a enfermedad de Hirschsprung. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN2B) consiste en la combinación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal y rasgos marfanoides.

**NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2A.** El carcinoma medular de tiroides es la manifestación más frecuente. Este tumor suele aparecer en la infancia y comienza como una hiperplasia de células productoras de calcitonina (células C) de la tiroides. La neoplasia completamente desarrollada se localiza de forma característica en la unión del tercio superior y los dos tercios inferiores de cada lóbulo tiroideo, reflejando la alta densidad de células C en esa localización; los tumores mayores de 1 cm suelen asociarse con metástasis locales o a distancia. La medición de la concentración plasmática de calcitonina tras la inyección de un estimulador de su liberación, como el calcio o la pentagastrina, permite diagnosticar este trastorno cuando la probabilidad de metástasis es todavía baja (véase más adelante en este capítulo).

Cerca de 50% de los pacientes con MEN2A desarrolla feocromocitoma, el cual produce palpitaciones, nerviosismo, cefaleas y a veces transpiración (cap. 337). En casi la mitad de los casos hay tumores bilaterales y más de 50% de los pacientes que se sometieron a suprarrealectomía unilateral presenta un feocromocitoma en la glándula contralateral antes de 10 años. Una segunda característica de estos feocromocitomas es la elevación desproporcionada de la secreción de adrenalina, en relación con la noradrenalina. Esta característica distingue a los feocromocitomas del síndrome MEN2 de los feocromocitomas esporádicos y de los que se encuentran relacionados con el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), el paraganglioma hereditario y la neurofibromatosis. Es frecuente la invasión capsular, pero son raras las metástasis. Por último, se encuentran casi siempre feocromocitomas en la glándula suprarrenal, lo que distingue a los del síndrome MEN2 y los tumores extrasuprarrenales que se encuentran en los síndromes de paraganglioma hereditario.

El hiperparatiroidismo se presenta en 15 a 20% de los pacientes, con una incidencia máxima en el tercer y cuarto decenios de la vida. La presentación clínica del hiperparatiroidismo no difiere de la de otros tipos de hiperparatiroidismo primario (cap. 347). El diagnóstico se establece ante el hallazgo de hipercalcemia, hipofosfatemia, hipocalciuria y una concentración plasmática inadecuadamente elevada de hormona paratiroides intacta. La hiperplasia paratiroides multiglandular es el hallazgo histológico más frecuente, aunque en la enfermedad de larga evolución se pueden superponer cambios adenomatosos a la hiperplasia.

La subvariante más frecuente del síndrome MEN2A es el carcinoma medular de la tiroides (MTC) familiar, síndrome autosómico dominante en el que el MTC es la única manifestación (cuadro 345-1). El diagnóstico clínico de FMTC se establece al identificar a este tipo de tumor de la glándula tiroideas en múltiples generaciones sin un solo caso de feocromocitoma. Como la penetrancia del feocromocitoma es de 50% en el síndrome MEN2A es posible que este síndrome oculte al FMTC en linajes de pequeño tamaño. Es importante considerar esta posibilidad con mucho cuidado antes de clasificar a un linaje como portador de FMTC; de no hacerlo así podría provocar la muerte o morbilidad grave por feocromocitoma en un miembro del linaje que se encuentra afectado. La dificultad para diferenciar entre MEN2A y FMTC se discute más adelante.

**NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2B.** La asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoides recibe el nombre de MEN2B. El carcinoma medular de tiroides en la MEN2B es más precoz y agresivo que en la MEN2A. Se han descrito metástasis antes del año de edad y es frecuente la muerte en el segundo o tercer decenio de la vida. Sin embargo, el pronóstico no es invariablemente desfavorable, ni siquiera en los pacientes con enfermedad metastásica; existe una serie de familias en las que varias generaciones presentan esta enfermedad.

El feocromocitoma aparece en más de la mitad de los pacientes MEN2B y no difiere significativamente del que acompaña a la MEN2A. La hipercalcemia es rara en la MEN2B y no existen casos bien documentados de hiperparatiroidismo.

Los neuromas de las mucosas y el hábito marfanoides constituyen los rasgos más característicos y son identificables en la infancia. Se localizan en la punta de la lengua, bajo los párpados y por todo el tubo digestivo. Se trata de neuromas verdaderos, diferentes de los neurofibromas. La presentación más frecuente en niños se relaciona con sintomatología del tubo digestivo, como dolor cólico intermitente, seudoobstrucción intestinal y diarrea.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Se han identificado mutaciones del protooncogén *RET* en la mayoría de quienes sufren el síndrome MEN2 (fig. 345-3). El protooncogén *RET* codifica a un receptor de cinasa de tirosina (tirosincinasa) que, en combinación con un co receptor, GFRα, es activado normalmente por un factor neurotrópico derivado de las células gliales (*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF) u otros miembros de esta familia de péptidos parecidos

al factor transformador del crecimiento beta como artemina, persefina y neurturina. En la célula C hay pruebas de que la persefina activa normalmente al complejo receptor *RET/GFRα-4* el cual es causante en parte de la migración de las células C hacia la glándula tiroides, en tanto que en el tubo digestivo el factor neurotrópico derivado de células gliales activa a un complejo *RET/GFRα-1*. Las mutaciones *REl* inducen actividad constitutiva del receptor, lo que explica la transmisión autosómica dominante de este trastorno.

Las mutaciones naturales se localizan en dos regiones del receptor *RET*α tiroxina cinasa. La primera es un dominio extracelular rico en cisteína; mutaciones puntuales en la secuencia de codificación de una de seis cisteínas (codones 609, 611, 618, 620, 630 o 634) causan sustituciones de aminoácidos que inducen la dimerización y activación del receptor en ausencia de su ligando. Se producen mutaciones del codón 634 en 80% de las familias con MEN2A, y lo más frecuente es que se acompañen de las características de la MEN2A clásica (figs. 345-2 y 345-3); la sustitución de una arginina en este codón es causante de la mitad del total de mutaciones de la MEN2A. Todas las familias descritas con MEN2A y amiloidosis con liquen cutáneo poseen una mutación en el codón 634. Las mutaciones de los codones 609, 611, 618 o 620 se dan en 10 a 15% de las familias con MEN2A y es más frecuente que se asocien a FMTC (fig. 345-3). También se han identificado mutaciones en los codones 609, 618 y 620 en la variante de MEN2A asociada a enfermedad de Hirschsprung (fig. 345-3). La segunda región de la tiroxina cinasa *REl*mutada en la MEN2 es la bolsa de reconocimiento del sustrato situada en el codón 918 (fig. 345-3). Esta mutación activadora está presente aproximadamente en 95% de los pacientes con MEN2B y es causante de 5% de todas las mutaciones del protooncogén *REl* en la MEN2. En un número pequeño de pacientes con MEN2B se han identificado mutaciones en los codones 883 y 922.

Las mutaciones infrecuentes (<5% del total) incluyen aquellas de los codones 533 (exón 8), 666, 768, 777, 790, 791, 804, 891 y 912. Las mutaciones relacionadas sólo con FMTC incluyen a los codones 533, 768 y 912. Con el crecimiento de la experiencia, las mutaciones que alguna vez se relacionaron sólo con FMTC (666, 791, V804L, V804M y 891) se han encontrado en MEN2A, ya que ha habido descripciones ocasionales de feocromocitoma. En la actualidad es razonable concluir que sólo los linajes con mutaciones en los codones 533, 768 o 912 tienen una relación consistente con FMTC; en las líneas familiares con todas las otras mutaciones en *REl*, existe la posibilidad de feocromocitoma. La aceptación de que existen mutaciones en la línea germinal al menos en 6% de los pacientes con MTC esporádico aparente condujo a la firme recomendación de que debe realizarse la detección de estas mutaciones a todos los pacientes con MTC. El esfuerzo para identificar a los pacientes con MTC

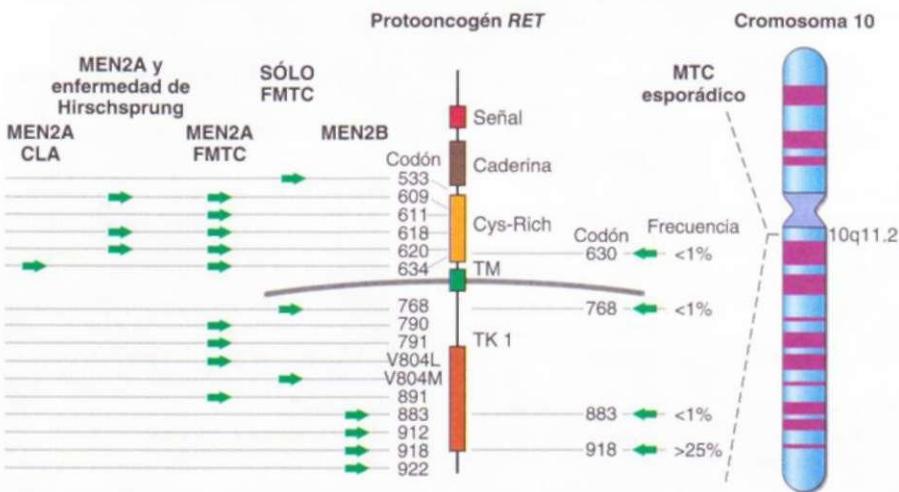
esporádico combinado con el hecho de que cada vez se reconocen con menor frecuencia los linajes familiares con MEN2A clásica ha ocasionado un cambio en las frecuencias de las mutaciones. Estos hallazgos reflejan los resultados en otras neoplasias malignas, en las que las mutaciones de línea germinal en genes causantes de cáncer contribuyen a un mayor porcentaje de cáncer aparentemente esporádico de lo que se pensaba antes. La identificación de nuevas mutaciones en *REl* sugiere que se identificarán más en el futuro.

En el carcinoma medular de tiroides esporádico se han identificado mutaciones somáticas (mutaciones que se encuentran sólo en el tumor y que no se transmiten por la línea germinal) del protooncogén *REl*; entre 25 y 35% de los tumores esporádicos poseen mutaciones del codón 918, y se han identificado unas pocas mutaciones somáticas en los codones 630, 768 y 804 (fig. 345-3).

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2

**DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2.** La muerte por carcinoma medular de tiroides se puede evitar mediante una tiroidectomía precoz. El proceso de detección sistemática se ha simplificado gracias a la identificación de las mutaciones del protooncogén *REl* y las técnicas de diagnóstico molecular basadas en el DNA para detectarlas. Durante la valoración inicial de una familia se debe realizar un análisis del protooncogén *REl* en un individuo en el que está demostrada la MEN2A. El determinar la mutación específica de la familia facilita el análisis ulterior de los restantes miembros de la misma. Cada miembro de la familia que se encuentra en riesgo debe someterse a estudios en dos ocasiones por lo menos en busca de la mutación específica; el segundo análisis debe efectuarse con una nueva muestra de DNA y, de manera ideal, en un segundo laboratorio para excluir las mezclas de muestras o errores técnicos (consulte [www.genetests.org](http://www.genetests.org) para encontrar una lista actualizada de los sitios en los que se efectúan estos estudios de laboratorio). Se han informado resultados de los análisis tanto positivos falsos como negativos falsos; el resultado negativo falso es motivo de la más grande preocupación, porque en la actualidad sólo rara vez se efectúa medición de calcitonina como estudio diagnóstico de respaldo; si se produce un error de la prueba genética, el niño podría llegar a la asistencia médica en el segundo o tercer decenio de la vida con un MTC metastásico. Pueden excluirse de la investigación ulterior los individuos de un linaje portador de una mutación conocida que tienen dos análisis normales.

Existe un consenso general de que los niños con mutaciones en los codones 883, 918 y 922, o con las asociadas a MEN2B, deben ser sometidos a tiroidectomía total y disección de los ganglios linfáticos centrales (nivel VI) en los primeros meses de vida o poco después de que se identifique el síndrome. Si se descubren metástasis locales, generalmente está indicado realizar una disección ganglionar más extensa (niveles II a V). En niños con mutaciones en los codones 611, 618, 620, 630, 634 y 891 la tiroidectomía debe realizarse antes de los seis años de edad, porque se ha descrito la aparición de enfermedad metastásica local en niños de esa edad. Finalmente, hay familias con mutaciones en los codones 609, 768, 790, 804 y 912 en las que el fenotipo del carcinoma medular de tiroides parece ser menos agresivo. El médico que atiende a niños con alguna de estas mutaciones enfrenta un dilema. En muchas familias nunca ha habido una muerte por MTC causado por alguna de estas mutaciones. Sin embargo, en otras familias hay ejemplos de metástasis a edades tempranas. Por ejemplo, hay descripciones de la enfermedad metastásica antes de los seis años de edad con mutaciones en los codones 609 y 804, y antes de los 14 años en un paciente con mutación en el codón 912. En las familias con estas mutaciones se han sugerido dos criterios terapéuticos: 1) realizar una tiroidectomía total con o sin disección ganglionar a una edad arbitraria (quizás entre los seis y los 10 años de edad), o 2) mantener vigilancia anual o bianual con pruebas de provocación con calcitonina, realizando la tiroidectomía total con o sin disección del cuello cuando la prueba se vuelve anormal. La prueba de la pentagastrina consiste en medir la calcitonina sérica basal y a los 2, 5, 10 y 15 min después de la administración de una inyección intravenosa rápida de 5 pg de pentagastrina/kg de peso. Es necesario avisar a los pacientes antes de la inyección de que pueden aparecer pesadez epigástrica, náusea, sensación de calor y temblores en las extremidades, tranquilizándoles porque los síntomas duran aproximadamente 2 min. Si no se dispo-



**FIGURA 345-3.** Diagrama esquemático que muestra el protooncogén *RET* con las mutaciones que se encuentran en MEN2 y en el carcinoma medular de tiroides (MTC) esporádico. El protooncogén *REl* está situado en el brazo proximal del cromosoma 10q (10q11.2). Se han identificado mutaciones activadoras en dos dominios funcionales del receptor *RET* de cinasa de tiroxina. La primera afecta a una región rica en cisteína (*cysteine-rich*, Cys-Rich) en la porción extracelular del receptor. Cada una de las mutaciones de la línea germinal convierte una cisteína en otro aminoácido en los codones 609, 611, 618, 620 o 634. La segunda región es el dominio intracelular de la cinasa de tiroxina (*tyrosine kinase*, TK). Las mutaciones del codón 634 suponen aproximadamente 80% de las mutaciones de la línea germinal. Se han identificado mutaciones de los codones 630, 768, 883 y 918 en forma de mutaciones somáticas (no en la línea germinal) que se producen en una única célula parafolicular o célula C en la glándula tiroides en el carcinoma medular de tiroides esporádico (MTC). La mutación somática más frecuente está situada en el codón 918. Abreviaturas: MEN2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; CLA, amiloidosis de liquen cutáneo; FMTC, carcinoma medular de tiroides familiar; señal, péptido señal; caderina, una región análoga a la caderina en el dominio extracelular; TM, dominio transmembranoso (*transmembrane domain*); TK, dominio de la cinasa de tiroxina; MTC, carcinoma medular de tiroides.

ne de pentagastrina, una alternativa es una infusión corta con calcio a fin de obtener una cifra basal de calcitonina sérica, luego se infunden 150 mg de sal de calcio por vía intravenosa durante 10 min con cuantificación de calcitonina sérica a los 5, 10, 15 y 30 min después de iniciar la infusión.

En pacientes en quienes se sospecha MEN2B se debe realizar el análisis del protooncogén *RET*, con el fin de detectar mutaciones en los codones 883, 918 y 922, especialmente en niños recién nacidos en los que se sospecha el diagnóstico pero no se ha desarrollado por completo el fenotípico clínico. También se debe realizar la prueba en otros miembros de la familia con riesgo de sufrir MEN2B si el diagnóstico no está claro, puesto que los neuromas de mucosas pueden ser sutiles. La mayor parte de las mutaciones del síndrome MEN2B representa mutaciones nuevas de la línea germinal derivadas del alelo del progenitor masculino. En los casos poco frecuentes de familias con transmisión de MTC de línea germinal comprobado pero sin mutación demostrable del protooncogén *RET*, los miembros de éstas que se encuentren en riesgo deben someterse a estudios anuales de laboratorio con pentagastrina o con calcio y ésta.

Los estudios de detección sistemática para el feocromocitoma se deben realizar de forma regular (anualmente) en sujetos con mutaciones de *RET* en la línea germinal. Se miden las catecolaminas y metanefrinas básicas plasmáticas o en orina de 24 h. El objetivo es identificar un feocromocitoma antes de que cause síntomas importantes o probabilidad de muerte súbita, un suceso que a menudo acompaña a los tumores de gran tamaño. Aunque hay familias con FMTC y mutaciones específicas en *RET* las que no se ha identificado feocromocitoma (fig. 345-3), la experiencia clínica es insuficiente para descartar la detección de feocromocitoma en estas personas. Los estudios radiográficos, como la MRI y CT, se reservan generalmente para sujetos con pruebas anormales o con síntomas sugerentes de feocromocitoma (cap. 337). Es necesario realizar pruebas a las mujeres durante la gestación, puesto que un feocromocitoma no detectado puede provocar la muerte de la madre durante el parto.

La medición de las concentraciones plasmáticas de calcio y hormona paratiroides cada dos a tres años representa un método adecuado de detección sistemática del hiperparatiroidismo, excepto en familias en las que dicha alteración es notable, en cuyo caso la medición debe hacerse cada año.

**CARCINOMA MEDULAR TIROIDEO.** El MTC hereditario es un trastorno multicéntrico. Deberá efectuarse tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos centrales a todos los niños portadores del gen mutante. La tiroidectomía subtotal deja abierta la posibilidad a una transformación posterior de las células C residuales. El objetivo del tratamiento precoz es la curación, y una estrategia que no contempla este objetivo debe considerarse como una solución a corto plazo. Los estudios con seguimiento a largo plazo indican un excelente resultado, con casi 90% de los niños en quienes se realizó una tiroidectomía libres de enfermedad 15 a 20 años después de la cirugía, mientras que de 15 a 25% de los pacientes en quienes el diagnóstico se hizo por la presencia de un nódulo tiroideo palpable murieron de enfermedad metastásica en un plazo de 15 a 20 años.

En los adultos con un carcinoma medular de tiroides mayor de 1 cm son frecuentes las metástasis en ganglios linfáticos regionales (>75%). La tiroidectomía total con extirpación de los ganglios linfáticos centrales y disección selectiva de otras cadenas ganglionares proporciona las mayores probabilidades de curación. En pacientes con enfermedad metastásica local cervical evidente, la radioterapia puede evitar la recidiva local o reducir el tamaño tumoral, pero no es curativa. La quimioterapia con combinaciones de adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y dacarbazine puede ser paliativa. Los estudios clínicos con pequeños compuestos que interactúan con el sitio para unión con trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) del receptor *RET* y previenen la fosforilación de la tirosina (inhibidores de la tirosincinasa) parecen prometedores para el tratamiento de MTC hereditario. Se iniciarán los estudios fase II y III con algunos de estos agentes y deben considerarse en pacientes con enfermedad metastásica. Los estudios fase I y II con algunos de estos compuestos documentaron la regresión tumoral, así como descenso de la calcitonina y antígeno carcinoembionario en algunos pacientes.

**FEOCROMOCITOMA.** El objetivo a largo plazo del tratamiento del feocromocitoma consiste en prevenir la muerte y las complicaciones cardiovasculares. Los avances en las pruebas radiográficas de diagnóstico por imagen de las suprarrenales han disminuido la necesidad de examinar directamente la glándula opuesta durante la intervención quirúrgica, y la rápida evolución de la cirugía laparoscópica ha simplificado el tratamiento del feocromocitoma precoz. La principal duda está en extirpar ambas suprarrenales o solamente una, en el momento de la primera intervención. Los factores que hay que tener en cuenta comprenden la posibilidad de malignización (descrita en menos de 15 casos), la probabilidad de desarrollar un feocromocitoma en la glándula no afectada (puede ocurrir en un periodo de ocho a 10 años) y los riesgos de la insuficiencia suprarrenal secundaria a la extirpación de ambas glándulas (se han descrito dos casos de muerte por insuficiencia suprarrenal en pacientes con MEN2). La mayoría de los médicos recomiendan la extirpación de la glándula afectada solamente. Si se extirpan ambas suprarrenales es obligatorio realizar un tratamiento de sustitución

con glucocorticoides y mineralocorticoides. Un enfoque alternativo es extirpar el feocromocitoma y la médula suprarrenal, dejando la corteza suprarrenal. Si este proceder tiene éxito, obvia la necesidad de tratamiento sustitutivo con esteroides, aunque en un pequeño porcentaje recidiva el feocromocitoma.

**HIPERPARATIROIDISMO.** Existen dos enfoques terapéuticos posibles. El procedimiento habitual consiste en extirpar tres glándulas y media, y mantener la mitad restante en su lugar. En las familias en las que el hiperparatiroidismo es un síntoma destacado (casi siempre asociado a una mutación en el codón 634 *RET*) y la recidiva frecuente, el tratamiento de preferencia es la paratiroidectomía total, con trasplante de parte del tejido paratiroideo en el antebrazo no dominante. Este procedimiento ha sido tratado anteriormente en el contexto del hiperparatiroidismo asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

## OTROS SÍNDROMES TUMORALES GENÉTICOS

Existe una serie de síndromes mixtos en los que las asociaciones neoplásicas difieren de las correspondientes a la MEN1 o 2 (cuadro 345-1).

El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), una asociación de tumores del sistema nervioso central, adenocarcinoma renal, feocromocitoma y tumores de células de los islotes, se debe a mutaciones de un gen supresor de tumores *VHL*. Las mutaciones inactivadoras del gen *VHL* en la línea germinal causan formación de tumores cuando existe una pérdida adicional o una mutación somática del alelo de *VHL* normal en el cerebro, riñón, islotes pancreáticos o células de la médula suprarrenal. Se han identificado mutaciones de sentido erróneo en más de 40% de las familias portadoras del síndrome de VHL con feocromocitomas, lo que sugiere que las familias con este tipo de mutación deben investigarse de manera sistemática en busca de estos tumores. Un aspecto que puede ser de gran utilidad para distinguir entre el síndrome de VHL y los de MEN1 (los aspectos que se sobreponen en ambos incluyen tumor de células insulares y feocromocitomas raros) y MEN2 (el aspecto sobrepuerto es el feocromocitoma) consiste en que rara vez ocurre hiperparatiroidismo en caso de síndrome de von Hippel-Lindau.

El defecto molecular en la neurofibromatosis de tipo 1 inactiva la neurofibromina, una proteína asociada a la membrana celular que en condiciones normales activa la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa). La inactivación de esta proteína altera la GTPasa y causa una activación continua del p21 Ras y de la vía de la tirosincinasa que le sigue. Los tumores endocrinos también se forman en síndromes genéticos neoplásicos menos frecuentes. Entre éstos se encuentran la enfermedad de Cowden, el complejo de Carney, acromegalia familiar y síndrome carcinóide familiar. El complejo de Carney consiste en mixomas de corazón, piel y mama, schwannomas de nervios periféricos, pigmentación cutánea moteada, y tumores hipofisarios secretores de GH, testiculares y suprarrenales. El análisis de linaje ha permitido identificar dos loci: el cromosoma 2p en la mitad de las familias, y el cromosoma 17q en las restantes. Se ha identificado al gen 17q como subunidad reguladora (tipo IA) de la proteincinasa A (*protein kinase A*, PRKA1A).

## SÍNDROMES INMUNITARIOS QUE AFECTAN A MÚLTIPLES ÓRGANOS ENDOCRINOS

Cuando hay una disfunción inmunitaria que afecta a dos o más glándulas endocrinas y existen otros trastornos inmunitarios no endocrinos, se debe considerar la posibilidad de que existan *síndromes poliglandulares autoinmunitarios* (*polyglandular autoimmune syndrome*, PGA). Los PGA se clasifican en dos tipos principales: el síndrome de tipo I comienza en la infancia y se caracteriza por candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Es más probable que los pacientes con el síndrome de tipo II (de Schmidt) se presenten en la edad adulta y en los casos típicos sufren insuficiencia suprarrenal, tiroiditis y diabetes mellitus de tipo 1. Algunos autores han intentado subdividir al PGA II con base en la relación con algunos trastornos autoinmunitarios, pero no con otros (p. ej., tipo II y tipo III). El síndrome tipo III es heterogéneo y puede consistir en enfermedad tiroidea autoinmunitaria junto con varios trastornos endocrinos autoinmunitarios más (cuadro 345-2). Sin embargo, esta subdivisión ha aportado poca información al conocimiento de la patogenia y la prevención de complicaciones endocrinas futuras en pacientes individuales o en familias afectadas.

## SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO DE TIPO I

El PGA de tipo I se identifica generalmente durante el primer decenio de vida, y para el diagnóstico es necesaria la presencia de dos componentes de la triada: candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. La candidosis mucocutánea y el hipoparatiroidismo se presentan con

## 1 CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNDROMES POLIGLANDULARES

### I AUTOINMUNITARIOS(PGA)

PGA I	PGA II
<b>Epidemiología</b>	
<b>Autosomal recessivo</b>	<b>Polygénico heredado</b>
<b>Mutaciones en el gen APECED</b>	<b>Asociados HLA-DR3 y HLA-DR4</b>
<b>Aparición en la infancia</b>	<b>Aparición en la edad adulta</b>
<b>Proporción similar entre varones y mujeres</b>	<b>Predominio en las mujeres</b>
<b>Asociación de enfermedades</b>	
<b>Candidosis mucocutánea</b>	<b>Insuficiencia suprarrenal</b>
<b>Hipoparatiroidismo</b>	<b>Hipotiroidismo</b>
<b>Insuficiencia suprarrenal</b>	<b>Enfermedad de Graves</b>
<b>Hipogonadismo</b>	<b>Diabetes de tipo 1</b>
<b>Alopecia</b>	<b>Hipogonadismo</b>
<b>Hipotiroidismo</b>	<b>Hipofisitis</b>
<b>Hipoplasia del esmalte dental</b>	<b>Miastenia grave</b>
<b>Malabsorción</b>	<b>Vitíligo</b>
<b>Hepatitis crónica activa</b>	<b>Alopecia</b>
<b>Vitíligo</b>	<b>Anemia perniciosa</b>
<b>Anemia perniciosa</b>	<b>Enfermedad celiaca</b>

**Nota:** APECED, poliendoocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica.

altas frecuencias similares (100 y 79 a 96%, respectivamente). Existe insuficiencia suprarrenal en 60 a 72% de los pacientes. Los mineralocorticoïdes y los glucocorticoides se pierden al mismo tiempo o en forma secuencial. El PGA tipo I también se llama *distrofia ectodérmica-candidosis-poliendoocrinopatía autoinmunitaria (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED)*. Otros defectos endocrinos posibles incluyen insuficiencia gonadal (60% femenina, 14% masculina), hipotiroidismo (5%) y destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos con desarrollo de diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo 1) (riesgo de 14% en toda la vida). Otras manifestaciones son hipoplasia del esmalte dental, distrofia de las uñas, esclerosis de la membrana timpánica, vitíligo, queratopatía y disfunción de las células parietales gástricas del estómago, que conduce a anemia perniciosa (13%). Algunos pacientes presentan hepatitis autoinmunitaria (12%), malabsorción (que se atribuye, de modo variable, a linfangiectasia intestinal, sobrecrecimiento bacteriano o hipoparatiroidismo), asplenía, acalasia y colelitiasis (cuadro 345-2). Al principio puede encontrarse un solo órgano afectado, pero el número de sistemas afectados aumenta con el tiempo, de manera que los pacientes pueden manifestar finalmente de dos a cinco componentes del síndrome.

La mayoría de los pacientes presenta inicialmente candidosis bucal en la infancia, que responde mal al tratamiento (cap. 347) y recidiva con frecuencia. El hipoparatiroidismo crónico suele presentarse antes del desarrollo de la insuficiencia suprarrenal. Más de 60% de las mujeres pospúberes presentan hipogonadismo prematuro. Los componentes endocrinos, incluidos la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo, pueden no presentarse hasta el cuarto decenio de la vida, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo.

El síndrome PGA tipo I no se relaciona con un tipo particular de antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen, HLA*) y casi siempre se hereda como rasgo autosómico recesivo. Puede ocurrir en forma espontánea. El gen causante, designado *APECED o AIRE*, codifica un factor de transcripción que se expresa en el timo y ganglios linfáticos; se han publicado varias mutaciones diferentes. Aún se desconoce el mecanismo por el cual estas mutaciones conducen a las manifestaciones diversas del PGA tipo I.

### SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO DE TIPO II

El PGA de tipo II se caracteriza por la presencia de dos o más de las endocrinopatías mostradas en el cuadro 345-2. Las más frecuentes son la insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Graves o hipotiroidismo autoinmunitario, la diabetes mellitus de tipo 1 e hipogonadismo primario. Dado que la insuficiencia suprarrenal es relativamente rara, con frecuencia se utiliza para definir la presencia de este síndrome. Entre los pacientes con insuficiencia suprarrenal, la diabetes de tipo 1 coexiste en 52% de los casos, y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 69%. Sin embargo, muchos pacientes con anticuerpos antimicrosómicos y antitiroglobulina nunca presentan alteraciones de la función tiroidea. De este modo, el incremento de los títulos de anticuerpos como único marcador es un mal factor predictivo de enfermedad futura. Otros trastornos asociados son la hipofisitis, el esprue celiaco (2 a 3%), gastritis atrófica y anemia perniciosa (13%). El vitíligo, producido por anticuerpos contra los

melanocitos, y la alopecia son menos frecuentes que en el síndrome de tipo I. No se produce candidosis mucocutánea. Un pequeño número de pacientes padece un hipoparatiroidismo tardío, y habitualmente transitorio, producido por anticuerpos que compiten con la hormona paratiroides por su unión al receptor de dicha hormona. Hasta 25% de los pacientes con miastenia grave y timoma tienen un PGA de tipo II.

El síndrome de tipo II es de naturaleza familiar pero no muestra un patrón de transmisión mendeliano característico. Al igual que muchas endocrinopatías autoinmunitarias individuales, ciertos alelos del HLA-DR3 y HLA-DR4 incrementan la predisposición a la enfermedad; varios tipos diferentes de genes probablemente contribuyen a la expresión de este síndrome.

En el PGA de tipo II se observan diversos autoanticuerpos, como los dirigidos contra: 1) antígenos tiroideos como la peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina o el receptor de la hormona estimulante de la tiroide (*thyroid-stimulating hormone, TSH*); 2) la enzima de rotura de la cadena lateral suprarrenal, 21-hidroxilasa esteroide, o el receptor de la ACTH, y 3) la descarboxilasa del ácido glutámico de los islotes pancreáticos, o el receptor de la insulina, entre otros. No se conocen las funciones de citocinas como el interferón y de la inmunidad mediada por células.

### DIAGNÓSTICO

Los síntomas de insuficiencia suprarrenal suelen presentarse lentamente, pueden resultar difíciles de detectar y causan la muerte si no se diagnostican y tratan de forma adecuada. Por tanto, todos los pacientes con un posible síndrome PGA I y II y sus familiares deben someterse a estudios de detección sistemática prospectiva. La prueba de detección sistemática más eficaz para la enfermedad suprarrenal es la prueba de estimulación con cosintropina (cap. 336). La detección de la hiperglucemia se puede realizar con la obtención de una glucemia en ayuno. Otras pruebas de detección sistemática son la medición de TSH, de la hormona luteinizante y foliculoestimulante y las concentraciones de testosterona en los varones. En las familias con un posible síndrome PGA de tipo I se miden también las concentraciones de calcio y fósforo. Estas pruebas de detección sistemática deberían realizarse cada uno a dos años hasta la edad de 50 años en familias con síndromes PGA de tipo II y hasta los 40 años en pacientes con síndromes de tipo I. Las mediciones de autoanticuerpos contra los órganos endocrinos posiblemente afectados tienen un valor pronóstico incierto. El diagnóstico diferencial de los síndromes PGA comprende el síndrome de DiGeorge (hipoparatiroidismo por agenesia glandular y candidosis mucocutánea), síndrome de Kearns-Sayre (hipoparatiroidismo, hipogonadismo primario, diabetes mellitus de tipo 1 y panhipopituitarismo), síndrome de Wolfram (diabetes insípida congénita y diabetes mellitus), síndrome IPEX (desregulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X) y rubéola congénita (diabetes mellitus tipo 1 e hipotiroidismo).

### SÍNDROME AUTOINMUNITARIO POLIGLANDULAR

Con excepción de la enfermedad de Graves, el control de cada componente endocrino de la enfermedad consiste en la sustitución hormonal y se explica con detalle en los capítulos sobre enfermedad suprarrenal, tiroidea, gonadal y paratiroides (caps. 335, 336, 340, 341 y 347). Merece la pena destacar algunos aspectos del tratamiento. El hipotiroidismo primario puede enmascarar la insuficiencia suprarrenal mediante la prolongación de la semivida del cortisol; en consecuencia, la administración de hormona tiroidea a un paciente en quien no se sospecha insuficiencia suprarrenal puede precipitar una crisis suprarrenal. Por tanto, es necesario realizar una prueba de detección de la enfermedad suprarrenal en todos los pacientes hipotiroides en un contexto de PGA, para, en caso de confirmarse su presencia, iniciar el tratamiento con glucocorticoides antes de o simultáneamente con el tratamiento de sustitución con hormona tiroidea. La hipoglucemia o la disminución en los requerimientos de insulina en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 pueden ser los primeros signos de insuficiencia suprarrenal. Por consiguiente, en estos pacientes debe buscarse compromiso suprarrenal. El tratamiento de la candidosis mucocutánea con cetoconazol puede inducir insuficiencia suprarrenal. Este fármaco también puede elevar las enzimas hepáticas, lo que dificulta más el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. Es más frecuente que la hipocalciemia en el PGA tipo II se deba a malabsorción relacionada con enfermedad celiaca que a hipoparatiroidismo.

### OTROS SÍNDROMES ENDOCRINOS AUTOINMUNITARIOS

**Anticuerpos contra el receptor de insulina.** En los pacientes que desarrollan anticuerpos que impiden la interacción de la insulina con su receptor se producen síndromes raros de resistencia a la insulina. Por el contrario, otro tipo de anticuerpos contra el receptor de la insulina es capaz de activar el receptor y causar hipoglucemia, por lo que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia de ayuno (cap. 339).

Los pacientes con anticuerpos contra el receptor de insulina y acantosis nigricans son, a menudo, mujeres de mediana edad que adquieren la resistencia a la insulina en asociación con otros trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso generalizado y el síndrome de Sjogren. También pueden presentar vitíligo, alopecia, fenómeno de Raynaud y artritis. Rara vez se presentan otros trastornos endocrinos autoinmunitarios, como tirotoxicosis, hipotiroidismo e hipogonadismo. A menudo la acantosis nigricans, una lesión aterciopelada, hiperpigmentada y engrosada, situada en el dorso del cuello o en otras zonas de pliegues cutáneos en la axila o la ingle, indica el diagnóstico en estos pacientes. Sin embargo, la acantosis nigricans también puede presentarse en pacientes con obesidad o síndrome de ovarios poliquísticos, asociados también a resistencia a la insulina por un defecto posterior al receptor, de manera que dicho trastorno cutáneo no es diagnóstico por sí mismo de resistencia inmunitaria a la insulina.

Algunos pacientes con acantosis nigricans tienen intolerancia leve a la glucosa, con un aumento compensatorio en la secreción de insulina que sólo se detecta cuando se miden los niveles de esta hormona. Otros tienen diabetes mellitus grave que requiere dosis masivas de insulina (varios miles de unidades al día) para reducir los niveles de glucosa sanguínea. La naturaleza de los anticuerpos determina las manifestaciones; aunque la resistencia a la insulina es más frecuente, la hipoglucemia en ayuno puede ser consecuencia de anticuerpos insulinomiméticos.

La diabetes mellitus resistente a la insulina relacionada con anticuerpos contra la insulina se presenta en pacientes con ataxia telangiectasia. Éste es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en *ATM*, un gen implicado en las respuestas celulares a la radiación ionizante y al daño oxidativo. Este trastorno se caracteriza por ataxia, telangiectasias, alteraciones inmunitarias y aumento en la incidencia de neoplasias malignas.

**Síndrome de autoinmunidad a la insulina con hipoglucemias.** Este trastorno aparece normalmente en pacientes con otros trastornos autoinmunitarios, y está originado por los autoanticuerpos policlonales de unión a la insulina, que se unen a la insulina endógena. Si la insulina se disocia de los anticuerpos varias horas después de una comida, o más tarde, se puede producir hipoglucemia. La mayor parte de los casos de dicho síndrome se han descrito en Japón y pueden tener un componente genético. En las discrasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, dichas células pueden sintetizar anticuerpos monoclonales contra la insulina y causar hipoglucemias a través de un mecanismo similar.

**Anticuerpos antitiroxina e hipotiroidismo.** Los autoanticuerpos circulantes contra las hormonas tiroideas en pacientes que presentan una enfermedad tiroidea inmunitaria y una discrasia de células plasmáticas, como macroglobulinemia de Waldenstrom, pueden unirse a las hormonas tiroideas, reducir su actividad biológica y occasionar hipotiroidismo primario. En otros pacientes, los anticuerpos se limitan a interferir los inmunooanálisis de hormonas tiroideas, lo que provoca falsas elevaciones o disminuciones de los niveles medidos de estas hormonas.

**Síndrome de Crow-Fukase.** Los elementos de este síndrome se ilustran con un acrónimo que destaca sus principales características: polineuropatía,

organomegalia, endocrinopatía, proteína **M** y trastornos cutáneos (*skin changes*) (POEMS). La manifestación más importante es una polineuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada con discrasia de células plasmáticas. Los cúmulos localizados de células plasmáticas (plasmocitomas) pueden causar lesiones osteoescleróticas y sintetizar proteínas monoclonales IgG o IgA. Las manifestaciones endocrinas en varones y mujeres incluyen hiperprolactinemia, diabetes mellitus de tipo 2, hipotiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal. Los hallazgos adicionales incluyen falla ovárica y amenorrea en mujeres, y falla testicular, impotencia y ginecomastia en los varones. Entre las alteraciones cutáneas se encuentran hiperpigmentación, engrosamiento dérmico, hirsutismo e hiperhidrosis. Dos terceras partes de los casos presentan hepatomegalia y linfadenopatías, mientras que se presenta esplenomegalia en una tercera parte aproximadamente. Otras manifestaciones son aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo con edema de papila, edemas periféricos, ascitis, derrames pleurales, glomerulonefritis y fiebre. La supervivencia media puede pasar de 10 años, aunque es menos duradera en pacientes con sobrecarga del volumen extravascular o hipocratismo digital.

El carácter generalizado del trastorno puede causar confusión con otras enfermedades del tejido conjuntivo. Los síntomas endocrinos indican el origen autoinmunitario del trastorno, pero no se han demostrado anticuerpos circulantes contra las células endocrinas. Existe aumento de los niveles de interleucina 6, interleucina 1 $\beta$ , factor de crecimiento vasculoendotelial y factor de necrosis tumoral alfa en el suero y los tejidos, pero el origen fisiopatológico del síndrome POEMS es desconocido. El tratamiento orientado directamente hacia la discrasia de células plasmáticas, como la radiación local de las lesiones óseas, quimioterapia, talidomida, plasmaféresis, trasplante de médula ósea o de células progenitoras y tratamiento con ácido todo-trans retinoico puede mejorar las manifestaciones endocrinas.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ASARI R et al: Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg* 141:1199, 2006
- CLARKE JT: Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 146:425, 2007
- DEGROOT JW et al: RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 27:535, 2006
- DITTMAR M et al: Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2983, 2003
- LINHART A, ELLIOTT PM: The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 93:528, 2007
- NAKAMURA E, KAELIN WG JR: Recent insights into the molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pathol* 17:97, 2006
- OZAWA A et al: The parathyroid/pituitary variant of men1 usually has causes other than p27kip1 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 92(5):1948, 2007
- PELLEGATA NS et al: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:15558, 2006
- PLAZA-MENACHO I et al: Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. *Trends Genet* 22:627, 2006
- SEEVIN M et al: The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 130:120, 2007

## SECCIÓN 2 TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

### 346 Metabolismo óseo y mineral en personas sanas y enfermas

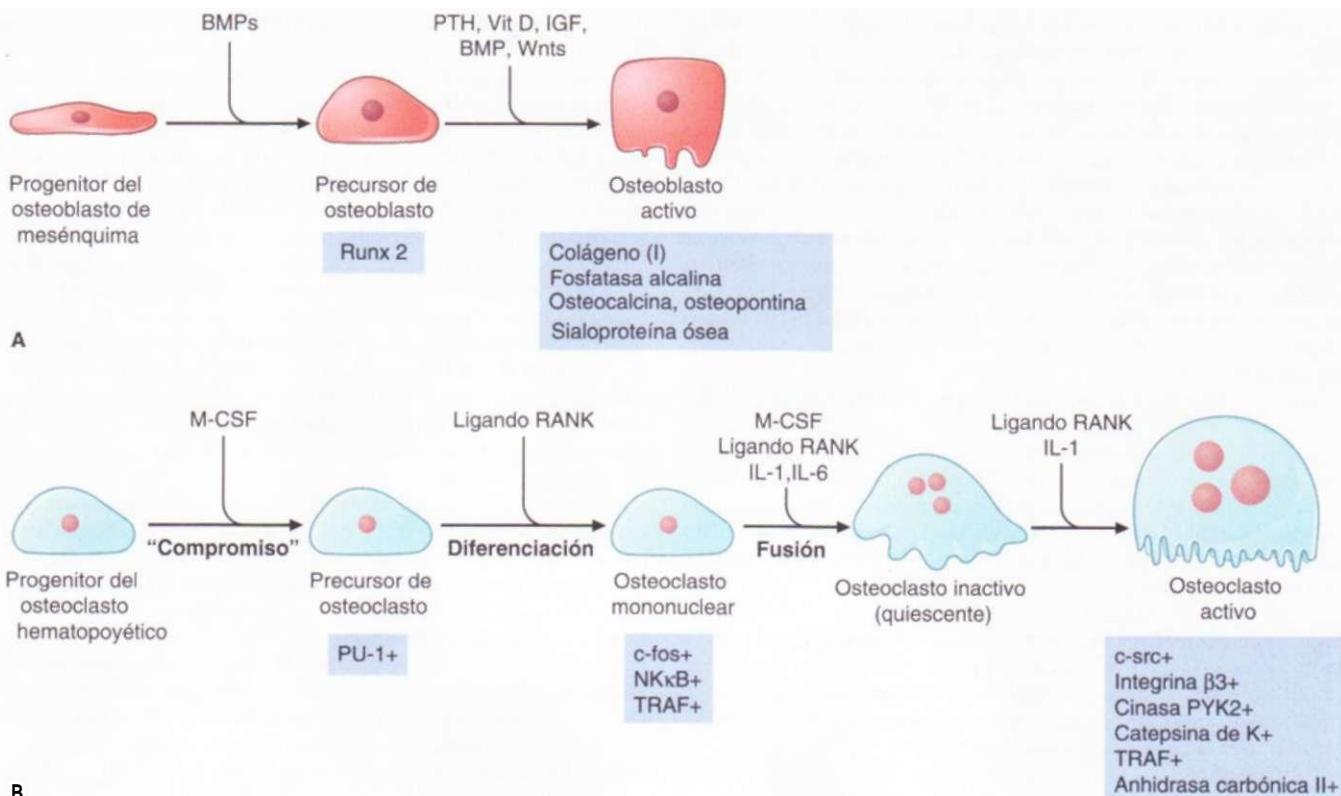
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay,  
Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

#### ESTRUCTURA Y METABOLISMO ÓSEOS

El hueso es un tejido dinámico que se remolda constantemente durante toda la vida. La disposición del hueso compacto y del hueso poroso aporta fuerza y

densidad suficientes para la movilidad y la protección del organismo. Además, el hueso constituye un depósito de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. El esqueleto está muy vascularizado y recibe casi 10% del gasto cardiaco. La remodelación del hueso se logra gracias a dos tipos de células características: los osteoblastos, que producen la matriz ósea y los osteoclastos, que la resorben.

Los componentes extracelulares del tejido óseo constan de una fase mineral sólida íntimamente ligada a una matriz orgánica, de la que 90 a 95% es colágena de tipo I (cap. 357). La porción no colagenosa de la matriz orgánica es heterogénea y contiene proteínas séricas, como la albúmina, al igual que muchas proteínas de producción local, cuyas funciones no se conocen del todo. Entre éstas hay proteínas de adhesión y señalización celular, como la trom-



**FIGURA 346-1.** Vías que regulan el desarrollo de (A) osteoblastos y (B) osteoclastos. Por arriba de las flechas se señalan hormonas, citocinas y factores de crecimiento que controlan la proliferación y la diferenciación celulares. Debajo de las flechas están los factores de transcripción y otros marcadores que son específicos de las fases del desarrollo. BMP, proteínas morfógenas óseas; wnts, sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón de tipo sin alas; PTH, hormona paratiroides; Vit D, vitamina D; IGF, factores de crecimiento insuliniformes; Runx2, factor 2 de transcripción vinculado con desmedro [runt-related transcription factor 2]; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; PU-1, factor de transcripción de la familia ets con especificidad de monocitos y linfocitos B; NFKB, factor KB nuclear; TRAF, factores vinculados con el receptor del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor receptor-associated factors); ligando RANK, activador del receptor de ligando NFKB; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6. (Modificada con permiso de TSuda et al: Endocr Rev 20:345, 1999.)

bospondina, la osteopontina y la fibronectina; proteínas fijadoras de calcio, como la proteína gla de la matriz y la osteocalcina y proteoglucanos, como el biglucano y la decorina. Algunas de estas proteínas organizan las fibrillas de colágeno; otras inician el proceso de mineralización y de fijación de la fase mineral a la matriz.

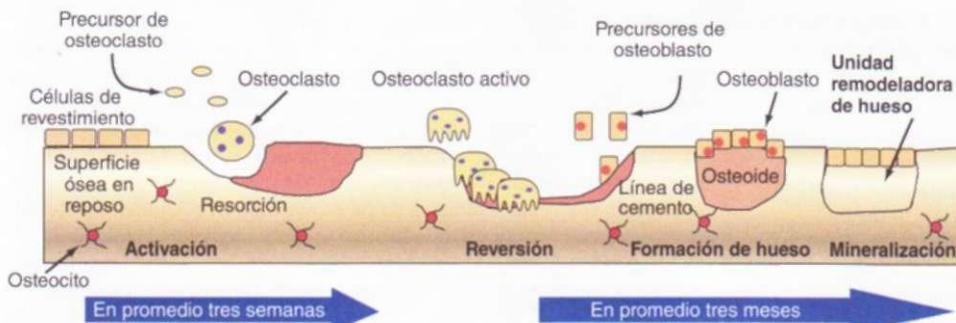
La fase mineral está constituida por calcio y fosfato y la mejor manera de clasificarla es como una hidroxiapatita mal cristalizada. La fase mineral del hueso se deposita al principio en relación íntima con las fibrillas de colágeno y se encuentra en sitios específicos de los "agujeros" situados entre las fibrillas de colágeno. Esta disposición estructural de mineral y matriz da lugar a un material bifásico bien adaptado para resistir las fuerzas mecánicas. La organización de la colágena influye en la cantidad y el tipo de fase mineral que se forma en el hueso. Aunque las estructuras primarias de la colágena de tipo I de la piel y el tejido óseo son similares, hay diferencias en cuanto a modificaciones postraducciones y distribución de los enlaces cruzados intermoleculares. Los agujeros de la estructura compacta de colágeno son mayores en la colágena mineralizada del hueso y la dentina que en las colágenas no mineralizadas, como la del tendón. Las sustituciones de aminoácidos individuales en la porción helicoidal de la cadena al (*COLIA1*) o a2 (*COLIA2*) de la colágena de tipo I disuelven la organización del hueso en la osteogénesis imperfecta. La marcada fragilidad esquelética que conllevan estos trastornos resalta la importancia que tiene la matriz fibrilar en la estructura ósea (cap. 357).

Los osteoblastos sintetizan y secretan la matriz orgánica. Derivan de células de origen mesenquimatoso (fig. 346-1 A). Los osteoblastos activos se encuentran en la superficie del hueso de nueva formación. A medida que el osteoblasto secreta matriz, que luego se mineraliza, la célula se convierte en un *osteocito*, todavía conectado con su irrigación sanguínea por medio de un conjunto de canalículos. Los osteocitos representan la generalidad de las células del hueso. Se piensa que son mecanosensores del hueso y que comunican señales a los osteoblastos de la superficie y a sus progenitores a través de la red canalicular. La mineralización de la matriz, tanto en el hueso trabecular como en las osteonas de hueso cortical compacto (*sistemas haversianos*), comienza poco después de su secreción (mineralización primaria), pero no terminará hasta después de varias semanas o incluso más tiempo (mineralización secundaria). Aunque esta mineralización aprovecha las altas concentraciones séricas de

calcio y fosfato, próximas a la saturación, la mineralización es un proceso regulado con todo cuidado que depende de la actividad de la fosfatasa alcalina derivada de los osteoblastos, que quizás funciona hidrolizando inhibidores de la mineralización.

Los estudios genéticos en seres humanos y en ratones han identificado varios genes decisivos que controlan el desarrollo del osteoblasto. El factor de fijación de núcleos Al (*core-binding factor Al*, *CBFA1*; también llamado *Runx2*) es un factor de transcripción que se expresa específicamente en los progenitores de los condrocitos (células del cartílago) y los osteoblastos, así como en los osteoblastos maduros. El *Runx2* regula la expresión de varias proteínas importantes del osteoblasto, como el ostérix (otro factor de transcripción necesario para la maduración del osteoblasto), la osteopontina, la sialoproteína ósea, la colágena de tipo 1, la osteocalcina y el ligando del receptor activador de NFKB (*receptor-activator of NFKB*, *RANK*). La expresión de *Runx2* está regulada por las proteínas morfógenas óseas (*bone morphogenic proteins*, **BMP**). Los ratones con déficit de *Runx2* están carentes de osteoblastos, en tanto que los que presentan delección de un solo alelo (*Runx2 +/−*) muestran retraso en la formación de las clavículas y algunos huesos del cráneo. Las anomalías ulteriores son similares a las observadas en el trastorno humano *displasia cleidocraneal*, que también se debe a mutaciones inactivadoras heterocigotas del *Runx2*.

La molécula de señalización paracrina llamada *erizo indio* (*Indian hedgehog*, *Ihh*) también desempeña un papel decisivo en el desarrollo del osteoblasto, como se pone de manifiesto por el hecho de que los ratones con deficiencia de *Ihh* carecen de osteoblastos en el hueso formado sobre un molde de cartílago (osificación endocondral). Las señales que se originan a partir de miembros de la familia de factores paracrinos *wnt* (sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón sin alas [*wingless-type mouse mammary tumor virus*]) también son importantes. Los seres humanos y los ratones que carecen de un coreceptor de la familia *wnt*, la *LRP5* (proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas [*lipoprotein receptor-related protein 5*]), presentan osteoporosis. Curiosamente, los seres humanos con una forma hiperractiva de *LRP5* presentan una mayor masa ósea. Existen otros factores reguladores del crecimiento que afectan a la función del osteoblasto, como los tres factores de crecimiento transformadores beta, íntimamente relacionados, los factores de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factors*, **FGF**)



**FIGURA 346-2.** Representación esquemática del remodelamiento óseo. El ciclo de remodelamiento es llevado a cabo por la unidad multicelular básica (*basic multicellular unit*, BMU), que consta de un grupo de osteoclastos y osteoblastos. En el hueso cortical, las BMU forman túneles a través del tejido, en tanto que en el hueso esponjoso se desplazan a través de la superficie trabecular. El proceso de remodelamiento óseo es iniciado por una contracción de las células del revestimiento y el reclutamiento de precursores de osteoclastos. Estos precursores se fusionan para formar osteoclastos multinucleados activos que median en la resorción ósea. Los osteoclastos se adhieren al hueso y después lo eliminan por acidificación y digestión proteolítica. A medida que avanza la BMU, los osteoclastos abandonan el sitio de resorción y llegan los osteoblastos para cubrir la zona excavada y comenzar el proceso de formación de hueso nuevo por medio de la secreción de osteoide, que acaba por mineralizarse en hueso nuevo. Después de la mineralización del osteoide, los osteoblastos se apllanan y forman una capa de células de revestimiento sobre el hueso nuevo.

2 y 18, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y los factores de crecimiento semejantes a la insulina (*insulin-like growth factors*, IGF) I y II. Hay hormonas, como la hormona paratiroides (*parathyroid hormone*, PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D ( $1\alpha\text{SfOH}_{1,25}\text{D}$ ), que activan receptores expresados por los osteoblastos para garantizar la homeostasis mineral y que influyen en diversas funciones de la célula ósea.

La resorción ósea es realizada principalmente por los *osteoclastos*, células multinucleadas que se forman por la fusión de células derivadas del precursor común de macrófagos y osteoclastos. Se han identificado múltiples factores que regulan el desarrollo del osteoclasto (fig. 346-18). Los factores producidos por los osteoblastos o las células del estroma medular permiten que los osteoblastos controlen el desarrollo y la actividad del osteoclasto. El factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) desempeña un papel decisivo en varios de los pasos de esta vía y acaba por llevar a la formación de osteoclastos activos multinucleados. El ligando del RANK, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), se expresa en la superficie de los progenitores de los osteoblastos y los fibroblastos del estroma. En un proceso que conlleva interacciones intercelulares, el ligando de RANK se une al receptor RANK en los progenitores del osteoclasto, estimulando la diferenciación y la activación de éste. Por otra parte, existe un receptor señuelo soluble, llamado osteoprotegerina, que puede fijar el ligando de RANK e inhibir la diferenciación de los osteoclastos. Diversos factores de crecimiento y citocinas (incluidos las interleucinas 1, 6 y 11, el TNF y el interferón gamma) modulan la diferenciación y la función del osteoclasto. La mayor parte de las hormonas que influyen en el funcionamiento del osteoclasto no actúan directamente sobre esta célula, sino que más bien influyen en la señalización del M-CSF y el ligando de RANK por parte de los osteoblastos. Tanto la hormona paratiroides como la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aumentan el número y la actividad de los osteoclastos, en tanto que el estrógeno disminuye el número y la actividad de los osteoclastos por este mecanismo indirecto. En cambio, la calcitonina se une a su receptor en la superficie basal de los osteoclastos e inhibe directamente la función de estas células.

La resorción ósea mediada por osteoclastos tiene lugar en espacios festoneados (*lagunas de Howship*), donde los osteoclastos se adhieren, a través de una integrina  $\alpha\text{v}\beta_3$  específica, a componentes de la matriz ósea como la osteopontina. El osteoclasto queda firmemente fijado a la matriz subyacente y secreta protones, cloro y proteinasas hacia un espacio confinado que podría compararse con un lisosoma extracelular. La superficie activa del osteoclasto forma un borde festoneado que contiene una trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de bomba de protones especializada que secreta ácido y solubiliza la fase mineral. La anhidrasa carbónica (isoenzima tipo II) que se encuentra dentro del osteoclasto genera los protones necesarios. La matriz ósea se resorbe en el ambiente ácido adyacente al borde festoneado bajo la acción de proteasas que actúan a un pH bajo, como la catepsina K.

En el embrión y en el niño en crecimiento, el hueso se desarrolla remodelando y reemplazando un cartílago previamente calcificado (formación de hueso endocondral) o se forma sin matriz cartilaginosa (formación de hueso

intramembranoso). Los condrocitos proliferan, secretan y mineralizan la matriz, se agrandan (se hipertrofian) y luego mueren, aumentando de esta manera la masa ósea y brindando la matriz y los factores que estimulan la formación de hueso endocondral. Este proceso está regulado por factores locales, como el IGF-I y II, el péptido relacionado con la hormona paratiroides (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) y el FGF y por hormonas de acción generalizada, como la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y los estrógenos.

El hueso nuevo, ya sea el formado en los lactantes o en los adultos durante la reparación, tiene un cociente células/matríz relativamente alto y se caracteriza por ásperos haces de fibras de colágeno que se entrelazan y dispersan aleatoriamente (hueso entrelazado). En los adultos, el hueso más maduro se organiza con haces de fibras de disposición regular en láminas paralelas o concéntricas (hueso laminar). En los huesos largos, el depósito de hueso laminar en disposición concéntrica alrededor de los vasos sanguíneos forma los sistemas haversianos. El crecimiento longitudinal de los huesos

debe de la proliferación de las células cartilaginosas y de la secuencia endocondral de la placa de crecimiento. El crecimiento en amplitud y espesor se logra por medio de la formación de hueso en la superficie perióstica y por resorción en la superficie endóstica, superando la tasa de formación a la de resorción. En los adultos, después de cerrarse las placas de crecimiento, cesa el crecimiento longitudinal y la formación de hueso endocondral, aunque queda cierta actividad en las células cartilaginosas subyacentes a la superficie articular. Sin embargo, incluso en los adultos, el remodelamiento del hueso (dentro de los sistemas haversianos y en el hueso trabecular) continúa durante toda la vida. En los adultos, aproximadamente 4% de la superficie del hueso trabecular (como la cresta ilíaca) interviene en la resorción activa, en tanto que 10 a 15% de las superficies trabeculares está recubierta de osteoide. Los estudios con radioisótopos indican que cada año se deposita y elimina hasta 18% del calcio esquelético total. Por consiguiente, el hueso es un tejido con metabolismo activo que requiere una irrigación sanguínea intacta. El ciclo de resorción y formación de hueso es un proceso muy coordinado que lleva a cabo la unidad multicelular básica, que consta de un grupo de osteoclastos y de osteoblastos (fig. 346-2).

La respuesta del hueso a las fracturas, las infecciones, la interrupción de la irrigación sanguínea y las lesiones expansivas es relativamente limitada. El hueso muerto debe resorberse y es necesario que se forme hueso nuevo, proceso que se lleva a cabo junto con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la zona afectada. En las lesiones que destruyen la organización del tejido, como ocurre en las fracturas con aposición de fragmentos deficientes o cuando existe movimiento en el sitio de fractura, las células del estroma progenitor se diferencian para formar células con capacidades funcionales diferentes de las de los osteoblastos, formándose cantidades variables de tejido fibroso y cartílago. Cuando hay una aposición satisfactoria con fijación y poco movimiento en el sitio de fractura, la reparación ocurre predominantemente por la formación de hueso nuevo sin otro tejido cicatrizal.

El remodelamiento del hueso ocurre a lo largo de las líneas de fuerza generadas por la tensión mecánica. Las señales de estas fuerzas mecánicas son percibidas por los osteocitos, que transmiten señales a los osteoclastos, a los osteoblastos o a sus precursores. Las deformidades en arco aumentan la formación de hueso nuevo en la superficie cóncava y la resorción en la convexa, aparentemente con el propósito de producir la estructura mecánica más sólida. Las lesiones expansivas del hueso, como los tumores, inducen la resorción en la superficie de contacto con el tumor, produciendo ligandos, como el PTHrP, que estimulan la diferenciación funcional del osteoclasto. Incluso en un trastorno tan estructuralmente destructivo como la enfermedad de Paget, el remodelamiento está determinado por fuerzas mecánicas. Por consiguiente, la plasticidad ósea refleja una interacción de las células entre sí y con el ambiente.

La medición de los productos de la actividad del osteoblasto y del osteoclasto ayuda a diagnosticar y tratar las enfermedades óseas. La actividad del osteoblasto puede valorarse determinando los niveles séricos de fosfatasa alcalina específica del hueso. Asimismo, prácticamente sólo los osteoblastos producen osteocalcina, una proteína que secretan. La actividad del osteoclasto se puede evaluar determinando los productos de degradación de la colágena. Las moléculas de colágena se unen entre sí de manera covalente en la matriz

extracelular a través de la formación de enlaces cruzados de hidroxipirimidinio (cap. 357). Estos péptidos de enlaces cruzados pueden medirse tanto en la orina como en la sangre.

## METABOLISMO DEL CALCIO

Más de 99% de los 1 a 2 kg de calcio que contiene normalmente el organismo humano adulto residen en el esqueleto, donde proporcionan estabilidad mecánica y sirven de depósito, que a veces se requiere para mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF) (fig. 346-3). El depósito de calcio en el esqueleto se vuelve importante al principio durante el primer trimestre de la vida fetal, aumenta durante la infancia y la adolescencia, alcanza su nivel máximo en las primeras etapas de la edad adulta y declina gradualmente, a partir de entonces, a velocidades que rara vez sobrepasan 1 a 2% anual. Estos cambios lentos en el contenido total de calcio del esqueleto contrastan con las tasas diarias relativamente altas de los flujos de calcio hacia dentro y fuera del hueso (alrededor de 250 a 500 mg de una y otra parte), que están íntimamente equilibrados y forman un proceso mediado por la actividad acoplada de los osteoblastos y los osteoclastos. Otro 0.5 a 1% del calcio esquelético es intercambiado libremente (p. ej., en equilibrio químico) con el que se encuentra en el líquido extracelular.

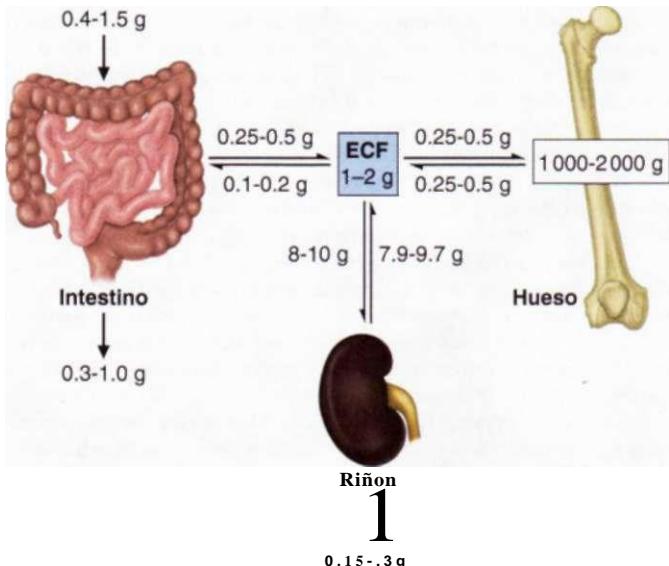
La concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular debe mantenerse dentro de un intervalo estrecho en virtud de su participación decisiva en una amplia gama de funciones celulares, ante todo en las que intervienen en la actividad neuromuscular, la secreción y la transducción de señales. Los niveles intracelulares de calcio libre citosólico constituyen cerca de 100 nmol/L y son 10 000 veces más bajos que la concentración de calcio ionizado que se encuentra en la sangre y el líquido extracelular (1.1 a 1.3 mmol/L). Este gradiente químico escarpado favorece la afluencia rápida de calcio por los diversos canales del calcio de la membrana celular, que pueden ser activados por hormonas, metabolitos o neurotransmisores, modificando pronto el funcionamiento celular. En la sangre, la concentración total de calcio normalmente es de 2.2 a 2.6 mM (8.5 a 10.5 mg/100 ml), de los que alrededor de 50% se encuentra ionizado. La parte restante está unida iónicamente a proteínas de carga negativa (predominantemente albúmina e inmunoglobulinas) o formando complejos débiles con fosfato, citrato, sulfato y otros aniones. Las alteraciones de las concentraciones séricas de proteínas afectan directamente a la concentración total de calcio en sangre, aun cuando la concentración de calcio ionizado permanezca normal. En un algoritmo para corregir los cambios proteínicos se ajusta el calcio sérico total (en mg/100 ml) en sentido ascendente multiplicando por 0.8 el déficit de albúmina sérica (g/100 ml) o por 0.5 el déficit de inmunoglobulinas del

sueco (en g/100 ml). Sin embargo, estas correcciones son sólo aproximaciones de las concentraciones reales de calcio libre y pueden ser equívocas en particular durante enfermedades agudas. La acidosis también altera el calcio ionizado al disminuir su unión con las proteínas. Lo mejor es medir directamente el calcio sanguíneo ionizado por un método que utilice electrodos con selectividad para este mineral, en patologías agudas durante las cuales pueden surgir anormalidades de este ion.

El control de la concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular se logra normalmente ajustando las tasas de desplazamiento de calcio a través de los epitelios intestinales y renales. Estos ajustes son mediados principalmente por cambios en los niveles sanguíneos de las hormonas paratiroides y 1,25(OH)<sub>2</sub>D. El calcio ionizado en sangre suprime directamente la secreción de PTH al activar receptores que perciben el calcio paratiroides (*calcium-sensing receptors*, CaSR). De la misma manera, el calcio ionizado afecta indirectamente a la secreción de PTH a través de efectos en la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Este metabolito activo de la vitamina D inhibe la producción de PTH por medio de un mecanismo no bien dilucidado de retroalimentación negativa (cap. 347).

En Estados Unidos, el aporte de calcio normal de la alimentación es muy variable y fluctúa entre 10 y 37 mmol/día (400 a 1 500 mg/día). Muchos individuos, para prevenir la osteoporosis, lo suplementan sistemáticamente con sales de calcio orales hasta lograr una ingesta total de 37 a 50 mmol/día (1500 a 2000 mg/día). La absorción intestinal de calcio ingerido implica mecanismos activos (transcelulares) y pasivos (paracelulares). La absorción pasiva de calcio no es saturable y asciende a cerca de 5% de la ingesta diaria de calcio, en tanto que el mecanismo activo, controlado principalmente por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, por lo regular fluctúa entre 20 y 70%. El transporte activo de calcio tiene lugar principalmente en la parte proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno proximal), si bien hay algo de absorción activa de calcio en casi todos los segmentos del intestino delgado. Las tasas óptimas de absorción de calcio requieren ácido gástrico. Este es el caso ante todo de los suplementos de calcio débilmente disociables, como el carbonato de calcio. De hecho, las grandes cargas de carbonato de calcio no se absorben bien debido a su efecto neutralizante sobre el ácido gástrico. En los sujetos con aclorhidria o en quienes toman medicamentos que inhiben la secreción de ácido gástrico, son necesarios suplementos con las comidas para optimizar su absorción. El empleo de citrato de calcio es preferible en estas circunstancias. La absorción de calcio también se ve limitada en estados patológicos como la insuficiencia pancreática o biliar, en la que el calcio ingerido permanece unido a los ácidos grasos no absorbidos o a otros componentes de los alimentos. A niveles altos de ingesta de calcio, se reduce la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, lo que disminuye la tasa de absorción activa de calcio en el intestino. Ocurre lo opuesto con la restricción de calcio en los alimentos. Parte del mismo, entre 2.5 y 5.0 mmol/día (100 a 200 mg/día), se excreta como un componente obligado de las secreciones intestinales y no es regulado por las hormonas calciotrópicas.

La regulación hormonal de la eficiencia absorbtiva intestinal, controlada por retroalimentación, da lugar a una absorción neta de calcio relativamente constante de casi 5 a 7.5 mmol/día (200 a 400 mg/día), aunque haya cambios importantes en el aporte diario de calcio con los alimentos. Esta carga diaria de calcio absorbido es excretada por los riñones de una manera que también está estrechamente regulada por la concentración de calcio ionizado en sangre. Alrededor de 8 a 10 g/día de calcio son filtrados por los glomérulos, de los que sólo 2 a 3% aparecen en la orina. La mayor parte del calcio filtrado (65%) se resorbe en los túbulos proximales a través de una vía paracelular pasiva acoplada a la resorción concomitante de NaCl y que no está regulada específicamente. La rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical (*cortical thick ascending limb of Henle loop*, cTAL) resorbe alrededor de otro 20% del calcio filtrado, también por un mecanismo paracelular. La resorción de calcio en la cTAL requiere una proteína de unión densa denominada paracelina 1 y es inhibida por el aumento de las concentraciones sanguíneas de calcio o magnesio que actúa a través del CaSR, que se expresa en alto grado en las membranas báslas y laterales de este segmento de la nefrona. La operación del CaSR renal brinda un mecanismo, independiente de aquellos por los que actúa directamente la hormona paratiroides o la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, por medio del cual el calcio sérico ionizado puede controlar la resorción renal de calcio. Por último, cerca de 10% del calcio filtrado sí se resorbe en los túbulos contorneados distales (*distal convoluted tubules*, DCT) por medio de un mecanismo transcelular. El calcio entra en la superficie luminal de la célula a través de canales del calcio apicales específicos, cuyo número está sujeto a regulación. Luego se desplaza a través de la célula junto con una proteína específica fijadora de calcio (calbindina-D28k) que amortigua las concentraciones de calcio citosólicas de la gran masa de calcio transportado. Las ATPasas de Ca<sup>2+</sup> y los intercambiadores de Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> producen extrusión activa del calcio a través



**FIGURA 346-3. Homeostasia del calcio. Ilustración esquemática del contenido de calcio del líquido extracelular (ECF) y del tejido óseo, así como de la dieta y las heces; la magnitud del flujo de calcio por día, según se calcula con diversos métodos, se muestra en sitios de transporte en el intestino, el riñón y el hueso. Los intervalos de valores mostrados son aproximados y se escogieron para ilustrar algunos aspectos descritos en el texto. En los trastornos del equilibrio del calcio, las tasas de liberación de calcio por el hueso y la captación de este elemento por el mismo son iguales.**

de la superficie basal y lateral, y con ello mantienen el gradiente transcelular de calcio. Todos estos pasos son aumentados de manera directa o indirecta por la hormona paratiroidea. Los túbulos contorneados distales también representan el sitio de acción de los diuréticos tiazídicos, que reducen la excreción de calcio urinario. A la inversa, las cargas de sodio en la alimentación, o el aumento del aporte distal de sodio ocasionado por los diuréticos de asa o la infusión de solución salina, reducen la resorción de calcio en los túbulos contorneados distales.

Los mecanismos homeostáticos que normalmente mantienen una concentración constante de calcio ionizado en suero pueden fallar cuando existen aportes de calcio extremos o cuando se afectan los sistemas u órganos hormonales que intervienen en esta función. Por consiguiente, aunque la actividad del sistema de transporte intestinal activo dependiente de vitamina D sea máxima, las ingestas de calcio sostenidas <5 mmol/día (<200 mg/día) no pueden proporcionar una absorción neta de calcio suficiente como para reponer las pérdidas obligadas a través de intestino, riñón, sudor y otras secreciones. En este caso, el aumento de los valores sanguíneos de PTH y de 1,25(OH)<sub>2</sub>D activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio requerido a partir del tejido óseo, lo que lleva a una pérdida progresiva de hueso y a un balance de calcio negativo. El aumento de hormona paratiroidea y de 1,25(OH)<sub>2</sub>D también intensifica la resorción renal de calcio y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D favorece la absorción de calcio en el intestino. Cuando los aportes de calcio son muy altos (>100 mmol/día; >4 g/día), la absorción intestinal pasiva continúa aportando calcio al líquido extracelular, aunque la regulación a la baja del transporte activo intestinal sea máxima y exista resorción de calcio por los túbulos renales. Esto puede ocasionar una hipercalciuria grave, nefrocalcinosis, insuficiencia renal progresiva e hipercalcemia (p. ej., "síndrome de la leche y los ácalis"). La deficiencia o el exceso de hormona paratiroidea o de vitamina D, las enfermedades intestinales y la insuficiencia renal representan otros retos frecuentes para la homeostasis normal del calcio (cap. 347).

## METABOLISMO DEL FÓSFORO

Si bien 85% de los cerca de 600 g de fósforo corporal se encuentran en el mineral óseo, el fósforo también es un componente intracelular importante, como anión libre y como componente de múltiples compuestos organofosforados, como las proteínas estructurales, las enzimas, los factores de transcripción, los intermediarios de carbohidratos y de lípidos, las reservas de alta energía (trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate*, ATP], fosfato de creatina) y los ácidos nucleicos. A diferencia del calcio, el fósforo sale del interior de la célula en concentraciones cercanas a las del líquido extracelular (p. ej., 1 a 2 mmol/L). En las células y en el líquido extracelular, el fósforo sale en varias formas, predominantemente como H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> o NaHPO<sub>4</sub><sup>-</sup> y tal vez 10% como HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Esta mezcla de aniones es a la que llamaremos aquí "fosfatos". En suero, cerca de 12% del fósforo está unido a proteínas. Las concentraciones de fosfatos en sangre y líquido extracelular por lo general se expresan en términos de fósforo elemental y el intervalo normal en los adultos es de 0.75 a 1.45 mmol/L (2.5 a 4.5 mg/100 ml). Debido a que el volumen del compartimiento de líquido intracelular es el doble que el del líquido extracelular, las determinaciones de fosfato en líquido extracelular podrían no reflejar con precisión la disponibilidad de fosfato dentro de las células después de ocurrir desplazamientos incluso leves de fosfato de un compartimiento a otro.

El fosfato se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos y se absorbe con eficiencia (65%) en el intestino delgado, incluso en ausencia de vitamina D. Por otra parte, la eficiencia de la absorción de fosfato se intensifica más (hasta 85 a 90%) por medio de mecanismos de transporte activo que son estimulados por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Éstos entrañan la activación de cotransportadores de Na<sup>+</sup>/PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> que desplazan el fosfato hacia las células intestinales en contra de un gradiente electroquímico desfavorable. La absorción diaria neta de fosfato a través del intestino varía mucho según la composición de la dieta, pero en general es del orden de 500 a 1 000 mg/día. La absorción de fosfato puede inhibirse con altas dosis de sales de calcio o con clorhidrato de sevelámero (Renagel), estrategias que suelen utilizarse para controlar los niveles de fosfato sérico en los pacientes con insuficiencia renal. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio también reducen la absorción de fosfato, pero se utilizan con menos frecuencia debido a la potencial toxicidad del aluminio. El fosfato sérico bajo estimula directamente la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por los túbulos proximales del riñón.

Los valores de fosfato en suero varían hasta en 50% en un día normal. Esto refleja el efecto del aporte alimentario, pero también un ritmo circadiano subyacente que tiene su nadir entre las 7:00 y las 10:00 horas. La administración de carbohidratos, en soluciones de glucosa intravenosas (IV) en sujetos en

ayunas, puede reducir el fosfato sérico en >0.7 mmol/L (2 mg/100 ml) debido a la captación rápida hacia las células y su utilización por éstas. Se observa una respuesta similar en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y durante la alcalosis metabólica o respiratoria. Como el fosfato sérico varía tanto, es mejor llevar a cabo determinaciones básales en ayunas.

El control del fosfato sérico está determinado principalmente por la tasa de resorción tubular renal de la carga filtrada, que se aproxima a 4 a 6 g/día. En virtud de que la absorción intestinal de fosfato es muy eficiente, la excreción urinaria no es constante, sino que varía directamente con el aporte alimentario. La excreción fraccionaria de fosfato (cociente de depuración de fosfato/creatinina) en general es de 10 a 15%. El túbulos proximal es el principal sitio en el que se regula la resorción renal de fosfato. Esto se logra por medio de cambios en la expresión apical y la actividad de un cotransportador de Na<sup>+</sup>/PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (NaPi-2) en el túbulos proximal. La expresión apical de NaPi-2 se reduce pronto con la hormona paratiroidea, la principal hormona reguladora conocida de la expresión renal de fosfato. El FGF23 puede alterar en grado considerable la resorción de fosfato (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones activadoras de FGF23 producen el raro trastorno conocido con el nombre de raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. A diferencia de la hormona paratiroidea, esta molécula también lleva a una menor síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que puede agravar la hipofosfatemia resultante al reducir la absorción intestinal de fosfato. La resorción renal de fosfato responde a los cambios del aporte alimentario, de manera que la restricción experimental de fosfato en los alimentos origina una merma espectacular del fosfato urinario al cabo de algunas horas, lo que antecede a cualquier disminución del fosfato sérico (p. ej., carga filtrada). Esta adaptación renal fisiológica a los cambios de disponibilidad del fosfato alimentario ocurre de manera independiente de la hormona paratiroidea. Los datos en ratones con supresión génica de FGF23 sugieren que el FGF23 normalmente actúa reduciendo los niveles sanguíneos de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D. A su vez, los incrementos del fosfato en la sangre hacen que aumenten los valores de FGF23 en sangre.

La resorción renal de fosfato se ve alterada por la hipocalciemia, la hipomagnesemia y la hipofosfatemia graves. La depuración de fosfato es intensificada por la expansión de volumen del líquido extracelular y es alterada por la deshidratación. La retención de fosfato es una característica fisiopatológica importante de la insuficiencia renal (cap. 274).

## HIPOFOSFATEMIA

Causas. La hipofosfatemia puede presentarse por uno o más de tres mecanismos principales: 1) absorción intestinal insuficiente de fosfato, 2) excreción renal excesiva de fosfato o 3) distribución rápida del fosfato desde el líquido extracelular hasta el tejido óseo o los tejidos blandos (cuadro 346-1). Como el fosfato es tan abundante en los alimentos, su absorción intestinal insuficiente ya no se ve casi nunca, ahora que los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, que fija el fosfato en el intestino, ya no se utilizan tan comúnmente. Sin embargo, el ayuno o la inanición produce depleción del fosfato del organismo y predisponen a una hipofosfatemia posterior durante la reanudación de la alimentación, ante todo si esto se lleva a cabo con glucosa intravenosa únicamente.

La hipofosfatemia crónica por lo general representa un trastorno de pérdida persistente de fosfato por los túbulos renales. La activación excesiva de los receptores PTH/PTHRP en el túbulos proximal, por hiperparatiroidismo primario o secundario o por el síndrome de hipercalcemia mediada por PTHRP en los procesos malignos (cap. 347), figura entre las causas más comunes de hipofosfatemia renal, ante todo por la alta prevalencia del déficit de vitamina D entre estadounidenses de edad avanzada. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar y la condrodistrofia de Jansen son ejemplos raros de trastornos genéticos en esta categoría (cap. 347).

Varias enfermedades genéticas producen pérdida de potasio tubular independiente de la PTH/PTHRP, con raquitismo u osteomalacia concomitantes. Todas las enfermedades referidas presentan hipofosfatemia profunda; pérdida de fosfato por riñones que se acompaña a veces de aminoaciduria; bajos niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en sangre; niveles de calcio en el rango bajo de lo normal en suero y manifestaciones de menor mineralización de cartílago o hueso. El análisis de estas alteraciones permitió identificar una "nueva" hormona, FGF23, reguladora fisiológica importante del metabolismo de fosfato. La FGF23 disminuye la resorción de fosfato en el túbulos proximal y también suprime la actividad de la 1-hidroxilasa, encargada de la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La FGF23 es sintetizada por células de la línea de osteoblastos; las dietas con abundante fosfato hacen que la concentración de esta hormona aumente y las que tienen poco fosfato, que disminuyan. La primera enfermedad vinculada con anomalías de FGF23 fue el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (*autosomal dominant hypophosphatemic rickets*,

## **«il.1»] [fig.r.» CAUSAS DE HIPOFOSATEMIA**

I. Disminución en la resorción de fosfato por los túbulos renales

### A. Dependiente de PTH/PTHrP

1. Hiperparatiroidismo primario
2. Hiperparatiroidismo secundario
  - a. Déficit o resistencia a la vitamina D
  - b. Inanición o absorción deficiente de calcio
  - c. Síndrome de Bartter
  - d. Hipercalciuria renal autosómica recesiva con hipomagnesemia
3. Hipercalcemia dependiente de PTHrP del cáncer
4. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

### B. Independiente de PTH/PTHrP

1. Hipofosfatemia genética
  - a. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
  - b. Enfermedad de Dent
  - c. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
  - d. Síndrome de Fanci
  - e. Cistinosis
  - f. Enfermedad de Wilson
  - g. Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
  - h. Hipercalciuria idiopática (subtipo por absorción)
  - i. Hipofosfatemia hereditaria con hipercalciuria (beduinos)
2. Osteomalacia inducida por tumor
3. Otros trastornos generalizados
  - a. Diabetes mellitus mal controlada
  - b. Alcoholismo
  - c. Hiperaldosteronismo
  - d. Hipomagnesemia
  - e. Amiloidosis
  - f. Síndrome urémico hemolítico
  - g. Trasplante renal o resección hepática parcial
  - h. Recalentamiento o hipertermia inducida
4. Medicamentos o toxinas
  - a. Etanol
  - b. Acetazolamida, otros diuréticos
  - c. Estrógenos o glucocorticoides en dosis altas
  - d. Metales pesados (plomo, cadmio)
  - e. Tolueno, N-metilformamida
  - f. Cisplatino, ifosfamida, foscarnet, rapamicina
  - g. Calcitonina, pamidronato

### II. Alteraciones de la absorción intestinal de fosfato

- A. Antiácidos que contienen aluminio
- B. Sevalámero

### III. Desplazamientos de fosfato extracelular hacia las células

- A. Glucosa intravenosa
- B. Insulinoterapia de la hiperglucemía prolongada o cetoacidosis diabética
- C. Catecolaminas (adrenalina, dopamina, albuterol)

### D. Alcalosis respiratoria aguda

### E. Sepsis por gramnegativos, síndrome del choque tóxico

### F. Recuperación de inanición o acidosis

### G. Proliferación celular rápida

1. Crisis blástica leucémica
2. Eritropoyetina intensiva, otro tratamiento de líquidocefalorraquídeo

### IV. Aceleración en la formación neta de hueso

- A. Posterior a paratiroidectomía
- B. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, enfermedad de Paget
- C. Metástasis osteoblásticas

ADHR). Esta entidad fue consecuencia de la activación de mutaciones en el gen que codifica FGF23. La causa hereditaria más frecuente de la hipofosfatemia es el raquitismo hipofosfatémico ligado a X (*X-linked hypophosphatemic rickets*, XLHR), que es consecuencia de mutaciones inactivadoras en una endopeptidasa llamada PHEX (gen regulador de fosfato [*phosphate*] con homologías con *endopeptidasas* en el cromosoma X), que se expresa abundantemente en la superficie de osteoblastos maduros. Los individuos con XLH por lo común tienen valores altos de FGF23 y la ablación de este gen revierte la hipofosfatemia que se detecta en la versión murina de XLH. No se sabe la forma en que la inactivación de PHEX hace que aumenten los valores de FGF23. El tercer trastorno hipofosfatémico, que es la osteomalacia inducida por tumores (*tumor-induced osteomalacia*, TÍO), es una enfermedad adquirida en la cual los tumores, por lo común de origen mesenquimatoso y en términos generales, histológicamente benignos, secretan moléculas que inducen la pérdida de fosfato por riñones. El síndrome hipofosfatémico muestra resolución completa en término de horas o días de la eliminación satisfactoria del tumor patológico. Las tumoraciones neoplásicas de ese tipo expresan grandes cantidades de mRNA de FGF23 y los sujetos con TÍO suelen mostrar elevaciones de FGF23 en su sangre.

La enfermedad de Dent es un trastorno recesivo ligado a X causado por mutaciones inactivadoras en el CLCN5, un transportador de cloruro que se expresa en los endosomas del túbulo proximal; las manifestaciones compren-

den hipercalciuria, hipofosfatemia y cálculos renales recurrentes. La pérdida renal de fosfato es común en los diabéticos mal controlados y los alcohólicos, quienes corren el riesgo de sufrir hipofosfatemia yatrógena cuando se tratan con insulina o glucosa intravenosa, respectivamente. Los diuréticos y otros medicamentos y toxinas pueden causar defectos en la resorción de fosfato en los túbulos renales (cuadro 346-1).

En los pacientes hospitalizados, la hipofosfatemia suele atribuirse a la redistribución masiva de fosfatos desde el líquido extracelular hasta las células. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina es paradigmático de este fenómeno, en el que la gravedad de la hipofosfatemia tiene relación con la magnitud de la depleción precedente de fosfato y otros electrólitos (cap. 338). La hipofosfatemia suele ser más intensa muchas horas después del inicio de la insulinoterapia y es difícil pronosticar, basándose en las determinaciones báslas de fosfato sérico, el momento de la presentación, que es cuando la hipercalciuria prerrenal puede encubrir la depleción importante de fosfato. Otros factores que contribuyen a esta hipofosfatemia redistributiva aguda son la inanición y la desnutrición precedentes, la administración de glucosa intravenosa sin más nutrientes, el aumento de las catecolaminas en sangre (endógenas o exógenas), la alcalosis respiratoria y la recuperación tras una acidosis metabólica.

La hipofosfatemia también se presenta en forma transitoria (en el curso de semanas a meses) durante la fase de formación neta acelerada de hueso después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario grave o durante el tratamiento de la deficiencia de vitamina D o de la enfermedad de Paget lítica. Esto suele ser más notorio en los pacientes que en la fase preoperatoria tienen indicios de recambio óseo alto (p. ej., altos niveles séricos de fosfatasa alcalina). Las metástasis osteoblásticas también originan este síndrome.

**DatOS clínicos y de laboratorio.** Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia grave reflejan un defecto generalizado en el metabolismo energético celular a causa de la depleción de ATP, la desviación desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis y la disfunción concomitante de tejidos y órganos. La hipofosfatemia grave aguda se presenta ante todo o exclusivamente en los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas o quirúrgicas graves y con depleción de fosfatos preexistente a causa de una pérdida excesiva por la orina, una absorción deficiente grave o desnutrición. La hipofosfatemia crónica suele ser menos grave y en el cuadro clínico predominan las manifestaciones musculoesqueléticas, como la ostalgia, las seudofracturas y la debilidad de los músculos proximales o en los niños, el raquitismo y la estatura corta.

Las manifestaciones neuromusculares de la hipofosfatemia grave son variables, pero incluyen debilidad muscular, letargo, confusión, desorientación, alucinaciones, disartria, disfagia, parálisis oculomotoras, anisocoria, nistagmo, ataxia, temblor cerebeloso, bálsimo, hiporreflexia, alteraciones del control de esfínteres, deficiencias sensoriales distales, parestesias, hiperestesias, parálisis generalizada o ascendente semejante a la de Guillain-Barré, convulsiones, estado de coma y muerte. Las secuelas graves, como parálisis, confusión y convulsiones, posiblemente ocurren sólo con concentraciones de fosfato <0.25 mmol/L (<0.8 mg/100 ml). Se puede presentar rabdomiolisis durante la hipofosfatemia de rápido avance. Puede pasarse por alto el diagnóstico de la rabdomiolisis inducida por hipofosfatemia, ya que hasta 30% de los pacientes con hipofosfatemia aguda (<0.7 mAI) muestran elevaciones de la creatinfoscinasa que alcanzan su máximo de uno a dos días después del nadir del fosfato sérico, que es cuando la liberación de fosfato por los miocitos lesionados puede llevar a una casi normalización de los niveles de fosfato en la circulación sanguínea.

La insuficiencia respiratoria y la disfunción cardíaca, reversibles con el tratamiento con fosfato, pueden presentarse con concentraciones de fosfato en suero de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 ml). También pueden presentarse defectos tubulares renales, como acidosis tubular, glucosuria y alteraciones de la resorción de sodio y calcio. Las anomalías hematológicas se correlacionan con las reducciones de ATP y 2,3-difosfoglicerato a nivel intracelular y comprenden la microesferocitosis eritrocítica y la hemólisis; alteraciones de la disociación de la oxihemoglobina; defectos de la quimiotaxis leucocítica, la fagocitosis y la destrucción de bacterias, y la disfunción plaquetaria con hemorragia gastrointestinal espontánea.

## 0 HIPOFOSATEMIA

La hipofosfatemia grave (<0.75 mmol/J. [<2 mg/100 ml]), ante todo en caso de depleción de fosfatos subyacente, constituye una anormalidad electrolítica peligrosa que debe corregirse de inmediato. Lamentablemente, la deficiencia acumulada de

**CUADRO 346-2 TRATAMIENTO INTRAVENOSO DE LA HIPOFOSFATEMIA****Considérense**

Possible gravedad de la depleción de fosfato subyacente  
Administración parenteral concomitante de glucosa  
Presencia de complicaciones neuromusculares, cardiopulmonares o hematológicas de la hipofosfatemia  
Función renal (reducir dosis en 50% si la creatinina en suero es >220 pmol/L [ $>2.5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ])  
Concentración de calcio sérico (corregir primero la hipocalciemia; reducir dosis en 50% si existe hipercalcemia)

**Lineamientos**

Fósforo sérico, m/W (mg/100 ml)	Tasa de infusión, mmol/h	Duración, h	Total administrado, mmol
<0.8 (<2.5)	2.0	12	
<0.5 (<1.5)	4.0	24	
<0.3 (<1.0)	8.0		

Las tasas mostradas están calculadas en una persona de 70 kg; los valores de calcio y fósforo en suero deben medirse cada 6 a 12 h durante el tratamiento; las infusiones pueden repetirse para alcanzar concentraciones de fósforo sérico estables >0.8 mmol/L ( $>2.5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ); la mayor parte de las formulaciones disponibles en Estados Unidos proporcionan 3 mmol/ml de sodio o de fosfato de potasio.

fósforo en el organismo no puede pronosticarse fácilmente basándose en el nivel de fosfato en la circulación sanguínea y el tratamiento debe abordarse de manera empírica. El umbral para iniciar el tratamiento con fosfato por vía intravenosa y la dosis que se administre dependerán del funcionamiento renal, la posible gravedad y duración de la depleción de fosfato subyacente y la presencia y gravedad de los síntomas compatibles con hipofosfatemia. En los adultos, el fosfato puede administrarse de manera segura por vía intravenosa por medio de mezclas neutrales de sales de fosfato de sodio y de potasio en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental en el transcurso de 6 h (p. ej., 10 a 50-mmol en 6 h); las dosis >20 mmol/6 h se reservarán para quienes tienen niveles séricos <0.5 mmol/L (1.5 mg/100 ml) y un funcionamiento renal normal. En el cuadro 346-2 se presenta uno de los planteamientos recomendados. Los valores séricos de fosfato y calcio deben vigilarse estrechamente (cada 6 a 12 h) durante todo el tratamiento. Es necesario evitar los productos calcio-fósforo en suero >50, para reducir el riesgo de calcificación heterotópica. La hipocalciemia, si se presenta, se corregirá antes de administrar el fosfato intravenoso. La hipofosfatemia menos grave, del orden de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 ml), por lo general puede tratarse con fósforo elemental oral en dosis fraccionadas de 750 a 2 000 mg/día; las dosis más altas pueden ocasionar meteorismo y diarrea.

En el tratamiento de la hipofosfatemia crónica es necesario saber la causa o las causas del trastorno. La hipofosfatemia relacionada con el hiperparatiroidismo secundario del déficit de vitamina D suele responder al tratamiento con vitamina D y calcio solo. El raquitismo hipofosfátmico ligado a X, el raquitismo hipofosfátmico autosómico dominante, la osteomalacia inducida por tumores y los trastornos relacionados con los túbulos renales se tratan normalmente con dosis orales de fosfato fraccionadas, a menudo con calcio y suplementos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D para evitar el bloqueo de la síntesis renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y prevenir el hiperparatiroidismo secundario causado por la supresión de los niveles de calcio en el líquido extracelular. Se pueden utilizar diuréticos tiazídicos para prevenir la nefrocalciosis en los pacientes tratados de esta manera. Por lo general no es posible una normalización completa de la hipofosfatemia en estos trastornos. El tratamiento óptimo de la osteomalacia inducida por tumores es la resección del tumor causal, que puede localizarse por medio de un reconocimiento esquelético radiográfico, con una gammagrafía ósea (muchos están situados en el hueso) o bien por medio de una gammagrafía radioisótópica marcada con sestamibi u octreótido. En un pequeño número de pacientes se ha tratado con éxito la hipofosfatemia originada por la osteomalacia inducida por tumores con octreótido.

**HIPERFOSFATEMIA**

**Causas.** Cuando la carga filtrada de fosfato y la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) son normales, se alcanza el control de los niveles de fosfato en suero por medio del ajuste de la tasa a la que se resorbe el fosfato por el cotransportador NaPi-2 del túbulito proximal. El principal regulador hormonal de la actividad del NaPi-2 es la hormona paratiroides. La hipofosfatemia, definida en el adulto como una concentración de fosfato sérico en ayunas de más de 1.8 mmol/L (5.5 mg/100 ml), por lo general se debe a alteraciones de la filtración glomerular, hiperparatiroidismo, aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (desde el hueso o el intestino, o por tratamiento parenteral con fosfato) o alguna combinación de estos factores

**CUADRO 346-3 CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA****I. Alteraciones de la excreción renal de fosfato**

- A. Insuficiencia renal
- B. Hipoparatiroidismo
  - 1. Del desarrollo
  - 2. Autoinmunitario
  - 3. Despues de cirugía o radiación del cuello
  - 4. Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio
- C. Supresión paratiroides

- 1. Hipercalcemia independiente de la paratiroides
  - a. Intoxicación por vitamina D o vitamina A
  - b. Sarcoidosis, otras enfermedades granulomatosas
  - c. Inmovilización, metástasis osteolíticas
  - d. Síndrome de la leche y los álcalis
- 2. Hipermagnesemia grave o hipomagnesemia

**D. Seudohipoparatiroidismo**

- E. Acromegalia
- F. Calcinosis tumoral
- G. Tratamiento con heparina

**II. Cargas masivas de fosfato en el líquido extracelular**

- A. Administración rápida de fosfato exógeno (intravenoso, oral, rectal)
- B. Lesión o necrosis celular extensa
  - 1. Lesiones por aplastamiento
  - 2. Rabdomiolisis
  - 3. Hipertermia
  - 4. Hepatitis fulminante
  - 5. Tratamiento citotóxico
  - 6. Anemia hemolítica grave
- C. Desplazamientos transcelulares de fosfato
  - 1. Acidosis metabólica
  - 2. Acidosis respiratoria

(cuadro 346-3). El límite superior de las concentraciones séricas de fosfato es más alto en los niños y neonatos (2.4 mmol/L [7 mg/100 ml]). Resulta útil distinguir la hipofosfatemia causada por una alteración de la excreción renal de fosfatos de la producida por un aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (cuadro 346-3).

En la insuficiencia renal crónica, la reducción de la tasa de filtración glomerular origina retención de fosfatos. La hipofosfatemia, a su vez, altera además la síntesis renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y estimula la secreción de hormona paratiroides y la hipertrofia de las paratiroides, tanto de manera directa como indirecta (al reducir los niveles sanguíneos de calcio ionizado). Por consiguiente, la hipofosfatemia es una causa importante del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal y debe abordarse en una etapa temprana del curso de la enfermedad (caps. 274 y 347).

El hipoparatiroidismo origina hipofosfatemia a través de una mayor excreción en los cotransportadores NaPi-2 del túbulito proximal. El hipoparatiroidismo o la supresión de la paratiroides, obedece a múltiples causas potenciales, como las enfermedades autoinmunitarias, la falta de tejido paratiroides funcional (ya sea desde el desarrollo, por cirugía o inducida por radiación), la intoxicación por vitamina D u otras causas de hipercalcemia independiente de la hormona paratiroides, la resistencia celular a la hormona paratiroides (seudohipoparatiroidismo o hipomagnesemia), los trastornos infiltrativos como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis y las alteraciones de la secreción de hormona paratiroides causadas por hipermagnesemia, hipomagnesemia grave o mutaciones activadoras en el CaSR. La hipocalciemia también contribuye directamente a las alteraciones de la depuración de fosfato, ya que la infusión de calcio puede inducir hipofosfaturia en los sujetos con hipoparatiroidismo. El aumento de la resorción tubular de fosfato también se presenta en los individuos con acromegalia, durante la administración de heparina y en la calcinosis tumoral. La calcinosis tumoral es causada por un grupo raro de trastornos genéticos en que el FGF23 es inactivado de manera directa o como otra posibilidad, la proteína que produce (FGF23) es procesada de modo que hace que disminuyan los valores de su forma activa en la sangre. Estas anomalías hacen que aumenten en el suero los valores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, haya supresión paratiroides, mayor absorción de calcio por intestino e hiperostosis focal con grandes osificaciones heterotópicas periarticulares y lobuladas (en particular en hombros y caderas), que se acompañan de hipofosfatemia. En algunas formas de calcinosis tumoral los niveles de fósforo sérico son normales.

Cuando grandes cantidades de fosfato se difunden rápidamente hacia el líquido extracelular, puede presentarse hipofosfatemia aunque el riñón funcione normalmente. Algunos ejemplos son el tratamiento excesivo con fosfato intravenoso, la administración oral o rectal de grandes cantidades de laxantes con fosfato o enemas (ante todo en niños), la lesión considerable de tejidos

blandos o la necrosis (lesiones por aplastamiento, rabdomiolisis, hipertermia, hepatitis fulminante, quimioterapia citotóxica), la anemia hemolítica considerable y los desplazamientos transcelulares de fosfato inducidos por acidosis metabólica o respiratoria grave.

**Datos clínicos.** Las consecuencias clínicas de la hiperosfatemia grave y aguda se deben principalmente a la formación de precipitados de fosfato o de calcio generalizados y a la posterior hipocalciemia. En consecuencia, pueden presentarse tetania, convulsiones, nefrocalcinosiis acelerada (con insuficiencia renal, hiperpotasiemia, hiperuricemia y acidosis metabólica) y calcificaciones pulmonares o cardíacas (incluida la aparición de bloqueos cardíacos agudos). La gravedad de estas complicaciones tiene relación con la elevación de los niveles de fosfato en suero, que pueden alcanzar concentraciones de hasta 7 mmol/L (20 mg/100 mi) en caso de lesión masiva de tejidos blandos o de síndrome de lisis tumoral.

## EJ HIPERFOSFATEMIA

Las opciones terapéuticas en la hiperosfatemia grave son limitadas. La expansión de volumen puede favorecer la eliminación renal de fosfato. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o sevalámero son útiles como quelantes y para limitar la absorción de las sales de fosfato responsables en el intestino. La hemodiálisis es la estrategia terapéutica más eficaz y deberá considerarse en una etapa temprana de la evolución de la hiperosfatemia grave, ante todo en caso de insuficiencia renal e hipocalciemia sintomática.

## METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es el principal catión divalente intracelular. Sus concentraciones extracelulares normales, al igual que las de calcio, son decisivas para la actividad neuromuscular normal. El magnesio intracelular forma un complejo crucial con el ATP y es un cofactor importante para una amplia gama de enzimas, transportadores y ácidos nucleicos necesarios para el funcionamiento, la replicación y el metabolismo energético normales de las células. La concentración sérica de magnesio está regulada estrechamente dentro de un intervalo de 0.7 a 1.0 mmol/L (1.5 a 2.0 meq/L; 1.7 a 2.4 mg/100 mi), estando 30% unido a proteínas y otro 15% formando complejos débiles con fosfato y otros aniones. El 50% de los 25 g (1 000 mmol) de magnesio corporal total está situado en el tejido óseo y sólo 50% de éste es insoluble en la fase mineral. La mayor parte del magnesio extraesquelético se encuentra dentro de las células, donde la concentración total es de 5 mM, y 95% está unido a proteínas y otras macromoléculas. Como únicamente 1% del magnesio corporal reside en el líquido extracelular, las determinaciones de los niveles de magnesio en suero pueden no reflejar con exactitud el valor de las reservas de magnesio de todo el organismo.

El contenido de magnesio de los alimentos normalmente fluctúa entre 6 y 15 mmol/día (140 a 360 mg/día), de los que se absorben 30 a 40% principalmente en el yeyuno e ileon. La eficiencia del intestino para absorber magnesio es estimulada por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D y puede llegar a 70% durante la privación de este elemento. La excreción urinaria de magnesio normalmente es igual a la absorción intestinal neta y es cercana a 4 mmol/día (100 mg/día). La regulación de las concentraciones séricas de magnesio se logra principalmente por medio del control de su resorción renal. Sólo 20% del magnesio filtrado se resorbe en el túbulos proximal, en tanto que 60% se recupera en la cTAL y otro 5 a 10% en el túbulos contorneado distal. La resorción de magnesio en la cTAL ocurre a través de una vía paracelular que requiere un potencial negativo en la luz, creado por la resorción de cloruro de sodio y la proteína paracelina 1. La resorción de magnesio en la cTAL aumenta con la hormona paratiroides, pero es inhibida por la hipercalcemia o la hipermagnesemia, que activan al CaSR en este segmento de la nefrona.

## HIPOMAGNESEMIAS

**Causas.** La hipomagnesemia por lo general representa una deplección sustancial de las reservas corporales de magnesio (0.5 a 1 mmol/kg). Puede deberse a una absorción intestinal deficiente por vómito prolongado, diarrea o drenaje intestinal, por un defecto en la resorción de magnesio por los túbulos renales o por desplazamientos rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia las células, el hueso o el tercer espacio (cuadro 346-4). Es poco probable que exista déficit de magnesio en los alimentos, excepto posiblemente en caso de alcoholismo. Se ha descrito un trastorno genético raro que produce absorción deficiente selectiva de magnesio intestinal (hipomagnesemia infantil primaria). Otro trastorno hereditario raro (hipomagnesemia con hi-

## si/HIH»trrgÉ CAUSAS DE HIPOMAGNESEMIAS

- I. Alteraciones en la absorción intestinal
  - A. Hipomagnesemia infantil primaria
  - B. Síndromes de absorción deficiente
  - C. Deficiencia de vitamina D
- II. Aumento de pérdidas intestinales
  - A. Vómito y diarrea prolongados
  - B. Drenaje intestinal, fistulas
- III. Alteraciones en la resorción tubular renal
  - A. Síndromes genéticos de pérdida de magnesio
    - 1. Síndrome de Gitelman
    - 2. Síndrome de Bartter
    - 3. Mutaciones de paracelina 1
    - 4. Mutaciones de la subunidad g de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa (FXYD2)
    - 5. Autosómica dominante, con masa ósea baja
  - B. Nefropatía adquirida
    - 1. Enfermedad tubulointersticial
    - 2. Posobstrucción, ATN (fase diurética)
    - 3. Trasplante renal
  - C. Fármacos y toxinas
    - 1. Etanol
    - 2. Diuréticos (de asa, tiazídicos, osmóticos)
    - 3. Cisplatino
    - 4. Pentamidina, foscarnet
    - 5. Ciclosporina
    - 6. Aminoglucósidos, anfotericina B
  - D. Otros
- IV. Expansión del volumen del líquido extracelular
  - A. Hiperaldosteronismo
  - B. SIADH
  - C. Diabetes mellitus
  - D. Hipercalcemia
  - E. Depleción de fosfato
  - F. Acidosis metabólica
  - G. Hipertiroidismo
- V. Desplazamientos rápidos desde el líquido extracelular
  - A. Redistribución intracelular
    - 1. Recuperación de cetoacidosis diabética
    - 2. Síndrome de realimentación
    - 3. Corrección de acidosis respiratoria
    - 4. Catecolaminas
  - B. Formación acelerada de hueso
    - 1. Posparatioidectomía
    - 2. Tratamiento del déficit de vitamina D
    - 3. Metástasis osteoblásticas
  - C. Otros
    - 1. Pancreatitis, quemaduras, sudoración excesiva
    - 2. Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

**Nota:** ATN, necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*); SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).

pocalciemia secundaria) es causado por mutaciones en el gen que codifica TRPM6, proteína que, junto con TRPM7, forma un canal importante para el transporte de magnesio en intestinos y riñones. Los estados de absorción deficiente, a menudo complicados con deficiencia de vitamina D, pueden limitar de manera crítica la absorción de magnesio y producir hipomagnesemia, pese a los efectos compensadores del hiperparatiroidismo secundario, de la hipercalcemia y de la hipomagnesemia para aumentar la resorción de magnesio en la cTAL. El líquido proveniente de la diarrea o del drenaje quirúrgico puede contener >5 mmol/L de magnesio.

Se han descrito algunos síndromes genéticos de pérdida de magnesio que incluyen mutaciones inactivantes de genes que codifican, en el túbulos contorneado distal, el cotransportador de NaCl (síndrome de Gitelman), proteínas necesarias para transporte de Na-K-2C1 en cTAL (síndrome de Bartter), la paracelina 1 (hipomagnesemia renal recesiva autosómica con hipercalcioria) y una subunidad gamma y ATPasa-Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> en túbulos contorneado distal (hipomagnesemia renal dominante autosómica con hipocalciuria); la subunidad gamma de FXYD2 de ATPasa y de Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> de la porción basolateral del túbulos distal y un gen de DNA mitocóndrico que codifica tRNA de esta fracción celular. La expansión del líquido extracelular, la hipercalcemia y la depleción grave de fosfato alteran la resorción de magnesio, lo mismo que diversas formas de lesión renal, como las producidas por medicamentos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina (cuadro 346-4). Una concentración sanguínea creciente de etanol altera directamente la resorción tubular de magnesio, y la glucosuria persistente con diuresis osmótica lleva a una pérdida de magnesio y posiblemente contribuya a la alta frecuencia de

hipomagnesiemias en los diabéticos no bien controlados. La depleción de magnesio se agrava con la acidosis metabólica, que produce también pérdidas intracelulares.

La hipomagnesemia debida a cambios rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia el compartimiento intracelular puede presentarse durante la recuperación de la cetoacidosis diabética, por inanición o por acidosis respiratoria. Se observan desplazamientos menos agudos durante la formación rápida de hueso después de una paratiroidectomía, con los tratamientos para la deficiencia de vitamina D y en los pacientes con metástasis osteoblásticas. Se pueden perder grandes cantidades de magnesio en las pancreatitis agudas, las quemaduras extensas, la sudoración prolongada e intensa y durante el embarazo y la lactancia.

**DatOS clínicos y de laboratorio.** La hipomagnesemia puede causar alteraciones generalizadas en el funcionamiento neuromuscular, con tetanía, temblor, convulsiones, debilidad muscular, ataxia, nistagmo, vértigo, apatía, depresión, irritabilidad, delirio y psicosis. Los pacientes suelen estar asintomáticos cuando las concentraciones séricas de magnesio son mayores de 0.5 mmol/L (1 meq/L; 1.2 mg/100 ml), aunque la gravedad de los síntomas puede no correlacionarse con los valores séricos de magnesio. Pueden presentarse arritmias cardíacas, como taquicardia sinusal, otras taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares. Las anormalidades electrocardiográficas incluyen intervalos PR o QT prolongados, aplanamiento o inversión de la onda T y enderezamiento del segmento ST. Puede verse intensificada la sensibilidad a la toxicidad de la digital.

A menudo se observan otras anormalidades electrolíticas junto con la hipomagnesemia, como hipocalciemia (con hipocalciuria) e hipopotasemia y no siempre son fáciles de corregir, a menos que también se administre magnesio. La hipocalciemia puede deberse a un déficit de vitamina D concomitante, si bien la hipomagnesemia causa alteraciones en la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, resistencia celular a la hormona paratiroidea y a niveles de magnesio sérico muy bajos (<0.4 mmol/L [ $<0.8 \text{ meq/L}$ ;  $<1 \text{ mg/100 ml}$ ]), un defecto en la secreción de hormona paratiroidea; estas anormalidades son reversibles con el tratamiento.

## HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia asintomática leve puede tratarse por medio de sales de magnesio por vía oral ( $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{Mg}[\text{OH}]_2$ ) en dosis divididas que asciendan a un total de 20 a 30 mmol/día (40 a 60 meq/día). Puede aparecer diarrea con dosis más altas. La hipomagnesemia más grave se tratará por vía parenteral, de preferencia con  $\text{MgCl}_2$  por vía intravenosa, que se puede administrar con seguridad en infusión continua de 50 mmol/día (100 meq de  $\text{Mg}^{2+}$ /día) si la función renal se encuentra normal. Si está reducida la tasa de filtración glomerular se reducirá la velocidad de infusión en 50 a 75%. No es conveniente el empleo de  $\text{MgSO}_4$  por vía intramuscular, las inyecciones son dolorosas y proporcionan una cantidad relativamente pequeña de magnesio (2 ml de  $\text{MgSO}_4$ , a 50% aportan únicamente 4 mmol). Puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa en vez del  $\text{MgCl}_2$ , aunque los aniones de sulfato pueden fijar calcio en el suero y la orina y agravar la hipocalciemia. Se vigilará el magnesio sérico a intervalos de 12 a 24 h durante el tratamiento, que se continuará durante varios días debido a las alteraciones de la conservación renal de magnesio (sólo se retiene 50 a 70% de la dosis diaria de magnesio intravenoso) y al retraso en la restitución de los déficit intracelulares, que pueden ser de hasta 1 a 1.5 mmol/kg (2 a 3 meq/kg).

Es importante considerar la necesidad de dar suplementos de calcio, potasio y fosfato a los pacientes con hipomagnesemia. Suele presentarse al mismo tiempo un déficit de vitamina D que deberá tratarse con vitamina D oral o parenteral o 25(OH)D (pero no 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que puede alterar la resorción tubular de magnesio, posiblemente a través de una supresión de la hormona paratiroidea). En los pacientes con hipomagnesemia grave y con hipocalciemia e hipofosfatemia concomitante, la administración de magnesio intravenoso únicamente agravará la hipofosfatemia desencadenando síntomas neuromusculares o rabdomiolisis, a consecuencia de la rápida estimulación de la secreción de hormona paratiroidea. Esto se evita si se administra tanto calcio como magnesio.

## HIPERMAGNESEMIA

**Causas.** La hipermagnesemia rara vez se presenta en los pacientes sin insuficiencia renal, ya que los riñones normales pueden excretar grandes cantidades de magnesio (250 mmol/día). La hipermagnesemia leve por resorción excesiva en la cTAL ocurre en las mutaciones de los receptores sensores de calcio en los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar y se ha descrito en algunos casos de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o hipotermia. Las exposiciones masivas a magnesio exógeno, por lo general a través del tubo

## CUADRO 346-5 CAUSAS DE HIPERMAGNESEMIA

Alteraciones de la excreción de magnesio	Movilización rápida de magnesio de los tejidos blandos
Insuficiencia renal	Traumatismo
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Quemaduras extensas
Aporte excesivo de magnesio	Choque, sepsis
Catárticos	Después de paro cardiaco
Obstrucción/perforación intestinal consecutiva a ingestión de magnesio	Otros trastornos
Administración parenteral de magnesio	Insuficiencia suprarrenal
Irrigantes urológicos ricos en magnesio	Hipotiroidismo
	Hipotermia

digestivo, pueden afectar la capacidad excretoria renal y ocasionar una hipermagnesemia fatal (cuadro 346-5). Un notable ejemplo de esto es la retención prolongada de incluso cantidades normales de catárticos que contienen magnesio en los pacientes con ileo intestinal, obstrucción o perforación. Las lesiones extensas de los tejidos blandos o la necrosis también pueden descargar grandes cantidades de magnesio hacia el líquido extracelular en los pacientes que han sufrido traumatismos, choque, sepsis, paro cardiaco o quemaduras graves.

**DatOS clínicos y de laboratorio.** Las manifestaciones clínicas más notorias de la hipermagnesemia son la vasodilatación y el bloqueo neuromuscular, que pueden aparecer en concentraciones séricas de magnesio >2 mmol/L (>4 meq/L; >4.8 mg/100 ml). Un signo precoz puede ser la hipotensión, que es resistente a los vasopresores y a la expansión de volumen. La náusea, el letargo y la debilidad avanzan hacia la insuficiencia respiratoria, la parálisis y el estado de coma, con reflejos tendinosos hipoactivos, cuando los niveles séricos de magnesio son >4 mmol/L. Otros datos son: hipomotilidad gástrica intestinal o ileo, sofocos, dilatación pupilar, bradicardia paroxística, prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, bloqueo cardiaco y con niveles séricos de magnesio próximos a 10 mmol/L, asistolia.

La hipermagnesemia, al actuar a través del CaSR, produce hipocalciemia e hipocalciuria a consecuencia de la supresión de la paratiroides y alteraciones en la resorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical.

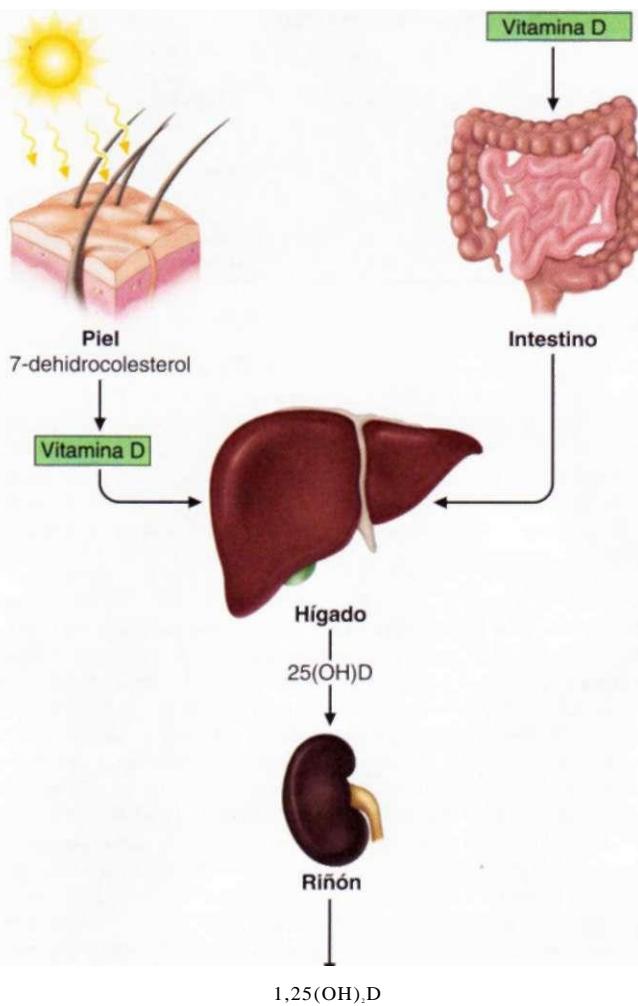
## HIPERMAGNESEMIA

El tratamiento satisfactorio de la hipermagnesemia por lo general implica la identificación y la interrupción del aporte de magnesio y la aplicación de medidas para aumentar su eliminación del líquido extracelular. El empleo de catárticos o enemas que no contengan magnesio es de utilidad para despejar del tubo digestivo el magnesio ingerido. Se intentará una hidratación intravenosa enérgica, si procede. La hemodiálisis resulta eficaz y puede requerirse en todos los pacientes con insuficiencia renal importante. Se ha comunicado que el calcio, administrado por vía intravenosa en dosis de 100 a 200 mg en el transcurso de 1 a 2 h, logra mejorar temporalmente los signos y síntomas de la hipermagnesemia.

## VITAMINA D

### SÍNTESIS Y METABOLISMO

La 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) es la principal hormona esteroide que interviene en la regulación de la homeostasis del ion mineral. La vitamina D y sus metabolitos son hormonas y precursores hormonales más que vitaminas, ya que en las condiciones biológicas apropiadas pueden sintetizarse de manera endógena (fig. 346-4). Por reacción a la radiación ultravioleta de la piel, un desdoblamiento fotoquímico produce la formación de vitamina D a partir de 7-dehidrocolesterol. La producción cutánea de vitamina D disminuye con la melanina y con los protectores solares que contienen factor de protección solar en gran concentración, que eficazmente alteran la penetración de la luz ultravioleta en la piel. El mayor uso de protectores solares en Norteamérica y Europa occidental y la menor exposición de la población general en los últimos decenios han llevado a que cada vez se confie más en las fuentes alimentarias de vitamina D. En Estados Unidos y en Canadá, estas fuentes son en gran medida los cereales fortificados y los productos lácteos, además de los aceites de pescado y las yemas de huevo. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D<sub>3</sub>, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D<sub>2</sub>. Estas dos formas tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia por medio de las hidroxilasas de vitamina D en el ser humano. Desde su lugar de absorción en el intestino



**FIGURA 346-4. Síntesis y activación de la vitamina D.** La vitamina D se sintetiza en la piel por reacción a la radiación ultravioleta y también se absorbe de los alimentos. Después es transportada al hígado, donde experimenta una 25-hidroxilación. Este metabolito es la principal forma de vitamina D que se encuentra en la circulación sanguínea. El paso final de la activación hormonal, la hidroxilación, ocurre en el riñón.

o de síntesis en la piel, la vitamina D entra en la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D, una globulina alfa que se sintetiza en el hígado. La vitamina D sufre después una 25-hidroxilación en el hígado por enzimas semejantes a las del citocromo P450 que se encuentran en la mitocondria y los microsomas. La actividad de esta hidroxilasa no está muy bien regulada y el metabolito resultante, la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D. Alrededor de 88% de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, 0.03% se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina. La semivida de la 25(OH)D es de casi dos a tres semanas; sin embargo, se acorta espectacularmente cuando se reducen los niveles de proteína transportadora de vitamina D, como puede ocurrir cuando aumentan las pérdidas urinarias en el síndrome nefrótico.

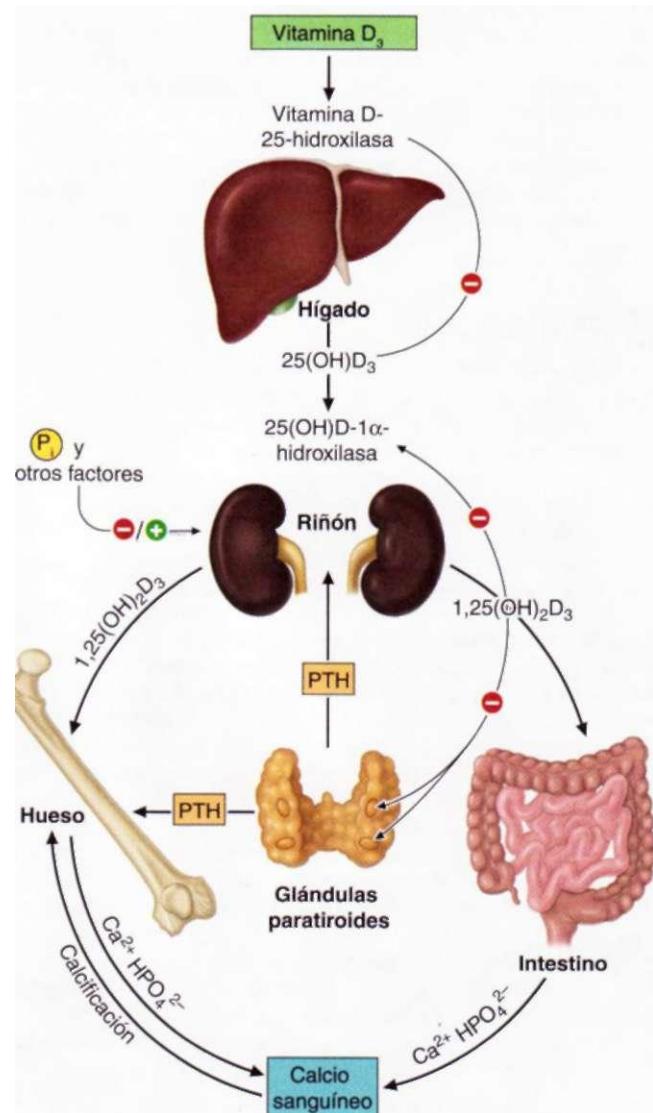
La segunda hidroxilación necesaria para la formación de hormona madura ocurre en el riñón (fig. 346-5). La 25(OH)D-la-hidroxilasa es una oxidasa de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del túbulo contorneado proximal. La hormona paratiroides estimula esta enzima microsómica, en tanto que el calcio, FGF23 y el producto de la acción de la enzima, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, la reprimen. La 25(OH)D-la-hidroxilasa también se encuentra en los queratinocitos epidérmicos, pero la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por el queratinocito no se considera que contribuya a la concentración de esta hormona en la circulación sanguínea. La la-hidroxilasa se encuentra en la capa trofoblástica de la placenta y se produce en los macrófagos relacionados a granulomas así como en los linfomas. En estos últimos estados patológicos, la actividad de la enzima es inducida por el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, pero no está regulada por el calcio ni la 1,25(OH)<sub>2</sub>D; por tanto, puede surgir hipercalcemia por valores elevados de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. El tratamiento de la hipercalcemia que acompaña a la sarcoidosis, a base de glucocorticoides, cetoconazol

o cloroquina, disminuye la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y reduce eficazmente la concentración de calcio sérico. A diferencia de ello, no se ha demostrado que la cloroquina reduzca la concentración mayor de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en suero en individuos con linfoma.

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza la vitamina D 24-hidroxilasa, una enzima que se expresa en casi todos los tejidos. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D, el principal inductor de la vitamina D-24-hidroxilasa, promueve así su propia inactivación, limitando con ello sus efectos biológicos. Los metabolitos polares de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D se secretan hacia la bilis y se resorben a través de la circulación enterohepática. Las alteraciones de esta circulación, observadas en pacientes con enfermedades del ileon terminal, llevan a una pérdida acelerada de metabolitos de la vitamina D.

#### ACCIONES DE LA 1,25(OH)<sub>2</sub>D

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D ejerce sus efectos biológicos por medio de su unión a un miembro de la super familia de los receptores nucleares, el receptor de vitamina D (*vitamin D receptor, VDR*). Este receptor pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides y los receptores activados del proliferador de peroxisomas; no obstante, a diferencia de otros miembros de esta subfamilia, únicamente se ha aislado un receptor de vitamina D. Éste se une a las secuencias de DNA diana en for-



**FIGURA 346-5. Representación esquemática del circuito de control hormonal para el metabolismo y el funcionamiento de la vitamina D.** Una reducción del calcio sérico por debajo de aproximadamente 2.2 mmol/L (8.8 mg/100 ml) origina un aumento proporcional en la secreción de hormona paratiroides (PTH) y, de esta manera, moviliza el calcio adicional del hueso. La PTH favorece la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en el riñón, el cual, a su vez, estimula la movilización de calcio del hueso y el intestino, y regula la síntesis de hormona paratiroides por medio de una retroalimentación negativa.

ma de heterodímero con el receptor de retinoide X, reclutando un conjunto de coactivadores que modifican la cromatina y acercan el VDR al aparato de transcripción basal, lo que da por resultado la inducción de la excreción del gen diana. El mecanismo de la represión transcriptiva por parte de VDR varía con los diversos genes destinatarios, pero según se ha demostrado, abarca la interferencia con la acción de la activación de factores de transcripción o el reclutamiento de nuevas proteínas hacia el complejo de VDR y de ello resulta una represión transcriptiva.

La afinidad del receptor de vitamina D por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D. En circunstancias fisiológicas normales, estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor. Sin embargo, en los estados de toxicidad por vitamina D, los niveles tan altos de 25(OH)D originan hipercalcemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D de la proteína transportadora de vitamina D en el suero, lo que trae consigo una mayor biodisponibilidad de la hormona activa.

El receptor de vitamina D se expresa en una amplia gama de células y tejidos. Se han estudiado más ampliamente las acciones moleculares de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasis del ion mineral. Esta hormona es un inductor importante de la calbindina 9K, una proteína fijadora de calcio que se expresa en el intestino y que, al parecer, desempeña un papel importante en el transporte activo de calcio a través del enterocito. Los dos principales transportadores de calcio expresados en los epitelios intestinales, TRPV5 y TRPV6 (vanilloide potencial transitoria del receptor [*transient receptor potential vanilloid*]), también responden a la vitamina D. La vitamina 1,25(OH)<sub>2</sub>D, al inducir la expresión de estos genes y otros más en el intestino delgado, incrementa la eficiencia de la absorción de calcio en este órgano y se ha demostrado que también ejerce acciones importantes en el esqueleto. El receptor de vitamina D (VDR) es expresado en los osteoblastos y regula la expresión de algunos genes en esta célula; estos genes incluyen los de las proteínas de la matriz ósea que son osteocalcina y osteopontina, cuya cantidad incrementa la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (plusregula), además del colágeno de tipo I que muestra represión transcriptiva por la vitamina. La hormona paratiroides y esta vitamina inducen una expresión de ligando RANK, que estimula la diferenciación de osteoclastos e intensifica la actividad de los mismos al unirse a RANK, en los progenitores de osteoclastos maduros; es el mecanismo por el cual la vitamina D induce la resorción de hueso. Sin embargo, las características esqueléticas propias de los ratones en los que se ha eliminado el receptor de vitamina D (VDR) (raquitismo, osteomalacia) son corregidos en gran medida si se aumenta la ingesta de calcio y fósforo, lo cual destaca la importancia de la acción de la vitamina D en el intestino.

El VDR se expresa en la glándula paratiroides y se ha demostrado que 1,25(OH)<sub>2</sub>D posee efectos antiproliferativos en las células paratiroides y que suprime la transcripción del gen de la hormona que ellas producen; los efectos de la vitamina en la glándula mencionada también son parte importante de las bases teóricas de terapias actuales orientadas a evitar y combatir el hiperparatiroidismo que surge en la insuficiencia renal.

El VDR también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasia de iones minerales. En este sentido es notable la observación de que 1,25(OH)<sub>2</sub>D posee un efecto antiproliferativo en varios tipos celulares que incluyen los queratinocitos, células de cáncer mamario y de cáncer de próstata. Los efectos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y de VDR en los queratinocitos son particularmente desconcertantes. Se observa alopecia en humanos y en ratones en los que hay mutaciones de VDR pero no es parte de la deficiencia de la vitamina D; de este modo, los efectos del receptor de la vitamina D en el folículo piloso no dependen de ligandos.

## DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La preocupación creciente sobre la relación que existe entre la exposición a la luz solar y el desarrollo del cáncer cutáneo ha llevado a que se confie cada vez más en las fuentes alimentarias de vitamina D. Aunque la prevalencia del déficit de vitamina D es variable, la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) reveló que el déficit de vitamina D es común en todo Estados Unidos. El síndrome clínico por déficit de vitamina D puede deberse a producción deficiente de esta vitamina en la piel, falta de aporte en los alimentos, pérdidas aceleradas de esta vitamina, alteraciones en su activación o resistencia a los efectos biológicos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (cuadro 346-6). Los ancianos y los residentes en hospicios corren particular riesgo de sufrir déficit de vitamina D, ya que tanto la eficiencia de su síntesis en la piel como su absorción en el intestino declinan con el envejecimiento. De modo similar, la absorción intestinal deficiente de grasas alimenticias también puede llevar a un déficit de vitamina D. Esto se exacerba más con la presencia de una enfermedad ileal terminal, que produce alteraciones en la circulación enterohepatíca de los metabolitos de la vitamina D. Además de las enfermedades entéricas,

## CUADRO 346-6 CAUSAS DE ALTERACIONES EN LA ACCIÓN DE LA VITAMINA D

Deficiencia de vitamina D	Alteraciones de la la-hidroxilación
Alteraciones en la producción cutánea	Hipoparatiroidismo
Ausencia de la vitamina en los alimentos	Insuficiencia renal
Absorción deficiente	Cetoconazol
Pérdida acelerada de vitamina D	Mutación de la hidroxilasa
Aumento del metabolismo (barbitúricos, difenilhidantoína, rifampicina)	Osteomalacia oncocigénica
Alteraciones de la circulación enterohepatíca	Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
Alteraciones de la 25-hidroxilación	Resistencia de órganos diana
Enfermedad hepática	Mutación del receptor de vitamina D
Isoniazida	Difenilhidantoína

se observa inactivación acelerada de los metabolitos de vitamina D, con el uso de fármacos que inducen las oxidases de función mixta del citocromo P450 del hígado, como barbitúricos, fenilhidantoína y rifampicina. La disminución de 25-hidroxilación, que acompaña a hepatopatías graves o el uso de isoniazida, es causa poco frecuente de hipovitaminosis D. La disminución de la la-hidroxilación prevalece en la población con disfunción renal grave y se debe al incremento en los niveles circulantes de FGF23 y a una disminución en la masa funcional de los riñones. De ese modo, habría que pensar en intervenciones terapéuticas en sujetos cuya depuración de creatinina es menor de 0.5 ml/s (30 ml/min). Las mutaciones en la la-hidroxilasa renal constituyen el fundamento de un trastorno genético que es el seudorraquitismo por deficiencia de vitamina D; esta patología recessiva autosómica surge con el síndrome de hipovitaminosis D (deficiencia de vitamina) en el primer año de vida. Las manifestaciones iniciales incluyen retraso del crecimiento, raquitismo y convulsiones por hipocalcemia. Los valores séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D son bajos a pesar de que los de 25(OH)D sean normales y aumenten los de PTH. El tratamiento con metabolitos de vitamina D que no necesitan la-hidroxilación permite la remisión de la enfermedad, aunque se necesita un tratamiento permanente. La segunda enfermedad recessiva autosómica, que es el raquitismo hereditario resistente a vitamina D, consecuencia de mutaciones del receptor de la vitamina, constituye un problema terapéutico de muy difícil solución; la sintomatología inicial es similar al anterior en el primer año de edad, pero a todo ello se suma alopecia, lo cual demuestra la intervención funcional de VDR en la regeneración capilar posnatal. Los valores séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D están muy altos en estos individuos, a causa de una mayor producción por la estimulación de la actividad de la la-hidroxilasa a causa del hiperparatiroidismo secundario y también a alteraciones de la inactivación, ya que para la inducción de la 24-hidroxilasa por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D se requiere que esté intacto el receptor de vitamina D. Puesto que la mutación del receptor produce resistencia a la hormona, en ocasiones se requieren infusiones diarias de calcio y fósforo para evitar el defecto en la absorción intestinal del mineral.

Sea cual sea la causa, las manifestaciones clínicas de deficiencia de vitamina D son en gran parte consecuencia de alteraciones en la absorción intestinal de calcio. El déficit leve a moderado de vitamina D es asintomático, en tanto que la deficiencia crónica de esta vitamina produce hipocalcemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la mineralización del esqueleto (osteopenia en las radiografías o disminución en la densidad mineral ósea) y miopatía proximal. En ausencia de alguna enfermedad intercurrente, la hipocalcemia que acompaña al déficit crónico de vitamina D rara vez se manifiesta por síntomas agudos de hipocalcemia, como entumecimiento, sensación de hormigueo o convulsiones. Sin embargo, el desarrollo concomitante de una hipomagnesemia, que altera el funcionamiento de la glándula paratiroides o la administración de bisfosfonatos potentes, que alteran la resorción ósea, puede llevar a una hipocalcemia sintomática aguda en los individuos con déficit de vitamina D.

## RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

En los niños, antes de la fusión de las epífisis, el déficit de vitamina D produce un retraso del crecimiento en relación con la expansión de la placa de crecimiento que se denomina *raquitismo*. En la placa de crecimiento normal hay tres capas de condrocitos: la zona de reserva, la zona de proliferación y la zona hipertrófica. El raquitismo, que se vincula con un deterioro de la acción de la vitamina D, se caracteriza por una expansión de la capa condrocítica hipertrófica. La proliferación y la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento en el raquitismo son normales y la expansión de esta placa es consecuencia de la disminución de la apoptosis en los condrocitos hipertróficos tardíos, fenómeno que antecede a la reposición de estas células por osteoblastos durante la formación de hueso endocondral. Las investigaciones en modelos murinos demuestran que la hipofosfatemia, en la que la hipovita-

minosis D es consecuencia de hiperparatiroidismo secundario, es un factor etiológico fundamental en las características del desarrollo de la lámina de crecimiento en el raquitismo.

La hipocalciemia y la hipofosfatemia que acompañan al déficit de vitamina D producen alteraciones en la mineralización de las proteínas de la matriz ósea, trastorno que se denomina *osteomalacia*. Esta última también es una manifestación de la hipofosfatemia crónica, que puede ser consecuencia de la pérdida renal de fosfato o del uso crónico de etidronato o de antiácidos que fijan fosfato. Esta matriz hipomineralizada es inferior desde el punto de vista biomecánico al hueso normal y, en consecuencia, los pacientes con deficiencia de vitamina D son propensos al curvamiento de las extremidades que soporan peso por un remodelamiento anormal, así como a fracturas esqueléticas. Se ha demostrado que la suplementación de vitamina D y calcio disminuye la frecuencia de fracturas de cadera en residentes de hospicios ambulatorios de Francia, lo que sugiere que la submineralización del hueso contribuye en gran medida a la morbilidad en los ancianos. La miopatía proximal es una característica notable de la deficiencia grave de vitamina D, tanto en niños como en adultos. Se observa la resolución rápida de la miopatía al tratar con vitamina D.

Aunque la deficiencia de vitamina D es la causa más común de raquitismo y osteomalacia, muchos trastornos producen una mineralización deficiente de la placa de crecimiento y el hueso. La deficiencia de calcio sin déficit de vitamina D, los trastornos del metabolismo de la vitamina D antes descritos y la hipofosfatemia son todos factores que pueden originar una mineralización ineficiente. Aun en caso de valores normales de calcio y fosfato, la acidosis crónica y los medicamentos, como los bisfosfonatos, pueden desencadenar osteomalacia. No es posible formar la fase inorgánica de mineral calcio/fosfato del hueso a un pH bajo y los bisfosfonatos se fijan e impiden el crecimiento de cristales minerales. Puesto que se requiere fosfatasa alcalina para el depósito normal de mineral, probablemente debido a que la enzima puede hidrolizar inhibidores de la mineralización como el pirofosfato inorgánico, la inactivación genética del gen de la fosfatasa alcalina (hipofosfatasa hereditaria) también origina raquitismo y osteomalacia cuando los niveles de calcio y de fosfato son normales.

#### DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D, EL RAQUITISMO Y LA OSTEOMALACIA

El método más específico de tamizaje en busca de hipovitaminosis D en una persona por lo demás sana es medir la concentración sérica de 25(OH)D. Los límites normales varían pero la concentración de 25(OH)D menor de 37 nmol/L (<15 ng/ml) se acompañan de mayores valores de PTH y menor densidad de hueso; los niveles óptimos de la vitamina son >62 nmol/L (>25 ng/ml). La deficiencia de vitamina D disminuye la absorción de calcio por el intestino, con lo cual se reducen las cifras séricas de calcio total y ionizado; esta hipocalciemia origina hiperparatiroidismo secundario, una respuesta homeostática que en los comienzos conserva los valores séricos de calcio, a expensas de la reserva esquelética. Ante el incremento del recambio óseo inducido por PTH también suelen aumentar los valores de fosfatasa alcalina. Además de incrementar la resorción ósea, la PTH disminuye la expresión urinaria de calcio y a la vez favorece la fosfaturia. Esto da por resultado una hipofosfatemia, que exacerba el defecto de mineralización del esqueleto. Con el déficit prolongado de vitamina D que produce osteomalacia, las reservas de calcio del esqueleto se vuelven relativamente inaccesibles, ya que los osteoclastos no pueden resorber osteoide no mineralizado, y sobreviene una hipocalciemia franca. Puesto que la hormona paratiroidea representa un estímulo importante para la 1a-hidroxilasa 25(OH)D renal, hay una mayor síntesis de hormona activa, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Resulta paradójico que los niveles de esta hormona puedan resultar normales en pacientes con deficiencia de vitamina D. Por tanto, las determinaciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D brindan un índice preciso de las reservas de vitamina D y no deberán utilizarse para diagnosticar los déficit de vitamina D en los pacientes con funcionamiento renal normal.

La característica radiológica del déficit de vitamina D en los niños es la placa de crecimiento ensanchada y expandida, característica del raquitismo. Estos datos se ponen de manifiesto no sólo en los huesos largos, sino también en las uniones costocondrales, donde la expansión de la placa de crecimiento produce unos ensanchamientos que se conocen con el nombre de "rosario raquítico". Las alteraciones de la mineralización del hueso intramembranoso traen consigo una fusión tardía de las suturas del cráneo y una menor radiopacidad del hueso cortical en los huesos largos. Si la deficiencia de vitamina D ocurre después de la fusión epifisaria, el principal dato radiológico es un menor espesor cortical y una radiolucidez relativa del esqueleto. Las seudofracturas o zonas de Looser representan una característica radiográfica específica de la osteomalacia, ya sea por pérdida de fosfato o por

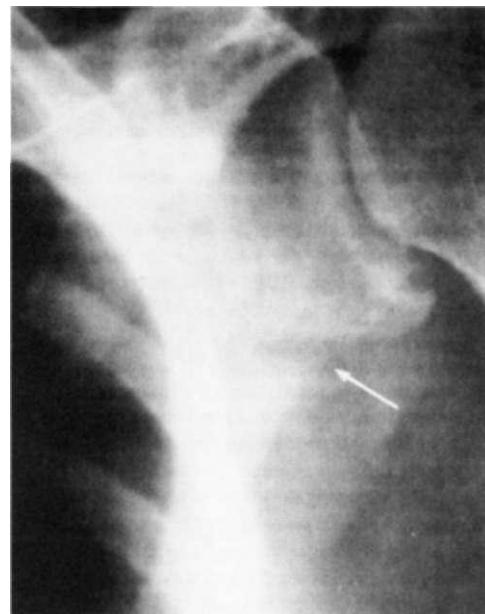


FIGURA 346-6. Radiografía de la escápula de una mujer de 58 años de edad con fosfaturia como causa de osteomalacia. La flecha indica la presencia de una seudofractura o zona de Looser.

deficiencia de vitamina D (fig. 346-6). Éstas son líneas radiolúcidas que se presentan cuando las arterias de gran tamaño entran en contacto con los elementos esqueléticos subyacentes; se considera que las pulsaciones arteriales son las que ocasionan la radiolucidez. Por consiguiente, estas seudofracturas por lo general tienen un diámetro de unos cuantos milímetros, varios centímetros de longitud y se presentan ante todo en la escápula, la pelvis y el cuello del fémur.

#### 0 DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La ingesta diaria de un preparado multivitamínico (con 400 UI de la vitamina) por lo común no basta para evitar la deficiencia del nutriente (hipovitaminosis D). Con base en la observación de que 800 UI de vitamina D con suplementos de calcio disminuyen el peligro de fracturas de la cabeza femoral en ancianas, se considera que esta dosis (mayor) constituiría la ingesta diaria adecuada para evitar la hipovitaminosis en los adultos. El margen de seguridad de la vitamina es amplio y los efectos tóxicos suelen observarse sólo en personas que ingieren cantidades en límites de 40 000 UI/día. El tratamiento de la deficiencia de la vitamina debe orientarse al trastorno primario, si es posible, y también se ajustará a la gravedad del mismo. Es importante reponer siempre la vitamina D y al mismo tiempo añadir suplementos de calcio, ya que muchas de las consecuencias de la hipovitaminosis (tal vez todas) son consecuencia del trastorno de la homeostasis de iones minerales. En individuos en quienes disminuye la 1a-hidroxilación, el tratamiento indicado incluye los metabolitos que no necesitan de esta fase activadora; comprenden 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [calcitriol (Rocaltrol), 0.25 a 0.5 pg/día] y 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (Hectorol, 2.5 a 5 pg/día). Si está intacta la vía necesaria para la activación de la vitamina puede tratarse la hipovitaminosis profunda con la replección farmacológica, en la etapa inicial (50 000 UI por semana durante tres a 12 semanas) seguida de dosis de sostén (800 UI/día). A veces se necesitan dosis farmacológicas en la fase de sostén en pacientes que reciben otros fármacos como barbitúricos o fenilhidantoina, que aceleran el metabolismo de 1,25(OH)<sub>2</sub>D o producen resistencia a ella. Si un factor contribuyente es la malabsorción intestinal, la replección se puede realizar con la aplicación intramuscular de vitamina D (250 000 UI semestralmente). La suplementación de calcio incluirá la administración de 1.5 a 2.0 g de calcio elemental/día. La normocalciemia suele observarse en término de una semana de haber iniciado el tratamiento, aunque los incrementos en los valores de PTH y fosfatasa alcalina pueden persistir tres a seis meses. Los métodos más eficaces para la vigilancia seriada del tratamiento y la resolución de la hipovitaminosis incluyen las mediciones del calcio en suero y orina. En individuos en quienes se produjo la replección de la vitamina y que reciben suplementos adecuados de calcio, la excreción de calcio en orina de 24 h debe estar en límites de 100 a 250 mg/24 h. Las concentraciones menores sugieren cumplimiento ineficiente del régimen terapéutico o una menor absorción de los suplementos de calcio o vitamina D. Los niveles mayores de 250 mg/24 h predisponen a la nefrolisis y por ello será necesario disminuir las dosis de la vitamina, de los suplementos de calcio o ambas medidas.

## LECTURAS ADICIONALES

- BOYDEN LM et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346:1513, 2002
- DELUCA HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689S, 2004
- HEANEY RP: Bone health. *Am J Clin Nutr* 85(1):300S, 2007
- HOLICK MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3):266, 2007

- KARSENTY G: The complexities of skeletal biology. *Nature* 316, 2003
- KOBAYASHI T et al: Minireview: Transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* 146:1012, 2005
- TEITELBAUM SL, ROSS SP: Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 4:638, 2003
- Yu X, WHITE KE: FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 16:221, 2005

## 347 Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalcémicos e hipocalciémicos

John T. Potts, Jr.

Las cuatro glándulas paratiroides están localizadas por detrás de la glándula tiroides. Producen la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), que es el principal regulador de la fisiología del calcio. La PTH actúa directamente en el hueso, donde induce la resorción de calcio, y sobre el riñón, donde estimula la resorción de calcio y la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], una hormona que estimula la absorción intestinal de calcio. Las concentraciones séricas de PTH están estrechamente reguladas por un mecanismo de retroalimentación negativa. El calcio, a través del sensor de calcio y la vitamina D, a través de su receptor nuclear, inhiben la síntesis y liberación de PTH. Es esencial el conocimiento de las vías hormonales que regulan las concentraciones de calcio para realizar un diagnóstico y tratamiento eficaces del amplio espectro de trastornos que cursan con hipocalciemia e hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo (HPT), que se caracteriza por una producción excesiva de PTH, es una causa frecuente de hipercalcemia y habitualmente es la consecuencia del funcionamiento autónomo de adenomas o hiperplasia. La cirugía para este trastorno es muy eficaz y recientemente se ha demostrado que es capaz de corregir algunos de los efectos nocivos sobre la densidad ósea por exceso de PTH durante un largo periodo. La hipercalcemia de los tumores malignos también es frecuente y habitualmente se debe a la sobreproducción de un péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) por las células tumorales. Las similitudes de las características bioquímicas entre el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia de los tumores malignos, señaladas por primera vez por Albright en 1941, se sabe ahora que reflejan las acciones de la PTH y el PTHrP reguladas a través del mismo receptor de PTH/PTHrP acoplado a la proteína G.

Las bases genéticas de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de los tipos 1 y 2, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH), las diferentes formas de seudohipoparatiroidismo (*pseudohypoparathyroidism*, PHP), el síndrome de Jansen, los trastornos de la síntesis y la acción de la vitamina D y los sucesos moleculares que acompañan a las neoplasias de la glándula paratiroidea han brindado nueva información sobre el metabolismo del calcio. La aparición de nuevos fármacos, como los bisfosfonatos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), ofrecen nuevas posibilidades en el tratamiento y prevención de enfermedades metabólicas óseas. Los análogos de PTH son fármacos prometedores para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica o senil y los calcimiméticos, que actúan a través del receptor sensor de calcio, pueden ser nuevas estrategias para la supresión de la hormona paratiroidea.

### HORMONA PARATIROIDEA

#### FISIOLOGÍA

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF) dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e

indirectamente sobre el intestino a través de sus efectos en la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D para elevar las concentraciones de calcio en el suero; a su vez, la producción de PTH está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular. Toda tendencia hacia la hipocalciemia, como la que podrían inducir las dietas pobres en calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Ésta a su vez: 1) aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso hasta la sangre; 2) disminuye la eliminación renal del calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción del calcio filtrado en el glomerulo, y 3) aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La regulación inmediata de la calcemia se debe a los efectos de la hormona sobre el hueso y, en menor grado, sobre la eliminación renal. Por otro lado, probablemente el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sobre la absorción intestinal (cap. 346). Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato (túbulo proximal), el incremento de la reabsorción de calcio (túbulo distal) y la estimulación de la 25(OH)D-la-hidroxilasa. Cada día se intercambian hasta 12 mmol (500 mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso (una gran cantidad en relación con la reserva de calcio en el líquido extracelular) y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio. La función homeostática de la hormona permite mantener la calcemia a corto plazo a costa de la destrucción del hueso.

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Se observan en minutos los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelado óseo; estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH. Una exposición continua, durante días, a concentraciones elevadas de PTH (como en el hiperparatiroidismo o en los gooteos prolongados administrados a animales) produce incremento de la resorción ósea regulada por osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH que eleva las concentraciones hormonales por 1 a 2 h cada día estimula la formación de hueso más que su destrucción. Se han descrito incrementos sorprendentes del hueso trabecular, especialmente de la columna y cadera, con el empleo combinado de PTH y estrógenos. La PTH como monoterapia produjo una reducción significativa de la incidencia de fracturas en un estudio controlado con placebo realizado a escala mundial.

Los osteoblastos (o precursores de células del estroma), que cuentan con receptores para la PTH, son de importancia crucial para este efecto formador de hueso de la PTH; los osteoclastos, que regulan la desintegración del hueso, carecen de receptores de PTH. Se cree que la estimulación de los osteoclastos regulada por la PTH es indirecta y que se produce en parte por medio de atocinas secretadas por los osteoblastos para activar a los osteoclastos; se ha visto en estudios experimentales sobre la resorción ósea *in vitro* que debe haber osteoblastos a fin de que la PTH active a los osteoclastos para que resorban hueso (cap. 346).

#### ESTRUCTURA

La PTH es un péptido de cadena sencilla de 84 aminoácidos de longitud. La porción aminoácidica, PTH(1-34), está altamente conservada y es muy importante para las acciones biológicas de la molécula. Bastan fragmentos sintéticos modificados de la secuencia aminoterminal tan pequeños como PTH(1-11) para activar al receptor principal (véase más adelante en este capítulo). La región carboxiloterminal de la PTH se fija a un receptor separado (cPTH-R), pero aún no se ha podido clonar. Los fragmentos acortados sobre la terminación amino se fijan al cPTH-R e inhiben las acciones de la PTH(1-84) de longitud completa o a los fragmentos PTH(1-34) activos.

**Síntesis.** Las células paratiroides tienen múltiples métodos para adaptarse al incremento de la demanda de PTH. El más rápido (en minutos) es la secreción de hormona preformada como respuesta a la hipocalcemia. En segundo lugar, en el lapso de horas, la hipocalcemia sostenida induce a la expresión de mRNA de PTH. Finalmente, las necesidades prolongadas producen en días replicación celular, que incrementa la masa de la glándula.

El primer precursor detectado, la hormona preproparatiroidea, consta de 115 aminoácidos; este producto se convierte en una forma intermedia de 90 aminoácidos denominada hormona proparatiroidea y luego en el producto secretado de 84 aminoácidos, la PTH. En un linaje con hipoparatiroidismo, una mutación en la región preproteínica del gen interfiere con el transporte y secreción de la hormona.

La supresión transcripcional del gen de la PTH por el calcio es casi máxima a las concentraciones fisiológicas de este ion. La hipocalcemia incrementa la actividad transcripcional en plazo de horas. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  es un supresor poderoso de la transcripción del gen de la PTH. En individuos que sufren insuficiencia renal, la administración intravenosa de concentraciones suprafisiológicas de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  o los análogos de su metabolito activo puede suprimir de manera impresionante la sobreproducción de PTH, lo que en ocasiones es difícil de controlar como consecuencia de hiperparatiroidismo secundario grave. La regulación de la destrucción proteolítica de la hormona preformada (regulación posttraduccional de la producción de hormona) es un mecanismo de importancia para regular los cambios rápidos (en minutos) de la disponibilidad de la hormona. A concentración elevada, el calcio incrementa la destrucción proteolítica de las reservas de la hormona y a concentración baja la inhibe.

m  
o\_>  
5'  
—  
m  
o\_>  
5'

«<  
3

**Regulación de la secreción de PTH.** La secreción de PTH aumenta bruscamente, hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal, cuando el calcio desciende desde su concentración normal hasta valores de 1.9 a 2 mmol/L (7.5 a 8 mg/100 ml de calcio total). La fracción ionizada del calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción hormonal. Una deficiencia acentuada del magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH (véase más adelante en este capítulo).

El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH al entrar en interacción con un sensor de este ion, un receptor acoplado a la proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) para el que los iones  $\text{Ca}^{2+}$  actúan como ligandos (véase más adelante en este capítulo). Este receptor es un miembro de una subfamilia distintiva de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular adecuado para "pinzar" a la pequeña molécula ligando. La estimulación del receptor por las concentraciones elevadas de calcio suprime la secreción de PTH. El receptor se encuentra en las glándulas paratiroides y las células secretoras de calcitonina (células C) de la glándula tiroides, así como en otros sitios como cerebro y riñón. En estudios genéticos se ha revelado una función biológica clave del receptor sensible al calcio en la reactividad de la glándula paratiroides a este ion y en su depuración renal. Las mutaciones puntuales acompañadas de pérdida de la función producen un síndrome de FHH que se parece al hiperparatiroidismo pero con hipocalciuria. Por otra parte, las mutaciones con ganancia de función producen una forma de hipocalcemia que se parece al hipoparatiroidismo (véase más adelante en este capítulo).

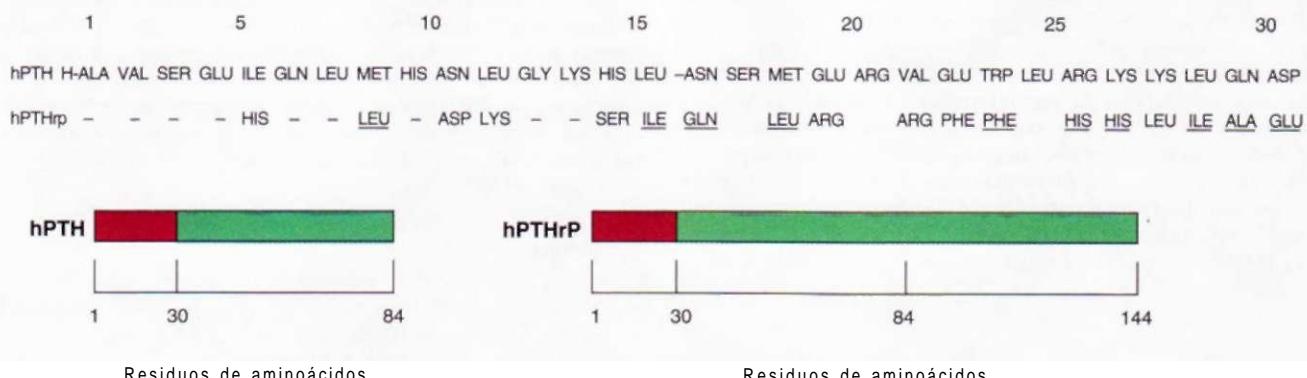
**Metabolismo.** La forma secretada de la PTH es indistinguible por criterios inmunológicos y por el tamaño de su molécula del péptido de 84 aminoácidos PTH 1-84 extraído de las glándulas. Sin embargo, gran parte del material inmunorreactivo detectado en la circulación es de menor tamaño que la hormona extraída o secretada. Los principales fragmentos circulantes de la hormona inmunorreactiva carecen de una parte de la secuencia del grupo aminoterminal que es esencial para su actividad biológica y, por tanto, pueden ser fragmentos biológicamente inactivos (los llamados fragmentos intermedios y carboxiloterminales). Gran parte de esta proteólisis hormonal tiene lugar en el hígado y riñón. No parece que el metabolismo periférico de la PTH esté regulado por estímulos fisiológicos (calcio elevado o bajo, etc.); de ahí que el metabolismo periférico de la hormona, aunque ocasione rápida eliminación de la hormona secretada, se trate al parecer de un proceso catabólico de gran capacidad y metabólicamente invariable.

La eliminación de la sangre del péptido secretado de 84 aminoácidos es más rápida que la depuración de los fragmentos correspondientes a la región central y carboxiloterinal de la PTH, biológicamente inactivos. En consecuencia, la interpretación de los radioinmunoanálisis está influida por la naturaleza de los fragmentos de péptidos detectados por los anticuerpos.

Aunque se han resuelto la mayor parte de los problemas inherentes a las cuantificaciones de la PTH gracias a los estudios de doble anticuerpo que identifican sólo a la molécula intacta, estudios recientes han revelado la existencia de un fragmento de PTH de mayor tamaño hasta ahora no identificado que puede afectar a la interpretación de la mayor parte de los estudios disponibles de doble anticuerpo. Se encuentran grandes formas aminoterminales truncadas de PTH en los individuos normales y urémicos además de la PTH(1-84). La concentración de estos fragmentos en relación con la de la PTH(1-84) intacta es más elevada durante la hipercalcemia inducida que en condiciones eucalciémicas e hipocalciémicas, y es más elevada en quienes sufren insuficiencia renal. Estos fragmentos tienen porciones limitadas de la parte aminoterinal de la hormona degradada; la PTH(7-84) se ha identificado como un componente importante de estos fragmentos aminoterminales truncados. Va en aumento el número de pruebas sugerentes de que los fragmentos aminoterminales truncados del tipo de la PTH(7-84) pueden actuar como inhibidores de la acción de la PTH y tener importancia clínica, de manera particular en la insuficiencia renal. Los esfuerzos efectuados para prevenir el hiperparatiroidismo secundario por medio de diversas medidas (análogos de la vitamina D, ingestión más elevada de calcio y estrategias para reducir el fosfato) pueden haber tenido como consecuencia supresión excesiva de la PTH intacta biológicamente activa, puesto que la molécula de PTH aminoterinal truncada reacciona, según lo observado en muchos estudios de la PTH con doble anticuerpo de primera generación. No se ha podido dilucidar la función, si es que la tiene, de la supresión excesiva de la PTH a causa de una cuantificación imprecisa de esta hormona en la enfermedad ósea adinámica de la insuficiencia renal (véase más adelante en este capítulo). Se están efectuando nuevos estudios con epitopos del extremo aminoterinal para identificar nada más a la PTH(1-84) de longitud completa.

## PROTEÍNA RELACIONADA CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El factor paracrino denominado *PTHRP* produce hipercalcemia en los pacientes cancerosos (cap. 96), un síndrome que se parece al hiperparatiroidismo. El



**FIGURA 347-1.** Esquema donde se representan las semejanzas y diferencias de la estructura de la PTH humana y el PTHrP humano. Existe gran semejanza estructural entre las dos moléculas. La PTHrP tiene una longitud de 144 aminoácidos o más. La PTH tiene solamente 84 residuos de aminoácidos; a partir del residuo 30, la semejanza

estructural de ambas moléculas es escasa. Los guiones que aparecen en la secuencia del PTHrP indican los lugares estructuralmente homólogos; los aminoácidos subrayados, aunque son diferentes dedos de la PTH, aún corresponden a cambios conservadores (mantenimiento de la carga o la polaridad). Existen 11 aminoácidos idénticos, y 21 de un total de 30 homólogos.

PTHrP es elaborado por muchas células, como las del cerebro, páncreas, corazón, pulmones, tejido mamario, placenta, células endoteliales y fibras musculares lisas. En fetos animales el PTHrP dirige la transferencia transplacentaria de calcio y se producen grandes concentraciones de PTHrP en el tejido mamario, que luego se excretan por la leche. Las leches humana y bovina, por ejemplo, contienen concentraciones muy altas de la hormona; la importancia biológica de este hecho se desconoce todavía. El PTHrP interviene también en la contracción uterina y en otras funciones biológicas.

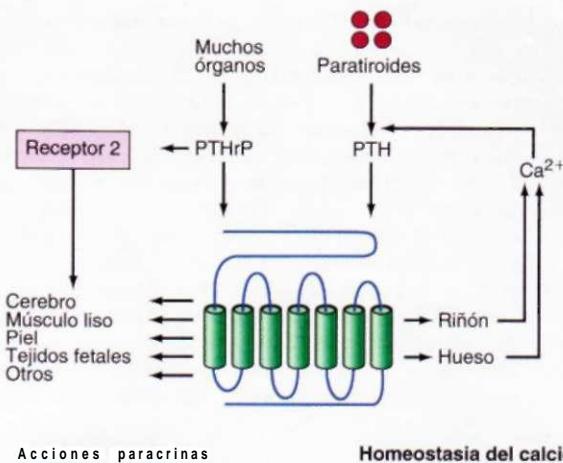
La PTH y el PTHrP, aunque son proteínas y productos especiales de distintos genes, tienen una considerable semejanza funcional y estructural (fig. 347-1) y se pueden haber formado a partir de un gen ancestral común. Sin embargo, la estructura del gen de PTHrP humano es más compleja que la de la PTH, pues contiene muchos exones y numerosos sitios de corte y empalme durante la formación del mRNA. Se producen proteínas de 141, 139 y 173 aminoácidos. En estas diversas formas moleculares existen muchos sitios interiores de posible fragmentación y no se conocen con claridad las funciones biológicas de estas moléculas distintas ni la naturaleza de las formas circulantes del PTHrP. Es dudoso que haya PTHrP circulando a una concentración significativa en los adultos; como factor paracrino, el PTHrP se puede de producir, ejercer sus efectos y ser destruido en el interior de los tejidos. En los adultos, el PTHrP posiblemente influya poco en la homeostasis del calcio, salvo en circunstancias patológicas, como cuando existen grandes tumores, sobre todo de tipo epidermoide, que originan una sobreproducción masiva de la hormona.

#### ACCIÓN HORMONAL DE LA PTH Y EL PTHrP

Tanto la PTH como el PTHrP se fijan al receptor de PTH/PTHrP y lo activan. Este receptor, de 500 aminoácidos de longitud (conocido también como receptor de PTH-1, PTH IR) pertenece a una subfamilia de GPCR que incluye a las de glucagon, secretina y péptido intestinal vasoactivo. Las regiones extracelulares participan en la fijación de la hormona y los dominios intracelulares, después de la activación de ésta, fijan a subunidades de proteínas G que transducen las señales hormonales en reacciones celulares por medio de estimulación de segundos mensajeros. Un segundo receptor que fija a la PTH, denominado receptor PTH-2 (PTH2R), se expresa en los tejidos cerebrales, pancreático y de otros tipos. El PTH IR reacciona de manera equivalente a la PTH y el PTHrP, mientras que el PTH2R lo hace sólo a la PTH. En la actualidad se cree que el ligando endógeno de este receptor es un péptido diferente a la PTH, péptido hipotalámico de 39 aminoácidos (*péptido infundibular tubular [tubular infundibular peptide, TIP-39]*). Tanto el PTH IR como el PTH2R se pueden rastrear en sentido retrógrado en el tiempo de la evolución hasta los peces. Tanto el PTHIR como el PTH2R del pez cebra manifiestan las mismas reacciones selectivas a PTH y PTHrP que el PTHIR y el PTH2R humanos. La conservación evolutiva de la estructura y función sugieren funciones biológicas únicas de estos receptores, incluso en peces (que carecen de glándulas paratiroides bien definidas).

Los estudios en los que se empleó PTH IR clonado confirman que se puede acoplar con más de una proteína G y de una vía de cinasa de segundo mensajero, lo que explica al parecer la multiplicidad de las vías estimuladas por la PTH. La estimulación de las proteincinas (A y C) y de los canales del transporte del calcio producen diversas respuestas hísticas específicas de hormonas. Estas respuestas comprenden la inhibición del transporte del fosfato y el bicarbonato y la estimulación del transporte del calcio y de la la-hidroxilasa en el riñón. En el hueso se observan efectos sobre la síntesis de colágeno; actividad de la fosfatasa alcalina; actividad de la descarboxilasa de ornitina, descarboxilasa de citrato y deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato; síntesis de DNA, proteínas y fosfolípidos; y transporte del calcio y fosfato. Finalmente, estos fenómenos bioquímicos originan una respuesta hormonal integrada en el recambio óseo y la homeostasis del calcio. La PTH también activa los intercambios  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en el túbulo distal y estimula la translocación de canales de transporte del calcio ya preformados, trasladándolos desde el interior hasta la superficie apical, donde funcionan como reguladores para incrementar la captación tubular de calcio. La estimulación dependiente de PTH de la excreción de fosfato (bloqueo de la reabsorción, el efecto opuesto a la acción sobre el calcio en el riñón) afecta al cotransportador de fosfato dependiente del sodio NPT-2, a través de la disminución de su contenido en la membrana apical (y por tanto su función). Es posible que en otros efectos de la PTH sobre el transporte tubular estén implicados mecanismos semejantes.

El PTHrP ejerce una influencia importante en el desarrollo del hueso fetal y en la fisiología del adulto. Una inactivación homocigota del gen PTHrP (o del gen del receptor de la PTH) en los ratones provoca una deformidadletal, por lo que los animales nacen con múltiples deformidades esqueléticas que semejan a la condrodisplasia (fig. 347-2). Los animales heterocigotos



**FIGURA 347-2. Función doble de las acciones del receptor PTH/PTHrP (PTH1R).** Hormona paratiroides (PTH; homeostasis endocrina del calcio) y péptido relacionado con la PIH (PIHrP; acciones hísticas paracrinas múltiples incluso sobre la placa cartilaginosa de crecimiento del hueso en desarrollo) emplean el receptor único para sus funciones diferentes reguladas por los 30 residuos terminales situados sobre cualquiera de los péptidos. Otras regiones de ambos ligandos entran en interacción con receptores diferentes (no se ilustran).

para el gen PTHrP tienen menor densidad mineral consistente con osteoporosis. Los experimentos con estos modelos en ratones señalan una función hasta ahora no apreciada del PTHrP, como un factor paracrino'autocrino que modula el metabolismo óseo en los adultos y durante el desarrollo del hueso.

#### CALCITONINA (Véase también cap. 345.)

La calcitonina es una hormona peptídica hipocalciémica que actúa en diversas especies de mamíferos como antagonista de la PTH. La calcitonina parece tener poca importancia fisiológica en el ser humano, tal vez en la homeostasis del calcio. Tiene importancia médica por su función como marcador tumoral en los casos esporádicos y hereditarios de carcinoma medular y por su empleo para el tratamiento adjunto de la hipercalcemia grave y enfermedad de Paget del hueso.

La acción hipocalciémica se obtiene principalmente al inhibir la resorción ósea regulada por osteoclastos, y en segundo lugar, estimulando la eliminación renal del calcio. Estos efectos están regulados por los receptores que poseen los osteoclastos y las células del túbulos renal. La calcitonina ejerce otros efectos por medio de receptores presentes en el cerebro, tubo digestivo y sistema inmunitario. Esta hormona posee efectos analgésicos directos sobre el hipotálamo y estructuras afines, posiblemente al actuar sobre los receptores de las hormonas peptídicas relacionadas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene-related peptide, CGRP*) o amilina. Estos últimos ligandos tienen receptores específicos de gran afinidad y también se pueden unir a los receptores de la calcitonina y activarla. Los receptores de calcitonina tienen una estructura homologa con respecto al receptor de hormona paratiroides IR.

La tiroides es la principal fuente de calcitonina y las células que intervienen en la síntesis de esta hormona proceden del tejido de la cresta neural. Durante la embriogénesis, estas células migran al cuerpo ultimobranquial, derivado de la última bolsa branquial. En los vertebrados inferiores, la bolsa ultimobranquial es un órgano individualizado, separado anatómicamente de la tiroides, pero en los mamíferos la glándula ultimobranquial se fusiona e incorpora la glándula tiroideas.

Las calcitoninas naturales consisten en una cadena peptídica de 32 aminoácidos. Se observa variabilidad considerable de la secuencia entre las especies. La calcitonina de salmón, que se emplea como tratamiento, tiene una potencia 10 a 100 veces mayor que las formas de mamífero para disminuir el calcio sérico.

Existen dos genes de la calcitonina, alfa y beta; el control transcripcional de estos genes es complejo. Hay dos moléculas distintas de mRNA que son transcritas por el gen alfa; una se traduce en el precursor de la calcitonina y el otro mensaje se transcribe en un producto distinto, el CGRP. El CGRP se sintetiza siempre que se expresa el mRNA de calcitonina, por ejemplo, en el carcinoma medular de tiroides. El gen beta, o CGRP-2, se transcribe en el mRNA del CGRP en el sistema nervioso central (SNC); este gen no produce calcitonina. El CGRP posee acciones sobre el aparato cardiovascular y puede

La concentración de calcitonina circulante en el ser humano es menor que en otras especies de mamíferos. En seres humanos incluso las variaciones extremas de la producción de calcitonina no cambian el metabolismo del calcio y del fosfato; no se pueden atribuir efectos específicos a la deficiencia de calcitonina (los pacientes sometidos a tiroidectomía total sólo reciben reemplazo de tiroxina) o al exceso de esta hormona (pacientes con carcinoma medular tiroideo, que es un tumor secretor de calcitonina) (cap. 345). La calcitonina ha sido un fármaco de utilidad para suprimir la resorción ósea en la enfermedad de Paget (cap. 349), la osteoporosis (cap. 348) y para el tratamiento de la hipercalcemia de las enfermedades malignas (véase más adelante en este capítulo). Sin embargo, no está clara la función de la calcitonina en el ser humano, si es que la tiene. Sin embargo, la eliminación del gen de la calcitonina en ratones condujo a un *aumento* en la densidad mineral ósea, lo que sugiere que aún no se comprende del todo su papel biológico.

### HIPERCALCIEMIA (Véase también cap. 47.)

La hipercalcemia puede ser la manifestación de una enfermedad grave, como una neoplasia maligna, o bien descubrirse casualmente al realizar pruebas de laboratorio a un paciente sin ninguna enfermedad evidente. El número de pacientes diagnosticados por hipercalcemia asintomática, habitualmente por un hiperparatiroidismo, aumentó a finales del siglo xx.

Siempre que se descubre una hipercalcemia hay que establecer un diagnóstico definitivo. El hiperparatiroidismo, una causa frecuente de hipercalcemia asintomática, es un trastorno crónico cuyas manifestaciones, si existen, puede que aparezcan solamente a lo largo de meses o años, pero la hipercalcemia también puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, que es la segunda causa más frecuente de hipercalcemia en el adulto. Las causas de hipercalcemia son numerosas (cuadro 347-1), pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan 90% de los casos.

Antes de realizar otros estudios se debe asegurar que la hipercalcemia es verdadera y no un positivo falso de laboratorio. La hipercalcemia positiva falsa se suele deber a hemoconcentración inadvertida durante la recolección de la sangre o a elevación de las proteínas séricas, como la albúmina. La hipercalcemia es un problema crónico y por tanto es una medida acertada y rentable cuantificar varias veces la calcemia; además, no es necesario hacer este análisis en ayuno.

Las manifestaciones clínicas son útiles para el diagnóstico diferencial. La hipercalcemia que aparece en un adulto asintomático se suele deber a hiperparatiroidismo primario. En la hipercalcemia asociada a una neoplasia maligna, la enfermedad de fondo suele ser evidente; lo habitual es que los síntomas del cáncer lleven al paciente a consulta y la hipercalcemia se descubre al realizar los análisis. En esos pacientes, el tiempo que transcurre entre el hallazgo de la hipercalcemia y la muerte suele ser menor a seis meses. Por consiguiente, si una persona asintomática ha tenido hipercalcemia o algunas manifestaciones de la misma, como litiasis renal, durante más de uno o dos años es poco probable que la causa sea una neoplasia maligna. A pesar de todo, en ocasiones

### CUADRO 347-1 CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE HIPERCALCIEMIA

- I. Relacionadas con las paratiroides
  - A. Hiperparatiroidismo primario
    - 1. Adenomas solitarios
    - 2. Neoplasia endocrina múltiple
  - B. Tratamiento con litio
  - C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- II. Relacionadas con cáncer
  - A. Metástasis de tumores sólidos (mama)
  - B. Tumores sólidos con efectos hipercalciémicos regulados por vía humorar (pulmón, riñón)
  - C. Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias)
- III. Relacionadas con la vitamina D
  - A. Intoxicación por vitamina D
  - BT 1,25(OH)<sub>2</sub>D; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
  - C. Hipercalcemia idiopática de la infancia
- IV. Asociada a recambio óseo elevado
  - A. Hipertiroidismo
  - B. Inmovilización
  - C. Tiazidas
  - D. Intoxicación por vitamina A
- V. Asociada a insuficiencia renal
  - A. Hiperparatiroidismo secundario grave
  - B. Intoxicación por aluminio
  - C. Síndrome de leche y alcalinos

puede ser difícil distinguir el hiperparatiroidismo de una neoplasia maligna *oculta*, lo que obliga a una valoración cuidadosa del paciente, especialmente si se desconoce la duración de la hipercalcemia. La hipercalcemia no atribuible a hiperparatiroidismo ni a una neoplasia maligna puede obedecer a la acción excesiva de vitamina D, a un elevado recambio óseo de cualquier origen o a insuficiencia renal (cuadro 347-1). Los antecedentes dietéticos y de ingestión de vitaminas y fármacos suele ser útil para diagnosticar algunas de las causas menos frecuentes. Los inmunoanálisis de la PTH basados en métodos con doble anticuerpo son la principal prueba de laboratorio para el diagnóstico diferencial.

La hipercalcemia de cualquier origen puede producir fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, vómito, estreñimiento, defectos tubulares renales reversibles, diuresis abundante, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y, en algunos pacientes, arritmias cardíacas. La relación entre la gravedad de la hipercalcemia y los síntomas varía de un paciente a otro. En general, los síntomas aparecen con concentraciones de calcemia que superan los 2.9 a 3 mmol/L (11.5 a 12 mg/100 ml), pero algunos pacientes siguen asintomáticos incluso con esas cifras. Cuando el calcio es mayor de 3.2 mmol/L (13 mg/100 ml) puede aparecer calcificación de los riñones, piel, vasos, pulmones, corazón y estómago, además de insuficiencia renal, especialmente si las concentraciones de fosfato en sangre son normales o altas por estar afectada la función renal. La hipercalcemia grave, que se define por una cifra de 3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 ml) o más, es una urgencia médica; pueden aparecer coma y paro cardiaco.

El tratamiento agudo de la hipercalcemia suele ser de utilidad. Dicho tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalcemia y en la naturaleza de los síntomas acompañantes, como se describe más adelante.

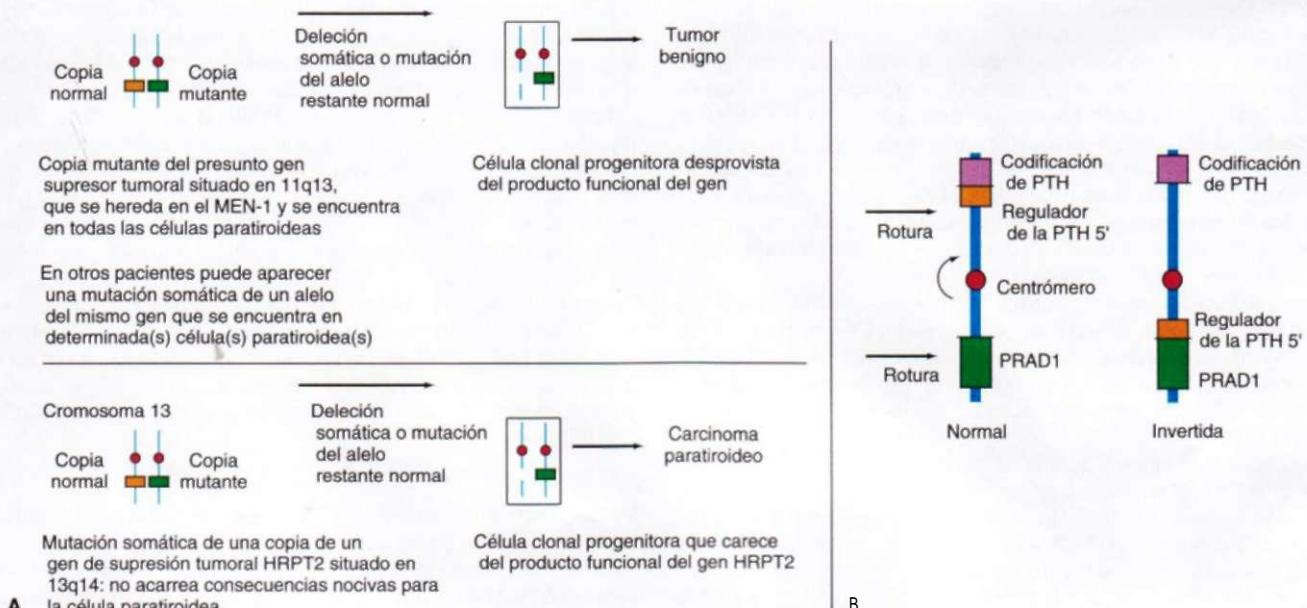
### HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

**Evolución natural e incidencia.** El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso por aumento de secreción de la hormona paratiroidea. Al elevarse las concentraciones circulantes de esta hormona suele aparecer hipercalcemia e hipofosfatemia. Las manifestaciones son muy variadas. Los pacientes pueden tener numerosos signos y síntomas, como nefrolitiasis recidivante, úlcera péptica, alteraciones mentales y, con menos frecuencia, resorción ósea acentuada. Sin embargo, desde que se sospecha más a menudo esta enfermedad y se usan más las pruebas multifásicas de detección sistemática, como la cuantificación de la calcemia, esta enfermedad se diagnostica con más frecuencia en pacientes sin síntomas y con signos mínimos o nulos de la misma, salvo la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea. Las manifestaciones pueden ser sutiles y, a veces, la enfermedad tiene una evolución benigna a lo largo de muchos años o durante toda la vida. Esta forma más leve de la enfermedad se denomina *hiperparatiroidismo asintomático*. En casos raros el hiperparatiroidismo se desarrolla o empeora de manera repentina y se acompaña de complicaciones graves, como deshidratación importante y coma, que es lo que se ha llamado crisis paratiroidea hipercalcémica.

Se calcula que la incidencia anual de la enfermedad llega a ser hasta de 0.2% en personas mayores de 60 años, con una prevalencia estimada, incluso en pacientes asintomáticos no descubiertos aún, de 1% o más; algunos informes sugieren que la incidencia puede estar disminuyendo. Si se confirman, estas estimaciones cambiantes podrían ser reflejo de las pruebas habituales de calcio sérico que en los últimos años se hacen con menor frecuencia, sobreestimaciones iniciales o factores desconocidos. La enfermedad tiene una incidencia máxima entre el tercer y quinto decenios de la vida, pero ocurre también en niños y en ancianos.

**Etiología.** Los tumores paratiroideos se encuentran más a menudo con adenomas aislados sin endocrinopatía adicional. También pueden formar parte de síndromes hereditarios, como MEN. Además, los tumores paratiroideos pueden ser secundarios a alguna enfermedad subyacente (estimulación excesiva en el hiperparatiroidismo secundario, sobre todo con insuficiencia renal crónica) o después de otras formas de estimulación excesiva, como el tratamiento con litio. A continuación se discuten estas causas.

**ADENOMAS SOLITARIOS.** La causa del hiperparatiroidismo es una sola glándula hiperfuncionante en aproximadamente 80% de los pacientes; la anormalidad de la glándula suele ser una neoplasia benigna o un adenoma, y rara vez un carcinoma paratiroideo. Algunos cirujanos y anatomopatólogos afirman que es frecuente que haya muchas glándulas aumentadas de tamaño; también se describen adenomas dobles. En casi 15% de los casos todas las glándulas son



**FIGURA 347-3. A.** Esquema sobre la idea de que la predisposición molecular los tumores se hereda con carácter autosómico recesivo en vez de autosómico dominante. El paciente que tiene una anomalía hereditaria (neoplasia endocrina múltiple o MEN) aparece representado como portador de un gen defectuoso (receptor mutante) situado en el cromosoma 11 y que ha heredado del parente afectado, pero existe una copia del gen normal procedente del parente no afectado. En los tumores monoclonales (benignos), un fenómeno somático, en este caso la delección parcial de un cromosoma, elimina al gen normal de la célula. En los tumores no hereditarios tienen que producirse dos mutaciones somáticas sucesivas, un trastorno que lleva más tiempo. Por cualquiera de estas dos vías, la célula, desprovista de la función reguladora del crecimiento propia de ese gen, experimenta crecimiento des-

ordenado y se convierte en un tumor. En la patogenia del carcinoma paratiroideo interviene otro locus genético afectado también por la pérdida de un gen supresor de tumor, llamado *HRPT2*. [Tomada de A Arnold: *J Clin Endocrinol Metab* 77(5):1108, 1993. Copyright 1993, The Endocrine Society.] **B.** Dibujo esquemático que representa el mecanismo y consecuencias del reordenamiento y sobreexpresión génica del protooncogén *PRAD1* (inversión pericentromérica del cromosoma 11) en los adenomas paratiroideos. La expresión excesiva de *PRAD1* (proteína reguladora del ciclo celular, ciclina) debida a la gran actividad del gen promotor de la PTH en la célula paratiroidea, favorece la proliferación celular excesiva. [De JHaber et al., en L DeGroot, JL Jameson (eds): *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001, con autorización.]

hiperfuncionantes; esto se denomina *hiperplasia paratiroidea de células principales* y suele ser un trastorno hereditario que muchas veces se asocia a otras alteraciones endocrinas.

**SÍNDROMES HEREDITARIOS Y TUMORES PARATIROIDEOS MÚLTIPLES.** El hiperparatiroidismo hereditario se puede manifestar sin ningún otro trastorno endocrino, pero es más frecuente que forme parte de una *neoplasia endocrina múltiple* (MEN) (cap. 345). El MEN1 (síndrome de Wermer) consiste en hiperparatiroidismo acompañado de tumores de la hipofisis y páncreas y asociado muchas veces a hipersecreción gástrica y a enfermedad ulceropéptica (síndrome de Zollinger-Ellison). El MEN2A consiste en feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides, así como hiperparatiroidismo; el MEN2B tiene otras características asociadas, como neuromas múltiples, pero en general carece de hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se transmite de manera autosómica dominante, aunque, como se señala más adelante, la base genética de MEN1 no consiste siempre en un alelo dominante.

El síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular (*hyperparathyroidism jaw tumor*, HPT-JT) ocurre en familias con tumores paratiroideos (a veces carcinoma) relacionados con tumores mandibulares benignos.

Algunas familias presentan hiperparatiroidismo hereditario sin otras alteraciones endocrinas. Este trastorno a menudo se denomina *hiperparatiroidismo aislado familiar no sindromático* (*familial isolated hyperparathyroidism*, FIHP). Se especula si estas familias podrían ser ejemplos de la expresión variable de los otros síndromes, como MEN1, MEN2 o el síndrome HPT-JT, pero también es factible que tengan causas genéticas aún no identificadas.

**Anatomía patológica.** Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroideas inferiores, pero en 6 a 10% de los casos los adenomas paratiroideos se localizan en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago. Los adenomas suelen tener un peso de 0.5 a 5 g pero pueden alcanzar incluso 10 a 20 g (las glándulas normales pesan en promedio 25 mg). En la hiperplasia y el adenoma predominan las células principales. En la hiperplasia de las células principales, el aumento de tamaño puede ser tan asimétrico que algunas glándulas afectadas ofrecen un aspecto macroscópico normal. En la hiperplasia generalizada, el examen histológico muestra una imagen uniforme de células

principales, con desaparición de la grasa aunque la glándula no pese más de lo normal. Por eso, el estudio microscópico del tejido de biopsia de varias glándulas es esencial para interpretar los hallazgos quirúrgicos.

El carcinoma paratiroideo no suele ser de naturaleza agresiva. Si en la primera intervención se extirpa toda la glándula sin romper la cápsula lo habitual es conseguir una supervivencia prolongada sin recidivas. Incluso el carcinoma paratiroideo recidivante suele crecer lentamente por extensión local en el cuello y se puede corregir quirúrgicamente en caso de recidiva. En ocasiones, sin embargo, el carcinoma paratiroideo es más agresivo y en la primera cirugía se descubren metástasis distantes (pulmón, hígado y huesos). Al principio puede ser difícil advertir que un tumor primario de las paratiroides es un carcinoma; el crecimiento invasor puede ir precedido de mayor número de figuras mitóticas y de fibrosis abundante del estroma de la glándula. Con frecuencia, el diagnóstico de cáncer se establece retrospectivamente. El hiperparatiroidismo de un carcinoma paratiroideo puede ser indistinguible de otras formas de hiperparatiroidismo primario pero su gravedad clínica suele ser mayor. Una posible clave diagnóstica es la magnitud de elevación de la calcemia. En el carcinoma es frecuente encontrar cifras de calcio de 3.5 a 3.7 mmol/L (14 a 15 mg/100 ml) y esto puede poner sobre aviso al cirujano para que extirpe cuidadosamente la glándula anormal sin romper la cápsula. Los hallazgos recurrentes acerca de la base genética del carcinoma paratiroide (distinta a la de los adenomas benignos) indica la necesidad de detección familiar (véase más adelante en este capítulo).

**DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON HIPERPARATIROIDISMO.** Al igual que en otros muchos tipos de neoplasia, se han identificado dos tipos fundamentales de defectos genéticos en los tumores de las glándulas paratiroideas: 1) sobreactividad de protooncogenes y 2) pérdida de la función de los genes supresores de tumor. La primera, por definición, puede provocar crecimiento celular incontrolado y funciona por activación (mutación de ganancia de función) de un solo alelo del gen causante, mientras que la segunda requiere de la pérdida de función de las dos copias de alelos. La pérdida de función bialélica de un gen supresor tumoral casi siempre se caracteriza por un defecto en la línea germinal (todas las células) y una delección o mutación somática adicional en el tumor extirpado (fig. 347-3).

Las mutaciones en el locus del gen *MEN1*, que codifica la proteína *MENIN* del cromosoma 11q13, son causantes del síndrome MEN1; el alelo normal de este gen cumple los criterios de un gen tumoral supresor. La herencia de un alelo mutado en

este síndrome hereditario, seguida de la pérdida de otro alelo por mutación celular somática conduce a la expansión monoclonal y al desarrollo de un tumor. Además, en cerca de 15 a 20% de los adenomas paratiroides esporádicos hay delección somática de ambos alelos en locus *MEN1* del cromosoma 11, lo que implica que el mismo defecto causante de *MEN1* también puede causar enfermedad esporádica (fig. 347-3/1). En consonancia con la hipótesis de Knudson del desarrollo de las neoplasias en dos etapas en ciertos síndromes heredados de cáncer (cap. 79), la aparición más temprana del hiperparatiroidismo en los síndromes hereditarios refleja la probabilidad estadística de que sólo una mutación dispare el crecimiento monoclonal. En los adenomas esporádicos, que típicamente aparecen a edades más tardías, se deben producir dos fenómenos somáticos diferentes antes de que quede silenciado el gen *MEN1*.

Otros presuntos antioncogenes implicados en el hiperparatiroidismo son un gen localizado en el cromosoma 1p, que se observa en 40% de los adenomas paratiroides esporádicos y otro localizado en el cromosoma Xp11 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal, que progresaron a hiperparatiroidismo "terciario" y que ahora sabemos que refleja un crecimiento monoclonal de glándulas que antes eran hiperplásicas.

Un patrón aún más complejo, todavía no resuelto del todo, se produce con los defectos genéticos y el carcinoma paratiroideo que se encuentra en MEN2. Parece que esto se debe a la pérdida en ambos alelos de una copia funcional del gen *HRPT2* (o *CDC73*), originalmente identificado como la causa del síndrome HPT-JT. Se han identificado varias mutaciones desactivadoras en *HRPT2* (situated en el cromosoma 1q25), que codifica una proteína de 531 aminoácidos llamada parafibromina. El protooncogén *EEF2K7* está mutado en todos los casos de MEN2. En ambos tipos de síndromes con carcinoma determinados por mecanismos genéticos (como con la pérdida de *MEN1* en los adenomas paratiroides) parecen necesarias las mutaciones genéticas causantes en *HRPT2* o *RET*, aunque no son suficientes para las neoplasias malignas que se describen más adelante.

En general, la detección de defectos genéticos adicionales en estos síndromes relacionados con tumores paratiroides y las variaciones que se observan en la expresión fenotípica y la penetrancia indican la multiplicidad de los factores genéticos causantes. No obstante, la capacidad para detectar la presencia de los principales contribuyentes genéticos ha ayudado mucho a realizar un manejo más informado de los familiares de pacientes con síndromes hereditarios como *MEN1*, *MEN2* y el de hiperparatiroidismo y tumor mandibular.

Una contribución importante de los estudios sobre el origen genético del carcinoma paratiroideo es el establecimiento de que las mutaciones representan una vía diferente a la afectada en los crecimientos glandulares benignos. A diferencia de la patogenia de las alteraciones genéticas que se observan en el cáncer colónico, en el que las lesiones evolucionan a partir de adenomas benignos hasta la enfermedad maligna por cambios genéticos progresivos, las alteraciones que se encuentran a menudo en la mayoría de los cánceres paratiroides (mutaciones en *HRPT2*) son poco frecuentes en los adenomas paratiroides esporádicos.

Las anomalías en el gen *Rb* se encontraron por primera vez en el cáncer paratiroideo. *Rb* es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 13q14 y al principio se relacionó con el retinoblastoma, pero después se le ha implicado en otras neoplasias, incluso en el carcinoma paratiroideo. Los estudios iniciales señalaron delecciones alélicas del gen *Rb* en muchos carcinomas paratiroides y disminución o ausencia de expresión de la proteína *Rb*. Sin embargo, como a menudo hay delecciones grandes en el cromosoma 13 que incluyen muchos genes además del locus *Rb* (*fqw* hallazgos similares en algunos carcinomas hipofisarios), es posible que otros genes supresores tumorales del cromosoma 13 participen en el desarrollo del carcinoma paratiroideo.

El estudio de los cánceres paratiroides encontrados en algunos pacientes con el síndrome HPT-JT condujo a la identificación de un papel mucho mayor para las mutaciones en el gen *HRPT2* en la mayoría de los carcinomas paratiroides, incluidos los que surgen en forma esporádica, sin una relación aparente con el síndrome HPT-JT. Se han identificado mutaciones en la región codificadora en 75 a 80% de todos los cánceres paratiroides analizados, lo que lleva a la conclusión de que además de las mutaciones posibles en las regiones no codificadoras, este defecto genético se puede encontrar en todos los carcinomas paratiroides. Fue muy importante el descubrimiento de que en algunos cánceres paratiroides esporádicos existen mutaciones en la línea germinal. A su vez, esto condujo a la investigación cuidadosa de las familias de estos pacientes y a una nueva indicación para pruebas genéticas en esta situación.

La hipercalcemia que presentan familiares (que también tienen las mutaciones en la línea germinal) puede conducir al hallazgo de tumores paratiroides premalignos durante la cirugía de las paratiroides.

En conclusión, parece que existen múltiples factores en el cáncer paratiroideo además del gen *HRPT2*, aunque la mutación en este gen es la anomalía más consistente. Es probable que las delecciones en el locus del gen atengán un papel adicional en la patogenia del cáncer paratiroideo, así como otros defectos genéticos aún no caracterizados.

*RET* codifica un receptor de tipo tirosincinasa; mutaciones heredadas específicas en la línea germinal producen la activación constitutiva del receptor, lo que explica el modo dominante autosómico de la transmisión y el inicio relativamente temprano

de la neoplasia. En el síndrome MEN2, el protooncogén #7 puede ser el causante del trastorno más temprano detectado, el trastorno policlonal (hiperplasia de células C, que luego se transforma en un crecimiento clonal, un carcinoma medular con participación de otros defectos genéticos todavía sin caracterizar).

En algunos adenomas paratiroides se identificó la activación de un protooncogén (fig. 347-35). Se identificó una translocación recíproca que afecta al cromosoma 11 y que yuxtapone al promotor del gen *PTH* en un sitio arriba de la secuencia de un producto génico llamado *PRAD-T* y que codifica una proteína D cíclica con un papel clave en la división celular normal. Esta translocación, más otros mecanismos que causan una expresión excesiva equivalente de la ciclina D1, se encuentran en 20 a 40% de los adenomas paratiroides.

Los modelos en ratón confirmaron el papel de varios defectos genéticos mayores identificados en la enfermedad paratiroidea y en los síndromes MEN. Se han analizado la pérdida del locus genético *MEN1*, la expresión excesiva del protooncogén *PRAD-T* o el protooncogén *RET* mutado por medio de manipulación genética en ratones, con el desarrollo esperado de tumores paratiroides o carcinoma medular, respectivamente.

**Signos y síntomas.** Más de 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo no tienen síntomas. En las series donde se vigila a los pacientes no operados, hasta 80% de ellos no presenta síntomas. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo afectan principalmente a los riñones y al esqueleto. En los años anteriores a 1970, entre 60 y 70% de los pacientes tenía afección renal por depósito de calcio en el parénquima renal o por nefrolitiasis recurrente. Con la detección temprana, en grandes series de pacientes las complicaciones renales se producen en menos de 20% de los casos. Los cálculos renales suelen ser de oxalato calcico o fosfato calcico. En algunos pacientes, los episodios repetidos de nefrolitiasis o la formación de grandes cálculos pueden producir obstrucción e infecciones de las vías urinarias y deterioro de la función renal. La nefrocalcinosis también puede deteriorar la función renal y producir retención de fosfatos.

La manifestación ósea singular del hiperparatiroidismo es la *osteítis fibrosa quística*, que en una serie publicada hace 50 años aparecía en 10 a 25% de los pacientes. Los datos histopatológicos patognomónicos son disminución del número de trabéculas, aumento de los osteoclastos gigantes multinucleados en las zonas festoneadas de la superficie ósea (lagunas de Howship) y sustitución de las células normales y de los elementos de la médula ósea por tejido fibroso. Las manifestaciones radiográficas son la reabsorción de los penachos de las falanges y la sustitución de la cortical ósea de los dedos, habitualmente bien delimitada, por un reborde irregular (reabsorción subperióstica). En los últimos años se ha observado que la fibrosis quística es muy rara en caso de hiperparatiroidismo primario, probablemente por la detección más oportuna de la enfermedad.

Con el empleo de marcadores de recambio óseo, como los índices de formación (fosfatasa alcalina específica ósea, osteocalcina y péptidos procárgeno de tipo I) y de resorción ósea (incluidos los cruces de hidroxipiridinolídio de colágeno y los telopeptídos de colágeno tipo I), el incremento del recambio óseo se detecta en casi todos los pacientes con hiperparatiroidismo establecido.

La absorciometría de rayos X de doble energía (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA) de la columna vertebral aporta estimaciones cuantitativas reproducibles (dentro de un pequeño porcentaje) de la densidad ósea espinal. De igual manera se puede cuantificar la densidad ósea en las extremidades por medio de densitometría de la cadera o la parte distal del radio, en un sitio elegido por ser principalmente cortical. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) es una técnica muy sensible para estimar la densidad ósea espinal, pero la reproducibilidad de la CT estándar no es mejor a 5%. Las técnicas más recientes de CT (espiral, CT "extrema") son más reproducibles, pero por ahora sólo están disponibles en un número limitado de centros médicos. La densidad cortical ósea se reduce, mientras que la del hueso esponjoso, especialmente en la columna vertebral, se mantiene más o menos bien conservada. Los estudios seriados de pacientes que prefirieron seguimiento sin cirugía han señalado que la mayoría presentan pocos cambios más en el transcurso de los años, lo que es congruente con los datos de laboratorio que indican que las concentraciones sanguíneas de calcio y PTH se mantienen relativamente constantes. Después de una pérdida inicial de masa ósea en pacientes con hiperparatiroidismo leve asintomático, se alcanza una nueva situación de equilibrio, en la que la densidad ósea y las manifestaciones bioquímicas de la enfermedad se mantienen relativamente constantes. Sin embargo, hay evidencia sugestiva de que podría haber un mayor riesgo de fractura, incluso de la columna vertebral, a pesar de la conservación relativa de la densidad ósea espinal; por lo tanto, aún existe cierta incertidumbre sobre el tratamiento óptimo, incluso en pacientes asintomáticos (véase más adelante en este capítulo).

Los pacientes con síntomas pueden padecer también trastornos funcionales del sistema nervioso central, tubo digestivo, articulaciones, nervios periféricos y músculos. Se ha afirmado que las manifestaciones neuropsiquiátricas graves se pueden aliviar con la paratiroidectomía; no está claro que esa mejoría indique una evidente relación causa-efecto salvo en estudios controlados. Generalmente, el hecho de que el hiperparatiroidismo sea frecuente en los ancianos, quienes suelen padecer otros trastornos, sugiere la posibilidad de que esos otros problemas, como la hipertensión, insuficiencia renal y depresión quizás no estén relacionados con las paratiroides y eso obliga a ser prudentes al recomendar la cirugía de paratiroides con la intención de conseguir la curación de esos trastornos.

Cuando existen, las manifestaciones neuromusculares pueden consistir en debilidad de los músculos proximales, cansancio fácil y atrofia muscular, a veces de tal magnitud que hacen pensar en un trastorno neuromuscular primario. El dato distintivo es la desaparición completa de las manifestaciones neuromusculares después de corregir quirúrgicamente el hiperparatiroidismo.

Las manifestaciones digestivas pueden ser sutiles y consisten en síntomas abdominales vagos y en trastornos gástricos y pancreáticos. Tampoco aquí está clara la relación causa-efecto. En pacientes con MEN1 e hiperparatiroidismo, la úlcera duodenal es secundaria a los tumores pancreáticos asociados que secretan cantidades excesivas de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). Se han descrito pancreatitis asociadas al hiperparatiroidismo, pero no se conocen su incidencia ni su mecanismo.

En reportes de centros europeos, la frecuencia del deterioro fisiopatológico, sobre todo cardiovascular (además de otros sistemas), es más frecuente que en la experiencia estadounidense con enfermedad leve. Las diferencias no están bien explicadas, pero la mayor gravedad al momento del diagnóstico (menos casos identificados por detección de rutina) y la deficiencia de vitamina D son las posibles explicaciones para las distintas manifestaciones de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece normalmente con la detección de concentraciones elevadas de PTH con inmunoanálisis en un paciente con hipercalcemia asintomática (véase "Diagnóstico diferencial: pruebas especiales", más adelante en este capítulo). El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede ser normal, especialmente si existe insuficiencia renal.

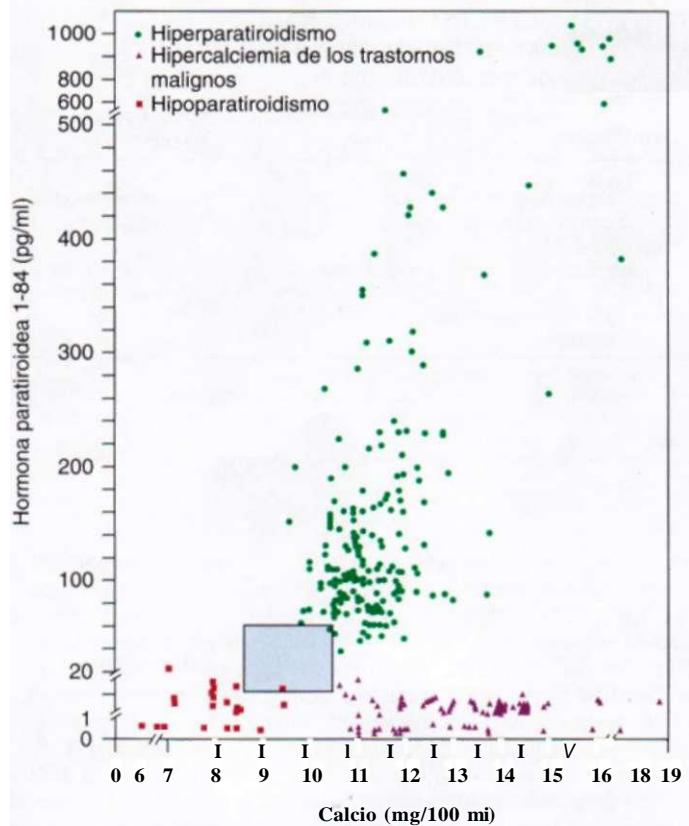
Anteriormente se utilizaron muchas pruebas basadas en la respuesta del riñón al exceso de PTH (eliminación renal de calcio y fosfatos; fosfatos, cloruros y magnesio en sangre; monofosfato de adenosina [*adenosine monophosphate, AMP*] cíclico urinario o nefrógeno). Estas pruebas tienen baja especificidad para hiperparatiroidismo, por lo que no tienen una utilidad efectiva; se les ha sustituido por inmunoensayos de PTH combinados con cuantificaciones simultáneas de calcio sérico (fig. 347-4).

## HIPERPARATIROIDISMO

**VIGILANCIA MÉDICA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** Lo esencial es decidir si la enfermedad se debe tratar quirúrgicamente. Si existe hipercalcemia grave [3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 ml)], la cirugía es obligada tan pronto como se confirme el diagnóstico por medio de inmunoanálisis de la PIH. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo la hipercalcemia es leve y no es necesario ningún tratamiento médico o quirúrgico urgente.

Los National Institutes of Health (NIH) celebraron una conferencia de consenso sobre el tratamiento del hiperparatiroidismo asintomático en 1990. El hiperparatiroidismo asintomático se definió como un hiperparatiroidismo comprobado (presunto) sin signos ni síntomas atribuibles a la enfermedad. Se alcanzó el consenso de que los pacientes menores de 50 años deben ser sometidos a cirugía sistemáticamente, dada la prolongada vigilancia que requerían. Otras consideraciones que favorecían la intervención quirúrgica eran preocupación de que no fuera posible la vigilancia adecuada o temor a que la enfermedad coexistente complicara el tratamiento. Los pacientes mayores de 50 años se consideraban apropiados para la vigilancia médica si satisfacían ciertos criterios, no aceptaban ser operados o no se contaba con guías de referencia para recomendar la intervención quirúrgica (cuadro 347-2). La valoración cuidadosa de los pacientes durante los 12 años subsecuentes ha ofrecido tranquilidad de que en algunos casos es aún prudente la vigilancia médica en vez de la cirugía, pero al mismo tiempo ha planteado nuevas interrogantes sobre la evolución natural de la enfermedad con intervención quirúrgica o sin ella.

Los datos de la reunión de consenso indicaron que existían pacientes de un subgrupo que desarrollaban osteopenia vertebral selectiva totalmente fuera de proporción con la pérdida ósea observada en otros sitios y que reaccionaban a la intervención quirúrgica con restablecimiento impresionante de la masa ósea (promedio mayor de



**FIGURA 347-4. Concentraciones de hormona paratiroidea inmunorreactiva (PTH) detectados en pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia de los trastornos malignos y hipoparatiroidismo. El recuadro corresponde a los límites superior y normal del calcio en sangre, de la PIH inmunorreactiva, o de ambos. (De SR Nussbaum, JTPotts, Jr, en L DeGroot, JL Jameson [eds]: *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001, con autorización.)**

20%). Debido a los reportes de aumento en el riesgo de fracturas en algunos centros, así como el advenimiento de nuevos tratamientos médicos y procedimientos quirúrgicos menos invasivos, los NIH convocaron a un Taller sobre Hiperparatiroidismo Asintomático en 2002 y un panel independiente (no NIH) ofreció un conjunto de recomendaciones. Los cambios reflejan tanto consideraciones prácticas (como la dificultad para cuantificar la depuración de creatinina y, por tanto, sustituirla con cálculos basados en la creatinina sérica) y las preocupaciones sobre los efectos esqueléticos nocivos potenciales en los pacientes sin tratamiento (cuadros 347-2 y 347-3). De acuerdo con lo anterior, se redujeron las indicaciones para la intervención quirúrgica (o sea, criterios de calcio sérico y densidad ósea más estrictos). Como antes, se hizo énfasis en que los pacientes asintomáticos se deben vigilar de manera regular y que siempre se puede corregir quirúrgicamente el hiperparatiroidismo cuando está indicado y si es médicaamente posible, ya que el índice de éxito es alto (>90%), la mortalidad es baja y la morbilidad es mínima. Los objetivos de la vigilancia son identificación oportuna de la hipercalcemia que empeora, deterioro del estado óseo o renal u otras complicaciones del hiperparatiroidismo. No se establecieron recomendaciones específicas sobre el tratamiento médico, pero se insistió en la promesa de contar con medicamentos más novedosos que supuestamente se emplearían en el ejercicio clínico para incre-

**CUADRO 347-2 GUIAS DE REFERENCIA PARA LAS CIRUGIAS PARATIROIDEAS EN CASO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASINTOMÁTICO<sup>°</sup>**

Cuantificación	Guías de referencia de 1990	Guías de referencia de 2002
Calcio sérico (por arriba del límite superior normal)	0.3-0.4 mmol/L (1-1.5 mg/100 ml) superior de lo normal	0.3 mmol/L (1.0 mg/100 ml) superior de lo normal
Calcio en orina de 24 h	>400 mg	>400 mg
Depuración de creatinina	Reducida en 30%	Reducida en 30%
Densidad mineral ósea	Puntuación Z <-2.0 (antebrazo)	Puntuación T <-2.5 en cualquier sitio
Edad	<50 años	<50 años

<sup>°</sup> La cirugía también está indicada en pacientes en quienes no es posible o no es deseable la vigilancia médica.

Fuente: tomado de JP Bilezikian et al: J Clin Endocrinol Metab 87:5353,2002.

**CUADRO 347-3 GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASINTOMÁTICO QUENOS SE SOMETEN A CIRUGÍA**

Cuantificación	Guías de referencia antiguas	Nuevas guías de referencia
Calcio sérico	Bianual	Bianual
Calcio urinario de 24 h	Anual	No se recomienda <sup>a</sup>
Depuración de creatinina	Anual	No se recomienda <sup>a</sup>
Creatinina sérica	Anual	Anual <sup>b</sup>
Densidad ósea		Anual (columna lumbar, cadera, antebrazo)
Radiografía de abdomen (+/- ecografía)	Anual (antebrazo)	No se recomienda <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Excepto en el momento de la valoración inicial.

<sup>b</sup> Si la concentración sérica de creatinina sugiere un cambio en la depuración de ésta cuando se aplica la ecuación de Cockcroft-Gault, se recomiendan otras valoraciones más directas de la depuración de creatinina.

Fuente: con autorización de JP Bilezikian et al: J Clin Endocrinol Metab 87:5353,2002.

mentar la masa ósea en pacientes que deciden no someterse a cirugía conforme se va obteniendo más experiencia. Ninguno de los comités recomendó la administración de estrógenos a las pacientes que se había decidido no operar, porque la experiencia acumulativa con ese tipo de tratamiento era insuficiente para establecer la relación entre los riesgos teóricos (cánceres de mama y endometrio) y los beneficios. El raloxifén (Evista), el primero de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), ha demostrado poseer muchos de los efectos protectores de los estrógenos sobre el hueso en pacientes osteoporóticas y al mismo tiempo disminuye en ellas la incidencia de cáncer de mama; el empleo preliminar de este fármaco en una serie pequeña de pacientes hiperparatiroides incrementó la densidad ósea. Se informan incrementos de hasta 5% en la densidad mineral ósea de la columna vertebral y la cadera con el uso de alendronato en pacientes asintomáticos. La experiencia con calcimiméticos, fármacos que estimulan de manera selectiva al sensor de calcio y suprimen la secreción de PTH, indica que estos fármacos disminuyen las concentraciones de calcio hasta cifras normales después de dos años de uso continuo. Los efectos en la PTH son menos marcados, pero significativos.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** La exploración de las paratiroides es difícil y es mejor que sea realizada por un cirujano con experiencia. Algunos hechos permiten hacer un pronóstico de los rasgos anatomo-patológicos; por ejemplo, en los casos familiares es probable que haya muchas glándulas anormales. Sin embargo, algunas decisiones importantes para el tratamiento sólo pueden tomarse durante la cirugía.

Cada vez se practican más procedimientos quirúrgicos de mínima invasión. Con la cirugía convencional hay una estrategia que aún se basa en que casi siempre sólo hay una glándula anormal (el adenoma). Si se encuentra una glándula crecida, se debe buscar una normal. Si la biopsia de una segunda glándula de tamaño normal demuestra su normalidad histológica (y presumiblemente funcional), no se necesita ninguna otra exploración, biopsia ni extirpación. En el otro extremo está el punto de vista minoritario de que hay que buscar las cuatro glándulas y extirpar toda la masa de tejido paratiideo. Las complicaciones vinculadas a la primera forma de tratamiento, son que el porcentaje de recidivas del hiperparatiroidismo puede ser alto si no se descubre una segunda glándula anormal y el segundo caso supondría una intervención innecesaria y una tasa inaceptable de hipoparatiroidismo. Cuando se encuentran glándulas normales acompañadas de una aumentada de tamaño, la resección de ese adenoma único suele producir curación o eliminar los síntomas al menos durante años. Los estudios de vigilancia a largo plazo son limitados, de modo que no bastan para establecer las tasas verdaderas de recurrencia.

Recientemente se empezó a tener experiencia con nuevas estrategias quirúrgicas que se caracterizan por un criterio invasor mínimo, guiado por localización preoperatoria y vigilancia transoperatoria de las concentraciones de PTH con inmunoanálisis. Se emplean gammagrafías preoperatorias con <sup>99m</sup>Tc sestamibi con tomografía computadorizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography, SPECT*) para predecir la localización de una glándula anormal y muestreo transoperatorio para determinar la PTH antes de extirpar el adenoma sospechado y a intervalos de 5 min después de extirpado para confirmar la disminución rápida (mayor de 50%) hasta los valores normales de la PTH. En diversos centros, la combinación de imágenes preoperatorias con sestamibi, anestesia por bloqueo cervical, incisión quirúrgica mínima y cuantificaciones transoperatorias de la PTH ha permitido el tratamiento quirúrgico ambulatorio con buenos resultados, caracterizados por buena relación costo-beneficio en comparación con la anestesia general y la cirugía más extensa del cuello. El empleo de estos criterios de invasión mínima requiere sentido común clínico para seleccionar a los pacientes que tienen pocas probabilidades de experimentar enfermedad de varias glándulas (p. ej., MEN o hiperparatiroidismo secundario). La aceptación reciente de la

técnica y su agresividad relativamente baja para el paciente ha hecho que disminuya el umbral para las intervenciones quirúrgicas.

Por lo general, la gravedad de la hipercalcemia aporta una sospecha preoperatoria sobre un carcinoma paratiideo. En estos casos, cuando se realiza la exploración cervical, se debe hacer una excisión amplia del tejido, con cuidado de no romper la cápsula a fin de prevenir la siembra local de células tumorales.

La hiperplasia de múltiples glándulas, previsible en los casos familiares, plantea problemas más difíciles al tratamiento quirúrgico. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperplasia, hay que encontrar todas las glándulas y se han propuesto dos actitudes quirúrgicas. Una de ellas es extirpar totalmente tres glándulas y parcialmente la cuarta; es necesario conservar cuidadosamente la irrigación de la porción de la glándula restante. Otros cirujanos aconsejan una paratiroidectomía total seguida del trasplante inmediato de la porción desmenuzada de una glándula paratiroides en los músculos del antebrazo, porque si se reproduce la hiperfunción del tejido residual, resultará más fácil su extirpación al estar ubicada la glándula en el brazo.

En unos cuantos casos, si no se encuentra en el cuello ninguna glándula paratiroides anormal, se realizará una exploración más amplia. Se conocen casos con cinco o seis paratiroides y, por tanto, con localizaciones poco frecuentes de los adenomas, como el mediastino.

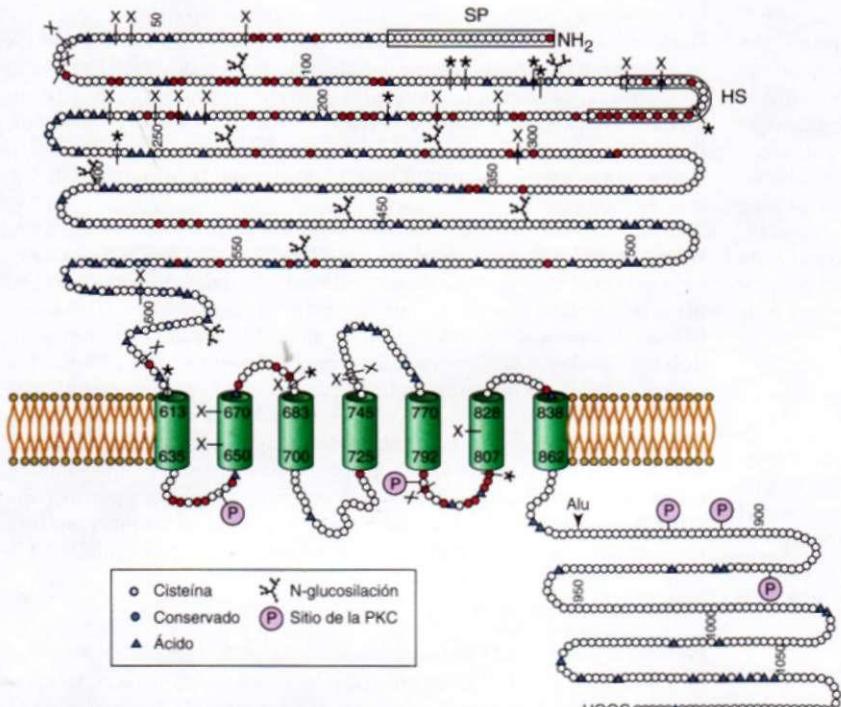
Cuando está indicada una segunda exploración de las paratiroides, las técnicas de invasión mínima para localización preoperatoria como ecografía, CT y gammagrafía se suelen combinar con una muestra venosa o una arteriografía digital selectiva realizada en alguno de los centros especializados en esa técnica. La vigilancia intraoperatoria de las concentraciones de PTH, con inmunoanálisis rápidos, puede ser útil como guía de la cirugía. En un centro especializado se han logrado curaciones prolongadas con la embolización selectiva o la inyección de grandes cantidades de medio de contraste en la circulación arterial terminal del tumor paratiideo.

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calcemia desciende en las 24 h siguientes; generalmente, este descenso alcanza valores inferiores a la normalidad durante tres a cinco días, hasta que el tejido paratiideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalciemia posoperatoria aguda sólo es probable si hay osteitis fibrosa quística o si durante la cirugía se lesionan todas las glándulas paratiroides normales. En general, se encuentran pocos problemas en los pacientes con enfermedad no complicada; como un solo adenoma (la gran mayoría); sin compromiso óseo sintomático ni deficiencia mineral ósea marcada; que tienen cantidades suficientes de vitamina D y magnesio y cuyas funciones renal y gastrointestinal son adecuadas. La magnitud de la hipocalciemia posoperatoria varía con la técnica quirúrgica. Si se realiza biopsia de todas las glándulas, la hipocalciemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios. Es más probable que la hipocalciemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroides, especialmente cuando se extirpa tejido paratiideo normal en la primera intervención y cuando se practicaron biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes mientras se buscaba un adenoma que pudiera pasar inadvertido.

Los pacientes con hiperparatiroidismo absorben eficazmente el calcio intestinal al presentar concentraciones elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] estimulados por el exceso de hormona paratiroidea. En cuanto aparece la hipocalciemia indicadora del éxito quirúrgico, los pacientes pueden seguir una dieta rica en calcio o tomar complementos de calcio por vía oral. Como la hipocalciemia es ligera, la mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento parenteral. Si el calcio sérico desciende por debajo de 2 mmol/L (8 mg/100 ml), *en especial si simultáneamente se eleva la cifra de fosfato*, hay que sospechar que la cirugía ha causado hipoparatiroidismo. Cuando se encuentra hipocalciemia inesperada se debe pensar en hipomagnesemia concomitante, puesto que interfiere con la secreción de PTH y produce hipoparatiroidismo funcional (cap. 346).

Los signos de hipocalciemia abarcan síntomas como fasciculaciones, sensación general de ansiedad y signos de Chvostek y Trousseau positivos acompañados de calcio sérico sostenidamente menor de 2 mmol/L (8 mg/100 ml). Se debe instituir restitución parenteral del calcio a dosis reducidas cuando la hipocalciemia es sintomática. La velocidad y duración de este goteo intravenoso (IV) varían según la gravedad de los síntomas y efectos del tratamiento sobre las cifras de la calcemia. Para mitigar los síntomas suele ser suficiente un goteo de 0.5 a 2 (mg/kg)/h, o de 30 a 100 ml/h de una solución en una concentración de 1 mg/ml. Lo habitual es que el tratamiento parenteral se necesite sólo durante unos días. Si los síntomas empeoran o si se necesita calcio parenteral durante más de dos a tres días, se debe empezar a administrar un análogo de la vitamina D, calcio por vía oral (2 a 4 g/día), o ambas cosas (véase más adelante en este capítulo). Es rentable usar calcitriol (en dosis de 0.5 a 1 ng/día) porque sus efectos comienzan y cesan más rápidamente a diferencia de otras formas de vitamina D. Si la calcemia se eleva bruscamente meses después del tratamiento sustitutivo con vitamina D, es posible que se esté normalizando la función paratiroidea. También conviene vigilar periódicamente la PTH sérica para vigilar la función paratiroidea de esos pacientes.

Si había deficiencia de magnesio puede complicar la evolución posoperatoria. La deficiencia de magnesio afecta la secreción de PTH, por lo que la hipomagnesemia se debe corregir siempre que se descubra. La reposición de magnesio puede ser efectiva



**FIGURA 347-5. Mutaciones en el receptor sensor del calcio.** El dominio extracelular fija calcio, lo que tiene como consecuencia cambios de la configuración que estimulan a la activación acoplada con Gq de la fosfolipasa C y supresión de la PTH. Las alteraciones de la secuencia (X) identificadas producen pérdida de la función y supresión inadecuada de la excreción de hormona paratiroidea y por este motivo, hipercalcemia leve (FHH). PKC, cinasa de proteína C (*protein kinaseQ*; \*, mutación de ganancia de la función que produce hipocalcemia; ●, residuos conservados; ▲, residuos ácidos. (Con autorización de EM Brown et al: J Nutr 125:19655, 1995.)

por vía oral (p. ej., MgCl<sub>2</sub>, MgOH<sub>2</sub>), pero si se sospecha deficiencia de magnesio con base en concentraciones sanguíneas reducidas de este mineral, es usual la reposición parenteral para asegurar la recuperación posoperatoria. Como la acción depresora del magnesio sobre el sistema nervioso central y periférico no aparece con menos de 2 mmol/L (límites normales de 0.8 a 1.2 mmol/L), se puede administrar rápidamente magnesio por vía parenteral. Si la hipomagnesemia es acentuada se administra una dosis acumulativa hasta de 0.5 a 1 mmol/kg de peso corporal, pero con frecuencia basta una dosis total de 20 a 40 milimoles.

#### OTRAS CAUSAS DE HIPERCALCIEMIA RELACIONADAS CON LAS PARATIROIDES

**Tratamiento con litio.** El litio, que se emplea para tratar la depresión bipolar y otros trastornos psiquiátricos, produce hipercalcemia en casi 10% de los pacientes. La hipercalcemia depende de la administración continua de litio, disminuyendo y reapareciendo cuando se interrumpe y se reanuda el litio, respectivamente. Los adenomas paratiroides descritos en algunos pacientes hipercalcémicos en tratamiento con litio pueden reflejar en realidad la presencia de un tumor independiente de las paratiroides; en la mayor parte de los casos no es necesario que esté implicado un efecto permanente del litio sobre el crecimiento de las glándulas paratiroides ya que la interrupción del tratamiento elimina por completo la hipercalcemia. No obstante, la estimulación crónica de la replicación de las células de las paratiroides por parte del litio puede predisponer al desarrollo de adenomas (como se ha demostrado en el hiperparatiroidismo secundario y en la insuficiencia renal).

Con las concentraciones sanguíneas que se alcanzan en pacientes tratados, se puede demostrar *in vitro* que el litio desvía la curva de secreción de PTH hacia la derecha como reacción al calcio; es decir, se requieren concentraciones de calcio más elevadas para disminuir la secreción de PTH, con lo que actúa probablemente sobre el sensor del calcio (véase más adelante en este capítulo); este efecto puede producir concentraciones de PTH elevadas y hipercalcemia consecuente en individuos normales. Por fortuna, existen medicamentos alternativos para la enfermedad psiquiátrica subyacente. No se debe recomendar la resección quirúrgica de las paratiroides a menos que la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de PTH persistan después de haber interrumpido la administración de litio.

#### TRASTORNOS GENÉTICOS QUE PRODUCEN SÍNDROMES DE TIPO HIPERPARATIROIDEO

**Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH).** La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH) (llamada también *hipercalcemia familiar benigna*) se hereda como rasgo autosómico dominante. Los individuos afectados se descubren por la presencia de hipercalcemia asintomática. Este trastorno y la enfermedad de Jansen (que se estudia más adelante) son variedades de hiperparatiroidismo. La FHH consiste en una secreción excesiva de hormona paratiroidea, mientras que la enfermedad de Jansen se caracteriza por actividad biológica excesiva del receptor de la hormona paratiroidea en los órganos efectores. Sin embargo, ninguno de estos trastornos es un trastorno primario del crecimiento de las glándulas paratiroides.

Ahora ya se conoce la fisiopatología de la FHH. El defecto primario es un estímulo anormal del calcio sérico sobre las paratiroides y el túbulos renales, que ocasiona secreción inadecuada de hormona paratiroidea y reabsorción excesiva de calcio en el riñón. El sensor del calcio es un miembro de la tercera familia de GPCR (tipo C o III). El receptor responde a las concentraciones de calcio en el líquido extracelular y suprime la secreción de PTH por medio de una señal de segundo mensajero, lo que proporciona un mecanismo de regulación de retroalimentación negativa a la secreción de PTH. En pacientes con FHH se han identificado muchas mutaciones puntuales distintas en el receptor sensible al calcio (fig. 347-5). Estas mutaciones disminuyen la capacidad del sensor para fijar el calcio y los receptores mutantes funcionan como si los límites del calcio sérico estuvieran bajos; se produce secreción excesiva de hormona paratiroidea procedente de una glándula que, por lo demás, es normal. Aproximadamente, 66% de los pacientes con FHH presentan mutaciones en la región del gen que codifica la proteína. El 33% restante de las familias pueden tener mutaciones en el gen promotor o presentar mecanismos desco-

nocidos en otras regiones del genoma identificadas por medio de estudios de cartografía (p. ej., en el cromosoma 19).

Incluso antes del descubrimiento de la fisiopatología de la FHH, la abundancia de evidencia clínica servía para separar a este trastorno del hiperparatiroidismo primario; estas manifestaciones clínicas aún son útiles para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario experimentan reabsorción renal del calcio <99% y en la mayoría de los pacientes con FHH esta reabsorción supera 99%. La hipercalcemia de la FHH se suele encontrar en los familiares afectados en el primer decenio de la vida, mientras que la hipercalcemia es rara en pacientes con hiperparatiroidismo primario y en los síndromes MEN de personas menores de 10 años. En la FHH puede haber concentraciones altas de PTH, pero estas cifras suelen ser normales o más bajas para el mismo grado de elevación del calcio que en pacientes con hiperparatiroidismo primario. La cirugía de las paratiroides dio lugar en algunos pacientes a hipoparatiroidismo permanente, a pesar de lo que se mantuvo la hipercalcemia; por tanto, la hipocalciuria no depende de la PTH (ahora sabemos que se debe al sensor anormal del calcio situado en el riñón).

Los pacientes con FHH manifiestan pocos síntomas o signos clínicos y no padecen otras alteraciones endocrinas. La mayoría de los pacientes se descubren al someter a la familia a pruebas de detección sistemática después de que a un miembro se le haya detectado hipercalcemia. En pacientes que se han operado en forma inadvertida, las paratiroides tienen un aspecto normal o moderadamente hiperplásico. La cirugía de las paratiroides no es un tratamiento adecuado y la falta de síntomas secundarios a hipercalcemia, no requiere tratamiento médico alguno para reducir el calcio. Se están investigando los calcimiméticos que se unen al sensor del calcio y elevan el punto de ajuste.

Una llamativa excepción a la regla contra la cirugía de las paratiroides en este síndrome es la aparición, habitualmente en matrimonios consanguíneos (a causa de la rareza de la mutación del gen), de un estado homocigoto o heterocigoto compuesto, que producen pérdida completa de la función del sensor de calcio. En este caso se produce una grave hipercalcemia neonatal, que exige realizar paratiroidectomía total. Hay reportes de casos raros, pero bien documentados, de hipercalcemia hipocalciúrica adquirida debida a anticuerpos contra el sensor de calcio. Parecen ser complicación de algún trastorno autoinmunitario subyacente, al tiempo que responden a tratamientos enfocados en el trastorno subyacente.

**Enfermedad de Jansen.** Las mutaciones del receptor PTH1R se han identificado como las causantes de este raro síndrome autosómico dominante. Debido a que las mutaciones producen una función constitutiva del receptor, una copia anormal del receptor mutante es suficiente para causar la enfermedad, lo que implica su patrón dominante de herencia. El trastorno produce enanismo de miembros cortos a causa de una regulación anormal de la placa de crecimiento óseo. En la vida adulta se producen numerosas anomalías en los huesos, como múltiples áreas de resorción que recuerdan a las del hiperparatiroidismo grave. Normalmente se observan hipercalcemia e hipofosfatemia con concentraciones reducidas o indetectables de PTH. La patogenia se ha confirmado por medio de experimentos transgénicos, en los que la expresión del receptor mutante de la placa de crecimiento emula varias de las características de la enfermedad.

## HIPERCALCIEMIA DEL CÁNCER

**Síndromes clínicos y mecanismos de la hipercalcemia.** La hipercalcemia secundaria a un tumor maligno es frecuente (ocurre hasta en 20% de los pacientes con cáncer, en especial con ciertos tipos de tumor, como el carcinoma pulmonar), a menudo grave y difícil de tratar y en casos raros es difícil de distinguir del hiperparatiroidismo primario. La neoplasia maligna suele ser evidente clínicamente, pero en ocasiones la hipercalcemia se debe a un tumor oculto. Tradicionalmente se creía que la hipercalcemia del cáncer era causada por la invasión y destrucción del hueso por las células del tumor; ahora se conocen muchos casos secundarios a la elaboración por las células cancerosas de reguladores tumorales de la hipercalcemia. En la mayor parte de los casos de tumores sólidos que causan hipercalcemia, la sustancia humorala causante es un péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

Para predecir la hipercalcemia es más importante la naturaleza histológica del tumor que la extensión de las metástasis óseas. El carcinoma de células pequeñas (en avena) y el adenocarcinoma de pulmón raras veces producen hipercalcemia, a pesar de ser los tumores que más a menudo se asocian a metástasis óseas. En cambio, muchos de los pacientes con carcinoma escamoso del pulmón tienen hipercalcemia. El estudio histológico de los sitios del esqueleto afectados por un cáncer de pulmón, así como de las zonas de invasión tumoral a distancia, demuestran aumento de la resorción ósea.

En la hipercalcemia del cáncer intervienen al menos dos mecanismos. Muchos tumores sólidos que se asocian a hipercalcemia, especialmente los tumores renales y epidermoides, producen y secretan PTHrP que aumenta la resorción ósea y originan hipercalcemia a través de efectos generalizados sobre el esqueleto. Otras veces hay invasión directa de la médula ósea como ocurre en neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Las linfocinas y citocinas (incluido el PTHrP) elaboradas por células implicadas en la respuesta de la médula ósea a los tumores favorecen la resorción ósea a través de la destrucción local del hueso. Los análisis clínicos, las pruebas *in vitro* o el aislamiento químico han servido para implicar a varias hormonas, análogos hormonales, citocinas y factores del crecimiento. En la actualidad parece que el factor causante producido por los linfocitos normales activados y por las células de los mielomas y linfomas y llamado *factor activador de los osteoclastos*, representa la acción biológica de algunas citocinas diferentes, que probablemente son la interleucina 1 y la linfoxina o factor de necrosis tumoral. En algunos linfomas opera un tercer mecanismo causado por aumento de la concentración sanguínea de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que al parecer es producida por los linfocitos.

En el mecanismo más frecuente, que se denomina *hipercalcemia humorala del cáncer*, los tumores sólidos (cánceres de pulmón y riñón en particular) sin metástasis óseas, con metástasis mínimas o incluso imperceptibles, las tumoraciones cancerosas secretan PTHrP que se puede medir por medio de inmuunoanálisis. La secreción de un factor parecido a la PTH (PTHrP) por los tumores activa al PTH1R, lo que da por resultado una fisiopatología que se parece mucho al hiperparatiroidismo. La sintomatología se asemeja al hiperparatiroidismo primario (la hipercalcemia se acompaña de hipofosfatemia) y la eliminación o la regresión del tumor primario se caracteriza por desaparición de la hipercalcemia.

Al igual que en el hiperparatiroidismo, muchos pacientes con hipercalcemia humorala por cáncer presentan excreción urinaria elevada de AMP cíclico nefrógeno, hipofosfatemia y mayor eliminación del fosfato urinario. Sin embargo, en la hipercalcemia por cáncer hay concentraciones indetectables o muy disminuidas de la PTH inmunorreactiva, lo que facilita el diagnóstico diferencial. Existen otras manifestaciones distintas de las del verdadero hiperparatiroidismo. Las acciones biológicas de PTH y PTHrP se ejercen a través del mismo receptor, pero algunas diferencias sutiles en las respuestas deben explicar la discordancia. Es probable que

otras citocinas producidas por el tumor maligno contribuyan a las variaciones del hiperparatiroidismo en estos pacientes. Es factible que los enfermos tengan concentraciones reducidas a normales de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en lugar de cifras elevadas, como en el hiperparatiroidismo verdadero. En algunos pacientes con hipercalcemia humorala de los tumores malignos, la resorción osteoclástica no se acompaña de respuesta osteoblástica o formadora de hueso, lo que implica la inhibición del vínculo normal de formación y resorción.

Se han desarrollado diferentes métodos analíticos (anticuerpo único o doble, diferentes epítopes) para detectar el PTHrP. La mayor parte de los datos indican la existencia de concentraciones circulantes indetectables (o bajos) en personas normales, elevados en muchos pacientes cancerosos con el síndrome humorala y altos también en la leche de la mujer. Los mecanismos etiológicos de la hipercalcemia del cáncer pueden ser múltiples en el mismo paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama (con metástasis óseas) y en un tipo peculiar de leucemia o linfoma de células T que es iniciado por el virus linfotrópico de las células T humanas tipo I, la hipercalcemia está producida directamente por la lisis local del hueso, así como por mecanismos humorales que implican exceso de producción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea. Hay informes de hiperparatiroidismo coexistente con el síndrome canceroso humorala y raras veces se reporta hiperparatiroidismo ectópico secundario a la síntesis tumoral de PTH verdadera.

**Problemas diagnósticos.** Las concentraciones de PTH medidas con la técnica de anticuerpos dobles son indetectables o sumamente bajas en la hipercalcemia tumoral, como cabría esperar al estar regulada la hipercalcemia por algún factor distinto de la PTH (la hipercalcemia inhibe normalmente las paratiroides). En un paciente con síntomas mínimos remitido por hipercalcemia, una PTH indetectable o baja debe hacer pensar en un cáncer oculto.

Por lo general, el diagnóstico de la hipercalcemia por cáncer no es difícil porque cuando se detecta la hipercalcemia hay manifestaciones destacadas del tumor. Efectivamente, la hipercalcemia se puede advertir por casualidad mientras se estudia a un paciente con una neoplasia maligna o sospechoso de padecerla. La sospecha clínica de que la causa de una hipercalcemia es un cáncer se afianza cuando existen síntomas asociados a la neoplasia, como pérdida de peso, fatiga, debilidad muscular y erupciones cutáneas inexplicables, o cuando aparecen algunos síntomas que son específicos de un determinado tumor. Los tumores epidermoides son los que más a menudo se asocian a hipercalcemia, especialmente los tumores de pulmón, riñón, cabeza, cuello y aparato urogenital. Cuando no existen indicios clínicos evidentes, el examen radiográfico se puede centrar en esas áreas. Para detectar las metástasis osteolíticas es eficaz la gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio; su sensibilidad es elevada, aunque la especificidad es baja; los resultados se deben confirmar con los estudios radiográficos convencionales para adquirir la certeza de que las zonas de aumento de la captación se deben a las propias metástasis osteolíticas. Las biopsias de médula ósea son útiles en pacientes con anemia o con frotis de sangre periférica anormal.

## HIPERCALCIEMIA DEL CÁNCER

El tratamiento de la hipercalcemia del cáncer tiene como objetivo controlar el tumor, pues al disminuir la masa tumoral se suele corregir la hipercalcemia. Si el paciente presenta hipercalcemia acentuada pero hay grandes posibilidades de que el tratamiento antitumoral sea eficaz, las medidas para corregir la hipercalcemia deben ser energéticas mientras se esperan resultados del tratamiento definitivo. Por otro lado, si la hipercalcemia aparece en estadios tardíos de un tumor que es resistente al tratamiento, la corrección de ésta debe hacerse con prudencia, ya que las concentraciones altas de calcio pueden tener un ligero efecto sedante. Los tratamientos habituales de la hipercalcemia (que se estudian más adelante en este capítulo) se pueden aplicar a pacientes con cáncer.

## HIPERCALCIEMIA RELACIONADA CON VITAMINA D

La hipercalcemia producida por la vitamina D se puede deber a ingestión excesiva de vitamina D o al metabolismo anormal de la misma. El metabolismo anormal de la vitamina suele ser adquirido y está asociado a alguna enfermedad granulomatosa extensa. El metabolismo de la vitamina D está regulado minuciosamente, en particular la actividad de la la-hidroxilasa renal causante de la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (cap. 346). La regulación de la la-hidroxilasa y la inhibición del mecanismo de retroactivación nor-

mal por acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D son aparentemente menos activas en lactantes que en adultos y funcionan poco o nada en sitios ajenos al túbulos renal; estos fenómenos explican la aparición de hipercalcemia secundaria a la producción excesiva de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, en los lactantes con síndrome de Williams (véase más adelante en este capítulo) y en adultos con sarcoidosis o linfomas.

**Intoxicación por vitamina D.** Se necesita una ingestión prolongada de cantidades que superen en 40 a 100 veces las necesidades normales de vitamina D (más de 40 000 a 100 000 U/día) para que los individuos sanos presenten hipercalcemia. Sin embargo, ahora se recomienda un límite superior de ingestión diaria de 2 000 U/día (50 pg/día) a causa de los posibles efectos tóxicos que produce la acumulación de dosis suprafisiológicas. El exceso de vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio y, si es grave, también aumenta la resorción ósea.

La hipercalcemia en la intoxicación por vitamina D se debe a una acción biológica excesiva de la vitamina, quizás como consecuencia del incremento de las concentraciones del 25(OH)D del metabolito activo habitual 1,25(OH)<sub>2</sub>D (que con frecuencia no está elevado en la intoxicación por vitamina D). La 25(OH)D posee actividad biológica evidente, aunque escasa, sobre el intestino y el hueso. La producción de 25(OH)D no está regulada tan rígidamente como la de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Por eso, las concentraciones de 25(OH)D se elevan varias veces por encima de los valores normales en pacientes que toman vitamina D en dosis excesivas.

El diagnóstico se obtiene demostrando concentraciones elevadas de 25(OH)D. La hipercalcemia se suele corregir disminuyendo la ingestión de calcio y manteniendo una hidratación adecuada. Estas medidas y la interrupción de la vitamina D consiguen habitualmente que desaparezca la hipercalcemia. Sin embargo, las reservas de vitamina D en la grasa corporal pueden ser considerables y por ese motivo la intoxicación por vitamina D suele persistir incluso durante unas semanas después de interrumpir su ingestión. Estos pacientes responden a los glucocorticoides, los cuales en dosis de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente suelen normalizar las concentraciones de la calcemia al cabo de unos días; una intoxicación grave puede exigir un tratamiento agresivo.

**Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas.** En pacientes con sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis y las infecciones por hongos, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es sintetizada por los macrófagos u otras células que se encuentran en los granulomas. De hecho, se han reportado concentraciones elevadas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en pacientes anéfricos con sarcoidosis e hipercalcemia. Los macrófagos extraídos del tejido granulomatoso convierten con gran rapidez la 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. En pacientes con sarcoidosis existe una correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D (paralelamente a la ingestión de vitamina D) y las concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D circulante, mientras que normalmente no se eleva la 1,25(OH)<sub>2</sub>D cuando aumentan las concentraciones de 25(OH)D debido a los numerosos controles de retroalimentación que actúan sobre la 1-hidroxilasa (cap. 346). En estos pacientes no interviene la regulación habitual de la producción de metabolitos activos por acción del calcio o de la PTH. En la sarcoidosis también puede estar disminuida la eliminación de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D de la sangre. Las concentraciones de PTH son habitualmente bajas y las de 1,25(OH)<sub>2</sub>D suelen estar elevadas, aunque en algunos pacientes pueden coexistir el hiperparatiroidismo y la sarcoidosis.

El tratamiento de la hipercalcemia incluye evitar la exposición excesiva a la luz solar y disminución de la ingestión de calcio y vitamina D. Sin embargo, es de suponer que la sensibilidad anormal a la vitamina D y la regulación anormal de la síntesis de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D persistan mientras la enfermedad se mantiene en actividad. Los glucocorticoides en dosis equivalentes a 100 mg/día o menos de hidrocortisona suelen ser suficientes para combatir la hipercalcemia. Parecen actuar bloqueando la producción excesiva de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, así como la respuesta a ésta en los órganos efectores.

**Hipercalcemia idiopática infantil.** Este raro trastorno denominado también *síndrome de Williams* es un trastorno autosómico dominante en el que existen numerosos defectos congénitos del desarrollo, como estenosis aórtica supravalvular, retraso mental y cara de duende, que se asocian a hipercalcemia causada por sensibilidad anormal a la vitamina D. Este trastorno se diagnosticó por primera vez en Inglaterra después de enriquecer la leche con vitamina D. Existen concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D elevadas, que oscilan entre 46 y 120 nmol/L (150 a 500 pg/ml). No se conoce bien el mecanismo causante de la sensibilidad anormal a la vitamina D, ni de la elevación de las concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D circulantes. Hay estudios que sugieren que en

la patogenia podrían intervenir mutaciones que afecten al locus de la elastina y quizás también a otros genes del cromosoma 7.

## HIPERCALCIEMIA ASOCIADA A RECAMBIO ÓSEO ELEVADO

**Hipertiroidismo.** Cerca de 20% de los pacientes hipertiroides tienen concentraciones séricas de calcio en el límite normal superior o ligeramente elevadas; la hipercaliuria es todavía más frecuente. La hipercalcemia se debe a aumento del recambio óseo, con predominio de la resorción sobre la formación de hueso. No es frecuente que el calcio se eleve mucho, pero si lo hace se debe sospechar alguna enfermedad concomitante como el hiperparatiroidismo. En general el diagnóstico es fácil, pero en ocasiones los signos de hipertiroidismo permanecen ocultos, especialmente en los ancianos (cap. 335). La hipercalcemia se corrige al tratar el hipertiroidismo. Los informes de que la hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) tiene por sí misma un efecto protector óseo en condiciones normales sugieren que las concentraciones suprimidas de TSH influyen en la hipercalcemia.

**Inmovilización.** La inmovilización es una causa rara de hipercalcemia en adultos que no padecen otra enfermedad, pero puede haber hipercalcemia en los niños y adolescentes, especialmente si sufren una lesión de la médula espinal con paraplejia o tetraplejia. Al reanudar la deambulación, la hipercalcemia de los niños se corrige.

El mecanismo parece consistir en una desproporción entre la formación y resorción óseas. Los voluntarios normales que tienen reposo prolongado en cama pueden presentar hipercaliuria y mayor resorción del calcio óseo aunque no suele haber hipercalcemia. Si se inmoviliza a un adulto que padece un trastorno con recambio óseo elevado, como enfermedad de Paget, también puede aparecer hipercalcemia.

**Tiazidas.** El tratamiento con benzodiadiazinas (tiazidas) puede causar hipercalcemia en pacientes con recambio óseo elevado, como sucede en los pacientes con hipoparatiroidismo que se tratan con dosis altas de vitamina D. Clásicamente, las tiazidas agravan la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, pero esto puede ocurrir también en otros estados de recambio óseo elevado. El mecanismo de acción de las tiazidas es complicado. El tratamiento prolongado con tiazidas produce disminución del calcio en orina; esta acción hipocalciúrica parece ser consecuencia de la mayor reabsorción del sodio y el calcio en el túbulos contorneado proximal secundaria a la depleción del sodio. Parte de esta acción renal obedece al incremento de la acción de la PTH y es más marcada en individuos que mantienen íntegra la secreción paratiroidea. Sin embargo, si se restringe la ingestión de sodio, las tiazidas producen hipocalciuria en pacientes con hipoparatiroidismo que toman tratamiento sustitutivo con dosis altas de vitamina D y calcio por vía oral. En esto se funda el empleo de las tiazidas como tratamiento coadyuvante en pacientes hipoparatiroides, como se verá más adelante. Cuando se administran tiazidas a las personas sanas se observa elevación transitoria del calcio en sangre (generalmente dentro de los límites altos de la normalidad), pero que vuelve a las concentraciones previas cuando la administración prosigue durante una semana o más. Si el metabolismo del calcio, del hueso y la función hormonal son normales se produce reajuste de los controles y esto contrarresta la acción hipercalcemianta de las tiazidas. Pero los mecanismos homeostáticos son ineficaces si existe hiperparatiroidismo o aumento del recambio óseo de algún otro origen. Los efectos anormales de las tiazidas sobre el metabolismo del calcio desaparecen unos días después de suspender el fármaco.

**Intoxicación por vitamina A.** La intoxicación por vitamina A es una causa rara de hipercalcemia; gran parte de los casos se deben a caprichos alimentarios (cap. 71). Las concentraciones de calcio se pueden elevar hasta alcanzar cifras de 3 a 3.5 mmol/L (12 a 14 mg/100 ml) después de tomar 50 000 a 100 000 U diarias de vitamina A (10 a 20 veces más que las necesidades mínimas diarias). Las manifestaciones típicas de la hipercalcemia acentuada son fatiga, anorexia y, en algunos casos, dolores osteomusculares severos. Se supone que el aporte excesivo de vitamina A aumenta la resorción ósea.

El diagnóstico se puede establecer por la historia y al medir las concentraciones séricas de vitamina A. En ocasiones, las radiografías revelan la presencia de calcificaciones periósticas, sobre todo en las manos. Al suspender la vitamina suele desaparecer rápidamente la hipercalcemia y retroceder las alteraciones esqueléticas. Al igual que en la intoxicación por vitamina D, con la administración de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente se obtiene una rápida normalización de la calcemia.

**Hiperparatiroidismo secundario grave.** El hiperparatiroidismo secundario aparece cuando la resistencia parcial a los efectos metabólicos de la hormona ocasiona una producción excesiva de PTH. La hiperplasia de las paratiroides se produce porque la resistencia a concentraciones normales de la hormona causa hipocalciemia y ésta es un estímulo para que las paratiroides aumenten de tamaño.

El hiperparatiroidismo secundario aparece no sólo en pacientes con insuficiencia renal, sino también en los que presentan osteomalacia por múltiples causas (cap. 346), incluidos la deficiencia de vitamina D y seudohipoparatiroidismo (respuesta insuficiente del receptor a la PTH). Al parecer, la hipocalciemia es el común denominador del hiperparatiroidismo secundario. El hiperparatiroidismo primario y secundario se distinguen conceptualmente porque, en el primer caso, el crecimiento de las paratiroides es autónomo (y supuestamente irreversible), mientras que en el hiperparatiroidismo secundario, el crecimiento de las glándulas es de carácter compensador (y supuestamente reversible). En efecto, en pacientes que siguen tratamiento médico para contrarrestar la resistencia a la PTH (calcio y vitamina D en la osteomalacia), se observa en semanas que desaparece el patrón de secreción anormal, tal vez por involución del volumen de las paratiroides hasta recuperar su tamaño normal. Sin embargo, ahora se reconoce que se puede formar excrecencia clonal verdadera (irreversible) en la insuficiencia renal crónica prolongada con tratamiento inadecuado (p. ej., hiperparatiroidismo terciario; véase más adelante en este capítulo).

Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario pueden experimentar dolores óseos, calcificaciones ectópicas y prurito. La osteopatía de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal se suele denominar *osteodistrofia renal*. Al mismo tiempo puede haber osteomalacia (por deficiencia de calcio y vitamina D) u osteítis fibrosa quística (por acción excesiva de la PTH sobre el hueso).

En pacientes con insuficiencia renal tratados con diálisis prolongadas se observan otros dos trastornos esqueléticos. El depósito de aluminio (véase más adelante en este capítulo), que se acompaña de una enfermedad parecida a la osteomalacia y otra entidad caracterizada por un recambio óseo bajo que se denomina osteopatía "aplásica" o "adinámica"; las concentraciones de la PTH son inferiores a las que existen en el hiperparatiroidismo secundario habitual. Se cree que este trastorno es producido, al menos en parte, por la excesiva supresión de la PTH, que puede ser incluso mayor que la que se apreciaba antes, dado que, como ya se ha dicho, el inmunoanálisis de la PTH en gran parte de los sistemas comercializados para medirla detecta una parte de la hormona sin actividad biológica porque no tiene la longitud completa (véase más adelante) pero se puede tratar de fragmentos truncados en el extremo aminoterminal que no activan el receptor 1 de hormona paratiroidea (PTH<sub>1-84</sub>).

## HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El tratamiento médico que se emplea para contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario consiste en reducir el fosfato sanguíneo excesivo por medio de la restricción del consumo de fosfatos, el uso de antiácidos no absorbibles y la administración cuidadosa y selectiva de calcitriol (0.25 a 2.0 pg/día); es mejor el carbonato calcico que los antiácidos con aluminio para evitar una intoxicación por aluminio. Sin embargo, con frecuencia se usan geles sintéticos que también se unen al fosfato (como sevelamer; cap. 274), con la ventaja de evitar no sólo la retención del aluminio, sino también el incremento excesivo del calcio. El uso intravenoso de calcitriol, que a veces se administra en varios bolos por semana, ayuda a controlar el hiperparatiroidismo secundario. El tratamiento médico agresivo con frecuencia (aunque no siempre) corrige el hiperparatiroidismo y todos sus síntomas y manifestaciones.

Unos cuantos pacientes presentan manifestaciones graves de hiperparatiroidismo secundario, como hipercalciemia, prurito, calcificaciones de partes blandas y dolores óseos a pesar de las energéticas medidas dirigidas a suprimir el hiperparatiroidismo. La hipersecreción de PTH que no responde al tratamiento médico, un estado de hiperparatiroidismo grave de pacientes con insuficiencia renal que requiere cirugía de las paratiroides ha sido denominado *hiperparatiroidismo terciario*. La cirugía paratiroide es necesaria para controlar esta enfermedad. Con base en los estudios genéticos de las muestras de estos pacientes, sabemos que la aparición de una función paratiroide autónoma se debe al sobrecrecimiento monoclonal de una o más glándulas previamente hiperplásicas. La reacción adaptativa se ha convertido en un aspecto contribuyente independiente a la enfermedad; esto parece poner de relieve la importancia de la asistencia médica óptima para reducir la reacción proliferativa de las células paratiroides que permite el cambio genético irreversible.

**Intoxicación por aluminio.** La intoxicación por aluminio y la frecuente hipercalciemia como complicación del tratamiento médico puede aparecer en pacientes sometidos a diálisis crónica; sus manifestaciones consisten en demencia aguda y resistente al tratamiento y osteomalacia grave. Puede haber dolores óseos, numerosas fracturas, especialmente de costillas y pelvis, que no consolidan y miopatía proximal. Cuando estos pacientes se tratan con vitamina D o calcitriol aparece hipercalciemia, a causa de la menor capacidad de respuesta del esqueleto. El aluminio se encuentra en los puntos de mineralización osteoide, la actividad osteoblástica es mínima y está disminuida la incorporación del calcio al esqueleto. La prevención se consigue al evitar el exceso de aluminio en los líquidos de la diálisis; el tratamiento consiste en movilizar el aluminio por medio del empleo de desferoxamina, un quelante (cap. 354).

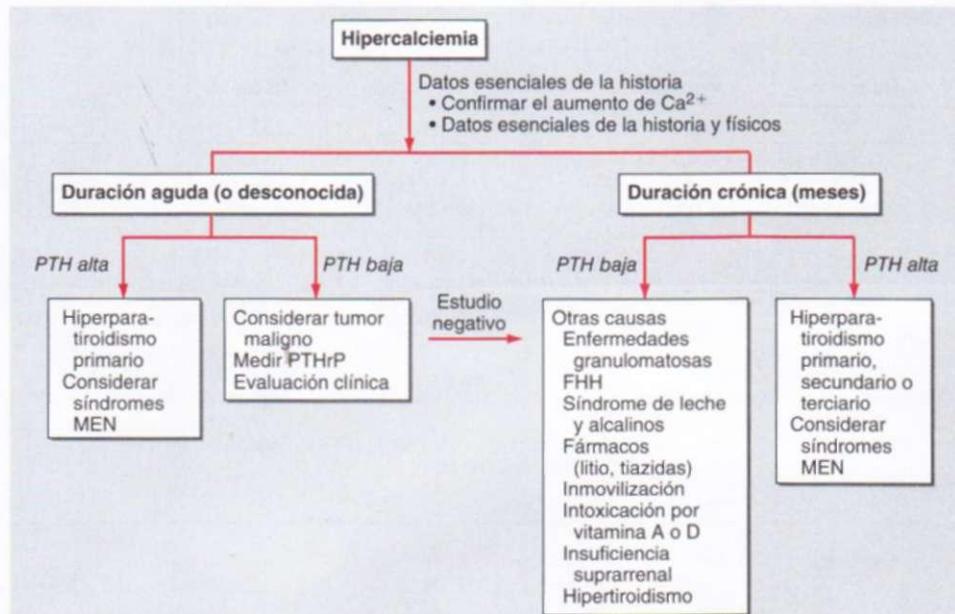
**Síndrome de leche y alcalinos.** Este trastorno se debe a la ingestión excesiva de calcio y antiácidos absorbibles, como la leche o el carbonato de calcio y es menos frecuente desde que existen antiácidos no absorbibles y otros fármacos eficaces para tratar la enfermedad ulceropéptica. Sin embargo, el incremento del empleo del carbonato calcico para el tratamiento de la osteoporosis ha hecho que reaparezca el síndrome. Se han descrito diversas presentaciones clínicas (agudas, subagudas y crónicas), propias todas ellas de hipercalciemia, alcalosis e insuficiencia renal. La forma crónica de la enfermedad, denominada *síndrome de Burnett* se asocia con una lesión renal irreversible. El síndrome agudo desaparece si se interrumpe el aporte excesivo de calcio y alcalinos absorbibles.

En la patogenia debe ser importante la predisposición individual, pues hay muchos pacientes que se tratan con carbonato calcico y no padecen este síndrome. Una variable es la absorción fraccionada de calcio, que depende de la cantidad de calcio ingerida. Algunas personas absorben gran cantidad de calcio incluso al tomar diariamente cantidades tan altas como 2 g o más de calcio elemental, en lugar de tener una absorción baja cuando ingieren mucho calcio, como ocurre en la mayoría de las personas sanas. Se sostiene que la ligera hipercalciemia que aparece después de las comidas en esos pacientes favorece la aparición de alcalosis. El desarrollo de la hipercalciemia causa una mayor excreción de sodio y cierta pérdida del agua corporal total. Estos fenómenos y quizás también cierta inhibición de la secreción endógena de PTH causada por ligera hipercalciemia producen aumento de la reabsorción de bicarbonato y alcalosis mientras prosigue la ingestión de carbonato calcico. La alcalosis por sí sola incrementa selectivamente la reabsorción de calcio en la nefrona distal y, de esa manera, agrava la hipercalciemia. El ciclo de hipercalciemia leve → retención de bicarbonato → alcalosis → retención renal de calcio → hipercalciemia acentuada se perpetúa y agrava la hipercalciemia y alcalosis mientras continúa la ingestión de calcio y de alcalinos absorbibles.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: PRUEBAS ESPECIALES

Para hacer el diagnóstico diferencial de la hipercalciemia lo mejor es atender a los criterios clínicos, pero el radioinmunoanálisis de la PTH sirve para distinguir las causas principales (fig. 347-6). Las manifestaciones clínicas que merecen subrayarse son la existencia o ausencia de signos o síntomas de la enfermedad y los indicios de cronicidad. Si se excluye la fatiga o la depresión, más de 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan *hipercalciemia asintomática*; en la hipercalciemia asociada al cáncer suele haber síntomas propios de la neoplasia maligna. No pasan de 10% los casos de hipercalciemia secundaria que son ajenos al hiperparatiroidismo y al cáncer y algunos trastornos que no dependen de las paratiroides se acompañan de manifestaciones claras como insuficiencia renal.

El hiperparatiroidismo es el diagnóstico más probable en los pacientes con *hipercalciemia crónica*. Si la hipercalciemia se ha manifestado durante más de un año se puede excluir al cáncer como trastorno causante. Un dato llamativo de la hipercalciemia asociada a un trastorno maligno es su rapidez evolutiva, pues los signos y síntomas de la neoplasia subyacente se manifiestan en los meses que siguen al hallazgo de la hipercalciemia. Aunque los aspectos clínicos son útiles para diagnosticar correctamente la causa de una hipercalciemia, las pruebas de laboratorio son esenciales para establecer el diagnóstico definitivo. El radioinmunoanálisis de la PTH debería servir para distinguir el hiperparatiroidismo de todas las demás causas de hipercalciemia, ya que en el primer caso hay concentraciones altas de PTH a pesar de la hipercalciemia, mientras que los pacientes con cáncer y otras causas de hipercalciemia (salvo los trastornos regulados por la PTH, como la hipercalciemia inducida por el litio) tienen concentraciones hormonales subnormales o indetectables. Los análisis basados en el método del doble anticuerpo para la detección de PTH tienen una sensibilidad (especialmente si se estudia simultáneamente el calcio



**FIGURA 347-6. Algoritmo para el estudio de un paciente con hipercalcemia. Véanse los detalles en el texto. FHH, hipercalcemia hipercalciférica familiar; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PTH, hormona paratiroides; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroides.**

en suero) y especificidad muy altas para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (fig. 347-4).

En resumen, las concentraciones de la PTH están elevadas en más de 90% de los casos de hipercalcemia relacionada con las paratiroides, son bajas o indetectables en la hipercalcemia relacionada con cáncer y normales o indetectables en las causas de hipercalcemia relacionadas con vitamina D y con un recambio óseo elevado. Debido a la especificidad del inmunoanálisis de la PTH y la elevada frecuencia del hiperparatiroidismo en pacientes con hipercalcemia, está indicado cuantificar la PTH en todos los pacientes hipercalcémicos salvo que haya un cáncer o un trastorno específico ajeno a las paratiroides. Los análisis de PTH positivos falsos son raros. Hay muy pocas publicaciones de producción ectópica de un exceso de PTH por parte de tumores no paratiroides. Los inmunoanálisis de PTHrP son útiles para el diagnóstico de ciertos tipos de hipercalcemia asociada a tumores malignos. Aunque la FHH está relacionada con las paratiroides, la enfermedad se debe enfocar de forma distinta a los hiperparatiroidismos. Las características clínicas y la baja excreción urinaria de calcio pueden ayudar a hacer la distinción. Debido a que tanto la incidencia de tumores malignos como la de hiperparatiroidismo aumentan con la edad, pueden coexistir como dos causas independientes de hipercalcemia.

Las concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D están elevadas en muchos pacientes (pero no en todos) con hiperparatiroidismo primario. En otros trastornos asociados a hipercalcemia, las concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D son bajas o normales. Como no todos los pacientes con hiperparatiroidismo tienen concentraciones elevadas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y como no todos los hipercalcémicos sin hiperparatiroidismo tienen bajas concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, la prueba tiene escasa especificidad y no es rentable para el diagnóstico diferencial; la determinación de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es decisiva para confirmar el origen de la hipercalcemia en la sarcoidosis y en ciertos linfomas.

En la figura 347-6 se muestra una estrategia de utilidad general. Si el paciente está *asintomático* y hay antecedentes de *cronicidad* de la hipercalcemia, es casi seguro que la causa es el hiperparatiroidismo. Si las concentraciones de PTH (que se miden al menos dos veces) están elevadas, se confirma la impresión clínica y no se necesita ninguna otra valoración. Cuando el padecimiento es de corta duración o no hay datos sobre la duración de la hipercalcemia, hay que pensar en un *cáncer oculto*; si las concentraciones de PTH no son elevadas, entonces se debe realizar un estudio concienzudo para buscar un cáncer, con radiografía de tórax, CT de tórax y abdomen y gammagrafía ósea. En estas situaciones pueden ser especialmente útiles los inmunoanálisis de PTHrP. Conviene prestar atención a los posibles indicios de un trastorno hematológico subyacente, como anemia, aumento de las globulinas plasmáticas o una inmunoelectroforesis sérica anormal; la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunos pacientes con metástasis, así como en el mieloma múltiple. Finalmente, si un paciente con hipercalcemia crónica está asintomático pero no tiene concentraciones de PTH elevadas y basándose en la sintomatología es poco probable que sufra un cáncer, se debe buscar alguna otra

causa de hipercalcemia crónica, como una sarcoidosis oculta. La recopilación cuidadosa de los antecedentes de ingestión de complementos dietéticos y de consumo de fármacos puede sugerir intoxicación con vitamina D o vitamina A, o bien empleo de tiazidas.

## ESTADOS HIPERCALCIEMICOS

El tratamiento de la hipercalcemia varía en función de su gravedad (**cuadro 347-4**). La hipercalcemia leve, <3.0 mmol/L (12 mg/100 ml) se puede tratar sólo con hidratación. La que es más acentuada [concentraciones de 3.2 a 3.7 mmol/L (13 a 15 mg/100 ml)] se debe tratar de manera más agresiva; por encima de esta concentración, la hipercalcemia es una amenaza para la vida y es necesario tomar medidas de urgencia. Con esta combinación de estrategias, en la mayoría de los pacientes se puede reducir la concentración del calcio sérico en 0.7 a 2.2 mmol/L (3 a 9 mg/100 ml) en 24 a 48 h, cantidad suficiente para aliviar los síntomas agudos, impedir la muerte por crisis hipercalcémica y conseguir una valoración diagnóstica. La segunda prioridad es el tratamiento del trastorno subyacente.

Puede aparecer hipercalcemia por liberación excesiva del calcio del esqueleto, por aumento de la absorción intestinal del calcio o por excreción insuficiente del calcio por el riñón. Si se conoce la patogenia de cada caso, es más fácil elegir el tratamiento adecuado. Por ejemplo, la hipercalcemia de los pacientes con tumores malignos se debe principalmente a liberación de calcio del esqueleto y, por tanto, apenas mejora con la restricción de calcio en la dieta. En cambio, los pacientes hipersensibles o intoxicados con vitamina D presentan absorción excesiva de calcio en el intestino y la restricción del calcio en la dieta les beneficia. El deterioro de la función renal o la reducción del líquido extracelular disminuyen la excreción renal de calcio. En esos casos, la rehidratación puede disminuir o neutralizar rápidamente la hipercalcemia, aunque persista el incremento de la resorción ósea. Como se ha señalado antes, cuanto más grave sea la hipercalcemia, mayor es el número de tratamientos combinados que se emplean a la vez. Las medidas de acción rápida (en horas) (rehidratación, diuresis forzada, calcitonina) se pueden emplear combinadas con los fármacos antirresortivos más eficaces, como los bisfosfonatos (ya que la hipercalcemia grave suele implicar que existe incremento de la resorción de hueso).

**HIDRATACIÓN, MAYOR INGESTIÓN DE SAL, DIURESES LEVE Y FORZADA.** La primera norma del tratamiento es restablecer un grado de hidratación normal. La mayoría de los pacientes hipercalcémicos se deshidratan con el vómito, la inanición y los defectos de la capacidad renal para concentrar la orina inducidos por la hipercalcemia. La reducción consiguiente de la filtración glomerular se acompaña de un descenso adicional de la reabsorción tubular de sodio y de la eliminación del calcio. Al restablecer el volumen normal de líquido extracelular se corrigen estas alteraciones y aumenta la excreción de calcio por la orina en 2.5 a 7.5 mmol/día (100 a 300 mg/día). El aumento de la excreción urinaria de sodio a 400 a 500 mmol/día incrementa la excreción de calcio por la orina todavía más que la simple rehidratación. Una vez lograda la rehidratación, se puede administrar solución salina o bien furosemida o ácido etacrinico dos veces al día para inhibir el mecanismo de la reabsorción tubular del calcio (con cuidado para evitar la deshidratación). Cuando se combinan estas medidas, la excreción de calcio por la orina puede llegar a 12.5 mmol/día (500 mg/día) o más en gran número de hipercalcémicos. Como esto constituye un porcentaje considerable de la reserva del calcio intercambiable, la calcemia suele descender 0.25 a 0.75 mmol/L (1 a 3 mg/100 ml) en 24 h. Hay que tener cuidado para evitar el agotamiento de potasio y magnesio; la aparición de cálculos renales de calcio es una de las posibles complicaciones.

En circunstancias que amenazan la vida, las medidas citadas pueden llevarse a cabo de un modo más enérgico con la administración diaria de hasta 6 L de solución salina (900 mmol de sodio) con furosemida u otro diurético similar en dosis de hasta 100 mg cada 1 a 2 h, o con ácido etacrinico en dosis de 40 mg cada 1 a 2 h. La excreción urinaria de calcio puede superar los 25 mmol/día (1 000 mg/día) y la calcemia puede descender 1 mmol/L (4 mg/100 ml) o más en 24 h. Es inevitable el agotamiento del potasio y el magnesio salvo que se administren dosis sustitutivas de los mismos y a veces se desencadena edema pulmonar. Estas eventuales complicaciones se pueden evitar al vigilar cuidadosamente la presión venosa central y las concentraciones de electrolitos en plasma o en orina; puede ser necesario el cateterismo vesical. Estas medidas terapéuticas se deben complementar con un

CUADRO 347-4 ASPECTOS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCIEMIA GRAVE

Tratamiento	Inicio de la acción	Duración de la acción	Ventajas	Desventajas
<b>Tratamientos de máxima utilidad</b>				
Hidratación con solución salina	Horas	Durante la administración	Se necesita rehidratación invariablemente	Sobrecarga de volumen, descompensación cardíaca, vigilancia estrecha, trastorno电解质, incomodidad
Diuresis forzada; solución salina más diurético de asa	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	
Bisfosfonatos				
De primera generación: etidronato	1-2 días	5-7 días a las dosis empleadas	Primer bisfosfonato disponible; inicio intermedio de la acción	Menos eficaz que otros bisfosfonatos
De segunda generación: pamidronato	1-2 días	10-14 días a semanas	Alta potencia; inicio intermedio de la acción	Fiebre en 20%, hipofosfatemia, hipocalciemias, hipomagnesemia
V				
De tercera generación: zolendronato	1-2 días	>3 semanas	Alta potencia; administración IV rápida; acción de duración prolongada	Menores; fiebre, rara vez hipocalciemias o hipofosfatemia
Calcitonina	Horas	1-2 días	Inicio rápido de la acción; útil como medicación adyunta en la hipercalciemias grave	Taquifilaxis rápida
<b>Tratamientos especiales</b>				
Fosfato Oral	24 h	Durante la administración	Tratamiento crónico (con hipofosfatemia); toxicidad baja si P <4 mg/100 ml	Empleo limitado, salvo como coadyuvante o para el tratamiento crónico
Intravenoso	Horas	Durante la administración y 24-48 h después de ésta	Acción rápida, muy potente pero empleada rara vez salvo en caso de hipercalciemias grave y descompensación cardíaca y renal	Calcificación ectópica; lesión renal, hipocalciemias letales
Glucocorticoides	Días	Días, semanas	Tratamiento oral, fármaco antitumoral	Activos sólo en caso de ciertas enfermedades malignas; efectos adversos de estos fármacos
Diálisis	Horas	Durante la administración y 24-48 h después de ésta	De utilidad en la insuficiencia renal; su efecto se inicia en plazo de horas; puede corregir de inmediato la hipercalciemias que amenaza la vida	Procedimiento complejo que se reserva para circunstancias extremas o especiales

bloqueo de la resorción ósea que comienza a ser eficaz unos días después, porque es difícil mantener la diuresis forzada incluso en pacientes con buena función cardiorrespiratoria y renal.

**BISFOSFONATOS.** Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato con gran afinidad por el hueso, especialmente por las zonas de recambio óseo elevado, donde actúan como poderosos inhibidores de la resorción ósea. Estos compuestos con afinidad por el hueso son estables *in vivo* porque las enzimas fosfatases no pueden hidrolizar el enlace central de carbono-fósforo-carbono. Los bisfosfonatos se acumulan en las áreas de recambio óseo intenso y son captados por los osteoclastos, a los que, seguidamente, inhiben por un mecanismo de acción complejo. Los bisfosfonatos pueden alterar el funcionamiento de la bomba de protones o reducir la liberación de las hidrolasas ácidas de los lisosomas extracelulares contiguos al hueso mineralizado. También pueden inhibir la diferenciación de los precursores de monocito-macrófago y su conversión en osteoclastos, además de tener, posiblemente, efectos sobre los osteoblastos. Las moléculas de bisfosfonatos que contienen grupos amino en la estructura de la cadena lateral (véase más adelante en este capítulo) interfieren con la premiación de las proteínas y pueden llevar a apoptosis celular. Los bisfosfonatos que no contienen grupos amino, pero que también son muy eficaces, se metabolizan igualmente a productos citotóxicos.

El bisfosfonato que se empleó con amplitud inicialmente en el ejercicio clínico, etidronato, resultó eficaz pero tenía varias desventajas, entre ellas capacidad para inhibir la formación ósea al igual que para bloquear la resorción. A continuación aparecieron varios compuestos de segunda generación que se han convertido en las piedras angulares del tratamiento contra la resorción en los casos de hipercalciemias y osteoporosis. Los nuevos bisfosfonatos tienen una tasa altamente favorable de bloqueo de la resorción en comparación con la inhibición de la formación de hueso; inhiben la resorción esquelética regulada por osteoclastos y a la vez no producen defectos de la mineralización a dosis ordinarias. Aunque los bisfosfonatos tienen estructuras semejantes, varían diversas características de éstos como vía de administración, eficacia, toxicidad y efectos adversos. La potencia de estos compuestos para la inhibición de la resorción ósea varía 10 000 veces, con incremento progresivo a partir de etidronato y subsecuentemente tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato y zolendronato. El alendronato y el risedronato orales están aprobados para el tratamiento de osteoporosis en Estados Unidos y en otros países. El uso intravenoso de pamidronato y zolendronato está aprobado para el tratamiento de hipercalciemias en Estados Unidos; una dosis de 30 a 90 mg de pamidronato, administrado en dosis única intravenosa durante unas cuantas horas, normaliza el calcio sérico en 24 a 48 h y su efecto dura varias semanas en 80 a 100% de los pacientes. En una comparación directa, una dosis de 4 u 8 mg de zolendronato en infusión durante 5 min tiene un efecto más rápido y sostenido que el pamidronato.

Estos fármacos se utilizan con frecuencia en pacientes con cáncer. Por ejemplo, se observan mejorías absolutas en la supervivencia con pamidronato y zolendronato en mieloma múltiple. Sin embargo, aunque todavía son raros, cada vez hay más informes de necrosis mandibular, en especial después de una cirugía dental y sobre todo en pacientes con cáncer tratados con dosis múltiples de los bisfosfonatos más potentes.

**CALCITONINA.** La calcitonina actúa unas cuantas horas después de su administración a través de receptores en los osteoclastos. Bloquea la resorción ósea y además aumenta la excreción urinaria de calcio porque inhibe la reabsorción tubular renal de calcio. Si se administra como fármaco único, después de 24 h de uso la calcitonina produce un descenso mínimo del calcio. La taquifilaxia, un fenómeno conocido con este fármaco, parece explicar los resultados, ya que el fármaco es efectivo en las primeras horas de uso. No obstante, en la hipercalciemias potencialmente letal, se puede usar con eficacia la calcitonina en las primeras 24 h en combinación con rehidratación y diuresis salina, aunque con efectos más persistentes que un bisfosfonato administrado simultáneamente como el pamidronato. Las dosis habituales de calcitonina son 2 a 8 U/kg de peso por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular cada 6 a 12 horas.

**OTROS TRATAMIENTOS.** La *plicamicina* (llamada antes mitramicina), que inhibe la resorción ósea, ha sido un fármaco de utilidad pero se prescribe poco en la actualidad a causa de su toxicidad y de la eficacia de los bisfosfonatos. La plicamicina se debe administrar por vía intravenosa, ya sea en forma de dosis rápida o en venoclisis lenta; la dosis ordinaria es de 25 pg/kg de peso corporal. El *nitrato de galio* ejerce una acción hipocalciémica al inhibir la resorción ósea y alterar la estructura de los cristales óseos. No se emplea con frecuencia en la actualidad porque se cuenta con otras alternativas mejores.

Los *glucocorticoides* tienen utilidad, de manera particular, para tratar la hipercalciemias que complica a ciertos trastornos malignos. Incrementan la excreción urinaria de calcio y disminuyen su absorción intestinal cuando se administran a dosis farmacológicas, pero también producen equilibrio negativo del calcio esquelético. En las personas sanas y en pacientes con hiperparatiroidismo primario, los glucocorticoides no modifican las concentraciones del calcio sérico. Sin embargo, en pacientes con hipercalciemias por ciertos cánceres osteolíticos, pueden ser eficaces gracias a sus efectos antitumorales. Los cánceres donde la hipercalciemias mejora con los glucocorticoides son el mieloma múltiple, leucemias, enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y carcinoma de mama, al menos en sus primeras fases evolutivas. También son eficaces para combatir la hipercalciemias por intoxicación con vitamina D y sarcoidosis. Los glucocorticoides también son útiles en una forma rara de hipercalciemias que ahora se reconoce en ciertos trastornos autoinmunitarios en los cuales los anticuerpos desactivadores contra el receptor imitan la FHH. Los glucocorticoides disminuyen de manera

electiva las concentraciones elevadas de PTH y calcio. En todos los casos citados, la acción hipocalciémica aparece en unos días y la dosis habitual de glucocorticoides es de 40 a 100 mg/día de prednisona (o su equivalente) repartidos en cuatro tomas. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con glucocorticoides son aceptables en algunas circunstancias.

La hipercalcemia complicada con insuficiencia renal es difícil de corregir con tratamiento médico; el tratamiento de elección suele ser la *diálisis*. La diálisis peritoneal con líquidos exentos de calcio es capaz de eliminar 5 a 12.5 mmol (200 a 500 mg) de calcio en 24 a 48 h y de reducir la calcemia en 0.7 a 3 mmol/L (3 a 12 mg/100 ml). Durante la diálisis se pierden grandes cantidades de fosfato, lo que habitualmente produce un descenso de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico, lo cual agrava la hipercalcemia. Por tanto, después de la diálisis hay que medir las concentraciones séricas de fosfato inorgánico y añadir complementos de fosfato a la dieta o a los líquidos de la diálisis, si es necesario.

El tratamiento con *fosfato* por vía oral o intravenosa tiene una función limitada en ciertas circunstancias (cap. 346). Al corregir la hipofosfatemia disminuye la concentración sérica de calcio por diversos mecanismos, entre ellos intercambio con el calcio óseo. El tratamiento oral ordinario es de 1 a 1.5 g de fósforo diarios durante varios días, repartidos en dosis fraccionadas. Se cree, aunque aún no se ha establecido, que no ocurre toxicidad si el tratamiento se limita a la normalización de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico.

Cuando la concentración sérica de fosfato inorgánico se eleva por encima de lo normal, las concentraciones séricas de calcio descienden a veces en forma acentuada. Uno de los tratamientos existentes de mayor eficacia para combatir la hipercalcemia grave es el fosfato por vía intravenosa, pero esta medida tiene efectos tóxicos e incluso peligrosos (hipocalciemia letal). Por estas razones, se usa raras veces y sólo en pacientes con hipercalcemia grave e insuficiencia cardiaca o renal, cuando la mejor alternativa, la diálisis, es imposible o inaccesible.

**RESUMEN.** En el cuadro 347-4 se citan los diversos tratamientos de la hipercalcemia. La elección depende de la enfermedad subyacente, gravedad de la hipercalcemia, concentración sérica de fosfato inorgánico y de las funciones renal, hepática y de la médula ósea. La hipercalcemia leve [ $<3$  mmol/L (12 mg/100 ml)] se puede tratar habitualmente primero con hidratación. La hipercalcemia grave [ $>3.7$  mmol/L (15 mg/100 ml)] se debe corregir inmediatamente. Se debe dar calcitonina por su acción rápida, aunque breve, como bloqueador de la resorción ósea y conviene administrar pamidronato o zolendronato por vía intravenosa aunque sus efectos tarden en aparecer uno a dos días. Además, en las primeras 24 a 48 h se provoca una diuresis energética de sodio y calcio, después de la hidratación inicial, que se obtiene al administrar solución salina y grandes dosis de furosemida y ácido etacrínico; este tratamiento sólo se debe iniciar si se garantiza una vigilancia adecuada y hay buena función cardíaca y renal. De lo contrario, puede ser necesaria una diálisis. Los grados intermedios de hipercalcemia, entre 3 y 3.7 mmol/L (12 a 15 mg/100 ml) se deben tratar con hidratación energética y la combinación más adecuada para cada paciente que se emplea en la hipercalcemia grave.

## HIPOCALCIEMIA (Véase también cap. 47.)

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOCALCIEMIA:

#### CLASIFICACIÓN BASADA EN EL MECANISMO

La hipocalciemia crónica es menos frecuente que la hipercalcemia; las causas son insuficiencia renal crónica, hipoparatiroidismo hereditario y adquirido, deficiencia de vitamina D, seudohipoparatiroidismo (PHP) e hipomagnesemia.

Se observa hipocalciemia aguda más que crónica en pacientes graves o como consecuencia de ciertos fármacos y a menudo no requiere tratamiento específico. Se manifiesta hipocalciemia transitoria en caso de septicemia grave, quemaduras, insuficiencia renal aguda y grandes transfusiones de sangre con citrato. Se ha publicado que incluso 50% de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tiene concentraciones de calcio inferiores a 2.1 mmol/L (8.5 mg/100 ml), pero el descenso del calcio ionizado no ocurre en algunos casos. En pacientes con septicemia grave, el calcio ionizado puede disminuir (*hipocalciemia verdadera*), pero en otros enfermos graves el descenso de la concentración del calcio total se debe a hipoalbuminemia. La alcalosis favorece la unión del calcio a las proteínas y en esa circunstancia se debe cuantificar directamente el calcio ionizado.

Ciertos medicamentos como la protamina, la heparina y el glucagon pueden causar hipocalciemia transitoria. Estas formas de hipocalciemia no se acompañan de tetania y desaparecen al mejorar el estado general del paciente. La hipocalciemia consecutiva a transfusiones repetidas de sangre con citrato también se resuelve con rapidez.

**Los pacientes con pancreatitis aguda tienen hipocalciemia durante la fase de inflamación aguda y su gravedad varía según la gravedad de la pancreatitis.** Sigue sin conocerse bien la causa de la hipocalciemia. Se han descrito concentraciones de PTH bajas, normales o elevadas y se ha invocado tanto una resistencia a la PTH como una menor secreción de esta hormona. En ocasiones se descubre a un paciente anciano que, sin causa evidente y con escasos síntomas, presenta concentraciones de calcio total y de calcio ionizado prolongadamente reducidos sin una patogenia clara.

Sin embargo, la hipocalciemia crónica suele dar síntomas y exige tratamiento. Las manifestaciones neuromusculares y neurológicas de la hipocalciemia crónica consisten en espasmos musculares, espasmos carpopedios, gesticulación facial y, en casos extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Puede aparecer paro respiratorio. En algunos pacientes con hipocalciemia antigua sobreviene hipertensión intracranal asociada con frecuencia a edema de papila y alteraciones mentales como irritabilidad, depresión y psicosis. El intervalo QT del electrocardiograma está prolongado a diferencia del acortamiento que produce la hipercalcemia. Se observan arritmias y los digitálicos pueden perder parte de su eficacia. A veces hay cólicos y malabsorción crónica. Para confirmar la tetania latente se pueden explorar los signos de Chvostek o de Troussseau.

**La clasificación de la hipocalciemia que se ofrece en el cuadro 347-5 se basa en el supuesto de que la PTH regula en forma instantánea la concentración plasmática de calcio dentro de estrechos límites y, por tanto, la aparición de hipocalciemia indica una falla de la acción homeostática de la PTH.** La falta de respuesta a la administración de PTH se puede deber a insuficiencia hereditaria o adquirida de las paratiroides si la PTH es ineficaz en los órganos efectores o si la acción de la hormona es superada por la pérdida del calcio en el líquido extracelular a un ritmo más rápido que el de su reposición.

#### AUSENCIA DE PTH

**El hipoparatiroidismo, sea hereditario o adquirido, tiene varios elementos comunes.** Los síntomas de la hipocalciemia no tratada aparecen en ambas formas de hipoparatiroidismo, aunque habitualmente el hipoparatiroidismo hereditario comienza de un modo más gradual y se asocia a defectos del desarrollo. La calcificación de los núcleos básales y los síndromes extrapiramidales son más frecuentes y aparecen antes en el hipoparatiroidismo hereditario. En años previos, el hipoparatiroidismo adquirido secundario a la cirugía del cuello era más frecuente que el hipoparatiroidismo hereditario, pero la frecuencia de la insuficiencia paratiroidea inducida por la cirugía ha disminuido desde que se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas que respetan las paratiroides y desde que se emplea menos la cirugía en hipertiroidismo. El PHP, que es un ejemplo de la ineficacia de la PTH más que una falla de la producción hormonal de las paratiroides, tiene varias manifestaciones clínicas en común con el hipoparatiroidismo, como las calcificaciones extraósas y los síntomas extrapiramidales, es decir, hipercinesias coreoatetósicas y distonías.

En ambos trastornos hay edema de papila e hipertensión intracranal, como también alteraciones ungueales crónicas, del cabello y cataratas por alteraciones del cristalino, que suelen ser reversibles al corregir la hipocalciemia. Ciertas manifestaciones cutáneas, como la alopecia y candidosis, se observan

#### I CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA HIPOCALCIEMIA

##### | (EXCLUIDOS LOS TRASTORNOS NEONATALES)

###### Ausencia de PTH

Hipoparatiroidismo hereditario	Hipomagnesemia
Hipoparatiroidismo adquirido	

###### PTH ineficaz

Insuficiencia renal crónica	Vitamina D activa ineficaz
Ausencia de vitamina D activa	Malabsorción intestinal
Descenso de la ingestión dietética	Raquítismo dependiente de la vitamina D tipo II
o exposición al sol	
Metabolismo defectuoso:	Seudohipoparatiroidismo
Tratamiento con anticonvulsivos	
Raquítismo dependiente de la vitamina D tipo I	

###### Acción de la PTH superada

Hiperfosfatemia aguda y acentuada	Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía
Lisis tumoral	
Insuficiencia renal aguda	
Rabdomiólisis	

*Nota:* PIH, hormona paratiroide.

exclusivamente en el hipoparatiroidismo hereditario asociado a la insuficiencia autoinmunitaria poliglandular (cap. 345).

La hipocalciemia asociada a hipomagnesemia se acompaña de deficiencia de liberación de PTH y de menor reactividad a la hormona. Los pacientes con hipocalciemia secundaria a hipomagnesemia tienen concentraciones bajas o nulas de PTH que indican la menor liberación de la hormona a pesar del estímulo fisiológico máximo que representa la hipocalciemia. Las concentraciones plasmáticas de PTH se normalizan al corregir la hipomagnesemia. Por tanto, el hipoparatiroidismo con concentraciones reducidas de PTH se puede deber a insuficiencia glandular, hereditaria unas veces y adquirida otras, o a un trastorno funcional agudo pero reversible de las glándulas (hipomagnesemia).

**Alteraciones genéticas e hipoparatiroidismo hereditario.** El hipoparatiroidismo hereditario puede aparecer como un trastorno aislado no asociado a otras manifestaciones endocrinas ni cutáneas (hipoparatiroidismo idiopático) o, con más frecuencia, se puede acompañar de otros trastornos, como hipoplasia del timo o insuficiencia funcional de otros órganos endocrinos, como las suprarrenales, tiroides u ovario (cap. 345). Las formas idiopáticas y hereditarias del hipoparatiroidismo se manifiestan muchas veces en el primer decenio de la vida, pero pueden aparecer más adelante.

Los defectos genéticos relacionados con hipoparatiroidismo son raros, pero sirven para mostrar la complejidad del desarrollo orgánico; la biosíntesis y secreción hormonal, y los patrones hísticos específicos de la función efectora pancreática. A menudo, el hipoparatiroidismo es aislado, lo que indica un trastorno funcional muy específico. Cuando el hipoparatiroidismo se relaciona con otros defectos en el desarrollo u orgánicos, el tratamiento de la hipocalciemia aún puede ser efectivo.

Una forma rara de hipoparatiroidismo que se asocia a desarrollo defectuoso del timo y las paratiroides es el denominado *síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial*. Existen defectos congénitos del aparato cardiovascular, faciales y del desarrollo y la mayoría de los pacientes muere al principio de la infancia por infecciones graves, hipocalciemia y convulsiones o por complicaciones cardiovasculares. No obstante, algunos llegan a adultos y existen formas incompletas más leves. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se ha descrito una forma autosómica dominante que implica microdelecciones en el cromosoma 22q11.2. Se observan delecciones más limitadas en esta región en las formas incompletas del síndrome de DiGeorge, que aparecen en la infancia o la adolescencia y se manifiestan principalmente por insuficiencia de las glándulas paratiroides. El defecto en el cromosoma 22 se denomina *DSG1*; recientemente se reconoció también un defecto en el cromosoma 10p, ahora llamado *DSG2*. Los fenotipos son similares. Los estudios del defecto en el cromosoma 22 señalan a un factor de transcripción, *TBX1*. Las delecciones del gen de ratón ortólogo muestran un fenotipo similar al síndrome humano.

Se ha estudiado a nivel genético otro defecto autosómico dominante del desarrollo que causa hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal (*hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia*, HDR). Las anomalías citogenéticas en algunas familias, no en todas, orientan hacia defectos por translocación en el cromosoma 10, como en el síndrome de DiGeorge. Sin embargo, la falta de inmunodeficiencia y los defectos cardíacos distinguen ambos síndromes. Los modelos de ratón y el análisis por delección en algunos pacientes con HDR apuntan hacia la transcripción del factor GATA3, que es importante en el desarrollo embrionario y se expresa en el riñón en desarrollo, estructuras del oído y las paratiroides.

Se conoce otro par de trastornos del desarrollo, que afectan a las paratiroides. El *síndrome de Kenney-Caffey* incluye hipoparatiroidismo, talla baja, osteoesclerosis y huesos corticales gruesos. Un defecto que se observa en pacientes del Medio Oriente, incluido el linaje beduino, se conoce como *síndrome de Sanjad-Sakati*, también presenta talla baja y otros rasgos dismórficos. Este síndrome tiene una transmisión autosómica recesiva clara y afecta a un gen del cromosoma 1q42-q43. Parece que en ambos síndromes participa una proteína acompañante llamada *TBCE*, relevante para la función de la tubulina.

El hipoparatiroidismo puede aparecer con un síndrome autoinmunitario hereditario complejo con falla de las suprarrenales, ovarios, sistema inmunitario y paratiroides, además de candidosis mucocutánea recurrente, alopecia, vitíligo y anemia perniciosa (cap. 345). Ya se identificó el gen causante en el cromosoma 21q22.3. El producto proteico, que parece un factor de transcripción, se denominó *regulador autoinmunitario*, o AIRE. Muchas familias finlandesas con este trastorno tienen una mutación en el codón de paro, a menudo conocido como *deficiencia poliglandular autoinmunitaria tipo 1*.

El hipoparatiroidismo se presenta en dos trastornos relacionados con disfunción mitocondrial y miopatía, uno llamado *síndrome de Kearns-Sayre (Kearns-Sayre syndrome, KSS)*, con oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria y el otro llamado *síndrome MELAS*, con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*). Se identificaron mutaciones o delecciones en genes mitocondriales.

Diferentes formas de hipoparatiroidismo, todas raras, se ven como defectos aislados; los mecanismos genéticos son diversos. La herencia incluye modo autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado a X. Se han reconocido tres defectos autosómicos separados que afectan al gen paratiroideo: uno es dominante, los otros dos son recesivos. La forma dominante tiene una mutación puntual en la secuencia inicial, una región crítica implicada en el transporte intracelular del precursor hormonal. Una mutación de arginina por cisteína interfiere con la transformación del precursor y parece bloquear el producto del alelo normal. Las otras dos formas son recesivas. Una mutación puntual también bloquea la división del precursor de PTH, pero requiere de ambos alelos para causar hipoparatiroidismo. La tercera forma implica el cambio de una sola base de nucleótido, lo que deriva en un defecto que divide un exón; el exón perdido contiene al promotor, por lo que el gen queda silencioso. Se ha descrito una forma de hipoparatiroidismo recesiva ligada a X en varones y el defecto se localizó en el cromosoma Xq26-q27, tal vez afecte al gen *SOX3*.

Se detectan anomalías en el receptor sensible a calcio (*calcium-sensing receptor, CaSR*) en tres trastornos hipocalciémicos distintivos. Todos son raros, pero se han encontrado al menos 10 mutaciones distintas con ganancia de función en una forma de hipocalciemia llamada *hipercalcioria hipocalciémica autosómica dominante (autosomal dominant hypercalcemic hypercalciuria, ADHH)*. El receptor percibe la concentración ambiental de calcio como excesivo y suprime la secreción de PTH, lo que causa hipocalciemia. La hipocalciemia se agrava por la actividad constitutiva del receptor en el túbulos renal, lo que causa pérdida de calcio. Es importante identificar el síndrome porque los esfuerzos para tratar la hipocalciemia con análogos de vitamina D y aumento del calcio por vía oral exacerbar la secreción urinaria de calcio que ya es excesiva (varios gramos o más en 24 h), lo que conduce a daño renal irreversible por cálculos y calcificación ectópica.

El *síndrome de Bartter* es un grupo de trastornos relacionados con alteraciones electrolíticas y acidobásicas en el equilibrio, a veces con nefrocalcinosis y otras manifestaciones. Se afectan varios tipos de canales o transportadores iónicos. Resulta curioso que el *síndrome de Bartter tipo V* incluya trastornos electrolíticos y del pH que se ven en otros síndromes, pero parece estar causado por una ganancia de función del CaSR. Es probable que el defecto sea más grave que en la ADHH y explique las manifestaciones que se observan aparte de hipocalciemia e hipocalciuria.

Como ocurre con los trastornos autoinmunitarios que bloquean el CaSR (explicados antes en los trastornos hipercalcémicos) hay autoanticuerpos que activan al menos en forma transitoria al CaSR, lo que suprime la secreción de PTH y produce hipocalciemia. Este trastorno, que puede aparecer y desaparecer se puede clasificar como una forma adquirida de hipoparatiroidismo, pero se enuncia aquí con otros trastornos que afectan al receptor sensible al calcio.

**Hipoparatiroidismo adquirido.** El *hipoparatiroidismo adquirido crónico* se debe a la extirpación quirúrgica involuntaria de todas las glándulas paratiroides; en algunos casos no se ha eliminado todo el tejido, pero el que queda sufre un deterioro del riego sanguíneo consecutivo a los cambios fibrosos que aparecen en el cuello después de la cirugía. Antiguamente, la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido era la cirugía tiroidea para tratar el hipertiroidismo. Actualmente, el hipoparatiroidismo suele ser consecutivo a una intervención quirúrgica encaminada a corregir el hiperparatiroidismo, donde el cirujano, para evitar una resección demasiado escasa que resulte insuficiente para curar el hiperparatiroidismo, extirpa entonces demasiado tejido. La función paratiroidea a veces no se suprime por completo en todos los pacientes con hipoparatiroidismo posoperatorio.

Todavía hay causas más raras de hipoparatiroidismo crónico adquirido, como las lesiones por radiación secundarias al empleo de yodo radiactivo en el hipertiroidismo y las lesiones glandulares que sufren los pacientes con hemocromatosis o hemosiderosis consecutivas a transfusiones repetidas. Las infecciones pueden afectar a las paratiroides, pero no suelen producir hipoparatiroidismo porque es raro que se lesionen las cuatro glándulas.

El *hipoparatiroidismo transitorio* es frecuente después de la cirugía del hiperparatiroidismo. Pasado un intervalo variable de hipoparatiroidismo, se puede recuperar una función paratiroidea normal gracias a la hiperplasia o a

la recuperación del tejido restante. En ocasiones, esa recuperación tarda meses en producirse.

## 0 HIPOPARATIROIDISMO ADQUIRIDO Y HEREDITARIO

El tratamiento del hipoparatiroidismo adquirido y hereditario consiste en reponer la vitamina D o 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol), combinado con una elevada ingestión oral de calcio. En la mayoría de los pacientes las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato se regulan satisfactoriamente, aunque algunos enfermos presentan resistencia y un equilibrio precario, con tendencia a alternar entre la hipocalciemia y la hipercalciemia de aparición brusca. En muchos pacientes, la vitamina D en dosis de 1 a 3 mg/día (40 000 a 120 000 U/día) combinada con 1 g o más de calcio elemental logra resultados satisfactorios. El amplio margen de dosis refleja la variabilidad que se produce de un paciente a otro, por lo que es necesario ajustar la dosis precisa en cada uno. En comparación con las dosis típicas necesarias en los individuos euparatiroides, 200 U/día (en ancianos tan alto como 800 U/día), las dosis altas de vitamina D (tanto como 100 veces o más) necesarias en estos pacientes reflejan la escasa conversión de vitamina D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Muchos médicos emplean ahora 0.5 a 1 pg de calcitriol para tratar a estos pacientes, especialmente si el control resulta difícil. A causa de su almacenamiento en la grasa, cuando se interrumpe la administración de vitamina D se requieren varias semanas para la desaparición de sus efectos biológicos, en comparación con unos cuantos días para que ocurra con los del calcitriol, que tiene un recambio rápido.

El calcio y la vitamina D por vía oral restablecen en general el equilibrio calcio-fosfatos, pero no suprime la menor reabsorción urinaria del calcio típica del hipoparatiroidismo. Por lo tanto, hay que tratar de evitar una excreción excesiva de calcio por la orina después del tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio, pues de lo contrario se pueden formar cálculos renales. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el calcio urinario hasta en 100 mg/día en pacientes con hipoparatiroidismo que toman vitamina D, siempre que mantengan una dieta pobre en sodio. Las tiazidas son útiles para aliviar la hipercalciuria y facilitan el control diario de estos pacientes.

**Hipomagnesemia.** La hipomagnesemia grave (menos de 0.4 mmol/L; menos de 0.8 meq/L) se acompaña de hipocalciemia (cap. 346). La restauración de la deficiencia de magnesio corporal total produce inversión rápida de la hipocalciemia. Por lo menos son dos las causas de esta última: secreción anormal de PTH y reactividad reducida a la PTH. Consulte el capítulo 46 para encontrar una descripción de las causas y el tratamiento de la hipomagnesemia.

Los efectos del magnesio sobre la secreción de PTH son parecidos a los del calcio; la hipermagnesemia inhibe la secreción de PTH y la hipomagnesemia la estimula, pero estos efectos del magnesio sobre la PTH son poco importantes porque predominan los causados por el calcio. Se necesitan cambios más acentuados de magnesio que de calcio para que se modifique la secreción hormonal. Aun así, la hipomagnesemia debería aumentar la secreción de PTH. De ahí que sorprenda encontrar una secreción de PTH amortiguada en caso de hipomagnesemia acentuada. La explicación de este efecto paradójico es que la hipomagnesemia acentuada y crónica es el reflejo de deficiencia intracelular de magnesio, el cual interfiere la secreción de PTH y la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona. Se desconoce el mecanismo de los defectos celulares de la hipomagnesemia, pero se ha propuesto la existencia de una adenilato ciclasa defectuosa (de la que el magnesio puede ser un cofactor).

Las concentraciones de PTH son imperceptibles o inapropiadamente bajas en caso de hipomagnesemia importante a pesar del estímulo de la hipocalciemia grave y la restitución aguda del magnesio produce incremento rápido de la concentración de esta hormona. Con frecuencia no están elevadas las concentraciones séricas de fosfato, a diferencia de los casos de hipoparatiroidismo adquirido o idiopático, probablemente porque la deficiencia de fosfato es un acompañante frecuente de hipomagnesemia.

En algunos pacientes aparece menor reactividad periférica al administrar PTH, lo que se traduce en una excreción urinaria subnormal de fósforo y AMP cíclico después de administrar PTH exógena a pacientes con hipocalciemia e hipomagnesemia. En un mismo paciente se puede observar tanto secreción amortiguada de PTH como falta de respuesta del riñón a la PTH administrada. Cuando se repone rápidamente la falta de magnesio, la recuperación de las concentraciones de PTH a la normalidad o por encima de lo normal se puede anticipar en varios días a la normalización de las concentraciones del calcio.

## 0 HIPOMAGNESEMIA

Este trastorno se corrige con la restitución de magnesio. Ésta se debe efectuar por vía parenteral. Es necesario prestar atención al restablecimiento de la deficiencia intracelular, que puede ser considerable. Después de la administración intravenosa de magnesio, la concentración sérica de éste puede regresar transitoriamente a las concentraciones normales pero, a menos que el tratamiento para la restitución sea el adecuado, volverá a disminuir. Si la causa de la hipomagnesemia es la pérdida renal de magnesio, quizás sea necesario administrarlo de manera crónica para prevenir las recurrencias.

### INEFICACIA DE LA PTH

Se considera ineficaz a la PTH cuando el complejo receptor hormonal-proteína captadora de guanilnucleótido (PHP, véase más adelante en este capítulo) es defectuoso, cuando la acción estimulante de la PTH sobre la absorción del calcio de la dieta disminuye debido a la deficiencia o ineficacia de la vitamina D (defectos del receptor o de la síntesis) o en la insuficiencia renal crónica, donde hay deterioro de la acción hipercalciemiantre de la hormona paratiroides.

Característicamente, la hipofosfatemia es más acentuada que la hipocalciemia por la mayor secreción de PTH, que tiene una eficacia solamente parcial para elevar la calcemia, pero es capaz de favorecer la excreción renal de fosfatos cuando hay deficiencia de vitamina D, de modo que la fosfaturia ocasiona hipofosfatemia.

Por otro lado, el PHP tiene una fisiopatología distinta de la de los otros trastornos caracterizados por ineficacia de la PTH. El PHP se parece al hipoparatiroidismo (en el que hay deficiencia de la síntesis de PTH) y se manifiesta por hipocalciemia e hiperoxosfatemia, pero concentraciones elevadas de PTH. La causa de la afección es una activación insuficiente de las proteínas de unión al guanilnucleótido, lo que se traduce en incapacidad de la PTH para aumentar el AMP cíclico intracelular (véase más adelante en este capítulo).

**Insuficiencia renal crónica.** El tratamiento médico de la insuficiencia renal crónica permite en la actualidad a muchos pacientes sobrevivir durante años y les brinda tiempo suficiente para desarrollar osteodistrofia renal, que se debe controlar a fin de evitar su morbilidad. La retención de fosfato y producción irregular de 1,25(OH)<sub>2</sub>D son los factores causantes principales de la deficiencia de calcio, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea. Las concentraciones bajas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D a causa de hiperoxosfatemia y destrucción del tejido renal son aspectos de importancia crítica en el desarrollo de la hipocalciemia. El estado urémico trastorna la absorción intestinal por mecanismos distintos a los defectos del metabolismo de la vitamina D. El tratamiento con cantidades suprafisiológicas de vitamina D o calcitriol corrige el trastorno de la absorción de calcio.

La hiperoxosfatemia de la insuficiencia renal disminuye las concentraciones sanguíneas de calcio por varios mecanismos, como formación de depósitos de calcio y fosfatos fuera del hueso, menor acción de resorción ósea de la PTH y menor producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por el tejido renal residual.

## E9 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica (cap. 274) consiste en controlar adecuadamente a los pacientes antes de la diálisis y en ajustar las pautas terapéuticas cuando la diálisis resulta necesaria. Hay que restringir los fosfatos de la dieta, usar sales de calcio como antiácidos fijadores de los fosfatos, en lugar de los compuestos de aluminio, para evitar el problema de la intoxicación por aluminio; mantener un aporte suficiente de calcio por vía oral, de 1 a 2 g/día en general; y dar complementos de calcitriol en dosis de 0.25 a 1 pg/día. Todos los pacientes deben ser estrechamente vigilados. La finalidad del tratamiento es restablecer el equilibrio normal del calcio a fin de prevenir la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario y cuando se comprueban cambios genéticos y proliferaciones monoclonales de las glándulas paratiroides en pacientes con insuficiencia renal, prevenir que el hiperparatiroidismo secundario se convierta en autónomo. La reducción de la hiperoxosfatemia y el restablecimiento de la absorción intestinal normal de calcio al administrar calcitriol puede mejorar las concentraciones sanguíneas de este ion y reducir las manifestaciones del hiperparatiroidismo secundario. Como puede ocurrir enfermedad ósea adinámica como acompañante de las concentraciones bajas de PTH, es importante evitar la supresión excesiva de las glándulas paratiroides en tanto se reconocen los efectos benéficos del control del hiperparatiroidismo secundario. Tal vez sea necesario vigilar estrechamente a estos

pacientes con cuantificaciones de PTH que identifiquen solo a la hormona de longitud completa (1-84) para garantizar que se está midiendo a la PTH biológicamente activa y no a sus fragmentos inhibidores inactivos.

**Deficiencia de vitamina D por aporte dietético o luz solar insuficiente.** El origen de la deficiencia de vitamina D producido por un aporte insuficiente de productos lácteos enriquecidos con vitamina D, por la falta de ingestión de complementos de vitamina D y por la menor exposición a la luz solar de los ancianos, especialmente durante el invierno y en las latitudes nòrdicas, es más frecuente en Estados Unidos de lo que se creía. Las biopsias óseas de los ancianos con fracturas de cadera (para comprobar la osteomalacia) y con concentraciones anormales de metabolitos de la vitamina D, de la PTH, de calcio y de fosfatos indican que hasta 25% de estos pacientes pueden tener deficiencia de vitamina D, especialmente en las zonas donde escasea la luz solar ambiental. Estos pacientes muestran concentraciones de 25(OH)D bajas o en el límite bajo de la normalidad. La histomorfometría cuantitativa de las muestras de biopsia ósea descubre la existencia de amplios rebordes osteoides compatibles con osteomalacia (cap. 346). La hipersecreción de PTH compensa la tendencia al descenso de la calcemia, pero también provoca pérdida de fosfatos por el riñón, lo que ocasiona osteomalacia.

El tratamiento consiste en administrar vitamina D y calcio hasta reponer la deficiencia. En la deficiencia moderadamente grave de vitamina D de los ancianos rara vez se observa hipocalciemia acentuada, pero la deficiencia de vitamina D se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipocalciemia leve.

En las enfermedades gastrointestinales aparecen hipocalciemia leve, hipoparatiroidismo secundario, hipofosfatemia acentuada y diversas deficiencias nutricionales. En las alteraciones de la función hepatocelular, como ocurre en la cirrosis hepática portal o biliar, puede haber concentraciones reducidas de 25(OH)D, y en diversas enfermedades intestinales hereditarias o adquiridas puede aparecer malabsorción de la vitamina D y sus metabolitos, incluida la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La hipocalciemia por sí misma puede causar esteatorrea por insuficiente producción de enzimas pancreáticas y sales biliares. Dependiendo del trastorno subyacente se puede administrar vitamina D o sus metabolitos por vía parenteral para garantizar concentraciones sanguíneas suficientes de los metabolitos activos.

**Metabolismo defectuoso de la vitamina D • TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO.** La administración de cualquier anticonvulsivo provoca deficiencia adquirida de vitamina D al aumentar la conversión de ésta en compuestos inactivos, inducir resistencia a su acción o ambas cosas. Cuanto más escaso es el aporte dietético de vitamina D, más probable es que el tratamiento anticonvulsivo induzca un metabolismo mineral y óseo anormal.

**RAQUITISMO DEPENDIENTE DE VITAMINA D TIPO I.** El raquitismo puede ser por resistencia a la acción de la vitamina D o por deficiencia de ésta. El raquitismo dependiente de vitamina D tipo I, denominado anteriormente *seudorraquitismo dependiente de vitamina D*, se distingue del raquitismo verdadero, resistente de vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D tipo II, véase más adelante en este capítulo), en que es menos grave y en que las alteraciones bioquímicas y radiográficas se pueden corregir con dosis adecuadas de la vitamina o de su metabolito activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Las cantidades fisiológicas del calcitriol curan la enfermedad (cap. 346). Esta observación concuerda con la fisiopatología del trastorno, que es autosómico recesivo y en la actualidad se sabe que es causado por mutaciones del gen que codifica a la 25(OH)D<sub>3</sub>-hidroxilasa. Ambos alelos están inactivados en todos los pacientes y son frecuentes los heterocigotos combinados que albergan mutaciones definidas.

Los aspectos clínicos consisten en hipocalciemia, a menudo con tetania o convulsiones, hipofosfatemia, hipoparatiroidismo secundario y osteomalacia, acompañada a menudo por deformidades esqueléticas y elevación de la fosfatasa alcalina. El tratamiento abarca administración de dosis de restitución fisiológica de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (cap. 346).

**RAQUITISMO DEL TIPO II DEPENDIENTE DE VITAMINA D.** El raquitismo tipo II dependiente de la vitamina D es resultado de la resistencia del órgano terminal al metabolito activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Los aspectos clínicos de esta forma de raquitismo se parecen

a los del trastorno del tipo I y consisten en hipocalciemia, hipofosfatemia, hipoparatiroidismo secundario y raquitismo, pero también alopecia parcial o total. Las concentraciones plasmáticas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D son por lo menos tres veces más elevadas que las normales, lo que concuerda con la resistencia de los órganos terminales. Todos los genotipos caracterizados desde el punto de vista genético tienen mutaciones en el gen del receptor de vitamina D. El tratamiento es difícil a causa del defecto del receptor (cap. 346).

**Seudohipoparatiroidismo.** El PHP es un trastorno hereditario caracterizado por signos y síntomas de hipoparatiroidismo que se asocian a defectos peculiares del desarrollo esquelético. El hipoparatiroidismo se debe a una respuesta insuficiente de los órganos efectores a la PTH. La hiperplasia de la paratiroides, secundaria a resistencia a la acción hormonal, eleva las concentraciones de PTH. Los estudios, tanto clínicos como básicos, han logrado aclarar algunos aspectos de este trastorno, como la variabilidad de las manifestaciones clínicas, fisiopatología, defectos genéticos y tipo de herencia.

En el cuadro 347-6 se ofrece una clasificación práctica de las diversas formas del PHP. Esta clasificación se basa en los signos de ineficacia de la PTH (calcio bajo y fosfatos elevados), en la respuesta del AMP cíclico urinario a la PTH exógena, en presencia o ausencia de *osteodistrofia hereditaria de Albright* (*Albright's hereditary osteodystrophy*, AHO) y en los análisis que cuantifican la concentración de la subunidad G<sub>a</sub> de la enzima ciclase de adenilato. Al aplicar estos criterios se distinguen cuatro formas: el PHP tipo I, que comprende dos grupos: a y b; el PHP-II; y el seudoseudohipoparatiroidismo (*pseudopseudohypoparathyroidism*, PPHP).

**PHP-Ia Y PHP-IB.** Los individuos con PHP-I, la forma más frecuente del trastorno, muestran una respuesta urinaria insuficiente del AMP cíclico a la administración de PTH exógena. Los pacientes con PHP-I se dividen en tipo a, que tiene cantidades reducidas de G<sub>ot</sub> en los análisis *in vitro* con eritrocitos y el tipo b, con cantidades eritrocíticas de G<sub>a</sub> normales. Existe un tercer tipo (PHP-Ic, descrito en un número menor de pacientes) que difiere del PHP-Ia tan sólo en que presenta cantidades eritrocíticas de G<sub>ct</sub> normales a pesar de tener AHO, hipocalciemia y disminución de las respuestas urinarias de AMP cíclico a la PTH (probablemente por un defecto en la estimulación de la ciclase de adenilato después de G<sub>ct</sub>).

La mayoría de los pacientes tiene PHP-Ia y presenta las manifestaciones características de AHO, como talla baja, cara redonda, anomalías esqueléticas (bradiacantilia) y calcificación heterotópica. Los pacientes presentan concentraciones reducidas de calcio y fosfatos elevados, como en el hipoparatiroidismo verdadero. Sin embargo, las concentraciones de PTH están elevadas y se puede demostrar resistencia a la acción de la hormona.

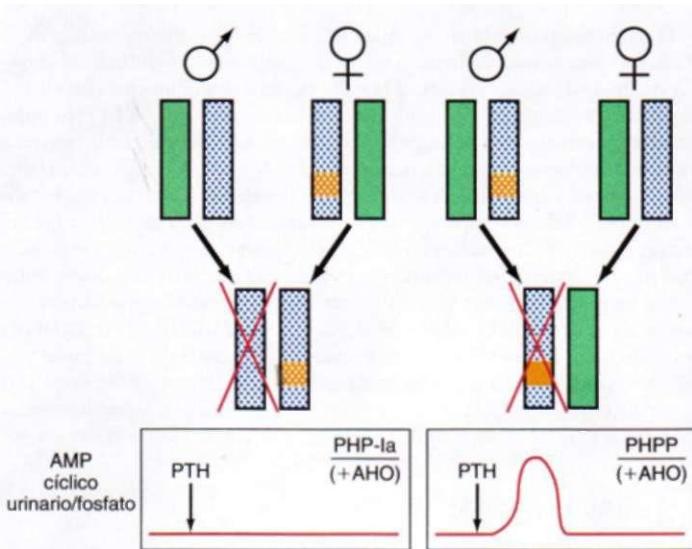
Alrededor de la mitad de los pacientes tiene depósitos amorfos de calcio y fosfatos en los núcleos básales. Los defectos óseos del metacarpo y metatarso se acompañan a veces de falanges cortas, que, posiblemente, reflejen el cierre prematuro de las epífisis. Lo típico es el acortamiento del cuarto y quinto metacarpiano y metatarsiano, que suele ser bilateral. Son frecuentes las exostosis y el radio incurvado. Se han publicado casos de deterioro del olfato y del gusto y alteraciones poco frecuentes de los dermatoglifos.

**Patrones genéticos y de herencia.** Ya se han identificado múltiples defectos en el gen *GNAS-1* en pacientes con PHP-Ia y PP PHP. Este gen, que se localiza en el cromosoma 20q13, codifica la subunidad G<sub>a</sub> estimulante de la proteína G entre otros productos (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones incluyen anomalías en las uniones de empalme que causan producción deficiente de mRNA y mutaciones puntuales que dan origen a una proteína con función defectuosa. Estas mutaciones se pueden detectar, con una dismi-

**CUADRO 347-6 CLASIFICACIÓN DEL SEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PHP) Y DEL SEUDOSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PPHP)**

Tipo	Hipocalciemia, hipofosfatemia	Respuesta del cAMP urinario a la PTH	PTH sérica	Deficiencia de la subunidad G <sub>a</sub>	AHO	Resistencia a otras hormonas además de la PTH
PHP-Ia	Sí	i	t	Sí	Sí	Sí
PHP-Ib	Sí	i	t	No	No	No
PHP-II	Sí	Normal	t	No	No	No
PPHP	No	Normal	Normal	Sí	Sí	±

**Nota:** i, disminución; t, aumento; AHO, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroides.



**FIGURA 347-7. Impresión paterna de la resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH) (gen *GNAS-1* para la subunidad G<sub>a</sub>ct en el seudohipoparatiroidismo (PHP-Ia). En estos pacientes se observa alteración de la excreción urinaria de AMP cílico y de fosfato. En la corteza renal existe un silenciamiento selectivo del mRNA del gen paterno de G<sub>a</sub>. La enfermedad se manifiesta sólo en pacientes que heredan el defecto genético de una portadora femenina obligada (izquierda). Si el defecto genético es heredado de un portador masculino obligado no se produce anomalía bioquímica; la administración de PTH produce incremento apropiado de la concentración urinaria de AMP cílico y de fosfato [seudo-PHP (PPHP); derecha]. Ambos patrones de herencia inducen una osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), quizás a causa de la insuficiencia del haplotipo, es decir, ambas copias de G<sub>a</sub>ct deben estar activas en el feto para que se produzca un desarrollo óseo normal.**

nución de 50% en la concentración de G<sub>a</sub>, en los eritrocitos y es reflejo de la pérdida de la proteína del alelo mutado.

El análisis de los detalles de la transmisión de la enfermedad en las familias afectadas ha permitido clarificar muchas de las características del PHP-Ia, PPHP y PHP-Ib (fig. 347-7). Las dos primeras entidades, observadas en muchas familias, tienen un patrón de herencia compatible con la impresión del gen (sólo las mujeres y no los varones, pueden transmitir la enfermedad completa con hipocalciemia) y el PHP y el PPHP no coexisten en la misma generación. El fenómeno de impresión del gen implica inactivación selectiva del alelo materno o paterno (cap. 62). En caso del transcrito G<sub>a</sub>C, se impronta (se silencia) por vía paterna en la corteza renal (donde se expresa la enfermedad), por lo que la enfermedad PHP-Ia nunca se puede heredar del padre que porta el alelo defectuoso, sólo de la madre cuyo producto alélico es crítico en los riñones. Se postula que en la corteza renal sólo el alelo materno está activo en condiciones normales (independientemente de cualquier mutación), por lo que la falta de actividad de un alelo paterno defectuoso no tiene consecuencias. Esto explica la aparición en la PHP-Ia de hipocalciemia, hiperfosfatemia y otros estigmas como la resistencia variable a otras hormonas (porque ocurre una impresión similar específica de cada tejido en otros órganos endocrinos). La evidencia importante que favorece esta hipótesis general proviene de estudios con eliminación génica en el ratón (eliminación del exón 2 del gen encargado de la síntesis de G<sub>a</sub>C). Los ratones que heredan el alelo muñante de las hembras presentaron una cantidad de proteína G<sub>a</sub>ct indetectable en la corteza renal y eran hipocalcémicos y resistentes a las acciones renales de la PTH. Las crías que heredaron el alelo mutante del padre no presentaron ningún indicio de resistencia a la PTH ni de hipercalcemia.

La impronta es selectiva para cada tejido. El alelo *GNAS* defectuoso no se imprime ni silencia en muchos tejidos. Por lo tanto, es probable que el fenotipo AHO reconocido en PPHP y en PHP-Ia sea un reflejo de la insuficiencia de haplotipo durante el desarrollo embrionario.

Los complejos mecanismos que controlan al gen *GNAS* contribuyen a los desafíos para dilucidar la patogenia de estos trastornos, sobre todo la de PHP-Ib. El trabajo que se ha realizado con familias que tienen PHP-Ib, así como estudios de la regulación compleja del locus del gen *GNAS* ofrecen ahora una explicación para las características de PHP-Ib, en especial la ausencia de deficiencia de G<sub>a</sub>ct en los eritrocitos usados para identificar la deficiencia de la subunidad G<sub>a</sub> (cuadro 347-6) en presencia de una respuesta cíclica urinaria defectuosa a PTH, ausencia del fenotipo AHO y la herencia materna de la enfermedad.

El defecto en PHP-Ib no es una mutación en la porción G<sub>a</sub> del gen, sino delecciones en la vía ascendente del alelo materno que interfieren con los patrones normales de metilación, de manera que en la corteza renal ni el alelo paterno (impreso en forma normal) ni el alelo usual expresado en la madre tiene actividad en la transcripción de G<sub>a</sub>ct. No hay G<sub>a</sub> en la corteza renal, pero la expresión es normal en otros tejidos, de ahí las concentraciones normales de G<sub>a</sub>ct en los eritrocitos y el desarrollo óseo normal (sin fenotipo de AHO).

El PHP-Ib sin el fenotipo AHO comparte con PHP-Ia la resistencia a la acción de la PTH, una respuesta amortiguada urinaria del AMP cíclico a la PTH administrada, una prueba estándar para resistencia hormonal (cuadro 347-6) y un patrón hereditario para transmisión de la enfermedad sólo a través de la madre. Sin embargo, los pacientes con PHP-Ib tienen concentraciones normales de G<sub>a</sub> en los eritrocitos. Es posible que la capacidad de respuesta ósea sea excesiva y no amortiguada en PHP-Ib, en comparación con los pacientes con PHP-Ia, según los informes de casos que subrayan un patrón similar a la osteitis fibrosa en algunos pacientes con PHP que carecen del fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright.

El PHP-II hace referencia a pacientes con hipocalciemia e hiperfosfatemia que presentan respuesta urinaria normal del AMP cíclico a la PTH. Se supone que estos pacientes poseen un defecto en la respuesta a la PTH en el locus distal de la producción del AMP cíclico, aunque al menos algunos pacientes pueden tener en su lugar una deficiencia oculta de vitamina D.

El diagnóstico de estos estados de resistencia hormonal en general se puede de hacer sin dificultad cuando hay antecedentes familiares de alteraciones o presencia de anomalías del desarrollo, como braquidactilia, asociados a signos y síntomas de hipoparatiroidismo. En todos los grupos (PHP-Ia y Ib) las concentraciones séricas de PTH están elevadas, especialmente en pacientes hipocalcémicos. Sin embargo, los pacientes con PHP-Ib o PHP-II no tienen anomalías fenotípicas, sólo hipocalciemia con concentraciones elevadas de PTH, lo que confirma la resistencia a la hormona. En el PHP-Ib la respuesta urinaria del AMP cíclico a la PTH exógena está atenuada. El diagnóstico del PHP-II es más complejo, ya que la respuesta urinaria del AMP es, por definición, normal. Debido a que la deficiencia de vitamina D puede por sí misma disociar las respuestas fosfatúrica y del AMP cíclico urinario a la PTH exógena, es necesario descartar deficiencia de vitamina D antes de plantearse el diagnóstico de un seudohipoparatiroidismo tipo II.

## Q SEUDOHIPOPATIROIDISMO

El tratamiento del PHP es similar al del hipoparatiroidismo, salvo que las dosis de calcio y vitamina D suelen ser menores que las que se necesitan en el hipoparatiroidismo verdadero, tal vez porque el defecto del PHP es solamente parcial a causa de la impresión genética en tejidos específicos (sólo en la corteza renal y no en la médula); por lo tanto, la depuración del calcio urinario y la función del túbulo distal no se afectan. Como la mejoría es variable, es necesario elegir la mejor pauta terapéutica para cada paciente basándose en conservar la concentración de la calcemia y en una excreción adecuada de calcio en orina.

## SUPERACIÓN DEL EFECTO DE LA PTH

En ocasiones la salida de calcio del líquido extracelular es tan abundante que la PTH no puede compensarla. Así ocurre en la pancreatitis aguda y la hiperfosfatemia aguda y pronunciada que a menudo acompaña a la insuficiencia renal, trastornos en los que el calcio abandona rápidamente el líquido extracelular. Puede aparecer después de una hipocalciemia acentuada; la PTH se eleva, estimulada por la hipocalciemia, pero el calcio sanguíneo no se normaliza.

**Hiperfosfatemia aguda y acentuada.** La hiperfosfatemia acentuada se observa en lesiones extensas hísticas o destrucción celular (cap. 346). La mayor liberación de fosfatos por la musculatura y la menor capacidad para excretar el fósforo a causa de la insuficiencia renal ocasiona hiperfosfatemia moderada a acentuada y una hiperfosfatemia excesiva produce un descenso ligero a moderado del calcio sanguíneo. Esta hipocalciemia se corrige cuando las lesiones hísticas se reparan y la función renal se recupera hasta normalizar las concentraciones de fósforo y creatinina. Puede haber incluso un período de hipercalcemia leve durante la fase oligurídica de recuperación de la función renal. Esta secuencia de hipocalciemia acentuada seguida de hipercalcemia leve indica un depósito abundante de calcio en los músculos y la consiguiente redistribución del calcio al líquido extracelular una vez normalizadas las concentraciones de fosfatos.

Otras causas de hiperfosfatemia son la hipotermia, insuficiencia hepática grave y trastornos hematológicos malignos, bien por el elevado recambio celular del cáncer o bien por la destrucción celular causada por la quimioterapia.

## 0 HIPERFOSFATEMIA AGUDA GRAVE

El tratamiento tiene como finalidad disminuir el fosfato sanguíneo con la administración de antiácidos fijadores del fosfato y con diálisis, que suele ser necesaria para tratar la insuficiencia renal. Si hay hipocalciemia acentuada y sintomática es necesario reponer el calcio, pero si se administra calcio cuando hay hiperfosfatemia hay una tendencia al depósito extraóseo de calcio y al agravamiento de las lesiones hísticas. Las concentraciones de 1,25(OH)D pueden ser reducidas durante la hiperfosfatemia y se normalizan durante la fase oligúrica de la recuperación.

**Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía.** Después de la cirugía de paratiroides es menos frecuente una hipocalciemia acentuada porque actualmente la osteítis fibrosa quística es una manifestación poco habitual del hiperparatiroidismo. Sin embargo, cuando la osteítis fibrosa quística es grave, puede haber deficiencias importantes de mineral óseo y después de la paratiroidectomía, la hipocalciemia puede durar días si no se repone el calcio suficiente. Puede ser necesario administrar calcio por vía parenteral; la adición de calcitriol y de complementos orales de calcio a veces se debe mantener durante semanas o entre uno y dos meses, hasta que se hayan corregido los defectos óseos (que resulta benéfico para el esqueleto), lo cual permite la interrupción del calcio parenteral o disminuir la cantidad aportada.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOCALCIEMIA

Es necesario asegurarse de que existe una verdadera hipocalciemia; la hipocalciemia aguda transitoria puede ser una manifestación de diversas enfermedades agudas y graves, como se señaló anteriormente. Sin embargo, es frecuente que la *hipocalciemia crónica* se pueda atribuir a algunos trastornos que cursan con PTH nula o ineficaz. Los criterios clínicos importantes son la duración de la enfermedad, signos y síntomas de los trastornos asociados y presencia de manifestaciones que sugieran un trastorno hereditario. La historia nutricional puede servir para identificar un aporte escaso de calcio y vitamina D en ancianos y los antecedentes de ingestión excesiva de alcohol pueden ser la clave de una deficiencia de magnesio.

El hipoparatiroidismo y el PHP son enfermedades que en general persisten toda la vida, desde que aparecen (aunque no siempre) en la adolescencia; por eso, la aparición reciente de hipocalciemia en un adulto suele ser deficiencia nutricional, insuficiencia renal o trastornos intestinales que producen deficiencia o ineficacia de la vitamina D. Las intervenciones quirúrgicas del cuello, aunque sean antiguas, se pueden asociar al desarrollo de hipoparatiroidismo posoperatorio tardío. El antecedente de un trastorno convulsivo suscita el tema de los antiepilepticos. Los defectos del desarrollo, especialmente en la niñez y adolescencia, orientan a veces al diagnóstico del PHP. El raquitismo y diversos síndromes y deformidades neuromusculares pueden indicar una acción ineficaz de la vitamina D, bien por carencia de la misma o bien por defectos de su metabolismo.

La combinación de *calcio bajo con fósforo elevado* sin que exista insuficiencia renal ni destrucción hística masiva equivale casi siempre a hipoparatiroidismo o a PHP. Un *calcio reducido con fósforo bajo* orienta hacia una carencia o ineficacia de la vitamina D, con lo que disminuye la acción de la PTH sobre el metabolismo del calcio, aunque no sobre la depuración de fosfato. La relativa ineficacia de la PTH cuando hay deficiencia de vitamina D, los tratamientos anticonvulsivos, trastornos gastrointestinales y defectos metabólicos hereditarios de la vitamina D producen hiperparatiroidismo secundario compensador. La acción excesiva de la PTH sobre el transporte de fosfato en el túbulos renal explica la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia.

Puede haber excepciones a esto. La mayoría de las formas de hipomagnesemia se deben a carencias nutricionales prolongadas, como las que se ven en los alcoholicos crónicos y aunque la hipocalciemia obedece principalmente a la ausencia aguda de PTH, las cifras de fosfato suelen disminuir y no elevarse, como en el hipoparatiroidismo. La insuficiencia renal crónica se suele asociar a hipocalciemia y a hiperfosfatemia, a pesar del hiperparatiroidismo secundario.

El diagnóstico se confirma con las técnicas de radioinmunoanálisis de la PTH, con pruebas de los metabolitos de la vitamina D y cuantificando la respuesta de AMP cíclico urinario a la PTH exógena. En el hipoparatiroidismo hereditario y adquirido y en la hipomagnesemia acentuada, la PTH es indetectable o normal y este hallazgo en un paciente con hipocalciemia orienta a hipoparatiroidismo y no a una acción ineficaz de la PTH, donde incluso una ligera hipocalciemia se asocia a concentraciones elevadas de PTH. Por lo tanto, la imposibilidad de encontrar concentraciones elevadas de PTH confirma el diagnóstico de hipoparatiroidismo; las concentraciones elevadas indican la existencia de hiperparatiroidismo secundario, como ocurre en muchas situaciones en que la hormona es ineficaz por existir alteraciones asociadas de la acción de la vitamina D. Puede ser útil analizar la 25(OH)D. Una 25(OH)D reducida o en límites bajos normales sugiere deficiencia de vitamina D por falta de exposición a la luz solar, por ingestión insuficiente de vitamina D o por malabsorción intestinal. Por la anamnesis se detecta si la hipocalciemia leve, raquitismo e hipofosfatemia se deben a un tratamiento anticonvulsivo.

## 0 ESTADOS HIPOCALCIÉMICOS

El tratamiento del hipoparatiroidismo, la PHP, insuficiencia renal crónica y defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina D consiste en el empleo de complementos de calcio y de vitamina D o de sus metabolitos. La vitamina D es el tratamiento sustitutivo más barato y se emplea muchas veces para tratar el hipoparatiroidismo no complicado y los trastornos asociados a una acción ineficaz de la vitamina D. Cuando se emplea profilácticamente vitamina D, como en los ancianos o en pacientes tratados por mucho tiempo con anticonvulsivos, el margen de inocuidad es mayor que cuando se emplean metabolitos más potentes. Sin embargo, la mayoría de los trastornos que se tratan de manera prolongada con vitamina D para corregir hipocalciemia requieren cantidades 50 a 100 veces mayores que las dosis de reposición diarias porque hay deficiencia de la formación de 1,25(OH)D. En esos casos, la inocuidad de la vitamina D no es mayor que la de los metabolitos activos, ya que un tratamiento con dosis elevadas puede producir intoxicación (a causa de la acumulación en la grasa). El calcitriol tiene una acción más rápida y también una semivida biológica breve.

Se necesita vitamina D (al menos 2 000 U/día [5 pg/día] [se requieren concentraciones más elevadas en personas mayores]) o calcitriol (0.25 a 1.0 pg/día) para prevenir el raquitismo en individuos normales. En contraste, casi siempre se necesitan 40 000 a 120 000 U (1 a 3 mg) de vitamina D<sub>3</sub> o D<sub>2</sub> en el hipoparatiroidismo. La dosis de calcitriol no se modifica en el hipoparatiroidismo, ya que el defecto está en la hidroxilación por efecto de la 25(OH)D-1-ot-hidroxilasa. El calcitriol también se usa en trastornos de la 25(OH)D-1-oc-hidroxilasa; los defectos en el receptor para vitamina D son mucho más difíciles de tratar.

Los pacientes con hipoparatiroidismo deben tomar 2 a 3 g/día de calcio elemental por vía oral. Ambas sustancias, la vitamina D o calcitriol y el calcio oral se pueden modificar en forma independiente. Si la hipocalciemia alterna con episodios de hipercalciemia en pacientes con hipoparatiroidismo inestable, la administración de calcitriol y tiazidas, como se ha señalado antes, puede facilitar el tratamiento.

## LECTURAS ADICIONALES

- BASTEPE M, JÜPPNER H: GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Horm Res 63:65, 2005
- BILEZIKIAN JP et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N2, 2002
- , POTTS JT JR: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: New issues and new questions—bridging the past with the future. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N57, 2002
- DEGROOT LJ, JAMESON JL (eds): *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2005
- KREBS LJ et al: HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. J Clin Endocrinol Metab 90:5015, 2005
- PEACOCK M et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90:135, 2005
- STEWART AF: Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005
- WEINSTEIN LS et al: Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. Endocrinology 145:5459, 2004

## A Q Osteoporosis

3 • O Robert Lindsay, Felicia Cosman

La osteoporosis, trastorno caracterizado por resistencia ósea disminuida, es preponderante entre las mujeres posmenopáusicas pero también afecta a varones y a mujeres con trastornos subyacentes o factores mayores de riesgo relacionados con desmineralización ósea. Sus principales manifestaciones clínicas son fracturas vertebrales y de la cadera, aunque estas lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del esqueleto. La osteoporosis afecta a más de 10 millones de personas en Estados Unidos, pero sólo se diagnostican y tratan proporciones muy pequeñas de casos.

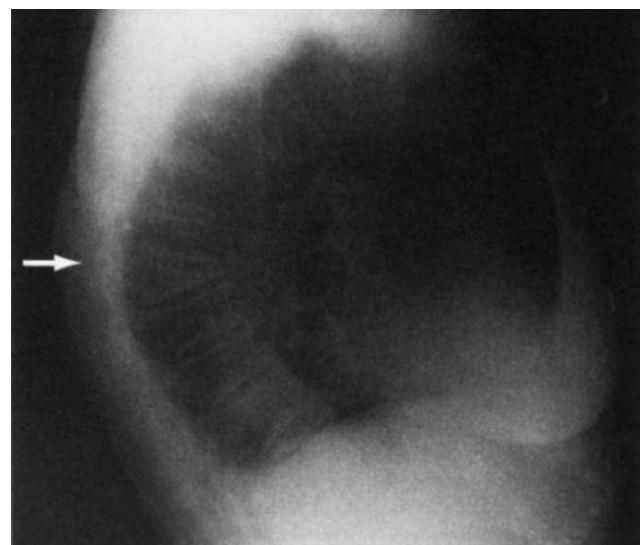
### DEFINICIÓN

La *osteoporosis* se define como reducción de la resistencia ósea que incrementa el riesgo de fracturas. La pérdida de tejido óseo se relaciona con deterioro de la microarquitectura esquelética. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define operacionalmente a la osteoporosis como una densidad ósea que cae 2.5 desviaciones estándar (*standard deviations, SD*) por debajo del promedio de los adultos jóvenes sanos del mismo género, también conocida como una *calificación Tde -2.5*. Se dice que las mujeres posmenopáusicas que caen en el extremo inferior del intervalo normal para la joven (una calificación  $T > 1 \text{ SD}$  por debajo del promedio) tienen densidad ósea baja, así como un riesgo mayor de osteoporosis. Más de 50% de las fracturas, incluidas las de cadera, entre las mujeres posmenopáusicas ocurren en este grupo.

### EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos hasta ocho millones de mujeres y dos millones de varones tienen osteoporosis (puntuación  $T < -2.5$ ) y otros 18 millones de individuos presentan niveles de masa ósea que pueden suponerles un mayor riesgo de padecer osteoporosis (p. ej., masa ósea de puntuación  $T < -1.0$ ). La osteoporosis aparece con mayor frecuencia al incrementarse la edad, a medida que se pierde progresivamente tejido óseo. En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia (habitualmente hacia los 50 años) precipita pérdida ósea rápida, de tal modo que la mayoría cumplen los criterios de la osteoporosis hacia los 70 a 80 años de edad.

La epidemiología de las fracturas sigue una tendencia similar a la de la pérdida de densidad ósea. Las fracturas del radio distal se incrementan en frecuencia antes de los 50 años y alcanzan la meseta a los 60, con tan sólo un moderado incremento relacionado con la edad a partir de entonces. Por el contrario, las incidencias de fracturas de cadera se duplican cada cinco años después de los 70 años de edad (fig. 348-1). Estos aspectos epidemiológicos definidos pueden relacionarse con la manera en que sufren caídas las personas conforme envejecen, pues son menos las que ocurren sobre el brazo estirado y más las que se producen directamente sobre la cadera. Suceden por lo menos 1.5 millones de fracturas cada año en Estados Unidos como consecuencia de



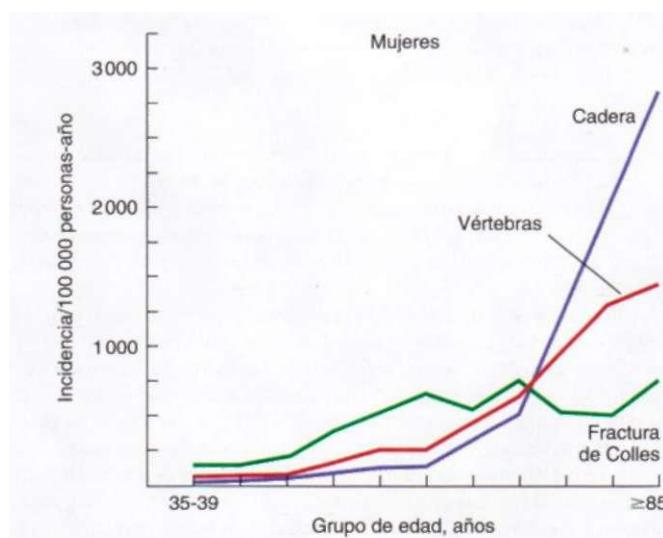
**FIGURA 348-2.** Radiografía lateral de columna que muestra una intensa osteopenia y una grave deformidad en cuña (compresión anterior grave).

la osteoporosis. El número total de fracturas seguirá aumentando conforme lleguen a la senectud cada vez más miembros de la población.

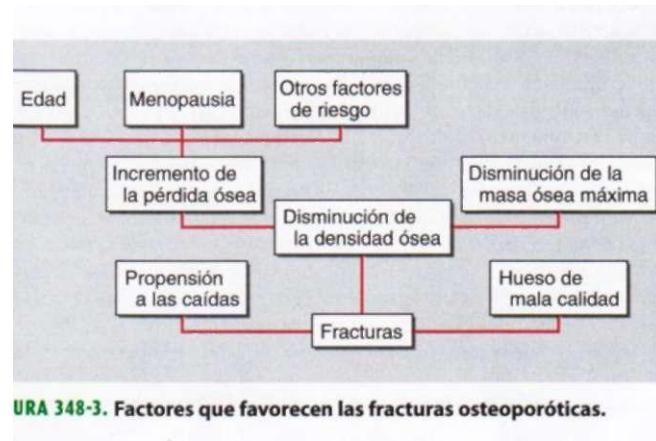
En Estados Unidos cada año se producen cerca de 300 000 fracturas de cadera, la mayoría de las cuales requiere ingreso hospitalario e intervención quirúrgica. La probabilidad de que un individuo de raza blanca de 50 años de edad sufra una fractura de cadera durante su vida es de 14% para las mujeres y 5% para los varones. El riesgo para los estadounidenses de raza negra es mucho más bajo (alrededor de la mitad de estas tasas). Las fracturas de cadera se asocian con una elevada incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (20 a 50%), y una tasa de mortalidad entre 5 y 20% durante los primeros meses tras la cirugía.

Se producen cerca de 700 000 fracturas vertebrales por aplastamiento cada año en Estados Unidos. Sólo una fracción de éstas se diagnostica por clínica, ya que muchas son relativamente asintomáticas y se identifican de manera incidental en una radiografía para otros fines (fig. 348-2). Las fracturas vertebrales rara vez requieren hospitalización, pero se relacionan con morbilidad a largo plazo y un ligero aumento en la mortalidad, sobre todo vinculada con enfermedad pulmonar. Las fracturas vertebrales múltiples producen pérdida de talla (a menudo varios centímetros); cifosis, dolor y molestias secundarios a la alteración biomecánica de la espalda. Las fracturas torácicas a veces se relacionan con enfermedad pulmonar restrictiva, mientras que las fracturas lumbares se relacionan con síntomas abdominales que incluyen distensión, saciedad temprana y estreñimiento.

En Estados Unidos se producen cerca de 250 000 fracturas de la muñeca cada año. También suceden en caso de osteoporosis fracturas de otros huesos (con una cifra aproximada de 300 000 cada año), lo que no es sorprendente dado que la pérdida de hueso es un fenómeno generalizado. Las fracturas de la pelvis y del húmero proximal están muy bien asociadas con la osteoporosis. Aunque algunas fracturas son claramente la consecuencia de un traumatismo importante, el umbral de fractura se reduce en un hueso osteoporótico (fig. 348-3). Además de la densidad ósea, existen varios factores de riesgo para la fractura; los frecuentes se resumen en el cuadro 348-1. La edad, fractu-



**FIGURA 348-1.** Epidemiología de las fracturas vertebral, de cadera y de Colles con la edad. (Adaptada de C Cooper, LJ Melton III: Trends Endocrinol Metab 3:224, 1992; con autorización.)



**FIGURA 348-3.** Factores que favorecen las fracturas osteoporóticas.

CUADRO 348-1 FACTORES DE RIESGO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

No modificables	Déficit de estrógenos
Antecedentes personales de fracturas como adulto	Menopausia precoz (<45 años u ooforectomía bilateral)
Antecedentes de fracturas en familiares de primer grado	Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)
Sexo femenino	Bajo consumo de calcio
Edad avanzada	Alcoholismo
Raza caucásica	Alteración de la agudeza visual a pesar de una corrección adecuada
Demencia	Caídas recurrentes
Potencialmente modificables	Actividad física inadecuada
Consumo activo de cigarrillos	Mala salud y fragilidad
Bajo peso corporal (<58 kg)	

ras previas, antecedente familiar de fracturas relacionadas con osteoporosis, peso corporal bajo, consumo de cigarrillos y consumo excesivo de alcohol son factores predictivos independientes de fractura. La enfermedad crónica con componentes inflamatorios que aumentan la remodelación esquelética, como la artritis reumatoide, aumentan el riesgo de osteoporosis, al igual que las enfermedades relacionadas con malabsorción. Las enfermedades crónicas que incrementan el riesgo de caída o de fragilidad, como las demencias, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple, también incrementan el riesgo de fracturas.

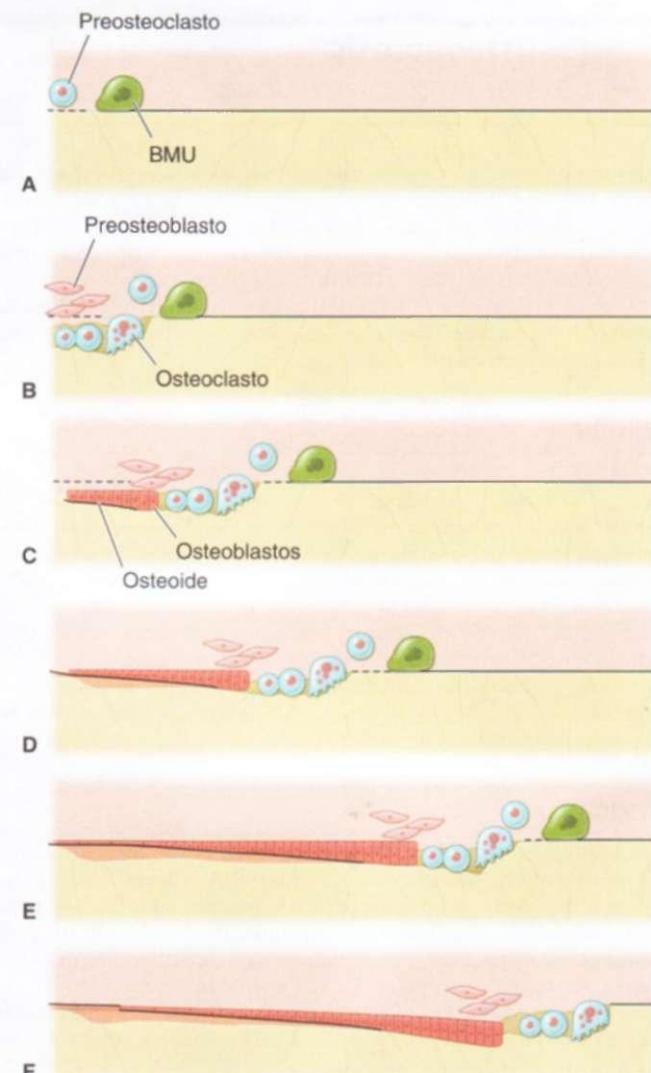
En Estados Unidos y Europa las fracturas relacionadas con la osteoporosis son más frecuentes en mujeres que en varones, probablemente a causa de menor masa ósea máxima, así como por la pérdida posmenopáusica de masa ósea en las mujeres. No obstante, esta diferencia de género en la densidad ósea y el incremento de las fracturas de cadera relacionadas con la edad no es tan evidente en otras culturas, posiblemente por factores genéticos, nivel de actividad física o elementos de la dieta.

Las fracturas son factores de riesgo por sí mismas para fracturas futuras (cuadro 348-1). Las vertebrales aumentan el riesgo de otras fracturas vertebrales y en el esqueleto periférico, como la cadera y la muñeca. Las de muñeca también aumentan el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Por consiguiente, entre individuos mayores de 50 años de edad, debe considerarse que cualquier fractura podría relacionarse con osteoporosis, sin importar las circunstancias de la fractura. El hueso osteoporótico tiene mayor probabilidad de romperse que el hueso normal con un traumatismo de cualquier intensidad, y una fractura en una persona mayor de 50 años es indicación para iniciar un estudio de osteoporosis.

## FISIOPATOLOGÍA

### REMODELACIÓN DEL HUESO

La osteoporosis es consecuencia de la pérdida de hueso por cambios normales relacionados con la edad que se producen en la remodelación ósea, así como por factores intrínsecos y extrínsecos que exageran este proceso. Estos cambios pueden superponerse a una menor masa ósea máxima. En consecuencia, el proceso de remodelación ósea es fundamental para entender la fisiopatología de la osteoporosis (cap. 346). Durante el crecimiento, el esqueleto aumenta de tamaño mediante el crecimiento lineal y por aposición de tejido óseo nuevo sobre las superficies externas de la corteza (fig. 348-4). Este último proceso es el fenómeno de *modelación* y también permite que los huesos largos se adapten en su forma a las fuerzas que actúan sobre ellos. El incremento de la producción de hormonas sexuales en la pubertad es imprescindible para que se produzca la maduración máxima del esqueleto, que alcanza su nivel más alto de masa y densidad al principio de la edad adulta. Es alrededor de la pubertad que el dimorfismo sexual en el tamaño esquelético se hace evidente, aunque la densidad ósea real se mantiene similar en personas de ambos sexos. La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el crecimiento, aunque los factores genéticos son los principales determinantes de la masa ósea máxima y densidad esquelética. Numerosos genes controlan el crecimiento del esqueleto, de la masa ósea máxima y el tamaño corporal, pero es probable que existan genes distintos que controlen la estructura y densidad esquelética. A partir de estudios en gemelos se ha calculado que se heredan de 50 a 80% de los caracteres de densidad y tamaño óseo. Aunque la masa ósea máxima es a menudo más baja entre las personas que tienen antecedentes familiares de osteoporosis, no han sido concluyentes los estudios de relación de los posibles genes [receptor de vitamina D; colágena del tipo I, receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER), interleucina (IL) 6; por último, factor de crecimiento similar a la insulina I (*insulin-likegrowth factor*, IGF) I] y de la masa ósea, el recambio de hueso y la prevalencia de las fracturas. Los estudios de enlace sugieren que hay un locus genético sobre el cromosoma 11 relacionado con masa ósea elevada. Hace poco se identificó

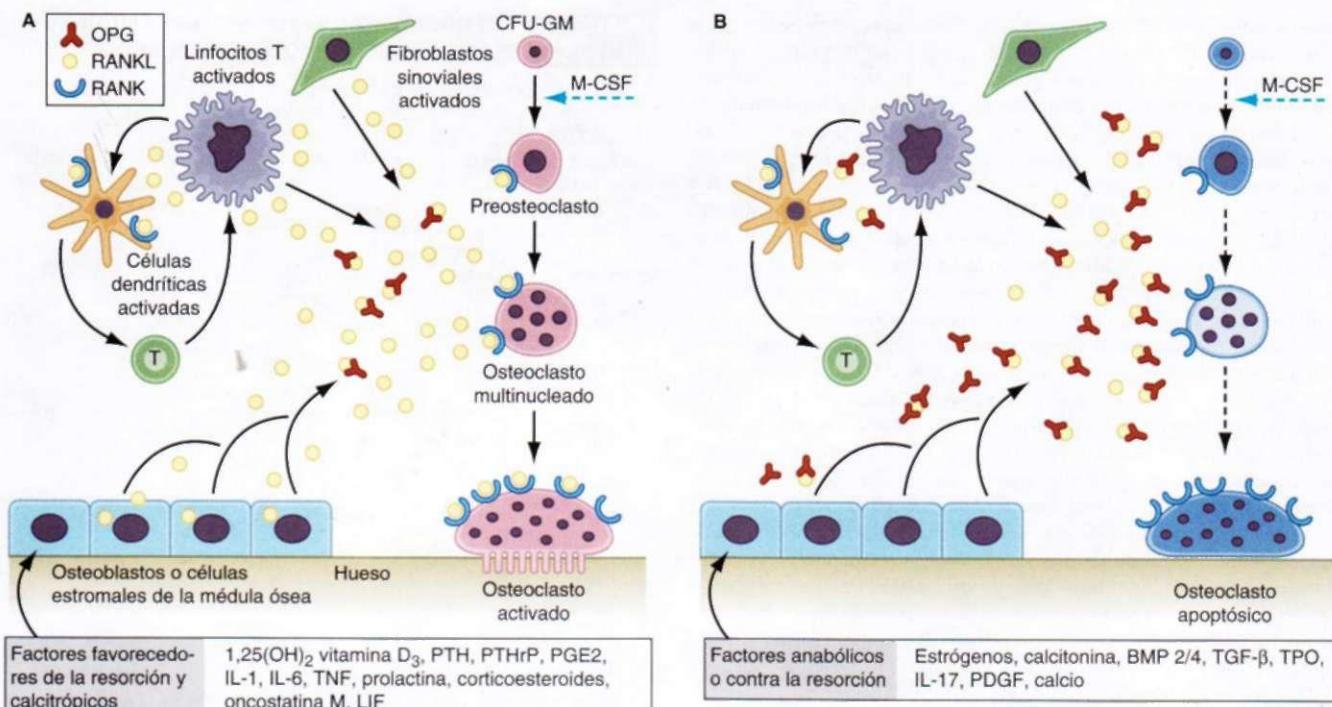


**FIGURA 348-4. Mecanismo de la remodelación ósea.** La unidad molecular básica [basic molecular unit, BMU] se mueve a lo largo de la superficie trabecular a una velocidad de 10 pm/día. La figura muestra la remodelación que tiene lugar en unos 120 días. **A.** Origen de la BMU. Las células tapizadoras se contraen para exponer el colágeno y atraer los preosteoclastos. **B.** Los osteoclastos se funden en células multinucleadas que reabsorben una cavidad. Las células mononucleares continúan la resorción y los preosteoblastos son estimulados para proliferar. **C.** Los osteoblastos se alinean al final de la cavidad y comienzan a formar osteoide (negro). **D.** Los osteoblastos continúan la formación y mineralización. El osteoide previo empieza a mineralizarse (líneas horizontales). **E.** Los osteoblastos se aplatan. **F.** Los osteoblastos se convierten en células tapizadoras, el hueso remodeledado en la superficie inicial (a la izquierda del dibujo) es ahora completado, pero la BMU todavía sigue avanzando (hacia la derecha). [Adaptada de SM Ott, en JP Bilezikian et al. (eds): *Principles of Bone Biology*, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp231-241]

una familia con masa ósea extremadamente elevada con una mutación puntual en LRP 5, proteína relacionada con una lipoproteína receptora de baja densidad. No está clara la participación de este gen en la población general, aunque una mutación no funcional causa síndrome de osteoporosis-seudoglioma y parece que la señalización LRP 5 es importante para controlar la formación ósea.

En los adultos, la remodelación, y no la modelación, es el principal proceso metabólico esquelético. La remodelación ósea tiene dos funciones primarias: 1) reparar las microlesiones óseas para conservar la resistencia del esqueleto, y 2) obtener calcio del esqueleto para conservar la concentración sérica de este ion. La remodelación puede ser activada por lesiones óseas microscópicas resultantes de cargas excesivas o acumuladas. En las demandas agudas de calcio participa la resorción mediada por osteoclastos, lo mismo que el transporte de calcio por los osteocitos. Las demandas crónicas de calcio resultan en hiperparatiroidismo secundario, aumento en la remodelación ósea y pérdida general del tejido óseo.

La remodelación ósea es regulada también por varias hormonas circulantes, entre ellas estrógenos, andrógenos, vitamina D y hormona paratiroides



**FIGURA 348-5. Control hormonal de la resorción ósea.** **A.** Factores favorecedores de la resorción y calcitrípicos. **B.** Factores anabólicos y antiosteocálgicos. La expresión de RANKL se induce en los osteoclastos, células T activadas, fibroblastos sinoviales y células estromales de la médula ósea. Se acopla con el receptor RANK, unido a la membrana, para promover la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Por el contrario, la expresión de osteoprotegerina (OPG) se induce mediante factores que bloquean el catabolismo óseo y promueven efectos anabólicos. OPG se une con RANKL y lo neutraliza, lo que conduce a un bloqueo

(parathyroid hormone, PTH), así como por factores de crecimiento producidos a nivel local como IGF-I e IGF-II, factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, péptido relacionado con la hormona paratiroides (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), diversas interleucinas, prostaglandinas y miembros de la superfamilia de factores de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). Estos factores modulan sobre todo la velocidad con la que se activan los sitios nuevos de remodelación, un proceso que al principio causa resorción ósea por parte de los osteoclastos, seguido de un periodo de reparación durante el cual los osteoblastos sintetizan nuevo tejido óseo. La citocina encargada de la comunicación entre los osteoblastos, otras células medulares y los osteoclastos se identificó como ligando RANK (activador del receptor de NF-kappa-B [*receptor activator of nuclearfactor-KB ligand*]; RANKL). RANKL, un miembro de la familia de TNF, es producto de los osteoblastos y ciertas células del sistema inmunitario (cap. 346). El receptor de los osteoclastos para esta proteína se conoce como RANK. La activación de RANK por efecto de RANKL es una vía final común en el desarrollo y activación del osteoclasto. La *osteoprotegerina* es un señuelo humorístico para RANKL que también secretan los osteoclastos (fig. 348-5). La modulación del reclutamiento y actividad de los osteoclastos parece relacionarse con la interrelación entre estos tres factores. Las influencias adicionales incluyen la nutrición (sobre todo la ingesta de calcio) y el nivel de actividad física.

En adultos jóvenes, el hueso resorbido se repone con una cantidad igual de tejido óseo nuevo. Por tanto, la masa esquelética permanece constante después de alcanzar la masa ósea máxima en la adultez. Sin embargo, después de los 30 a 45 años de edad se desequilibran los procesos de resorción y formación de hueso y la resorción excede a la formación. Este desequilibrio puede comenzar en distintas edades y varía en diferentes puntos del esqueleto; se exagera en las mujeres después de la menopausia. La pérdida ósea excesiva puede ser resultado del aumento en la actividad osteoclástica, del descenso en la actividad osteoblástica, o ambas a la vez. Además, el aumento en la frecuencia de activación de la remodelación y, por tanto, del número de sitios en remodelación, puede magnificar el pequeño desequilibrio que se observa en cada unidad de remodelación. El aumento en el reclutamiento de los sitios para remodelación ósea produce una disminución reversible en el tejido óseo, pero también puede causar la pérdida permanente de tejido con rompimiento de la arquitectura esquelética. En el hueso trabecular, si los osteoclastos penetran las trabéculas, no dejan un molde para la formación de hueso nuevo; por consiguiente sobreviene la pérdida ósea rápida y se afecta la conectividad del hueso esponjoso.

en la osteoclastogénesis y menor supervivencia de los osteoclastos preexistentes. RANKL, receptor activador del factor nuclear NF<sub>κ</sub>B; PTH, hormona paratiroides; PGE2, prostaglandina E2; TNF, factor de necrosis tumoral; LIF, factor inhibidor de leucemia (*leukemia Inhibitory factor*); TPO, trombospondina; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*platelet-derivedgrowth factor*); OPG-L, ligando de osteoprotegerina; IL, interleucina; TGF- $\beta$ , factor transformador del crecimiento beta. (Tomada de WJ Boyle et al. *Nature* 423:337, 2003.)

Un mayor número de sitios en remodelación aumenta la probabilidad de este fenómeno. En el hueso cortical, el aumento de la activación para remodelación crea hueso más poroso. El efecto de este aumento en la porosidad en la fuerza del hueso cortical puede ser modesto si no se modifica el diámetro total del hueso. Sin embargo, el descenso en la aposición de hueso nuevo en la superficie periótica, aunado al aumento en la resorción endocortical del hueso, disminuye la fortaleza biomecánica de los huesos largos. Incluso una exageración pequeña en la pérdida ósea normal aumenta el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis, debido a los cambios arquitectónicos que se producen.

#### CALCIO NUTRICIONAL

La masa ósea máxima puede resultar trastornada por la ingestión insuficiente de calcio, entre otros factores nutricionales (calorías, proteínas y otros minerales) durante el crecimiento, lo que origina incremento del riesgo de osteoporosis en una etapa ulterior de la vida. Durante la etapa de la vida adulta, la ingestión de calcio en cantidades insuficientes induce hiperparatiroidismo secundario e incremento de la tasa de remodelación a fin de conservar normales las concentraciones séricas de este ion. La PTH estimula la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, lo que tiene como consecuencia incremento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] y aumento de la absorción del calcio por el tubo digestivo. La PTH reduce además la pérdida renal de calcio. Aunque estas son respuestas homeostásicas compensatorias apropiadas para ajustar la economía del calcio, los efectos a largo plazo son nocivos para el esqueleto porque el aumento en los índices de remodelación y el desequilibrio continuo entre la resorción y la formación en sitios de remodelación se combinan para acelerar la pérdida de tejido óseo.

Las ingestas totales diarias de calcio menores de 400 mg son nocivas para el esqueleto, y es probable que el consumo de 600 a 800 mg, que es la ingestión promedio entre los adultos estadounidenses, también sea inferior a la óptima. Las cantidades diarias recomendadas son de 1 000 a 1 200 mg para adultos, lo que permite acomodarse a la heterogeneidad de la población en el control del equilibrio del calcio (cap. 70).

#### VITAMINA D

(Véase también cap. 346.) La deficiencia grave de vitamina D causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Sin embargo, cada vez hay más

evidencia de que la insuficiencia de vitamina D puede ser más frecuente de lo que se creía, sobre todo entre individuos con riesgo elevado, como los ancianos; los que viven en latitudes septentrionales, y personas con deficiencias nutricionales, malabsorción y enfermedad crónica hepática o renal. Los individuos de piel oscura también tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. Un panel experto de consenso sugirió que los niveles aceptados de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se establecieron en cifras muy bajas y que los objetivos óptimos para la 25(OH)D sérica son mayores de 75 nmol/L (30 ng/ml). Para alcanzar estos niveles en la mayoría de los adultos se requieren ingestas de 800 a 1 000 U/día, sobre todo en personas que evitan la luz solar o usan lociones bloqueadoras de rayos ultravioleta en forma habitual. La insuficiencia de vitamina D conduce a hiperparatiroidismo secundario compensatorio, y es un factor de riesgo importante para osteoporosis y fracturas. Algunos estudios muestran que más de 50% de los pacientes internados en el servicio de medicina general presentan rasgos bioquímicos de deficiencia de vitamina D, incluidos niveles altos de PTH, fosfatasa alcalina y calcio ionizado. Se demostró que en las mujeres que viven en latitudes nòrdicas los niveles de vitamina D disminuyen durante los meses invernales. Esto se relaciona con la pérdida estacional de hueso, reflejo del aumento del recambio óseo. Incluso entre personas ambulatorias sanas, la prevalencia de deficiencia ligera de vitamina D va en aumento. El tratamiento con vitamina D puede normalizar los niveles [ $>75$  pmol/L (30 ng/ml)] y prevenir el aumento relacionado en la remodelación del hueso, pérdida ósea y fracturas. También se han documentado índices más bajos de fracturas entre personas de latitudes nòrdicas con mayor ingesta de vitamina D y niveles más altos de 25(OH)D (véase más adelante en este capítulo). La adecuación de la vitamina D también influye en el riesgo y gravedad de otras enfermedades, incluidos cánceres (colorrectal, prostático y mamario), enfermedades autoinmunitarias y diabetes.

#### ESTADO ESTROGENICO

El déficit de estrógenos probablemente provoca pérdida ósea por dos mecanismos distintos, aunque interrelacionados: 1) la activación de nuevos sitios de remodelación ósea, y 2) la exageración del desequilibrio entre la formación y resorción ósea. Los cambios en la frecuencia de activación producen pérdida transitoria de hueso hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio entre la formación y resorción. No obstante, el desequilibrio en la remodelación produce disminución permanente de la masa. Además, la mera presencia de más sitios de remodelación en el esqueleto incrementa la probabilidad de que las trabéculas sean perforadas, eliminando así la capa sobre la que se puede formar nuevo hueso y acelerando la pérdida de tejido óseo.

El estado de deficiencia estrogénico más frecuente es la interrupción de la función ovárica en el momento de la menopausia, que se produce como media a los 51 años de edad (cap. 342). De este modo, con la actual esperanza de vida, una mujer normal vivirá alrededor de 30 años sin el aporte ovárico de estrógenos. Los mecanismos por los que la deficiencia de estrógenos produce pérdida de hueso se resumen en la figura 348-5. Las células de la médula ósea (macrófagos, monocitos, precursores de osteoclastos, células cebadas), así como las células óseas (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos) expresan ER alfa y beta. La pérdida de estrógeno aumenta la producción de RANKL y puede reducir la síntesis de osteoprogenitora, lo que incrementa el reclutamiento de osteoclastos. Los estrógenos pueden ser también importantes para determinar el tiempo de vida de las células óseas controlando la velocidad de apoptosis. De este modo, en situaciones de carencia estrogénica, el tiempo de vida de los osteoblastos disminuye, mientras que aumenta la longevidad de los osteoclastos.

Dado que la remodelación se inicia por la superficie del hueso, ello conlleva que el hueso trabecular (que tiene una superficie considerablemente mayor [80% del total] que el cortical) se verá preferentemente afectado por el déficit de estrógenos. Las fracturas aparecen antes en los sitios donde el hueso trabecular tiene más importancia para la resistencia ósea; en consecuencia, las que se producen primero son las fracturas vertebrales como consecuencia de la falta de estrógenos.

#### ACTIVIDAD FÍSICA

La inactividad, como el reposo prolongado en cama o la parálisis, produce pérdida de masa ósea significativa. Por el contrario, los deportistas tienen una masa ósea mayor que la población general. Estos cambios de la masa esquelética son más intensos cuando el estímulo comienza durante el crecimiento y antes de alcanzar la pubertad. Los adultos son menos capaces que los niños de incrementar la masa ósea después de la restitución de la actividad física. Los datos epidemiológicos apoyan los efectos beneficiosos del esqueleto para incrementar de forma importante y crónica la actividad

#### CUADRO 348-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS CON INCREMENTO DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS GENERALIZADA EN ADULTOS

Estados hipogonadales	Enfermedades y cánceres hematológicos
Síndrome de Turner	Mieloma múltiple
Síndrome de Klinefelter	Linfoma y leucemia
Anorexia nerviosa	Producción de péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP) asociado con tumores malignos
Amenorrea hipotalámica	Mastocitosis
Híperprolactinemia	Hemofilia
Otros estados hipogonadales primarios y secundarios	Talasemia
Trastornos endocrinos	Trastornos hereditarios seleccionados
Síndrome de Cushing	Osteogenesim imperfecta
Hiperparatiroidismo	Síndrome de Marfan
Tirotoxicosis	Hemocromatosis
Diabetes mellitus tipo 1	Hipofosfatemia
Acromegalia	Enfermedades por depósito de glucógeno
Insuficiencia suprarrenal	Homocistinuria
Trastornos nutricionales y gastrointestinales	Síndrome de Ehlers-Danlos
Desnutrición	Porfiria
Nutrición parenteral	Síndrome de Menkes
Síndromes de malabsorción	Epidermólisis ampollosa
Gastrectomía	Otros trastornos
Enfermedad hepática grave, especialmente cirrosis biliar	Inmovilización
Anemia perniciosa	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Trastornos reumatólogicos	Embarazo y lactancia
Artritis reumatoide	Escoliosis
Espondilitis anquilosante	Esclerosis múltiple
	Sarcoidosis
	Amiloidosis

física. El riesgo de fracturas es más bajo en las comunidades rurales y en los países donde la actividad física se mantiene hasta la ancianidad. Sin embargo, cuando se inicia el ejercicio durante la vida adulta los efectos de la actividad física moderada son leves, con incremento de la masa ósea de 1 a 2% según los resultados de los estudios a corto plazo (menos de dos años de duración). Se afirma que los individuos más activos tienden a sufrir menos caídas y son más capaces de protegerse al caer, con lo que reducen su riesgo de experimentar fracturas.

#### ENFERMEDAD CRÓNICA

Varias enfermedades genéticas y adquiridas se asocian con incremento del riesgo de osteoporosis (cuadro 348-2). Los mecanismos que contribuyen a la pérdida de hueso son específicos para cada enfermedad, y habitualmente son la consecuencia de múltiples factores, como la nutrición, reducción de los niveles de actividad física y factores que afectan a las tasas de remodelación ósea. En la mayor parte de las circunstancias el diagnóstico primario se hace antes que haya manifestaciones clínicas de la osteoporosis.

#### MEDICACIÓN

Un gran número de fármacos que se utilizan en la práctica clínica pueden tener efectos negativos sobre el esqueleto (cuadro 348-3). Los *glucocorticoides* son una causa frecuente de osteoporosis inducida por la medicación. Con frecuencia no es posible determinar el grado en que la osteoporosis se relaciona con el empleo de glucocorticoides o con otros factores, ya que el tratamiento se superpone con los efectos de la enfermedad primaria, que por sí misma puede asociarse también con pérdida de la masa ósea (p. ej., artritis reumatoide). Las dosis excesivas de hormona tiroidea pueden acelerar la remodelación ósea y producir pérdida de masa ósea.

Otros fármacos tienen menos efectos negativos sobre el esqueleto que las dosis farmacológicas de glucocorticoides. Los *anticonvulsivos* parecen incrementar el riesgo de osteoporosis, aunque muchos individuos afectados tienen también un déficit de 1,25(OH)2D, ya que los anticonvulsivos que inducen el

#### 1 FÁRMACOS ASOCIADOS CON INCREMENTO DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN ADULTOS

Glucocorticoides	Exceso de tiroxina
Ciclosporina	Aluminio
Fármacos citotóxicos	Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
Anticonvulsivos	Heparina
Exceso de alcohol	Litio
Inhibidores de aromatasa	

sistema del citocromo P450 alteran también el metabolismo de la vitamina D. Los pacientes sometidos a trasplante tienen un alto riesgo de sufrir una rápida pérdida de masa ósea y fracturas no sólo por los glucocorticoides, sino también por el tratamiento con otros *inmunodepresores*, como ciclosporina y tacrolimus (FK506). Además, estos pacientes con frecuencia presentan alteraciones metabólicas subyacentes, como insuficiencia hepática o renal, que predisponen a pérdida ósea.

Los inhibidores de la aromatasa, que ejercen un bloqueo potente en la enzima aromatasa que convierte los andrógenos y otros precursores suprarrenales en estrógeno, disminuyen mucho los niveles circulantes de estrógeno posmenopáusico. Estos agentes, que se usan en varias etapas del tratamiento contra cáncer mamario, también tienen un efecto nocivo demostrado en la densidad ósea y el riesgo de fractura.

#### TABAQUISMO

Cuando se fuma durante mucho tiempo, los cigarrillos tienen efectos negativos sobre la masa ósea, que pueden estar mediados por la acción tóxica directa sobre los osteoclastos, o de forma indirecta modificando el metabolismo de los estrógenos. Como media, las fumadoras de cigarrillos alcanzan la menopausia de uno a dos años antes que la población general. El tabaquismo de cigarrillos produce también efectos secundarios que pueden modular el estado del esqueleto, incluso enfermedades intercurrentes de vías respiratorias y de otros tipos, debilidad, disminución del nivel de ejercicio, mala nutrición y necesidad de medicaciones adicionales (p. ej., glucocorticoides para la enfermedad pulmonar).

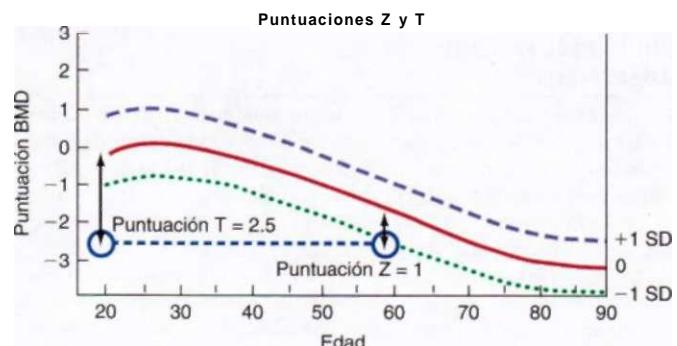
#### MEDICIÓN DE LA MASA OSEA

Actualmente se dispone de varias técnicas no cruentas que permiten determinar la masa o densidad del esqueleto. Son la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA), la absorciometría por rayos X de un solo nivel de energía (*single-energy x-ray absorptiometry*, SXA), tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) cuantitativa y la ecografía.

La DXA es una técnica radiológica muy exacta que se ha convertido en la referencia para medir la densidad ósea en la mayor parte de los hospitales. Aunque se puede utilizar para medir cualquier lugar del esqueleto, las mediciones clínicas habitualmente se realizan en la columna lumbar y cadera. Se han desarrollado aparatos portátiles de DXA que miden el talón (calcáneo), antebrazo (cubito y radio) o dedos (falanges), y también se pueden utilizar para medir la composición del hueso. En la técnica con DXA se utilizan rayos X de doble energía para calcular el área de tejido mineralizado, y el contenido mineral se divide por el área, que se corrige parcialmente en función del tamaño corporal. Sin embargo, esta corrección es sólo parcial, ya que la DXA es una técnica de exploración bidimensional, y no puede determinar la profundidad o longitud posteroanterior del hueso. De este modo, las personas de tamaño pequeño tienden a presentar una densidad mineral ósea (*bone mineral density*, BMD) menor que la media. Los espolones óseos, frecuentes en la osteoartritis, tienden a aumentar falsamente la densidad ósea de la columna vertebral y representan un problema particular para hacer mediciones espinales en personas mayores. Dado que los aparatos para la DXA son de varios fabricantes, los resultados varían en términos absolutos. En consecuencia, se ha convertido en una práctica normal relacionar los resultados con concentraciones "normales" utilizando puntuaciones T, que comparan los resultados individuales con los de una población joven comparable en raza y sexo. Otra alternativa son las puntuaciones Z, que comparan resultados individuales con los de la población de la misma edad que también se ajusta al sexo y raza. De este modo, una mujer de 60 años con una puntuación Z de -1 (1 SD por debajo de la media para su edad) podría tener una puntuación T de -2.5 (2.5 SD por debajo de la media para el grupo testigo con individuos jóvenes) (fig. 348-6). Una calificación T menor de -2.5 en la columna lumbar, cuello femoral o cadera total se considera diagnóstica de osteoporosis.

Se utiliza la CT para la medición espinal y, más recientemente, de la cadera. La CT periférica se usa para medir el hueso en el antebrazo o la tibia. Los resultados obtenidos con CT son distintos a todos los demás disponibles en la actualidad porque esta técnica es tridimensional y proporciona una densidad verdadera (masa de tejido óseo por unidad de volumen). La CT también hace un análisis específico del contenido y el volumen del hueso trabecular y el cortical por separado. Sin embargo, la CT aún es costosa, implica una exposición importante a radiación y es menos reproducible que la DXA. Una nueva técnica que emplea CT de alta resolución (llamada *CT extrema*) también aporta información sobre la arquitectura esquelética, incluida la conectividad esponjosa.

La ecografía se utiliza para medir la masa ósea mediante el cálculo de la atenuación de la señal a su paso por el hueso y de la velocidad con la que lo cruza.



**FIGURA 348-6. Relación entre la puntuación Z y la puntuación T en una mujer de 60 años. BMD, densidad mineral ósea; SD, desviación estándar.**

Aún no queda claro si la ecografía valora propiedades del hueso distintas a la masa (p. ej., calidad), pero esto es una ventaja potencial en la técnica. Por su costo relativamente bajo y su movilidad, es susceptible para usarlo como procedimiento de detección.

Todas las técnicas mencionadas para medir la BMD están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos basándose en su capacidad para predecir el riesgo de fracturas. La cadera es el sitio de elección para realizar la medición en la mayoría de los individuos, ya que valora directamente la masa ósea en una de las localizaciones más frecuentes de las fracturas. Cuando se realizan medidas de la cadera con la DXA, es necesario medir al mismo tiempo la columna. En individuos más jóvenes, como mujeres perimenopáusicas, las medidas de la columna pueden ser un indicador más sensible de la pérdida de masa ósea.

#### CUÁNDO SE DEBE MEDIR LA MASA ÓSEA

Se desarrollaron lineamientos clínicos para usar la densitometría ósea en la práctica clínica. Los lineamientos originales de la *National Osteoporosis Foundation* recomiendan medir la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas, asumiendo que tienen uno o más factores de riesgo para osteoporosis además de la edad, sexo y deficiencia de estrógeno. Las guías de referencia recomiendan además que se mida la masa ósea a *todas* las mujeres de aproximadamente 65 años de edad, posición que ha sido ratificada por la L7S. *Preventive Health Services Task Force*. En el cuadro 348-4 se encuentran resumidos los criterios de Medicare aprobados para el reembolso de los casos con problemas de la densidad mineral ósea.

#### CUÁNDO DAR TRATAMIENTO CON BASE EN LOS RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La mayor parte de los lineamientos sugieren que se considere el tratamiento cuando la BMD es >2.5 SD por debajo del valor promedio para adultos jóvenes (calificación T < -2.5), un nivel consistente con el diagnóstico de osteoporosis. El tratamiento también debe considerarse en mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo, incluso si la BMD no está en el intervalo de osteoporosis. Es importante considerar el riesgo de fractura para los individuos, incluidos aquellos con BMD dentro del intervalo premenopáusico. Los factores de riesgo (edad, fractura previa, antecedente familiar de fractura de cadera, peso corporal bajo, consumo de cigarrillos, consumo excesivo de alcohol, uso de esteroides y artritis reumatoide) pueden combinarse con la BMD para valorar la probabilidad de una fractura en un periodo de cinco o 10 años. Los umbrales para iniciar tratamiento dependen de los análisis de efectividad del costo, pero es probable que sean cercanos a 1% de riesgo por año en Estados Unidos.

#### CUADRO 348-4 INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA PARA LAS PRUEBAS DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA<sup>a</sup>

- Mujeres con déficit de estrógenos y riesgo clínico de osteoporosis
- Alteraciones vertebrales en la radiología indicativas de osteoporosis (osteopenia, fracturas vertebrales)
- Tratamiento con glucocorticoides equivalente a >7.5 mg de prednisona, o duración del tratamiento >3 meses
- Hiperparatiroidismo primario
- Vigilancia de la respuesta a un fármaco aprobado por la FDA para la osteoporosis
- Repetir las mediciones de la BMD con intervalos de más de 23 meses, o con mayor frecuencia si está médica mente justificado

<sup>a</sup>Criterios adaptados de la *BoneMass Measurement Act*, de 1998.

**Nota:** FDA, *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos; BMD, densidad mineral ósea.

## ESTUDIO DEL PACIENTE: Osteoporosis

La transición perimenopáusica es una buena oportunidad para iniciar la discusión sobre los factores de riesgo de osteoporosis y para considerar las indicaciones de realizar una prueba para medir la BMD. La historia clínica y exploración física cuidadosas permitirán identificar los factores de riesgo de osteoporosis. Una puntuación Z baja incrementa las sospechas de una enfermedad secundaria. La pérdida de talla mayor de 2.5 a 3.8 cm es una indicación para realizar radiografías o valoración en busca de fractura vertebral por DXA que permitan descartar fracturas vertebrales asintomáticas, al igual que lo es la presencia de una cifosis significativa o de dolor de espalda, particularmente si aparece después de la menopausia. En pacientes que presentan fracturas es importante asegurarse de que éstas se deben realmente a un traumatismo o a osteoporosis y no a una enfermedad maligna subyacente. Esto suele quedar claro con las radiografías utilizadas habitualmente, pero algunas veces es necesario realizar una CT, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) o gammagrafía.

**PRUEBAS DE LABORATORIO HABITUALES.** No existe un algoritmo establecido para el estudio de las mujeres con osteoporosis. Un estudio general con análisis completo de sangre, calcio sérico y, quizás, calcio en orina de 24 h y pruebas de función hepática y renal son útiles para identificar causas selectas de pérdida de masa ósea, especialmente en mujeres con fracturas o con puntuaciones Z muy bajas. Una concentración sérica de calcio elevado sugiere hiperparatiroidismo o un tumor maligno, mientras que una concentración baja puede reflejar desnutrición y osteomalacia. En presencia de hipercalcemia la medición del nivel sérico de PTH puede permitir distinguir entre el hiperparatiroidismo (PTH elevada) y una enfermedad maligna (PTH baja), y una concentración alta de PTHrP puede ayudar a demostrar la presencia de hipercalcemia humoral relacionada con cáncer (cap. 347). El calcio bajo en orina (<50 mg/24 h) sugiere osteomalacia, desnutrición o malabsorción; el calcio elevado en orina (>300 mg/24 h) es indicativo de hipercaliuria y debe ser investigado. La hipercaliuria se produce principalmente en tres situaciones: 1) pérdida renal de calcio, que es más frecuente en varones con osteoporosis; 2) hipercaliuria abortiva, que puede ser idiopática o asociarse con incremento de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en enfermedades granulomatosas, o 3) enfermedad maligna, o trastornos asociados con recambio óseo excesivo, como la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo.

En las personas con fracturas relacionadas a osteoporosis o densidad ósea en niveles osteoporóticos debe medirse el nivel sérico de 25(OH)D, ya que la ingesta de vitamina D necesaria para alcanzar un nivel deseado >32 ng/ml es muy variable. Los niveles de vitamina D deben mejorarse en todas las personas en tratamiento para osteoporosis. Hay que hacer una valoración de hipertiroidismo mediante la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone, TSH*).

Cuando hay sospecha clínica de síndrome de Cushing, será necesario medir las concentraciones urinarias de **Cortisol** libre o la concentración sérica de éste en ayuno después de administrar dexametasona durante la noche. Cuando se sospechan enfermedad intestinal, malabsorción o desnutrición, será necesario valorar las concentraciones séricas de albúmina y colesterol y la citología hemática completa. Podría anunciar malabsorción asintomática el descubrimiento de anemia (macrocítica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, o folato, o microcítica por deficiencia de hierro) o bien el de concentraciones séricas bajas de colesterol o el de concentraciones urinarias bajas de calcio. Si éstas u otras características sugieren malabsorción, habrá necesidad de valorar el caso más a fondo. En la actualidad se encuentra enfermedad celiaca asintomática con frecuencia creciente; el diagnóstico puede establecerse mediante mediciones de anticuerpos antigliadina, antiendomisiales o antitransglutaminasa, pero podría requerir también biopsia endoscópica. Suele ofrecer confirmación el estudio con una dieta sin gluten (cap. 288). Cuando se encuentra osteoporosis acompañada de síntomas como erupciones, manifestaciones de alergia múltiple, diarrea o bochornos, deberá excluirse la posibilidad de mastocitosis mediante medición de histamina en orina recolectada durante 24 h o de triptasa en suero.

El mieloma puede enmascararse y manifestarse como osteoporosis generalizada, aunque a menudo lo hace con dolor óseo y lesiones características en "sacabocado" en las radiografías. Para excluir este diagnóstico se requieren electroforesis sérica y urinaria y medición de cadenas ligeras en orina. Puede requerirse también biopsia de médula ósea para descar-

## 3 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE METABOLISMO ÓSEO I DE APLICACIÓN CLÍNICA

### Formación de hueso

Fosfatasa alcalina sérica específica del hueso
Osteocalcina sérica
Péptido sérico de procolágeno de tipo I
Resorción ósea
N-telopeptido entrecruzado en suero y orina
C-telopeptido entrecruzado en suero y orina
Desoxipiridinolina libre urinaria

tar la presencia de mieloma (en pacientes con resultados dudosos de la electroforesis), y también puede recurrirse a ella para excluir la presencia de mastocitosis, leucemia y otros trastornos medulares infiltrativos, como enfermedad de Gaucher.

**BIOPSIA ÓSEA.** El marcado con tetraciclinas del esqueleto permite determinar la tasa de remodelación, así como valorar otras enfermedades metabólicas óseas. El empleo actual de pruebas para determinar la BMD, combinadas con estudios hormonales y marcadores biomecánicos de remodelación ósea han sustituido en buena medida a las biopsias de hueso, aunque éstas siguen siendo un recurso importante en la investigación clínica.

**MARCADORES BIOQUÍMICOS.** Existen varios marcadores bioquímicos que proporcionan un índice de la tasa global de remodelación ósea (cuadro 348-5). Estos marcadores están relacionados principalmente con la formación o resorción ósea. Miden la tasa global de remodelación de hueso en un solo punto en el tiempo. Su aplicación clínica se ha visto obstaculizada por la variabilidad biológica (en parte relacionada con los ritmos circadianos), así como por la variabilidad analítica, aunque ésta ha venido mejorando.

La mayor parte de los marcadores de remodelación no predicen las tasas de pérdida ósea con suficiente exactitud como para poder utilizar esta información desde el punto de vista clínico. Sin embargo, los marcadores de resorción ósea pueden ayudar a predecir el riesgo de fracturas, especialmente en individuos ancianos. En mujeres de 65 años o más, cuando los resultados de la densidad ósea están por encima de los umbrales de tratamiento mencionados antes, un nivel alto de resorción ósea debe inclinar al médico a empezar el tratamiento. La principal aplicación de los marcadores bioquímicos es vigilar la respuesta al tratamiento. Con la introducción de los nuevos antirresortivos, la remodelación del hueso desciende rápidamente, haciéndolo antes la resorción que la formación de hueso. La inhibición de la resorción ósea es máxima entre los tres y seis meses. De este modo, la medición de la resorción ósea antes de iniciar el tratamiento, y a los cuatro a seis meses, proporciona una estimación más precoz de la respuesta del paciente que una densitometría ósea. Es posible comprobar la disminución de los marcadores resortivos después del tratamiento con bisfosfonatos o estrógenos; este efecto es menos marcado después del tratamiento con raloxifeno o calcitonina intranasal. Una respuesta al tratamiento del marcador bioquímico es particularmente útil en pacientes asintomáticos y ayuda a garantizar el cumplimiento a largo plazo. Son también de utilidad los marcadores del recambio óseo para vigilar los efectos de la 1-34hPTH, o la administración de la teriparatida, que incrementa con rapidez la formación de hueso y resorción ósea ulterior.

## 0 OSTEOPOROSIS

**TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS.** La atención de los pacientes con osteoporosis con frecuencia implica tratar tanto las fracturas agudas como la enfermedad subyacente. La fractura de cadera casi siempre exige reparación quirúrgica si se pretende que el paciente vuelva a andar. Dependiendo de la localización y gravedad de la fractura, el estado de las articulaciones vecinas y el estado general del paciente, las técnicas pueden consistir en reducción abierta y fijación interna con clavos y placas, hemiartroplastias y artroplastias completas. Estas técnicas quirúrgicas se complementan con una intensa rehabilitación para intentar devolver al paciente a su nivel funcional previo a la fractura. Las fracturas de los huesos largos con frecuencia requieren fijación externa o interna, mientras que otras fracturas (p. ej., las vertebrales, de costillas y pélvicas) suelen tratarse sólo con medidas de sostén, y no requieren tratamiento ortopédico específico.

Sólo casi 25 a 30% de las fracturas con compresión vertebral se manifiestan con dolor de espalda brusco. En el caso de las fracturas sintomáticas agudas es necesario administrar analgésicos, del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol,

o ambos, combinados algunas veces con un narcótico (codeína y oxicodona). Algunos ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño han demostrado que la calcitonina puede reducir el dolor relacionado con las fracturas agudas con compresión vertebral. Una técnica desarrollada recientemente, aunque todavía experimental, consiste en la inyección percutánea de cemento artificial (polimetilmacrilato) en el cuerpo vertebral (vertebroplastia o cioplastia); se ha comunicado que esta técnica ofrece un importante alivio del dolor de forma inmediata a la mayoría de los pacientes. No se conocen los efectos a largo plazo, y las conclusiones se basan en estudios de observación efectuados con pacientes que experimentaban dorsalgia intensa y persistente por fracturas vertebrales agudas o subagudas. No se han publicado hasta ahora estudios clínicos de distribución al azar con testigos sobre verteboplastia o cioplastia. Para el tratamiento del dolor pueden ser útiles períodos cortos de reposo en cama, aunque en general se recomienda la movilización precoz, porque evita el aumento de la pérdida de masa ósea asociada con la inmovilidad. Ocasionalmente, la movilización precoz se puede facilitar con una férula elástica suave. Con frecuencia se producen espasmos musculares en las fracturas con compresión aguda, que se pueden tratar con relajantes musculares y calor.

El dolor intenso generalmente desaparece entre las seis y 10 semanas. Si aparece dolor crónico probablemente no sea de origen óseo, sino que puede estar relacionado con tensiones anormales en músculos, ligamentos y tendones, o una artritis secundaria de alguna carilla articular asociada con alteraciones de la forma torácica o abdominal. El dolor crónico es difícil de tratar y con frecuencia precisa de analgésicos, algunas veces hasta narcóticos. Muchas veces es necesario un reposo intermitente frecuente en decúbito dorsal o en posición semirreclinada para permitir que se relajen los tejidos blandos en tensión. Los ejercicios de estiramiento posterior (paravertebrals) pueden ser beneficiosos, al igual que la aplicación de calor ayuda a relajar los músculos y reduce el componente muscular de las molestias. En algunos pacientes pueden ser útiles diversas técnicas físicas, como ecografía y estimulación nerviosa transcutánea. El dolor también se produce en la región del cuello, no como consecuencia de fracturas compresivas (que casi nunca se producen en la columna cervical como consecuencia de osteoporosis), sino por la tensión crónica asociada con los intentos de elevar la cabeza en una persona con cifosis dorsal grave.

Las fracturas vertebrales múltiples se asocian con frecuencia a síntomas otológicos, que no siempre se aprecian correctamente. Los cambios en la configuración del cuerpo y el dolor de espalda pueden provocar deterioro intenso de la propia imagen y depresión secundaria. El equilibrio alterado, precipitado por la cifosis y el movimiento anterior del centro de gravedad del cuerpo, produce miedo a las caídas, una tendencia a permanecer en casa, que se convierte en el comienzo de un proceso de aislamiento social. Estos síntomas a veces pueden aliviarse con apoyo familiar o psicoterapia, o ambas cosas. También suele ser necesario utilizar antidepresivos cuando hay síntomas de esta enfermedad.

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD SUBYACENTE. Reducción de los factores de riesgo.** Los pacientes deben ser intensamente instruidos para reducir la probabilidad de cualquiera de los factores de riesgo asociados con la pérdida de masa ósea y las caídas. Deben revisarse los medicamentos para confirmar que todos son necesarios. Si el paciente recibe glucocorticoides, deben evaluarse para decidir si hay una indicación real y si se administra en las dosis más bajas posibles. En pacientes con tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas se medirá la TSH para asegurarse que se está administrando una dosis adecuada que no sea excesiva, ya que la tirotoxicosis se puede asociar con aumento de la pérdida de masa ósea. En pacientes que fuman se debe hacer todo lo posible para que abandonen el hábito. La reducción de los factores de riesgo de las caídas incluye también el tratamiento del abuso de alcohol y la revisión de la medicación para detectar cualquier fármaco que pueda producir hipotensión ortostática o sedación, incluidos los hipnóticos y ansiolíticos. Si se produce nicturia se reducirá la frecuencia urinaria si es posible (p. ej., disminuyendo o modificando la administración de diuréticos), ya que el levantarse a mitad de la noche es un motivo frecuente de caídas. Es necesario instruir a los pacientes sobre los dispositivos de seguridad ambiental para eliminar los alambres expuestos, cuerdas de cortina, alfombras resbaladizas y mesas móviles. También deben evitar el andar con calcetines sobre suelos de madera, comprobar el estado de las alfombras (particularmente en las escaleras) e iluminar adecuadamente los caminos a los cuartos de baño y fuera de la casa. También es recomendable tratar los problemas de visión, particularmente si son de percepción de la profundidad, que se asocian específicamente con aumento del riesgo de caídas. Los pacientes ancianos con deterioro neurológico (p. ej., ictus, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer) tienen un riesgo particularmente elevado de caídas y deben ser supervisados y cuidados por personal especializado.

**Necesidades nutricionales.** *Calcio.* Existe un gran número de datos que indica que la ingestión óptima de calcio reduce la pérdida de masa ósea y suprime el recambio de hueso. En el cuadro 348-6 se muestran las últimas recomendaciones procedentes de una publicación del *Institute of Medicine*. Los *National Health and Nutritional Evaluation Studies* (NHANES) han documentado de forma constante que la ingestión media de calcio está muy por debajo de estas recomendaciones. La fuente

## mmiWKEkg.J INGESTIÓN ADECUADA DE CALCIO

Ingestión diaria de calcio que se considera adecuada.  
mg/día

Grupo de edad	Ingestión diaria de calcio que se considera adecuada. mg/día
Niños pequeños (1-3 años)	500
Niños mayores (4-8 años)	800
Adolescentes y adultos jóvenes (9-18 años)	1 300
Varones y mujeres (19-50 años)	1 000
Varones y mujeres (51 años o más)	1 200

**Nota:** en el embarazo y la lactancia las necesidades son las mismas que en la mujer no embarazada (p. ej., 1 300 mg/día en adolescentes/adultos jóvenes y 1 000 mg/día en 19 años o más).

**Fuente:** adaptado del Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, DC, 1997. National Academy Press.

preferida de calcio son los productos lácteos y otros alimentos, aunque muchos pacientes requieren además otros complementos. Los alimentos que sirven como fuente de calcio son los lácteos (leche, yogur y queso) y los alimentos enriquecidos, como ciertos cereales, barquillos (*waffles*), aperitivos, jugos y galletitas. Algunos de estos alimentos enriquecidos contienen tanto calcio por ración como la leche.

Si son necesarios los complementos de calcio deben administrarse en una cantidad de 600 mg o menos por dosis, ya que la absorción del calcio disminuye con el aumento de la dosis. Los complementos deben calcularse en función del contenido de calcio elemental del preparado, y no a partir del peso de la sal de calcio (**cuadro 348-7**). Los complementos de calcio que contienen carbonato deben tomarse con los alimentos, ya que precisan de ácido para solubilizarse. Los complementos de citrato de calcio se pueden tomar en cualquier momento. Para confirmar la biodisponibilidad, los complementos de calcio pueden colocarse en vinagre destilado. Deben disolverse en 30 minutos.

Diversos ensayos clínicos controlados de calcio más vitamina D han confirmado la reducción de la tasa de fracturas clínicas, incluidas las de cadera (casi 20 a 30% de reducción del riesgo). Todos los estudios recientes con fármacos se han realizado en el contexto de la sustitución de calcio (con o sin vitamina D). De este modo, se ha convertido en práctica diaria asegurar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis, independientemente de que reciban o no otro tratamiento farmacológico adicional. Una revisión sistemática confirmó una mayor respuesta en la BMD al tratamiento contra la resorción cuando la ingesta de calcio era adecuada.

Aunque los efectos colaterales del calcio complementario son mínimos (en su mayor parte eructos y estreñimiento con las sales de carbonato), las personas con antecedente de cálculos renales deben someterse a medición del calcio urinario en 24 h antes de incrementar su consumo de calcio, a fin de evitar la hipercalcioria significativa.

**Vitamina D.** La vitamina D se sintetiza en la piel bajo la influencia del calor y la luz ultravioleta (cap. 346). Sin embargo, grandes segmentos de la población no logran obtener vitamina D suficiente para conservar lo que se considera en la actualidad una provisión suficiente [concentración sérica de 25(OH)D sostenidamente por arriba de 75 u.mol/L (30 ng/ml)]. Como la complementación de vitamina D a dosis que satisfagan estas concentraciones séricas es segura y barata, el *Institute of Medicine* recomienda ingestiones diarias de 200 UI para adultos menores de 50 años de edad, 400 UI para los que tienen de 50 a 70 años, y 600 UI para los mayores de 70 años. Los multivitamínicos suelen contener 400 UI y muchos complementos de calcio contienen también vitamina D. Algunos datos sugieren que los ancianos y enfermos con padecimientos crónicos podrían necesitar dosis más elevadas (>1 000 UI).

**Otros nutrientes.** Otros elementos nutricionales, como la sal y la cafeína, pueden tener efectos menores sobre la secreción o absorción del calcio. Para que la carboxilación de la osteocalcina sea óptima es necesario que los niveles de vitamina K sean adecuados. Los estados en los que la nutrición o el metabolismo de la vitamina K están

## CONTENIDO DE CALCIO ELEMENTAL DE DIVERSOS PREPARADOS ORALES DE CALCIO

Preparado de calcio	Contenido de calcio elemental
Citrato de calcio	60 mg/300 mg
Lactato de calcio	80 mg/600 mg
Gluconato de calcio	40 mg/500 mg
Carbonato calcico	400 mg/g
Carbonato calcico + 5 fig de vitamina D, (OsCal 250)	250 mg/comprimido
Carbonato calcico (Tums 500)	500 mg/comprimido

**Fuente:** SM Krane y MF Holick, cap. 355 en HPIM, 14a edición, 1998.

alterados, como en el tratamiento con dicumarínicos a largo plazo, se han asociado con reducción de la masa ósea. La investigación sobre la ingestión de bebidas de cola es motivo de controversia, pero sugiere un posible vínculo con la disminución de la masa ósea a través de factores independientes de la cafeína.

El magnesio abunda en los alimentos y su déficit es muy raro en ausencia de una enfermedad crónica grave. Los complementos de magnesio pueden justificarse en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad celiaca, tratados con antineoplásicos con diarrea grave, desnutrición o alcoholismo. Los fitoestrógenos de la dieta, que derivan principalmente de los productos de la soja y de las leguminosas (p. ej., garbanzos y lentejas), no son lo suficientemente potentes como para justificar su empleo en lugar de un fármaco para el tratamiento de la osteoporosis.

Los pacientes con fractura de cadera con frecuencia son frágiles y están relativamente desnutridos. Algunos datos sugieren que su evolución puede mejorar cuando se les proporciona complementos de calorías y proteínas. La ingestión excesiva de proteínas puede incrementar la excreción renal de calcio, pero este problema suele corregirse con una ingestión adecuada de éste.

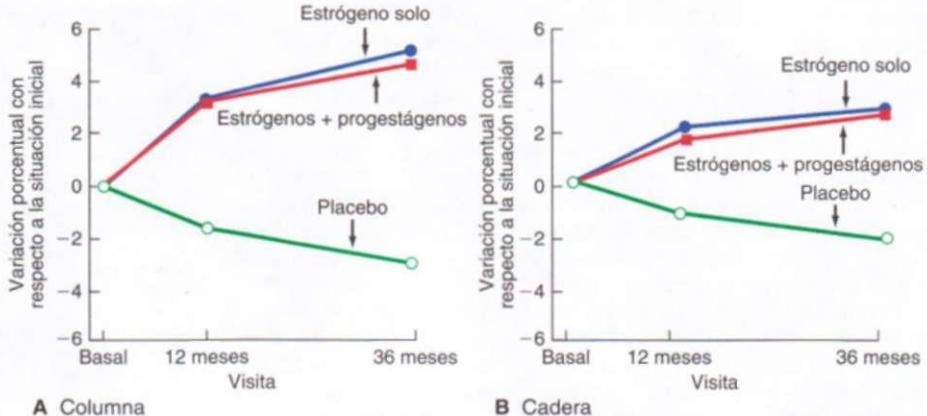
**Ejercicio.** El ejercicio efectuado por las personas jóvenes aumenta la probabilidad de que logren la masa ósea máxima genéticamente determinada. Los metaanálisis de estudios efectuados con mujeres posmenopáusicas indican que el ejercicio con carga de peso previene la pérdida de hueso, aunque no parece producir un aumento sustancial de la masa ósea. Este efecto beneficioso se disipa si se deja de hacer ejercicio. La mayor parte de los estudios son a corto plazo y es probable que haya un efecto más importante en la masa ósea si el ejercicio se continúa por un periodo prolongado. Esta actividad tiene también buenos efectos sobre la función neuromuscular, y además mejora la coordinación, equilibrio y fuerza, con lo que disminuye el riesgo de experimentar caídas. Un programa para caminar es una buena manera de empezar. Otras actividades, como el baile, deportes de raqueta, esquí a campo traviesa y el empleo de aparatos de gimnasio son también recomendables, dependiendo de las preferencias personales de cada individuo y su condición general. Incluso las mujeres que no pueden caminar se benefician de nadar o hacer ejercicios en el agua, no tanto por sus efectos sobre el hueso, que son mínimos, como por sus efectos sobre la musculatura. Los hábitos de ejercicio deben ser constantes y deberían realizarse al menos tres veces por semana.

**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.** Hasta muy recientemente, el tratamiento con estrógenos, solos o combinados con progestágenos, era la modalidad principal para la prevención o tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, han aparecido nuevos fármacos, y en el futuro inmediato se esperan otros más. Algunos de estos fármacos tratan específicamente la osteoporosis (bisfosfonatos, calcitonina, PTH); otros, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen response modulators*, SERM) tienen efectos más amplios. La disponibilidad de estos fármacos permite ajustar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

**Estrógenos.** Existen muchos datos procedentes de ensayos clínicos que indican que diversos tipos de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, estradiol, estrona, estrógenos esterificados, etinilestradiol y mestranol) reducen el recambio óseo, evitan la pérdida de masa ósea e incluso inducen un ligero incremento de la masa en la columna y cadera, así como de la masa ósea corporal total. Los efectos de los estrógenos se ven en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica y en mujeres posmenopáusicas tardías con o sin osteoporosis establecida. Son eficaces y se administran por vía oral o transdérmica. Para estas vías de administración existen en muchos países preparados combinados de estrógenos y progestina, lo que elimina el problema de tomar dos pastillas o utilizar un parche y un progestágeno oral. Un extenso estudio, conocido como PEPI [*Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial*], demostró que los progestágenos C-21 solos no aumentan el efecto de los estrógenos sobre la masa ósea (fig. 348-7).

**Dosis de estrógenos.** Para los estrógenos orales, la dosis recomendada es de 0.3 mg/día de estrógenos esterificados, 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 5 u.g/día de etinilestradiol. Para los estrógenos transdérmicos, la dosis habitual es de 50 u.g de estradiol al día, aunque una dosis más baja puede ser adecuada en algunas mujeres. Los datos de respuesta a la dosis de estrógenos equinos conjugados indican que las dosis más bajas (0.3 y 0.45 mg/día) son efectivas. Dosis aun más bajas se han relacionado con protección de la masa ósea.

**Datos sobre fracturas.** Los datos epidemiológicos indican que las mujeres que toman estrógenos de sustitución presentan una reducción de 50%, como media, de las fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. El efecto beneficioso de los estrógenos



**FIGURA 348-7. Resultados de diferentes tratamientos hormonales de sustitución sobre la densidad mineral ósea (BMD) en la columna (A) y la cadera (B).** Media del cambio porcentual no ajustado en la BMD de la cadera por asignación de tratamiento y visita: sólo se muestran los participantes que cumplieron el protocolo PEPI. Resultados del estudio *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI). Estrógenos, estrógeno equino conjugado 0.625 mg/día; progestágeno, acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día. (Adaptada de TL Bush et al: JAMA 276:1389, 1996.)

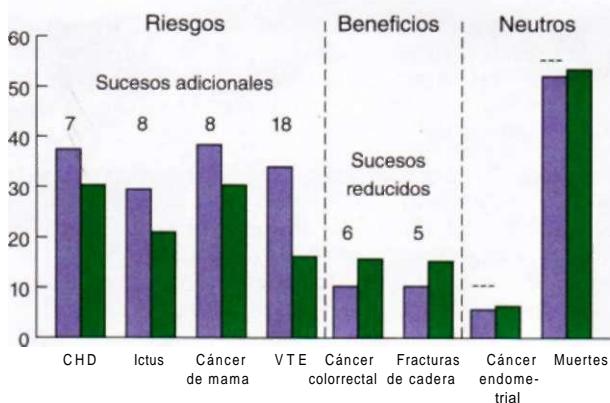
es máximo entre las que empiezan pronto el tratamiento de sustitución y lo continúan; este beneficio desaparece después de interrumpirlo, de tal forma que no existe efecto protector residual contra las fracturas a los 10 años de interrumpirlo. El primer estudio clínico efectuado para valorar las fracturas como resultados secundarios, *Heartland Estrogen-Progestin Replacement Study* (HERS) no demostró efecto alguno del tratamiento hormonal contra las fracturas de la cadera o clínicas de otros sitios en mujeres con arteriopatía coronaria establecida. Estos datos han vuelto de importancia extrema los resultados de la *Women's Health Initiative* (WHI) (cap. 342). El grupo de estrógenos y progestágenos de la WHI aplicada a más de 16 000 mujeres sanas posmenopáusicas indicó que el tratamiento hormonal reduce el riesgo de fracturas de la cadera en 34% y el de todas las otras fracturas clínicas en 24 por ciento.

Unos cuantos estudios clínicos pequeños evaluaron la ocurrencia de fractura espinal como resultado del tratamiento estrogénico. Muestran de manera consistente que el tratamiento con estrógeno reduce la incidencia de fracturas vertebrales por compresión.

El estudio WHI ha ofrecido hasta estos momentos una gran cantidad de datos sobre los efectos multisistémicos del tratamiento hormonal. Aunque estudios de observación efectuados con anterioridad sugirieron que la restitución de estrógenos podría reducir las cardiopatías, la WHI demostró que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos incrementaba el riesgo de sufrir infarto del miocardio letal y no letal en cerca de 29%, lo que confirma los datos obtenidos en el estudio HERS. Otros riesgos relativamente importantes incluyeron el de 40% de idus, aumento en 100% de los casos de enfermedad venosa tromboembólica y aumento en 26% del cáncer de mama. Análisis subsecuentes han confirmado el riesgo incrementado de idus y han mostrado aumento de la demencia al doble. Los beneficios añadidos al de reducción de las fracturas señalado con anterioridad incluyeron disminución de 37% en el riesgo de experimentar cáncer de colon. Estos riesgos relativos deben interpretarse a la luz del riesgo absoluto (fig. 348-8). Por ejemplo, entre 10 000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos durante un año, habrá, en relación con lo esperado, un exceso de ocho ataques cardíacos, ocho cánceres de mama y 18 sucesos tromboembólicos venosos, y reducciones en los números de fracturas de la cadera (cinco casos menos), fracturas clínicas de otros sitios (44 casos menos) y cánceres colorrectales (seis casos menos). Estas cifras deben multiplicarse por los años de tratamiento hormonal. No se observó efecto alguno del tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer uterino o la mortalidad total.

Es importante señalar que los datos encontrados por el estudio WHI se aplican de manera específica al tratamiento hormonal en forma de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. Los beneficios y riesgos relativos del estrógeno sin oposición en mujeres sometidas a histerectomía varían un poco. Aún muestran beneficios contra la presencia de fracturas, así como un mayor riesgo de trombosis venosa y accidente vascular cerebral, de magnitud similar a la de riesgos del tratamiento hormonal combinado. En contraste, el grupo del estudio WHI que sólo recibió estrógenos no indicó un mayor riesgo de infarto miocárdico o cáncer mamario. Los datos sugieren que al menos algunos de los efectos nocivos del tratamiento combinado se relacionan con el componente progestina.

**Modo de acción.** Se han identificado en el hueso y otros tejidos dos clases de receptores de estrógenos (ER) alfa y beta. Las células del linaje monocítico expresan ambos tipos de ER $\alpha$  y ER $\beta$ , al igual que los osteoblastos. Los efectos mediados por los estrógenos varían según el tipo de receptor. Mediante modelos murinos sometidos a inactivación de los ER se observó que la eliminación de los ER $\alpha$  produce reducción



**FIGURA 348-8. Efectos del tratamiento hormonal sobre las tasas de sucesos:** verde, placebo; morado, estrógeno y progestágeno. (CHD, arteriopatía coronaria [coronary heart disease]; VTE, tromboembolia venosa [venous thromboembolic events].) [Con autorización de: Women's Health Initiative, WHIHR Update. Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm>.]

leve de la masa ósea, en tanto que la mutación de los ER<sub>P</sub> tiene menor efecto sobre el hueso. Un paciente varón con una mutación homocigota de los ER<sub>CX</sub> tenía una intensa disminución de la densidad ósea, así como alteraciones del cierre epifisario, confirmando la importante función de los ER<sub>CX</sub> en la biología del hueso. El mecanismo de acción de los estrógenos en el hueso es objeto de investigación muy activa (fig. 348-5). Aunque los datos son contradictorios, los estrógenos parecen inhibir directamente los osteoclastos. Sin embargo, la mayor parte de los efectos de los estrógenos (y de los andrógenos) en la resorción ósea están mediados indirectamente a través de factores paracrinos producidos por los osteoblastos. Estas acciones son: 1) incremento del IGF-I y del TGF- $\beta$  y 2) supresión de IL-1 (alfa y beta), IL-6, TNF- $\alpha$  y síntesis de osteocalcina. Las acciones indirectas de los estrógenos consisten, primordialmente, en disminuir la resorción ósea.

**Progestágenos.** En las mujeres con útero se prescriben progestágenos diarios o cíclicos durante al menos 12 días al mes, combinados con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer de útero. El acetato de medroxiprogesterona y el acetato de noretindrona atenúan la respuesta de las lipoproteínas de alta densidad a los estrógenos, aunque la progesterona micronizada no lo hace. Ni el acetato de medroxiprogesterona ni la progesterona micronizada parecen tener un efecto independiente sobre el hueso; por su parte, la noretindrona, en dosis más bajas, podría proporcionar un beneficio aditivo. Sobre el tejido mamario los progestágenos podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama.

**Estrógenos selectivos de tejido, o SERM.** Actualmente se están utilizando dos SERM en mujeres posmenopáusicas: el raloxifén, que está aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, y el tamoxifén, aprobado para la prevención y tratamiento del cáncer de mama.

El tamoxifén reduce el recambio y pérdida de masa ósea en las mujeres posmenopáusicas en comparación con los grupos tratados con placebo. Estos hallazgos apoyan la idea de que el tamoxifén actúa como un agente estrogénico en el hueso. Existen datos limitados acerca del efecto sobre el riesgo de fracturas, pero el estudio *Breast Cancer Prevention* indicó una posible reducción de las fracturas clínicas, vertebrales, de cadera y de Colles. El principal beneficio del tamoxifén se produce en la incidencia del cáncer de mama. El ensayo de prevención del cáncer de mama indicó que el tamoxifén, administrado durante cuatro a cinco años, reduce la incidencia de cánceres de mama invasores y no invasores nuevos en casi 45% en mujeres que presentan un incremento del riesgo de padecerlo. La incidencia de cánceres mamarios positivos para ER disminuyó en un 65%. El tamoxifén aumenta el riesgo de cáncer uterino en mujeres posmenopáusicas, lo que limita su empleo para la prevención de cáncer a las mujeres con riesgo bajo o moderado.

El raloxifén (60 mg/día) tiene efectos sobre el recambio óseo y la masa ósea muy similares a los del tamoxifén, lo que indica que este fármaco también actúa como estrógeno en el esqueleto. Su efecto sobre la densidad ósea (+1.4 a 2.8% frente al placebo en la columna, cadera y masa ósea corporal total) es algo menor que el que se observa con las dosis habituales de estrógenos. El raloxifén reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales en 30 a 50%, según la subpoblación tratada; sin embargo, no se cuenta con datos que confirmen que el raloxifén puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales en ocho años de observación.

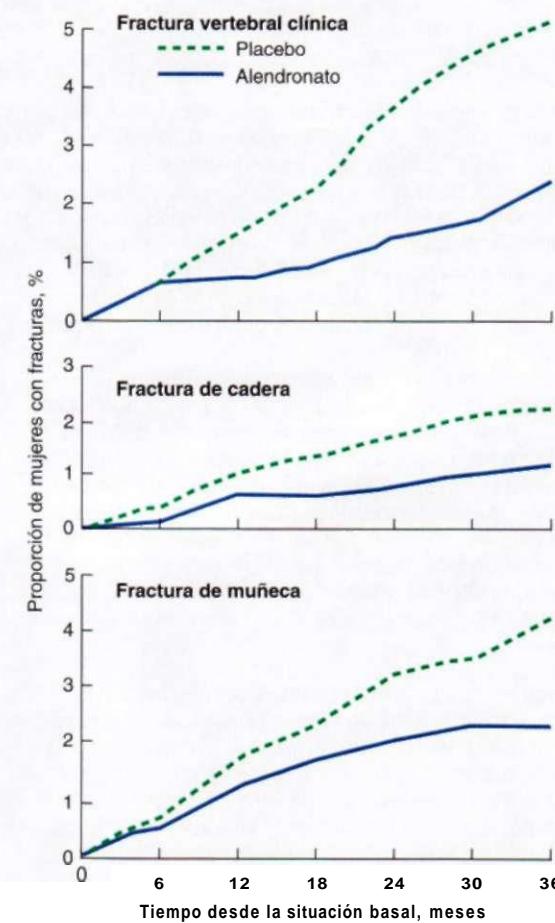
El raloxifén, al igual que el tamoxifén y los estrógenos, tiene efectos a través de otros órganos y sistemas. El más positivo parece ser una reducción del cáncer invasor de mama (principalmente de los tumores ER-positivos) de casi 65% en las mujeres que tomaron raloxifén en comparación con el placebo. En un estudio frente a frente, raloxifén fue tan efectivo como tamoxifén para prevenir el cáncer mamario en mujeres

de alto riesgo, pero en un estudio separado no se observó efecto en la cardiopatía en mujeres con riesgo elevado para este resultado. En contraste con tamoxifén, raloxifén no se relaciona con un mayor riesgo de cáncer uterino ni enfermedad uterina benigna. El raloxifén aumenta la ocurrencia de bochornos, pero reduce las concentraciones séricas de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína y fibrinógeno.

**Mecanismo de acción de los SERM.** Todos los SERM se unen a los ER, aunque cada uno produce una configuración única del receptor. Como consecuencia de ello, las proteínas que actúan como coactivadoras o corepresoras específicas se unen al receptor (cap. 332), lo que da lugar a diferentes efectos sobre la transcripción genética, que varían en función de otros factores de transcripción presentes en la célula. Otro aspecto de la selectividad es la afinidad de cada SERM por los diferentes subtipos de ER<sub>CX</sub> y ER<sub>P</sub>, que se expresan de forma distinta en cada tejido. Estos efectos selectivos sobre los tejidos de los SERM ofrecen la posibilidad de ajustar el tratamiento estrogénico a las necesidades de cada mujer y a los factores de riesgo que presenta cada paciente.

**Bisfosfonatos.** Alendronato, risedronato e ibandronato están aprobados para la prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Risedronato y alendronato están aprobados para el tratamiento de osteoporosis inducida por esteroides, y risedronato también tiene aprobación para prevenir la osteoporosis inducida por esteroides. Tanto alendronato como risedronato están aprobados para el tratamiento de osteoporosis en varones.

Se ha demostrado que el alendronato disminuye el recambio de hueso e incrementa la masa ósea de la columna vertebral en 8% en comparación con lo observado con placebo y el riesgo de fractura de la cadera en 6% en comparación con placebo. Se ha valorado su efecto sobre la ocurrencia de fracturas en múltiples estudios. El *Fracture Intervention Trial* demostró, en más de 2 000 mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, que el tratamiento diario con alendronato (5 mg/día durante dos años y 10 mg/día durante nueve meses, posteriormente) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 50%, de fracturas vertebrales múltiples hasta en 90% y de fracturas de cadera en 50% (fig. 348-9). Varios ensayos posteriores han confirmado estos hallazgos. Por ejemplo, en un estudio realizado con más de 1 900 mujeres con masa ósea baja y tratadas con alendronato (10 mg/día) frente a placebo, la incidencia de todas las fracturas no vertebrales se redujo aproximadamente en 47% justo al año.



**FIGURA 348-9. Proporciones acumuladas de mujeres con osteoporosis que sufrieron fracturas clínicas vertebrales, de cadera o de muñeca, durante los tres años de tratamiento con alendronato o placebo (FTT 1).** (De DM Black et al: Lancet 348:1535, 1996.)

Los estudios en los que se compararon la administración de 70 mg de alendronato una vez a la semana con la de este fármaco a la dosis de 10 mg/día han demostrado equivalencia con respecto a las reacciones de la masa ósea y de recambio de hueso. Por este motivo, se prefiere en general el criterio terapéutico de tomar el fármaco una vez a la semana a causa de la baja incidencia de efectos adversos sobre el tubo digestivo y la facilidad de su administración. El alendronato debe administrarse con un vaso grande de agua antes del desayuno, ya que los bisfosfonatos se absorben mal. Debido a que puede producir irritación esofágica, está contraindicado en pacientes con estenosis o vaciamiento inadecuado del esófago. Se recomienda que los pacientes se mantengan en posición eructante durante al menos 30 min después de tomar el medicamento para evitar irritación esofágica. Se han descrito casos de esofagitis, úlcera esofágica y estenosis esofágica, pero su incidencia parece ser baja. En los ensayos clínicos los síntomas gastrointestinales en conjunto no fueron diferentes en el grupo tratado con alendronato del tratado con placebo. Alendronato también está disponible en una preparación que contiene vitamina D.

El *risedronato* reduce también el recambio de hueso e incrementa la masa ósea. Estudios clínicos controlados han demostrado una reducción de 40 a 50% del riesgo de fracturas vertebrales durante tres años, acompañada de reducción de 40% de los casos de fracturas clínicas no raquídeas. El único estudio clínico diseñado de manera específica para valorar los resultados sobre la ocurrencia de fracturas de la cadera (HIP) indicó que el risedronato redujo en 40% el riesgo de estas fracturas en mujeres que se encontraban en el octavo decenio de la vida con osteoporosis confirmada. Por el contrario, este fármaco careció de eficacia para reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres ancianas (>80 años) sin osteoporosis comprobada. Estudios efectuados al respecto han demostrado que la administración de 35 mg de risedronato una vez a la semana equivale, desde el punto de vista terapéutico, a la de 5 mg/día de este fármaco. Quienes reciben este tratamiento con risedronato deben tomarlo con un vaso lleno de agua simple para facilitar su llegada al estómago, y no deben recostarse durante los 30 min que siguen a la ingestión. La incidencia de efectos adversos del risedronato sobre el tubo digestivo fue semejante a la observada con placebo.

El *elidronato* fue el primer bisfosfonato que se aprobó para aplicación terapéutica, inicialmente para la enfermedad de Paget del hueso y la hipercalcemia. Este agente se ha utilizado también en estudios de tratamiento de la osteoporosis de menor magnitud que la de los efectuados con el alendronato y el risedronato, pero no lo ha aprobado la FDA para esta aplicación terapéutica. El elidronato tiene, probablemente, cierta eficacia contra la ocurrencia de fracturas vertebrales cuando se administra en un régimen cíclico intermitente (dos semanas de administración y 2.5 meses sin ella). No se ha publicado estudio alguno sobre su eficacia contra las fracturas no vertebrales.

*Ibandronato* es el tercer aminobisfosfonato aprobado en Estados Unidos. En estudios clínicos se demostró que una dosis de 2.5 mg/día de ibandronato reduce el riesgo de fractura vertebral en cerca de 40%, pero sin efecto general en las fracturas no vertebrales. En un análisis *post hoc* de sujetos con calificación T -3 o menor en el cuello femoral, el ibandronato redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en cerca de 60%. En estudios clínicos, las dosis de ibandronato de 150 mg al mes por vía oral 3 mg cada tres meses por vía intravenosa, tuvieron mayores efectos en el recambio y la masa ósea que 2.5 mg/día. Los pacientes deben tomar ibandronato oral de la misma forma que los otros bisfosfonatos, pero 1 h antes de cualquier alimento o bebida (aparte de agua simple).

El *ácido zoledrónico* es un bisfosfonato potente con regímenes de administración únicos (una vez al año IV). Aunque todavía no se aprueba para usarlo en osteoporosis, los datos sugieren que es muy efectivo para disminuir el riesgo de fracturas. En un estudio con más de 7 000 mujeres seguidas durante tres años, el ácido zoledrónico (5 mg como infusión IV única cada año) redujo el riesgo de fracturas vertebrales en 70%, el de fracturas no vertebrales en 25% y el de fracturas de cadera en 40%. Estos resultados se relacionaron con menor pérdida de peso y discapacidad. En la población tratada hubo un riesgo más alto de fibrilación auricular (2%) y artralgia, así como un riesgo de 15% de fiebre, en comparación con el placebo.

**Modo de acción.** Los bisfosfonatos están relacionados, desde el punto de vista estructural, con los pirofosfatos, compuestos que se incorporan en la matriz ósea. Los bisfosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir la apoptosis en ellos. La evidencia reciente sugiere que los bisfosfonatos que contienen nitrógeno también inhiben la prenilación de proteínas, uno de los productos finales en la vía del ácido mevalónico, mediante la inhibición de la enzima sintasa de pirofosfato de farnesilo. Este efecto interrumpe el tráfico intracelular de proteínas y al final puede conducir a la apoptosis. Algunos bisfosfonatos tienen una retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen efectos a largo plazo. Las consecuencias de esto, si las hay, se desconocen. Se ha descrito un fenómeno conocido como *osteonecrosis mandibular* (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ), sobre

todo en pacientes con cáncer que reciben dosis altas de ácido zoledrónico o pamidronato. Se han descrito unos cuantos casos en pacientes con osteoporosis tratada con bisfosfonatos orales. Se desconoce la incidencia de fondo de ONJ en esta población, por lo que aún no queda claro el riesgo atribuible a los bisfosfonatos, aunque parece que es relativamente rara.

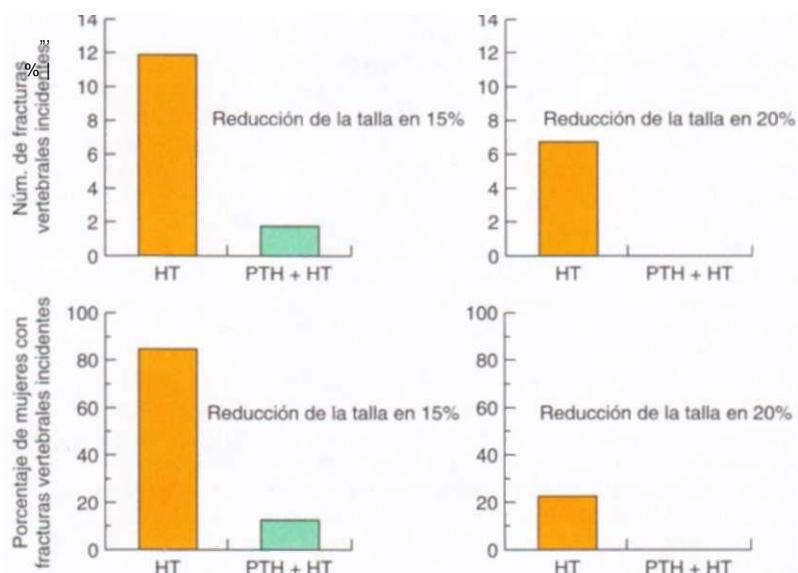
**Calcitonina.** La calcitonina es una hormona polipeptídica producida por la glándula tiroides (cap. 347). No está clara su función porque no se ha descrito enfermedad alguna del esqueleto producida por su deficiencia o su exceso. La FDA ha aprobado el empleo de ciertos preparados de calcitonina para tratar la enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia y osteoporosis en mujeres en quienes la menopausia ocurrió más de cinco años antes de la prescripción de estos agentes.

La calcitonina inyectable produce pequeños incrementos de la masa ósea de la columna lumbar. Sin embargo, limitan su empleo general la dificultad para administrarla y las reacciones frecuentes que produce, entre ellas náusea y bochornos. Hay un aerosol nasal que contiene calcitonina (200 UI/día) disponible para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los resultados de un estudio sugieren que la calcitonina nasal produce incrementos pequeños de la masa ósea y también una reducción pequeña de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las pacientes tratadas con calcitonina en comparación con lo ocurrido a las que recibieron sólo calcio. No se ha demostrado su eficacia contra las fracturas no vertebrales. Hace poco se aprobó una preparación oral de calcitonina para usarla en osteoporosis.

La calcitonina no está indicada en la prevención de la osteoporosis y no es suficientemente potente para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres al principio de la menopausia. Podría tener un efecto analgésico sobre el dolor óseo, tanto en la forma subcutánea como en su presentación nasal.

**Mecanismo de acción.** La calcitonina suprime la actividad de los osteoclastos mediante una acción directa sobre el receptor de la calcitonina. Los osteoclastos expuestos a la calcitonina no pueden mantener su actividad en el borde rugoso, que normalmente mantiene un íntimo contacto con el hueso subyacente.

**Hormona paratiroididea.** La PTH endógena es un péptido de 84 aminoácidos y es el principal regulador de la homeostasis del calcio (cap. 347). Aunque su elevación crónica, como en el hipertiroidismo, se asocia con pérdida de masa ósea (particularmente de hueso cortical), la PTH puede ejercer también efectos anabólicos sobre el hueso. En consonancia con este hecho algunos estudios de observación han señalado que las elevaciones leves de PTH se asocian con el mantenimiento de la masa ósea trabecular. Con base en estos hallazgos se han realizado varios estudios clínicos con un análogo exógeno de PTH (I-34hPTH; teriparatida) que ya está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis establecida en varones y mujeres. El primer estudio aleatorio controlado en mujeres posmenopáusicas mostró que cuando la PTH se superpone al tratamiento estrogénico continuo, produce incrementos sustanciales en la masa ósea (13% en un período de tres años, en comparación con el estrógeno solo) y reduce el riesgo de deformidad vertebral por compresión. En el estudio central (mediana de duración, 19 meses), la inyección subcutánea diaria de 20 pg de PTH(1-34) redujo las fracturas vertebrales en 65% y las no vertebrales en 45% (fig. 348-10). El



**FIGURA 348-10.** Número de deformidades vertebrales incidentes (reducciones de 15 y 20%) en mujeres con osteoporosis que estaban recibiendo tratamiento hormonal (*hormone therapy*, HT), comparadas con las que lo recibieron con HT + PTH durante tres años. (HT, tratamiento hormonal; PTH, hormona paratiroididea.) (Con autorización de F Cosman et al: *J Bone Miner Res* 16:925, 2001.)

tratamiento se administra como inyección diaria por un máximo de dos años. La teriparatida produce aumentos en la masa ósea e induce mejorías en la estructura esquelética. Estos efectos son menores cuando los pacientes estuvieron expuestos antes a bisfosfonatos, tal vez en proporción con la potencia del efecto contra la resorción. Cuando se considera el uso de I-34hPTH en pacientes sin tratamiento previo, es mejor administrarla como fármaco único y seguir luego con un agente que detenga la resorción, como un bisfosfonato.

Los efectos adversos de la teriparatida son por lo general leves, y consisten en mialgias, debilidad, mareos, cefalea y náusea. Los roedores que recibieron tratamiento prolongado con PTH a dosis relativamente elevadas desarrollaron sarcomas osteogénicos. Se ha descrito un caso de osteosarcoma en un paciente tratado con teriparatida. Por ahora, parece que esto es igual a la incidencia de fondo de osteosarcoma en esta población.

El empleo de la PTH puede verse limitado por su modo de administración, se están investigando maneras alternativas de administrarla. También falta definir aún la frecuencia óptima con que debe aplicarse al paciente y es posible que la PTH sea también eficaz cuando se aplique de manera intermitente. El costo puede ser, por añadidura, un factor limitante.

**Modo de acción.** La PTH administrada de manera exógena parece ejercer acciones directas sobre la actividad de los osteoblastos, con pruebas bioquímicas e histomorfométricas de formación temprana de hueso nuevo como reacción a la PTH, antes de activarse la resorción ósea. De manera subsiguiente, la PTH activa la remodelación del hueso pero sigue favoreciendo al parecer la formación sobre la resorción de éste. La PTH estimula la producción de IGF-I y de colágeno, y al parecer acrecienta el número de osteoblastos al estimular su replicación, intensificar su reclutamiento e inhibir la apoptosis en ellos. A diferencia de lo que ocurre con otros tratamientos, la PTH produce aumento verdadero del tejido óseo y restauración manifiesta de la microestructura del hueso (fig. 348-11).

**Fluoruro.** Se ha dispuesto del fluoruro como agente terapéutico desde hace muchos años y resultó un estimulante poderoso de las células osteoprogenitoras cuando se estudió *in vitro*. Se ha utilizado en muchos estudios de la osteoporosis con resultados contradictorios, relacionados en parte con las dosis variables y los diversos preparados. A pesar de los incrementos de la masa ósea de hasta 10% que produce, no parece tener efectos sostenidos sobre la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, que podría aumentar en realidad cuando se administra en grandes dosis. El fluoruro sigue siendo un agente experimental a pesar de su historia prolongada y de los numerosos estudios a los que se ha sometido.

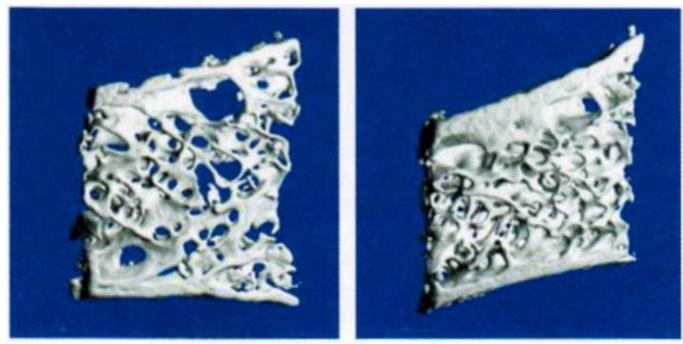
El ranelato de estroncio está aprobado en varios países europeos para el tratamiento de la osteoporosis. Aumenta la masa ósea en todo el esqueleto; en estudios clínicos se observó que este fármaco reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 37% y las no vertebrales en 14%. Parece que tiene un ligero efecto de antirresorción, pero al mismo tiempo no produce un descenso tan marcado en la formación ósea (medida por parámetros bioquímicos). El estroncio se incorpora en la hidroxiapatita en lugar del calcio, una característica que podría explicar parte de sus beneficios contra las fracturas. Se ha observado un ligero aumento en el riesgo de trombosis venosa, convulsiones y alteraciones cognitivas, lo cual requiere mayor estudio.

**Otros posibles anabólicos.** Diversos estudios de pequeño tamaño con hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH), sola o en combinación con otros fármacos, no han demostrado que produzca efectos positivos constantes o sustanciales sobre la masa esquelética. Muchos de estos estudios tenían un seguimiento relativamente corto, y los efectos de la GH, hormona liberadora de GH y de IGF siguen siendo motivo de investigación. Los esteroides anabólicos, la mayoría derivados de la testosterona, actúan principalmente como fármacos antirresortivos para reducir el recambio óseo, aunque también pueden estimular la actividad de los osteoblastos. Los efectos sobre la masa ósea siguen sin estar claros, pero parecen ser en general débiles, y su aplicación está limitada por los efectos secundarios masculinizantes. Varios estudios de observación reciente sugieren que las estatinas, utilizadas actualmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, podrían producir incremento de la masa ósea y reducción del número de fracturas, aunque las conclusiones procedentes de ensayos clínicos son contradictorias.

**ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS.** Las almohadillas protectoras en la cara externa de los muslos, que cubren la región trocantérica de la cadera, pueden evitar las fracturas en esta zona en personas ancianas que viven en asilos. Su empleo está limitado sustancialmente por la comodidad, aunque se están desarrollando nuevos dispositivos que pueden evitar estos problemas y proporcionar ventajas terapéuticas.

La *cifoplastia* y la *vertebroplastia* son también métodos terapéuticos no farmacológicos de utilidad para las fracturas vertebrales dolorosas. Sin embargo, aún no se cuenta con datos a largo plazo sobre estos procedimientos.

**VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO.** Actualmente no existen guías aceptadas universalmente para la vigilancia del tratamiento de la osteoporosis. Dado que la ma-



**FIGURA 348-11. Efecto de la hormona paratiroides (PTH) sobre la microestructura ósea.** Muestras de biopsias pares de una mujer de 64 años de edad antes (A) y después (B) del tratamiento con PTH. (Con autorización de DW Dempster et al: J Bone Miner Res 16:1846,2001.)

yor parte de los tratamientos para este trastorno producen, como media, incrementos pequeños o moderados de la masa ósea, es razonable utilizar como medida de vigilancia la BMD. Los cambios deben superar casi 4% en la columna y 6% en la cadera para considerarse significativos en cualquier individuo. Se prefiere la cadera como lugar de referencia, dada su mayor superficie y reproducibilidad. Los incrementos inducidos por la medicación pueden tardar varios años en producir cambios de esta magnitud, si es que lo hacen. En consecuencia, puede ser razonable no repetir la determinación de la BMD en períodos mayores a dos años. Tan sólo sus reducciones significativas deben inducir a un cambio del tratamiento médico, ya que es de esperarse que muchas de las personas tratadas no muestren respuestas que estén por encima de los límites de detección de las técnicas actuales.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo pueden resultar útiles para vigilar el tratamiento, aunque actualmente existen pocos datos que apoyen esta hipótesis; sigue sin estar claro cuál es el objetivo más útil. Si se utilizan marcadores de recambio óseo se debe hacer una medición antes de empezar el tratamiento y repetirla a los cuatro meses, o más, de duración de éste. En general, para resultar significativo, un cambio del marcador de recambio óseo debe ser de 30 a 40% inferior con respecto al basal a causa de la variabilidad biológica y técnica de estas medidas. Un cambio positivo en los marcadores bioquímicos o en la densidad ósea puede ser útil para ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos.

## **OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDEOS**

Las fracturas osteoporóticas son una consecuencia bien conocida del hiper cortisolismo asociado con el síndrome de Cushing. Sin embargo, el empleo terapéutico de los glucocorticoides es con mucho la forma más frecuente de osteoporosis esteroidea. Los glucocorticoides se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversos trastornos, como las enfermedades pulmonares crónicas, artritis reumatoide y otras collagenopatías, enfermedad intestinal inflamatoria y después de trasplantes. La osteoporosis y fracturas relacionadas son efectos secundarios graves del tratamiento crónico con estos preparados. Dado que sus efectos sobre el esqueleto con frecuencia se superponen a los que producen la edad y la menopausia, no es sorprendente que las mujeres y las personas ancianas sean los grupos que se ven afectados con mayor frecuencia. No obstante, la respuesta del esqueleto a los esteroides es muy heterogénea, e incluso individuos jóvenes y en crecimiento tratados con glucocorticoides pueden sufrir fracturas.

El riesgo de experimentar fracturas depende de la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque datos obtenidos recientemente sugieren que quizás no existe una dosis segura por completo. La pérdida de hueso es más rápida durante los primeros meses del tratamiento y el hueso trabecular se afecta de manera más grave que el hueso cortical. Como resultado, se ha visto que la frecuencia de fracturas aumenta dentro de los tres primeros meses del tratamiento con esteroides. No se incrementa el riesgo de fracturas en el esqueleto axial ni en las extremidades, incluso el de fractura de la cadera. Puede ocurrir pérdida de hueso tras la administración de esteroides por cualquier vía, incluso la de inhalación de glucocorticoides a grandes dosis y las inyecciones intraarticulares. La administración de estos agentes en días alternos no parece mejorar los efectos esqueléticos de los glucocorticoides.

## **FISIOPATOLOGÍA**

Los esteroides incrementan la pérdida de masa ósea por múltiples mecanismos, como: 1) inhibición de la función de los osteoblastos y posible incremento de su

apoptosis, lo que altera la síntesis de hueso nuevo; 2) estimulación de la resorción ósea, probablemente como efecto secundario; 3) alteración de la absorción del calcio en el intestino, tal vez como efecto independiente de la vitamina D; 4) incremento de la pérdida urinaria de calcio y la inducción de cierto grado de hiperparatiroidismo secundario; 5) reducción de los andrógenos suprarrenales y supresión de la secreción ovárica y testicular de estrógenos y andrógenos, y 6) inducción de miopatía esteroidea, que agrava los efectos sobre el esqueleto y la homeostasis del calcio, además de incrementar el riesgo de caídas.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

Dada la prevalencia de la osteopenia inducida por esteroides es importante valorar el estado del esqueleto en todos los pacientes que vayan a iniciar o que ya estén recibiendo tratamiento con glucocorticoides a largo plazo. Además, es necesario identificar los factores de riesgo modificables, como los que favorecen las caídas. En el estudio es necesario medir la talla y fuerza muscular. Las pruebas de laboratorio deben incluir la medición del calcio en orina de 24 h. En todos los pacientes en los que se vaya a iniciar tratamiento con glucocorticoides, y en los que reciban tratamiento a largo plazo (más de tres meses) es necesario medir la masa ósea en la columna y en la cadera utilizando DXA. Si sólo puede medirse una de estas zonas se prefiere la columna en individuos de menos de 60 años y la cadera en mayores de 60.

#### PREVENCIÓN

La pérdida de masa ósea producida por los esteroides se puede evitar, y también es posible reducir significativamente el riesgo de fracturas. Las medidas terapéuticas abarcan empleo de pequeñas dosis de glucocorticoides para manejo de la enfermedad. Con tal intención deben utilizarse las dosis de esteroides más bajas posibles, y elegir las vías tópica e inhalada siempre que se pueda. Es importante reducir factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol y fomentar la participación en ejercicios con carga de peso. Todos los pacientes deben recibir dosis adecuadas de calcio y vitamina D, bien sea a partir de la dieta o mediante complementos.

## 349 Enfermedad de Paget y otras displasias del hueso

Murray J. Favus, Tamaia J. Vokes

#### OSTEOPATÍA DE PAGET

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo circunscrito que suele afectar zonas difusas del esqueleto y que se debe a un mayor remodelamiento del hueso. El proceso patológico es iniciado por una hiperactividad en la resorción ósea osteoclástica, a la que le sigue un aumento compensador de la formación de hueso nuevo osteoblástico. El hueso nuevo formado en esta enfermedad está desorganizado desde el punto de vista estructural y es más susceptible a deformidades y fracturas. Si bien la mayoría de los pacientes no presentan síntomas, diversas manifestaciones clínicas y complicaciones pueden deberse directamente a la afección ósea o, secundariamente, a la expansión ósea y compresión subsiguiente del tejido neural contiguo.

**Epidemiología** Hay una notable variación geográfica en la frecuencia de la enfermedad de Paget y es alta su prevalencia en Europa occidental (Gran Bretaña, Francia y Alemania, pero no en Suiza ni en Escandinavia) y entre quienes han inmigrado a Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y Norteamérica y Sudamérica. La enfermedad es rara en las poblaciones nativas de los países americanos, África, Asia y Medio Oriente. La prevalencia es mayor en los varones y aumenta con la edad. Las series de necropsias revelan enfermedad de Paget en cerca de 3% de las personas mayores de 40 años. La prevalencia de las radiografías esqueléticas positivas en individuos de más de 55 años es de 2.5% para los varones y de 1.6% para las mujeres. Las concentraciones de fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase, ALP*) son altas en pacientes asintomáticos que tienen una frecuencia ajustada para la edad de 12.7 y siete por 100 000 personas-años en varones y en mujeres, respectivamente. La frecuencia del diagnóstico mediante criterios radiográficos o bioquímicos ha declinado en los últimos 20 años.

#### 0 OSTEOFITOSIS POR GLUCOCORTICOIDEOS

Sólo los bisfosfonatos han demostrado en extensos ensayos clínicos reducir el riesgo de fracturas en pacientes tratados con esteroides. Se ha demostrado que el risedronato impide la pérdida de masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en casi 70%. Se han observado efectos beneficiosos similares en estudios con alendronato. Los ensayos controlados con tratamiento hormonal de sustitución han demostrado que conserva el hueso y la calcitonina también ha mostrado un cierto efecto protector en la columna vertebral. Las tiazidas reducen la pérdida urinaria de calcio, aunque su función en la prevención de las fracturas no está clara. La PTH también se ha estudiado en un pequeño grupo de mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides en las que la masa ósea tuvo aumentos sustanciales. La teriparatida está en proceso de investigación en un estudio multicéntrico más grande.

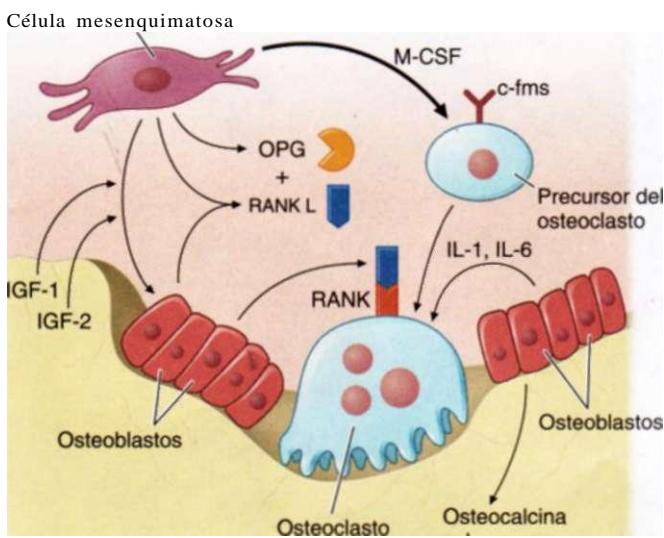
#### LECTURAS ADICIONALES

- BARRETT-CONNOR E et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125, 2006
- COSMAN F: Anabolic therapy for osteoporosis: Parathyroid hormone. *Curr Rheumatol Rep* 8:63, 2006
- DEROO BJ et al: Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 116:561, 2006
- HEANEY RP: Bone health. *Am J Clin Nutr* 85:300S, 2007
- LYLES KW et al: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799, 2007
- MAUCK KF, CLARKE BL: Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 81:662, 2006
- MULDER IE et al: Drug insight: Existing and emerging therapies for osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:670, 2006
- POOLE KE, COMPSTON JE: Osteoporosis and its management. *BMJ* 333:1251, 2006
- VOGEL V et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 295:2727, 2006

**Etiología.** Todavía se desconocen las causas de la enfermedad de Paget, pero las evidencias apoyan tanto causas genéticas como víricas. Se encuentra un antecedente familiar positivo en 15 a 25% de los pacientes y, cuando existe, aumenta la prevalencia de la enfermedad siete a 10 tantos en parientes de primer grado.

La eliminación homocigota del gen *TNFRSF1B*, que codifica la osteoprotegerina (fig. 349-1), ocasiona enfermedad de Paget juvenil, cuadro caracterizado por diferenciación y resorción osteoclásticas incontroladas. Las características familiares de la enfermedad en algunas grandes "familias" de hermanos son compatibles con un modelo de herencia dominante autosómico con penetrancia variable. Se ha identificado cartográficamente un locus de susceptibilidad de aparición de la enfermedad, en el cromosoma 18q21-22, región que contiene un gen encargado de un raro trastorno esquelético similar a la enfermedad de Paget conocido como *osteólisis expansiva familiar*. El gen codifica el activador del receptor del factor-KB nuclear (*receptor activator of nuclear factor-KB, RANK*), miembro de la superfamilia de factores de necrosis tumoral que son indispensables para la diferenciación del osteoclasto (fig. 349-1). En otras familias se han identificado cartográficamente loci de susceptibilidad, también en loci de cromosomas 18q23, 6p21.3, 5q31 y 5q35. En casos familiares y esporádicos de enfermedad de Paget se han detectado mutaciones del gen *SQSTM1* (secuestrosoma 1 o proteína p62) en el dominio de carboxilo terminal C de unión con ubicuitina. La proteína p62 interviene en las señales que envía el factor nuclear KB (*nuclearfactor-*c*B, NF-KB*) y regula la diferenciación osteoclástica. La variabilidad fenotípica en sujetos con mutaciones de *SQSTM1* sugiere que pudieran influir en la expresión clínica de la enfermedad factores adicionales, como influencias genéticas o de otro tipo, o infección por virus.

Varias líneas de evidencia sugieren que la enfermedad de Paget tiene un origen vírico y entre ellas se incluyen: 1) la presencia de inclusiones citoplasmáticas nucleares que semejan a los paramixovirus (virus del sarampión y virus sincitial respiratorio) en los osteoclastos pagéticos y 2) mRNA vírico en osteoclastos precursores y maduros. La causa vírica se ve apoyada, además, por la conversión de precursores de osteoclastos en osteoclastos semejantes a los de Paget por vectores que contienen la nucleocápside del virus del sarampión o genes de la matriz. Sin embargo, se ha puesto en duda este origen vírico por la incapacidad para cultivar un virus vivo a partir del hueso de Paget y por la



**FIGURA 349-1.** Diagrama que ilustra los factores que promueven la diferenciación y el funcionamiento de osteoclastos y osteoblastos y el papel que desempeña la vía del RANK. Las células del estroma de la médula ósea (mesenquimatosas) y los osteoblastos diferenciados producen múltiples factores de crecimiento y citocinas, que incluyen el factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF), para modular la osteoclastogénesis. El RANKL (ligando del receptor activador de NFkB) es producido por progenitores osteoblásticos y por osteoblastos maduros y puede fijarse a un receptor señuelo soluble denominado OPG (osteoprotegerina) para inhibir la acción del RANKL. Como alternativa, una interacción intercelular entre los progenitores de osteoblastos y osteoclastos permite la fijación del RANKL a su receptor unido a la membrana, RANK, estimulando de esta manera la diferenciación y el funcionamiento del osteoclasto. RANK fija proteínas intracelulares denominadas TRAFs (factores relacionados con el receptor al factor de necrosis tumoral [*rumor necrosis factor receptor-associated factors*]) que sirven de mediadores en la señalización del receptor a través de factores de transcripción como NFkB. El M-CSF se une a su receptor, c-fms, que es el homólogo celular del oncogén *fms*. Véase en el texto el posible papel que desempeñan estas vías en los trastornos de la función del osteoclasto como la enfermedad de Paget y la osteopetrosis.

imposibilidad de clonar los genes víricos de longitud completa del material obtenido en pacientes con la enfermedad.

**Fisiopatología.** La principal anormalidad en la enfermedad de Paget es el mayor número y actividad de los osteoclastos. Los osteoclastos de Paget son de gran tamaño, su población aumenta de 10 a 100 veces y tienen un mayor número de núcleos (hasta 100, en comparación con los tres a cinco núcleos del osteoclasto normal). Los osteoclastos hiperactivos producen un incremento de siete veces en las superficies de resorción y una tasa de erosión de 9 pg/día (lo normal es de 1 pg/día). Se han identificado varias causas del mayor número y actividad de los osteoclastos pagéticos: 1) los precursores osteoblásticos son hipersensibles a  $^{18}\text{S}\text{I}\text{O}^{+}\text{D}^+$ ; 2) los osteoclastos tienen una respuesta excesiva al ligando de RANK (RANKL), el factor estimulador del osteoclasto que media los efectos de la mayor parte de los factores osteotrópicos que median la formación de osteoclastos; 3) las células del estroma medular de las lesiones pagéticas muestran una mayor expresión del ligando de RANK;

4) el reclutamiento de precursores de osteoclastos está potenciado por la interleucina (IL) 6, la cual se encuentra alta en la sangre de pacientes con enfermedad de Paget y se expresa excesivamente en los osteoclastos pagéticos; 5) la expresión del protooncogén *c-fos*, que favorece la actividad osteoblástica, se encuentra aumentada; y 6) hay una sobreexpresión del oncogén antiapoptótico *Bcl-2* en el hueso pagético. Múltiples osteoblastos son reclutados a los sitios de resorción activa y producen gran cantidad de matriz de hueso nuevo. Por consiguiente, el recambio óseo es alto y la masa ósea es normal o está aumentada, no reducida.

La manifestación característica de la enfermedad de Paget es una mayor resorción ósea que conlleva una formación acelerada de hueso. Una fase osteolítica inicial entraña una resorción ósea prominente y una notable hipervascularización. Desde el punto de vista radiográfico, esto se manifiesta por un borde lítico que avanza o lesión de "hoja de hierba". La segunda fase es un período de formación y resorción muy activas de hueso que reemplaza al hueso laminar normal con un hueso dispuesto al azar (entrelazado). La disposición en mosaico del hueso entrelazado es inferior desde el punto de vista estructural y puede combarse y fracturarse con más facilidad. Al mismo tiempo, el

tejido conjuntivo fibroso puede reemplazar a la médula ósea normal. En la fase esclerótica final, la resorción de hueso declina progresivamente y lleva a la formación de un hueso duro, denso, menos vascular, denominado pagético o de mosaico, el cual representa la llamada fase de devastamiento o apagada de la enfermedad de Paget. Las tres fases pueden presentarse al mismo tiempo en diferentes localizaciones esqueléticas.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes asintomáticos a menudo se diagnostican por el descubrimiento de un mayor nivel de fosfatasa alcalina en la química sanguínea sistemática o por una anormalidad en una radiografía esquelética obtenida por otra indicación. Las localizaciones esqueléticas afectadas con mayor frecuencia son pelvis, cuerpos vertebrales, cráneo, fémur y tibia. Los sitios activos múltiples de afección esquelética son más comunes en los casos familiares con presentación temprana.

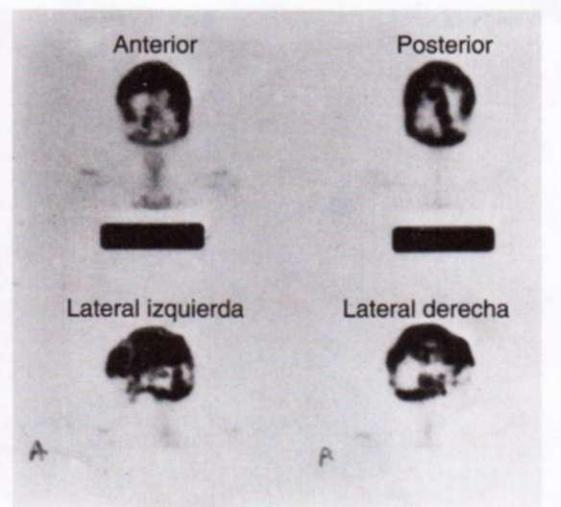
El dolor es el síntoma de presentación más común. Se debe a una mayor vascularidad ósea, lesiones líticas en expansión, fracturas, combamiento u otras deformidades de las extremidades. El combamiento del fémur o la tibia produce anormalidades en la marcha y fuerzas mecánicas anormales, con osteoartritis (artrosis) secundaria de la cadera o de la rodilla. El combamiento de los huesos largos también produce dolor de la extremidad, por distensión de los músculos insertados en el hueso reblandecido por el proceso pagético. La dorsalgia se debe a un agrandamiento de las vértebras pagéticas, fracturas por compresión vertebral, estenosis raquídea, cambios degenerativos de las articulaciones y alteraciones de la mecánica corporal con xifosis e inclinación de la parte superior del dorso hacia delante. Rara vez, la compresión de la médula espinal puede deberse al crecimiento óseo o al síndrome de robo vascular. La afección craneal puede causarcefalalgias, crecimiento simétrico o asimétrico de los huesos parietales o frontales (giba frontal) y un mayor tamaño de la cabeza. La expansión craneal puede estrechar el diámetro de los agujeros craneales y ocasionar complicaciones neurológicas que incluyen hipoacusia por daño del nervio coclear debido a la afección del hueso temporal, parálisis de pares craneales y reblandecimiento de la base del cráneo (*platibasia*) y riesgo de compresión del tallo encefálico. La afección pagética de los huesos faciales ocasiona deformidad del rostro, pérdida de dientes y otros trastornos dentales y, rara vez, compresión de las vías respiratorias.

Las fracturas son complicaciones graves de la enfermedad de Paget y suelen presentarse en los huesos largos, en zonas de lesiones líticas activas o que avanzan. Las zonas de fractura comunes son la diáfisis femoral y las regiones subtrocantéreas. Las neoplasias que se originan en hueso pagético son raras. La frecuencia de sarcomas al parecer está disminuyendo, posiblemente debido a un tratamiento más temprano y más eficaz con agentes potentes que impiden la resorción. La mayor parte de los tumores son osteosarcomas, que por lo general se presentan con dolor de aparición nueva en una lesión pagética crónica. Los tumores benignos de células gigantes, ricos en osteoclastos, pueden aparecer en zonas adyacentes al hueso pagético y responden al tratamiento con glucocorticoides.

Las complicaciones cardiovasculares ocurren en pacientes con afección de grandes porciones (15 a 35%) del esqueleto y un alto grado de actividad de la enfermedad (fosfatasa alcalina cuatro veces mayor de lo normal). Las fistulas arteriovenosas extensas y los notables aumentos del flujo sanguíneo a través del hueso pagético vascular originan un estado de alto gasto y cardiomegalia. Sin embargo, la insuficiencia de alto gasto es relativamente rara y por lo general se desarrolla en pacientes con enfermedad cardiaca concomitante. Además, la estenosis aórtica calcificada y las calcificaciones vasculares difusas se han vinculado a la enfermedad de Paget.

**Diagnóstico.** El diagnóstico es sugerido en el examen clínico por la presencia de agrandamiento craneal con giba frontal, combamiento de una extremidad o estatura corta con postura de simio. Una extremidad con una zona de calor y dolor a la palpación sugiere una lesión pagética subyacente. Otros datos son deformidad ósea de pelvis, cráneo, columna y extremidades; afección articular en las articulaciones adyacentes a lesiones, y discrepancia en la longitud de las piernas resultante de deformidades de los huesos largos.

La enfermedad de Paget suele diagnosticarse por las anormalidades radiográficas y bioquímicas. Los datos radiográficos típicos comprenden crecimiento o expansión de todo un hueso o de una zona de un hueso largo, engrosamiento cortical, agrandamiento de las marcas trabeculares y cambios Uticos y escleróticos típicos. Las radiografías craneales (fig. 349-2) revelan regiones de "algodón" u osteoporosis circunscrita; engrosamiento de zonas diploicas y crecimiento y esclerosis de una porción o de todo de uno o más huesos craneales. El engrosamiento de las placas terminales superior e inferior de la cortical de las vértebras crea unas vértebras "en marco de fotografía". El crecimiento radiodenso difuso de las vértebras se denomina "vértebra de marfil". Las



**FIGURA 349-2. Mujer de 48 años de edad con enfermedad de Paget del cráneo.** *Izquierda.* Radiografía lateral que muestra zonas de resorción ósea y esclerosis. *Derecha.* Gammagrafía ósea mediante HDP marcado con tecnecio-99m y

proyecciones anterior, posterior y lateral del cráneo que muestran captación difusa del isótopo por los huesos frontal, parietal, occipital y petroso.

radiografías pélvicas demuestran destrucción o fusión de las articulaciones sacroiliacas; lesiones poróticas y radiodensas del hueso ilíaco con espirales de trabeculaciones burdas; engrosamiento y esclerosis de la línea iliopectínea (signo de Brim) y reblandecimiento con protrusión de los acetábulos, con migración axial de las caderas y contractura en flexión funcional. Las radiografías de los huesos largos revelan deformidad por combamiento y cambios pagéticos típicos de engrosamiento cortical y expansión, así como zonas de radio-lucidez y esclerosis (fig. 349-3). Los gammagramas óseos con tecnecio-99m son menos específicos pero más sensibles que las radiografías estándar para identificar los lugares con lesiones esqueléticas activas. Las zonas sospechosas de transformación maligna del hueso pagético se distinguen mejor mediante la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) o las imágenes obtenidas por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*). Para el diagnóstico definitivo de cáncer es necesaria la biopsia ósea.

La evaluación bioquímica es de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Paget. El notable aumento en el recambio óseo puede vigilarse utilizando marcadores bioquímicos de formación y resorción óseas. El aumento paralelo de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y urinarios de hidroxiprolina, marcadores de la formación y la resorción ósea respectivamente, confirman el acoplamiento de ambos procesos en la enfermedad de Paget. El grado de elevación del marcador óseo refleja la magnitud y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con las elevaciones más altas de la fosfatasa alcalina (10 veces el límite superior de lo normal) típicamente manifiestan afección del cráneo y por lo menos de otro sitio esquelético. Los valores más bajos sugieren

una afección menos extensa o una fase quiescente de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la fosfatasa alcalina total en suero sigue siendo la prueba preferente tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la respuesta al tratamiento. En ocasiones, un paciente sintomático con datos de avance de una sola localización podrá tener un nivel de fosfatasa alcalina total que sea normal, pero un aumento de la fosfatasa alcalina específica de hueso. La osteocalcina sérica, un marcador de la formación ósea, no siempre se encuentra elevada en los pacientes con enfermedad de Paget activa y no es recomendable su uso en el diagnóstico o en el tratamiento.

La desoxipirodinolina urinaria y sérica, el N-telopéptido y el C-telopéptido son productos de degradación de la colágena de tipo I y son más específicos de la resorción ósea que la hidroxiprolina. Estos nuevos marcadores de la resorción ósea tienen ventajas distintas sobre el cálculo de la razón hidroxiprolina/creatinina en la micción de 24 h o en la segunda micción matutina, que requieren el control de la ingesta de gelatina de los alimentos y obtención y análisis precisos de la orina. Los nuevos marcadores de la resorción disminuyen por reacción al tratamiento con mayor prontitud que la fosfatasa alcalina.

Los niveles de calcio y fosfato en suero son normales en la enfermedad de Paget. La inmovilización de un paciente con enfermedad de Paget activa rara vez produce hipercalcemia e hipercaliuria y aumenta el riesgo de nefrolitiasis. Sin embargo, el descubrimiento de hipercalcemia, aun en personas inmovilizadas, será motivo para investigar otra causa de esta alteración electrolítica. En cambio, la hipocalciemia o el hiperparatiroidismo secundario leve pueden desarrollarse en pacientes con enfermedad de Paget que tienen una formación de hueso muy activa y un aporte insuficiente de calcio en la alimentación. La hipocalciemia puede presentarse durante el tratamiento con bisfosfonato, cuando se suprime pronto la resorción ósea y continúa la formación activa de hueso. La hipocalciemia puede prevenirse mediante el aporte apropiado de calcio y vitamina D.



**FIGURA 349-3. Radiografía de un varón de 73 años de edad con enfermedad de Paget del fémur proximal derecho.** Adviértase lo burdo del patrón trabecular con notable engrosamiento cortical y estrechamiento del espacio articular, compatible con osteoartritis consecutiva a deformidad pagética del fémur derecho.

### 31 OSTEOPATÍA DE PAGET

El desarrollo de agentes farmacológicos eficaces y potentes (**cuadro 349-1**) ha modificado la filosofía terapéutica y ahora, en vez de tratar únicamente a los pacientes sintomáticos, se trata a los que no tienen síntomas y que corren el riesgo de sufrir complicaciones. La farmacoterapia está indicada en las siguientes circunstancias: control de los síntomas causados por la enfermedad de Paget metabólicamente activa como ostalgia, fracturas, cefalalgia, dolor por radiculopatía o artropatía pagética o complicaciones neurológicas; disminución del flujo sanguíneo local y reducción de la pérdida de sangre en los procedimientos quirúrgicos de pacientes sometidos a cirugía en un loco pagético activo; descenso de la hipercaliuria que puede presentarse durante la inmovilización, y descenso del riesgo de complicaciones cuando la actividad de la enfermedad es alta (ALP alta) y cuando los sitios afectados son huesos que soportan peso, zonas adyacentes a articulaciones mayores, cuerpos vertebrales y cráneo. Aún no se ha determinado si el tratamiento en la fase temprana previene las complicaciones tardías. Sin embargo, el restablecimiento de la arquitectura ósea normal tras la supresión de la actividad pagética sugiere que el tratamiento podría prevenir las deformidades y complicaciones adicionales.

Los agentes aprobados para tratar la enfermedad de Paget suprimen las tasas muy altas de resorción ósea y, en forma secundaria, reducen las altas tasas de formación de

**CUADRO 349-1 AGENTES FARMACOLÓGICOS APROBADOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE PAGET**

NOMBRE Y MARCA COMERCIAL	POTENCIA <sup>a</sup>	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Etidronato (Didronel)	1	400 mg/día durante 6 meses	Después de ayuno
Tiludronato (Skelid)	10	400 mg/día durante 3 meses	Después de ayuno
Pamidronato (Aredia)	100	30 mg/día, en un total de 3 dosis o 60-90 mg una vez	IV
Alendronato (Fosamax)	700	30 mg/día durante 2 meses	Después de ayuno
Risedronato (Actonel)	1 000	30 mg/día durante 2 meses	Después de ayuno
Zoledronato (Zometa)	NK	5 mg	IV
Calcitonina (Miacalcin)	NA	100 U/día	SC

<sup>a</sup> La potencia se valora en comparación con el etidronato. En lo que toca a cada comprimido, la potencia del etidronato es 400 mg; la de tiludronato, 200 mg; la de alendronato, 40 mg y la de risedronato, 30 mg. No se ha aprobado el uso de nebulización n<sup>al</sup> de la calcitonina, en la enfermedad de Paget.

Nota: NK, se desconoce (*notknown*); NA, no aplicable.

hueso (cuadro 349-1). Por efecto de la disminución en el recambio óseo, los patrones estructurales pagéticos, incluidas las zonas de hueso entrettejido mal mineralizado, son reemplazados por hueso esponjoso o laminar de características más normales. La mejoría en la estructura esquelética puede demostrarse en las radiografías estándar y en las gammagrafías óseas con tecnecio-99m, que revelan una menor acumulación del isótopo en sitios pagéticos. La caída del recambio óseo puede documentarse por una declinación en los marcadores de resorción en orina o en suero (piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopeptido, C-telopeptido) y marcadores séricos de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina).

Las potencias de los diversos bisfosfonatos se expresan en relación con la del etidronato, el primer agente de utilidad clínica de esta clase. El uso de etidronato en la actualidad es limitado, ya que las dosis necesarias para suprimir la resorción ósea pueden alterar la mineralización. Por consiguiente, el etidronato se administra en ciclos de tratamiento de seis meses, seguidos de un período sin medicación de otros seis meses. La falta de cumplimiento del régimen cíclico puede originar osteomalacia, manifestada por ostalgia y fractura. No se utilizará etidronato en pacientes con lesiones líticas avanzadas en huesos que sostienen peso. La principal ventaja de este fármaco es que es relativamente bien tolerado y sólo en ocasiones produce diarrea transitoria u ostalgia.

Los bisfosfonatos orales de segunda generación, tiludronato, alendronato y risedronato, son más potentes que el etidronato para controlar el recambio óseo y por consiguiente inducen a una remisión más prolongada con dosis más bajas. Las menores dosis disminuyen los riesgos de alteración en la mineralización y osteomalacia. Los bisfosfonatos orales no se absorben bien y tienen el potencial de producir ulceración esofágica, refluo y, rara vez, perforación. Se tomarán a primera hora de la mañana con el estómago vacío y después de ello se mantendrá la postura vertical y no se ingerirán alimentos ni bebidas durante 30 a 60 min. Otros medicamentos, líquidos y alimentos se pospondrán por lo menos 30 a 60 min después de tomar los bisfosfonatos, para mejorar la absorción. El tiludronato diariamente durante tres meses normaliza la fosfatasa alcalina en 24 a 35% de los pacientes con afección moderada. En pacientes con enfermedad moderada a grave, el alendronato durante seis meses normaliza la fosfatasa alcalina en >67% de los casos, con un descenso global de la fosfatasa alcalina de 79%, en comparación con 44% conseguido del etidronato. En pacientes con enfermedad moderadamente activa, el uso diario de risedronato durante dos a tres meses disminuye la fosfatasa alcalina en suero en 80% y seis meses después normaliza los índices de recambio óseo en 73% de los pacientes, en comparación con 15% de los que reciben etidronato.

El pamidronato está aprobado para uso intravenoso en la enfermedad de Paget. La dosis recomendada es de 30 mg disueltos en 500 ml de solución salina normal o glucosa por vía intravenosa en el curso de 4 h durante tres días consecutivos. La dosis puede ajustarse a las necesidades de cada paciente. Una sola dosis de 60 mg de pamidronato por vía intravenosa puede normalizar el recambio óseo en pacientes con enfermedad leve. En cambio, los individuos con enfermedad moderada a grave (elevación de la fosfatasa alcalina de tres a cuatro veces su valor normal) pueden requerir dos a cuatro dosis de pamidronato, 60 a 90 mg por vía intravenosa, cada una o dos semanas. Los pacientes con enfermedades muy graves pueden precisar una dosis total de pamidronato de 300 a 500 mg administrados cada semana por varias semanas. Si bien la supresión de los marcadores óseos urinarios ocurre después de unos días a semanas, para que se normalicen los niveles séricos de fosfatasa alcalina por lo general se requieren por lo menos tres meses. En consecuencia, la mejor manera de valorar los efectos del pamidronato es a los tres meses después de la dosis inicial.

En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso IV de zoledronato contra la enfermedad de Paget. La venoclisis de 5 mg del fármaco normaliza la ALP en 90% de los pacientes, en promedio, a los seis meses, y el efecto terapéutico persiste seis meses más en muchos enfermos.

En general, pamidronato y zoledronato son bien tolerados, sin embargo, un pequeño número de pacientes experimenta un síndrome semejante a la influenza que puede co-

menzar 24 h después de la primera infusión. En los pacientes con un alto recambio óseo se administrarán vitamina D (400 a 800 UI/día) y calcio (500 mg tres veces al día) para evitar la hipocalciemia y el hiperparatiroidismo secundario. Las indicaciones del tratamiento intravenoso incluyen enfermedad leve y normalización del recambio óseo después de una sola infusión, prevención previa del avance de la enfermedad, resistencia al tratamiento oral, necesidad de una respuesta rápida, por ejemplo, en quienes presentan síntomas neurológicos u osteopatía intensa como consecuencia de una lesión lítica, quienes tienen un riesgo de fractura inminente, y como tratamiento preliminar a la cirugía electiva en una zona de enfermedad activa. La remisión subsiguiente al tratamiento con pamidronato y zoledronato puede persistir hasta por un año o más.

La forma inyectable subcutánea de la calcitonina de salmón está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Paget. La atomización de la calcitonina intransal está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 200 U/día, sin embargo, no se ha estudiado minuciosamente la eficacia de esta dosis en la enfermedad de Paget. La dosis inicial que suele utilizarse para la calcitonina inyectable (100 U/día) reduce la fosfatasa alcalina en 50% y puede aliviar los síntomas esqueléticos. La dosis puede reducirse a 50 U/día tres veces por semana después de una respuesta inicial favorable a 100 U/día; sin embargo, la dosis más baja se debe utilizar a largo plazo para mantener la eficacia. Los efectos secundarios comunes del tratamiento con calcitonina son náusea y bochornos (sofocos). La resistencia secundaria tras el uso prolongado puede deberse a la formación de anticuerpos anticalcitona o a la regulación por decremento de los receptores a la calcitonina en la superficie de la célula osteoclastica. La menor potencia y la vía de administración inyectable hacen de este agente una opción terapéutica menos atractiva que deberá reservarse para los pacientes que no toleran o que no responden a los bisfosfonatos.

## TRASTORNOS ÓSEOS ESCLEROSANTES

### OSTEOPETROSIS

La osteopetrosis se refiere a un grupo de trastornos causados por alteraciones graves en la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Otros términos que suelen utilizarse incluyen osteopatía marmórea, que traduce la imagen radiográfica sólida del hueso afectado, y enfermedad de Albers-Schonberg, que alude a la forma más leve de osteopetrosis que se presenta en adultos y también denominada osteopetrosis autosómica dominante tipo II. Los principales tipos de osteopetrosis incluyen osteopetrosis maligna (grave, infantil, autosómica recesiva) y osteopetrosis benigna (del adulto, autosómica dominante) tipos I y II. Una forma autosómica recesiva intermedia rara tiene un pronóstico más benigno. La deficiencia autosómica recesiva de anhidrasa carbónica (*carbonic anhydrase, CA*) II produce osteopetrosis de gravedad intermedia que conlleva acidosis tubular renal y calcificación cerebral.

**Etiología y genética.** Los modelos de animales de presentación natural y conseguidos mediante supresión genética que tienen fenotipos similares a los de los trastornos humanos se han utilizado para explorar la base genética de la osteopetrosis. El defecto primario de la enfermedad es la pérdida de la resorción ósea osteoclastica y la preservación de la formación normal de hueso osteoblástico. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que fija el ligando de RANK derivado del osteoblasto y que sirve de mediador en la diferenciación y activación del osteoclasto (fig. 349-1). Los ratones transgénicos con una expresión excesiva de osteoprotegerina desarrollan osteopetrosis, probablemente por bloqueo del ligando de RANK. Los ratones con deficiencia de RANK carecen de osteoclastos y desarrollan osteopetrosis grave.

Las mutaciones recesivas de CA II evitan que los osteoclastos generen un medio ácido en la zona clara entre su borde fruncido y la superficie mineral adyacente. Por tanto, la ausencia de anhidrasa carbónica II altera la resorción osteoclastica del hueso. Otras formas de enfermedad humana tienen defectos genéticos menos esclarecidos. Cerca de 50% de los pacientes con osteopetrosis infantil maligna tienen una mutación en el gen *TCIRG1* que codifica la síntesis de la subunidad de la bomba de protones vacuolares específica del osteoclasto, que sirve de mediador en la acidificación de la superficie de contacto entre el mineral óseo y el borde ondulado del osteoclasto. Las mutaciones en el gen del canal del cloruro *CICN7* producen osteopetrosis autosómica dominante tipo II.

**Presentación clínica.** La frecuencia de la osteopetrosis grave (maligna) autosómica recesiva fluctúa entre uno por 200 000 y uno por 500 000 nacidos

vivos. A medida que el hueso y el cartílago dejan de experimentar modelamiento, puede ocurrir parálisis de uno o más pares craneales debida al estrechamiento de los agujeros craneales. La falta de modelamiento esquelético también da por resultado un espacio medular estrecho e insuficiente, lo cual origina la hematopoyesis extramedular, con hiperesplenismo y pancitopenia. La hipocalciemia debida a la falta de resorción ósea osteoclástica puede presentarse en lactantes y en niños pequeños. La enfermedad infantil no tratada es fatal, a menudo antes de los cinco años de edad.

La osteopetrosis del adulto (benigna) es una enfermedad autosómica dominante que por lo general se diagnostica al descubrir cambios esqueléticos típicos en adultos jóvenes que se someten a una evaluación radiográfica por una fractura. La prevalencia es de uno por 100 000 a uno por 500 000 en adultos. La evolución clínica no siempre es benigna, ya que las fracturas pueden asociarse a pérdida de la visión, sordera, retraso psicomotor, osteomielitis mandibular y otras complicaciones que por lo general acompañan a la forma juvenil. En algunas estirpes, la falta de penetrancia produce generaciones salteadas, en tanto que en otras familias, niños con afección grave nacen de estirpes con enfermedad benigna. La forma más leve de la enfermedad por lo general no requiere tratamiento.

**Radiografías.** Es típico que haya aumentos simétricos generalizados en la masa ósea con engrosamiento del hueso cortical y trabecular. Las diáfisis y las metáfisis están ensanchadas y se pueden ver bandas escleróticas y radiolúcidas alternantes en las crestas iliacas, en los extremos de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales. El cráneo suele estar engrosado, ante todo en la base, y la neumatización de los senos paranasales y mastoides es insuficiente.

**Datos de laboratorio.** Los únicos datos de laboratorio importantes son la elevación en los niveles séricos de fosfatasa ácida resistente al tartrato derivado del osteoclasto (*tartrate-resistant acid phosphatase*, TRAP) y la isoenzima cerebral de la creatincinasa. El calcio en suero puede estar bajo en pacientes con enfermedad grave y es posible que se eleve la hormona paratiroides y la 1,25-dihidroxivitamina D por reacción a la hipocalciemia.

## O OSTEOFITROSIS

El trasplante alogénico de médula ósea de injertos con antígeno leucocítico humano [*human leukocyte antigen*, HLA] idéntico ha dado resultado en algunos niños. Después del trasplante, la médula contiene células progenitoras y osteoclastos de función normal. La curación es más factible cuando los niños se someten al trasplante antes de los cuatro años de edad. El trasplante medular de donadores de HLA equiparable no idénticos tiene una frecuencia de fracaso mucho más alta. Estudios limitados en pequeños números de pacientes han sugerido beneficios variables después del tratamiento con interferón gamma-1|3, 1,25-dihidroxivitamina D (que estimula directamente a los osteoclastos), metilprednisolona y una dieta baja en calcio y rica en fosfato.

La intervención quirúrgica está indicada para liberar la compresión del nervio óptico o auditivo. Es necesaria la atención ortopédica para el tratamiento quirúrgico de las fracturas y sus complicaciones, que incluyen seudoartrosis y deformidad consecutiva a fractura.

## PICNODISOSTOSIS

Se trata de una forma de osteoesclerosis autosómica recesiva que al parecer padeció el pintor impresionista francés Henri de Toulouse-Lautrec. La base molecular implica mutaciones en el gen que codifica la catepsina K, una metaloproteína lisosómica con una alta expresión en los osteoclastos e importante para la degradación de la matriz ósea. Los osteoclastos existen en el individuo, pero no funcionan normalmente. La picnoidistosis es una forma de enanismo de extremidades cortas que se presenta con fracturas frecuentes pero, por lo general, con una longevidad normal. Las manifestaciones clínicas incluyen estatura corta; xifoescoliosis y deformidades del tórax; paladar de arco alto; proptosis; escleróticas azules; manifestaciones dismórficas que comprenden rostro y mentón pequeños, prominencia frontooccipital, nariz en pico puntiaguda, cráneo grande y ángulo mandibular obtuso, así como manos pequeñas y cuadradas con uñas hipoplásicas. Las radiografías demuestran un aumento generalizado de la densidad ósea pero, a diferencia de la osteopetrosis, los huesos largos tienen forma normal. Las suturas craneales separadas, que incluyen permeabilidad persistente de la fontanela anterior, son características del trastorno. También puede haber hipoplasia de los senos paranasales, mandíbula, porción distal de las clavículas y falanges

terminales. Asimismo, son comunes la persistencia de los dientes deciduos y la esclerosis del cráneo y la base de éste. La evaluación histológica demuestra una estructura normal del hueso cortical con disminución de las actividades osteoblástica y osteoclástica. Las químicas sanguíneas son normales y, a diferencia de la osteopetrosis, no hay anemia. No se conoce tratamiento alguno para este trastorno y no hay informes sobre esfuerzos por trasplante de la médula ósea.

## DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA

Llamada también *enfermedad de Camurati-Engelman*, la displasia diafisaria progresiva es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza en las radiografías por hiperostosis diafisaria y un engrosamiento simétrico así como un mayor diámetro de las superficies endóstica y perióstica de las diáfisis de los huesos largos, ante todo del fémur y la tibia y, con menos frecuencia, del peroné, el radio y el cubito. El defecto genético que interviene en esta enfermedad se ha ubicado en la región del cromosoma 19q13.2 que codifica la síntesis del factor de crecimiento tumoral (*tumor growth factor*, TGF)-(31). La mutación favorece la activación de este factor. La gravedad clínica es variable. Los síntomas iniciales más comunes son dolor e hipersensibilidad en las zonas afectadas, fatiga, emaciación muscular y trastornos en la marcha. La debilidad puede confundirse con distrofia muscular. La complejión corporal característica incluye extremidades delgadas con poca masa muscular y a la vez huesos prominentes y palpables y, cuando hay afección del cráneo, cabeza grande con una frente prominente y proptosis. Los pacientes también manifiestan signos de parálisis de pares craneales, hidrocefalia, hipogonadismo central y fenómeno de Raynaud. Desde el punto de vista radiográfico se observa una progresiva formación de hueso nuevo endóstico y perióstico en placas a lo largo de las diáfisis de los huesos largos. La gammagrafía ósea demuestra una mayor captación del radiomarcador en zonas afectadas.

El tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas alivia la ostalgia y puede revertir la formación de hueso anormal. El tratamiento intermitente con bisfosfonato ha producido mejoría clínica en un número limitado de pacientes.

## HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA

Conocida también como *enfermedad de van Buchem* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hiperostosis endóstica, en la cual la osteoesclerosis afecta al cráneo, la mandíbula, las clavículas y las costillas. Las principales manifestaciones se deben a agujeros craneales estrechos con compresiones neurales que pueden originar atrofia óptica, parálisis facial y sordera. Los adultos pueden tener una mandíbula agrandada. Los niveles de fosfatasa alcalina en suero están altos, lo cual refleja el remodelamiento óseo no acoplado y las altas tasas de formación osteoblástica, al igual que una escasa resorción osteoclástica. Por consiguiente, hay una mayor acumulación de hueso normal. La hiperostosis endóstica con sindactilia, denominada *esclerosteosis*, es una forma más grave. Los defectos genéticos tanto de la esclerosteosis como de la enfermedad de van Buchem se han asignado a la misma región del cromosoma 17q12-q21. Es posible que ambos trastornos tengan mutaciones desactivadoras en el gen *BEER* (regulador del equilibrio expresado en el hueso [*bone-expressed equilibrium regulator*]).

## MELORREOSTOSIS

La melorreostosis (del griego "hiperostosis que fluye") puede presentarse de manera esporádica o seguir un modelo compatible con un trastorno autosómico recesivo. La principal manifestación es la hiperostosis lineal progresiva en uno o más huesos de una extremidad, por lo general inferior. El nombre proviene del aspecto radiográfico del hueso afectado, que semeja cera derretida que se ha escurrido de una vela. Los síntomas aparecen durante la infancia y consisten en dolor o rigidez en la zona de hueso esclerótico. Pueden acompañarse de masas de tejidos blandos ectópicos, que constan de cartílago o tejido óseo, y cambios en la piel superpuesta al hueso afectado, los cuales consisten en zonas semejantes a esclerodermia e hipertricosis. La enfermedad no avanza en los adultos, pero el dolor y la rigidez persisten. Las pruebas de laboratorio no son relevantes. No se ha establecido su causa. No se cuenta con un tratamiento específico. A menudo no dan resultado las intervenciones quirúrgicas para corregir las contracturas.

## OSTEOPOQUILOSIS

La traducción literal de este término es "huesos manchados"; es un trastorno autosómico dominante benigno en el cual se observan múltiples focos de forma variable (por lo general, redondos u ovalados) de esclerosis ósea en las epífisis y en las metáfisis adyacentes. Las lesiones pueden afectar a todos

los huesos excepto cráneo, costillas y vértebras. Es posible que se confundan con lesiones metastásicas. Los principales datos que permiten distinguir este trastorno son las lesiones óseas que son estables y que no acumulan radioisótopos en la gammagrafía ósea. En algunos familiares afectados, la osteopoiquilosis conlleva nevos del tejido conjuntivo que se denominan *dermatofibrosis lenticular diseminada*, o también como *síndrome de Buschke-Ollendorf*. La inspección histológica revela engrosamiento de las trabéculas por lo demás normales e islotes de hueso cortical normal. No es necesario tratamiento.

### **OSTEOESCLEROSIS QUE ACOMPAÑA A LA HEPATITIS C**

La osteoesclerosis que acompaña a la hepatitis C (*hepatitis C-associated osteosclerosis*, HCAO) es una osteoesclerosis rara, difusa y adquirida en adultos que han tenido infección por hepatitis C. Después de un lapso de latencia de algunos años aparece dolor difuso en huesos apendiculares y aumenta en forma generalizada la masa ósea, con un mayor nivel de ALP sérica. En la biopsia y la histomorfometría ósea se advierte aceleración de la formación de hueso, menor resorción del mismo, con disminución notable en el número de osteoclastos y en el hueso laminar denso. En un paciente se observaron mayores niveles séricos de OPG, y en la biopsia de hueso se identificaron grandes números de osteoblastos con positividad de OPG y un menor número de osteoclastos. Las medidas terapéuticas empíricas comprenden fármacos analgésicos y pudiera haber una respuesta beneficiosa a la calcitonina o a los bisfosfonatos.

### **TRASTORNOS RELACIONADOS CON MINERALIZACIÓN DEFECTUOSA**

#### **HIPOFOSFATASIA**

Se trata de un trastorno raro hereditario que se presenta como raquitismo en los lactantes y en los niños o como osteomalacia en adultos, con niveles séricos de fosfatasa alcalina paradójicamente bajos. La frecuencia de las formas neonatales e infantiles graves es de casi uno por 100 000 nacidos vivos en Canadá, donde la enfermedad es más común debido a su alta prevalencia entre menonitas y huteritas. Es rara en afroestadounidenses. La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética intensa en un extremo, hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos adultos. Los casos graves son heredados de manera autosómica recesiva, pero los patrones genéticos son menos claros para las formas más leves. La enfermedad es causada por la deficiencia de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (hueso/hígado/riñón) (*tissue nonspecific ALP*, TNSALP) que, si bien se encuentra en todo el organismo, sólo produce anormalidades óseas. Los niveles proteínicos y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales. El defecto de la fosfatasa alcalina permite la acumulación de sus principales sustratos naturales fosfoetanolamina (*phosphoethanolamine*, PEA), pirofosfato inorgánico (*inorganic pyrophosphate*, PPi) y piridoxal 5'-fosfato (*pyridoxal 5'-phosphate*, PLP). La acumulación de PPi interfiere en la mineralización debido a su acción como inhibidor potente del crecimiento de los cristales de hidroxiatapatita.

La hipofosfatasia perinatal se pone de manifiesto durante el embarazo y a menudo se complica con polihidramnios y muerte intrauterina. La forma infantil se hace clínicamente evidente antes de los seis meses de edad por una deficiencia para medrar, deformidades raquítmicas, craneosinostosis funcional pese a fontanelas muy abiertas (las cuales, de hecho, son zonas hipomineralizadas del cráneo), hipertensión intracraneal, tórax inestable y predisposición a la neumonía. La hipercalcemia y la hipercaliuria son comunes. Esta variante tiene una tasa de mortalidad de cerca de 50%. El pronóstico parece mejorar en los niños que sobreviven a la lactancia. La hipofosfatasia infantil tiene un cuadro clínico variable. La pérdida prematura de los dientes deciduos (antes de los cinco años de edad) es el dato distintivo de la enfermedad. El raquitismo produce retraso para caminar y una marcha de pato, estatura corta y dolicocefalia con prominencia frontal. La enfermedad a menudo mejora durante la pubertad, pero puede experimentar recurrencias en la vida adulta. La hipofosfatasia del adulto se manifiesta durante la edad mediana con fracturas metatarsianas por estrés que son dolorosas y tardan en cicatrizar o por dolor en el muslo consecutivo a seudofracturas femorales.

Los estudios de laboratorio revelan niveles bajos de fosfatasa alcalina o niveles normales o altos de calcio y fósforo en suero, pese a datos clínicos y radiográficos de raquitismo u osteomalacia. La hormona paratiroides, la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en suero tiene valores normales. La elevación de PLP es específica de la enfermedad e incluso puede presentarse en individuos asintomáticos con hijos gravemente afec-

tados. Dado que la vitamina B<sub>6</sub> aumenta los niveles de PLP se suspenderán los suplementos de esta vitamina una semana antes de realizar los estudios.

No hay un tratamiento médico establecido para esta enfermedad. A diferencia de otras formas de raquitismo y osteomalacia se evitarán los suplementos de calcio y vitamina D, ya que pueden agravar la hipercalcemia y la hipercaliuria. Se ha utilizado una dieta baja en calcio, glucocorticoides y calcitonina en un pequeño número de pacientes, con respuestas variables. Dado que la cicatrización de las fracturas es deficiente, la colocación de clavos intramedulares es mejor para la reparación de fracturas agudas y para la prevención profiláctica de las fracturas.

#### **OSTEOMALACIA AXIAL**

Este trastorno raro se caracteriza por mineralización esquelética defectuosa, no obstante niveles normales de calcio y fosfato en suero. Desde el punto de vista clínico, el trastorno se presenta en varones de edad promedio o avanzada con malestar crónico del esqueleto axial. También puede haber dolor en la región cervical. Los datos radiográficos son principalmente osteoesclerosis debida a patrones trabeculares burdos, típicos de las osteomalacias. La columna, la pelvis y las costillas son los huesos más afectados. Los cambios histopatológicos consisten en una mineralización defectuosa, así como osteoblastos planos e inactivos. El defecto primario parece ser un defecto adquirido de la función del osteoblasto. La evolución es benigna y no hay un tratamiento establecido. Los suplementos con calcio y vitamina D no son eficaces.

#### **FIFROGÉNESIS IMPERFECTA ÓSEA**

Es un trastorno raro de origen desconocido. Se presenta en individuos de uno y otro sexos, de edad mediana o avanzada, con dolor y fracturas del esqueleto que son progresivos e intratables, inmovilización creciente y una evolución debilitante. La valoración radiográfica revela osteomalacia generalizada, osteopenia y seudofracturas ocasionales. Las características histopatológicas incluyen un patrón de fibras de colágena enmarañadas con abundantes osteoblastos y osteoclastos. No hay un tratamiento eficaz. Se ha comunicado la remisión espontánea en un pequeño número de pacientes. No han sido beneficiosos el calcio ni la vitamina D.

#### **DISPLASIA FIBROSA Y SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT**

La displasia fibrosa es un trastorno esporádico que se caracteriza por la presentación de una (monostótica) o más (poliostóticas) lesiones fibrosas expansivas del esqueleto, formadas por un mesénquima formador de hueso. La relación de la forma poliostótica con manchas café con leche y un hiperfuncionamiento del sistema endocrino manifestado por una pubertad seudotemprana de origen ovárico se denomina *síndrome de McCune-Albright* (*McCune-Albright syndrome*, MAS). Una gama de fenotipos es causada por mutaciones activadoras en el gen *GNAS1*, el cual codifica la síntesis de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (G<sub>a</sub>). Dado que las mutaciones poscigóticas ocurren en diferentes etapas del desarrollo temprano, la magnitud y el tipo de tejidos afectados son variables y explican la distribución en mosaico de los cambios cutáneos y óseos. La fijación de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) activa a la proteína reguladora G<sub>a</sub>ct y mutaciones en las regiones de G<sub>a</sub>cx que inhiben de manera selectiva la actividad de GTPasa (trifosfatasa de guanosina), lo cual da por resultado una estimulación constitutiva de la vía de transducción de la señal de la proteincinasa A relacionada con el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. Estas mutaciones del receptor acoplado a la proteína G, a pueden ocasionar un funcionamiento autónomo del hueso (receptor de la hormona paratiroides), la piel (receptor de la hormona estimulante del melanocito) y diversas glándulas endocrinas, que incluyen el ovario (receptor de la hormona estimulante del folículo), la tiroides (receptor de la hormona estimulante de la tiroides), las suprarrenales (receptor de la hormona adrenocorticotrópica) y la hipófisis (receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento). Las lesiones esqueléticas constan en gran parte de células mesenquimatosas que no se diferencian hacia osteoblastos, lo que trae consigo la formación de hueso imperfecto. En algunas zonas óseas, células semejantes a fibroblasto desarrollan características de osteoblastos, por cuanto producen matriz extracelular que se organiza para formar hueso entrelazado. Puede ocurrir calcificación en algunas regiones. En otras, las células tienen características de condrocitos y producen una matriz extracelular semejante a cartílago.

**Presentación clínica.** La displasia fibrosa ocurre con la misma frecuencia en individuos de uno y otro sexos, en tanto que la MAS con pubertad precoz es

más común en las niñas (10:1). La forma monostósica es la más común y suele diagnosticarse en pacientes de entre 20 y 30 años de edad sin lesiones cutáneas concomitantes. La forma poliostósica típicamente se manifiesta en niños <10 años de edad y puede avanzar con la edad. La enfermedad de inicio temprano suele ser más grave. Las lesiones se tornan quiescentes en la pubertad y avanzan durante el embarazo o con el tratamiento estrogénico. En la displasia fibrosa poliostósica, las lesiones afectan muy comúnmente al maxilar y a otros huesos craneofaciales, arcos costales y porciones metafisarias o diafisarias proximales del fémur o la tibia. Las lesiones óseas expansivas producen dolor, deformidad, fracturas y compresión de nervios. La degeneración sarcomatosa que afecta a los huesos de la cara o al fémur es infrecuente (<1%). El riesgo de transformación maligna aumenta con la radiación, la cual ha resultado ser un tratamiento ineficaz. En raros pacientes con lesiones difusas, la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia pueden ocasionar raquitismo u osteomalacia. La hipofosfatemia puede deberse a la producción de un factor fosfatúrico por el tejido fibroso anormal.

Los pacientes con el síndrome de McCune-Albright pueden tener manchas café con leche, las cuales constituyen lesiones cutáneas planas e hiperpigmentadas que tienen bordes ásperos ("costa de Maine"), a diferencia de las lesiones café con leche que ocurren en la neurofibromatosis, que muestran bordes lisos ("costa de California"). La endocrinopatía más común es la pubertad seudotemprana isosexual en las niñas. Otros trastornos endocrinos menos frecuentes incluyen tirotoxicosis, síndrome de Cushing, acromegalía, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia y pubertad seudoprecoz en niños.

**Otros radiográficos.** En los huesos largos es típico que las lesiones displásicas fibrosas sean zonas radiolúcidas bien definidas, con cortezas delgadas y un aspecto de cristal esmerilado. Las lesiones pueden estar lobuladas y mostrar zonas trabeculadas de radiolucidez (fig. 349-4). La afección de los huesos de la cara por lo general produce lesiones radiodensas, las cuales pueden crear un aspecto leonino (leontiasis ósea). Las lesiones craneales expansivas reducen el diámetro de los agujeros y causan lesiones ópticas, disminuyen la capacidad auditiva y originan otras manifestaciones de compresión de pares craneales.

**Resultados de estudios de laboratorio.** La fosfatasa alcalina en suero a veces se encuentra alta, pero son normales los niveles de calcio, hormona paratiroides, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D. Los pacientes con lesiones poliostósicas extensas pueden manifestar hipofosfatemia, hipofosfaturia y osteomalacia. La hipofosfatemia y la fosfaturia guardan relación directa con los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*, FGF-23). Pudieran aumentar los marcadores bioquímicos del recambio óseo.



**FIGURA 349-4.** Radiografía de un varón de 16 años de edad con displasia fibrosa de la parte proximal del fémur derecho. Advírtanse las múltiples lesiones quísticas, que incluyen la gran lesión radiolúcida en la parte media y proximal de la diáfisis con el festoneado de la superficie interior. El cuello femoral contiene dos lesiones quísticas radiolúcidas.

## 0 DISPLASIA FIBROSA Y SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

No ocurre una curación espontánea de las lesiones ni se cuenta con un tratamiento eficaz. Se ha comunicado el mejoramiento en la ostalgia y la resolución parcial o completa de las lesiones radiográficas después del tratamiento intravenoso con bisfosfonatos. Se utiliza la estabilización quirúrgica para evitar fracturas patológicas o la destrucción de un espacio articular importante, así como para aliviar la compresión de las raíces nerviosas o de los pares craneales o de la obstrucción sinusal.

### otras displasias de hueso y CARTÍLAGO

#### PAQUIDERMOPERIOSTOSIS

La paquidermoperiostosis u osteoartropatía hipertrófica (primaria o idiopática) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la formación de hueso nuevo perióstico que afecta las partes más distales de las extremidades. Las lesiones se manifiestan por hipocratismo digital e hiperhidrosis y engrosamiento de la piel, principalmente de la cara y la frente. Los cambios suelen aparecer durante la adolescencia, avanzan en el siguiente decenio y luego se vuelven quiescentes. Durante la fase activa, el crecimiento progresivo de las manos y los pies produce un aspecto semejante al de una garra que puede confundirse con acromegalia. También se presentan artralgias, seudogota y limitación de la movilidad. El trastorno debe distinguirse de la osteopatía hipertrófica secundaria que se desarrolla durante la evolución de los trastornos pulmonares graves. Los dos trastornos pueden diferenciarse con las radiografías estándar de los dedos de las manos, en las cuales la paquidermoperiostosis secundaria produce una abundante formación de hueso nuevo perióstico y una superficie lisa y ondulante. En cambio, la osteopatía hipertrófica primaria se caracteriza por una superficie periótica irregular.

No hay pruebas sanguíneas o urinarias que sean diagnósticas. El líquido sinovial no tiene un perfil inflamatorio. No se cuenta con tratamiento específico, si bien la experiencia limitada con colquicina sugiere cierto beneficio en el control de las artralgias.

#### OSTEOCONDRODISPLASIAS

Éstas incluyen varios centenares de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo. Estas anormalidades primarias del cartílago se manifiestan por trastornos del crecimiento cartilaginoso y óseo. Aquí se describirán algunas condrodisplasias de la placa de crecimiento. En el capítulo 357 se describirán las condrodisplasias.

**Acondrodisplasia.** Se trata de una forma relativamente común de enanismo de extremidades cortas que se presenta en uno de cada 15 000 a uno de cada 40 000 nacidos vivos. La enfermedad es causada por una mutación del gen del receptor al factor de crecimiento del fibroblasto 3 (*fibroblast growth factor receptor 3*, FGFR3), que produce un estado de ganancia de función. Casi todos los casos son mutaciones esporádicas. Sin embargo, cuando el trastorno aparece en familias, el patrón de herencia es compatible con un trastorno autosómico dominante. El defecto primario es una proliferación anormal del condrocito y la placa de crecimiento que produce desarrollo de huesos largos proporcionalmente gruesos pero cortos. Otras regiones de los huesos largos pueden estar relativamente ileas. El trastorno se manifiesta por la presentación de extremidades cortas (ante todo las porciones proximales), tronco normal, cabeza grande, nariz en silla de montar y una lordosis lumbar acentuada. La deformidad raquídea grave puede llevar a la compresión medular. El trastorno homocigoto es más grave que la forma esporádica y puede causar la muerte en el neonato. La seudoacondroplasia desde el punto de vista clínico semeja a una acondroplasia, pero no conlleva anormalidades craneales.

**Encondromatosis.** A ésta se le llama *discondroplasia* o *enfermedad de Ollier*, también es un trastorno de la placa del crecimiento en el cual no se resorbe el cartílago primario. La osificación de cartílago ocurre de manera normal pero no se resorbe normalmente, con su consiguiente acumulación. Los cambios son más intensos en los extremos de los huesos largos, donde ocurren las tasas de crecimiento más altas. El condrosarcoma se desarrolla rara vez. A la relación de encondromatosis y hemangiomas cavernosos de la piel y los tejidos blandos se denomina *síndrome de Maffucci*. Tanto la enfermedad de Ollier como el síndrome de Maffucci guardan relación con diversos cánceres, entre los que figuran el tumor de células de la granulosa del ovario y el glioma cerebral.

**EXOSTOSIS múltiples.** Al cuadro en cuestión también se le denomina *adulta diafisaria* u *osteochondromatosis*; es un trastorno genético que se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante. En este trastorno, se desplazan las zonas de las placas de crecimiento, al parecer por el crecimiento que ocurre a través de un defecto en el pericordio. La lesión comienza con invasión vascular del cartílago de la placa de crecimiento, dando por resultado un dato radiográfico característico de una masa que está en comunicación directa con la cavidad medular del hueso progenitor. Se resorbe la corteza subyacente. La enfermedad es causada por mutaciones inactivantes de los genes *EXT1* y *EXT2*, cuyos productos normalmente regulan el procesamiento de las proteínas citoesqueléticas del condrocito. Los productos del gen *EXT* posiblemente funcionan como supresores tumorales y la mutación de la pérdida de la función origina una proliferación anormal del cartílago de la placa de crecimiento. Las lesiones solitarias o múltiples están situadas en las metáfisis de los huesos largos. Aunque suelen ser asintomáticas, las lesiones interfieren en el funcionamiento articular o tendinoso o comprimen los nervios periféricos. Las lesiones dejan de aumentar de tamaño cuando cesa el crecimiento, pero pueden experimentar recurrencia durante el embarazo. Hay un pequeño riesgo de transformación maligna hacia condrosarcoma.

## CALCIFICACIÓN Y OSIFICACIÓN EXTRAESQUELETICAS (ECTÓPICAS)

El depósito de cristales de fosfato de calcio (*calcificación*) o la formación de hueso verdadero (*osificación*) en tejido blando no óseo puede presentarse por uno de tres mecanismos: 1) calcificación metastásica debida a un producto supranormal de la concentración de calcio por fosfato en el líquido extracelular; 2) calcificación distrófica debida al depósito de mineral en el tejido metabólicamente alterado o necrótico pese a los niveles séricos normales de calcio y fosfato, y 3) osificación ectópica o formación de hueso verdadero. En el cuadro 349-2 se enumeran los trastornos que pueden ocasionar calcificación u osificación extraesqueléticas.

### CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

La calcificación de los tejidos blandos puede complicar las enfermedades que llevan grados importantes de hipercalcemia, hiperfosfatemia o de ambas a la vez. Además, los tratamientos con vitamina D y fosfato o la administración de calcio en presencia de hiperfosfatemia leve, como durante la hemodiálisis, pueden inducir a la calcificación ectópica. La precipitación de fosfato de calcio suele complicar cualquier trastorno cuando el producto de la concentración de calcio por fosfato en suero es  $>75$ . El depósito inicial de fosfato de calcio consiste en pequeños cristales mal organizados, que después se organizan para formar cristales de hidroxiapatita. Las calcificaciones que ocurren en los estados hipercalciémicos con fosfato normal o bajo tienen predilección por el riñón, los pulmones y la mucosa gástrica. La hiperfosfatemia con calcio sérico normal o bajo favorece la calcificación de los tejidos blandos, con predilección por los riñones y las arterias. Los trastornos del calcio y el fosfato en la insuficiencia renal y la hemodiálisis son causas comunes de calcificación de los tejidos blandos (metastásica).

### CALCINOSIS TUMORAL

Es un trastorno genético raro que se caracteriza por masas de calcificaciones metastásicas en tejidos blandos que rodean articulaciones mayores, con

#### 1 ENFERMEDADES Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA CALCIFICACIÓN Y LA OSIFICACIÓN ECTÓPICAS

Calcificación metastásica	Calcificación distrófica
Estados hipercalciémicos	Trastornos inflamatorios
Hiperparatiroidismo primario	Esclerodermia
Sarcoidosis	Dermatomiositis
Intoxicación por vitamina D	Lupus eritematoso generalizado
Síndrome de leche y alcalinos	Inducida por traumatismo
Insuficiencia renal	Osificación ectópica
Hiperfosfatemia	Miosis osificante
Calcinosis tumoral	Consecutiva a cirugía
Hiperparatiroidismo secundario	Quemaduras
Seudohipoparatiroidismo	Lesión neurológica
Insuficiencia renal	Otros traumatismos
Hemodiálisis	Fibrodíplasia osificante progresiva
Lisis celular consecutiva a quimioterapia	
Tratamiento con vitamina D y fosfato	

mayor frecuencia hombros, caderas y tobillos. La calcinosis tumoral difiere de otros trastornos donde las masas periarticulares contienen cristales de hidroxiapatita o complejos amorfos de fosfato y calcio, en tanto que en la fibrodíplasia osificante progresiva (véase más adelante en el presente capítulo) se forma hueso verdadero en los tejidos blandos. Alrededor de 33% de los casos de calcinosis tumoral son familiares y se han comunicado modos de herencia autosómicos recesivos y autosómicos dominantes. La enfermedad también se vincula con una anomalía en la dentición de expresión variable y que se caracteriza por raíces bulbosas cortas, calcificación de la pulpa y depósito de dentina radicular en remolinos. El defecto primario que interviene en la calcificación metastásica parece ser la hiperfosfatemia, que resulta de la mayor capacidad del túbulos renal para resorber el fosfato filtrado. La calcificación espontánea de los tejidos blandos guarda relación con la elevación en el fosfato sérico, que junto con el calcio sérico normal sobrepasa un producto de concentración de 75.

Todos los pacientes estadounidenses notificados han sido de ascendencia africana. La enfermedad suele presentarse en la infancia y continúa de por vida. Es típico que las masas calcificadas sean indoloras y crezcan con frecuencias variables, volviéndose a veces grandes y voluminosas. Las masas a menudo están situadas cerca de articulaciones mayores, pero se mantienen extracapsulares. Por lo general la esfera de movimiento de las articulaciones no está restringida, a menos que los tumores sean grandes. Entre las complicaciones destacan la compresión de estructuras neurales y la ulceración de la piel que las cubre, con drenaje de líquido cretáceo y riesgo de infección secundaria. Los depósitos pequeños no detectados en las radiografías estándar pueden identificarse mediante gammagrafía ósea con tecnecio-99m. Los datos de laboratorio más comunes son hiperfosfatemia y elevación en los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D. Los niveles de calcio, hormona paratiroides y fosfatasa alcalina en suero suelen resultar normales. La función renal también suele ser normal. La excreción urinaria de calcio y fosfato es baja y los balances de calcio y fosfato positivos.

Puede presentarse una forma adquirida de esta enfermedad con otras causas de la hiperfosfatemia, por ejemplo, hiperparatiroidismo secundario consecutivo a hemodiálisis, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo y lisis celular masiva debida a quimioterapia por leucemia. El traumatismo de los tejidos por el movimiento articular contribuye a las calcificaciones periarticulares. También se observan calcificaciones metastásicas en trastornos que se relacionan con hipercalcemia, como la sarcoidosis, la intoxicación por vitamina D, el síndrome de la leche y los alcalinos y el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en estos trastornos es más factible que los depósitos minerales ocurran en órganos con transporte de protones activo como el riñón, el pulmón y la mucosa gástrica, en los cuales las bombas de protones generan un medio alcalino.

## 0 CALCINOSIS TUMORAL

Se han logrado éxitos terapéuticos con la resección quirúrgica de masas calcificadas subcutáneas, las cuales por lo general no experimentan recurrencia cuando se elimina toda la calcificación del sitio. La reducción del fosfato sérico mediante la restricción crónica de fósforo puede lograrse utilizando una baja ingesta de fósforo alimentario sola o en combinación con fijadores de fosfato orales. La adición del agente fosfatúrico acetazolamida es de utilidad. Las experiencias limitadas con el uso de la acción fosfatúrica de la calcitonina merecen pruebas adicionales.

### CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

La calcificación postraumática puede presentarse con niveles séricos de calcio y fosfato normales y con un producto normal de solubilidad del ion. El mineral depositado se encuentra en forma de fosfato de calcio amorfos o de cristales de hidroxiapatita. La calcificación de los tejidos blandos que complica a trastornos del tejido conjuntivo como esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso generalizado puede afectar a zonas circunscritas de la piel o del tejido subcutáneo más profundo y se denomina *calcinosis circunscrita*. El depósito de mineral en zonas de lesión de tejidos más profunda, incluidos sitios periarticulares, se denomina *calcinosis universal*.

### OSIFICACIÓN ECTÓPICA

La verdadera formación de hueso extraesquelético que comienza en zonas de fascitis consecutiva a intervención quirúrgica, traumatismo, quemaduras o lesión neurológica se denomina *miosis osificante*. El hueso formado se organiza como laminar o trabecular y los osteoblastos y los osteoclastos normales conducen la remodelación activa. Puede haber sistemas haversianos bien desarrollados y elementos medulares. Una segunda causa de formación de

#### FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

A ésta se le denomina *miositis osificante progresiva*; es un trastorno autosómico dominante raro que se caracteriza por deformidades congénitas de las manos y los pies y tumefacciones episódicas de los tejidos blandos que después se osifican. La formación de hueso ectópico ocurre en fascias, tendones, ligamentos y el tejido conjuntivo situado dentro de músculos voluntarios. La induración dolorosa y ahulada, a veces desencadenada por traumatismo, se desarrolla en los tejidos blandos y gradualmente se calcifica. Tarde o temprano se forma hueso heterotópico en estos sitios de traumatismo de tejidos blandos. La morbilidad obedece a que el hueso heterotópico interfiere en el movimiento y funcionamiento normales del músculo y otros tejidos blandos. La mortalidad suele relacionarse con la neumopatía restrictiva causada por una incapacidad del tórax para distenderse. Las pruebas de laboratorio son irrelevantes.

No hay un tratamiento médico eficaz. Los bisfosfonatos, los glucocorticoides y una dieta baja en calcio en gran parte han sido ineficaces para detener el avance de la osificación. No es recomendable la resección quirúrgica de hueso ectópico, ya que el traumatismo por dicha intervención puede desencadenar la formación de nuevas zonas de hueso heterotópico. Las complicaciones dentales, que incluyen mandíbula congelada, pueden ocurrir tras la inyección de anestésicos locales. En consecuencia, las imágenes de tomografía computadorizada de la mandíbula deberán obtenerse para detectar los primeros puntos de osificación de los tejidos blandos antes que se aprecien en la radiografía estándar.

#### LECTURAS ADICIONALES

- HOCKING LJ et al: Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget disease. *Hum Mol Genet* 11:2735, 2002  
WHYTE MP: Pagets disease of bone. *N Engl J Med* 355:593, 2006

## SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

### 350 Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas

Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

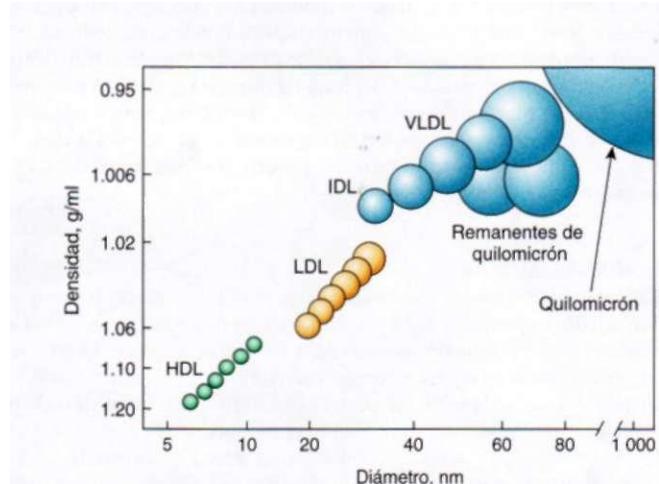
Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales que sirven para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles. Antiguamente los trastornos de las lipoproteínas eran de la incumbencia de los lipidólogos, pero al demostrar que el tratamiento liporreductor disminuye considerablemente las complicaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) han llevado el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos al dominio del médico internista. El número de personas que son candidatos para recibir tratamiento liporreductor se ha incrementado. La producción de fármacos seguros, eficaces y bien tolerados ha expandido considerablemente el arsenal terapéutico que el médico tiene a su disposición para tratar los trastornos del metabolismo de los lípidos. Así, el diagnóstico y el tratamiento apropiados de estos trastornos constituyen factores decisivos en el ejercicio de la medicina. En este capítulo se revisan la fisiología normal de las lipoproteínas, la fisiopatología de los trastornos primarios (hereditarios) del metabolismo de las lipoproteínas, las enfermedades y factores ambientales que provocan alteraciones secundarias del metabolismo de las lipoproteínas y los métodos prácticos para su diagnóstico y tratamiento.

#### METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

##### CLASIFICACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son macromoléculas de gran tamaño que transportan lípidos hidrófobos (principalmente triglicéridos, esteres colesterol y vitaminas liposolubles) a través de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial y linfa) hacia y desde los tejidos. Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en la absorción del colesterol de los alimentos, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles, el transporte de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado hasta los tejidos periféricos y el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado.

Las lipoproteínas contienen un núcleo de lípidos hidrófobos (triglicéridos y esteres colesterol) rodeados de lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y por proteínas que actúan de manera recíproca con los líquidos corporales. Las lipoproteínas del plasma se dividen en cinco clases principales según sus densidades relativas (fig. 350-1 y cuadro 350-1): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL). Cada clase de lipoproteínas comprende a una familia de partículas con variaciones leves en cuanto a densidad, tamaño, migración durante la electroforesis y composición proteinica.



**FIGURA 350-1. Densidad y distribución según tamaño de las principales clases de partículas de lipoproteína.** Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo con su densidad y tamaño, los cuales guardan una relación inversa. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

La densidad de una lipoproteína está determinada por la cantidad de lípido y proteína por partícula. Las lipoproteínas de alta densidad son las menores y más densas de las lipoproteínas, en tanto que los quilomicrones y las VLDL son las partículas de lipoproteína de mayor tamaño y menos densas. La mayor parte de los triglicéridos plasmáticos es transportada en quilomicrones o en VLDL y la mayor parte del colesterol es transportada en forma de esteres de colesterol en las LDL y las lipoproteínas de alta densidad.

Las proteínas unidas a las lipoproteínas, llamadas *apolipoproteínas* (cuadro 350-2), son necesarias para el ensamblado, la estructura y la función de las lipoproteínas. Las apolipoproteínas activan enzimas importantes para el metabolismo de las lipoproteínas y para mediar su fijación a los receptores de la superficie. La ApoA-I, que es sintetizada en el hígado y el intestino, existe prácticamente en todas las partículas de HDL. La ApoA-II es la segunda apolipoproteína de HDL más abundante y se observa en casi dos tercios de las partículas de HDL. La ApoB es la principal proteína estructural de los quilomicrones, VLDL, IDL y LDL; todas las partículas de lipoproteína contienen una molécula de apoB, ya sea apoB-48 (quilomicrones) o apoB-100 (VLDL, IDL o LDL). El hígado humano sintetiza únicamente apoB-100 y el intestino elabora apoB-48, que deriva del mismo gen por medio de la edición del mRNA. Los quilomicrones, VLDL y IDL contienen copias múltiples de ApoE, que desempeña un papel decisivo en el metabolismo y la depuración de las partículas ricas en triglicéridos. Tres apolipoproteínas de la serie C (apoC-I, -II y -III) también participan en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las demás apolipoproteínas se enuncian en el cuadro 350-2.

CUADRO 350-1 CLASES PRINCIPALES DE LIPOPROTEÍNAS

Lipoproteínas	Densidad, g/ml <sup>°</sup>	Tamaño en nm <sup>**</sup>	Movilidad electroforética <sup>*</sup>	Apoipoproteínas	Otros constituyentes
				Mayores	Otros
Quilomicrones	0.930	75-1 200	Origen	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
Remanentes de quilomicrón	0.930-1.006	30-80	Pre-beta lenta	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-beta	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III
IDL	1.006-1.019	25-35	Pre-beta lenta	ApoB-100	C-I, C-II, C-III
LDL	1.019-1.063	18-25	Beta	ApoB-100	Vitamina E
HDL	1.063-1.210	5-12	Alfa	ApoA-I	Vitamina E
Lp(a)	1.050-1.120	25	Pre-beta	ApoB-100	LCAT, CETP, paroxonasa
Apo(a)					

**Nota:** todas las clases de lipoproteína contienen fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado y triglicéridos en grados variables.

<sup>\*</sup> La densidad de la partícula es determinada por medio de ultracentrifugación.

<sup>\*\*</sup> El tamaño de la partícula se determina utilizando electroforesis de gel.

<sup>†</sup> La movilidad electroforética de la partícula en electroforesis en gel de agarosa refleja el

tamaño y la carga de superficie de la partícula, en la que beta es la posición de LDL y alfa, la posición de las lipoproteínas de alta densidad.

**Abreviaturas:** VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; Lp(a), lipoproteína A; LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP proteína de transferencia de esteres colesterol.

#### TRANSPORTE DE LÍPIDOS ALIMENTARIOS (VÍA EXÓGENA)

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas permite el transporte eficiente de los lípidos alimentarios (fig. 350-2). Los triglicéridos alimentarios son hidrolizados por lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y son emulsificados con ácidos biliares para formar micelios. En la porción proximal del intestino delgado se absorben colesterol, ácidos grasos y vitaminas liposolubles de los alimentos. En el enterocito son esterificados el colesterol y el retinol (al agregarles un ácido graso) hasta formar esteres de colesterol y de retinilo, respectivamente. Los ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) son incorporados a los triglicéridos y empacados con apoB-48, esteres de colesterol, esteres de retinilo, fosfolípidos y colesterol para formar quilomicrones. Los quilomicrones que se van generando son secretados hacia la linfa intestinal y a continuación se descargan directamente en la circulación general, donde experimentan múltiples cambios en los tejidos periféricos antes de llegar al hígado. Las partículas se topan con lipasa de lipoproteína (*lipoprotein Upase*, LPL), la cual se encuentra anclada a los proteoglucanos que revisten las superficies del endotelio capilar del tejido adiposo, el corazón y el músculo estriado (fig. 350-2). Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la LPL liberando ácidos grasos libres; la ApoC-II, que es transferida por los quilomicrones de HDL, actúa como un cofactor para LPL en esta reacción. Los ácidos grasos libres son captados por los miocitos o adipocitos adyacentes y oxidados o reesterificados y almacenados en forma de triglicéridos. Algunos ácidos grasos libres fijan albúmina y son transportados a otros tejidos, principalmente al hígado. El quilomicrón se contrae de modo progresivo conforme se hidroliza su centro hidrófobo y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos) y apoipoproteínas de la superficie de la partícula son transferidas hacia la HDL, con lo que surgen restos de quilomicrones. Estos restos son eliminados rápidamente de la circulación a través del hígado en un proceso en que se necesita apoE como enlazador de los receptores en el hígado. Por lo tanto, después de un ayuno de 12 h quedan pocos quilomicrones en la sangre, excepto en los individuos con trastornos del metabolismo de los quilomicrones.

#### TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS HEPÁTICOS (VÍA ENDÓGENA)

La vía endógena del metabolismo de las lipoproteínas comprende la secreción hepática de lipoproteínas que contienen apoB y el metabolismo de las mismas (fig. 350-2). Las partículas VLDL se asemejan a los quilomicrones en su composición proteínica, pero contienen apoB-100 y no apoB-48 y la proporción entre colesterol/triglicéridos es mayor (en promedio 1 mg de colesterol por cada 5 mg de triglicérido). Los triglicéridos de las VLDL provienen principalmente de la esterificación hepática de ácidos grasos de cadena larga. Para el empaquetado hepático de los triglicéridos con los demás componentes importantes de la partícula nueva de VLDL (apoB-100, esteres de colesterol, fosfolípidos y vitamina E), se necesita la acción de la enzima conocida como proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP). Después de su secreción y transferencia al plasma, las VLDL adquieren múltiples copias de apoE y apoipoproteínas de la serie C por transferencia a partir de las HDL. Al igual que con los

quilomicrones, las LPL hidrolizan los triglicéridos de las VLDL, especialmente en el tejido muscular y adiposo. Una vez que se disocian los restos de VLDL de las LPL se les clasifica como IDL, con un contenido más o menos similar de colesterol y triglicéridos. El hígado retira entre 40 y 60% de las IDL por medio de endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de su unión a la apoE. Las IDL restantes son remodeladas por la lipasa hepática (*hepatic Upase*, HL) para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte del triglicérido de la partícula es hidrolizada y todas las apoipoproteínas excepto apoB-100 son transmitidas a otras lipoproteínas. En la mayoría de las personas, el colesterol de las LDL constituye más de 50% del colesterol plasmático. Aproximadamente 70% de las LDL de la circulación son despejadas por medio de endocitosis mediada por el receptor hepático de LDL. La *lipoproteína(a)* (Lp(a)) es una lipoproteína similar a las LDL en cuanto a su composición de lípidos y proteínas, pero contiene una proteína adicional denominada *apolipoproteína(a)* (apo[a]). La apo(a) es sintetizada en el hígado y se adhiere a la apoB-100 por medio de un puente disulfuro. Se desconoce el mecanismo por el cual la Lp(a) es retirada de la circulación.

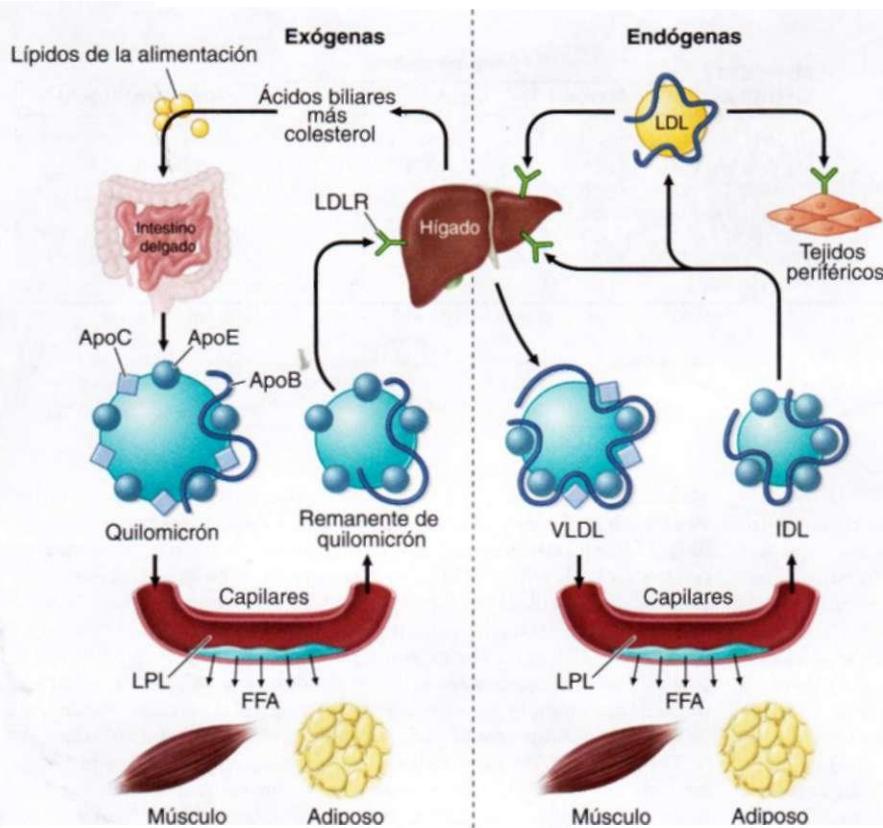
#### METABOLISMO DE LAS HDL Y TRANSPORTE INVERSO DE COLESTEROL

Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero sólo los hepatocitos y los enterocitos lo excretan eficazmente del organismo por la bilis o en el interior del intestino. En el hígado, este alcohol es excretado en la bilis de manera directa o después de ser transformado en ácidos biliares. El colesterol en las células periféricas es transportado de la membrana plasmática de las células de estas regiones al hígado y el intestino, por un proceso llamado "transporte inverso de colesterol" facilitado por HDL (fig. 350-3).

CUADRO 350-2 APOLIPOPROTEÍNAS IMPORTANTES

Apolipoproteína	Sitio primario de origen	Asociación con lipoproteína	Función
ApoA-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL Activa LCAT
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, quilomicrones	Se desconoce
ApoA-V	Hígado	VLDL, quilomicrones	Estimula la lipólisis de triglicéridos mediada por LPL
ApoB-48	Intestino	Quilomicrones	Proteína estructural de quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural de VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligando que se une al receptor de LDL
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Se desconoce
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor de LPL
ApoC-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la unión de lipoproteína a receptores
ApoD	Bazo, encéfalo, testículos, suprarrenales	HDL	Se desconoce
ApoE	Hígado	Restos de quilomicrones, IDL, HDL	Ligando para la unión al receptor de LDL
ApoH	Hígado	Quilomicrones, VLDL, LDL, HDL	Glucoproteína 1 B <sub>2</sub>
ApoJ	Hígado	IDL	Se desconoce
ApoL	Se desconoce	HDL	Se desconoce
ApoM	Hígado	HDL	Se desconoce
Apo(a)	Hígado	Lp(a)	Se desconoce

**Nota:** HDL, lipoproteína de alta densidad; LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; LPL, lipoproteína lipasa.



**FIGURA 350-2.** Las vías metabólicas exógenas y endógenas de las lipoproteínas. La vía exógena transporta lípidos alimentarios a la periferia y al hígado. La vía endógena transporta lípidos hepáticos a la periferia. LPL, lipasa de lipoproteína; FFA, ácidos grasos libres (freefattyac/ds); VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad.

Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas en el intestino y el hígado. La ApoA-1 recién secretada adquiere rápidamente fosfolípidos y colesterol no esterificado, proveniente de su sitio de síntesis (intestino o hígado), a través de la salida estimulada por la proteína A1 del transportador de secuencias de unión a trifosfato de adenosina (**adenosine triphosphate**, ATP) a las proteínas de membrana (**ATP-binding cassette protein A1**, ABCA1). Este fenómeno hace que se formen partículas de HDL discoides que reclutan colesterol no esterificado adicional desde la periferia. Dentro de la partícula de HDL el colesterol es esterificado por la aciltransferasa de lecitina-colesterol (**lecithin-cholesterol acyltransferase**, LCAT), enzima plasmática vinculada con HDL y el éster de colesterol más hidrófilo se desplaza al centro de la partícula. Conforme las HDL adquieren más esteres colesterol se vuelven esféricas y apolipoproteínas y lípidos adicionales son transmitidos a las partículas desde las superficies de quilomicrones y VLDL durante la lipólisis.

El colesterol de las HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y una directa. Los esteres colesterol de las HDL se transfieren a lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por un triglicérido, por acción de la proteína de transporte de esteres colesterol (**cholesterol ester transfer protein**, CETP). Los esteres colesterol luego son retirados de la circulación por medio de endocitosis mediada por el receptor de LDL. El colesterol de las HDL también puede ser captado directamente por los hepatocitos a través de la clase de receptores depuradores BI (**scavenger receptor class BI**, SR-BI), un receptor de la superficie celular que regula el transporte selectivo de lípidos hacia las células.

Las partículas de HDL experimentan una extensa remodelación dentro del compartimiento plasmático, por la acción de diversas proteínas de transferencia de lípidos y lipasa. La proteína de transferencia tiene el efecto neto de transferir fosfolípidos desde otras lipoproteínas a HDL. Después del intercambio de lípidos regulado por CETP, la HDL enriquecida por triglicéridos se torna un sustrato mucho mejor para HL, que hidroliza los triglicéridos y los fosfolípidos hasta generar

partículas de HDL más pequeñas. Una enzima afín llamada **lipasa endotelial** hidroliza los fosfolípidos de las HDL y así genera partículas de HDL más pequeñas que son catabolizadas más rápidamente. La remodelación de la HDL influye en el metabolismo, la función y las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

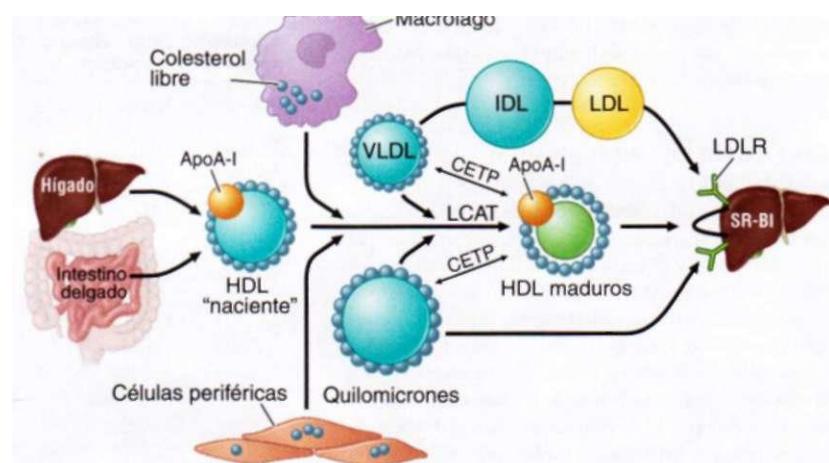
Frederickson y Levy clasificaron las hiperlipoproteinemias con base en el tipo de partículas lipoproteínicas que se acumulan en la sangre (tipos I a V) (cuadro 350-3). Un esquema de clasificación basado en el origen molecular y la fisiopatología de los trastornos lipoproteínicos complementa este sistema y constituye la base de la exposición de este capítulo. La identificación y la descripción de genes encargados de las formas genéticas de hiperlipidemia han aportado conocimientos importantes de índole molecular sobre la participación imprescindible de apolipoproteínas estructurales, enzimas y receptores en el metabolismo de lípidos (cuadro 350-4).

### TRASTORNOS PRIMARIOS DEL INCREMENTO

**EN LOS VALORES DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB**  
Diversos cuadros de origen genético se acompañan de la acumulación de clases específicas de partículas lipoproteínicas en el plasma. En términos generales, se dividen en los que originan mayor valor de colesterol de las LDL (LDL-C), con normalidad de triglicéridos y los que originan incremento de estos últimos (cuadro 350-4).

### Trastornos de lípidos que se acompañan de mayor valor de LDL-C con triglicéridos normales • HIPERCOLESTE-

**ROLEMIA FAMILIAR (FH).** La hipercoleolemia familiar (**familial hypercholeolemia**, FH) es un trastorno codominante autosómico que se caracteriza por valores plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas en tendones y ateroesclerosis coronaria prematura. El trastorno es causado por diversas mutaciones (más de 900) en el gen del receptor de LDL. Muestra una mayor incidencia en algunas poblaciones originales (fundadoras) como los



**FIGURA 350-3.** Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia de nuevo al hígado para su excreción en la bilis. El hígado y el intestino producen HDL nacientes. El colesterol libre es adquirido por macrófagos y otras células periféricas y esterificado por LCAT, formando HDL madura. El colesterol unido a HDL puede ser captado selectivamente por el hígado a través de SR-BI. Como alternativa, el éster colesterol de HDL puede ser transferido por CETP desde las HDL hasta las VLDL y los quilomicrones, que luego pueden ser captados por el hígado. LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP, proteína de transferencia de esteres colesterol; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos.

CUADRO 350-3 CLASIFICACIÓN DE FREDERICKSON DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Fenotipo	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoproteína, incremento	Quilomicrones	LDL	LDL y VLDL	Restos de quilomicrones y VLDL	VLDL	Quilomicrones y VLD
Triglicéridos	++++	-	++	++ a +++	++	++++
Colesterol	+ a ++	+++	++ a +++	++ a +++	--a +	++ a +++
Colesterol de las LDL	i	T	T	i	i	i
Colesterol de las HDL	+++	+	++	++	++	+++
Aspecto del plasma	Lactescente	Claro	Claro	Turbio	Turbio	Lactescente
Xantomas	Eruptivos	Tendones, tuberoso	Ninguna	Palmares, tuberoeruptivos	Ninguna	Eruptivo
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Aterosclerosis coronaria	0	+++	+++	+++	+/-	+/ -
Aterosclerosis periférica	0	+	+	++	+/ -	+/ -
Defectos moleculares	LPL y apoC-II	Receptor de LDL, ApoB-100, PCSK9, ARH, ABCG5 y ABCG8	Se desconoce	ApoE	ApoA-V y desconocido	ApoA-V y desconocido
Nomenclatura genética	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

**Nota:** LPL, lipasa de lipoproteína; apo, apolipoproteína; FCS, síndrome de quilomicronemia familiar (*familial chylomicronemia syndrome*); FH, hipercolesterolemia familiar; FDB, apoB deficiente familiar; ARH, hipercolesterolemia recesiva autosómica;

ADH, hipercolesterolemia dominante autosómica; FCHL, hiperlipidemia combinada familiar; FDBL disbetalipoproteinemia familiar; FHTG, hipertrigliceridemia familiar.

boers, libaneses cristianos y canadienses franceses. El incremento de los valores de LDL-C en FH proviene de una mayor producción de LDL, a partir de IDL y del catabolismo lento de LDL, de la sangre. Hay un importante efecto de dosis génica, ya que los individuos con dos alelos de receptor a LDL mutados (homocigotos para FH) son afectados con mucha mayor frecuencia que aquéllos con un alelo mutante (heterocigotos FH).

La hipercolesterolemia familiar homocigota ocurre en cerca de una por cada millón de personas en todo el mundo. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota pueden clasificarse en uno de dos grupos, según la magnitud de la actividad del receptor de LDL medida en sus fibroblastos cutáneos: pacientes con <2% de la actividad normal del receptor de LDL (receptor negativo) y pacientes con 2 a 25% de actividad normal del receptor de LDL (receptor defectuoso). La mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota presentan desde la infancia xantomas cutáneos en manos, muñecas, codos, rodillas, tobillos o nalgas. Los valores de colesterol total por lo común son mayores de 500 mg/100 ml y pueden rebasar los 1 000 mg/100 ml. La complicación más devastadora de FH homocigota es la atherosclerosis acelerada que puede originar incapacidad y muerte desde la niñez. La atherosclerosis suele aparecer originalmente en la base de la aorta, sitio donde causa estenosis de tipo valvular o supravalvular que de modo típico termina por afectar el interior de los orificios coronarios, reduciendo su diámetro. Los niños con hipercolesterolemia familiar homocigota a menudo sufren una enfermedad vascular sintomática antes de la pubertad, cuando los síntomas pueden ser atípicos y es común la muerte súbita. Los pacientes con receptor negativo no tratados y con hipercolesterolemia familiar homocigota rara vez sobreviven después del segundo decenio; los individuos con defectos en el receptor a LDL poseedores de un receptor defectuoso tienen un mejor pronóstico, pero por lo general desarrollan una vasculopatía atherosclerótica

clínicamente evidente hacia los 30 años de edad y a menudo, mucho antes. La enfermedad de la carótida y de la femoral se desarrolla más tarde y no suele ser de trascendencia clínica.

Se investigarán con cuidado los antecedentes familiares y se medirán los valores de lípidos plasmáticos en los padres y en otros familiares de primer grado de pacientes con FH homocigota. El diagnóstico puede confirmarse obteniendo una biopsia cutánea y determinando la actividad del receptor de LDL en los fibroblastos de piel cultivados o por medio de la cuantificación de los receptores de LDL en las superficies de los linfocitos, utilizando una tecnología de selección celular. Se cuenta con métodos moleculares para definir mutaciones en el receptor de LDL, por establecimiento de secuencias del ácido desoxirribonucleico.

La combinación de un inhibidor de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y un inhibidor de la absorción de colesterol a veces logra disminuciones relativamente pequeñas en los valores plasmáticos de LDL-C en las personas con FH homocigota. Los pacientes con FH homocigota invariablemente requieren tratamiento liporreductor adicional. Puesto que el hígado es, desde el punto de vista cuantitativo, el tejido más importante para el retiro de las LDL de la circulación por medio de sus receptores de LDL, el trasplante hepático resulta eficaz para disminuir los valores plasmáticos de LDL-C en este trastorno. Sin embargo, el trasplante de hígado conlleva riesgos sustanciales, como la necesidad de inmunodepresión a largo plazo. El tratamiento actual indicado para la FH homocigota es la aféresis de LDL (un proceso en el que las partículas de LDL son retiradas selectivamente de la circulación), lo cual favorece la regresión de xantomas y puede ralentizar el avance de la atherosclerosis. El inicio de la aféresis de LDL deberá postergarse hasta aproximadamente los cinco años de edad, excepto cuando haya indicios de enfermedad vascular atherosclerótica.

#### HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS CAUSADAS POR MUTACIONES DE GENES ÚNICOS CONOCIDOS

Trastorno genético	Defecto genético	Lipoproteínas cuyo valor aumenta	Signos clínicos	Transmisión genética	Incidencia calculada
Deficiencia de lipoproteinlipasa	LPL (LPL)	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, pancreatitis	AR	1/1 000 000
Deficiencia de apolipoproteína C-II familiar	ApoC-II (APOC2)	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de apoA-V	ApoA-V (APOAV)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, pancreatitis	AD	<1/1 000 000
Deficiencia de lipasa hepática familiar	Lipasa hepática (UPQ)	Restos de VLDL	Atherosclerosis prematura, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	apoE (APOE)	Quilomicrones y restos de VLDL	Xantomas palmares y tuberoeruptivos, CHD, PVD	AR	1/10 000
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (LDLR)	IDL	Xantomas en tendones, CHD	AD	1/500
Deficiencia familiar de apoB-100	ApoB-100 (APOB) (Arg <sub>3500</sub> →Gln)	IDL	Xantomas en tendones, CHD	AD	<1/1 000
Hipercolesterolemia autonómica dominante	PCSK9 (PCSK9)	IDL	Xantomas en tendones, CHD	AD	<1/1 000 000
Hipercolesterolemia autonómica recesiva	ARH (ARH)	IDL	Xantomas en tendones, CHD	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	ABCG5 o ABCG8	IDL	Xantomas en tendones, CHD	AR	<1/1 000 000

**Nota:** LPL, lipasa de lipoproteína; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; ARH, hipercolesterolemia recesiva autosómica; CHD, cardiopatía

coronaria; PVD, vasculopatía periférica (*peripheral vascular disease*); AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante.

La FH heterocigota es causada por la herencia de un alelo mutante de receptor a LDL y ocurre en casi una de cada 500 personas en todo el mundo, por lo que es uno de los trastornos monogénicos más comunes. Se caracteriza por elevación del LDL-C en el plasma (por lo general 200 a 400 mg/100 ml) y valores de triglicéridos normales. Los pacientes con FH heterocigota tienen hipercolesterolemia desde el nacimiento, aunque la enfermedad a menudo no se detecta hasta la edad adulta, por lo general a causa de la búsqueda de hipercolesterolemia en los estudios de detección rutinarios, la aparición de xantomas tendinosos o el desarrollo prematuro de cardiopatía ateroesclerótica coronaria sintomática (*coronary atherosclerotic disease, CAD*). Puesto que la enfermedad es codominante en su herencia y tiene una alta penetrancia (>90%), un progenitor y alrededor de 50% de los hermanos del paciente por lo general tendrán hipercolesterolemia. El antecedente familiar suele ser positivo para CAD prematura en una rama de la familia, sobre todo entre los familiares del sexo masculino. Es común el arco corneal y los xantomas tendinosos que afectan al dorso de las manos, codos, rodillas y, sobre todo, en los tendones de Aquiles, se presentan en cerca de 75% de los pacientes. La edad de comienzo de la CAD es muy variable y depende en parte del defecto molecular en el gen receptor a LDL y otros factores de riesgo cardiaco concomitantes. Los heterocigotos para FH con LP(a) plasmática elevada al parecer tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los varones no tratados con FH heterocigota tienen una posibilidad de cerca de 50% de sufrir infarto miocárdico antes de los 60 años de edad. Si bien la edad a la que comienza la cardiopatía ateroesclerótica es más avanzada en las mujeres con hipercolesterolemia familiar, la cardiopatía coronaria (*coronary heart disease, CHD*) es significativamente más frecuente en las mujeres con FH que en la población femenina general.

No se cuenta con un método diagnóstico definitivo para FH heterocigota. Las personas con esta variante tienden a mostrar menor función del receptor de LDL, en los fibroblastos cutáneos, pero hay superposición notable con los valores de actividad del receptor LDL en los fibroblastos normales. Actualmente existen métodos moleculares para identificar la mutación en la secuencia de DNA, pero no se ha demostrado la utilidad de identificar en forma particular la mutación, en humanos. El diagnóstico clínico por lo general no es problemático, pero obliga a descartar un hipotiroidismo, un síndrome nefrótico o una hepatopatía obstructiva antes de iniciar el tratamiento.

Es importante tratar de modo intensivo a los pacientes de FH para disminuir sus valores plasmáticos de LDL-C. Se recomienda instituir una dieta con poca grasa y poco colesterol, pero casi todos los sujetos con FH heterocigota necesitan fármacos liporreductores. Las estatinas son eficaces en la forma heterocigota de la enfermedad, pero a menudo se necesita combinarlos con algún inhibidor de la absorción de colesterol e incluso agregar un tercer producto como un secuestrador de ácidos biliares o ácido nicotínico. Los individuos con FH heterocigota que no pueden ser controlados de manera adecuada por las combinaciones farmacoterapéuticas son candidatos a la aféresis de lipoproteína de baja densidad.

**ApoB-100 defectuosa familiar (FDB).** Es un trastorno que se hereda por mecanismos dominantes y que en su sintomatología se asemeja a la FH heterocigota. La apoB-100 defectuosa familiar (*familial defective apoB-100, FDB*) es una causa rara de hipercolesterolemia, excepto en poblaciones con un número notable de personas descendientes de alemanes, en las cuales la frecuencia puede llegar a un caso por 1 000 individuos. La enfermedad se caracteriza por elevación de los valores plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas tendinosos y mayor frecuencia de ASCVD prematura. El defecto familiar de la apoB-100 es causado por mutaciones en el dominio de la apoB-100 que se une al receptor de LDL. Casi todos los pacientes con FDB tienen sustituida una arginina con glutamina en la posición 3 500 en la apoB-100, aunque se ha comunicado que otras mutaciones más raras también producen esta enfermedad. A causa de la mutación en apoB-100, las LDL que se unen a su receptor con menos afinidad son retiradas de la circulación con menos rapidez. Los pacientes con FDB no pueden distinguirse clínicamente de los que tienen una hipercolesterolemia familiar heterocigota, si bien aquéllos con FDB por lo general tienen valores plasmáticos de LDL-C más bajos que los heterocigotos para FH. La mutación del gen de apoB-100 puede detectarse directamente, pero en la actualidad el diagnóstico genético no es recomendable, ya que el tratamiento recomendado para la FDB y la FH heterocigota es idéntico.

**HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA RECESIVA.** La hipercolesterolemia autosómica recesiva (*autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH*) es un trastorno raro (excepto en Cerdeña, Italia) debido a mutaciones en una proteína (ARH, también llamada *proteína adaptadora LDLR*) que interviene en la endocitosis

hepática mediada por el receptor a LDL. La hipercolesterolemia autosómica recesiva semeja desde el punto de vista clínico a la hipercolesterolemia heterocigota y se caracteriza por hipercolesterolemia, xantomas tendinosos y cardiopatía coronaria prematura. La hipercolesterolemia tiende a ser intermedia entre los valores observados en homocigotos para FH y los de los heterocigotos para FH. La función del receptor de LDL en fibroblastos cultivados es normal y sólo está modestamente reducida en ARH, en tanto que la función del receptor de LDL en linfocitos y hepatocitos es insignificante. A diferencia de los homocigotos para FH, la hiperlipidemia responde parcialmente al tratamiento con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, pero estos pacientes por lo general requieren aféresis de LDL para reducir los valores plasmáticos de LDL-C hasta las cifras aconsejadas.

**HIPERCOLESTEROLEMIA DOMINANTE AUTOSÓMICA (ADH).** La hipercolesterolemia dominante autosómica (*autosomal dominant hypercholesterolemia, ADH*) es un trastorno causado por mutaciones con "ganancia de función" en la subtilisin de convertasa (una proproteína)/kexina de tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9*). Al parecer la mayor actividad de PCSK9 origina hipercolesterolemia dominante al facilitar la degradación de los receptores de LDL en el hígado y con ello reduce la eliminación de LDL circulante. Como dato interesante, las mutaciones con "pérdida de función" en este gen originan menores concentraciones de LDL-C (véase más adelante en este capítulo).

**SITOSTEROLEMIA.** Es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones de uno de los dos miembros de la familia de los transportadores de secuencia de unión a ATP (*ATP-binding cassette, ABC*), ABCG5 y ABCG8. Los genes se expresan en el intestino y el hígado, sitios donde forman un complejo funcional y bombean esteróles vegetales como el sitosterol y campesterol y esteróles animales principalmente colesterol, desde los enterocitos al interior del intestino y de los hepatocitos, a la bilis. En los individuos normales, <5% de los esteróles vegetales, de los cuales el sitosterol es el más abundante, se absorben en la parte proximal del intestino delgado y se descargan hacia el hígado. Los esteróles de origen vegetal son secretados por el hígado de manera preferente hacia la bilis y los valores de esterol vegetal en plasma normalmente son muy bajos. En la sitosterolemia, la absorción intestinal de esteróles vegetales está aumentada y su excreción biliar está reducida, lo cual ocasiona un aumento de los valores plasmáticos de sitosterol y otros esteróles vegetales.

El destino del colesterol también se altera en la sitosterolemia. Las personas con esta anomalía por lo común muestran mayores valores plasmáticos del colesterol de las LDL y terminan por presentar xantomas en tendones y ateroesclerosis prematura y se les puede confundir con pacientes de FH. Los episodios de hemólisis, posiblemente consecutivos a la incorporación de esteróles vegetales a la membrana eritrocítica, son una manifestación clínica distintiva de esta enfermedad. La hipercolesterolemia de los pacientes con sitosterolemia rara vez responde a reducciones en el contenido de colesterol de los alimentos. Se sospechará sitosterolemia cuando el valor de colesterol en plasma descienda >40% con una dieta baja en colesterol.

La sitosterolemia se confirma al demostrar un incremento en la concentración plasmática de sitosterol, por medio de la cromatografía gaseosa. La hipercolesterolemia no mejora con los inhibidores de reductasa de HMG-CoA; sin embargo, los secuestradores de ácidos biliares y los inhibidores de la absorción de colesterol como el ezetimibe, disminuyen eficazmente los valores de esteróles en plasma en estos pacientes.

**HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA.** La hipercolesterolemia poligénica se caracteriza por hipercolesterolemia con triglicéridos plasmáticos normales en ausencia de causas secundarias de hipercolesterolemia. Los valores plasmáticos de LDL-C no son tan altos como en la FH o en la FDB. Los estudios familiares resultan útiles para diferenciar la hipercolesterolemia poligénica de los trastornos monogénicos antes descritos: 50% de los familiares de primer grado de pacientes con FH y FDB tienen hipercolesterolemia, en tanto que <10% de los familiares de primer grado de los pacientes con hipercolesterolemia poligénica presentan hipercolesterolemia. El tratamiento de la hipercolesterolemia poligénica es idéntico al de otras formas de hipercolesterolemia.

**Lipopatías que se acompañan de hipertrigliceridemia • SÍNDROME DE QUILOMICRONEMA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA DE TIPO I; DEFICIENCIA DE LIPASA DE LIPOPROTEÍNA Y APOC-II).** Como señalamos, se necesita LPL para la hidrólisis de los triglicéridos en los quilomicrones y en la VLDL y un cofactor para LDL es apoC-II (fig. 350-2). La deficiencia genética o la inactividad de

cualquiera de las dos proteínas hacen que disminuya la lipólisis y haya incrementos extraordinarios en la concentración de los quilomicrones plasmáticos. Los enfermos también muestran mayores concentraciones plasmáticas de VLDL, pero predomina la quilomicronemia. El plasma del sujeto en ayunas es turbio y si se deja unas cuantas horas a 4°C los quilomicrones flotan en la parte superior y forman un sobrenadante cremoso. En los trastornos de este tipo, llamados *síndromes de quilomicronemia familiar*, casi siempre los valores de triglicéridos en ayunas exceden de 1 000 mg/100 ml. Por lo regular la concentración de colesterol en el ayuno aumenta, pero en grado mucho menor.

La *deficiencia de LPL* tiene un mecanismo de herencia autosómico recesivo y su frecuencia aproximada de aparición es de un caso en un millón de personas. La *deficiencia de ApoC-II* también muestra un mecanismo recesivo de herencia y es aún menos frecuente que la deficiencia de LPL. Existen múltiples mutaciones en los genes de LPL y apoC-II que causan estas enfermedades. Los heterocigotos LPL obligados muestran incrementos leves o moderados o valores normales de los triglicéridos plasmáticos, mientras que los heterocigotos para la mutación de apoC-II no tienen hipertrigliceridemia.

Las deficiencias de LPL y apoC-II por lo común se manifiestan en la niñez, en forma de episodios repetitivos de dolor abdominal intenso por pancreatitis aguda. En la exploración fundoscópica, los vasos retinianos muestran opalescencia (lipemia retiniana). Aparecen a menudo xantomas eruptivos, que son pápulas pequeñas blanco amarillentas, que surgen en cúmulos en el dorso, los glúteos y las caras extensoras de brazos y piernas; son lesiones cutáneas típicamente indoloras, pero pueden mostrar prurito. Existe hepatosplenomegalia por la captación de quilomicrones circulantes por parte de células reticuloendoteliales en el hígado y el bazo. Por razones desconocidas, algunos individuos con quilomicronemia persistente y notable nunca muestran pancreatitis, xantomas eruptivos ni hepatosplenomegalia. En términos generales la ASCVD prematura no es un signo de los síndromes de quilomicronemia familiar.

El diagnóstico de deficiencias de LPL y apoC-II se corrobora por métodos enzimáticos en laboratorios especializados al cuantificar la actividad lipolítica de triglicéridos en plasma heparinizado. Se extrae una muestra de sangre después de la inyección intravenosa de heparina para liberar LPL que está unido al endotelio. En las deficiencias de LPL y apoC-II disminuye extraordinariamente la actividad de la lipasa de lipoproteína en sujetos con deficiencia de apoC-II se normaliza después de agregar plasma normal (que se torna la fuente de apoC-II).

La principal intervención terapéutica en los síndromes de quilomicronemia familiar es la restricción de grasas en los alimentos (llegar incluso a 15 g/día) y suplementar con vitaminas liposolubles. Es esencial consultar con un dietista titulado que conozca en detalle la enfermedad. Puede ser útil el suplemento calórico con triglicéridos de cadena mediana que se absorben directamente en la circulación porta, pero se acompaña de fibrosis hepática si se usa por largo tiempo. Si con la sola restricción de grasas alimenticias no muestra resolución la quilomicronemia, en algunos pacientes se han logrado beneficios con los aceites de pescado. En individuos con deficiencia de apoC-II es posible aportar esta última si se introduce en goteo intravenoso plasma fresco congelado, para corregir la quilomicronemia. El tratamiento de individuos con el síndrome familiar es particularmente difícil en la embarazada, en quien la producción de VLDL aumenta y puede necesitar plasmaféresis para eliminar los quilomicrones de la circulación.

**DEFICIENCIA DE APOA-V.** La apolipoproteína recién descubierta ApoA-V circula en concentraciones mucho menores que muchas de sus congéneres. Las personas que son heterocigotas compuestas en cuanto a una mutación que origina truncamiento prematuro de ApoA-V y una secuencia variante que se vincula con mayores concentraciones de triglicéridos, presentan quilomicronemia de comienzo tardío. Se desconoce el mecanismo exacto de acción de ApoA-V pero al parecer se necesita que intervenga para la asociación de VLDL y quilomicrones, con lipasa de lipoproteína (LPL).

**DEFICIENCIA DE LIPASA HEPÁTICA.** La lipasa hepática (HL) pertenece a la misma familia génica que la LPL e hidroliza los triglicéridos y los fosfolípidos en lipoproteínas y HDL residuales. La deficiencia de la lipasa hepática es una enfermedad autónoma rara que se caracteriza por mayores concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos (hiperlipidemia mixta), por la acumulación de los residuos de lipoproteína circulantes y una concentración plasmática normal o mayor de HDL-C. El diagnóstico se confirma al medir la actividad de la HL en el plasma posheparinizado. Debido a los pocos individuos con deficiencia de HL, no se conoce en detalle el vínculo de este defecto genético con ASCVD, pero se recomienda instituir medidas liporreductoras.

**DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA DE TIPO III).** A semejanza de la deficiencia de HL, la disbetalipoproteinemia familiar (*familial dysbetalipoproteinemia*, FDBL) (conocida también como *hiperlipoproteinemia de tipo III* o *enfermedad beta amplia familiar*) se caracteriza por hiperlipidemia mixta por acumulación de partículas de lipoproteínas residuales. La ApoE aparece en múltiples copias en los restos de quilomicrones y de VLDL y es el factor que media su eliminación, a través de receptores de lipoproteínas hepáticos (fig. 350-2). La FDBL se debe a variaciones genéticas en ApoE que interfiere en su capacidad de unirse a los receptores lipoproteínicos. El gen *ApoE* tiene una secuencia polimórfica de lo cual surge una expresión de tres isoformas comunes: apoE3, que es la fracción más frecuente y apoE2 y apoE4, que difieren de apoE3 por la presencia de un solo aminoácido. El alelo de apoE4, a pesar de que se acompaña de valores levemente mayores de LDL-C y un mayor riesgo de CHD, no se vincula con FDBL. Los individuos con apoE4 tienen una mayor frecuencia de enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío. La ApoE2 tiene una mayor afinidad por el receptor de LDL; por tal motivo, se eliminan del plasma con mayor lentitud los restos de quilomicrones y VLDL que tienen apoE2. Los individuos homocigotos respecto al alelo E2 (genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más frecuente de individuos con disbetalipoproteinemia familiar.

Se sabe que aproximadamente 0.5% de la población general son individuos homocigotos de apoE2/E2, pero sólo un número pequeño de ellos terminan por mostrar FDBL. En muchos casos un factor adicional identificable desencadena la aparición de hiperlipoproteinemia; algunos de los más comunes son una dieta con abundante grasa, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatías, deficiencia de estrógeno y consumo de alcohol o algunos fármacos. Otras mutaciones en apoE pueden originar una forma dominante de FDBL donde la hiperlipidemia se manifiesta plenamente en el estado heterocigoto, pero estas mutaciones son raras.

Los individuos con FDBL habitualmente muestran en la vida adulta xantomas, coronariopatía prematura y enfermedad vascular periférica. La enfermedad rara vez afecta inicialmente a las mujeres antes de la menopausia. En sujetos con FDBL se identifican dos tipos característicos de xantomas, el tuberoeruptivo y el palmar. La primera variedad comienza en la forma de cúmulos de pápulas pequeñas en codos, rodillas o glúteos y puede alcanzar el diámetro de uvas pequeñas. Los xantomas palmares (también llamados *xanthomata striata palmaris*) son zonas de color amarillo naranja en los pliegues de manos y muñecas. En la FDBL, los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos suelen aumentar en grado similar; la LDL-C medida de manera directa muestra concentración baja y el HDL-C suele ser normal (a diferencia de la menor concentración de HDL-C que suele aparecer en individuos con mayores concentraciones de triglicéridos).

Los métodos tradicionales para el diagnóstico de la enfermedad son la electroforesis de lipoproteínas (banda beta amplia) o la ultracentrifugación (relación VLDL-C/triglicéridos plasmáticos totales mayor de 0.30). Se puede recurrir a métodos de valoración de proteínas (fenotipificación de apoE) o métodos basados en DNA (genotipo de apoE) para confirmar la homocigosidad respecto a apoE2. Sin embargo, la ausencia del genotipo apoE2/2 no descarta el diagnóstico de FDBL, porque otras mutaciones en apoE pueden ocasionar el problema.

La FDBL se acompaña de un mayor riesgo de ASCVD prematura y por ello debe ser tratada de manera intensiva. Los sujetos con FDBL muestran una frecuencia de enfermedad vascular periférica, mayor de la que se observa típicamente en la FH. Hay que tratar de manera activa otras enfermedades metabólicas que empeoran la hiperlipidemia (véase antes en este capítulo). En forma típica los individuos con FDBL reaccionan muy bien a la dieta y también lo hacen de manera favorable a la disminución ponderal y a dietas con poco colesterol y poca grasa. Es importante disminuir la ingestión de bebidas alcohólicas. En el tratamiento de la FDBL suelen ser eficaces los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, los fibratos y la niacina y a veces se necesita una combinación de fármacos.

**HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR (FHTG).** La hipertriglyceridemia familiar (*familial hypertriglyceridemia*, FHTG) es un trastorno autosómico dominante relativamente frecuente (en promedio, un caso en 500) de causa desconocida, caracterizado por incremento moderado en la concentración de triglicéridos plasmáticos, que se acompaña de aumentos menos manifiestos en la cantidad de colesterol. Dado que la VLDL constituye la clase principal de lipoproteínas cuya concentración aumenta en esta enfermedad, otro de los nombres que se le da es *hiperlipoproteinemia de tipo IV* (clasificación de Frederickson, cuadro 350-3). Los mayores valores plasmáticos de VLDL dependen del incremento en la producción de VLDL, el menor catabolismo de esta lipoproteína o una combinación de ambos mecanismos. Algunos sujetos con FHTG muestran una forma más grave de hiperlipidemia en

que aumentan los valores de VLDL y los quilomicrones (hiperlipidemia de tipo V), dado que las dos clases de lipoproteínas establecen competencia por la misma vía lipolítica. Factores como el mayor consumo de carbohidratos simples, obesidad, resistencia a la insulina, consumo de alcohol y tratamiento con estrógeno, que incrementan la síntesis de VLDL pueden exacerbar el síndrome. Al parecer la FHTG no se acompaña de un mayor riesgo de ASCVD en muchas familias.

El diagnóstico de FHTG lo sugiere la tríada de valores mayores de triglicéridos plasmáticos (250 a 1 000 mg/100 ml), valores normales o con moderado incremento, de colesterol ( $<250$  mg/100 ml) y menores concentraciones plasmáticas de HDL-C. En términos generales, no aumentan los valores plasmáticos de LDL-C y a menudo disminuyen por deficiente metabolismo de partículas con abundantes triglicéridos. Para confirmar el diagnóstico es útil identificar otros familiares de primer grado, con hipertrigliceridemia. Es importante también descartar FDBL e hiperlipidemia combinada familiar (*familial combined hyperlipidemia*, FCHL), porque los dos trastornos se acompañan de un riesgo significativamente mayor de presentar ASCDV. Los valores de apoB plasmáticos son menores y es mayor la relación de TG plasmático/colesterol en FHTG, que en FDBL o hiperlipidemia combinada familiar.

Es importante pensar en causas secundarias de la hipertrigliceridemia y descartarlas (cuadro 350-5) antes de hacer el diagnóstico de FHTG. Es factible evitar el uso de fármacos liporreductores por medio de alimentación apropiada y cambios en el modo de vida. Es necesario pensar en la farmacoterapia en sujetos con valores de triglicéridos plasmáticos mayores de 500 mg/100 ml después de un lapso de prueba con dieta y ejercicio, para evitar que surja quilomicronemia y pancreatitis. Algunos elementos razonables de primera línea para el tratamiento de la FHTG son los fibratos y los aceites de pescado (ácidos grasos omega 3) y también se debe valorar el uso de niacina.

**HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR (FCHL).** La FCHL se caracteriza por incrementos moderados en los valores plasmáticos de triglicéridos (VLDL) y colesterol (LDL) y menores valores de HDL-C. Constituye el trastorno de lípidos hereditario más frecuente y afecta en promedio una persona de cada 200. Aproximadamente 20% de individuos que terminan por presentar CHD antes de los 60 años, tienen FCHL. El mecanismo de herencia es autosómico dominante y de modo típico los familiares afectados tienen uno de tres fenotipos posibles: 1) mayores valores plasmáticos de LDL-C; 2) mayores valores plasmáticos de triglicéridos por incremento en el valor de VLDL-C, o 3) mayores valores plasmáticos de ambas lipoproteínas. Un signo clásico de FCHL es que el perfil de lipoproteínas puede cambiar entre los tres fenotipos con el paso del tiempo y depender de factores como la alimentación. La FCHL se manifiesta

**CUADRO 350-5 FORMAS SECUNDARIAS DE HIPERLIPIDEMIA**

**Nota:** LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; Lp(a), lipoproteína A.

y en los hepatocitos comprenden una serie compleja de fenómenos que coordinan el acoplamiento de diversos lípidos con apoB-48 y apoB-100, respectivamente. La abetalipoproteinemia es un trastorno autosómico recesivo raro originado por mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica MTP, proteína que transfiere lípidos a quilomicrones y VLDL nacientes, en el intestino y el hígado, respectivamente. Los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos son mucho muy reducidos en este trastorno y en el plasma no se detectan quilomicrones, VLDL, LDL y apoB. Los padres de los sujetos con abetalipoproteinemia (heterocigotos obligados) tienen valores normales de lípidos y apoB en plasma. La sintomatología inicial de la abetalipoproteinemia surge en la niñez temprana con diarrea, falta de crecimiento y se caracteriza clínicamente por malabsorción de grasas, degeneración espinocerebelosa, retinopatía pigmentada y acantocitosis. Las primeras manifestaciones neurológicas son arreflexia en tendones profundos, seguida de sentido vibratorio menor en la porción distal de extremidades pélvicas y reducción de la propoción, dismetría, ataxia y la aparición de marcha atáxica, a menudo entre los 30 y los 49 años. Los individuos con abetalipoproteinemia también presentan una retinopatía pigmentada progresiva cuyo cuadro inicial es disminución de la visión nocturna y de color, seguida de disminución en la agudeza visual diurna y al final una situación cercana a la ceguera. La presencia de degeneración espinocerebelosa y retinopatía pigmentada en la enfermedad ha hecho que se diagnostique equivocadamente la abetalipoproteinemia como ataxia de Friedreich. En raras ocasiones, las personas con la abetalipoproteinemia terminan por mostrar una miocardiopatía con arritmias que pueden ser fatales.

Muchas de las manifestaciones clínicas de la abetalipoproteinemia son consecuencia de defectos en la absorción y el transporte de vitaminas liposolubles. La vitamina E y los esteres de retinilo normalmente son transportados desde los enterocitos hasta el hígado, por medio de los quilomicrones y la vitamina E depende de VLDL para su salida del hígado y su paso a la circulación. Como consecuencia de la incapacidad de estos enfermos para secretar partículas que contienen apoB, se advierte extraordinaria deficiencia de vitamina E en sujetos con abetalipoproteinemia y también deficiencia leve o moderada de vitaminas A y K. Las personas con abetalipoproteinemia deben ser enviadas a centros especializados para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento apropiado. Éste consiste en una alimentación con pocas grasas, abundantes calorías y reforzada con vitaminas, en particular grandes dosis suplementarias de vitamina E. Es indispensable iniciar lo más pronto posible el tratamiento para impedir secuelas neurológicas que al final seguirán evolucionando incluso con tratamiento apropiado. Se necesitan nuevas terapias contra esta enfermedad grave.

**Hipobetalipoproteinemia familiar.** Los menores valores plasmáticos de LDL-C (la "lipoproteína beta") de origen genético o hereditario, se conocen genéricamente como *hipobetalipoproteinemia familiar*. Por costumbre este término se utilizó para designar la disminución del colesterol total y de LDL-C por mutaciones en apoB. Hay diversas mutaciones sin sentido (principalmente) en apoB que originan la "traducción" de una proteína truncada que muestra menor secreción, acelerado catabolismo o ambas características. Los sujetos heterocigotos respecto a estas mutaciones suelen tener valores de LDL-C menores de 80 mg/100 ml. Se les puede proteger de la aparición de vasculopatía aterosclerótica, situación que no ha sido demostrada rigurosamente. Algunos de los pacientes muestran signos de incremento de la grasa en hígado. Se conocen algunos pacientes que han mostrado mutaciones de ambos alelos de apoB y cuyos valores de lípidos plasmáticos son semejantes a los de la abetalipoproteinemia, pero con un fenotipo neurológico menos intenso. Las personas con hipobetalipoproteinemia homocigota deben ser diferenciadas de individuos con abetalipoproteinemia, al medir los valores de LDL-C en los padres, que también estarán en rango bajo.

**Deficiencia de PCSK9.** En fecha reciente se ha demostrado que la fenocopia de la hipobetalipoproteinemia familiar es resultado de mutaciones con pérdida funcional en PCSK9, proteína que circula en la sangre y que regula los valores de receptores de LDL. El problema es más frecuente en personas que descienden de africanos. Los individuos que tienen las mutaciones muestran menores valores plasmáticos de LDL-C y una disminución sustancial en el riesgo permanente de CHD, sin consecuencias adversas manifiestas. Al parecer el mecanismo por el que disminuye el valor de LDL-C incluye el incremento en el número de receptores de LDL en el hígado y con ello un mayor catabolismo de esta lipoproteína de baja densidad.

#### TRASTORNOS GENÉTICOS DEL METABOLISMO DE LAS HDL

Las mutaciones en determinados genes que codifican proteínas decisivas en la síntesis y el catabolismo de las HDL producen variaciones notables en los

valores plasmáticos de HDL-C. A diferencia de las formas genéticas de hipercolesterolemia, que siempre conllevan aterosclerosis coronaria prematura, las formas genéticas de la hipoalfalipoproteinemia (HDL-C baja) no siempre se relacionan con una aterosclerosis acelerada.

#### CAUSAS HEREDITARIAS DE LOS VALORES BAJOS DE HDL-C

**Deficiencia de apoA-I y mutaciones estructurales.** La deficiencia genética completa de apoA-I causada por delección del gen homólogo origina la ausencia virtual de HDL en el plasma. En el cromosoma 11 están reunidos los genes que codifican apoA-I, apoC-III, apoA-IV y apoA-V y algunos de los individuos con ausencia completa de apoA-I muestran delecciones que abarcan varios de los genes dentro del complejo. La ApoA-I es necesaria para la función de LCAT; por esto, los valores de colesterol libre plasmático y tisular aumentan en la enfermedad y así surgen opacidades de córnea y xantomas. En individuos con deficiencia de apoA-I, surge CHD prematura.

Se han identificado en pacientes con bajos valores plasmáticos de HDL (por lo común 15 a 30 mg/100 ml), mutaciones en sentido alterado u otras sin sentido en el gen apoA-I, pero son causas rarísimas de los valores bajos de HDL-C en la población general. Los individuos heterocigotos respecto a la sustitución apoA-I<sub>M13\*\*\*</sub> Arg173Cys tienen valores plasmáticos muy reducidos de HDL por el catabolismo rápido de la apolipoproteína mutante, pero al parecer no están expuestos a un mayor riesgo de presentar CHD prematura. Muchos de los individuos con valores plasmáticos bajos de HDL-C causado por mutaciones "de sentido equivocado" en apoA-I al parecer no tienen CHD prematura ni otras secuelas clínicas, aunque el trastorno es demasiado raro como para estudiarlo en forma sistemática. Unas cuantas mutaciones específicas de sentido equivocado en apoA-I causan amiloidosis generalizada y se ha observado que apoA-I mutante es el principal componente de la placa de amiloide.

**Enfermedad de Tangier (deficiencia de ABCA1).** La enfermedad de Tangier es una forma codominante autosómica rara de HDL-C plasmática baja ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de ABCA1, un transportador celular que facilita el flujo de colesterol no esterificado y fosfolípidos de las células a apoA-I (fig. 350-3). ABCA1 desempeña un papel decisivo en la generación y estabilización de la partícula de HDL madura. En su ausencia, la HDL rápidamente es depurada de la circulación. Los pacientes que padecen enfermedad de Tangier tienen valores plasmáticos de HDL-C <5 mg/100 ml y cifras extremadamente bajas de apoA-I en la circulación. La enfermedad guarda relación con la acumulación de colesterol en el sistema reticulendoctalial, lo que da por resultado hepatosplenomegalia y amígdalas hipertróficas de color amarillo o naranja grisáceo patognomónicas. También se ven en este trastorno una neuropatía periférica intermitente (mononeuritis múltiple) o un trastorno neurológico semejante a la esfingomielia. La enfermedad de Tangier tiene relación con enfermedad aterosclerótica prematura, pero el riesgo no es tan alto como podría deducirse de la notable reducción de los valores plasmáticos de HDL-C y apoA-I. Los individuos con enfermedad de Tangier tienen valores plasmáticos bajos de LDL-C, lo que podría reducir el riesgo de aterosclerosis. Los heterocigotos obligados respecto a mutaciones ABCA1 tienen valores plasmáticos de HDL-C moderadamente menores (15 a 30 mg/100 ml), pero también están expuestos a un mayor riesgo de CHD prematura. Las mutaciones de ABCA1 pudieran causar disminución del valor de HDL-C en una minoría importante de individuos que tienen disminución de esta combinación.

**Deficiencia de LCAT.** Se trata de un rarísimo trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen que codifica la enzima plasmática aciltransferasa de lecitina-colesterol (fig. 350-3). La LCAT es sintetizada en el hígado y secretada al plasma, donde circula asociada con lipoproteínas. Esta enzima regula la esterificación del colesterol y, en consecuencia, aumenta extraordinariamente la proporción de colesterol libre en las lipoproteínas circulantes (de 25%, aproximadamente, a más de 70% del colesterol plasmático total). El hecho de que no se produce la esterificación normal del colesterol impide la formación de partículas de HDL madura y con ello origina un catabolismo rápido de apoA-I circulante. En humanos se han descrito dos formas genéticas de deficiencia de LCAT: la forma completa (llamada también *deficiencia clásica de LCAT*) y la parcial (llamada también *enfermedad de ojo de pescado*). La opacificación progresiva de la córnea por el depósito de colesterol libre en el cristalino, los valores plasmáticos muy reducidos de HDL-C (por lo común menos de 10 mg/100 ml) y la hipertrigliceridemia variable son los signos característicos de los dos tipos. En la deficiencia parcial no se conocen otras secuelas clínicas. A diferencia de ello, la deficiencia completa se caracteriza por anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva que culmina en nefro-

patía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Como aspecto destacable, a pesar de los valores plasmáticos tan reducidos de HDL-C y apoA-I, no siempre la ASCVD prematura forma parte de la deficiencia completa o parcial de LCAT, lo que ejemplifica una vez más las relaciones complejas entre los valores plasmáticos bajos de HDL-C y la aparición de ASCVD. El diagnóstico se confirma en un laboratorio especializado al evaluar la actividad de LCAT en plasma.

**Hipoalfalipoproteinemia primaria.** Se conoce con este nombre a los valores plasmáticos bajos de HDL-C (la "lipoproteína alfa"). La entidad primaria se define como el valor plasmático de HDL-C por debajo del décimo percentil, en el contexto de valores relativamente normales de colesterol y triglicéridos, sin causas secundarias manifiestas de disminución de HDL-C plasmático ni signos clínicos de deficiencia de LCAT o enfermedad de Tangier. El síndrome suele conocerse también como HDL baja aislada. El antecedente familiar del síndrome facilita el diagnóstico de un cuadro hereditario que por lo general surge por un mecanismo autosómico dominante. El origen metabólico de la enfermedad al parecer es básicamente la aceleración del catabolismo de HDL y sus apolipoproteínas. Algunos de los pacientes pueden tener mutaciones de ABCA1 y con ello técnicamente tienen enfermedad de Tangier heterocigota. Algunas familias con hipoalfalipoproteinemia primaria han sido descritas, junto con una mayor incidencia de CHD-prematura, aunque ello no constituye una asociación invariable. La asociación de hipoalfalipoproteinemia con CHD prematura puede depender de la naturaleza específica del defecto genético de la enfermedad metabólica primaria que origina los bajos valores de HDL-C plasmáticos.

#### CAUSAS HEREDITARIAS DE LOS VALORES ALTOS DE HDL-C

**Deficiencia de CETP.** Las mutaciones de pérdida de función de ambos alelos del gen que codifica la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) origina incrementos sustanciales de los valores de HDL-C (por lo común mayores de 150 mg/100 ml). Como destacamos, la CETP facilita la transferencia de esteres de colesterol desde HDL hasta las lipoproteínas que contienen apoB (fig. 350-3). El hecho de que no se produzca la transferencia hace que disminuya el catabolismo de las HDL e incrementa las concentraciones plasmáticas de las partículas grandes de HDL con abundante colesterol. La deficiencia de CETP surge casi exclusivamente en individuos descendientes de japoneses. No se conoce de manera definitiva la relación de esta deficiencia con el riesgo de que surja ASCVD y sigue siendo objeto de debate. Los heterocigotos respecto a la deficiencia de CETP tienen sólo incremento pequeño de los valores de HDL-C. Con base en el fenotipo de incremento de las HDL-C en la deficiencia de CETP, está en estudio la inhibición farmacológica de la CETP como una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de los valores bajos de HDL-C y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.

**Hiperalfalipoproteinemia familiar.** Se conoce con ese nombre a los valores plasmáticos mayores de HDL-C y se define como el valor mayor del percentil 90; el rasgo persiste en familias y fuera del Japón es poco posible que dependa de deficiencia de CETP. Muchas de las personas (no todas) con este problema al parecer tienen un menor riesgo de CHD y más larga longevidad. Salvo la deficiencia de CETP, no se conoce el origen genético de la hiperalfalipoproteinemia primaria.

#### TRASTORNOS SECUNDARIOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

En diversas enfermedades se observan cambios importantes en los valores plasmáticos de las lipoproteínas. Es obligado considerar las causas secundarias de hiperlipidemia (cuadro 350-5) antes de comenzar el tratamiento liporreductor.

**Obesidad.** (Véanse también caps. 74 y 75.) La obesidad a menudo se vincula con hiperlipidemia. El incremento de la masa de adipocitos y la disminución concomitante de la sensibilidad a la insulina que acompaña a la obesidad tienen múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos. Mayores cantidades de ácidos grasos libres se descargan desde el tejido adiposo expandido hasta el hígado, donde son reesterificadas en los hepatocitos para formar triglicéridos, los cuales son empaquetados en VLDL para su secreción hacia la circulación. Los mayores valores de insulina estimulan la síntesis de ácidos grasos por el hígado. La mayor ingestión de carbohidratos simples en los alimentos también estimula la producción de VLDL por esta glándula, con la cual aumentan los valores de VLDL, LDL o ambas en algunos obesos. Los valores plasmáticos de HDL-C tienden a ser bajos en la obesidad, en parte por la disminución de la li-

pólisis. La pérdida de peso a menudo conlleva una reducción de lipoproteínas plasmáticas que contienen apoB y una mayor HDL-C en el plasma.

**Diabetes mellitus.** (Véase también cap. 338.) Los pacientes con diabetes mellitus tipo I en general no serán hiperlipídicos si tienen un control satisfactorio de la glucemia. La cetoacidosis diabética a menudo conlleva hipertrigliceridemia, debida a un aumento de la afluencia hepática de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo. Los pacientes con diabetes mellitus tipo II suelen ser dislipídicos, aun cuando tengan un control relativamente satisfactorio de la glucemia. Los altos valores de insulina y la resistencia a la insulina que acompañan a la diabetes tipo II ejercen múltiples efectos en el metabolismo de las grasas: 1) disminución en la actividad de LPL, con menor catabolismo de quilomicrones y de VLDL, 2) aumento de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, 3) incremento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado y 4) mayor producción hepática de VLDL. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen varias anomalías en los lípidos, como la elevación de los triglicéridos plasmáticos (debida al aumento de los remanentes de VLDL y de lipoproteínas), ascenso de las LDL densas y disminución de las HDL-C. En algunos diabéticos, ante todo en aquéllos con un defecto genético en el metabolismo de los lípidos, los triglicéridos pueden estar muy elevados, de lo que resulta el desarrollo de pancreatitis. La elevación de los valores plasmáticos de LDL-C por lo general no es una característica de la diabetes mellitus y sugiere la presencia de una anormalidad en las lipoproteínas subyacente o puede indicar el desarrollo de nefropatía diabética. Los pacientes con lipodistrofia, que tienen una profunda resistencia a la insulina, manifiestan una elevación notable de las VLDL y de los quilomicrones.

**Enfermedades tiroideas.** (Véase también cap. 335.) El hipotiroidismo conlleva elevación en los valores plasmáticos de LDL-C, debido principalmente a un menor funcionamiento del receptor de LDL hepático y una depuración tardía de las LDL. A la inversa, a menudo se encuentran reducidos los valores de LDL-C plasmáticos en los pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes hipotiroides tienen valores más altos de IDL en la circulación y algunos presentan una hipertriglyceridemia leve. Dado que fácilmente se pasa por alto el hipotiroidismo, todos los pacientes que muestren elevación en las LDL-C o en las IDL plasmáticas deberán someterse a estudios de detección del hipotiroidismo. La reposición tiroidea también reduce la hipercolesterolemia; de no ser así, la persona probablemente tenga un problema primario de lipoproteínas y sean necesarios los fármacos liporreductores.

**Trastornos renales.** (Véase también cap. 274.) El síndrome nefrótico suele acompañarse de hiperlipoproteinemia notable que suele ser mixta, pero que puede manifestarse en la forma de hipercolesterolemia o hipertriglyceridemia. La hiperlipidemia del síndrome nefrótico parece deberse a una combinación de mayor producción hepática y menor depuración de VLDL, con aumento en la producción de LDL. El tratamiento eficaz de la nefropatía subyacente normaliza el perfil de los lípidos, pero la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico crónico requieren farmacoterapia liporreductora.

La ESRD a menudo se vincula con hipertriglyceridemia leve (<300 mg/100 ml), debida a la acumulación de VLDL y remanentes de lipoproteínas en la circulación. La lipólisis de los triglicéridos y la depuración de los remanentes se encuentran reducidas en los pacientes con insuficiencia renal. En virtud de que es mayor el riesgo de ASCVD en enfermos hiperlipídicos con ESRD, estos pacientes se tratarán intensivamente con fármacos liporreductores.

Los pacientes con trasplantes renales suelen ser hiperlipídicos a causa de los fármacos inmunosupresores (ciclosporina y glucocorticoides); plantean un problema de tratamiento difícil, ya que en estos casos se deben utilizar con precaución los inhibidores de la reductasa del hidroximetilglutaril coenzima A.

**Trastornos del hígado.** (Véase también cap. 295.) Dado que el hígado es el principal sitio de formación y depuración de lipoproteínas, no es de sorprender que las enfermedades hepáticas puedan influir profundamente en los valores plasmáticos de lípidos de diversas maneras. La hepatitis debida a infección, fármacos o alcohol a menudo se vincula con un aumento de la síntesis de VLDL y hipertriglyceridemia leve a moderada. La hepatitis grave y la insuficiencia hepática conllevan reducciones importantes en el colesterol y los triglicéridos plasmáticos, originadas por una menor capacidad de biosíntesis de lipoproteínas. La colestasis conlleva hipercolesterolemia, la cual a veces es muy grave. Una vía importante por la cual el colesterol es excretado, es su secreción hacia la bilis, sea directamente o tras su conversión en ácidos biliares y la colestasis bloquea esta vía excretoria decisiva. En la colestasis, el colesterol

libre y los fosfolípidos son secretados hacia el plasma como componentes de una partícula laminar denominada *Lp-X*. Estas partículas pueden depositarse en los pliegues cutáneos, produciendo lesiones que semejan a las observadas en pacientes con FDBL (*xanthomata strata palmaris*). También se observan xantomas planos y eruptivos en las personas con colestasis.

**Alcohol.** El consumo regular de alcohol tiene un efecto variable sobre los valores plasmáticos de los lípidos. El efecto más común del consumo de alcohol es el aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. El consumo de alcohol estimula la secreción hepática de VLDL, posiblemente inhibiendo la oxidación hepática de ácidos grasos libres, los cuales luego favorecen la secreción de VLDL y la síntesis hepática de triglicéridos. La lipoproteína que suele observarse en los individuos que consumen bebidas alcohólicas es tipo IV (VLDL aumentadas), pero las personas con un trastorno primario subyacente de los lípidos pueden desarrollar hipertrigliceridemias graves (tipo V) cuando ingieren bebidas alcohólicas. El uso regular de bebidas alcohólicas también se vincula con un aumento de HDL-C.

**Estrógenos.** La administración de estrógenos conlleva una mayor síntesis de VLDL y HDL que da por resultado una elevación en los triglicéridos plasmáticos y en las HDL-C. Este modelo de lipoproteína es distintivo, ya que los valores de triglicéridos y HDL-C en el plasma típicamente tienen una relación inversa. Los valores de triglicéridos en plasma deben medirse en forma seriada, si se utilizan píldoras anticonceptivas o estrogenoterapia después de la menopausia, para asegurar que la mayor producción de VLDL no culminará en hipertrigliceridemia grave. El empleo de preparados con dosis bajas de estrógeno o bien el parche de esta hormona, pueden llevar al mínimo los efectos de los estrógenos exógenos en los lípidos.

**Enfermedades de depósito lisosómico.** (Véase también cap. 355.) La enfermedad por depósito de éster de colesterol (por deficiencia en la lipasa acida lisosómica) y la de depósito de glucógeno como la de von Gierke (causada por mutaciones en la glucosa-6-fosfatasa), son causas raras de hiperlipidemias secundarias.

**Síndrome de Cushing.** (Véase también cap. 336.) El exceso de glucocorticoïdes tiene relación con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia. Los pacientes con síndrome de Cushing también tienen elevaciones leves de la LDL-C plasmática.

**Fármacos.** Muchos fármacos tienen un impacto importante sobre el metabolismo de los lípidos y pueden ocasionar alteraciones notables en el perfil de las lipoproteínas (cuadro 350-5).

#### ESTUDIOS DE DETECCIÓN

(Véanse también caps. 218 y 236.) Las pautas para los estudios de detección y el tratamiento de los trastornos de los lípidos fueron proporcionadas por un grupo de expertos del *Adult Treatment Panel* (ATP) convocado por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) del *National Heart Lung and Blood Institute*, de Estados Unidos. Los lincamientos del ATP III del NCEP publicados en 2001 recomiendan que a todos los adultos de más de 20 años de edad se les determinen los valores de colesterol, triglicéridos, LDL-C y HDL-C después de un ayuno nocturno de 12 h. Casi en todos los laboratorios clínicos, el colesterol total y los triglicéridos en el plasma se determinan enzimáticamente y luego se cuantifica el colesterol del sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB para medir las HDL-C. Las LDL-C se calculan utilizando la siguiente ecuación:

$$LDL-C = \text{colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - HDL-C.$$

(VLDL-C se calcula al dividir los triglicéridos plasmáticos entre cinco y ello refleja la relación de colesterol/triglicéridos en las partículas de VLDL.) La fórmula anterior es razonablemente exacta si la prueba se hace en plasma con el sujeto en ayunas y si el valor de triglicéridos no rebasa los 300 mg/100 mi, aproximadamente; por convención no puede utilizarse si los triglicéridos (TG) son mayores de 400 mg/100 mi. La cuantificación precisa de los valores de LDL-C en individuos con cantidades de triglicéridos mayores de 300 mg/100 mi obliga a aplicar técnicas de ultracentrifugación u otras cuantificaciones directas de LDL-C. La evaluación y el tratamiento ulteriores se basan más bien en el valor plasmático de LDL-C y la valoración del riesgo cardiovascular global.

#### DIAGNÓSTICO

La primera medida decisiva para tratar un trastorno de los lípidos es identificar la clase o clases de lipoproteínas, cuyos valores aumentaron o disminuyeron en el paciente. En este sentido puede ser útil la clasificación de Frederickson de hiperlipoproteinemias (cuadro 350-3), aunque actualmente se usa menos que antes. Una vez clasificada con precisión la hiperlipidemia se orientarán los esfuerzos a descartar cualquier causa secundaria del problema (cuadro 350-5). Muchos sujetos con el trastorno pueden tener una causa primaria o genética en su enfermedad, pero los factores secundarios a menudo contribuyen al trastorno. En la investigación inicial de todos los sujetos con triglicéridos elevados, hay que medir la glucosa en ayunas. También se descartarán el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica al cuantificar la proteína en orina y la creatinina sérica. Se realizarán pruebas de función hepática para descartar hepatitis y colestasis. Se necesita excluir hipotiroidismo y para ello habrá que medir la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sérica. Las personas con hiperlipidemia y en particular hipertrigliceridemia, que consumen alcohol o son obesos, recibirán apoyo para disminuir la ingestión de licores o alimentos. La vida sedentaria, la obesidad y el tabaquismo tienen relación con valores bajos de HDL-C y todos los pacientes deberán recibir orientación al respecto.

Una vez descartadas las causas secundarias de la hiperlipoproteinemia se intentará diagnosticar los trastornos primarios de los lípidos, porque la causa fundamental tiene un efecto notable en el riesgo de que surja CHD, la respuesta a la farmacoterapia y en el tratamiento de otros miembros de la familia. A menudo identificar la enfermedad requiere un interrogatorio detallado de antecedentes clínicos de la familia y en algunas situaciones, realizar en ellos análisis de lípidos.

Si el valor plasmático de triglicéridos en ayunas es mayor de 1 000 mg/100 mi, casi siempre coexiste con quilomicronemia y puede ser hiperlipoproteinemia de tipo I o V (cuadro 350-3). La relación de triglicéridos/colesterol plasmáticos permite diferenciar entre las dos posibilidades y es mayor en la hiperlipoproteinemia de tipo I que en la de tipo V. Si existe la de tipo I habrá que realizar una cuantificación lipolítica posheparínica para saber si la persona tiene deficiencia de LPL o apoC-II. En el adulto es mucho más frecuente la quilomicronemia de tipo V. A menudo el tratamiento de factores secundarios que contribuyen a la hiperlipidemia (dieta, obesidad, intolerancia a la glucosa, ingestión de alcohol, estrogenoterapia), cambiará el tipo V en tipo IV y así reduce el riesgo de que surja pancreatitis aguda.

Si los valores de LDL-C son muy elevados (mayores del percentil 95) es posible que la persona tenga alguna forma genética de hiperlipidemia. La presencia de hipercolesterolemia acentuada, xantomas tendinosos y un perfil autosómico dominante de herencia son compatibles con el diagnóstico de FH, FDB o ADH por mutaciones en PCSK9. No existe una razón de gran peso para realizar estudios moleculares y ampliar el diagnóstico, porque el tratamiento de FH y FDB es idéntico. Los sujetos con hipercolesterolemia moderada que no se segregan en familias en la forma de un rasgo monogénico, posiblemente tienen hipercolesterolemia poligénica. Son raras las formas recesivas de la hipercolesterolemia acentuada; un dato que orienta en el diagnóstico de sitosterolemia es la respuesta de la hipercolesterolemia a disminuciones en el contenido de colesterol de alimentos y el uso de resinas que se ligan a ácidos biliares.

El error más frecuente en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos de los lípidos, lo constituyen los casos de individuos con hiperlipidemia mixta sin quilomicronemia. En personas con mayores valores plasmáticos de IDL (tipo III) y de LDL y VLDL (tipo IIB) y en sujetos con mayores valores de VLDL (tipo IV) se identifican incrementos en los valores plasmáticos del colesterol y los triglicéridos. La relación de triglicéridos/colesterol es mayor en la variante de tipo IV que en otras formas. Es importante realizar una cuantificación beta para saber la relación de VLDL-C/triglicéridos en plasma (véase comentarios de FDBL) o una cuantificación directa de LDL-C en plasma, como mínimo una vez antes de comenzar la administración de productos liporreductores, para saber si la hiperlipidemia proviene de la acumulación de restos o de un incremento en los valores de LDL y lipoproteína de muy baja densidad.

#### 0 TRASTORNOS DE LIPOPROTEÍNAS

**PRUEBAS CLÍNICAS DE QUE EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEIMIA DISMINUYE EL RIESGO DE CHD.** Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre los valores de colesterol sérico y CHD. En humanos se estableció una relación directa entre los valores plasmáticos de colesterol y el proceso aterosclerótico cuando se demostró que las estrías grasas en la aorta de personas jóvenes tenían relación importante con los valores de colesterol sérico. Dilucidar la hipercolesterolemia familiar homocigota constituye una prueba de que la propia hipercolesterolemia originaba vasculopatía aterosclerótica. Además, la deficiencia de PCSK9 indica que valores muy reducidos de LDL-C se acompañan de una disminución sustancial en la duración de la vida, en cuanto a riesgo cardiovascular.

**Disminución de LDL-C.** Los primeros estudios clínicos de disminución del valor de colesterol (en su mayor parte LDL-C) utilizaron niacina, secuestrador de ácidos biliares e incluso un método quirúrgico como la derivación ileal parcial para disminuir los valores de colesterol en suero. En muchos de estos estudios se detectó una disminución pequeña aunque significativa de problemas cardíacos agudos, pero no se detectó decremento en la mortalidad total, lo cual redujo el entusiasmo por tratamientos intensivos de tipo poblacional, de la hipercolesterolemia. El descubrimiento de fármacos hipocolesterolemiantes más potentes y mejor tolerados, en particular los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinas) fue el comienzo de diversos estudios importantes de disminución del colesterol, que definitivamente corroboraron el beneficio de su reducción. Algunas de las investigaciones se realizaron en personas que tenían ya CHD estable. El *Scandinavian Simvastatin Survival Study* hecho en varones hipercolesterolemicos que tenían CHD, indicó una disminución en el número de trastornos coronarios agudos y graves en 44% y la mortalidad total en 30% con la simvastatina. El estudio *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) y el llamado *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease* (LIPID) demostraron que disminuía el número de crisis cardíacas agudas y fallecimientos de origen cardiovascular en mujeres y varones con CHD establecida y valores normales de LDL-C o con mínimo incremento. Algunos de los primeros estudios con estatinas se hicieron en individuos que no habían tenido CHD. En el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) con pravastatina, los sujetos mostraron valores iniciales de LDL-C significativamente altos, en tanto que en la investigación *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study* (AFCAPS/TexCAPS) con lovastatina, sólo hubo incremento moderado de los valores báseales de LDL-C. En los dos estudios se demostraron disminuciones significativas en las crisis cardiovasculares agudas y se definió con nitidez que la farmacoterapia contra la hipercolesterolemia constituye un método eficaz para disminuir el riesgo de crisis cardiovasculares, incluso en personas que no han tenido CHD sintomática.

Estudios más recientes han incorporado a sujetos con valores promedio o subpromedio de LDL-C y han centrado el tratamiento en lograr valores todavía menores de LDL-C. El *Heart Protection Study* (HPS) incluyó a 20 536 varones y mujeres de 40 a 80 años, que tenían ya ASCVD definida o que estaban expuestos a gran riesgo de que surgiera CHD (principalmente diabetes); el único criterio de ingreso en cuanto a lípidos fue que el valor de colesterol plasmático total fuera mayor de 135 mg/100 mi. La administración de simvastatina durante cinco años, como promedio, permitió una disminución de 24% en crisis coronarias mayores y una disminución de 13%, altamente significativa en la mortalidad de todas las causas. Como aspecto importante, el beneficio relativo de la administración de estatinas fue semejante en todos los terciles de LDL-C inicial e incluso el gran subgrupo de sujetos con LDL-C <100 mg/100 mi en la primera cuantificación, obtuvo beneficios notables con el tratamiento. El estudio demostró que la administración de estatinas es benéfica en personas de alto riesgo, incluso si el valor inicial de LDL-C está por debajo del objetivo buscado y recomendado; también ayuda a que se modifique el interés y en vez de tratar simplemente la hipercolesterolemia, se atienda a pacientes con elevado riesgo de mostrar cardiopatía coronaria.

El componente del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Upid-Lowering Arm* (ASCOT-LLA) incluyó a 19 342 individuos hipertensos que como mínimo tenían otros tres factores de riesgo cardiovascular así como valores de colesterol total <242 mg/100 mi. El componente liporreductor incluyó la intervención de atorvastatina en dosis de 10 mg en comparación con placebo y se terminó después de 3.3 años porque hubo una disminución altamente significativa de 36% en el riesgo relativo de crisis cardiovasculares mayores. En el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CAROS) se asignó en forma aleatoria a 2 838 sujetos con diabetes de tipo 2 para que recibieran 10 mg de atorvastatina o placebo y también se terminó en etapa temprana, por una disminución significativa de 37% en la frecuencia de crisis cardiovasculares mayores. Los dos estudios tuvieron como condición que los valores de LDL-C durante el tratamiento estuvieran muy por debajo de las cifras buscadas y recomendadas para los pacientes, pero aun así incluyeron todavía la comparación con el placebo.

Los datos de mayor peso en pro del concepto de que "menos es mejor" provinieron de estudios donde se hizo una comparación directa de los regímenes con estatinas. En el estudio *Treat to New Targets* (TNT) se hizo una asignación aleatoria de modo que 10 001 sujetos con CHD y LDL-C <130 mg/100 mi recibieron 80 mg de atorvastatina en comparación con 10 mg/día del producto. La dosis de 80 mg de atorvastatina se acompañó de una disminución de 22%, significativa en el caso de crisis cardiovasculares mayores y una media del valor de LDL-C durante el tratamiento, de 77 mg/100 mi (en comparación con 101 mg/100 mi correspondiente a una dosis de 10 mg). En el estudio de la *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection /tevaply* (PROVE-IT), los individuos con un síndrome coronario agudo inicial fueron asignados en forma aleatoria para recibir 80 mg de atorvastatina (forma más intensiva) o 40 mg de pravastatina (forma menos intensiva). El grupo que recibió 80 mg de atorvastatina, presentó una disminución significativa de 16% en el riesgo relativo en cuanto a crisis cardiovasculares mayores, en comparación con el régimen menos intensivo que incluyó 40 mg de pravastatina. La media de los valores LDL-C durante el tratamiento fue de 62 mg/100 mi en el grupo que recibió 80 mg de atorvastatina y de 95 mg/100 mi en el grupo que recibió 40 mg de pravastatina. Con base en los datos de algunas de estas investigaciones, en 2004 la NCEP distribuyó un artículo de respaldo en que se definía un objetivo opcional en LDL-C menor de 70 mg/100 mi en sujetos de alto riesgo con CHD y menor

de 100 mg/100 mi en personas con riesgo muy elevado sin CHD identificada. Estos objetivos opcionales han sido aceptados ampliamente en la práctica clínica para tratar CHD en sujetos de alto riesgo de manera más intensiva en cuanto a la disminución de lipoproteína de baja densidad.

**Tratamiento del eje TG-HDL.** Las anomalidades del eje de TG-lipoproteínas de alta densidad (TG-HDL) se observan con mayor frecuencia en sujetos con CHD o en riesgo de mostrarla, ya que aumenta la concentración de LDL-C. Aun así, los datos en pro de la intervención farmacológica en el eje TG-HDL son menos abundantes y de menor peso que los que apoyan la disminución de LDL-C. Los fármacos primarios de que se dispone para intervenciones en relación con el eje TG-HDL son los derivados del ácido fíbrico (fibratos), ácido nicotínico (niacina) y ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado). Los fibratos han sido utilizados como liporreductores durante varios decenios, son más eficaces para disminuir los valores de TG plasmático y son relativamente menos útiles para incrementar los valores plasmáticos de HDL-C. Es positivo el cúmulo global de datos respecto a fibratos en cuanto a puntos finales cardiovasculares, pero con resultados mixtos. El *Helsinki Heart Study* (HHS) comparó el gemfibrozil con el placebo en individuos hipercolesterolemicos sin CHD y en él se demostró una disminución significativa de 36% en el número de crisis coronarias. El *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT) exploró los beneficios del gemfibrozil en varones con CHD, en valores plasmáticos normales de LDL-C y valores plasmáticos bajos de HDL-C y demostró una disminución significativa de 22% en casos de infarto no fatal del miocardio y muerte de origen coronario con la administración de gemfibrozil. Sin embargo, la investigación *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) donde se compararon el bezafibrato y el placebo en individuos con CHD y menor valor de HDL-C no demostraron una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de crisis coronarias, aunque se observó una tendencia positiva. En forma semejante, el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) sobre el fenofibrato en 9 795 personas con diabetes de tipo 2 tampoco demostró una disminución significativa en su punto final primario, de infarto miocárdico no letal y muerte de origen coronario, aunque se identificó una tendencia positiva (disminución de 11% del riesgo relativo) y reducciones significativas en los problemas graves totales de enfermedad cardiovascular. Se identificó una disminución significativamente mayor en el grupo placebo, que recibía tratamiento liporreductor en su mayoría con estatinas, de modo que la interpretación se volvió compleja. A pesar de todo, el cúmulo global de datos sobre disminución de riesgos con los fibratos y CVD, es ambiguo. Como dato interesante, a pesar de que los fibratos son más eficaces para disminuir el valor de triglicéridos, no se ha realizado específicamente una investigación sobre el fibrato en personas con hipertrigliceridemia; además, nunca se ha evaluado el beneficio de agregar un fibrato a la terapia inicial con estatinas.

La niacina es el fármaco más eficaz que incrementa la HDL en la actualidad, pero nunca se ha evaluado su capacidad para disminuir el riesgo cardiovascular en una investigación con sujetos que tengan valores bajos de HDL-C. El *Coronary Drug Project* indicó que la niacina disminuía apenas la frecuencia de crisis cardiovasculares, pero el estudio se realizó en varones hipercolesterolemicos con CHD. El estudio AIM-HIGH está en marcha para investigar el efecto de la adición de niacina a la de estatinas báseales en personas con CHD y disminución de HDL-C. Por último, las dosis bajas de aceites de pescado, según algunos estudios, disminuye la frecuencia de crisis cardiovasculares, pero no se han estudiado dosis mayores que disminuyan los valores de triglicéridos y su capacidad de reducir la frecuencia de crisis cardiovasculares. La prueba definitiva de que tratar el eje TG-HDL reduce las crisis cardiovasculares posiblemente provenga de nuevos tratamientos que son mucho más eficaces para corregir estas anomalidades.

**TERAPIA MODIFICADORA DE LÍPIDOS.** El objetivo principal en la terapia modificadora de lípidos en muchos sujetos con trastornos del metabolismo de lípidos es evitar ASCVD y sus complicaciones. El tratamiento de los trastornos de los lípidos debe basarse en datos de investigaciones clínicas que demuestren la reducción de la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular, aunque a veces se necesita una extrapolación razonable de estos datos a subgrupos específicos. Sin duda, los mayores valores plasmáticos de LDL-C se vinculan notablemente con un mayor riesgo de ASCVD y el tratamiento para reducir los valores de LDL-C plasmáticos disminuye el riesgo de crisis cardiovasculares clínicas, tanto en la prevención secundaria como en la primaria. Al parecer el beneficio proporcional obtenido con la disminución de LDL-C plasmático es semejante en toda la gama de cifras de LDL-C, pero la disminución del riesgo absoluto depende del valor inicial de riesgo cardiovascular. Las directrices terapéuticas creadas por NCEP ATP III incorporan estos principios. Como destacamos, las anomalidades en el eje TG-HDL (elevación de TG, disminución de HDL-C o ambos), se observa con frecuencia en individuos con CHD o con elevado riesgo de presentarla, pero en los datos de investigaciones clínicas en pro del tratamiento de estas anomalidades, tienen un peso mucho menor y son más escasas las herramientas farmacológicas para su tratamiento. Como dato importante, las directrices de NCEP ATP III estimulan el empleo de un objetivo terapéutico secundario "que no sea HDL-C" en individuos con valores de TG >200 mg/100 mi. Los objetivos en el caso de las directrices que no correspondan a HDL-C son 30 mg/100 mi, más altas que los objetivos en el caso de LDL-C. Por esto, muchos sujetos con anomalidades en el eje TG-HDL necesitan terapia adicional para disminuir factores que no sean HDL-C, hasta los objetivos recomendados.

**TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.** **Dieta.** La modificación de la alimentación es un componente importante en el tratamiento de la dislipidemia. El médico debe evaluar el contenido de la dieta y hacer sugerencias o modificaciones. En la persona con mayor concentración de LDL-C habrá que restringir el consumo de grasas saturadas y colesterol en los alimentos. En los pacientes con hipertrigliceridemia, también deberá limitarse la ingesta de azúcares simples. Para la hipertriglyceridemia grave ( $>1\ 000\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ ) es decisiva la restricción de la ingesta total de grasas. La dieta que más ampliamente se utiliza para disminuir el valor de LDL-C es la "dieta del paso 1" ideada por la *American Heart Association*. La mayoría de los pacientes obtienen una disminución relativamente modesta ( $<10\%$ ) en los valores plasmáticos de LDL-C con una dieta de paso I en ausencia de pérdida de peso concomitante. Casi todas las personas experimentan una disminución en los valores plasmáticos de HDL-C con una reducción en la cantidad de grasas totales y saturadas en su dieta.

**Alimentos y aditivos.** Determinados alimentos y aditivos alimentarios conllevan reducciones modestas de los valores plasmáticos de colesterol. El estanol vegetal y los esteres de esteróles se hallan presentes en diversos alimentos como pastas para untar, aderezos de ensalada y tentempiés. Interfieren la absorción de colesterol y reducen los valores plasmáticos de LDL-C en alrededor de 10% cuando se toman tres veces al día. La adición a la dieta de psílum, proteína de soya o arroz chino (que contiene lovatina) puede tener efectos modestos en la reducción de colesterol. Se ha demostrado que otros tratamientos fitoterapéuticos como el guggulipid no disminuyen el LDL-C. No se han realizado estudios comparativos donde se hayan combinado algunas de estas opciones no farmacológicas, para esclarecer sus efectos aditivos o sinérgicos.

**Pérdida de peso y ejercicio.** El tratamiento de la obesidad, de haberla, puede tener una trascendencia favorable en los valores de lípidos plasmáticos y hay que alentarla en forma activa. Los valores de triglicéridos plasmáticos tienden a disminuir y los de HDL-C a aumentar en obesos, después de la disminución ponderal. El ejercicio aeróbico regular también ejerce un efecto positivo en los lípidos en gran medida por la disminución ponderal acompañante. Los ejercicios aeróbicos sólo incrementan muy poco los valores plasmáticos de HDL-C en muchos sujetos, pero generan beneficios cardiovasculares que rebasan los efectos en los valores de lípidos plasmáticos.

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.** La decisión de utilizar fármacos depende del valor de riesgo cardiovascular. La farmacoterapia contra la hipercolesterolemia en individuos con CHD establecida se apoya firmemente en datos de investigaciones en humanos. Incluso individuos con CHD o factores de riesgo que muestran valores "promedio" de LDL-C se benefician del tratamiento. El uso de fármacos para disminuir los valores de estas lipoproteínas (LDL-C) en individuos con CHD tiene una eficacia alta en relación con su costo. Los sujetos con diabetes mellitus que no tienen CHD están expuestos a un riesgo cardiovascular semejante a los que no tienen este problema pero que sí tienen CHD preexistente. Una forma eficaz de estimar el riesgo absoluto de que surja una crisis cardiovascular en un lapso de 10 años es utilizar un sistema cuantitativo basado en la base de datos del *Framingham Heart Study*. Los individuos con un riesgo decenal absoluto de CHD mayor de 20% son considerados como "equivalentes de riesgo de CHD". Las directrices actuales de NCEP ATP III indican la necesidad de farmacoterapia para disminuir la LDL-C a menos de 100 mg/100 ml en individuos con CHD establecida, otras ASCVD (aneurisma aórtico, enfermedad vascular periférica o enfermedad vascular cerebral), diabetes mellitus o equivalentes de riesgo de CHD; y "opcionalmente" para disminuir LDL-C a menos de 70 mg/100 ml en individuos con alto riesgo de sufrir CHD. Con base en las directrices, prácticamente todos los enfermos de CHD y con "equivalente de riesgo de CHD" necesitan hipocolesterolemiantes. Los sujetos con riesgo moderado y que tienen dos o más factores de riesgo y un riesgo decenal absoluto entre 10 y 20%, deben ser sometidos a tratamiento para alcanzar como objetivo LDL-C menor de 130 mg/100 ml o en forma "opcional", LDL-C  $<100\ \text{mg}/100\ \text{mlilitros}$ .

Los individuos con valores de LDL-C plasmáticos muy altos ( $>190\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ ) se considerarán aptos para recibir farmacoterapia aun cuando su riesgo de cardiopatía coronaria absoluta a 10 años no sea muy alto. Puede ser difícil tomar la decisión de iniciar la farmacoterapia en individuos con valores plasmáticos de LDL-C de entre 130 y 190 mg/100 ml. Aunque es conveniente evitar la farmacoterapia en pacientes con pocas posibilidades de desarrollar cardiopatía coronaria, una muy alta proporción de los que al final desarrollan cardiopatía coronaria tienen valores plasmáticos de LDL-C dentro de este intervalo. Otra información clínica puede ayudar al proceso de la toma de decisiones. Por ejemplo, un valor plasmático bajo de HDL-C ( $<40\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ ) apoya una decisión favorable a un tratamiento más intensivo. El diagnóstico del síndrome metabólico también identifica a los individuos con mayor riesgo, a quienes debe orientarse hacia los cambios terapéuticos en el modo de vida y que podrían ser aptos para una farmacoterapia más intensiva (cap. 236). Otros estudios de laboratorio como las cuantificaciones del valor alto plasmático de apoB, Lp(a) o proteína C reactiva de alta sensibilidad permiten identificar a individuos de alto riesgo, en quienes se puede iniciar la farmacoterapia cuando sus valores de LDL-C estén en una "zona indefinida".

La farmacoterapia también está indicada en pacientes con valores de triglicéridos  $>1\ 000\ \text{mg}/100\ \text{ml}$  en los que se han detectado y tratado causas secundarias de quilomicronemia. La meta es reducir los triglicéridos plasmáticos a  $<500\ \text{mg}/100\ \text{ml}$

para prevenir el riesgo de pancreatitis aguda. Si las cifras de triglicéridos están entre 500 y 1 000 mg/100 ml, la decisión de iniciar la farmacoterapia depende de los datos de evaluación del riesgo cardiovascular. Muchas de las grandes investigaciones clínicas sobre decisiones finales con estatinas han descartado a las personas con valores de triglicéridos mayores de 350 a 450 mg/100 ml y por ello son escasos los datos en cuanto a la eficacia de ese tipo de fármacos para reducir el riesgo cardiovascular en sujetos cuyo valor de triglicéridos es mayor que las cifras referidas. Se necesitan más datos en cuanto a la eficacia relativa de estatinas, fibratos, niacina y aceites de pescado para reducir el riesgo cardiovascular en estas situaciones. A menudo se necesitan fármacos combinados para el control óptimo de la dislipidemia mixta.

**Inhibidores de reductasa de HMG-CoA (estatinas).** La reductasa de HMG-CoA es el elemento limitante en la biosíntesis de colesterol y la inhibición de esta enzima disminuye su síntesis. Al inhibir la síntesis del colesterol, las estatinas hacen que aumente la actividad del receptor de LDL (sintetizado por el hígado) y hay una aceleración en la eliminación de LDL circulante, con lo que disminuyen los valores plasmáticos de LDL-C de una forma que depende de la dosis. Se advierte una enorme variación de una persona a otra en la respuesta inicial a una estatina, pero una vez que lo reciben, duplicar la dosis genera una disminución adicional de 6% en el valor de LDL-C plasmático. Las estatinas en el comercio difieren en sus efectos de disminución de LDL-C (**cuadro 350-6**). Estos fármacos también disminuyen el valor de los triglicéridos plasmáticos, como un mecanismo que depende de la dosis y que es proporcional a sus efectos de disminución en LDL-C (si los triglicéridos están en valor menor de 400 mg/100 ml). Las estatinas presentan un efecto pequeño de incremento de HDL (5 a 10%), que no depende de la dosis.

Las estatinas son toleradas satisfactoriamente y el paciente puede tomar un comprimido una vez al día. Entre sus posibles reacciones adversas están dispepsia, cefaleas, fatiga y migrañas o artralgias. Rara vez con estos fármacos surge miopatía grave e incluso rabdomiolisis. El riesgo de la miopatía con estos medicamentos aumenta por la participación de factores como ancianidad, debilidad, insuficiencia renal y administración conjunta de fármacos que interfieren en el metabolismo de las estatinas como eritromicina y antibióticos similares, antimicóticos, inmunosupresores y derivados del ácido fálico (en particular gemfibrozil). La miopatía grave por lo común se evita por medio de la selección cuidadosa de pacientes, evitando interacciones medicamentosas y orientando a la persona para que recurra al médico inmediatamente en caso de que surjan migrañas inexplicables. En el caso de los síntomas musculares habrá que cuantificar la cinasa de creatina (*creatine kinase*, CK) plasmática para corroborar la presencia de miopatía. Es necesario cuantificar sistemáticamente los valores séricos de cinasa de creatina en individuos que reciben estatinas porque el incremento de esta enzima en caso de no haber síntomas, no es un elemento que anticipa la aparición de miopatía y tampoco sugiere necesariamente la necesidad de interrumpir el uso del medicamento.

Otra consecuencia de la administración de estatinas es la mayor concentración de transaminasas del hígado (aminotransferasa de alanina [*alanine aminotransferase*, ALT] y aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]). Es importante cuantificar la concentración antes de iniciar la administración de estatinas, a los dos a tres meses de iniciada y después cada año. Es relativamente rara la elevación sustancial de las transaminasas (más de tres veces el límite superior de lo normal) y el incremento leve o moderado (una a tres veces de lo normal) en ausencia de síntomas no obliga a interrumpir el uso del fármaco. La hepatitis clínica grave que surge con las estatinas es extraordinariamente rara y en la actualidad la tendencia es cuantificar con menor frecuencia las transaminasas en individuos que reciben este fármaco. El incremento en el valor de enzimas hepáticas vinculado con estatinas muestra resolución cuando se interrumpe el empleo del fármaco.

Las estatinas al parecer son inocuas. Los metaanálisis de grandes estudios clínicos comparativos y aleatorizados con estatinas no sugieren incremento en la frecuencia de enfermedades no cardíacas mayores. Las estatinas son los fármacos indicados para disminuir LDL-C y con mucho son los liporreductores de mayor empleo.

**Inhibidores de la absorción de colesterol.** El colesterol que está en la luz del intestino delgado proviene de alimentos (33%, en promedio) y la bilis (66%, aproximadamente) y los enterocitos lo absorben de manera activa, gracias a un proceso en que interviene la proteína NPC1L1. El ezetimibe (**cuadro 350-6**) es un inhibidor de la absorción de colesterol que se une de manera directa a NPC1L1 y lo inhibe y con ello bloquea la absorción de colesterol en el intestino. En humanos, el ezetimibe en dosis de 10 mg inhibe casi 60% la absorción de colesterol. Es posible que el resultado de la inhibición en la absorción de colesterol por el intestino sea la disminución de su síntesis en el hígado y un incremento en la expresión del receptor de LDL en esta glándula. Después de administrar 10 mg de ezetimibe, la disminución media de LDL-C plasmático es de 18% y el efecto es aditivo cuando este medicamento se combina con una estatina. Los efectos en los valores de TG y HDL-C son insignificantes y no hay datos de resultados cardiovasculares. Cuando se utiliza en combinación con una estatina se recomienda la cuantificación seriada de las transaminasas hepáticas. El ezetimibe es el fármaco preferido para usar con una estatina en personas que necesitan una disminución mayor de LDL-C y también se utiliza ampliamente en individuos que no toleran las estatinas.

**CUADRO 350 6 RESUMEN DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA HIPERLIPIDEDEMIA**

Fármaco	Indicaciones principales	Dosis inicial	Dosis máxima	Mecanismo	Reacciones adversas frecuentes
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinas)	Mayor valor de LDL-C			1 Síntesis de colesterol T Receptores hepáticos de LDL i Producción de VLDL	Mialgias, artralgias, incremento del valor de transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20 mg/día	80 mg/día		
Pravastatina		40 mg qhs	80 mg qhs		
Simvastatina		20 mg qhs	80 mg qhs		
Fluvastatina		20 mg qhs	80 mg qhs		
Atorvastatina		10 mg qhs	80 mg qhs		
Rosuvastatina		10 mg qhs	40 mg qhs		
Inhibidores de la absorción de colesterol				4- Absorción intestinal de colesterol	Mayor concentración de transaminasas
Ezetimibe	Mayor valor de LDL-C	10 mg/día	10 mg/día		
Secuestrador de ácidos biliares	Mayor valor de LDL-C			t Excreción de ácidos biliares y T de receptores de LDL	Timpanismo, estreñimiento y mayor valor de triglicéridos
Colestiramina		4 g/día	32 g/día		
Colestipol		5 g/día	40 g/día		
Colesevelam		3 750 mg/día	4 375 mg/día		
Ácido nicotínico	Mayor valor de LDL-C, disminución del valor de HDL-C, incremento de TG			i Síntesis de VLDL por el hígado	Hiperemia cutánea, trastornos de vías GI, incremento del valor de glucosa y ácido úrico y de las cifras de las pruebas de función hepática
Liberación inmediata		100 mg tid	1 g tid		
Liberación sostenida		250 mg bid	1.5 g bid		
Liberación extendida		500 mg qhs	2 g qhs		
Derivados del ácido fíbrico	Incremento de TG y mayor cantidad de restos			Í LPL, i síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgias, cálculos vesiculares, mayor valor de transaminasas
Gemfibrozil		600 mg bid	600 mg bid		
Fenofibrato		145 mg qd	145 mg qd		
Ácidos grasos omega 3	Incremento de TG	3 g/día	6 g/día	Í Catabolismo de TG	Dispepsia, diarrea, olor del aliento "a pescado"

**Nota:** LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol de las LDL; HDL-C, colesterol de las HDL;

TG, triglicéridos; LPL, lipasa de lipoproteína; GI, vías gastrointestinales; qhs, a la hora de dormir; bid, dos veces al día; qd, diariamente; tid, tres veces al día.

**Secuestradores de ácidos biliares (resinas).** Los secuestradores de ácidos biliares fijan los ácidos biliares en el intestino y favorecen su excreción en las heces. Para mantener una poza adecuada de ácidos biliares, el hígado desvía el colesterol hacia la síntesis de éstos. El menor contenido de colesterol dentro de las células hepáticas regula al alza al receptor de LDL y favorece la eliminación de ésta del plasma. Los secuestradores de ácidos biliares, que incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam (cuadro 350-6), reducen en forma primaria los valores plasmáticos de LDL-C, pero pueden aumentar los triglicéridos en el plasma. Por tanto, a los pacientes con hipertrigliceridemia no se les tratará con resinas fijadoras de ácidos biliares. La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que deben mezclarse con líquidos. El colesevelam existe en comprimidos, pero se necesita el consumo de seis a siete de ellos al día para la disminución eficaz de LDL-C. Muchas de las reacciones adversas de las resinas se circunscriben al aparato gastrointestinal e incluyen timpanismo y estreñimiento. Los secuestradores de ácidos biliares no se absorben a nivel intestinal y por ello son inocuos y son los hipocolesteroliantes más indicados en niños y en mujeres en edad reproductiva que amamantan a su hijo, están embarazadas o pueden embarazarse. Son eficaces en combinación con las estatinas y también con el ezetimibe y particularmente útiles cuando se agregan a uno o a ambos de los fármacos mencionados en individuos difíciles de tratar o quienes tienen intolerancia a las estatinas.

**Ácido nicotínico (niacina).** Este compuesto es una vitamina del complejo B que se utiliza como modificador de los lípidos durante decenios. Se demostró que disminuye la llegada de ácidos grasos no esterificados (*nonesterified fatty acids*, NEFA) al hígado, con lo cual reduce en esa glándula la síntesis de TG y la secreción de VLDL. En fecha reciente se identificó un receptor de ácido nicotínico llamado GPR109A; lo expresan los adipocitos y una vez activados, suprime la liberación de los NEFA por el tejido adiposo. La niacina disminuye los valores de triglicéridos y LDL-C plasmáticos y aumenta los de HDL-C (cuadro 350-6). También es el único producto liporreductor en el comercio que disminuye en grado significativo los valores plasmáticos de Lp(a). Si se le administra y se valora su efecto periódicamente es un liporreductor inocuo y eficaz.

La reacción adversa más frecuente con la niacina es la hiperemia cutánea, mediada por activación del mismo receptor GPR109A en la piel, que origina la generación local de prostaglandina D2. La hiperemia puede disminuir con preparados que lentiqüen la absorción, y por la ingestión de ácido acetilsalicílico antes de administrar el fármaco. Además, puede haber taquifiliaxia a la hiperemia. La administración del producto por lo común comienza con dosis bajas que se ajustan con el paso del tiempo. La niacina cristalina de liberación inmediata habitualmente se administra tres veces al día; la niacina de liberación sostenida que se adquiere sin receta se ingiere dos veces al día y la forma de liberación prolongada se ingiere una vez al día. Incluso en 15% de personas que reciben cualquier forma de niacina hay incremento leve del valor de las transaminasas, pero estas elevaciones a veces obligan a interrumpir la administración del medicamento. La niacina potencia el efecto de la warfarina y estos dos fármacos deben utilizarse con cautela si se administran simultáneamente. La acantosis nigricans, una dermatosis de color oscuro y rugosa, así como las maculopatías son reacciones

adversas poco frecuentes a la niacina. Está contraindicada en individuos con enfermedad péptica y exacerba los síntomas del reflujo esofágico. También a veces hace que aumenten los valores plasmáticos de ácido úrico y desencadena ataques gotosos en personas susceptibles.

La niacina incrementa la glucemia en ayunas. Sin embargo, en un estudio hecho en diabéticos de tipo 2, la administración de la vitamina se acompañó solamente de un incremento leve en la glucemia en el ayuno y no hubo cambios importantes en las cifras iniciales de HbA1c. En otro estudio se observó que las dosis pequeñas de niacina disminuían eficazmente los valores de triglicéridos y aumentaban los de HDL-C, sin influir de manera adversa en el control de la glucemia, y por ello puede utilizarse en diabéticos, pero se hará un intento por mejorar el tratamiento de esta enfermedad antes de comenzar la administración de niacina cuantificando en forma seriada la glucosa en personas no diabéticas, que después de comenzar la administración de niacina muestran variaciones en el valor de la glucemia en ayunas.

El tratamiento exitoso con niacina requiere educación y motivación cuidadosas del paciente. Sus ventajas son su bajo costo y su seguridad a largo plazo. Es el fármaco más eficaz disponible en la actualidad para aumentar los valores de HDL-C. Es de gran utilidad en pacientes con hiperlipideademia combinada y valores plasmáticos reducidos de HDL-C y resulta eficaz en combinación con las estatinas.

**Derivados de ácido fíbrico (fibratos).** Los derivados de ácido fíbrico, o fibratos, son agonistas del receptor activado por el proliferador de los peroxisomas alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*, PPAR $\alpha$ ), un receptor nuclear que interviene en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Los fibratos estimulan la actividad de las LPL (favoreciendo la hidrólisis de triglicéridos), reducen la síntesis de apoC-III (aumentando la depuración de remanentes de lipoproteínas) y podrían reducir la producción de VLDL. Los fibratos son los fármacos más eficaces disponibles para reducir los valores de triglicéridos y también aumentan en grado modesto los valores de HDL-C (cuadro 350-6). Los fibratos tienen efectos variables sobre las LDL-C y en pacientes con hipertrigliceridemia a veces llevan aumentos de los valores plasmáticos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los fibratos en general son muy bien tolerados. El efecto secundario más común es la dispepsia. La miopatía y la hepatitis ocurren rara vez cuando no se combinan con otros fármacos liporreductores. Los fibratos favorecen la secreción de colesterol hacia la bilis y llevan a un mayor riesgo de cálculos biliares. Es importante que los fibratos puedan potenciar el efecto de la warfarina y determinados fármacos hipoglucemiantes orales; se vigilarán el estado de anticoagulación y los valores plasmáticos de glucosa estrechamente en pacientes que reciben estos fármacos.

Los fibratos son los medicamentos más adecuados en individuos con hipertrigliceridemia intensa (más de 1 000 mg/100 ml) y tienen un lugar entre los fármacos de primera línea en individuos con hipertrigliceridemia moderada (500 a 1 000 mg/100 ml) y FDBL. Los datos de estudios clínicos con los fibratos en forma global sugieren beneficio en la esfera cardiovascular, pero los resultados son indistintos. En individuos con TG menores de 500 mg/100 ml la utilidad de estos productos reside en su combinación

con las estatinas en pacientes escogidos que tienen dislipidemia mixta. En ellos hay que comparar con cuidado el riesgo de miopatía con los beneficios clínicos.

**Ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado).** En los pescados y semillas de línaza existen concentraciones grandes de ácidos grasos poliinsaturados n-3 ([*polyunsaturated fattyacids*, PUFA] n-3). Los n-3 PUFA más usados para tratar la hiperlipidemia son las dos moléculas activas del aceite de pescado: ácidos eicosapentanoico (*eicosapentanoic acid*, EPA) y decohexanoico (*decohexanoic acid*, DHA); se ha concentrado n-3 PUFA en comprimidos y en dosis de 3 a 4 g/día disminuyen los valores de triglicéridos en el ayuno. Los aceites de pescado pueden aumentar los valores de LDL-C plasmáticos en algunos pacientes. Los suplementos de aceites de pescado pueden utilizarse en combinación con fibratos, niacina o estatinas para la hipertrigliceridemia. En términos generales, los aceites de pescado son tolerados de modo satisfactorio y al parecer son inocuos, por lo menos en dosis incluso de 3 a 4 g. La administración de estos productos se acompaña de prolongación en el tiempo de sangrado, pero en investigaciones en humanos no se ha identificado incremento en la frecuencia de pérdida hemática. Una dosis menor de ácidos omega 3 (en promedio 1 g) se ha relacionado con una disminución de crisis cardiovasculares en sujetos con CHO y algunos clínicos lo utilizan con esta finalidad.

**Combinación de fármacos.** En ocasiones se requieren combinaciones en quienes no se alcanzan las cifras "buscadas" de lípidos con un solo fármaco. Las combinaciones de medicamentos suelen utilizarse en: 1) pacientes en quienes no se pueden alcanzar los objetivos en cuanto a LDL-C y en otras lipoproteínas diferentes (no HDL-C) únicamente con las estatinas, 2) sujetos que muestran tanto incremento de los valores de LDL-C como anomalías del eje TG-HDL, y 3) individuos con hipertriglyceridemia intensa en quienes no se alcanzan los objetivos con fibratos o aceites de pescado solos en relación con lipoproteínas diferentes de HDL-C. La imposibilidad de alcanzar los objetivos respecto a LDL-C (y no HDL-C) es frecuente únicamente con las estatinas. En este caso se debe agregar un inhibidor de la absorción de colesterol o un secuestrador de ácidos biliares. Una opción en sujetos de alto riesgo en quienes no se alcanza el objetivo prefijado en cuanto al valor de LDL-C únicamente con las estatinas y que tienen disminución de HDL-C como su anomalía lipídica primaria, es la combinación de niacina y una estatina. Por el contrario, en los pacientes de alto riesgo que se encuentran recibiendo estatinas y cuya principal anomalía restante es la hipertriglyceridemia, es razonable agregar algún fibrato o aceite de pescado. Los enfermos hipertriglyceridémicos tratados con un fibrato a menudo no alcanzan su meta de LDL-C y no HDL-C, por lo cual son candidatos para la adición de una estatina. La administración concomitante de estatinas y fibratos tiene un atractivo evidente en pacientes con hiperlipidemia combinada, pero en los estudios clínicos no se ha valorado la eficacia de una combinación de estatina y fibrato en comparación con una estatina o un fibrato solo para reducir los efectos cardiovasculares y se desconoce la seguridad a largo plazo de esta combinación. Se sabe que las combinaciones de estatina y fibrato conllevan una mayor frecuencia de miopatía grave (hasta 2.5%) y rabdomiolisis y los pacientes tratados con estos dos fármacos deben ser asesorados y vigilados cuidadosamente. Esta combinación de fármacos deberá utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática subyacente, en los ancianos, en los pacientes débiles o con enfermedades crónicas y en quienes están recibiendo múltiples medicamentos.

**OTRAS ESTRATEGIAS.** En ocasiones los individuos no toleran los liporreductores en las dosis necesarias para el control adecuado de sus valores de lípidos. Un grupo importante de pacientes, de los cuales muchos tienen enfermedades genéticas de los lípidos, siguen siendo notablemente hipercolesterolemicos a pesar de recibir combinaciones de fármacos. Ellos están expuestos a un elevado riesgo de que aparezca o evolucione a CHD y de crisis clínicas de CHD. La mejor opción para tratar pacientes con hipercolesterolemia intensa y rebelde al tratamiento es la aféresis de LDL. En este proceso se pasa el plasma del enfermo por una columna que elimina de manera selectiva LDL y el plasma sin lipoproteínas retorna al enfermo. Son candidatos para que se les practique aféresis de LDL cada 15 días los individuos que reciben una combinación de fármacos máximamente tolerados, que tienen CHD y un valor plasmático de LDL-C mayor de 200 mg/100 ml o que no tienen CHD pero la LDL-C rebasa los 300 mg/100 ml y es conveniente enviarlos a un centro especializado en estos problemas.

**TRATAMIENTO DE LA DISMINUCIÓN DE HDL-C.** La disminución importante en los valores plasmáticos de HDL-C (<20 mg/100 ml), acompañada de

valores de triglicéridos <400 mg/100 ml, por lo común denota la presencia de un problema genético, como alguna mutación en la deficiencia de apoA-I, LCAT o enfermedad de Tangier. Los valores de HDL-C <20 mg/100 ml son frecuentes en casos de hipertriglyceridemia profunda y en esta situación el objetivo primario debe ser la corrección de los triglicéridos. Los valores de HDL-C <20 mg/100 ml también se observan en sujetos que utilizan esteroides anabólicos. Es importante pensar en causas secundarias en el caso de disminuciones moderadas del HDL-C plasmático (20 a 40 mg/100 ml) (cuadro 350-5). El sujeto debe dejar de fumar; se instará a los obesos a perder peso; también se alentará a las personas sedentarias a que hagan ejercicio y debe haber un control óptimo de la diabetes. En la medida de lo posible, hay que interrumpir el uso de fármacos que originan menores valores plasmáticos de HDL-C. El hecho de que surja en forma aislada un valor plasmático bajo de HDL-C en una persona con un valor plasmático de LDL-C en los límites normales, debe hacer que el clínico piense en el uso de algún fármaco que disminuya LDL en sujetos de alto riesgo. Las estatinas incrementan los valores plasmáticos de HDL-C sólo en grado moderado (casi 5 a 10%). Los fibratos también tienen un efecto reducido en los valores plasmáticos de estas lipoproteínas (incrementan los valores alrededor de 5 a 15%), excepto en personas con hipertriglyceridemia coexistente, en que pueden ser más eficaces. La niacina es el fármaco más eficaz con que se cuenta para incrementar los valores de HDL-C y su uso se acompaña de aumento, de 30% en promedio, en los valores plasmáticos de esta lipoproteína aunque algunos pacientes no mejoran con su administración.

No se ha estudiado adecuadamente en humanos si se debe recurrir a fármacos para incrementar de modo específico los valores de HDL-C. En sujetos con CHD establecida, bajos valores de HDL-C y valores plasmáticos de LDL-C que están en las cifras "prefijadas como objetivos" o por debajo de las mismas, tal vez sea razonable iniciar el uso de fármacos (fibrato o niacina) dirigidos específicamente a disminuir los valores de triglicéridos plasmáticos e incrementar los de HDL-C. Se necesitan más datos antes de hacer recomendaciones más generales en cuanto a fármacos que incrementen de manera específica los valores de HDL-C para evitar crisis cardiovasculares. Están en fase de estudio y perfeccionamiento nuevas estrategias para aumentar los valores de HDL que pudieran ser útiles en este aspecto.

## LECTURAS ADICIONALES

- BAIGENT C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366:1267, 2005
- BRUNZELL JD: Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 357(10):1009, 2007
- CANNON CP et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 350:1495, 2004
- CARLSON LA: Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 258:94, 2005
- DUFFY D, RADER DJ: Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. Circulation 113:1140, 2006
- GRUNDY SM: The issue of statin safety: Where do we stand? Circulation 111:3016, 2005
- et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110:227, 2004
- LAROSA JC et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 352:1425, 2005
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001
- RADER DJ et al: Monogenic hypercholesterolemia: New insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 111:1795, 2003
- SINGH IM et al: High-density lipoprotein as a therapeutic target: A systematic review. JAMA 298(7):786, 2007

# 351 Hemocromatosis

Lawrie W. Powell

## DEFINICIÓN

La hemocromatosis es un trastorno frecuente del almacenamiento de hierro en el que la absorción intestinal excesiva de hierro tiene como resultado el depósito de enormes cantidades de este mineral en las células parenquimatosas

con lesión hística y deterioro de la función orgánica. El pigmento producido por el almacenamiento del hierro se denominó *hemosiderina* porque se creyó que se derivaba de la sangre. Se emplea el término *hemocromatosis* para describir la presencia de hierro que se puede teñir en los tejidos, pero es necesario medir la cantidad de hierro hístico para evaluar con precisión el hierro corporal (véase más adelante en este capítulo y el cap. 98). El término *hemocromatosis* implica sobrecarga progresiva potencialmente grave de hierro que tiene como consecuencia fibrosis y falla orgánica. Algunas de las manifestaciones más frecuentes de este problema son cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES CON SOBRECARGA DE HIERRO

### Hemocromatosis hereditaria

#### Hemocromatosis, con *HFE* (tipo 1)

Homocigosidad C282Y

Heterocigosidad compuesta C282Y/H63D

#### Hemocromatosis, sin *HFE*

Hemocromatosis juvenil (tipo 2A) (mutación en hepcidina)

Hemocromatosis juvenil (tipo 2B) (mutaciones en hemojuvelina)

Receptor 2 mutado de transferrina TRF2 (tipo 3)

Gen mutado de ferroportina 1, SLC11A3 (tipo 4)

### Sobrecarga adquirida de hierro

#### Anemias con exceso de hierro

Talasemia mayor

Anemia sideroblástica

Anemias hemolíticas crónicas

Exceso por transfusión y hierro parenteral

Exceso de hierro en la alimentación

#### Hepatopatías crónicas

Hepatitis C

Cirrosis alcohólica, principalmente en fase avanzada

Esteatohepatitis no alcohólica

Porfiria cutánea tardía

Síndrome de sobrecarga dismetabólica de hierro

Posterior a derivación portocava

### Diversos

#### Sobrecarga de hierro en África subsahariana

#### Sobrecarga de hierro neonatal

#### Aceruloplasmínemias

#### Atransferrinemia congénita

Aunque hay debate sobre las definiciones, la terminología siguiente es ampliamente aceptada:

1. La *hemocromatosis hereditaria* es causada principalmente por la herencia de un gen mutante denominado *HFE* que se encuentra firmemente enlazado con el locus HLA-A sobre el cromosoma 6p (véase "Bases genéticas" más adelante). Recientemente se describieron variedades más raras de hemocromatosis independientes del gen *HFE* causada por mutaciones en otros genes clave participantes en el metabolismo del hierro (cuadro 351-1). La enfermedad se puede reconocer durante sus etapas incipientes cuando la sobrecarga de hierro y la lesión orgánica todavía son mínimas. En esta etapa la enfermedad se denomina *hemocromatosis temprana* o *hemocromatosis precirrótica*.

2. La *sobrecarga secundaria de hierro* suele ser secundaria a anemia con sobrecarga de hierro, como en la talasemia o anemia sideroblástica, donde la eritropoyesis aumenta pero es insuficiente. En estos trastornos adquiridos por sobrecarga de hierro los depósitos masivos de hierro en los tejidos parenquimatosos originan las mismas manifestaciones clínicas y patológicas que la hemocromatosis.

### PREVALENCIA

La hemocromatosis con *HFE* es uno de los trastornos genéticos más frecuentes, aunque su prevalencia varía en los distintos grupos étnicos. Es más frecuente en las poblaciones del norte de Europa, en las que aproximadamente una de cada 10 personas es portadora heterocigota y de 0.3 a 0.5% de la población es homocigota. Sin embargo, la expresión de la enfermedad depende de varios factores, principalmente del consumo de hierro en los alimentos, la hemorragia de la menstruación y el embarazo y la donación de sangre. La expresión clínica de esta enfermedad es de cinco a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres. Aproximadamente 70% de los pacientes manifiesta sus primeros síntomas entre los 40 y 60 años de edad. La enfermedad rara vez se manifiesta antes de los 20 años, aunque se puede diagnosticar en personas asintomáticas con sobrecarga de hierro, como mujeres jóvenes menstruantes, gracias a los estudios de detección sistemática familiar (véase más adelante en este capítulo "Detección sistemática de hemocromatosis") y a los análisis periódicos. Algunos estudios recientes realizados en poblaciones sin relación con el banco de sangre revelaron que de 30 a 50% de las personas homocigotas carece de síntomas de sobrecarga de hierro.

A diferencia de la hemocromatosis con *HFE*, las variedades de hemocromatosis sin *HFE* son raras (cuadro 351-1).

### BASES GENÉTICAS

El gen implicado en la variedad más frecuente de hemocromatosis fue clonado en 1996 y se denomina *HFE*. La mutación más común es un homocigoto

G → A, que genera la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Esta mutación se ha identificado en 85 a 90% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en poblaciones del norte de Europa y sólo en 60% de las poblaciones de origen mediterráneo (p. ej., el sur de Italia). Una segunda mutación de *HFE* relativamente frecuente (H63D) causa una sustitución de histidina por ácido aspártico en el codón 63. La homocigosidad para H63D no se acompaña de sobrecarga de hierro importante desde el punto de vista clínico. Algunos heterocigotos mixtos (p. ej., con una copia de C282Y y otra de H63D) exhiben un aumento leve o moderado de los depósitos de hierro. De este modo, la hemocromatosis con *HFE* se hereda como un rasgo autosómico recesivo; los heterocigotos exhiben un incremento mínimo o nulo de los depósitos de hierro. Sin embargo, en algunos casos este ligero incremento del hierro hepático actúa como cofactor que agrava otras enfermedades, como la porfiria cutánea tardía (PCT) y la esteatohepatitis no alcohólica.

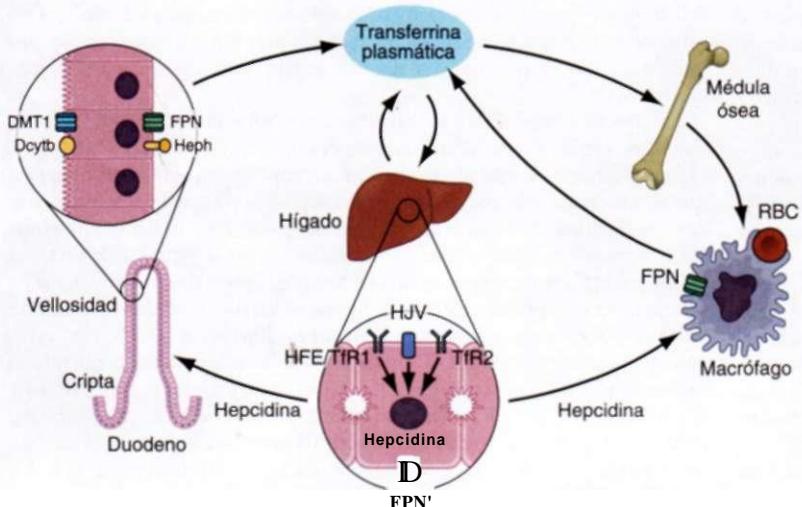
Ciertas mutaciones de otros genes todavía no identificadas causan hemocromatosis sin *HFE*, incluida la hemocromatosis juvenil, que se manifiesta entre el segundo y tercer decenios de la vida (cuadro 351-1). Las mutaciones en los genes que codifican la hepcidina, el receptor 2 para transferrina (TfR2) y la hemojuvelina (**fig. 351-1**) generan rasgos clinicopatológicos idénticos a la hemocromatosis con *HFE*. Sin embargo, las mutaciones en la ferroportina, encargada de la salida de hierro de los enterocitos y la mayor parte de los demás tipos celulares, originan una carga de hierro en las células reticuloendoteliales y macrófagos, así como en las células parenquimatosas.

### FITOPATOLOGÍA

Normalmente el contenido corporal de hierro de 3 a 4 g se mantiene constante, de tal modo que su absorción en la mucosa intestinal equivale a las pérdidas. Esta cantidad es de aproximadamente 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante. En la hemocromatosis, la absorción en la mucosa es mayor que las necesidades corporales y asciende hasta 4 mg/día o más. La acumulación progresiva de hierro provoca elevación precoz del hierro plasmático, aumento de la saturación de la transferrina y elevación progresiva de la ferritina plasmática (**fig. 351-2**). Un péptido hepático, la hepcidina, reprime el transporte basolateral de hierro en el intestino y la liberación de hierro de los macrófagos y otras células. A su vez, la hepcidina responde a las señales hepáticas mediadas por *HFE*, TfR2 y hemojuvelina (**fig. 351-1**). Por lo tanto, la hepcidina es una molécula crucial en el metabolismo del hierro que une a las reservas corporales con la absorción intestinal de este metal.

El gen *HFE* codifica una proteína de 343 aminoácidos que tiene relación estructural con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase I. El defecto básico en la hemocromatosis es la falta de expresión en la superficie celular de *HFE* (a causa de la mutación C282Y). La proteína *HFE* normal (tipo natural) forma un complejo con la microglobulina 3, y el receptor 1 de transferrina (TfR1) y esta interacción queda completamente anulada por la mutación C282Y. Como consecuencia, la proteína *HFE* mutante queda atrapada en el interior de la célula, reduciendo la captación de hierro mediada por el receptor 1 de transferrina a nivel de las células de las criptas intestinales. La captación anormal de hierro mediada por TfR1 genera aumento del transportador metálico divalente (*divalent metal transponer*, DMT1) en el borde en cepillo de las células vellosas, lo que provoca una absorción intestinal excesiva de hierro (**fig. 351-1**). En la enfermedad avanzada, el organismo llega a contener 20 g de hierro o más, que se deposita principalmente en las células parenquimatosas del hígado, páncreas y corazón. El hierro en el hígado y páncreas aumenta hasta 50 a 100 veces y en el corazón se eleva de cinco a 25 veces. La acumulación de hierro en la hipófisis produce hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y mujeres. La lesión hística es producida por la rotura de los lisosomas llenos de hierro, la peroxidación de los lípidos de los organelos subcelulares por el exceso de hierro o el estímulo de la síntesis de colágena por parte de los fibroblastos activados.

La *sobrecarga de hierro secundaria* con acumulación en las células parenquimatosas se observa en los trastornos crónicos de la eritropoyesis, especialmente en enfermedades con defectos en la síntesis de hemoglobina o eritropoyesis ineficaz como anemia sideroblástica y talasemia (cap. 99). En estos trastornos la absorción de hierro aumenta, lo que se combina con el tratamiento incorrecto de estos pacientes con hierro y transfusiones sanguíneas. La porfiria cutánea tardía (PCT), trastorno caracterizado por un defecto en la biosíntesis de porfirinas (cap. 352), también se acompaña en ocasiones de un mayor depósito parenquimatoso de hierro, aunque la magnitud de la sobrecarga no suele ser suficiente como para dañar los tejidos. Sin embargo, varios estudios recientes han encontrado que muchos pacientes con PCT tienen también mutaciones en el gen *HFE* y en algunos se acompaña de infección por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV). Aunque todavía no se conoce la relación exacta entre estos dos trastornos, la sobrecarga de hierro acentúa la deficiencia



**FIGURA 351-1.** Vías de la homeostasis normal del hierro. El hierro inorgánico de la alimentación cruza la membrana del borde en cepillo de los enterocitos duodenales a través de DMT1 después de la reducción del hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) al estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) por acción del citocromo B duodenal (duodenal cytochrome B, Dcytb). A continuación, el hierro se desplaza del enterocito a la circulación por un proceso que requiere al exportador basolateral ferroporfina (FPN) y a la oxidasa de hierro hefaestina (hephaestin, Heph). En la circulación, el hierro se une a la transferrina plasmática y así se distribuye a los sitios donde se utiliza y almacena. Gran parte de esta transferrina diférica suministra hierro a las células eritroides inmaduras de la médula ósea para la síntesis de hemoglobina. Al final de su vida, los eritrocitos (red bloodcells, RBC) viejos son fagocitados por los macrófagos y el hierro regresa a la circulación después de su exportación por medio de la ferroportina. El péptido hepático hepcidina reprime el transporte basolateral del hierro en el intestino, así como la liberación de hierro de los macrófagos y otras células; sirve como regulador central del tránsito corporal de hierro. La hepcidina responde a los cambios de los requerimientos corporales de hierro a través de señales mediadas por HFE/TIR2 y hemojuvelina (HJV). La molécula hem se metaboliza por acción de la oxidasa de hem dentro de los enterocitos y el hierro liberado sigue la misma vía.

Todas las mutaciones en los genes que codifican HFE, TIR2, hemojuvelina y hepcidina reducen la liberación de hepcidina y aumentan la absorción de hierro, lo que deriva en hemocromatosis (cuadro 351-1).

enzimática hereditaria de la PCT y se debe evitar su combinación con otras sustancias (alcohol, estrógenos, compuestos haloaromáticos) que pueden exacerbar la PCT. Otra causa de sobrecarga parenquimatosa hepática de hierro es la aceruloplasminemia hereditaria. En este trastorno, la alteración en la movilización del hierro por deficiencia de ceruloplasmina (una ferroxidasa) da lugar a sobrecarga del mismo en los hepatocitos.

El consumo excesivo de hierro durante varios años rara vez genera hemocromatosis. La única excepción importante se da en los negros sudafricanos que ingerían cantidades excesivas de hierro con las bebidas alcohólicas fermentadas en recipientes de este metal. Se ha descrito ocasionalmente hemocromatosis en personas aparentemente sanas que han consumido fármacos con hierro durante varios años, aunque lo más probable es que estos enfermos tengan un trastorno genético.

El denominador común de todos los pacientes con hemocromatosis es una cantidad excesiva de hierro en los tejidos parenquimatosos. La administración parenteral de hierro en forma de transfusiones sanguíneas o preparados farmacológicos provoca fundamentalmente una sobrecarga de hierro de las células reticuloendoteliales, lo que en principio causa menor daño a los tejidos que el depósito de hierro en las células parenquimatosas.

En el hígado, el hierro del parénquima se encuentra en forma de ferritina y hemosiderina. Al principio estos depósitos se ubican en las células parenquimatosas periportales, en particular dentro de los lisosomas del citoplasma pericanalicular de los hepatocitos. Esta etapa degenera en fibrosis perilobular y al final el hierro se deposita en el epitelio del conducto biliar, las células de Kupffer y los tabiques fibrosos por activación de las células estelares. En la etapa avanzada aparece cirrosis macronodular o mixta, esto es, tanto macronodular como micronodular. La fibrosis hepática y la cirrosis son directamente proporcionales a las concentraciones hepáticas de hierro.

El hígado y el páncreas son hipertróficos y de aspecto nodular con una coloración oxidada llamativa en la autopsia. Desde el punto de vista histológico, el contenido de hierro en muchos órganos se eleva, especialmente en el hígado, corazón, páncreas y, en menor medida, en las glándulas endocrinas. La epidermis es delgada, apreciándose aumento de melanina en las células de la capa basal y la dermis. El hierro también se deposita alrededor de las células del revestimiento sinovial de las articulaciones.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

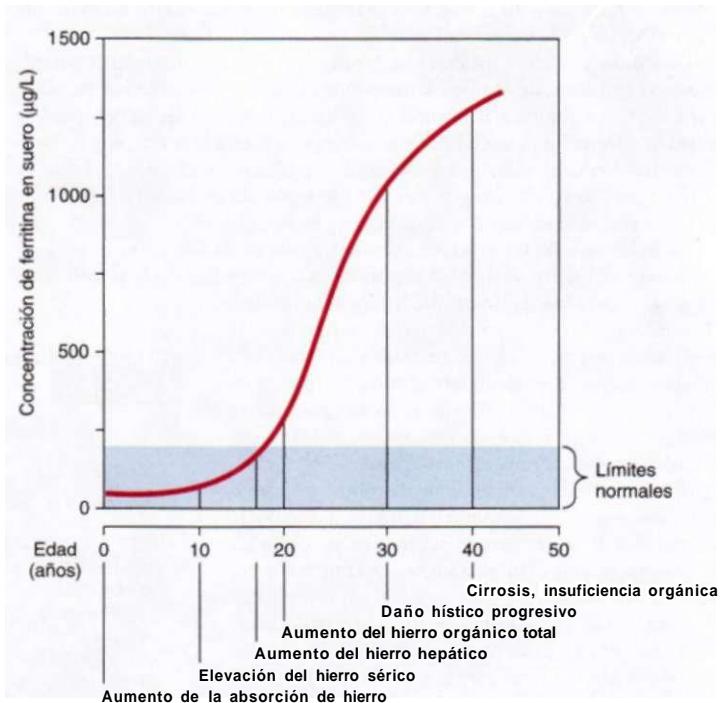
Muchos sujetos con exceso de hierro permanecen asintomáticos. Por ejemplo, en un estudio de 672 sujetos homocigotos C282Y asintomáticos que fueron identificados por detección familiar o por un examen médico de rutina, se encontró exceso hepático de hierro (grados 2 a 4) en 56% de los varones y 34.5% de las mujeres; fibrosis hepática (etapas 2 a 4) en 18.4 y 5.4%, respectivamente, y cirrosis en 5.6% de los varones y 1.9% de las mujeres.

Los síntomas iniciales son debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambio de coloración de la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido y síntomas de diabetes mellitus. La hepatomegalia, hiperpigmentación, telangiectasias, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular y la ictericia son signos físicos lla-mativos en la enfermedad avanzada.

El hígado suele ser el primer órgano afectado, detectándose hepatomegalia en más de 95% de pacientes sintomáticos. Algunas veces la hepatomegalia no produce síntoma alguno ni altera las pruebas de la función hepática. La hipertensión portal y las várices esofágicas son menos frecuentes que en la cirrosis por otras causas. El carcinoma hepatocelular tiene una frecuencia aproximada de 30% de los pacientes cirróticos y es la causa de muerte más frecuente en los pacientes tratados; de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno. Su frecuencia aumenta con la edad, es más frecuente en varones y se da casi exclusivamente en pacientes cirróticos.

En los pacientes con un grado avanzado de la enfermedad se observa hiperpigmentación cutánea. El color gris metálico o de pizarra característico a veces se describe como *bronceado* y obedece a un mayor depósito de melanina y hierro en la dermis. La pigmentación suele ser difusa y generalizada, aunque es más intensa en la cara, cuello, zonas de extensión de los antebrazos, dorso de las manos, piernas, genitales y cicatrices.

Alrededor de 65% de los pacientes manifiesta *diabetes mellitus*. Esta enfermedad es más probable en aquellos con antecedentes familiares de diabetes, lo que sugiere que el daño directo de los islotes pancreáticos por el depósito de hierro tiene cierta predisposición genética. Su tratamiento es similar al de las otras variedades de diabetes, aunque la resistencia insulínica pronunciada es más frecuente cuando se acompaña de hemocromatosis. Las secuelas tardías son las mismas que en la diabetes mellitus por otras causas.



**FIGURA 351-2.** Secuencia de acontecimientos en la hemocromatosis genética y su relación con la concentración sérica de ferritina. La mayor absorción de hierro persiste por tiempo indefinido. La enfermedad sintomática florida suele presentarse entre los 40 y 60 años de edad, pero la fase latente puede detectarse mucho antes.

Entre 25 y 50% de los pacientes padece *atropatía*, generalmente después de los 50 años, aunque también puede aparecer antes, incluso como manifestación inicial, o mucho tiempo después del tratamiento. En general, las primeras articulaciones que se dañan son la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas. Este síntoma contribuye a distinguir entre condrocalcinosis hemocromatósica y la variedad idiopática (cap. 327). Posteriormente aparece poliartritis progresiva en muñecas, caderas, tobillos y rodillas. En ocasiones se acompaña de episodios agudos y transitorios de sinovitis por el depósito de pirofosfato calcico (condrocalcinosis o seudogota), principalmente en las rodillas. Las manifestaciones radiológicas consisten en cambios quísticos con esclerosis del hueso subcondral, pérdida del cartílago articular con reducción del espacio articular, desmineralización difusa, proliferación ósea hipertrófica y calcificación sinovial. La artropatía tiende a avanzar pese a la eliminación del hierro por medio de una flebotomía. Aunque se desconoce la relación entre estas alteraciones y el metabolismo del hierro, el hecho de que ocurran cambios similares en otros tipos de sobrecarga de hierro sugiere que éste desempeña una función clave.

Aproximadamente en 15% de los pacientes asintomáticos la manifestación inicial es un problema cardíaco. La manifestación clínica más frecuente es insuficiencia cardiaca congestiva y se observa en 10% de los adultos jóvenes con esta enfermedad, especialmente en aquellos con hemocromatosis juvenil. Los síntomas de insuficiencia congestiva aparecen súbitamente y provocan de inmediato la muerte en ausencia de tratamiento. El corazón exhibe hipertrofia difusa, por lo que si no se descubren otras manifestaciones clínicas de este trastorno algunos casos se confunden con miocardiopatía idiopática. Las arritmias cardiacas comprenden extrasístoles supraventriculares, taquiarritmias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y grados variables de bloqueo auriculoventricular.

El *hipogonadismo* es frecuente en ambos sexos y algunas veces precede a otros síntomas. Los síntomas comprenden pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, atrofia testicular, ginecomastia y vello corporal escaso. La causa de estos trastornos es la síntesis reducida de gonadotropinas por la función hipotálamo-hipofisaria alterada por depósito de hierro. Algunas manifestaciones raras son insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

## DIAGNÓSTICO

La combinación de 1) hepatomegalia, 2) pigmentación cutánea, 3) diabetes mellitus, 4) cardiopatía, 5) artritis y 6) hipogonadismo sugiere el diagnóstico. Sin embargo, la sobrecarga parenquimatosa de hierro de duración relativamente corta o de poca intensidad puede darse sin ninguna o sólo con alguna de estas manifestaciones. Por tanto, se necesita un elevado índice de sospecha para llegar a establecer el diagnóstico de modo precoz. El tratamiento antes de que la lesión hística sea irreversible permite corregir los efectos adversos del hierro y devolver la longevidad normal.

La anamnesis debe considerar de forma específica las enfermedades familiares, el consumo de alcohol, la ingestión de hierro y macrodosis de ácido ascórbico, que fomenta la absorción de hierro (cap. 71). Se deben realizar pruebas adecuadas para excluir la sobrecarga de hierro secundaria a una enfermedad hematológica. Los problemas hepáticos, pancreáticos, cardíacos y articulares se confirman por medio de la exploración física, radiografías y pruebas convencionales de la función de estos órganos.

La magnitud de las reservas corporales totales de hierro se evalúa: 1) midiendo el hierro sérico y el porcentaje de saturación de la transferrina (o de la capacidad de unión del hierro insaturado); 2) midiendo la concentración sérica de ferritina; 3) realizando una biopsia hepática, midiendo la concentración de hierro y calculando el índice hepático de hierro (cuadro 351-2); 4) realizando una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) del hígado. Además, también se hace una valoración retrospectiva del almacenamiento corporal de hierro por medio de una flebotomía semanal con cálculo de la cantidad de hierro extraído antes que se agoten las reservas de hierro (1 ml de sangre = 0.5 mg de hierro, aproximadamente).

Cada una de estas técnicas posee sus ventajas e inconvenientes. La concentración sérica de hierro y el porcentaje de saturación de la transferrina se elevan al principio de la enfermedad, pero su especificidad se reduce por el número relativamente elevado de resultados positivos falsos y negativos falsos. Por ejemplo, la concentración sérica de hierro aumenta en pacientes con hepatopatía alcohólica sin sobrecarga de hierro; sin embargo, en este caso el índice hepático

de hierro no suele elevarse como en la hemocromatosis (cuadro 351-1). Una saturación de transferrina sérica de ayuno superior a 50% en personas por lo demás sanas es anormal y sugiere un estado homocigoto para la hemocromatosis.

La concentración sérica de ferritina constituye un buen índice de los depósitos orgánicos de hierro, tanto elevados como reducidos. De hecho, cada elevación de 1 pg/L en la concentración plasmática de ferritina refleja una elevación aproximada de 5 mg en los depósitos corporales. La concentración de ferritina sérica en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis sin tratamiento se eleva considerablemente (fig. 351-2 y cuadro 351-1). Sin embargo, esta misma concentración se eleva de manera desproporcionada en relación con el depósito orgánico de hierro en los pacientes con inflamación y necrosis hepatocelular a causa de una mayor liberación hística. Por consiguiente, una vez que remite la lesión hepatocelular aguda concomitante es necesario medir de nuevo la ferritina sérica, como sucede en la hepatopatía alcohólica. En la clínica, la medición combinada del porcentaje de saturación de transferrina y de la concentración sérica de ferritina constituye el método más sencillo y adecuado para la detección sistemática de la hemocromatosis, incluida la fase precirrótica de la enfermedad. Si se observa una anormalidad en cualquiera de estas dos pruebas se debe realizar una prueba genética de hemocromatosis (fig. 351-3).

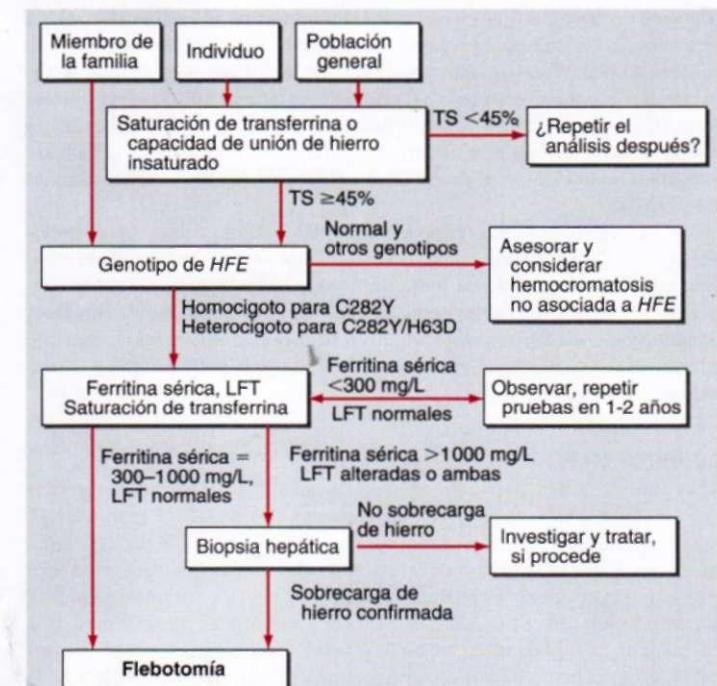
La utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis se está evaluando de nuevo como consecuencia de la amplia difusión de la prueba genética para establecer la presencia de la mutación C282Y. La ausencia de fibrosis grave se puede predecir con precisión en la mayoría de los pacientes utilizando variables clínicas y bioquímicas. De este modo no existe prácticamente algún riesgo de fibrosis grave en una persona homocigota para C282Y si se dan las siguientes condiciones: 1) concentración de ferritina sérica menor de 1 000 pg/L; 2) concentración sérica normal de aminotransferasa de alanina; 3) ausencia de hepatomegalia, y 4) ausencia de alcoholismo. Sin embargo, es necesario subrayar que la biopsia hepática es el único método fiable para demostrar o descartar la presencia de cirrosis hepática, que es el factor esencial que determina el pronóstico y riesgo de presentar carcinoma hepatocelular. La biopsia también permite efectuar un cálculo histoquímico del hierro hístico y medir la concentración hepática de hierro. El aumento en la densidad hepática por depósito de hierro se observa en la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) o **MRI**; conforme mejora la tecnología, la **MRI** es cada vez más precisa para determinar la concentración hepática de hierro.

## DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE HEMOCROMATOSIS

Después de establecer el diagnóstico de hemocromatosis se debe examinar y asesorar a los familiares (cap. 64). En general, tanto los familiares asintomáticos como los sintomáticos exhiben una mayor saturación de transferrina y una concentración elevada de ferritina sérica. Todos estos cambios tienen lugar incluso antes de que se deposite demasiado hierro (fig. 351-2). A todos los familiares adultos en primer grado de los pacientes con mutaciones C282Y y H63D se les debe realizar análisis genéticos y asesoramiento (fig. 351-3). En los pacientes es importante confirmar o excluir la presencia de cirrosis y empezar el tratamiento tan pronto como sea posible. Cuando los hijos de un individuo con hemocromatosis enferman, lo más probable es que se trate de una variedad homocigota-heterocigota. Para fines prácticos, no es necesario revisar a los niños antes de los 18 años de edad.

**CUADRO 351-2 CIFRAS REPRESENTATIVAS DE HIERRO EN SUJETOS SANOS, PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS Y PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA**

Parámetro	Normal	Homocigotos con hemocromatosis asintomática temprana			Hepatopatía alcohólica
		Hemocromatosis sintomática	temprana	Heterocigotos	
Hierro plasmático, pmol/L (pg/IOOml)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Casi siempre alto	Alto o normal	A menudo elevado
Capacidad total de unión con hierro, pmol/L (pg/IOOml)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Alta o normal	45-66 (250-370)
Saturación de transferrina porcentaje	22-46	50-100	50-100	Normal o alta	27-60
Ferritina sérica, pg/L		900-6000	200-500	Casi siempre <500	10-500
Varones	20-250				
Mujeres	15-150				
Hierro hepático, pg/g de peso seco	300-1 400	6000-18000	2000-4000	300-3 000	300-2000
índice de hierro hepático	<1.0	>2	1.5-2.0	<2	<2



**FIGURA 351-3. Algoritmo para la detección sistemática de la hemocromatosis con HFE.** LFT, pruebas de la función hepática (*liverfunction tests*); TS, saturación de transferrina (*transferrin saturation*). (Con autorización de EJ Eijkempero: *Can J Gastroenterol* 14:121,2000.)

La función de la detección sistemática de hemocromatosis en la población es tema de debate. En un estudio reciente se demostró que es útil que los médicos de atención primaria realicen la detección por medio del hierro sérico, la saturación de transferrina y la concentración de ferritina sérica. Esta detección también permite identificar la deficiencia de hierro. En la población sana se puede realizar una detección genética, pero aún no se establece su rentabilidad.

## HEMOCROMATOSIS

El tratamiento de la hemocromatosis consiste en eliminar el exceso de hierro corporal y aplicar terapia de sostén a los órganos lesionados. El mejor método para eliminar el hierro es la flebotomía de 500 ml una o dos veces a la semana. Aunque al principio el hematocrito desciende hasta 35 ml/100 ml, este parámetro se estabiliza tras varias semanas. La saturación plasmática de transferrina permanece elevada hasta que se reducen los depósitos de hierro. En cambio, la concentración plasmática de ferritina disminuye progresivamente, lo que refleja la reducción gradual del depósito de hierro en los órganos. Una unidad de 500 ml de sangre contiene de 200 a 250 mg de hierro, de manera que se extraen hasta 25 g de hierro o más. Por lo tanto, es necesario realizar flebotomías semanales durante uno a dos años, hasta que la concentración de ferritina sérica sea inferior a 50 pg/L. Posteriormente las flebotomías se realizan a los intervalos necesarios para mantener la concentración de ferritina entre 50 y 100 pg/L. Por lo general basta con una flebotomía cada tres meses.

La administración parenteral de quelantes como desferroxamina permite eliminar de 10 a 20 mg de hierro/día, una fracción de lo que se moviliza con una flebotomía semanal. Por otra parte, la flebotomía es más económica, cómoda y segura para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los quelantes están indicados cuando la anemia o la hipoproteinemia son pronunciadas e impiden la flebotomía. La administración subcutánea de desferroxamina con una bomba portátil constituye un método extraordinariamente eficaz.

Desde hace poco está disponible un agente quelante oral efectivo, el deferrioxamo (Exjade). Este fármaco es efectivo en la talasemia y la sobrecarga secundaria de hierro, pero todavía no se establece su participación en la sobrecarga primaria de hierro.

El consumo de alcohol se debe limitar, puesto que aumenta casi 10 veces el riesgo de cirrosis en caso de hemocromatosis hereditaria. El tratamiento de la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus no difiere del tratamiento convencional de estas enfermedades. La pérdida de la libido y los cambios de los caracteres sexuales secundarios se alivian parcialmente con testosterona parenteral o gonadotropinas (cap. 340).

La hepatopatía terminal es indicación para realizar un trasplante hepático, aunque los resultados mejoran si antes se elimina el exceso de hierro. La evidencia disponible

indica que la anomalía metabólica fundamental de la hemocromatosis se invierte con el trasplante hepático satisfactorio.

## PRONÓSTICO

Las causas principales de muerte en los pacientes que no reciben tratamiento son insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.

La longevidad aumenta si se eliminan los depósitos excesivos de hierro y si se mantienen en cifras casi normales. La supervivencia a cinco años aumenta con el tratamiento de 33 a 89%. Las flebotomías reducen el tamaño de bazo e hígado, mejoran las pruebas de la función hepática, reducen la pigmentación cutánea y corregen la insuficiencia cardíaca. La diabetes mejora aproximadamente en 40% de los casos, pero la eliminación del exceso de hierro no modifica el hipogonadismo ni la artropatía. La fibrosis hepática disminuye en ocasiones, pero la cirrosis es irreversible. El carcinoma hepatocelular es una secuela tardía de los pacientes que acuden con cirrosis. Su mayor frecuencia en los pacientes que reciben tratamiento quizás se deba a su longevidad más prolongada. Esta complicación no ocurre si la enfermedad se trata en fase precirrótica, puesto que la esperanza de vida de las personas homocigotas diagnosticadas y tratadas antes de la aparición de la cirrosis es normal.

Por estas razones se debe destacar una vez más la importancia del estudio sistemático familiar y del tratamiento precoz. Las personas asintomáticas, diagnosticadas por estudios familiares, deben recibir tratamiento mediante flebotomías si los depósitos de hierro se elevan de forma moderada a grave. El análisis de los depósitos de hierro a intervalos regulares también es importante, puesto que evita la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

## PARTICIPACIÓN DE LAS MUTACIONES HFE EN OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

JE Existe interés considerable en la participación de las mutaciones *HFE* y el hígado hepático en otras enfermedades del hígado. Varios estudios muestran una mayor prevalencia de mutaciones *HFE* en los pacientes con PCT. El hierro acentúa la deficiencia enzimática hereditaria y las manifestaciones clínicas de la PCT. La situación en la esteatosis no alcohólica (*non-alcoholic steatosis*, NASH) es menos clara, pero algunos estudios muestran un aumento en la prevalencia de una de las dos mutaciones en *HFE* en los pacientes con NASH. Sin embargo, la función de la flebotomía terapéutica no se ha comprobado. En la infección crónica por HCV, las mutaciones *HFE* no son más frecuentes, pero algunos sujetos exhiben elevación del hierro hepático. Antes de iniciar el tratamiento antivírico en estas personas, es razonable realizar una flebotomía terapéutica para eliminar las reservas excesivas de hierro, ya que esto reduce la concentración enzimática hepática.

Las mutaciones de *HFE* no son más frecuentes en la hepatopatía alcohólica. La hemocromatosis en un alcohólico se distingue de la hepatopatía alcohólica por la presencia de la mutación C282Y.

La hepatopatía terminal también es causada por sobrecarga de hierro del grado observado en la hemocromatosis. El mecanismo se desconoce, aunque participa la hemólisis. Las mutaciones *HFE* son poco frecuentes.

## AGRADECIMIENTO

El autor agradece la contribución del Dr. Kurt J. Isselbacher a este capítulo en las ediciones previas de *Harrison*.

## LECTURAS ADICIONALES

- ALLEN KJ et al: A prospective study of mutations in the *HFE* gene and development of hereditary hemochromatosis disease. *N Engl J Med*, 2008 (in press)
- ADAMS PC et al: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 352:1769, 2005
- PIETRANGELO A: Hemochromatosis: An endocrine liver disease. *Hepatology*. 46:1291,2007
- : Non-*HFE*-linked hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 25:450, 2005
- : Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med* 350:2383, 2004
- PIPERNO A et al: Blunted hepcidin response to oral iron challenge in *HFE*-hemochromatosis. *Blood* August 27 2007, epub ahead of print
- POWELL LW et al: Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 166:294, 2006
- ST. PIERRE TG et al: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 105:855, 2005

# 352 Porfirias

Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin

Las porfirias son trastornos metabólicos y cada una de ellas es consecuencia de la deficiencia de alguna enzima específica en la vía de biosíntesis del grupo hemo (fig. 352-1 y cuadro 352-1). Las deficiencias enzimáticas se heredan por medio de rasgos autosómicos dominantes o recesivos, con excepción de la porfiria cutánea tardía (PCT), que suele ser esporádica (cuadro 352-1). Las porfirias se clasifican en *hepáticas* o *eritropoyéticas*, según el sitio primario de producción excesiva y acumulación de sus precursores respectivos porfirínicos o porfirinas (cuadros 352-1 y 352-2), aunque algunas comparten características comunes. Por ejemplo, la PCT que es la porfiria más frecuente, es de tipo hepático y su sintomatología inicial incluye fotosensibilidad cutánea ampolla- sa. Las principales manifestaciones de las porfirias de tipo hepático agudas son neurológicas y comprenden dolor abdominal neuropático, neuropatía motora periférica y perturbaciones psíquicas y sus ataques suelen ser desencadenados por hormonas esteroideas, algunos fármacos e influencias nutricionales. Las porfirias de origen hepático generan síntomas principalmente en los adultos, pero se han identificado variantes homocigotas raras de las porfirias autonómicas dominantes de tipo hepático que por lo general surgen clínicamente antes de la pubertad.

A diferencia de ello, las porfirias eritropoyéticas suelen manifestarse inicialmente por fotosensibilidad cutánea desde la etapa neonatal o inicio de la niñez o en el caso de la porfiria congenita eritropoyética (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP), incluso en el útero, en forma de anasarca fetal no inmunotransfusional. La sensibilidad cutánea a la luz solar es consecuencia de que las porfirinas en exceso en la piel son excitadas por la luz ultravioleta de onda larga, con lo cual surge lesión celular, cicatrices y deformaciones. Por consiguiente, las porfirias son enfermedades metabólicas en que interactúan factores ambientales, fisiológicos y genéticos para originar una enfermedad.

Muchos de los síntomas de las porfirias son inespecíficos, razón por la cual el diagnóstico no es inmediato. Para afirmar o descartar la presencia de los diversos tipos de porfiria se requiere (véase más adelante el presente capítulo) cuantificar en el laboratorio los precursores de porfirina [ácido 5'-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG)] o las porfirinas en orina, plasma,

eritrocitos o heces. Sin embargo, para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la deficiencia de alguna enzima específica o un defecto genético (cuadro 352-3). El aislamiento y la definición de los genes que codifican todas las enzimas de la biosíntesis del grupo hemo han permitido identificar las mutaciones que ocasionan cada porfiria (cuadro 352-2). En la actualidad es posible, con los análisis genéticos moleculares, la identificación precisa heterocigota u homocigota y el diagnóstico prenatal en familias con mutaciones identificadas.

Además de las revisiones recientes sobre las porfirias (consultar el índice bibliográfico), la American Porphyria Foundation ([www.porphyrifoundation.com](http://www.porphyrifoundation.com)) y la European Porphyria Initiative ([www.porphyria-europe.org](http://www.porphyria-europe.org)) han auspiciado sitios en la red (web sites) con información y actualización. En Drug Database for Acute Porphyrias ([www.drugs-porphyria.com](http://www.drugs-porphyria.com)) se incluye una lista extensa de fármacos y agentes nocivos o inocuos para personas con porfirias agudas.

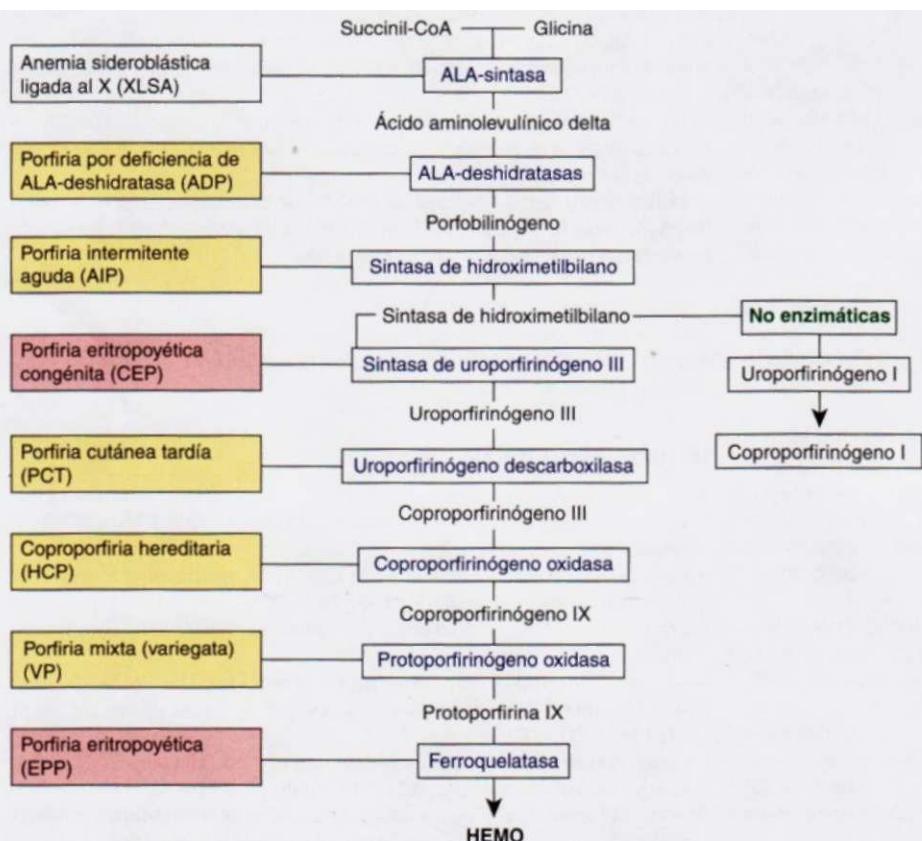
## BIOSÍNTESIS DEL HEMO

La biosíntesis de este pigmento comprende ocho etapas enzimáticas, para la conversión de glicina y succinil-CoA en hemo (fig. 352-2 y cuadro 352-2). Las ocho enzimas son codificadas por nueve genes, ya que la primera enzima en la vía, que es la síntasa de 5'-aminolevulinato (ALA-sintasa) tiene dos genes que codifican las isoenzimas peculiares de acción interna (ALAS1) y la eritroide-específica (ALAS2). La primera y las últimas tres enzimas en la vía están en la mitocondria, en tanto que las otras cuatro están en el citosol. Se necesita hemo para diversas hemoproteínas como la hemoglobina, la mioglobina, citocromos respiratorios y el citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP). La síntesis de hemoglobina en los precursores eritroides comprende, en promedio, 85% de la síntesis diaria de hemo en humanos. Los hepatocitos se ocupan del resto de esta cantidad más bien para la síntesis de CYP que abunda particularmente en el retículo endoplasmático del hígado y que muestra recambio más rápido que muchas de las demás hemoproteínas como los citocromos respiratorios mitocondriales. Como se demuestra en la figura 352-2, algunos productos intermedios son los precursores porfirínicos, ALA y PBG y las porfirinas (predominantemente en sus formas reducidas, conocidas como *porfirinógenos*). Por lo menos, en los humanos, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en situaciones fisiológicas y poseen funciones de gran trascendencia.

La primera enzima, síntasa de ALA, cataliza la condensación de glicina, activada por el fosfato de piridoxal y la succinilcoenzima A, para formar ALA. En el hígado, esta enzima cinetocilitante puede ser inducida por diversos fármacos o drogas, esteroideos y otras sustancias químicas. Las formas peculiares no eritroides (como sería la de acción interna) y las eritroideespecíficas de la síntasa ALA son codificadas por genes separados situados en los cromosomas 3p21.1 (ALAS1) y Xp11.2 (ALAS2), respectivamente. Los defectos en el gen eritroide ALAS2 originan anemia sideroblástica ligada a X (*X-linked sideroblastic anemia*, XLSA).

La segunda enzima, 5'-aminolevulínato deshidratasa (ALA-deshidratasa), cataliza la condensación de dos moléculas de ALA para formar PBG. La síntasa de hidroximetilbilano (HMB-sintasa, conocido también como PBG-desaminasa) cataliza la condensación cefalocaudal de cuatro moléculas de PBG por una serie de desaminaciones hasta formar el tetrapirrol lineal, HMB. La síntasa de uroporfirinógeno III (URO-sintasa) cataliza la redisposición y ciclización rápida de HMB para formar el porfirinógeno octacarboxilado, uroporfirinógeno III (URO), asimétrico y fisiológico.

La quinta enzima en la vía, que es la descarboxilasa de uroporfirinógeno (URO-descarboxilasa), cataliza la separación seriada de cuatro grupos carbonilo desde las cadenas laterales de ácido acético de URO III, para formar coproporfirinógeno (CO-PRO) III, un porfirinógeno tetracarboxilado; este último penetra en la mitocondria en donde la CO-PRO-oxidasa que es la sexta enzima, cataliza la descarboxilación de dos de los cuatro grupos de ácido propiónico hasta formar los dos grupos vinilo del protoporfirinógeno (PROTO) IX, un porfirinógeno descarboxilado. Posteriormente, PROTO-oxidasa



**FIGURA 352-1.** Vía de la biosíntesis del hemo humano que denota en rectángulos unidos por rayas la enzima que, si es deficiente, origina la porfiria respectiva. Las porfirias de origen hepático se señalan en rectángulos de color amarillo y las eritropoyéticas en rectángulos de color rosa.

CUADRO 352-1 PORFIRIAS DE HUMANOS: SIGNOS CLÍNICOS IMPORTANTES Y DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Porfiria	Enzima deficiente	Mecanismo de herencia	P <sup>++</sup> cpales	Síntomas		Eritrocitos	Orina	Heces	Incremento de los precursores de porfirina, de las porfirinas, o de ambos	
				NV o CP	actividad enzimática en % de lo normal					
<b>Porfirias de origen hepático</b>										
Porfiria por deficiencia de 5-ALA deshidratasa (ADP)	ALA-deshidrogenasa	AR	NV	Aproximadamente 5	Protoporfirina-cinc	ALA, coproporfirina III	—	—		
Porfiria intermitente aguda (AIP)	Sintasa de HMB	AD	NV	Aproximadamente 50		ALA, <sup>a</sup> PBG, uroporfirina				
Porfiria cutánea tardía (PCT)	URO-descarboxilasa	AD	CP	Aproximadamente 20		Uroporfirina, 7-carboxilato porfirina	Isocoproporfirina			
Coproporfiria hereditaria (HCP)	COPRO-sintasa	AD	NV y CP	Aproximadamente 50		ALA, PBG, coproporfirina I	Coproporfirina III			
Porfiria mixta (variegada) (VP)	PROTO-oxidasa	AD	NV y CP	Aproximadamente 50		ALA, PBG, coproporfirina I	Coproporfirina III	Protoporfirina		
<b>Porfirias eritropoyéticas</b>										
Porfiria eritropoyética congénita (CEP)	URO-sintasa	AR	CP	1-5	Uroporfirina I	Uroporfirina I	Coproporfirina I	Coproporfirina I		
Protoporfiria eritropoyética (EPP)	Ferroquelatasa	AD <sup>b</sup>	CP	Aproximadamente 20-30	Protoporfirina	Protoporfirina	Protoporfirina	Protoporfirina		

<sup>a</sup> El polimorfismo en el intrón 3 del alelo "natural" afecta el nivel de actividad enzimática y de expresión clínica.

**Abreviaturas:** AD, autosómico dominante; ALA, ácido 5'-aminolevulínico; AR, autosómico recesivo; CP, fotosensibilidad cutánea (*cutaneous photosensitivity*);

COPRO, coproporfirinógeno; HMB, hidroximetilbilano; NV, neuroviscerales; PBG, protobilinógeno; PROTO, protoporfirinógeno; URO, uroporfirinógeno.

oxida PROTO IX hasta generar la protoporfirina IX por eliminación de seis átomos de hidrógeno. El producto de la reacción es una porfirina (forma oxidada), a diferencia de los anteriores productos intermediarios de tetrapirrol, que son porfirinógenos (formas reducidas). Por último, se inserta el hierro ferroso en la protoporfirina IX hasta formar hemo, reacción catalizada por la octava enzima en la vía, que es la ferroquelatasa (conocida también como sintasa de hemo o protohemo ferroliasa).

#### REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE HEMO

La regulación de la síntesis del hemo difiere en los dos principales tejidos que lo forman, que son el hígado y el eritrón (tejido formado por los eritrocitos circulantes y las células de las que éstos derivan). En el hígado, el hemo "libre" regula la síntesis y la translocación mitocondrírica de la forma de la ALA-sintasa de acción interna o no eritroide. El hemo reprime la síntesis del mRNA de la ALA-sintasa e interfiere en el transporte de la enzima desde el citosol al interior de la mitocondria. La cantidad de ALA-sintasa hepática aumenta por acción de las mismas sustancias químicas que inducen la actividad de las enzimas del citocromo P450 en el retículo endoplasmático de los hepatocitos. Gran parte del heme en el hígado es utilizado para la síntesis de enzimas del citocromo P450, razón por la cual la ALA-sintasa y el citocromo P450 en esa visera

son reguladas en forma coordinada y muchos fármacos que inducen la ALA-sintasa también inducen CYP en el hígado. Las otras enzimas para biosíntesis de hemo en el hígado posiblemente son expresadas en niveles constantes, aunque hay diferencias en sus actividades relativas y propiedades cinéticas. Por ejemplo, las personas normales tienen gran actividad de ALA-deshidratasa, pero escasa actividad de HMB-sintasa y esta última es la segunda etapa limitante de la velocidad en la síntesis.

En el eritrón, mecanismos regulatorios nuevos permiten la producción de cantidades muy grandes del hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta a estímulos para que suceda la síntesis surge durante la diferenciación celular, que culmina en un mayor número de células. La ALA-sintasa eritroide específica se expresa en mayores concentraciones que la enzima no eritroide, y los mecanismos de control eritroide específico regulan otras enzimas de la vía de síntesis, así como el transporte de hierro al interior de las células eritroides. Se sabe que las primeras cuatro enzimas en esta vía son transcriptos separados eritroide específicos y no eritroideos o de actividad o acción interna. Como destacamos, las sintetasas no eritroideas y eritroide específicas de ALA son codificadas por genes en cromosomas diferentes, pero para

CUADRO 352-2 ENZIMAS Y GENES EN LA BIOSÍNTESIS DEL HEMO HUMANO

Enzima	Símbolo del gen	Sitio en el cromosoma	cDNA (bp)	Tamaño (kb)	Gen		Proteína (aa)	Sitio subcelular <sup>b</sup>	Mutaciones identificadas <sup>c</sup>	Estructura tridimensional <sup>d</sup>
					Exones <sup>a</sup>	Exones <sup>a</sup>				
Sintasa de ALA: Eritroide inespecífica Eritroide específica	ALAS1 ALAS2	3p21.1 Xp11.2	2 199 1 937	17 22	11 11	640 587	M M	— 26	—	—
Deshidratasa de ALA: Eritroide inespecífica Eritroide específica	ALAD ALAD	9q32 9q32	1 149 1 154	15.9 15.9	12(1A + 2-12) 12(1B + 2-12)	330 330	C C	9 —	Y	
Sintasa de HMB: Eritroide inespecífica Eritroide específica	HMBS HMBS	11q23.3 11q23.3	1 086 1 035	11 11	15(1 + 3-15) 15(2-15)	361 344	C C	236 10	E	
URO-sintasa Eritroide inespecífica Eritroide específica	UROS UROS	10q26.2 10q26.2	1 296 1 216	34 34	10(1 + 2B-10) 10(2A + 2B-10)	265 265	C C	32 4	H	
URO-descarboxilasa	UROD	1p34.1	1 104	3	10	367	C	65	H	
COPRO-oxidasa	CPOX	3q12.1	1 364	14	7	454	M	37	H	
PROTO-oxidasa	PPOX	1q23.3	1 431	4.8	13	477	M	129	—	
Ferroquelatasa	FECH	18q21.31	1 286	38.4	11	429	M	88	B	

<sup>a</sup> Se indica en paréntesis el número de los exones y los que codifican formas eritroide específicas y eritroide inespecíficas.

<sup>b</sup> M, mitocondria; C, citoplasma.

<sup>c</sup> Número de mutaciones identificadas, incluidas en Human Gene Mutation Database ([www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)), del 2/1/2007.

<sup>d</sup> Cristalizado de enzimas purificadas de humano (H), murinas (M), *E. coli* (E), *B. subtilis* (B) o levadura (yeast, Y). Referencias en Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).

**Abreviaturas:** ALA, ácido 5'-aminolevulínico; COPRO, coproporfirina; HMB, hidroximetilbilano; PROTO, protoporfirina; URO, uroporfirina.

**Fuente:** con autorización de KE Anderson et al., 2001.

CUADRO 352-3 DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS AGUDAS Y CUTÁNEAS

Síntomas	Estudio de primera línea	Possible porfiria	Estudio de segunda línea si se obtuvo un resultado positivo con el de la primera línea	
	Anormalidad bioquímica		Para incluir: porfirinas en orina (U), plasma (P) y heces (F); en caso de porfirias aguda agregar sintasa de HMB eritrocítica (RBC); en lesiones cutáneas ampollosas agregar porfirinas P y RBC	Cuantificación enzimática, análisis de mutaciones, o ambas técnicas
Neuroviscerales	Muestra única de orina †† ALA y normal PBG	ADP	Porfirinas en U: TT, predominantemente coproporfirina III Porfirinas en P y F: normales o levemente T Sintasa de HMB de RBC: normal	Descartar otras causas de incremento de ALA; i.e. de la actividad de ALA-deshidratasa eritrocítica (<10%)
	Muestra única de orina: TT PBG	AIP	Porfirinas en U: TT, predominantemente uroporfirinas y coproporfirinas Porfirinas en P y F: normales o levemente T Sintasa de HMB de RBC: por lo general i	ANálisis para buscar mutación de ALAD
	Muestra única de orina: TT PBG	HCP	Porfirinas en U: TT, predominantemente coproporfirina III Porfirinas de P: normales o levemente T (T si aparecen lesiones de la piel) Porfirinas en F: TT, predominantemente coproporfirina III	ANálisis para buscar mutación de HMBS
	Muestra única de orina: TT PBG	VP	Porfirinas en U: TT, predominantemente coproporfirina III Porfirinas en P: TT (pico característico en fluorescencia, con pH neutro) Porfirinas en F: TT, predominantemente coproporfirinas y protoporfirina	Medir la sintasa de HMB de eritrocitos; actividad normal ANálisis en busca de mutación de CPOX
Lesiones cutáneas ampollosas	Plasma: i de porfirinas	PCT y HEP	Porfirinas en U: TT, predominantemente uroporfirinas y porfirina heptacarboxilada Porfirinas en P: TT	Actividad de URO-descarboxilasa de RBC; seminormal en PCT familiar (aproximadamente 20% en todos los casos de PCT); deficiencia sustancial en HEP
	Plasma: T de porfirinas	HCP y VP	Porfirinas en F: TT, como incremento de isocoproporfirina Porfirinas en RBC: TT, protoporfirina-cinc en HEP Véase HCP y VP en párrafos anteriores. También ALA y PBG o puede T	ANálisis en busca de mutación de UROD; aparecen mutaciones en PCT familiar (heterocigota) y HEP (homocigota)
	Plasma: T de porfirinas	CEP	Porfirinas en RBC y U: TT, predominantemente uroporfirina I y coproporfirina I Porfirinas en F: TT, predominantemente coproporfirina I	i.e. actividad de URO-sintasa de RBC (<159)
Fotosensibilidad no ampollosa	Plasma: T de porfirinas (por lo general)	EPP	Porfirinas en RBC: TT, predominantemente protoporfirina libre Porfirinas en U: normales Porfirinas en F: normales o T, predominante protoporfirina	ANálisis en busca de mutación de UROS

\* Los incrementos inespecíficos en las protoporfirinas-cinc son frecuentes en otras porfirias.

Abreviaturas: H, heces (*fecal*); RBC, eritrocitos (*red blood cell*); U, orina (*urine*);

ALA, ácido 5-aminolevulínico; COPRO, coproporfirinógeno; HMB, hidroximetilbilano; PBG, porfobilinógeno; PROTO, protoporfirinógeno; URO, uroporfirinógeno.

Fuente: con autorización de KE Anderson et al, 2005.

cada uno de los siguientes tres genes en la vía, se transcriben los transcriptos eritroideo y no eritroideo por promotores alternativos, a partir de sus genes propios respectivos.

más inmediata. La EPP es la porfiria más común que origina síntomas antes de la pubertad. En promedio, 20% de los sujetos con EPP terminan por mostrar anomalías menores en la función hepática, incluso 5% muestra complicaciones hepáticas que pueden ser letales.

### CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias se clasifican en las de tipo *hepático* o *eritropoyético*, con base en el hecho de si los productos intermediarios de la biosíntesis del hemo que se acumulan provienen inicialmente del hígado o de los eritrocitos en desarrollo o también en *agudas* o *cutáneas* con base en sus manifestaciones clínicas. El cuadro 352-1 incluye las porfirias, sus síntomas principales y anomalías bioquímicas significativas. Cuatro de las cinco porfirias de origen hepático [porfiria intermitente aguda (*acute intermittent porphyria*, AIP), coproporfiria hereditaria (*hereditary coproporphyria*, HCP), porfiria mixta o variada (*variegate porphyria*, VP) y porfiria por ALA-deshidratasa (*ALA-dehydratase porphyria*, ADP)] se manifiestan durante la vida adulta en forma de ataques agudos del sistema nervioso y concentraciones mayores de uno o ambos de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, razón por la cual se les clasifica como *porfirias agudas*. La quinta de origen hepático, que es la porfiria cutánea tardía (PCT), tiene como manifestaciones iniciales lesiones vesiculosas de la piel. La HCP y la VP también muestran manifestaciones en la piel semejantes a las de porfiria cutánea tardía.

Las porfirias eritropoyéticas, que son la congenita (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP) y la protoporfiria (*erythropoietic protoporphyrria*, EPP), se caracterizan por incremento del valor de porfirinas en médula roja y eritrocitos, y su manifestación inicial es la fotosensibilidad cutánea. Las lesiones de la CEP en la piel se asemejan a las de la PCT, pero suelen ser mucho más graves, en tanto que la EPP origina un tipo de fotosensibilidad no ampulosa, dolorosa y

### DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Es importante recurrir a algunos estudios específicos y sensibles de "primera línea" de laboratorio, siempre que los síntomas o los signos sugieran la existencia de una porfiria (cuadro 352-3). Si hay anomalías extraordinarias en los resultados del estudio de primera línea habrá que realizar otro estudio más completo para definir el tipo de la enfermedad.

**Porfirias agudas.** Es importante que el médico sospeche la presencia de una porfiria aguda en un individuo con síntomas neuroviscerales después de la pubertad, como dolor abdominal y si la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa, habrá que medir los precursores porfirínicos en orina (ALA y PBG) (fig. 352-2). Casi siempre aumenta el nivel de PBG durante los ataques agudos de AIP, HCP y VP, pero no se incrementa sustancialmente en otras enfermedades. Por esta razón, la cuantificación anterior es sensible y específica. Se debe realizar una cuantificación casera rápida de PBG en orina como el equipo Trace PBG (Trace America/Trace Diagnostics, Louisville, Colorado). Los resultados de muestras de orina obtenidas en el momento (micción aislada) son muy esclarecedores, porque se esperan durante los ataques agudos de porfiria incrementos extraordinarios en el nivel de PBG. Si se colecciona la orina durante 24 h puede retrasarse innecesariamente el diagnóstico. Es importante guardar parte de la muestra de orina de una sola

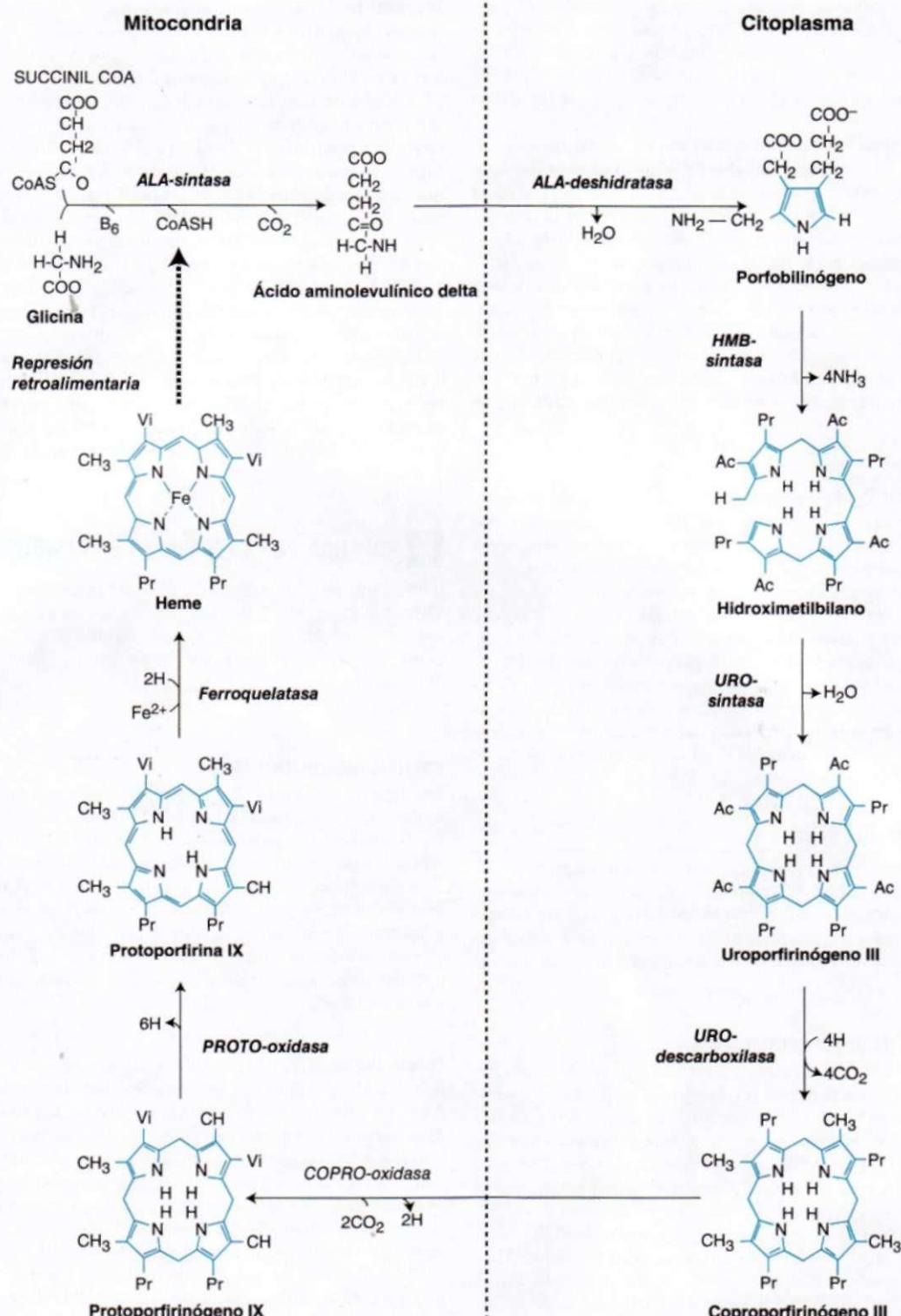


FIGURA 352-2. Vía de la biosíntesis de hemo que incluye las ocho enzimas y sus sustratos y productos. Cuatro de las enzimas están dentro de la mitocloria y las otras cuatro en el citosol.

micción para la cuantificación de ALA y PBG y así confirmar el resultado cualitativo de PBG y detectar a los pacientes de porfiria por deficiencia de ALAD. El valor de porfirinas en orina puede permanecer elevado durante un tiempo mayor que el de los precursores porfirínicos en HCP y VP. Por esa razón, es útil medir las porfirinas totales en la misma muestra de orina, sin olvidar que los incrementos en orina suelen ser inespecíficos. La cuantificación de porfirinas en orina no se debe utilizar como cribado porque pueden también aumentar en otras patologías como las hepatopatías crónicas y a veces el médico diagnostica equivocadamente un trastorno como porfiria, a partir de incrementos mínimos en las porfirinas de orina, los cuales carecen de significado diagnóstico. Tampoco es útil cuantificar la HMB-sintasa eritrocítica como estudio de primera línea en casos agudos, porque no permite diferenciar la forma latente de AIP, de la forma activa. Es más, la actividad

enzimática no disminuye en todos los enfermos de AIP y nunca es deficiente en otras porfirias agudas.

**Porfirias cutáneas.** Las lesiones ampulosas de la piel causadas por porfiria casi siempre se acompañan de mayores concentraciones de porfirinas plasmáticas totales. Se prefiere el método fluorométrico, porque las porfirinas en el plasma en la VP están unidas en forma covalente en su mayor parte, a proteínas plasmáticas y quizás no se detecten tan fácilmente con cromatografía de líquidos a alta presión (*high pressure liquid chromatography*, HPLC). Los valores normales de las porfirinas en plasma aumentan un poco en individuos en la fase final de su nefropatía.

La cuantificación de las porfirinas plasmáticas totales por lo general permitirá detectar EPP, pero es más sensible la valoración de la protoporfirina

eritrocítica, aunque puedan observarse incrementos de ella en otras enfermedades. Por esta razón, el diagnóstico de EPP debe confirmarse al corroborar un incremento predominante en la protoporfirina libre y no la protoporfirina de cinc. Es difícil interpretar los datos de estudios de laboratorio, porque el término *protoporfirina eritrocítica libre* a veces representa en la realidad la protoporfirina de cinc.

Está justificada la realización de estudios más amplios si el primero arroja resultados positivos. El incremento notable de la PBG puede provenir de AIP, HCP o VP. Es importante diferenciar las porfirias agudas por medio de la cuantificación de la HMB-sintasa eritrocítica, las porfirinas en orina (por empleo de la misma muestra de orina de toma única), porfirinas fecales y también las plasmáticas. No se realizan de manera extensa las mediciones de COPRO-oxidasa ni de PROTO-oxidasa. Las porfirias que originan ampollas en la piel se diferencian al cuantificar las porfirinas en orina, heces y plasma. La confirmación del valor de DNA por demostración de las mutaciones causales es importante después de definir el diagnóstico por métodos bioquímicos y también porque permite estudios de tipo familiar. Se dan mayores detalles al respecto en las secciones que tratan cada tipo de porfiria.

**Estudios para identificar la porfiria Subclínica.** Suele ser difícil diagnosticar o "descartar" la presencia de porfiria en individuos que han tenido síntomas sugestivos durante meses o años y en familiares de enfermos de porfirias agudas, porque los precursores de porfirina y las propias porfirinas pueden ser normales. A veces se necesitan pruebas más amplias y la consulta con un laboratorio y un médico especializado. Antes de valorar a los familiares debe corroborarse con certeza el diagnóstico de porfiria en el caso original y revisar los resultados de estudios de laboratorio, para orientar la selección de estudios que se practicarán en los miembros de la familia. Se repetirán las investigaciones, si es necesario, en el caso original o en otro miembro de la familia con porfiria confirmada. La identificación de una mutación patógena en el caso original facilita enormemente la detección de más portadores de mutaciones.

## PORFIRIAS DE ORIGEN HEPÁTICO

Se advierten en particular en los ataques de trastornos neurológicos, en las cuatro porfirias agudas, incremento extraordinario en las concentraciones de precursores porfirínicos ALA o PBG, provenientes del hígado, pero cuantificados en plasma y orina. En la PCT, las porfirinas en exceso se acumulan inicialmente en el hígado y ocasionan en la piel las ampollas crónicas en áreas expuestas a la luz solar.

### PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA-DESHIDRATASA

La ADP es una porfiria aguda rara de tipo autosómico recesivo de origen hepático causada por la deficiencia profunda de actividad de la ALA-deshidratasa. Se conocen sólo unos cuantos casos documentados, en niños y adultos jóvenes, donde se identificaron mutaciones génicas específicas; estos homocigotos afectados tuvieron menos de 10% de la actividad de ALA-deshidratasa normal en los eritrocitos, pero sus padres y familiares heterocigotos, ambos asintomáticos, tuvieron, en promedio, la mitad de los valores normales de actividad y no excretaron más ALA. Se desconoce la frecuencia de ADP, pero la frecuencia de sujetos heterocigotos con <50% de la actividad normal de ALA-deshidratasa fue, en promedio, de 2% en un estudio de tamizaje en Suecia. Se han identificado múltiples causas de deficiencia de la actividad de ALA-deshidratasa, pero es importante confirmar el diagnóstico de ADP por análisis mutacional.

**Cuadro clínico.** Las manifestaciones iniciales dependen del grado de actividad residual de deshidratasa de ALA. Cuatro de los seis pacientes corroborados fueron adolescentes varones con síntomas similares a los de AIP, incluidos dolor abdominal y neuropatía. Un paciente fue un lactante con la enfermedad más grave, que desde el nacimiento no se desarrolló ni creció normalmente. La etapa más temprana en que comenzó el problema y las manifestaciones más graves en este lactante reflejan una deficiencia más significativa de la actividad de la deshidratasa de ALA. Otro individuo terminó por mostrar una neuropatía motora aguda a los 63 años, que acompañó a un trastorno mieloproliferativo. Mostraba heterocigosisidad respecto a una mutación de ALAD que probablemente estaba presente en los eritroblastos que pasaron por una fase de expansión clonal, a causa del cáncer de médula roja.

**Diagnóstico.** Todos los pacientes tuvieron incremento significativo de los valores plasmáticos y urinarios de ALA, de coproporfirina III en orina y de la actividad de ALAD en eritrocitos, menor de 10% de lo normal. Hay que incluir en el diagnóstico diferencial a la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (deficiencia de acetacetasa de fumaril) y la intoxicación por plomo, dado que la succinilacetona (que se acumula en la tirosinemia hereditaria y cuya estructura es similar a la de ALA) o el plomo inhiben la ALA-deshidratasa, incrementan en orina la excreción de ALA y coproporfirina y originan manifestaciones similares a las de las porfirinas agudas. Los heterocigotos no muestran signos clínicos ni excretan mayores cantidades de ALA, pero esta sustancia se puede detectar al demostrar valores intermedios de la actividad de ALA-deshidratasa eritrocítica o una mutación específica en el gen de ALAD. Actualmente, por medio de estudios moleculares de individuos con ADP se han identificado ocho mutaciones puntuales, dos mutaciones en el sitio de corte y empalme y delección de dos bases en el gen de ALAD (*Human Gene Mutation Database*; [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)). Los progenitores en cada caso no eran consanguíneos y el caso original heredó una mutación de ALAD diferente, de cada parente. El diagnóstico prenatal de este problema es posible por cuantificación de la actividad de deshidratasa de ALA, identificación de la mutación génica en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados o con ambas técnicas.

## EJ PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE DESHIDRATASA DE ALA

El tratamiento de los ataques agudos de la ADP es semejante al de la AIP (véase más adelante en este capítulo). El lactante con ataque muy grave que aludimos en párrafos anteriores fue tratado por medio de hiperalimentación y transfusiones periódicas de sangre, pero no mejoró con la hemina intravenosa y falleció después del trasplante de hígado.

### PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Este tipo de porfiria (de tipo hepático) es una enfermedad autosómica dominante que es consecuencia de la disminución de la actividad de sintasa de HMB, a la mitad de lo normal. La enfermedad está muy diseminada pero es especialmente común en la Península Escandinava y en Gran Bretaña. Su expresión clínica es muy variable y la activación de la enfermedad suele depender de factores ambientales u hormonales como fármacos o drogas, dieta y hormonas esteroideas. Se pueden impedir los ataques si la persona evita la exposición a factores desencadenantes conocidos. En niños se han descrito también casos raros de AIP dominante homocigota (véase más adelante en este capítulo).

**Cuadro clínico.** Según expertos, los ataques agudos en AIP se explican por la inducción de la enzima hepática limitante de la velocidad de sintasa de ALA en sujetos heterocigotos con la mitad de la actividad de sintasa de HMB de lo normal. El problema permanece latente o asintomático en la mayoría de los sujetos heterocigotos respecto a mutaciones de sintasa de HMB, lo cual casi siempre ocurre antes de la pubertad. En individuos sin antecedentes de síntomas agudos es normal la excreción del precursor de porfirina, lo cual sugiere que la actividad de la sintasa de HMB hepática de la mitad de lo normal es suficiente y que no aumenta la actividad de la sintasa de ALA de origen hepático. En situaciones donde aumenta en el hígado la síntesis de hemo, se puede tornar un factor limitante la actividad de la sintasa de HMB de 50% de lo normal y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios en la vía del hemo. Los factores desencadenantes comunes incluyen esteroides endógenos y exógenos, fármacos porfirinógenos, ingestión de alcohol y dietas hipocalóricas para adelgazar.

El hecho de que la AIP casi siempre permanezca latente antes de la pubertad, sugiere que para la expresión clínica son importantes los valores de hormonas esteroideas propios de los adultos. Los síntomas son más frecuentes en mujeres y ello sugiere la participación de estrógenos o progestágenos. Es probable que los ataques premenstruales provengan de la progesterona endógena. Las porfirias agudas a veces son exacerbadas por los esteroides exógenos como los anticonceptivos orales que contienen progestágenos. Como dato sorprendente, la mujer suele tolerar de modo satisfactorio el embarazo, lo cual sugiere que algunos cambios metabólicos benéficos reducen los efectos de las altas concentraciones de progesterona. El cuadro 352-4 incluye una lista parcial de los principales fármacos (y drogas) que son dañinos en la AIP (y también en HCP y VP). Se pueden obtener en sitios de Internet auspiciados por la American Porphyria Foundation ([www.porphyriafoundation.com](http://www.porphyriafoundation.com)), la

CUADRO 352-4 FÁRMACOS NOCIVOS (RIESGOSOS) EN LA PORFIRIA

Porfirinógenos corroborados	Porfirinógenos probables	Porfirinógenos posibles			
Carba mazepina	Altretamina	Lidocaina	Aceclofenaco	Fluvoxamina	Pentifilina
Carisoprodol	Aminofilina	Limeciclina	Acitretina	Folitropina alfa y beta	Pentoxiverina
Cetoconazol	Amiodarona	Lopinavir	Acrivastina	Galantamina	Pizotifén
Clindamicina	Amitriptilina	Lutropina alfa	Alfuzosina	Glimepirida	Polidocanol
Cloranfenicol	Amlodipina	Meclozina	Anastrozol	Glipizida	Poliestradiol, fosfato
Dextropropoxifeno	Amprenavir	Medroxiprogesterona	Auranofin	Gomadorelina	Potásico, canrenoato
Didrogestrona	Aprepitant	-i-estrógeno	Azelastina	Gramicidina	Pravastatina
Dihidralazina	Atorvastatina	Metirrapona	Benzatropina	Guayfenesina	Prednisolona
Dihidroergotamina	Azatioprina	Metoclopramida	Benzidamina	Hidrocortisona	Prilocaina
Drospirenona + estrógeno	Bosentán	Metronidazol	Betaxolol	Hidroxicarbamida	Proguanil
Espiranolactona	Bromocriptina	Moxonidina	Bicalutamida	Hidroxichloroquina	Propafenona
Buspirona	Nandrolona	Nandrolona	Biperiden	Ibutilida	Seudoefedrina + dexamfetamina
Etonogestrel	Busulfán	Nefazodona	Bupropion	Imatinib	Quilaia, extracto
Fenitoína	Butilescopolamina	Nelfinavir	Carvedilol	Indometacina	Quinagolído
Fenobarbital	Cabergolina	Nevirapina	Cetobemidona + DDBA	Lamotrigina	Quinina
Fosfofenitoína sódica	Ceftriaxona + lidocaína	Nifedipina	Cetoconazol	Letrozol	Quinupristina + dalofristina
Hidralazina	Cerivastatina	Nimodipina	Cetorolaco	Levodopa + benserazida	Rizatriptan
Hidroxizina	Cetirizina	Nitrazepam	Ciclandelato	Levonorgestrel, intrauterino	Rofecoxib
Indinavir	Claritromicina	Noretisterona	Ciclofosfamida	Levosimendan	Ropinirol
Ketamina	Clemastina	Nortriptilina	Ciclosporina	Lidocaina	Ropivacaína
Lidocaína	Clonidina	Oxcarbazepina	Ciproheptadina	Linezolid	Roxitromicina
Linestrenol	Ciclizina	Oxitetraciclina	Cisaprida	Citalopram	Sertralina
Linestrenol + estrógeno	Ciproterona	Paclitaxel	Clomifen	Clomiprimina	Sevoflurano
Mecilinam	Colina, teofilitato	Paroxetina	Clomipramina	Clopidogetrel	Sibutramina
Medroxiprogesterona	Danazol	Pioglitazona	Clomifeno	Clotrimazol	Sildenafil
Megestrol	Delavirdina	Probencid	Clorambucil	Clorambucil	Sirolimus
Metilergometrina	Desogestrel + estrógeno	Progesterona, gel vaginal	Clorcicizina + guayfenesina	Cloriquina	Sódico, aurotiomalato
Metildopa	Diazepam	Quinidina	Cloriquina	Cloprotopurina	Sódico, oleato + clorocimol
Mifepristona	Dienogest + estrógeno	Rabeprazol	Cloriquina	Cloroxazona	Sulindac
' Nicotínico, ácido/ meclozina/ hidroxizina	Diclofenaco	Raloxifeno	Clopidogrel	Coriónica, gonadotropina	Sumatriptan
Nitrofurantoína	Difenhidramina	Rifabutina	Clorprotixeno	Cortisona	Tacrolimus
Noretisterona	Disopiramida	Riluzol	Cloroxazona	Dacarbazine	Tadalafil
Norgestimato + estrógeno	Disulfiram	Risperidona	Coriónica, gonadotropina	Daunorrubicina	Tegafur + uracilo
Orfenadrina	Drospirenona + estrógeno	Rosiglitazona	Cortisona	Desogestrel	Telmisartán
Pivampicilina	Didrogenerona	Saquevir	Daunorrubicina	Diclorobenzil alcohol	Tioguanina
Pivmeceilinam	Ergoloide, mesilato	Selegilina	Desogestrel	Ditranol	Tioridazina
Primidona	Eritromicina	Simvastatina	Docetaxel	Donepezil	Toltenámico, ácido
Rifampicina	Estramustina	Sulfasalazina	Doxiciclidina	Doxiciclidina	Tolterodina
Ritonavir	Etopósido	Telitromicina	Ebastina	Ebastina	Torsemida
Sulfadiazina + trimetoprim	Etosuximida	Teofilina	Econazol	Econazol	Triamcinolona
Tamoxifen	Exemestano	Terbinafina	Efavirenz	Efavirenz	Trihexifenidilo
Testosterona inyectable	Felbamato	Terfenadina	Escitalopram	Escitalopram	Trimipramina
Tioental	Felodipína	Testosterona, parche	Esomeprazol	Esomeprazol	Valeriana
Trimetoprim	Fenozona + cafeína	transdérmico	Estavudina	Estavudina	Venlafaxina
Valaproico, ácido	Fluconazol	Tetraciclina	Estradiol/comprimidos	Estradiol/comprimidos	Vinblastina
Venlafaxina	Flunitrazepam	Tiamazol	Estradiol/vaginal, crema o tableta	Estradiol/vaginal, crema o tableta	Vincristina
Vinblastina	Fluvastatina	Tibolona	Estradiol/conjugados	Estradiol/conjugados	Vindesina
Vincristina	Glibenclamida	Ticlopidina	Fenilpropanolamina + cinarizina	Fenilpropanolamina + cinarizina	Vinorelbina
Vindesina	Halotano	Tinidazol	Finasterida	Finasterida	Xilometazolina
Vinorelbina	Hiosciamina	Tiotepa	Flecaimida	Flecaimida	Zaleplón
Xilometazolina	Ifosfamida	Topiramato	Flucloxacilina	Flucloxacilina	Ziprasidona
Zaleplón	Imiprimina	Topotecán	Fluoxetina	Fluoxetina	Zolmitriptán
Ziprasidona	Irinotecán	Toremifeno	Flupentixol	Flupentixol	Zolpidem
Zolmitriptán	Isoniazida	Tramadol	Flutamida	Flutamida	Zuclopentixol
Zolpidem	Isradipina	Trimegestona			
Zuclopentixol	Itraconazol	+ estrógeno			
	Lamivudina + zidovudina	Verapamil			
	Lansoprazol	Voriconazol			
	Lercanidipina	Zidovudina/AZT			
	Levonorgestrel				

**Nota:** basado en "Patient's and Doctor's Guide to Medication in Acute Porphyria". Swedish Porphyria Association and Porphyria Centre, Sweden. Consultar también el website Drug

Database for Acute Porphyrias ([www.drugs-porphyria.com](http://www.drugs-porphyria.com)) para una lista identificable de fármacos seguros y riesgosos.

European Porphyria Initiative ([www.porphyrnia-europe.org](http://www.porphyrnia-europe.org)) y la Drug Database for Acute Porphyrias website ([www.drugs-porphyrnia.com](http://www.drugs-porphyrnia.com)) listas extensas de fármacos inseguros y seguros. La menor ingesta de alimentos calóricos y carbohidratos, como a veces se observa en el caso de enfermedades o en intentos de adelgazamiento, pueden intensificar la excreción de precursores de porfirina e inducir ataques de porfiria. La mayor ingesta de carbohidratos puede reducir los ataques. Los estudios en un modelo murino de AIP, con inactivación génica, indican que el gen de ALAS1 hepático es regulado por el co-activador la del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1a). El PGC-1a hepático es inducido por el ayuno, que a su vez activa la transcripción de ALAS1, con lo cual surge una mayor biosíntesis de hemo. El dato anterior sugiere un vínculo importante entre el estado nutricional y los ataques de porfirias agudas, que pueden ser desencadenados por infecciones, cirugías y etanol.

Los síntomas neuroviscerales rara vez surgen antes de la pubertad y suelen ser inespecíficos; por esta razón el médico necesita tener una fuerte sospecha para definir el diagnóstico. La enfermedad puede ser incapacitante, aunque rara vez es letal. El dolor abdominal, que es el síntoma más común, suele ser constante y poco localizado pero puede tener características de cólico. Es frecuente identificar fleo adinámico, distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales. Sin embargo, puede haber intensificación de los ruidos y diarrea; pero por lo regular no se identifican o son leves. Generalmente no existe hiperestesia abdominal, fiebre o leucocitosis porque los síntomas son de índole neurológica y no inflamatoria. Son características las náuseas, vómito, estreñimiento, taquicardia, hipertensión, síntomas psíquicos, dolor en las extremidades, cabeza, cuello o tórax; debilidad muscular; pérdida sensitiva; disuria y retención de orina. La taquicardia, hipertensión, inquietud, temblores y la hiperhidrosis provienen de la hiperactividad simpática.

La neuropatía periférica es causada por degeneración axónica (y no por desmielinización) y afecta predominantemente a las motoneuronas. No se desencadena neuropatía grave en todos los ataques agudos. Los síntomas abdominales por lo general son intensos. La neuropatía motora afecta al inicio a los músculos proximales, muy a menudo en los hombros y los brazos. El curso y el grado de los ataques son variables y a veces pueden ser focales y afectar a los pares craneales. En el comienzo los reflejos tendinosos profundos son normales o hiperactivos, pero pueden disminuir o faltar conforme prograse la neuropatía. Son menos notables los cambios sensitivos como las parestesias y la insensibilidad. Puede evolucionar hasta la parálisis respiratoria y bulbar y la muerte, si se hacen tardíamente el diagnóstico y el tratamiento. La muerte repentina puede ser consecuencia de hiperactividad simpática y de arritmias cardíacas.

En los ataques agudos se observan síntomas psíquicos como ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones o paranoia. Las convulsiones pueden provenir de efectos neurológicos o de hiponatriemia. El tratamiento de las convulsiones es difícil, porque muchos de los anticonvulsivos exacerbaban la AIP (el clonazepam puede ser más inocuo que la fenilhidantoína o los barbitúricos). La hiponatriemia es consecuencia de la afección hipotalámica y de la secreción inapropiada de vasopresina o de deplección de electrolítos por vómito, diarrea, ingesta deficiente o pérdida excesiva de sodio por riñones. También puede haber hipertensión persistente y deterioro de la función renal. Una vez que cede el ataque puede desaparecer el dolor abdominal en término de horas y las parestesias comienzan a mejorar en término de días aunque pueden seguir mejorando en el curso de años.

La AIP dominante homocigota es una forma rara de AIP en la cual los individuos heredan las mutaciones de HMBS de cada uno de sus padres heterocigotos y por este motivo tienen muy baja actividad enzimática (<2%). La enfermedad ha sido descrita en una joven holandesa, en dos hermanos ingleses y en un niño español. En estos pacientes homocigotos afectados, la sintomatología inicial en la lactancia incluyó retraso del crecimiento y del desarrollo, cataratas bilaterales, hepatosplenomegalia o ambas. Hubo incremento notable en las concentraciones de ALA y PBG en orina. Todos los pacientes tuvieron mutaciones de HMBS (R167W, R167Q y R172Q) y se localizaron en el exón 10, separadas por cinco bases. Los estudios de resonancia magnética (*magnet resonance imaging*, MRI) encefálica en niños con AIP homocigota han sugerido que predominantemente hay lesión de la sustancia blanca, que muestra mielinización posnatal, en tanto que las evaluaciones ulteriores indicaron que los mielinizados en fase prenatal eran normales. Muchos de los niños con AIP homocigota fallecieron a temprana edad.

**Diagnóstico.** Los niveles de ALA y PBG aumentan sustancialmente en plasma y orina, en particular durante los ataques agudos y se normalizan sólo después de una latencia duradera. Por ejemplo, la excreción de PBG en orina durante un ataque suele ser de 50 a 200 mg/24 h (220 a 880 pmol/24 h) [cifras normales, 0 a 4 mg/24 h (0 a 18 pmol/24 h)] y la excreción de ALA por orina

es de 20 a 100 mg/24 h (150 a 760 pmol/24 h) [normal, 1 a 7 mg/24 h (8 a 53 pmol/24 h)]. Los valores suelen permanecer altos después de que ceden los síntomas, razón por la cual el diagnóstico de un ataque agudo en un individuo con AIP corroborada por estudios bioquímicos se basa más bien en los signos clínicos. Despues de la administración de hemina intravenosa disminuyó extraordinariamente la excreción de ALA y PBG. El hecho de que la concentración de PBG en orina sea normal antes de administrar hemina descarta eficazmente AIP como causa de los síntomas actuales. Los valores de porfirinas en heces suelen ser normales o aumentan muy poco en AIP, a diferencia de lo observado en la HCP y VP. Muchos heterocigotos con deficiencia de sintasa de HMB sin antecedentes de síntomas tienen excreción de ALA y PBG normales por orina. Por esto, la cuantificación de sintasa de HMB en los eritrocitos o, mejor, la detección de la mutación de HMBS familiar permitirá diagnosticar a miembros de la familia asintomáticos.

La deficiencia enzimática es detectable en eritrocitos de muchos de los heterocigotos con AIP. La actividad es mayor en los eritrocitos jóvenes y por ello puede aumentar dentro de los límites normales si se identifica la eritropoyesis por alguna patología coexistente. Además, los pacientes que tienen mutaciones de HMBS en el comienzo del codón de traducción del exón 1 y del intrón 1 del sitio donante del empalme 5' tienen valores enzimáticos normales en los eritrocitos y deficiencia de la actividad únicamente en tejidos no eritroides; esto es porque las formas de la sintasa de HMB eritroide y no eritroide (actividad interna) son codificados por un solo gen que tiene dos sitios promotores. En la AIP se han identificado más de 240 mutaciones de HMBS como la de tipo de sentido equivocado, sin sentido y de empalme, y muchas se han detectado sólo en una o pocas familias (*Human Gene Mutation Database*, [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)). El diagnóstico prenatal de un feto en riesgo se puede realizar por medio del cultivo de células amnióticas o vellosidades coriónicas. Sin embargo, estos métodos rara vez se realizan, porque suele ser favorable el pronóstico de personas con las mutaciones de sintasa de hidroximetilbilano.

## 0 PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

En los ataques agudos se necesitan a veces analgésicos narcóticos para aliviar el dolor abdominal y las fenotiazinas son útiles para la náusea, el vómito, la ansiedad y la inquietud. Se puede administrar hidrato de doral para tratar el insomnio y las benzodiazepinas probablemente sean inocuas en dosis pequeñas si se necesita un tranquilizante menor. Puede ser eficaz una carga inicial de carbohidratos, por lo general con una solución glucosada intravenosa (como mínimo 300 g/100 ml/día) en los ataques agudos de poca intensidad de la porfiria (sin parestesias, hiponatriemia ni otros elementos). La hemina intravenosa es más eficaz y la respuesta es más lenta si se retraza el tratamiento; por esto, ya no se recomienda iniciar la administración de hemina en un ataque grave, sólo después de que no se obtuvieron buenos resultados en un lapso de prueba con solución intravenosa de glucosa durante varios días. La hemina debe utilizarse al inicio, contra ataques graves y en ataques leves que no mejoran con la solución de saturación o carga de carbohidratos en término de uno a dos días. El régimen habitual incluye 3 a 4 mg de hemo/kg de peso en forma de hematina liofilizada (Ovation Pharmaceuticals), albúmina de hemo (hematina reconstituida con albúmina humana) o arginato de hemo (Orphan Europe) en venoclisis diaria durante cuatro días. El arginato y la albúmina de hemo muestran estabilidad química y menor propensión a que la hematina produzca flebitis o tenga un efecto anticoagulante. La recuperación dependerá de la magnitud del daño neuronal y por lo regular es rápida si se inicia en forma temprana la terapia. La recuperación después de una neuropatía motora grave obliga a veces a que transcurran meses o años. La identificación y la anulación de los factores desencadenantes pueden acelerar la recuperación después de un ataque y evitar los futuros. Los factores desencadenantes por lo regular son múltiples y la eliminación de uno o varios acelera la recuperación y evita los ataques futuros. Es posible evitar los ataques frecuentes durante la fase luteínica del ciclo menstrual por medio de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, que evita la ovulación y la producción de progesterona.

El riesgo a largo plazo de hipertensión y nefropatía crónica aumenta en caso de AIP. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con el trasplante renal. Es frecuente observar anomalías crónicas de poca intensidad en los estudios de función hepática y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular. Se recomienda practicar como mínimo cada año estudios imagenológicos de hígado para la detección temprana de estos tumores.

Se hizo un trasplante alógénico de hígado en una joven de 19 años heterocigota con AIP que mostró 37 ataques agudos en los 29 meses anteriores al injerto. Despues de la cirugía, los valores de ALA y BPG en orina se normalizaron en un lapso de 24 h y no mostró ataques neurológicos agudos durante más de 18 meses después de colocado el injerto. El trasplante de hígado conlleva riesgos y es mejor no pensar en él como un tratamiento rutinario de las porfirias agudas.

## PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA (PCT)

Este tipo de porfiria, que es la más común de todas, puede ser esporádica (tipo 1) o familiar (tipos 2 y 3) y también surgir después de exposición a los hidrocarburos aromáticos halogenados. La URO-descarboxilasa hepática muestra deficiencia en todos los tipos de PCT y para que se manifiesten los signos clínicos debe ser importante la deficiencia de esta enzima (casi 20% de la actividad normal o incluso menos); por lo general se le atribuye a la generación de un inhibidor de URO-descarboxilasa específicamente en el hígado. Se sospecha que la disminución es causada por la generación de este inhibidor, particularmente en el hígado, en presencia de hierro y en situaciones de estrés oxidativo, aunque habría que identificarlo y aislarlo.

La mayor parte de los pacientes con PCT (en promedio 80%) no tienen mutaciones de UROD y, según se sabe, muestran la enfermedad esporádica (tipo 1) o tipo 3 si hay afección a familiares. Los individuos con PCT que son heterocigotos respecto a las mutaciones de UROD, tienen la forma familiar de PCT (tipo 2). En ellos, heredar una mutación de UROD de uno de los progenitores hace que disminuya a la mitad de lo normal la actividad enzimática en el hígado y en todos los demás tejidos, lo cual es un factor predisponente importante, pero por sí mismo no basta para causar la sintomatología de la PCT. Otros factores genéticos y ambientales contribuyen a la susceptibilidad de todos los tipos de PCT. Es poca la penetrancia de este rasgo genético, y por ello muchos individuos con PCT de tipo familiar no tienen el antecedente familiar de la enfermedad. La porfiria hepatoperitropoyética (*hepatoerythropoietic porphyria*, HEP) es una forma autosómica recesiva de porfiria que es consecuencia de la extraordinaria deficiencia generalizada de la actividad de URO-descarboxilasa, con síntomas clínicos desde la niñez.

**Cuadro clínico.** El signo clínico más importante (fig. 352-3) es la aparición de ampollas en la piel, con mayor frecuencia en el dorso de la mano. Las ampollas se rompen y forman costra y al final quedan zonas de atrofia y cicatriz. Las lesiones también pueden aparecer en antebrazos, cara, piernas y pies. La friabilidad de la piel y las pequeñas pápulas blancas llamadas milios son frecuentes, en particular en el dorso de las manos y de los dedos. En las mujeres son especialmente molestas la hipertricosis y la hiperpigmentación, particularmente de la cara. A veces la piel en zonas expuestas a la luz solar muestra engrosamiento extraordinario, con cicatrices y calcificación que imitan la esclerosis generalizada. En esos casos pueden no aparecer las manifestaciones neurológicas.

Es posible identificar clínicamente diversos factores de susceptibilidad además de las mutaciones de UROD heredadas en la PCT de tipo 2 y pueden modificar el tratamiento; algunas son hepatitis C, VIH, consumo excesivo de alcohol, mayores concentraciones de hierro y estrógenos. La importancia del exceso de hierro en el hígado como factor desencadenante lo destaca el hecho de que en individuos con los tipos 1 y 2 de PCT (cap. 351) aumentan la incidencia de las mutaciones frecuentes que originan hemocromatosis, que son las mutaciones del gen de hemocromatosis (HFE) C282Y y H63D. El consumo excesivo de alcohol es un factor contribuyente identificado desde hace mucho, así como lo es el consumo de estrógeno en mujeres. Es probable que VIH constituya un factor de riesgo independiente aunque menos frecuente y a semejanza de la hepatitis C, no aparece aislado. Los múltiples factores de

susceptibilidad que al parecer actúan de manera sinérgica se identifican en el paciente individual de PCT. Los individuos con PCT de manera característica tienen alguna hepatopatía crónica y a veces cirrosis y están en riesgo de tener carcinoma hepatocelular. Varias sustancias químicas también inducen PCT; en la zona oriental de Turquía en el decenio de 1950 surgió una epidemia de PCT como consecuencia de la contaminación del trigo con el fungicida hexaclorobenceno. La PCT también aparece después de la exposición a otras sustancias como diclorofenos y triclorofenos y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-(p)-dioxina (TCDD, dioxina).

**Diagnóstico.** La concentración de porfirinas aumenta en el hígado, el plasma, la orina y las heces. Puede haber incremento leve del nivel de ALA en orina, pero el de PBG es normal. Las porfirinas en orina comprenden más bien la uroporfirina y la porfirina heptacarboxilada, con menores cantidades de coproporfirina y porfirinas hexacarboxilada y pentacarboxilada. También aumentan los valores plasmáticos de porfirinas y por medio de la detección fluorimétrica en plasma diluido, con pH neutro, es posible diferenciar en forma rápida entre VP y PCT (cuadro 352-3). Tiene valor diagnóstico respecto a la deficiencia de URO-descarboxilasa hepática la presencia de isocoproporfirinas, que aumentan en las heces y a veces en plasma y orina.

La PCT de tipo 2 y la HEP deben ser diferenciadas de los tipos 1 y 3, por una menor concentración de URO-descarboxilasa en los eritrocitos. La actividad de esta enzima en el hígado, eritrocitos y fibroblastos cutáneos cultivados en PCT de tipo 2, en promedio, es la mitad de lo normal en los sujetos afectados y en familiares con la enfermedad latente. En la HEP hay deficiencia extraordinaria de la actividad de UROD y los valores típicos son de 3 a 10% de lo normal. Se han identificado en el gen de UROD más de 65 mutaciones (*Human Gene Mutation Database*; [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)). De las mutaciones incluidas en esta base de datos, 57.4% tuvieron sentido equivocado, 0.7% no tuvieron sentido y 13.1% fueron mutaciones en sitios de empalme. Muchas de las mutaciones de UROD se han identificado solamente en una o dos familias.

## O PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Es importante interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas, estrógenos, suplementos de hierro y de ser posible, de cualquier fármaco que exacerbe la enfermedad. Esta medida no siempre logra la mejoría. Casi siempre se logra una respuesta completa con el tratamiento habitual, que son las flebotomías repetidas, para así reducir el nivel de hierro en hígado. Es posible extraer cada una a dos semanas 450 ml de sangre. El objetivo es disminuir poco a poco el exceso de hierro hepático hasta que la ferritina sérica alcance los límites normales inferiores. En muchos casos la sobrecarga de hierro no es muy grande y por ello a veces se logra remisión después de cinco o seis flebotomías. Sin embargo, se necesitan más tratamientos en individuos con PCT y hemocromatosis, para que sus niveles de hierro sean menores de los límites normales. Para corroborar la mejoría de la PCT es muy cómodo medir en forma seriada las concentraciones plasmáticas totales de porfirina, que se normalizan después de algún tiempo de alcanzado el nivel prefijado de ferritina. Es importante medir con gran detenimiento los valores de hemoglobina o los valores hematocritos y la ferritina sérica para evitar que surjan feropenia y anemia. Después de lograda la remisión, quizás ya no se necesite la flebotomía continua. Se hacen evaluaciones seriadas de las concentraciones plasmáticas de porfirina a intervalos de seis a 12 meses para detección temprana de recidivas que se tratarán con flebotomías adicionales.

Si la flebotomía está contraindicada o la persona no la tolera, otra posibilidad es iniciar un régimen a base de cloroquina o hidroxichloroquina en dosis bajas, que forman complejos con las porfirinas en exceso y estimulan su excreción. Habrá que administrar dosis pequeñas (como 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana), ya que las dosis habituales inducen incrementos transitorios y a veces extraordinarios en la fotosensibilidad y el daño hepatocelular. Por medio de estudios imagenológicos del hígado es posible diagnosticar o descartar carcinoma hepatocelular como complicación. El tratamiento de la PCT en sujetos con nefropatía terminal se facilita con la administración de eritropoyetina.

## COPROPORFIRIA HEREDITARIA

La HCP es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad seminormal de COPRO-oxidasa. La sintomatología inicial incluye ataques agudos, como se observa en la AIP. También puede haber fotosensibilidad cutánea, aunque es menos frecuente en la VP. Los individuos con HCP pueden tener ataques agudos y fotosensibilidad cutánea juntos o por separado. La HCP es menos frecuente que la AIP y la VP. La HCP dominante homocigota y harderoporfiria, una variante identificada por estudios bioquímicos de HCP, tiene sintomatología inicial desde la niñez (véase más adelante en este capítulo).



**FIGURA 352-3. Lesiones cutáneas típicas en una persona con porfiria cutánea tardía.** En el dorso de la mano del paciente con PCT se identifican lesiones crónicas con costras que son consecuencia de ampollas por fotosensibilidad. (Con autorización del Dr. Karl E. Anderson.)

**Cuadro clínico.** La HCP está influida por los mismos factores que originan los ataques de la AIP. La enfermedad es latente antes de la pubertad y los síntomas, que son prácticamente idénticos a los de la AIP, son más frecuentes en mujeres. Por lo regular la HCP es menos intensa que la AIP. Las ampollas cutáneas son idénticas a las de PCT y VP y comienzan en la niñez en casos homocigotos raros.

**Diagnóstico.** La COPRO III aumenta extraordinariamente en la orina y las heces en la enfermedad sintomática y suele persistir particularmente en las heces cuando ya no hay síntomas. Aumentan los niveles de ALA y PBG en orina (pero menos que en la AIP) en los ataques agudos, aunque pueden normalizarse con mayor rapidez que en la AIP al mostrar resolución los síntomas. Las porfirinas plasmáticas suelen ser normales o con incremento leve, pero pueden ser mayores en casos donde hay lesiones de la piel. El diagnóstico de HCP se puede confirmar fácilmente por incremento en la cantidad de porfirinas en heces, que comprende casi por completo COPRO III y que permite diferenciarla de otras porfirias. El incremento en la relación de COPRO III/COPRO I en heces es útil para detectar casos latentes.

El diagnóstico se confirma por cuantificación de la actividad de COPRO-oxidasa, pero no siempre se practican los métodos para cuantificar esta enzima mitocondrial y para ello se necesitan células que no sean eritrocitos. Se ha clonado el gen de CPOX y se han identificado en sujetos no emparentados más de 35 mutaciones, de las cuales 66% tienen sentido equivocado (*Human Gene Mutation Database*; [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)).

## 0 COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Los síntomas neurológicos se tratan como se hace en la AIP (véase antes en este capítulo). La flebotomía y la cloroquina son ineficaces cuando existen lesiones de la piel.

### PORFIRIA MIXTA (VP)

<sup>jw</sup> La VP es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que  $K\ J \wedge B$  es consecuencia de la actividad deficiente de la PROTO-oxidasa, la  $\wedge \wedge \wedge F$  séptima enzima en la vía del hemo y su sintomatología inicial incluye síntomas neurológicos, fotosensibilidad o ambas. La VP es particularmente frecuente en Sudáfrica, donde tres personas de cada 1 000 blancos tienen el trastorno. Muchos son descendientes de una pareja que emigró de Holanda a este país en 1688. En otros países la VP es menos común que la AIP. Se han notificado casos raros de VP dominante homocigota que apareció desde la niñez por medio de síntomas cutáneos.

**Cuadro clínico.** La sintomatología inicial de la VP puede ser fotosensibilidad de la piel, crisis neuroviscerales agudas o ambas alteraciones. En dos grandes estudios de individuos con VP, 59% tuvieron sólo lesiones de la piel, 20% solamente ataques agudos y 22%, ambos componentes. Los ataques agudos son idénticos a los de la AIP y son desencadenados por los mismos factores que actúan en la AIP (véase antes en este capítulo). Las ampollas en la piel son semejantes a las que aparecen en la PCT, pero más difíciles de tratar y por lo general duran más. La VP homocigota se acompaña de fotosensibilidad, síntomas neurológicos y perturbaciones del desarrollo, como retardo del mismo en lactantes o niños; en todos los casos aumentan los valores de protoporfirina-cinc en eritrocitos, signo característico en todas las porfirias homocigotas descritas hasta el momento.

**Diagnóstico.** Los niveles de ALA y PBG en orina aumentan durante los ataques agudos y pueden normalizarse con mayor rapidez que en el caso de la AIP. Son más persistentes los incrementos de la protoporfirina fecal y de COPRO III y también de COPRO III en orina. También aumentan los valores plasmáticos de porfirina, particularmente cuando hay lesiones cutáneas. Es posible diferenciar rápidamente la VP de las demás porfirias al explorar el espectro de emisión fluorescente de porfirinas en plasma con pH neutro, porque la VP tiene un pico peculiar de fluorescencia con pH neutro.

En la actualidad se han practicado ampliamente las mediciones de actividad de PROTO-oxidasa en fibroblastos o linfocitos cultivados. Se han identificado en el gen PPOX de sujetos no emparentados con VP (*Human Gene Mutation Database*; [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)) unas 130 mutaciones. La mutación con sentido equivocado R59W es común en muchos sudafricanos con VP de origen holandés. En sujetos ingleses y franceses con VP fueron frecuentes cinco mutaciones con sentido equivocado; sin embargo, muchas de ellas se identificaron sólo en una o dos familias.

## 0 PORFIRIA MIXTA

Los ataques agudos son tratados como en la AIP y habrá que iniciar tempranamente en todos ellos la administración de hemina. Salvo evitar la exposición a la luz solar, son escasas las medidas eficaces para tratar las lesiones de la piel. No son útiles el caroteno beta, la flebotomía ni la cloroquina.

### PORFIRIAS ERITROPOYÉTICAS

En este tipo de porfirias, las porfirinas en exceso desde los precursores eritrocíticos de médula roja son transportadas por el plasma a la piel y originan fotosensibilidad en ella.

#### ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL X (XLSA)

Esta patología es consecuencia de la actividad deficiente de la forma eritroide de sintasa de ALA y se acompaña de eritropoyesis ineficaz, debilidad y palidez.

**Cuadro clínico.** En forma típica, los varones con XLSA terminan por mostrar anemia hemolítica refractaria, palidez y debilidad durante la lactancia; también muestran hiperesplenismo secundario, sobrecarga de hierro y a veces presentan hemosiderosis. La gravedad depende del nivel de la actividad residual de sintasa de ALA eritroide y de la reactividad de la mutación específica, a los suplementos de 5'-fosfato de piridoxal (véase más adelante en este capítulo). En los trots de sangre periférica se identifica anemia hipocrómica, microcítica con anisocitosis, poiquilocitosis y policromasia notables; los leucocitos y las plaquetas tienen aspecto normal. Disminuye el contenido de hemoglobina y también lo hacen el volumen corpuscular medio y la concentración corpuscular media de hemoglobina. Recientemente se han señalado casos de individuos con enfermedad más benigna de comienzo tardío.

**Diagnóstico.** El examen de médula ósea muestra hipercelularidad con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda y eritropoyesis megaloblastica, con maduración anormal. Se observan diversos sideroblastos que captan el azul de Prusia. Son normales los valores de precursores porfirínicos en orina y de porfirinas en orina y heces. En la médula roja disminuye la concentración de sintasa de ALA eritroide, pero esta enzima es difícil de medir si es normal la enzima sintasa de ALA no eritroide. Para el diagnóstico definitivo se necesita la demostración de mutaciones en el gen de ALAS eritroide.

## 0 ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL X

La anemia profunda puede mejorar con los suplementos de piridoxina; este cofactor es esencial para la actividad de sintasa de ALA y en varios individuos que reaccionaron a la terapia se han identificado mutaciones en el sitio de unión de la enzima con piridoxina. Es posible eliminar o disminuir la frecuencia de transfusiones si se administran suplementos del cofactor. Los individuos que no reaccionan quizás dependan de transfusiones y necesitan quelantes.

### PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (CEP)

Este tipo de porfiria, conocida también como enfermedad de Günther, es una enfermedad autosómica recesiva que proviene de la deficiencia extraordinaria (pero no la ausencia) de la actividad de URO-sintasa y la acumulación resultante de los isómeros de uroporfirina I y coproporfirina I. La CEP se acompaña de anemia hemolítica y lesiones cutáneas.

**Cuadro clínico.** La fotosensibilidad cutánea intensa comienza desde los inicios de la lactancia. La piel en zonas expuestas a la luz solar es friable y las ampollas y vesículas fácilmente se rompen e infectan. Una característica es el engrosamiento de la piel, la hipopigmentación y la hiperpigmentación focales y la hipertricosis de la cara y las extremidades. La infección secundaria de las lesiones en la piel puede ocasionar desfiguración de la cara y las manos. Las porfirinas se depositan en dientes y en huesos y con frecuencia estos últimos tienen color pardo rojizo y muestran fluorescencia al entrar en contacto con la luz ultravioleta de onda larga. La hemólisis probablemente proviene del incremento notable de las porfirinas eritrocíticas y ocasiona esplenomegalia. Se han descrito casos de adultos con la forma menos intensa de la enfermedad.

**Diagnóstico.** La uroporfirina y la coproporfirina (en su mayor parte isómeros de tipo I) se acumulan en la médula ósea, eritrocitos, plasma, orina y

heces. La porfirina predominante en las heces es la coproporfirina I. El diagnóstico de CEP se confirma al demostrar extraordinaria deficiencia de la actividad de URO-sintasa, la identificación de mutaciones específicas del gen UROS o la presencia de ambos factores. La enfermedad se puede detectar en el feto al medir las porfirinas en líquido amniótico y la actividad de URO-sintasa en células amnióticas o vellosidades coriónicas en cultivo o por detección de mutaciones en el gen específico de la familia. Los análisis moleculares de los alelos mutantes de más de 50 personas no emparentadas han indicado la presencia de 35 mutaciones en el gen de UROS, incluidas cuatro en el promotor eritroide específico de este gen. En la CEP se identifican correlaciones de genotipo/fenotipo.

## O PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Los casos graves obligan a realizar transfusiones contra la anemia. Las transfusiones por largo tiempo con sangre suficiente para suprimir la eritropoyesis son eficaces para disminuir la producción de porfirina, aunque originan sobrecarga de hierro. La esplenectomía puede reducir la hemólisis y la necesidad de transfusiones. Es importante proteger a la persona de la luz solar y de pequeños traumatismos de la piel. Pudiera tener alguna utilidad el caroteno beta. Es importante tratar inmediatamente las infecciones bacterianas. Recientemente han sido eficaces los trasplantes de médula ósea y de sangre del cordón umbilical en algunos niños que dependen de transfusiones y han sentado las bases teóricas para la terapia de genes de blastos.

### PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (EPP)

Se trata de un trastorno hereditario que es consecuencia de la deficiencia parcial de actividad de ferroquelatasa, la última enzima en la vía de biosíntesis del hemo. La EPP es la porfiria eritropoyética más frecuente en niños y después de la PCT ocupa el segundo lugar en los adultos. Los sujetos con EPP tienen actividad de ferroquelatasa incluso de 15 a 25% en linfocitos y fibroblastos cultivados. La protoporfirina se acumula en los reticulocitos de médula roja y después aparece en plasma, es captada por el hígado y excretada por la bilis y las heces. Las protoporfirinas transportadas en la piel originan fotosensibilidad no ampollosa. En muchos de los enfermos sintomáticos (en promedio, 90%) se combina una mutación incapacitante (es decir, causal) en un alelo de FECH, con una alteración de un solo nucleótido del intrón 3 (IVS3) (en promedio 10% de sujetos blancos normales), que es relativamente común (IVS3-48T→C), en el alelo normal, con lo cual disminuyen las cantidades de la enzima normal. En unas cuantas familias se han identificado dos mutaciones de FECH y un perfil de herencia autosómico recesivo.

**Cuadro clínico.** La fotosensibilidad cutánea, diferente de la observada en otras porfirias, suele comenzar en la niñez e incluye dolor, enrojecimiento y prurito en término de minutos de exposición a la luz solar (fig. 352-4). Esta alteración se acompaña de incrementos sustanciales en el valor de protoporfirina eritrocítica y afecta solamente a individuos con genotipos que originan actividades de ferroquelatasa menores de 35% de lo normal. Pocas veces hay lesiones vesiculares. Poco después de la exposición a la luz solar hay rubor, edema, ardor y prurito que se asemejan a los del angioedema. Los síntomas quizás parezcan no guardar proporción con las lesiones cutáneas visibles. En 10% de los enfermos hay vesículas y ampollas escasas. Algunos cambios crónicos en la piel son liquenificación, seudovesículas coriáceas, grietas en labios y cambios en uñas. Rara vez hay cicatrices profundas y también son raros los cambios en los pigmentos, la friabilidad y el hirsutismo. Salvo que surjan complicaciones de índole hepática o de otro tipo, siempre son extraordinariamente estables en el curso de los años en muchos individuos los valores de protoporfirina y los síntomas de la fotosensibilidad. Los factores que exacerbán las porfirias de tipo hepático intervienen muy poco o no lo hacen en protoporfiria eritropoyética.

La fuente primaria de las protoporfirinas en exceso son los reticulocitos de médula roja. La protoporfirina eritrocítica es libre (no forma complejos con cinc) y más bien está unida a la hemoglobina. En el plasma, la protoporfirina está ligada a la albúmina. Por lo general no aparecen la hemólisis ni la anemia o son leves.

La EPP es una porfiria eritropoyética, pero incluso 20% de los individuos que la padecen tienen a veces anomalías de poca monta en la función hepática y aproximadamente en 5% de ellos la acumulación de protoporfirinas origina hepatopatía crónica que puede evolucionar y llegar a la insuficiencia del hígado y la muerte. La protoporfirina es insoluble y sus cantidades excesivas forman estructuras cristalinas en los hepatocitos (fig. 352-4) y con ello disminuye la corriente de bilis hepática. Los estudios en el modelo murino de EPP han indicado que la bilis tóxica puede dañar el epitelio de los conductos biliares y originar fibrosis de tales vías. De este modo, al parecer la hepatopatía de evo-



**FIGURA 352-4. Eritema y edema de las manos** por fotosensibilidad aguda en un niño de 10 años con protoporfiria eritropoyética. (Con autorización de P Poblette-Gutiérrez et al.)

lución rápida depende de los efectos colestásicos de las protoporfirinas y con ello hace que aumenten los niveles de estas sustancias hepáticas, por la menor excreción hepatobiliar y el incremento de la fotosensibilidad. Las complicaciones hepáticas suelen caracterizarse por mayores niveles de protoporfirinas en los eritrocitos y el plasma, así como intenso dolor abdominal y del dorso, especialmente en el cuadrante superior derecho. En algunos pacientes aparecen cálculos vesiculares compuestos en parte (cuando menos) de protoporfirina.

**Diagnóstico.** El signo definitorio de la enfermedad es el incremento sustancial en la protoporfirina eritrocítica que predominantemente es libre y no está unida en complejos con el cinc. Los valores de este pigmento aumentan casi invariablemente en la médula roja, plasma, bilis y heces. Las concentraciones del pigmento eritrocítico aumentan en otras enfermedades como la intoxicación por plomo (saturnismo), ferropenia, algunos trastornos hemolíticos, todas las formas homocigotas de porfiria y a veces incluso en porfirias agudas. Sin embargo, en todas estas enfermedades, a diferencia de lo observado en la EPP, la protoporfirina está unida en complejos al cinc. En consecuencia, después de que se identifica un incremento en la protoporfirina eritrocítica en un paciente sospechoso de EPP, es importante confirmar el diagnóstico por una cuantificación que diferencie entre la protoporfirina y la unida en complejos al cinc. Los eritrocitos en la EPP también muestran fluorescencia rojiza en el microscopio de fluorescencia en 620 nm. Los valores de porfirinas y sus precursores en la orina son normales. La actividad de ferroquelatasa disminuye en los linfocitos o fibroblastos cultivados. Se recomienda realizar el análisis de mutación para el diagnóstico de DNA y así detectar la mutación causal de FECH y la presencia de la alteración IVS3-48T→C en el alelo codificador normal. Hasta la fecha se han identificado en el gen de FECH más de 90 mutaciones, muchas de las cuales hacen que se sintetice una proteína enzimática inestable o no se sintetice (alelos cero) (*Human Gene Mutation Database*; [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)). Algunos estudios sugieren que los sujetos con EPP y un alelo cero (el polimorfismo IVS3-48T→C) muestran un mayor riesgo de presentar graves complicaciones hepáticas.

## O PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Algunas medidas esenciales son evitar la exposición a la luz solar y usar ropas que protejan de la fotosensibilidad crónica. El caroteno beta ingerible (120 a 180 mg/100 ml) mejora la tolerancia a la luz solar en muchos pacientes. A veces se necesita ajustar su dosis para que los valores séricos de esta sustancia estén dentro de los límites recomendados de 10 a 15 mmol/L (600 a 800 mg/100 ml). La única reacción adversa importante sería el color leve en la piel por la carotenemia. Los efectos benéficos de este metabolito pueden incluir la disminución del oxígeno monoatómico o de radicales libres.

El tratamiento de las complicaciones hepáticas que pueden acompañarse de neuropatía motora es difícil. La colestiramina y otros absorbentes de porfirina como el carbón vegetal activado, pueden interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina y estimular su excreción por heces y con ello lograr alguna mejoría. La esplenectomía

puede ser útil si la enfermedad se acompaña de hemólisis y esplenomegalia notable. A veces se obtienen beneficios con la plasmáferesis y la hemina intravenosa.

En algunos pacientes con EPP y complicaciones hepáticas graves se han realizado trasplantes de hígado que suelen tener resultados satisfactorios a corto plazo. Sin embargo, la hepatopatía casi siempre recurre en el hígado transplantado por la producción medular excesiva de la protoporfirina. En un estudio retrospectivo de 17 pacientes con EPP que recibieron trasplantes de hígado, en 11 (65%) recurrió la hepatopatía por EPP. Es importante considerar la posibilidad de administrar hematina y plasmáferesis después del trasplante para prevenir la recurrencia del problema hepático. El trasplante de médula ósea, que ha tenido resultados satisfactorios en la EPP del ser humano y previno la hepatopatía en un modelo de ratones, se realiza después del trasplante de hígado cuando se tiene un donante adecuado.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al doctor Karl E. Anderson por revisar el manuscrito y hacer comentarios y sugerencias de gran utilidad.

## 353 Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Robert L. Wortmann

Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (citosina, timina, uracilo) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Los trastornos que implican anomalías en el metabolismo de los nucleótidos comprenden desde enfermedades relativamente frecuentes, como gota e hiperuricemia, en las que existe incremento de la producción o alteración de la eliminación de un producto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, hasta deficiencias enzimáticas raras que afectan a la síntesis o degradación de las purinas y las pirimidinas. El mejor conocimiento de estas vías bioquímicas ha conducido, en algunos casos, a establecer formas específicas de tratamiento, como el empleo del allopurinol para reducir la producción de ácido úrico.

#### METABOLISMO DEL ÁCIDO URICO

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. Se trata de un ácido débil, con  $pK_a$  de 5.75 y 10.3. Los uratos, la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico, a un pH de 7.4.

El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 415 pmol/L (6.8 mg/100 ml) a 37°C. Por tanto, a concentraciones superiores, el plasma se encuentra sobresaturado y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. Sin embargo, la precipitación a veces no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato de hasta 4 800 pmol/L (80 mg/100 ml), quizás por la presencia de sustancias solubilizadoras en el plasma.

El pH de la orina influye notablemente en la solubilidad del ácido úrico. En presencia de un pH de 5.0 la orina se satura con ácido úrico a concentraciones situadas entre 360 y 900 pmol/L (6 a 15 mg/100 ml). A un pH de 7.0, la saturación se alcanza con concentraciones entre 9 480 y 12 000 pmol/L (158 y 200 mg/100 ml). Las formas ionizadas del ácido úrico en orina comprenden uratos monosódico y disódico, urato potásico, urato amónico y urato calcico.

Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tienen lugar en todos los tejidos, el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantinooxidasa, sobre todo el hígado y el intestino delgado. La producción de uratos varía en función del contenido de purinas del alimento y de las velocidades de biosíntesis, degradación y salvamento de purinas (fig. 353-1). En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato se eliminan a través de los riñones, y gran parte del urato restante lo hace a través del intestino.

Los riñones eliminan urato (ácido úrico) del plasma y conservan el equilibrio fisiológico al utilizar transportadores específicos de aniones orgánicos (*organic anion transporters*, OAT) que incluyen el transportador de urato 1 (*urate transporter 1*, URAT1) y el transportador de ácido úrico humano (*human uric acid transponer*, hUAT) (fig. 353-2). Los dos transportadores mencionados y otros más transportan urato al interior de las células tubulares desde el lado apical del interior del túbulo. Una vez dentro de las células, el urato

#### LECTURAS ADICIONALES

ANDERSON KE et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med 142:439, 2005

ANDERSON KE et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, Scriver CR et al (eds). McGraw-Hill: New York, 2991-3062, 2001. [www.genetics.accessmedicine.com](http://www.genetics.accessmedicine.com)

BISHOP DF et al: Uroporphyrinogen III synthase knock-in mice have the human congenital erythropoietic porphyria phenotype, including the characteristic light-induced cutaneous lesions. Am J Hum Genet 78:645, 2006

HANDSCHIN C et al: Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PCG-1a. Cell 122:505, 2005

KAUPPINEN R: Porphyrias. Lancet 365:241, 2005

POBLETT-GUTIERREZ P et al: The porphyrias: Clinical diagnosis and treatment. Eur J Dermatol 16:230, 2006

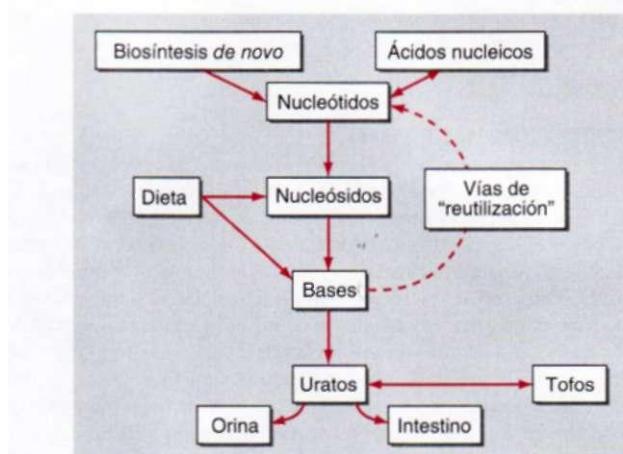
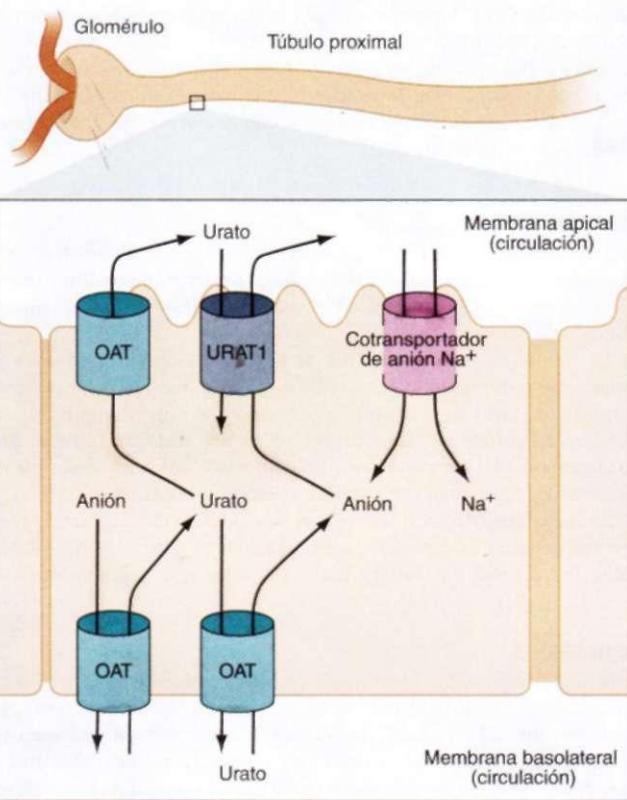


FIGURA 353-1. La cantidad corporal total de uratos es el resultado neto entre la síntesis y la eliminación de uratos. La síntesis de uratos se ve influida por la ingestión de purinas en la dieta y velocidades de biosíntesis *de novo* de las purinas a partir de precursores no purínicos, del recambio de los ácidos nucleicos y del salvamento por acción de la fosforribosiltransferasa. El urato sintetizado en condiciones normales se elimina por vía intestinal y urinaria. La hiperuricemia puede de aparecer como consecuencia del aumento de la síntesis, de la disminución de la eliminación, o ambos mecanismos combinados. En presencia de hiperuricemia, los uratos pueden precipitarse y depositarse en los tejidos en forma de tofos.

debe pasar al lado basolateral del conducto interior en un proceso controlado por el portador hUAT que depende de voltaje. Hasta fecha reciente se había utilizado un modelo de cuatro componentes para describir la forma en que el riñón metaboliza uratos/ácido úrico: 1) filtración glomerular; 2) resorción tubular; 3) secreción, y 4) resorción postsecretora. Los procesos mencionados, según se ha considerado, ocurren en serie (secuencia), pero hoy se sabe que son realizados en paralelo por dichos transportadores. El URAT1 es un transportador nuevo expresado en el borde en cepillo apical de la porción proximal de la nefrona. Los compuestos uricosúricos (cuadro 353-1) inhiben directamente URAT1 en el lado apical de la célula tubular (la llamada inhibición *cis*). A diferencia de ello, los compuestos antiuricosúricos (los que estimulan la hiperuricemia) como nicotinato, pirazinato, lactato y otros ácidos orgánicos aromáticos, actúan como los aniones de intercambio dentro de la célula y de este modo estimulan dicha función y también la resorción de uratos (estimulación *trans*). Las actividades de URAT1, otro OAT y el transportador de anión sódico hacen que 8 a 12% del urato filtrado sea excretado en la forma de ácido úrico.

La mayoría de los niños presenta una concentración entre 180 y 240 pmol/L (3.0 a 4.0 mg/100 ml). La concentración aumenta durante la pubertad en los varones, pero en las mujeres permanece baja, hasta la menopausia. Las concentraciones plasmáticas medianas de urato en varones adultos y mujeres premenopáusicas son de 415 y 360 pmol/L (6.8 y 6.0 mg/100 ml), respectivamente. Después de la menopausia, las concentraciones en mujeres se elevan hasta alcanzar aproximadamente las de los varones. En adultos, las concentraciones se elevan de modo estable con el tiempo y varían en función de la talla, peso corporal, presión arterial, función renal y consumo de alcohol.



**FIGURA 353-2.** Esquema del metabolismo de ácido úrico por los riñones. Los transportadores de aniones orgánicos (OAT), que incluyen el transportador de urato 1 (URAT1), transportan ácido úrico al interior de la célula tubular. Los compuestos uricosúricos inhiben URAT1 en el lado apical de la célula tubular.

## HIPERURICEMIA

La hiperuricemia puede producirse por aumento de la producción de ácido úrico, por descenso en su eliminación, o por una combinación de ambos procesos. La hiperuricemia mantenida predispone a algunas personas a presentar manifestaciones clínicas como artritis gotosa (cap. 327), urolitiasis y disfunción renal (véase más adelante en este capítulo).

La hiperuricemia se puede definir como una concentración plasmática (o sérica) de urato mayor de 408 pmol/L (6.8 mg/100 ml). El riesgo de artritis gotosa o urolitiasis aumenta a altas concentraciones de urato y crece de modo proporcional a medida que dicha cifra se eleva. La hiperuricemia presenta una prevalencia entre 2.0 y 13.2% en los adultos en régimen ambulatorio y algo mayor en pacientes hospitalizados.

## CAUSAS DE HIPERURICEMIA

La hiperuricemia se puede clasificar como primaria o secundaria, dependiendo de si la causa es innata o el resultado de un trastorno adquirido. Sin embargo, resulta útil clasificar la hiperuricemia en relación con la fisiopatología subyacente; es decir, según se deba a aumento de la síntesis, reducción de la eliminación, o combinación de ambas (fig. 353-1 y cuadro 353-2).

## CUADRO 353-1 FÁRMACOS CON ACTIVIDAD URICOSÚRICA

Acetohexamida	Fenolsulfonftaleína
ACTH	Glicerol, guayacolato de
Ascórbico, ácido	Glucocorticoides
Azauridina	Glucopirrolato
Benzbromarona	Halofenato
Calcitonina	Losartán
Citrato	Meclofenamato
Clorprotixeno	Probenecid
Dicumarol	Radiológicos, agentes de contraste
Diflunisal	Salicilatos (>2 g/2 días)
Estrógenos	Sulfinpirazona
Fenilbutazona	Tetraciclinas caducadas
Fenofibrato	Zoxazolamina

**Nota:** ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*).

## CUADRO 353-2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERURICEMIA POR SU FISIOPATOLOGÍA

### Sobreproducción de uratos

Idiopática primaria	Enfermedades mieloproliferativas	Rabdomiolisis
Déficit de HPRT	Policitemia vera	Ejercicio
Sobreactividad de sintasa de PRPP	Psoriasis	Alcohol
Procesos hemolíticos	Enfermedad de Paget	Obesidad
Enfermedades linfoproliferativas	Glucogenosis de tipos III, V y VII	Alimentación con abundantes purinas

### Eliminación de ácido úrico disminuida

Idiopática primaria	Cetosis por inanición	Ingestión de fármacos
Insuficiencia renal	Beriliosis	Salicilatos (>2 g/día)
Enfermedad renal poliquística	Sarcoidosis	Diuréticos
Diabetes insípida	Intoxicación por plomo	Alcohol
Hipertensión	Hiperparatiroidismo	Levodopa
Acidosis	Hipotiroidismo	Etambutol
Acidosis láctica	Toxemia del embarazo	Pirazinamida
Cetoacidosis diabética	Síndrome de Bartter	Ácido nicotínico
	Síndrome de Down	Ciclosporina

### Mecanismo combinado

Déficit de glucosa-6-fosfatasa	Déficit de aldolasa de fructosa-1-fosfato	Alcohol
		Estado de choque

**Nota:** HPRT, fosforribosiltransferasa de hipoxantina; PRPP, fosforribosilpirofosfato.

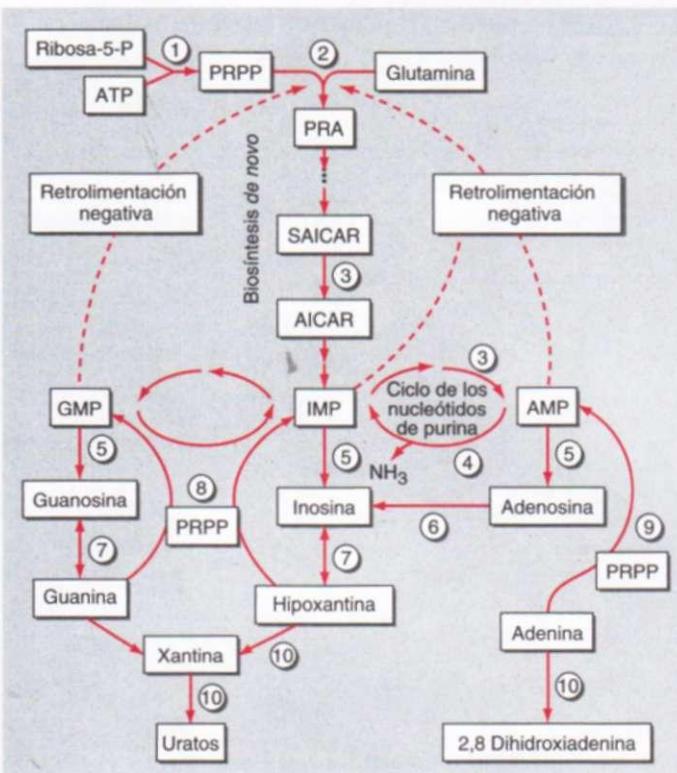
**Producción incrementada de uratos.** La dieta contribuye a la concentración sérica de uratos en proporción con su contenido de purina. La restricción estricta del consumo de purinas reduce la concentración sérica media de uratos en cerca de 60 pmol/L (1.0 mg/100 ml) y la excreción urinaria de ácido úrico en cerca de 1.2 mmol/día (200 mg/día). Entre los alimentos con gran contenido de ácidos nucleicos están el hígado, "visceras" (p. ej., timo y páncreas), riñón y anchoas.

Las fuentes endógenas de purinas influyen también en la concentración sérica de uratos (fig. 353-3). La biosíntesis de purinas nuevas es un proceso de 11 etapas que forma monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*, IMP). Las tasas de biosíntesis de purinas y producción de uratos dependen, en su mayor parte, de la amidofosforribosiltransferasa (*amidophosphoribosyltransferase*, aminoPRT), que es una combinación de fosforribosilpirofosfato (*phosphoribosylpyrophosphate*, PRPP) y glutamina. Una ruta reguladora secundaria es el salvamento de las bases de purinas por la fosforribosiltransferasa de hipoxantina (*hypoxanthinephosphoribosyltransferase*, HPRT). Dicha enzima cataliza la combinación de las bases púricas hipoxantina y guanina con el PRPP para formar los respectivos ribonucleótidos IMP y monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP).

La concentración plasmática de uratos está acoplada de forma estrecha con la velocidad de biosíntesis *de novo* de las purinas, que depende en parte de la concentración de PRPP, como queda evidenciado por dos errores innatos del metabolismo, ligados al cromosoma X, de las purinas. Tanto el incremento de la actividad de la sintasa de PRPP, como el déficit de HPRT se asocian con una producción excesiva de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria (véanse más adelante las descripciones clínicas).

La degradación acelerada de los nucleótidos de purina también puede causar hiperuricemia, por ejemplo, en condiciones de intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular, como ocurre durante la crisis blástica leucémica, el tratamiento citotóxico de los tumores malignos, hemólisis o rabdomiolisis. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de la degradación excesiva de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) del músculo esquelético por ejercicio físico excesivo o estado epiléptico y en enfermedades por depósito de glucógeno tipos III, V y VII (cap. 356). La hiperuricemia por infarto de miocardio, inhalación de humo e insuficiencia respiratoria aguda también puede tener relación con la degradación acelerada del trifosfato de adenosina.

**Disminución de la excreción de ácido Úrico.** Más de 90% de las personas con hiperuricemia mantenida presenta un trastorno en el control renal del ácido úrico. Los pacientes con gota eliminan aproximadamente 40% menos ácido úrico que la población general, para cualquier concentración plasmática de uratos. La eliminación de ácido úrico aumenta en personas con gota y en aquellas que no la padecen cuando la concentración plasmática de uratos aumenta como consecuencia de ingestión o administración intravenosa de purinas, pero en los primeros, la concentración plasmática de uratos debe



**FIGURA 353-3.** Esquema abreviado del metabolismo de las purinas: (1) síntesis de fosforribosilpirofósfato (PRPP); (2) amidofosforribosiltransferasa (amido-PTT); (3) liasa de adenilosuccinato; (4) desaminasa de (mio-)adenilato (AMP); (5) 5'-nucleotidasa; (6) desaminasa de adenosina; (7) fosforilasa de nucleótidos de purina; (8) fosforribosiltransferasa de hipoxantina (HPRT); (9) fosforribosiltransferasa de adenina (APRT); (10) xantina oxidasa. PRA, fosforribosilamina (*phosphoribosylamine*); SAICAR, ribótido de carboxamida de succinilaminoimidazol (*succinylaminoimidazole carboxamide ribotide*); AICAR, ribótido de carboxamida de aminoimidazol (*aminoimidazole carboxamide ribotide*); GMP, guanilato; IMP, monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*).

ser 60 a 120 pmol/L (1 a 2 mg/100 ml) mayor de lo normal para alcanzar una eliminación de ácido úrico equivalente.

La alteración de la eliminación de ácido úrico puede aparecer, en teoría, como consecuencia de una filtración glomerular reducida, secreción tubular reducida o reabsorción tubular aumentada. La reducción de la filtración de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria, pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal. Aunque la hiperuricemia está presente de forma invariable en la nefropatía crónica, la correlación entre la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico y la concentración de urato es escasa, ya que aunque la eliminación de ácido úrico por unidad de filtración glomerular aumenta progresivamente en la nefropatía crónica, la capacidad secretora tubular tiende a mantenerse, la capacidad de reabsorción disminuye y la depuración extrarenal de ácido úrico aumenta a medida que se agrava la enfermedad renal.

Muchos agentes que causan hiperuricemia ejercen sus efectos al estimular la resorción y no al inhibir la secreción; tal situación al parecer acaece por un proceso de "preparación previa" de la resorción de uratos por riñones, por medio de la carga que depende de sodio, de células del epitelio tubular proximal con aniones capaces de la estimulación *trans* de la resorción de urato. Un transportador en el borde en cepillo de las células tubulares proximales media la resorción (dependiente de sodio) de componentes que se sabe causan hiperuricemia por mecanismos renales; entre ellos están el pirazinato (por administración de pirazinamida); el nicotinato (por administración de niacina) y los ácidos orgánicos lactato, hidroxibutirato beta y acetoacetato. Dichos aniones monovalentes también sirven de sustrato de URAT1. Por lo expuesto, los mayores niveles sanguíneos de dichas sustancias hacen que aumente la filtración glomerular y haya una mayor resorción por parte de las células tubulares proximales. Las mayores concentraciones intraepiteliales celulares originan una mayor resorción de uratos al estimular el intercambio aniónico que depende de URAT1. Las dosis pequeñas de salicilatos también estimulan la hiperuricemia por dicho mecanismo. Además, la "carga" de sodio de las células tubulares proximales estimula el intercambio de uratos en el borde en cepillo y ello explica la retención de tales sustancias desencadenada por la disminución del volumen extracelular y estados de exceso de angiotensina II, insulina y hormona paratiroidiana.

El alcohol facilita la hiperuricemia por aumento de la producción de uratos y decremento de la excreción de ácido úrico. El consumo excesivo de alcohol acelera la degradación hepática del ATP, aumenta la síntesis de uratos y también puede causar hiperlactacidemia, que bloquea la secreción de ácido úrico. También puede influir el alto contenido de purinas de algunas bebidas alcohólicas como la cerveza.

## VALORACIÓN

La hiperuricemia no representa necesariamente una enfermedad, ni es una indicación específica para recibir tratamiento. La decisión de administrar tratamiento depende de la causa y de las posibles consecuencias de la hiperuricemia en cada persona.

Se puede utilizar la cuantificación de la eliminación de ácido úrico para determinar si la hiperuricemia se debe a sobreproducción o a descenso de la eliminación. Los varones con una función renal normal eliminan menos de 3.6 mmol/día (600 mg/día) cuando toman una dieta sin purinas. Así, la hiperuricemia de las personas que eliminan más ácido úrico al día mientras consumen una dieta sin purinas se debe a la sobreproducción de purinas, y en aquellas que eliminan menos se debe a reducción de la eliminación. Si el estudio se realiza mientras el paciente sigue una dieta normal se puede establecer el límite de 4.2 mmol/día (800 mg/día) como valor de discriminación.

## COMPLICACIONES

La principal complicación identificada de la hiperuricemia es la *artritis gótica*. Se calcula que en la población general, la prevalencia de la hiperuricemia se encuentra entre 2.0 y 13.2%, mientras la prevalencia de la gota varía entre 1.3 y 3.7%. Cuanto mayor es la concentración plasmática de uratos, mayores son las probabilidades de que una persona padezca gota. En un estudio amplio, la incidencia de gota fue de 4.9% para personas con concentraciones de uratos >540 pmol/L (9.0 mg/100 ml) o más, en comparación con 0.5% para aquellas con concentraciones entre 415 y 535 pmol/L (7.0 y 8.9 mg/100 ml). Las complicaciones de la gota se relacionan con la duración y gravedad de la hiperuricemia. Para una exposición más amplia sobre la gota véase el capítulo 327.

La hiperuricemia también puede ocasionar diversos trastornos renales: 1) nefrolitiasis; 2) nefropatía por uratos, una causa infrecuente de insuficiencia renal atribuida al depósito de cristales de urato monosódico en el intersticio renal, y 3) nefropatía por ácido úrico, que es una causa reversible de insuficiencia renal aguda por el depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores, pelvis renal y uréteres.

**Nefrolitiasis.** La nefrolitiasis por ácido úrico aparece con más frecuencia, aunque no exclusivamente, en personas con gota. En la gota, la prevalencia de nefrolitiasis se relaciona con las concentraciones plasmática y urinaria de ácido úrico, de manera que alcanza 50% aproximadamente cuando la concentración plasmática de urato es de 770 pmol/L (13 mg/100 ml) o la eliminación urinaria de ácido úrico es mayor de 6.5 mmol/día (1 100 mg/día).

Los cálculos de ácido úrico pueden aparecer en pacientes sin síntomas de artritis, de los cuales sólo 20% presenta hiperuricemia. El ácido úrico también puede influir en otros tipos de cálculos renales. Algunas personas sin gota y con cálculos de oxalato calcico o fosfato calcico presentan hiperuricemia o hiperuricaciduria. El ácido úrico puede actuar como un nido en el que el oxalato calcico puede precipitar o disminuir la formación de los productos de cristalización.

**Nefropatía por uratos.** La nefropatía por uratos, conocida también como *nefrosis por uratos*, es un síntoma tardío de la gota grave e histológicamente se caracteriza por presencia de depósitos de cristales de urato monosódico, rodeados por una reacción inflamatoria de células gigantes, en el intersticio medular y las pirámides. Se trata de un trastorno infrecuente que no se puede diagnosticar en ausencia de artritis gótica. Desde el punto de vista clínico, las lesiones pueden ser asintomáticas o asociarse con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal.

**Nefropatía por ácido úrico.** Esta causa reversible de insuficiencia renal aguda se debe a la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales y túbulos colectores, lo que ocasiona obstrucción al flujo de la orina. La nefropatía por ácido úrico aparece después de una sobreproducción brusca de urato con hiperacaciduria notable. Los factores que favorecen la formación de cristales de ácido úrico son la deshidratación y la acidosis. Este tipo de insuficiencia renal

aguada es más frecuente durante la fase "blástica" agresiva de una leucemia o un linfoma, antes de, o simultáneamente al tratamiento citolítico, pero también se presenta en pacientes con otras neoplasias, tras ataques epilépticos y después de ejercicio intenso en situación de calor. Los estudios de autopsia han demostrado precipitados intraluminales de ácido úrico, túbulos proximales dilatados y glomérulos normales. Se supone que los acontecimientos patogénicos iniciales comprenden la obstrucción de los conductos colectores con ácido úrico y obstrucción vascular distal del riñón.

La nefropatía por ácido úrico es potencialmente reversible, siempre que sea diagnóstica. El tratamiento adecuado ha reducido la mortalidad desde 50% hasta convertirla en prácticamente nula. No se puede confiar en la concentración plasmática para llegar al diagnóstico, ya que este trastorno se desarrolla en presencia de concentraciones de uratos que abarcan desde 720 hasta 4 800 pmol/L (12 a 80 mg/100 ml). El hallazgo distintivo es la concentración urinaria de ácido úrico. En la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda con disminución de la producción de orina, el contenido de ácido úrico en la orina es normal o reducido, y el índice ácido úrico/creatinina es menor de uno. En la nefropatía aguda por ácido úrico el índice ácido úrico/creatinina en una muestra de orina de 24 h o tomada al azar es mayor de 1 y, por tanto, si está elevado es un dato esencialmente diagnóstico.

#### HIPURICEMIA Y SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (cap. 236) se caracteriza por obesidad abdominal con adiposidad visceral, intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad e hipuricemia. La hiperinsulinemia reduce la excreción renal de ácido úrico y sodio. No es sorprendente que la hipuricemia resultante de hiperinsulinemia euglucémica preceda al inicio de la diabetes tipo 2, hipertensión, arteriopatía coronaria y gota en individuos con síndrome metabólico.

#### Q HIPURICEMIA

**HIPURICEMIA ASINTOMÁTICA.** Hay hipuricemia en cerca de 5% de la población y hasta en 25% de los individuos hospitalizados. En su gran mayoría estos individuos no se encuentran en riesgo clínico. En el pasado, la asociación de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal con hipuricemia hizo que se utilizaran agentes reductores de uratos en personas que padecían hipuricemia asintomática. Ha dejado de recomendarse este criterio salvo para los individuos que reciben tratamiento citolítico por enfermedad neoplásica, a los que se administra el tratamiento en un esfuerzo por prevenir la nefropatía por ácido úrico. Como la hipuricemia puede ser un componente del síndrome metabólico, su presencia es una indicación para investigar y tratar enérgicamente los fenómenos acompañantes como obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensión.

Los sujetos hipuricémicos están en riesgo de desarrollar artritis gotosa, en particular los que tienen concentraciones séricas más altas de uratos. Sin embargo, la mayoría de las personas hipuricémicas nunca desarrollan gota, y no está indicado en ellas el tratamiento profilático. Más aún, ni la lesión renal estructural ni los tofos son identificables antes del primer ataque de ésta. Tampoco puede atribuirse la reducción de la función renal a la hipuricemia asintomática, y el tratamiento de esta forma del trastorno no altera el progreso de la disfunción renal en pacientes que sufren una nefropatía. No se ha establecido con certeza el incremento del riesgo de formación de cálculos en personas que tienen hipuricemia asintomática.

Por tanto, dado que el tratamiento con agentes antihipuricémicos resulta inadecuado, caro y potencialmente tóxico, el tratamiento sistemático de la hipuricemia asintomática no está justificado, salvo para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico. Además, no se recomienda la detección sistemática de hipuricemia asintomática. Sin embargo, si ésta se diagnostica, es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas asociados, como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y obesidad.

**HIPURICEMIA SINTOMÁTICA.** Nefrolitiasis. (Véase el cap. 327 para el tratamiento de la gota.) El tratamiento antihipuricémico es recomendable en pacientes que presentan artritis gotosa y cálculos, bien de ácido úrico o bien de calcio, ya que ambos tipos pueden aparecer asociados con la hipuricuria. Independientemente de la naturaleza de los cálculos, la ingestión de agua debe ser suficiente para crear un volumen diario de orina mayor de 2 L. Está justificada la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico. El tratamiento específico de los cálculos de ácido úrico obliga a disminuir la concentración de dicha sustancia en orina con un inhibidor de xantina oxidasa como el alopurinol o el febuxostat. Los agentes mencionados disminuyen la concentración

de uratos séricos y la excreción de ácido úrico por orina en las primeras 24 h, con una disminución máxima en término de dos semanas. La dosis eficaz promedio de alopurinol es de 300 a 400 mg/día. Se puede administrar una vez al día, porque su metabolito activo, el oxipurinol, tiene una semivida larga (18 h). El fármaco es eficaz en individuos en insuficiencia renal pero habrá que disminuir en ellos la dosis. El alopurinol también es útil para disminuir la reaparición de cálculos de oxalato de calcio en gotosos y en sujetos no gotosos con hiperuricemia o hipuricaciduria. El febuxostat (80 a 240 mg/día) también se ingiere una vez al día y no es necesario ajustar sus dosis en presencia de disfunción renal leve o moderada. El citrato potásico (administrado por vía oral en dosis divididas de 30 a 80 mmol/día) representa un tratamiento alternativo en pacientes con cálculos de ácido úrico solo o mezcla de ácido úrico y calcio. Un inhibidor de xantina oxidasa también está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2,8-dihidroxadenina.

**Nefropatía por ácido úrico.** Generalmente es posible prevenir la nefropatía por ácido úrico y el tratamiento adecuado e inmediato ha reducido la mortalidad prácticamente a cero. La hidratación intravenosa intensa y la diuresis con furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y crean un flujo de orina >100 ml/h. La administración de acetazolamida en dosis de 240 a 500 mg cada 6 a 8 h, y de bicarbonato sódico en dosis de 89 mmol/L por vía intravenosa, aumenta la alcalinidad de la orina y así solubiliza más ácido úrico. Es importante asegurarse que el pH de la orina se mantiene por encima de 7.0 y vigilar la aparición de signos de sobrecarga circulatoria. Además, el tratamiento antihipuricémante en forma de una dosis única de 8 mg/kg de alopurinol se administra para reducir la cantidad de uratos que llega al riñón. Si persiste la insuficiencia renal, las dosis diarias posteriores se deben reducir a 100 a 200 mg, porque el oxipurinol, el metabolito activo del alopurinol, se acumula en la insuficiencia renal. A pesar de estas medidas puede ser necesaria la hemodiálisis. La oxidasa de urato (Rasburicasa) también se puede administrar por vía IV para evitar o combatir el síndrome de lisis tumoral.

#### HIPOURICEMIA

La hipouricemia se define por una concentración sérica de uratos <120 pmol/L (2.0 mg/100 ml) y puede aparecer como consecuencia de un descenso de la síntesis de uratos, aumento de la eliminación de ácido úrico, o una combinación de ambos mecanismos. Se observa en menos de 0.2% de la población general y en menos de 0.8% de los pacientes hospitalizados. La hipouricemia no causa síntomas identificables ni patología, por lo que no precisa tratamiento.

La mayor parte de los casos de hipouricemia se deben a un aumento en la eliminación renal de ácido úrico. El hallazgo de cantidades normales de ácido úrico en orina de 24 h de una persona con hipouricemia es diagnóstico de enfermedad renal. Los medicamentos con propiedades uricosúricas (cuadro 353-1) son ácido acetilsalicílico (en dosis >2.0 g/día), losartán, fenofibrato, medios de contraste radiológico y glicerilguayacolato. La hiperalimentación parenteral total también puede causar hipouricemia, probablemente como consecuencia del elevado contenido en glicina de dichos preparados. Otras causas de eliminación aumentada de urato son las enfermedades neoplásicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, secreción inadecuada de vasopresina; los trastornos en el transporte tubular, como el síndrome de Fanconi primario y el secundario a la enfermedad de Wilson, cistinosis, mieloma múltiple y toxicidad por metales pesados, así como los trastornos congénitos aislados del transporte bidireccional del ácido úrico. La hipouricemia puede ser de índole familiar. Algunos de los casos en cuestión son consecuencia de la mutación por pérdida de función de *SLC22A12*, gen que codifica el transportador de urato 1.

#### METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS (SELECCIONADAS) DE LAS PURINAS

(Véanse también cuadro 353-3 y fig. 353-3.)

#### DEFICIENCIA DE FOSFORIBOSILTRANSFERASA DE HIPOXANTINA

El gen de la fosforibosiltransferasa de hipoxantina (HPRT) se encuentra sobre el cromosoma X. Los varones afectados son hemicigotos para el gen mutante; las mujeres portadoras son asintomáticas. El déficit completo de fosforibosiltransferasa de hipoxantina o síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza por hipuricemia, comportamiento de automutilación, coreoatetosis, espasticidad y retraso mental. El déficit parcial de HPRT, o síndrome de Kelley-Seegmiller, se asocia con hipuricemia, pero sin síntomas del sistema nervioso central. En ambos síndromes la hipuricemia aparece como consecuencia de la sobreproducción de uratos, que puede causar cristaluria por ácido úrico, nefrolitiasis, uropatía obstructiva y artritis gotosa. El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado con alopurinol pueden evitar o eliminar todos los trastor-

## ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE PURINAS

Enzima	Actividad	Mecanismo de herencia	Signos clínicos	Datos de estudios de laboratorio
Hipoxantina fosforribosiltransferasa	Deficiencia completa	Ligado al X	Automutilación, coreoatetosis, gota y litiasis de ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosuria
	Deficiencia parcial	Ligado al X	Gota y litiasis de ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Fosforribosilpirofosfato sintetasa	Hiperactividad	Ligado al X	Gota, litiasis de ácido úrico y sordera	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Adenina fosforribosiltransferasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Litiasis de 2,8-dihidroxadenina	—
Xantina oxidasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Xantinuria y litiasis de xantina	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Adenilsuccinatoasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Autismo y retraso psicomotor	—
Mioadenilato desaminasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Miopatía con intolerancia al ejercicio o sujeto asintomático	—
Adenosina desaminasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave y displasia condroósea	—
Fosforilasa del nucleósido de purina	Deficiencia	Recesivo autosómico	Inmunodeficiencia mediada por células T	—

nos atribuibles a la hiperuricemia, pero carecen de efecto sobre los trastornos del comportamiento o los neurológicos.

### AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA SINTASA DE PRPP

De manera similar a los casos de déficit de HPRT, el exceso de actividad de la sintasa de PRPP está ligado al cromosoma X y da lugar a artritis gotosa y nefrolitiasis por ácido úrico. En algunas familias aparece sordera de origen neural.

### DEFICIENCIA DE FOSFORIBOSILTRANSFERASA DE ADENINA

La deficiencia de fosforribosiltransferasa de adenina (*adenine phosphoribosyltransferase*, APRT) se hereda como rasgo autosómico recesivo. Los individuos afectados desarrollan cálculos renales compuestos por 2,8-dihidroxadenina. Los caucásicos con el trastorno tienen deficiencia completa (tipo I), en tanto que los japoneses que lo sufren cuentan con actividad enzimática que se puede medir (tipo II). La expresión del defecto es semejante en ambas poblaciones, como lo es la frecuencia del estado heterocigoto (0.4 a 1.1%). El tratamiento con allopurinol previene la formación de cálculos.

### XANTINURIA HEREDITARIA

El déficit de xantinoxidasa hace que todas las purinas de la orina se encuentren en forma de hipoxantina y xantina. Dos terceras partes de las personas afectadas, aproximadamente, se encuentran asintomáticas. Las restantes presentan cálculos renales compuestos por xantina.

### DÉFICIT DE DESAMINASA DE MIOADENILATO

Se han descrito tanto una forma primaria (hereditaria) como una secundaria (adquirida) del déficit de desaminasa de mioadenilato. La forma primaria se hereda como rasgo autosómico recesivo. Desde el punto de vista clínico puede haber síntomas miopáticos relativamente leves, desencadenados por el ejercicio o por otros factores pero la mayoría de las personas con dicho trastorno pueden encontrarse asintomáticas. En pacientes sintomáticos se deben descartar otras posibilidades diagnósticas para la miopatía. La forma adquirida se asocia a una amplia variedad de enfermedades neuromusculares, entre ellas distrofias musculares, neuropatías, miopatías inflamatorias y collagenopatías.

### DÉFICIT DE LIASA DE ADENILOSUCCINATO

El déficit de esta enzima se transmite como rasgo autosómico recesivo y causa retraso psicomotor profundo, convulsiones y otros trastornos del movimiento. Todos los pacientes presentan retraso mental y la mayoría son autistas.

### DÉFICIT DE DESAMINASA ADENOSINA Y DE FOSFORILASA DE LOS NUCLEÓTIDOS DE PURINA

Véase el capítulo 310.

## TRASTORNOS DE LAS PIRIMIDINAS

La citidina es una pirimidina que se encuentra tanto en el RNA como en el DNA; es una base complementaria que se aparea con la guanina. La timidina se encuentra sólo en el DNA, donde se aparea con adenina. La uridina se encuentra sólo en el RNA, donde puede aparearse tanto con la adenina como con la guanina en las estructuras secundarias del RNA. Las pirimidinas se pueden sintetizar a partir de una ruta *de novo* (fig. 353-4), o bien reutilizarse a través de una ruta de salvamento. Aunque participan más de 25 enzimas diferentes en el metabolismo de las pirimidinas son raros los trastornos de estas vías. Se han descubierto siete trastornos del metabolismo de las pirimidinas (cuadro 353-4) y se habla a continuación de tres de ellas.

### ACIDURIA ORÓTICA

La aciduria orótica hereditaria se debe a mutaciones en una enzima bifuncional, sintasa de uridina 5'-monofosfato (*uridine 5'-monophosphate*, UMP), que convierte al ácido orótico en UMP en la vía de la nueva síntesis (fig. 353-4). El trastorno se caracteriza por anemia megaloblástica hipocrómica que no responde a la vitamina B<sub>12</sub>, ni al ácido fólico, retraso del crecimiento y alteraciones neurológicas. El incremento de la eliminación de ácido orótico

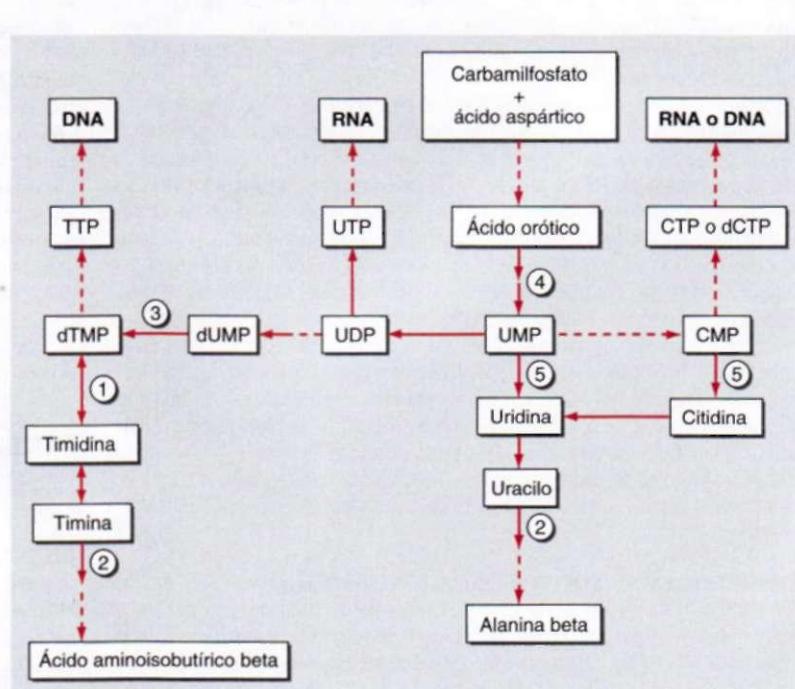


FIGURA 353-4. Esquema abreviado del metabolismo de las pirimidinas. (1) timidinasa, (2) deshidrogenasa de dihidropirimidina, (3) sintasa de timidilato, (4) sintasa de UMP, (5) 5'-nucleotidasa. CMP, citidina-5'-monofosfato (*cytidine-5'-monophosphate*); UMP, uridina-5'-monofosfato; UDP, uridina-5'-difosfato (*uridine-5'-diphosphate*); dUMP, desoxiuridina-5'-monofosfato (*deoxyuridine-5'-monophosphate*); dTMP, desoxitimidina-5'-monofosfato (*deoxythymidine-5'-monophosphate*).

Enzima	Actividad	Mecanismo de herencia	Signos clínicos	Datos de estudios de laboratorio
Uridina-5'-monofosfato sintetasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Cristaluria de ácido orótico; uropatía obstructiva; anemia megaloblástica hipocrómica	Oroticaciduria
Pirimidina 5'-nucleotidasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Anemia hemolítica	Moteado basófilo de eritrocitos; niveles altos de los ribonucleótidos citidina y uridina
Pirimidina 5'-nucleotidasa	Superactividad	No se sabe	Retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia, deficiencias del lenguaje	Hipouricosuria
Timidina fosforilasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial	Hipouricosuria
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Convulsiones, retardo motor y mental	Niveles altos de uracilo, timina y 5-hidroximetiluracilo y niveles bajos de dihidropirimidinas en orina
Dihidropirimidinasa	Deficiencia	No se sabe	Convulsiones, retardo motor y mental	Dihidropirimidinuria
Ureidopropionasa	Deficiencia	No se sabe	Hipotonía, distonía, retraso del desarrollo	Excreción alta de N-carbamil-p-alanina y del ácido N-carbamil B-aminoisobutírico por orina

produce cristaluria y uropatía obstructiva. La reposición de uridina (100 a 200 mg/kg/día) corrige la anemia, reduce la eliminación de ácido orótico y mejora las demás secuelas del trastorno.

#### DÉFICIT DE 5'-NUCLEOTIDASA DE PIRIMIDINA

Esta enzima cataliza la extracción del grupo fosfato de los ribonucleósidos monofosfatos de pirimidina (citidina-5'-monofosfato o UMP) (fig. 353-4). Una deficiencia heredada de esta enzima produce anemia hemolítica con punteado basófilo prominente de los eritrocitos. La acumulación de pirimidinas o citidina difosfato de colina (*cytidine diphosphate choline*, CDPC) al parecer induce la hemólisis. No se cuenta con tratamiento específico. Se ha informado deficiencia adquirida de 5'-nucleotidasa de pirimidina en casos de envenenamiento con plomo y de talasemia.

#### DÉFICIT DE DESHIDROGENASA DE DIHIDROPIRIMIDINA

La deshidrogenasa de dihidropirimidina (*dihydropyrimidine dehydrogenase*, DPD) es la enzima limitante de la ruta de degradación del uracilo y la timina (fig. 353-4). Su déficit produce eliminación excesiva de uracilo y timina en orina. El déficit de DPD se transmite de forma recesiva y produce disfunción cerebral inespecífica con trastornos convulsivos, retardo motor y retraso mental. No tiene tratamiento específico.

#### EFFECTOS DE LAS MEDICACIONES SOBRE EL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Diversas medicaciones pueden influir en el metabolismo de las pirimidinas. Los antineoplásicos fluorodesoxiuridina y 5-fluorouracilo (5-FU) y el agente antimicrobiano fluorocitosina producen citotoxicidad cuando se convierten en fluorodesoxiuridilato (FdUMP), inhibidor suicida específico de la sintasa

de timidilato. La fluorocitosina debe convertirse en 5-FU para ser eficaz. La actividad de desaminasa de citocina cataliza esta conversión. La acción de la fluorocitosina es selectiva, porque hay desaminasa de citocina en las bacterias y hongos pero no en las células humanas.

La DPD participa en la degradación de 5-FU. En consecuencia, la deficiencia de esta enzima se acompaña de neurotoxicidad por 5-fluorouracilo.

La leflunomida, que se utiliza para tratar la artritis reumatoide, inhibe la síntesis *de novo* de las pirimidinas inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidroortato, lo que provoca un efecto antiproliferativo sobre las células T. El allopurinol, un inhibidor de la xantinoxidasa y de la síntesis de purinas, también inhibe a la descarboxilasa de orotidina-5'-fosfato, un paso de la síntesis de UMP. En consecuencia, el empleo de allopurinol se asocia con aumento de la eliminación de orotidina y de ácido orótico; no se conocen consecuencias clínicas de esta inhibición.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BECKER MA et al: Febuxostat compared to allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353:2450, 2005
- CHOI HK et al: Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 143:499, 2005
- LEE SJ, TERKELTAUB RA: New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of gout. *Curr Rheum Rep* 8:224, 2006
- SCRIVER CR et al (eds): Part 11. Purines and Pyrimidines, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2513-2702; OMBID, 2006
- WORTMANN RL, KELLEY WN: Gout and hyperuricemia, in *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris, Jr et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1402-1429
- et al (eds): *Crystal-Induced Arthropathies*. New York, Informa Healthcare, 2006, pp 189-212, 255-276, 369-400

## 354 Enfermedad de Wilson

George J. Brewer

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *ATP7B*, cuyo producto es una trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) transportadora de cobre ligada a la membrana. Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos tóxicos del cobre, que dañan principalmente al hígado y el encéfalo. Dado que se cuenta con un tratamiento eficaz es importante establecer este diagnóstico en una etapa temprana.

La frecuencia de la enfermedad de Wilson en casi todas las poblaciones es de uno por 30 000 a 40 000 y la frecuencia de los portadores de mutacio-

nes del gen *ATP7B* es por tanto cercana a 1%. Los hermanos de un enfermo diagnosticado tienen un riesgo de uno en cuatro de padecer enfermedad de Wilson, en tanto que los hijos de un paciente tienen un riesgo de 1:200. En el gen *ATP7B* se han observado numerosas mutaciones inactivadoras, por lo que actualmente resulta poco práctico detectar una mutación para el diagnóstico. Sin embargo, quizás en un futuro cercano las cosas cambien. El análisis del haplotipo de DNA se utiliza para elaborar el genotipo de los hermanos de los pacientes.

#### PATOGENIA

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, acumulación del mismo en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El excedente de cobre en el hígado al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que excede su

Prueba	Utilidad <sup>a</sup>	Valor normal	Portadores heterocigotos	Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina sérica	+	180-350 mg/L (18-35 mg/100 ml)	Baja en 20%	Baja en 90%
Anillos de KF	++	Ausentes	Ausentes	Presente en 99% + si hay síntomas neurológicos y psiquiátricos Presente en 30 a 50% de la variedad hepática y estado presintomático
Cobre en orina de 24 h	+++	0.3-0.8 µmol (20-50 µg)	Normal a 1.3 µmol (80 µg)	>1.6 µmol (>100 µg) en pacientes sintomáticos 0.9 a >1.6 µmol (60 a >100 µg) en pacientes presintomáticos
Cobre hepático	++++	0.3-0.8 µmol/g de tejido	Normal a 2.0 µmol (125 µg)	>3.1 µmol (>200 µg) (la hepatopatía obstructiva origina resultados falsos positivos)
Análisis de haplotipo	++++ (Sólo hermanos)	0 cofrecuencias	Uno compatible	Dos compatibles

<sup>a</sup> Utilidad: de +, algo útil, a +++, muy útil.

Abreviaturas: KF, Kayser-Fleischer.

capacidad de almacenamiento el daño hepático comienza ya desde los tres años de edad. La incorporación defectuosa de cobre en la apceruloplasmina origina un catabolismo excesivo y una concentración sanguínea reducida de ceruloplasmina. La concentración sérica de cobre suele ser menor que lo normal en virtud de la cifra reducida de ceruloplasmina en la sangre, la cual normalmente fija >90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, la concentración sérica de cobre separado de la ceruloplasmina (cobre "libre") se eleva, lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Hepáticas.** La enfermedad de Wilson se manifiesta por hepatitis, cirrosis o descompensación hepática, típicamente durante la adolescencia en los países occidentales, aunque la edad en que se manifiesta es variable y puede aparecer hasta en el quinto decenio de vida.

En algunos casos aparece un episodio de hepatitis con elevación de las transaminasas sanguíneas, con o sin ictericia, seguida de regresión espontánea. La hepatitis a menudo recurre y la mayoría de estos pacientes tarde o temprano desarrolla cirrosis.

La descompensación hepática origina elevación de la bilirrubina sérica, reducción en la albúmina sérica y de los factores de la coagulación, ascitis, edema periférico y encefalopatía hepática. La insuficiencia hepática grave a menudo se acompaña de anemia hemolítica por la gran cantidad de cobre que se libera hacia el torrente sanguíneo. La presencia simultánea de hemólisis y hepatopatía despierta la sospecha de enfermedad de Wilson.

**Neurológicas.** Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson por lo general aparecen entre los 20 y 25 años de edad, si bien la edad de inicio va desde el segundo hasta el quinto decenios de vida. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) y la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*) revelan daño en los ganglios basales y, en ocasiones, en la protuberancia anular, el bulbo raquídeo, el talamo, el cerebelo y las zonas subcorticales. Los tres principales trastornos del movimiento son: distonía, incoordinación y temblores. Con frecuencia aparecen disartria y disfagia. En algunos pacientes el cuadro clínico es similar al de la enfermedad de Parkinson. La distonía se ubica en cualquier parte del cuerpo y tarde o temprano origina posturas grotescas de las extremidades, el cuello y el tronco. Los trastornos del sistema nervioso autónomo comprenden hipotensión ortostática, anormalidades de la sudación, disfunción intestinal, vesical y sexual. Otras veces se acompaña de pérdida de la memoria, cefalalgias tipo jaqueca y convulsiones. Los pacientes tienen dificultad para concentrarse en sus tareas, pero el estado mental no suele alterarse notablemente. Las anomalías sensitivas y la debilidad muscular no son manifestaciones de la enfermedad.

**Psiquiátricas.** Alrededor de 50% de los pacientes con daño neurológico posee algún antecedente de trastornos de la conducta en los cinco años previos al diagnóstico. Las manifestaciones son diversas y comprenden desinhibición emocional (rabietas, accesos de llanto), depresión, hiperactividad o desinhibición sexual.

**Otras manifestaciones.** Algunas pacientes sufren abortos espontáneos repetidos y la mayoría manifiesta amenorrea antes del diagnóstico. También son más frecuentes la colelitiasis y la nefrolitiasis. En algunos casos aparece artrosis, particularmente de la rodilla. La hematuria microscópica es frecuente y algunas veces se observa excreción urinaria de fosfatos, aminoácidos, glucosa o uratos; sin embargo, es raro un síndrome de Fanconi florido. Otras veces se acompaña de cataratas en girasol y anillos de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en el borde externo de la córnea). Se han publicado varias anomalías electrocardiográficas y otras anomalías cardíacas, pero no son comunes.

#### DIAGNÓSTICO

En el cuadro 354-1 se enumeran los métodos utilizados para el diagnóstico de enfermedad de Wilson. No se recomienda medir la concentración sérica de ceruloplasmina para el diagnóstico definitivo puesto

que es normal hasta en 10% de los pacientes y sólo disminuye en 20% de los portadores. El único profesional que puede diagnosticar de manera definitiva los anillos de Kayser-Fleischer (fig. 354-1) es el oftalmólogo utilizando una lámpara de hendidura. Estos fenómenos aparecen en >99% de los pacientes con la variedad neurológica/psiquiátrica del padecimiento y se han descrito rara vez en ausencia de enfermedad de Wilson. Los anillos de Kayser-Fleischer aparecen únicamente en 30 a 50% de los pacientes diagnosticados en fase hepática o presintomática; por consiguiente, la ausencia de anillos no descarta el diagnóstico.

La medición del cobre en la orina es un método importante para el diagnóstico, pero la muestra se debe obtener con gran cuidado para evitar la contaminación. La concentración urinaria de cobre en los enfermos con síntomas es > 1.6 pmol (>100 pg) en 24 h. Los heterocigotos no tienen cifras <1.6 pmol (<100 pg) en 24 h. Cerca de 50% de los pacientes presintomáticos a los que finalmente se les diagnostica el problema tiene una concentración urinaria de cobre intermedia de 0.9 a 1.6 pmol (60 a 100 pg) en 24 h. Dado que los heterocigotos pueden tener valores hasta de 1.3 pmol (80 pg) en 24 h, algunos de estos pacientes necesitan una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre. Los pacientes tienen valores >3.1 pmol/g (>200 pg/g) de peso seco de hígado. Las tinciones de cobre no son fiables. Pueden ocurrir resultados falsos positivos en los pacientes con hepatopatía obstructiva crónica, la cual eleva el cobre hepático y urinario y rara vez ocasiona anillos de Kayser-Fleischer.

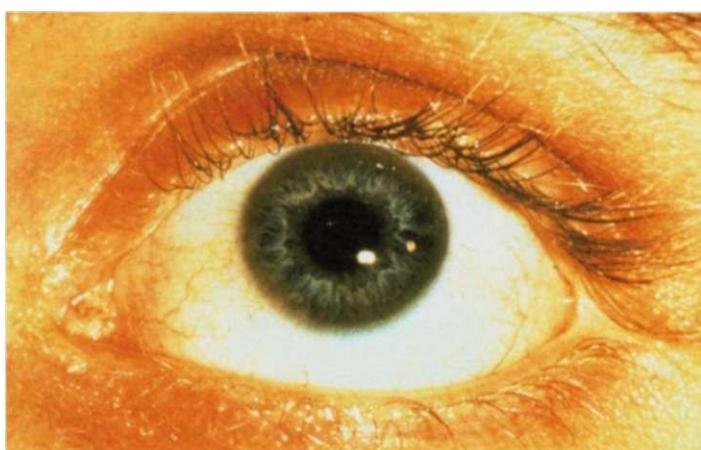


FIGURA 354-1. Anillo de Kayser-Fleischer. En este paciente era posible observar claramente el anillo pardo en la córnea a simple vista, pero su presencia por lo general se confirma con lámpara de hendidura.

**CUADRO 354-2 FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL COBRE RECOMENDADOS EN LA ENFERMEDAD DE WILSON**

Estado de la enfermedad	Primera elección	Segunda elección
Fase hepática inicial		
Hepatitis o cirrosis sin descompensación	Cinc <sup>a</sup>	Trientina
Descompensación hepática		
Leve	Trientina <sup>b</sup> y cinc	Penicilamina <sup>b</sup> y cinc
Moderada	Trientina y cinc	Trasplante de hígado
Intensa	Trasplante de hígado	Trientina y cinc
Signos neurológicos/psiquiátricos iniciales	Tetraiomolibdato <sup>c</sup> y cinc	Cinc
Fármaco de sostén	Cinc	Trientina
Fase presintomática	Cinc	Trientina
Niños	Cinc	Trientina
Embarazadas	Cinc	Trientina

<sup>a</sup> El nombre comercial del acetato de cinc es Galzin y es fabricado por Gate Pharmaceutical. La dosis recomendada para el adulto en las indicaciones mencionadas es de 50 mg de cinc elemental tres veces al día; deben transcurrir cuando menos 60 min entre el consumo de alimentos y bebidas (salvo agua) y la dosis del medicamento. Lo mismo sucede con la trientina o penicilamina.

<sup>b</sup> El nombre comercial de la trientina es Syprine y el de la penicilamina es Cuprimine, ambos fabricados por Merck. La dosis recomendada de ambos productos para el adulto es de 500 mg dos veces al día y cada dosis se debe administrar cuando menos 30 min antes o 2 h después de comer.

<sup>c</sup> El tetraiomolibdato no existe aún en el comercio, pero se espera su presencia a finales de 2007.

## 0 ENFERMEDAD DE WILSON

En el cuadro 354-2 se enumeran los tratamientos anticúpricos recomendados. Antiguamente la penicilamina era el principal fármaco utilizado para el tratamiento anticúprico, pero en la actualidad desempeña un papel menor debido a sus efectos tóxicos y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial. Si se administra penicilamina, siempre se debe acompañar de 25 mg/día de piridoxina. La trientina es un quelante menos tóxico y ha sustituido a la penicilamina cuando conviene utilizar este tipo de fármacos.

En las personas con hepatitis o cirrosis pero sin manifestaciones de descompensación hepática ni síntomas neurológicos/psiquiátricos, el cinc es el tratamiento más indicado, aunque algunos expertos recomiendan el uso de trientina. Se ha demostrado que el cinc es eficaz en la enfermedad de Wilson y esencialmente no es tóxico. Ocasionalmente un balance de cobre negativo al bloquear la absorción intestinal de cobre e induce la síntesis hepática de metalotioneína, la cual secuestra al cobre nocivo adicional. Todos los pacientes presintomáticos deben recibir profilaxis puesto que la enfermedad tiene una penetrancia cercana a 100 por ciento.

El primer paso para evaluar a los pacientes con descompensación hepática es establecer la gravedad de la enfermedad, la cual se valora utilizando el índice de pronóstico de Nazer (cuadro 354-3). Los pacientes con una calificación <7 suelen recibir tratamiento médico. Aquellos con una calificación >9 se consideran candidatos para el trasplante hepático inmediato y aquellos con una calificación de 7 a 9 se calificarán según el criterio clínico para recomendar el trasplante o el tratamiento médico. Se ha utilizado una combinación de trientina y cinc para tratar a los pacientes con calificaciones de Nazer hasta de 9, pero estos individuos se deben vigilar en busca de signos de deterioro hepático, que obligaría al trasplante.

En el tratamiento médico inicial de la descompensación hepática se recomienda utilizar un quelante (de preferencia trientina) más cinc (cuadro 354-2). Sin embargo,

nunca debe ingerirse simultáneamente cinc con trientina, ya que quelará cinc y formará complejos ineficaces desde el punto de vista terapéutico; los dos medicamentos deben administrarse por separado a un intervalo mínimo de una hora.

Para el tratamiento neurológico inicial, el tetraiomolibdato está surgiendo como el medicamento preferente gracias a su rápida acción, conservación de la función neurológica y baja toxicidad. Conviene evitar la penicilamina y la trientina puesto que elevan considerablemente el riesgo de empeorar el problema neurológico. Mientras no se disponga de tetraiomolibdato en el comercio, es recomendable la administración del cinc. Si bien la acción de este mineral es relativamente lenta, no empeora el cuadro neurológico. El trasplante de hígado mejora los síntomas del sistema nervioso al eliminar el cobre, lo que se logra con menos peligro y sin gran costo con fármacos contra este mineral. Las mujeres embarazadas deben recibir cinc o trientina durante la gestación, pero sin un control excesivo del cobre, porque la deficiencia de dicho mineral puede ser teratógena.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con el tratamiento, la función hepática suele recuperarse después de más o menos un año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar entre seis y 24 meses de tratamiento.

**VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO ANTICÚPRICO.** Cuando se utiliza por primera vez trientina o penicilamina es necesario vigilar sus efectos adversos, especialmente la supresión de la médula ósea y la proteinuria. Se deben realizar biométrías hemáticas completas, perfiles bioquímicos habituales y exámenes generales de orina a intervalos semanales durante un mes, posteriormente a intervalos quincenales durante dos o tres meses, después a lapsos mensuales durante tres o cuatro meses y finalmente cada cuatro a seis meses.

Los efectos anticúpricos de la trientina y la penicilamina se vigilan midiendo el cobre sérico "libre" en 24 h. Los cambios del cobre urinario son más difíciles de interpretar puesto que la excreción refleja tanto el efecto del fármaco como el contenido corporal de cobre. El cobre sérico libre se calcula sustrayendo el cobre unido a la ceruloplasmina del cobre sérico total. Cada 10 mg/L (mg/100 ml) de ceruloplasmina aporta 0.5 pmol/L (3.0 ng/100 ml) de cobre sérico. El valor normal de cobre libre es de 1.6 a 2.4 pmol/L (10 a 15 pg/100 ml) y en la enfermedad de Wilson no tratada a menudo alcanza los 7.9 pmol/L (50 pg/100 ml). Con tratamiento, el cobre libre debe alcanzar cifras <3.9 pmol/L (<25 pg/100 ml).

El tratamiento con cinc no requiere de exámenes de sangre ni orina para identificar reacciones adversas. Su único efecto secundario importante es el ardor gástrico o la náusea en casi 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina. Esta reacción disminuye tomando la primera dosis 1 h después del desayuno o con un poco de proteína. El cinc modifica principalmente el cobre de las heces fecales, de manera que se puede utilizar el cobre en orina de 24 h como aproximación del contenido corporal de cobre. El valor típico en los pacientes sintomáticos sin tratamiento es >3.1 pmol (>200 pg) en 24 h. Esta concentración se debe reducir durante los primeros dos años de tratamiento por debajo de 2.0 pmol (<125 pg) en 24 h. Rara vez se alcanza un valor normal (0.3 a 0.8 pmol [20 a 50 pg]) durante el primer decenio de tratamiento; si ocurre significa que quizás el tratamiento ha sido excesivo (deficiencia de cobre) y su primer signo es anemia o leucopenia y a veces ambas.

## CONSIDERACIONES GENERALES

La edad de inicio es mucho menor en India y en otros países del Lejano Oriente, donde aparece desde los cinco o seis años de edad. Su frecuencia aumenta en ciertas poblaciones por los efectos de fundador, por ejemplo, en Cerdeña la frecuencia es de uno en 3 000. En los países que carecen de penicilamina, trientina y acetato de cinc (p. ej., Galzin) la alternativa terapéutica es utilizar sales de dicho metal, como gluconato o sulfato-

## LECTURAS ADICIONALES

A L A A et al: Wilson's disease. Lancet 369(9559):397, 2007

ASKARI FK et al: Treatment of Wilson's disease with zinc XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J Lab Clin Med 142:385, 2003

BREWER GJ: Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. Proc Soc Ex Biol Med 223:39, 2000

ASKARI FK: Wilson's disease: Clinical management and therapy. J Hepatol 42:S13, 2005

et al: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch Neurol 60:379, 2003

**CUADRO 354-3 ÍNDICE PRONÓSTICO DE NAZER**

Análisis	Valor normal	Calificación (en puntos)				
		0	1	2	3	4
Bilirrubina sérica <sup>a</sup>	0.2-1.2 mg/100 ml	<5.8	5.8-8.8	8.8-11.7	11.7-17.5	>17.5
Transferasa de aspartato sérica	10-35 UI/L	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongación del tiempo de protrombina (segundos)	—	<4	4-8	9-12	13-20	>20

<sup>a</sup> Cuando existe hemólisis no es posible utilizar la bilirrubina sérica como medida de la función hepática hasta que ceda la hemólisis.

**Fuente:** modificado de H Nazer et al: Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. Gut, 27:1377-81, 1986; con autorización de BMJ Publishing Group.

—et al: Treatment of Wilsons disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilsons disease. Arch Neurol 63:521,2006

Cox DW, ROBERTS EA: Wilson Disease. GeneClinics, University of Washington, Seattle. Online. Available at <http://www.geneclinics.org/profiles/wilson/details.html>

MERLE U et al: Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. Gut 56:115, 2007

# 355 Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

Los *lisosomas* son organelos subcelulares heterogéneos cuyo contenido de hidrolasas específicas permiten el procesamiento o la degradación dirigidos de

proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay más de 30 diferentes enfermedades por almacenamiento lisosómico, que se han clasificado con base en el material almacenado (cuadro 355-1). En este capítulo se revisarán los trastornos más preponderantes en adultos, tales como la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher, y la mucopolisacaridosis. Las enfermedades por almacenamiento lisosómico deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que experimentan degeneración neurológica, muscular o renal y hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatía o displasias y deformaciones

CUADRO 355-1 ALGUNAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

Trastornos*	Deficiencia enzimática (tratamiento específico)	Material almacenado	Tipos clínicos (inicio)	Herencia	Neurológico	Crecimiento de hígado y bazo	Displasia esquelética	Manifestaciones clínicas		Manifestaciones únicas
								Oftalmológicas	Hematológicas	
<b>Mucopolisacaridosis (MPS)</b>										
MPS I H, Hurler (136)	$\alpha$ -L-Iduronidasa (ETBMT)	Sulfato de dermatán	Infantil Intermedio	AR	Retraso mental			Opacidad corneal	Linfocitos vacuolados	Facies tosca, afección cardiovascular, rigidez articular
MPS I H/S, Hurler/ Scheie		Sulfato de heparan	Adulto							
MPS I S, Scheie										
MPS II Hunter (136)	Sulfatasa de iduronato (ET)	Sulfato de dermatán Sulfato de heparan	Infantil grave Juvenil leve	Ligado a X	Ninguno Retraso mental, menos en la forma leve		Degeneración retiniana, sin opacidad corneal	Linfocitos granulados	Facies tosca, cardiovascular, rigidez articular, lesiones cutáneas guijarras distintivas	
MPS III A, Sanfilippo A(136)	N-Sulfatasa de heparan	Sulfato de heparan	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave		Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca	
MPS III B, Sanfilippo B	N-Acetyl- $\alpha$ -glucosaminidasa	Sulfato de heparan	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave		Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca	
MPS III C, Sanfilippo C	Acetil-CoA: N-acetyltransferasa de glucosaminida alfa	Sulfato de heparan	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave		Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca	
MPS III D Sanfilippo D	Sulfatasa de N-acetylglucosamina-6-sulfato	Sulfato de heparan	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave		Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca	
MPS IV A, Morquio (136)	Sulfatasa de N-acetylgalactosamina-6-sulfato	Sulfato de queratán Sulfato 6 de condroitina	Infancia	AR	Ninguno		Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Deformidad esquelética distintiva, hipoplasia odontoidea, daño valvular aórtico	
MPS VI B, Morquio(136)	Galactosidasa beta		Infancia	AR	Ninguno					
MPS VI, Maroteaux-Lamy (136)	Arilsulfatasa B (ET, BMI)	Sulfato de dermatán	Infantil tardío	AR	Ninguno		Opacidad corneal	Neutrófilos y linfocitos granulados	Facies tosca, afección vascular	
MPS VII (136)	Glucuronidasa beta	Sulfato de dermatán Sulfato de heparan	Neonatal Infantil Adulto	AR	Retraso mental, ausente en algunos adultos	+++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Facies tosca, afección vascular, hidropesia fetal en la forma neonatal	

(continúa)

Trastornos <sup>a</sup>	Deficiencia enzimática (tratamiento específico)	Material almacenado	Tipos clínicos (inicio)	Heren- cia	Neurológico	Manifestaciones clínicas				
						Crecimiento de hígado y bazo	Displasia esquelética	Oftalo- lógicas	Hemato- lógicas	Manifesta- ciones únicas
<b>Gangliosidosis GM<sub>2</sub></b>										
Enfermedad de Tay-Sachs (153)	Hexosaminidasa beta A	Gangliósidos GM <sub>2</sub>	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental, convulsiones, forma juvenil tardía	Ninguno	Ninguna	Mancha roja cereza en la forma infantil	Ninguna	Macrocefalia, hiperacusia en la forma infantil
Enfermedad de Sandhoff (153)	Hexosaminidasas beta A y β	Gangliósidos GM <sub>2</sub>	Infantil	AR	Retraso mental, convulsiones	++	±	Mancha roja cereza	Ninguna	Macrocefalia, hiperacusia
<b>Glucoesfingolipidosis neutra</b>										
Enfermedad de Fabry (150)	Galactosidasa alfa A (ET)	Globotriosaílcaramida	Infancia	Ligado a X	Acroparestesias dolorosas	Ninguno	Ninguna	Distrofia corneal, lesiones vasculares	Ninguna	Angioqueratomas cutáneos, hipohidrosis
Enfermedad de Gaucher (146)	Glucosidasa beta ácida (ET, SRT)	Glucosilceramida	Tipo 1 Tipo 2	AR	Ninguno ++++	++++ +++	++++ +	Ninguna Movimientos oculares	Células de Gaucher en médula ósea, citopenias	Forma del adulto muy variable
			Tipo 3		++	++++	++++	Movimientos oculares		
Enfermedad de Niemann-Pick (144) A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielinasa	Neuronopá- tico, tipo A No neuronopá- tico tipo B	AR	Retraso mental y convulsiones	++++	Ninguna Osteoporosis	Degeneración macular	Células espumosas en médula ósea	Infiltrados pulmonares Insuficiencia pulmonar
<b>Glucoproteinosis</b>										
Fucosidosis (140)	Fucosidasa alfa	Glucopéptidos, oligosacáridos	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental	++	++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Facies tosca, angioqueratomas en la forma juvenil
Manosidosis alfa (140)	Manosidasa alfa	Oligosacáridos	Infantil Variante leve	AR	Retraso mental	+++	++	Catarata, opacidad corneal	Linfocitos vacuolados, neutrófilos granulados	Facies tosca, crecimiento lingual
Manosidosis beta (140)	Manosidasa beta	Oligosacáridos		AR	Convulsiones, retraso mental		++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Angioqueratomas
Aspartilglucosaminuria (140)	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina, glucopéptidos	Inicio en el adulto joven	AR	Retraso mental	±	++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Facies tosca
Sialidosis (140)	Neuraminidasa	Sialiloligosacáridos	Tipo I, congénito Tipo II, formas infantil y juvenil	AR	Mioclonos, retraso mental	++, menos en tipo I	++, menos en tipo I	Mancha roja cereza	Linfocitos vacuolados	Fenotipo MPS en tipo II
<b>Mucolipidosis (ML)</b>										
ML-II, enfermedad de célula I (138)	Fosfotransferasa-1 de UDP-N-acetilglucosamina	Glucoproteína, glucolípidos	Infantil	AR	Retraso mental	±	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos vacuolados y granulados	Facies tosca, ausencia de mucopolisacariduria, hipoplásia gingival
ML-III, seudopolidistrofia de Hurler (138)	Fosfotransferasa-1 de UDP-N-acetilglucosamina	Glucoproteína, glucolípidos	Infantil tardío	AR	Retraso mental leve	Ninguno	+++	Opacidad corneal, retinopatía leve, astigmatismo hiperópico		Facies tosca, rigidez de manos y hombros
<b>Leucodistrofias</b>										
Enfermedad de Krabbe (147)	Galactosilceramida (BMT)	Galactosilceramida Galactosiles-fingosina	Infantil	AR	Retraso mental	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Células globosas en la sustancia blanca

(continúa)

Trastornos <sup>a</sup>	Deficiencia enzimática (tratamiento específico)	Material almacenado	Tipos clínicos (inicio)	Heren-cia	Neurológico	Manifestaciones clínicas				
						Crecimiento de hígado y bazo	Displasia esquelética	Oftalmo-lógicas	Hemato-lógicas	Manifesta-ciones únicas
Leucodistrofia metacromática (148)	Arilsulfatasa A	Sulfato de cerebrósido	Infantil Juvenil Adulto	AR	Retraso mental, demencia y psicosis en el adulto	Ninguno	Ninguna	Atrofia óptica	Ninguna	Anormalidades en la marcha en la forma infantil tardía
Deficiencia múltiple de sulfatasa (149)	Enzima convertidora de cisteína de sitio activo en C <sub>α</sub> -formilglicina	Sulfátidos, mucopolisacáridos	Infantil tardío	AR	Retraso mental	+	++	Degeneración retiniana	Células vacuoladas y granuladas	Actividad ausente de todas las sulfatas celulares conocidas
<b>Trastornos de los lípidos neutros</b>										
Enfermedad de Wolman (142)	Lipasa liposómica ácida (BMT)	Ésteres de colesterol, triglicéridos	Infantil	AR	Retraso mental leve	+++	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Calcificación suprarrenal
Enfermedad por almacenamiento de éster de colesterol (142)	Lipasa liposómica ácida	Ésteres de colesterol	Infancia	AR	Ninguno	Hepatomegalia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Cirrosis
Enfermedad de Farber (142)	Ceramidasa ácida	Ceramida	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental ocasional	±	Ninguna	Degeneración macular	Ninguna	Artropatía, nódulos subcutáneos
Enfermedad de Pompe (135)	Glucosidasa alfa ácida (ET)	Glucógeno	Infantil de inicio tardío	AR	Neuromuscular	±	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Miocardiopatía,

<sup>a</sup> Los números entre paréntesis se refieren a los capítulos en Scriver et al., 8th ed., para hacer una revisión detallada.

**Nota.** AR, autosómica recesiva; BMT, trasplante de médula ósea (o células primordiales) (*bone marrow transplantation*); ET, tratamiento enzimático (*enzyme therapy*); SRT, tratamiento de reducción de sustrato (*substrate reduction therapy*).

esqueléticas inexplicables. Los datos clínicos son específicos de cada enfermedad, y el diagnóstico definitivo se efectúa mediante estudios enzimáticos o pruebas genéticas.

### PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES DEL ALMACENAMIENTO LISOsÓMICO

La biogénesis lisosómica abarca la síntesis continua de hidrolasas, proteínas constitutivas de la membrana y nuevas membranas. Los lisosomas se originan de la fusión de vesículas de la red íram-Golgi (trans-GoZgí **network**, TGN) con endosomas tardíos. La maduración de las vesículas de la TGN se acompaña de acidificación vesicular progresiva, y este gradiente facilita la disociación dependiente del pH de receptores y ligandos, así como la activación de las hidrolasas lisosómicas.

Las anormalidades en cualquier etapa de la biosíntesis pueden alterar la activación enzimática y dar por resultado un trastorno por almacenamiento lisosómico. Luego del corte de la secuencia líder, los oligosacáridos complejos sufren modificaciones durante el tránsito por el sistema de Golgi, que incluyen la modificación de la manosa-6-fosfato de las cadenas de oligosacáridos abundantes en mañas de muchas hidrolasas lisosómicas solubles. Las proteínas que integran los lisosomas o su membrana se acomodan en la membrana o en el interior del lisosoma obedeciendo diferentes señales. Simultáneamente ocurren procesos de fosforilación, sulfatación, procesamiento hidrolítico adicional y ensamblaje macromolecular de los heterómeros. Estos procesos son de gran importancia para la acción enzimática y las alteraciones pueden provocar múltiples deficiencias enzimáticas y proteínicas.

La vía final común de las enfermedades por almacenamiento lisosómico es la acumulación de macromoléculas específicas dentro de los tejidos y las células que normalmente tienen un flujo elevado de estos sustratos. La mayor parte de las deficiencias de enzimas lisosómicas son resultado de mutaciones de punto o redistribuciones genéticas en un locus que codifica a una sola hidrolasa lisosómica. Sin embargo, algunas mutaciones causan deficiencias de varias hidrolasas lisosómicas diferentes al alterar a las enzimas y proteínas que participan en la orientación de la acción, las modificaciones del sitio activo o la relación o el tránsito molecular. Todas estas enfermedades se heredan como trastornos autosómicos recesivos, salvo la de Hunter (mucopolisacaridosis de tipo II) y la de Fabry, que son entidades patológicas ligadas al cromosoma X. La acumulación del sustrato deforma al lisosoma provocando graves consecuencias patológicas. Además, las cantidades anormales de metabolitos

pueden tener efectos farmacológicos importantes en la fisiopatología de la enfermedad.

En el caso de muchas enfermedades lisosómicas, los sustratos acumulados se sintetizan de manera endógena dentro de los tejidos afectados. Otras enfermedades tienen mayor abastecimiento de sustratos exógenos. Por ejemplo, en la enfermedad de Fabry y en el almacenamiento de esteres de colesterol se depositan por captación mediada por receptores de lipoproteínas de baja densidad, y en la enfermedad de Gaucher tipo 1 por fagocitosis. El término **hipótesis del umbral** se refiere a un nivel de actividad enzimática por debajo del cual se desarrolla enfermedad. En consecuencia, los cambios pequeños de la actividad enzimática cerca del umbral pueden producir la enfermedad o prevenirla. Un elemento de importancia crítica en este modelo consiste en que la actividad de las enzimas se puede ver afectada por cambios en el flujo de sustrato debido a factores genéticos, recambio de células, recirculación o demandas metabólicas. De esta manera, una determinada concentración enzimática residual puede ser suficiente para el sustrato en ciertos tejidos y células, pero no en otros. Además, existen diversas variantes clínicas de cada enfermedad por almacenamiento lisosómico. Por lo tanto, estos trastornos representan un continuo de manifestaciones que no son fáciles de dissociar en entidades discretas. Las bases de tales variaciones aún no se descubren con detalle.

### TRASTORNOS SELECCIONADOS

#### ENFERMEDAD DE TAY-SACHS

Cerca de uno de cada 30 judíos de origen asquenazí son portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, causada por deficiencia total de hexosaminidasa A (Hex A). La forma infantil es una enfermedad neurodegenerativa letal con macrocefalia, pérdida de las capacidades motoras, intensificación de la reacción de sobresalto y mancha retiniana de color rojo cereza. La forma de iniciación juvenil se manifiesta con ataxia y demencia, y el paciente fallece entre los 10 y los 15 años de edad. La variante del trastorno que se inicia en la vida adulta se caracteriza por antecedentes de torpeza durante la infancia, debilidad motora progresiva en la adolescencia; durante la edad adulta se añaden síntomas espinocerebelosos, de la neurona motora inferior y disartria. La inteligencia se va mermando con lentitud y es frecuente la psicosis. Es recomendable la búsqueda e identificación de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía de origen asquenazí. La **enfermedad de Sandhoff** es casi idéntica a la enfermedad de Tay-Sachs, pero se acompaña además de esplenomegalia y displasias óseas.

## ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry es un trastorno ligado a X que resulta de mutaciones en el gen de la galactosidasa alfa. La prevalencia estimada en varones hemicigotos es de uno en 40 000. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacidades corneales y del cristalino, acroparestesias y lesión de vasos pequeños de riñón, corazón y cerebro.

Los angioqueratomas y las acroparestesias pueden aparecer durante la infancia, lo cual facilita el diagnóstico temprano cuando se sospecha éste. Los angioqueratomas son lesiones punteadas de color rojo oscuro a azul negruzco, planas o ligeramente elevadas, por lo general simétricas, y no se blanquean a la presión. Varían entre manchas apenas visibles y lesiones de varios milímetros de diámetro, y su número y su tamaño tienden a aumentar con el paso de la edad. Suelen ser más densas desde el ombligo hasta las rodillas, la "zona del traje de baño", pero pueden aparecer en cualquier sitio, incluso las superficies mucosas. Estas lesiones cutáneas aparecen también en la enfermedad angioqueratómica escrotal de Fordyce y en varias otras enfermedades del almacenamiento lisosómico. Las lesiones de la córnea y el cristalino, que se identifican durante el examen con lámpara de hendidura, ayudan a establecer el diagnóstico de enfermedad de Fabry. Los episodios debilitantes de acroparestesias se manifiestan por crisis de dolor quemante en manos, pies y porciones proximales de las extremidades (acroparestesias) que pueden durar entre minutos y días. Los cambios de temperatura ambiental, el ejercicio, la fatiga o la fiebre precipitan los ataques. El dolor abdominal puede parecer apendicitis o cólico renal. Entre el segundo y el cuarto decenios de la vida aparecen proteinuria, isostenuria y disfunción renal progresiva. Entre el tercero y el cuarto decenios tienden a producirse hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dolor precordial de tipo anginoso con o sin isquemia o infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva. Alrededor de 1 a 3% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica idiopática tiene enfermedad de Fabry. También hay linfedema de las piernas sin hipoproteinemia y crisis de diarrea. Los pacientes que no reciben tratamiento mueren por insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Las variantes con actividad residual de galactosidasa alfa pueden tener manifestaciones tardías limitadas al sistema cardiovascular que dan la impresión de miocardiopatía hipertrófica. Las variantes con predominio de manifestaciones cardíacas, renales o del sistema nervioso central (SNC) se definen cada vez mejor. Hasta 70% de las mujeres heterocigóticas pueden tener manifestaciones clínicas, que incluyen acroparestesia, además de afección del SNC, cardíaco y renal.

La fenilhidantoína y la carbamazepina disminuyen los episodios de acroparestesias y sus manifestaciones crónicas. En los pacientes con insuficiencia renal la hemodiálisis crónica o el trasplante de riñón pueden ser medidas terapéuticas que les salvan la vida. El tratamiento enzimático depura los lípidos almacenados en diversos tejidos, en particular en las células de los endotelios vasculares renal, cardíaco y cutáneo. La insuficiencia renal es irreversible. Es probable que el tratamiento enzimático oportuno prevenga las complicaciones que ponen en peligro la vida o, al menos, vuelva más lento su avance.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad de la glucosidasa beta ácida; se han descrito más de 250 mutaciones en el locus GBA de tales pacientes. Las variantes de la enfermedad se clasifican con base en la ausencia o presencia y gravedad de la afección neuropática.

La *enfermedad de Gaucher tipo 1* es un trastorno no neuropático que puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta con afección visceral lenta o rápidamente progresiva. El trastorno se diagnostica en 55 a 60% de estos pacientes antes de los 20 años en poblaciones caucásicas, incluso más jóvenes en otros grupos. Dicho tipo de presentación es típicamente bimodal, con picos de incidencia máxima entre menos de 10 y 15 años de edad, y alrededor de los 25 años. Los pacientes más jóvenes tienen hepatosplenomegalia y hematocitopenias más acentuadas, mientras que en el grupo de mayor edad es mayor la tendencia a la enfermedad ósea crónica. Virtualmente todos los pacientes sintomáticos presentan hepatosplenomegalia, ya sea leve o masiva. La intensidad de la anemia y la trombocitopenia acompañante, es variable, sin relación lineal con el tamaño del hígado o del bazo. Es poco frecuente la disfunción hepática grave. Los infartos esplénicos pueden producir un cuadro de abdomen agudo. La hipertensión pulmonar y la acumulación de células de Gaucher en los alvéolos son poco frecuentes, pero potencialmente fatales y pueden aparecer en cualquier momento.

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher experimentan infiltración no uniforme de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos

que se denominan *células de Gaucher*. Este fenómeno puede tener como consecuencia taponamiento medular e infarto, isquemia, necrosis y destrucción de hueso cortical. La afección de la médula ósea se extiende desde las porciones proximales de las extremidades hacia las distales y puede abarcar también al esqueleto axial y causar colapso vertebral. Además de la afección de la médula ósea, la remodelación del hueso está alterada; la pérdida del calcio óseo total da por resultado osteopenia, osteoporosis, infarto avascular y fracturas vertebrales por compresión que lesionan la médula espinal. Son frecuentes la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y la fractura del cuello femoral. No se ha aclarado del todo el mecanismo por medio del cual los macrófagos de la médula ósea interactúan con los osteoclastos y osteoblastos para producir la enfermedad. El dolor óseo crónico difuso puede ser debilitante y estar mal relacionado con los datos radiográficos. Las "crisis óseas" se acompañan de dolor localizado muy intenso y, en ocasiones, eritema local, fiebre y leucocitosis. Algunos pacientes sufren crisis frecuentes, en tanto que otros sólo tienen una. Estos episodios representan infartos agudos del hueso que se manifiestan en las imágenes nucleares como falta de captación de agentes de pirofosfato. Debe excluirse la presencia de osteomielitis mediante cultivos apropiados.

El diagnóstico se establece al encontrar disminución importante de la actividad de glucosidasa beta ácida (0 a 20% de lo normal) en las células nucleadas. La enzima no se encuentra en los líquidos corporales. La sensibilidad de las pruebas enzimáticas es mala para la identificación de los sujetos heterocigotos; se prefieren las pruebas moleculares cuando se conocen las mutaciones. La frecuencia de la enfermedad varía entre uno de cada 1 000 judíos asquenazíes y menos de uno de cada 100 000 en otros grupos étnicos. Aproximadamente uno de cada 12 a 15 judíos asquenazíes es portador del alelo de la enfermedad de Gaucher. Son cuatro las mutaciones frecuentes en casi 85% de los pacientes afectados: N370S (1226G), 84GG (una inserción G en la posición 84 del cDNA), L444P (1448C) e IVS-2 (una mutación de unión 2 de intrón).

Los estudios de genotipo y fenotipo indican una correlación significativa, aunque no absoluta, entre el tipo y la gravedad de la enfermedad y el genotipo de la glucosidasa beta ácida. La mutación más frecuente en la población judía asquenazí (N370S) comparte una relación de 100% con la enfermedad de Gaucher del tipo 1 no neuropática. Los genotipos N370S/N370S y N370S/otros genotipos de alelos mutantes se acompañan de enfermedad menos grave de iniciación tardía y enfermedad más grave de iniciación temprana, respectivamente. Se ha calculado que hasta 50 a 60% de los pacientes con el genotipo N370S/N370S son asintomáticos. Otros alelos son L444P (muy baja actividad), 84GG (mutación completa) o IVS-2 (mutación completa) y además alelos raros privados o no reconocidos. Los pacientes L444P/L444P experimentan casi siempre una enfermedad de iniciación temprana que amenaza su vida o que al menos es muy grave, y muchos de ellos desarrollan afección del SNC en algún momento durante los dos primeros decenios de su vida.

El tratamiento sintomático de las citopenias sanguíneas y las operaciones de restitución de las articulaciones siguen teniendo una función muy importante en la asistencia de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad la administración de enzimas es el tratamiento de elección para los pacientes gravemente afectados pues disminuye la hepatosplenomegalia y mejora la afección de la médula ósea y los problemas hematológicos con eficacia y seguridad. El tratamiento de restitución hormonal disminuye la magnitud de la enfermedad ósea, pero no la elimina. Los pacientes adultos a veces se benefician con bisfosfonatos adjuntos para mejorar la densidad ósea. Las personas que no pueden tratarse con reposición enzimática, ya sea porque no es efectiva, o porque tienen alergia o alguna otra hipersensibilidad, pueden tratarse con medicamentos que disminuyen la síntesis de moléculas complejas de lípidos que se degradan por acción de la glucosidasa beta ácida (tratamiento por inhibición de sustrato). En este momento se estudian otras estrategias terapéuticas para la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosómicas que estabilizan la enzima anormal producida por alelos mutantes y permiten una mejor función enzimática (conocido como *tratamiento molecular chaperón*).

La *enfermedad de Gaucher tipo 2* es un trastorno raro y grave del SNC que provoca la muerte hacia los dos años de edad. La *enfermedad de Gaucher tipo 3* tiene manifestaciones muy variables en el SNC y las viscerales. Puede presentarse en los primeros años de la infancia como enfermedad visceral masiva que avanza rápidamente y afección del SNC de avance lento o no progresivo, aparecer durante la adolescencia como demencia, o hacerlo al principio de la edad adulta con convulsiones mioclónicas incontrolables y rápidamente progresivas y afección visceral leve. La afección visceral en el tipo 3 de la enfermedad es casi idéntica a la observada en la del tipo 1, pero en general más grave. Los datos iniciales del SNC pueden estar limitados a alteraciones del seguimiento lateral con la mirada, que pueden conservarse estáticos durante decenios. El retraso mental puede avanzar lentamente o

permanecer sin cambios. Esta variante tiene su incidencia máxima entre individuos de origen sueco.

#### ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

Éste es un trastorno autosómico recesivo causado por defectos de la esfingomielinasa ácida. El tipo A de la enfermedad se distingue del tipo B por la edad temprana de inicio y afección progresiva del SNC. El trastorno del tipo A se inicia, de manera característica, durante los seis primeros meses de la vida con deterioro neurológico rápidamente progresivo, espasticidad, detención del crecimiento y hepatoesplenomegalia masiva. En la forma B la hepatoesplenomegalia inicia más tarde y evoluciona de manera variable, pero al final se desarrolla cirrosis y los hepatocitos son reemplazados por células espumosas. Los individuos afectados desarrollan enfermedad pulmonar progresiva con disnea, hipoxemia y un modelo infiltrativo reticular en las radiografías de tórax. Se encuentran células espumosas en alvéolos, vasos linfáticos y arterias de los pulmones. La enfermedad hepática o pulmonar progresiva causa la muerte durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta.

El diagnóstico se establece al identificar una disminución importante en la actividad de la esfingomielinasa (1 a 10% de lo normal) en las células nucleadas. No se cuenta con tratamiento específico para la enfermedad de Niemann-Pick y tampoco se ha demostrado la eficacia del trasplante de hígado o médula ósea. Se espera que pronto se lleven a cabo estudios clínicos sobre el tratamiento enzimático.

#### MUCOPOLISACARIDOSIS

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS 1) es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de a-i.-iduronidasa. Tradicionalmente se le ha dividido en tres categorías: 1) enfermedad de Hurler para la deficiencia grave con neurodegeneración; 2) enfermedad de Scheie para enfermedad de inicio tardío sin afección neurológica y con daño relativamente menos grave en otros sistemas orgánicos, y 3) enfermedad de Hurler-Scheie para pacientes intermedios entre estos extremos. La enfermedad de Hurler-Scheie se caracteriza por afección somática grave sin deterioro neurológico.

La MPS I a menudo se presenta en la lactancia o infancia temprana con rinitis crónica, opacidad corneal y hepatoesplenomegalia. Conforme la enfermedad progride puede afectar a casi cualquier órgano. En las formas más graves, la enfermedad cardiaca y la respiratoria ponen en riesgo la vida durante la infancia. El trastorno esquelético puede ser bastante grave y deriva en movilidad muy limitada.

Existen dos tratamientos actuales para la MPS I. El trasplante de células primordiales es el tratamiento estándar para pacientes que se presentan en la lactancia y parecen tener el mayor peligro de degeneración neurológica. El injerto de células primordiales produce la estabilización de la enfermedad del sistema nervioso central y revierte la hepatoesplenomegalia. También mejora la enfermedad cardiaca y respiratoria. El trasplante de células primordiales no elimina la enfermedad corneal ni detiene la progresión de la enfermedad esquelética. El segundo tratamiento disponible por ahora es la infusión enzimática. La terapia enzimática corrige la hepatoesplenomegalia y mejora las alteraciones cardíacas y respiratorias. No penetra al SNC, por lo que no es efectiva para la enfermedad neurológica. La enzimoterapia y el trasplante de células primordiales parecen tener efectos similares en los signos y síntomas fuera del SNC. La administración de enzima implica menor riesgo de complicaciones que pongan en peligro la vida y, por tanto, tiene ventajas para pacientes sin degeneración neurológica. Se ha usado una combinación de tratamiento enzimático seguido de trasplante de células primordiales en un intento para disminuir la carga de enfermedad antes del trasplante. Sin embargo, hay poca experiencia con esta estrategia y no quedan claras las ventajas sobre el trasplante de células primordiales solo.

En fecha reciente, la terapia enzimática recibió la aprobación de la *US Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI). Este trastorno autosómico recesivo muy raro se caracteriza por hepatoesplenomegalia, enfermedad ósea, afección cardiaca y respiratoria similares a las observados en la MPS I, pero se debe a la deficiencia de arilsulfatasa B y no se acompaña de degeneración neurológica.

La enfermedad de Hunter (MPS II) es un trastorno ligado a X debido a la deficiencia de sulfatasa de iduronato; sus manifestaciones son muy similares a la MPS I, incluida la degeneración neurológica, pero no hay opacidad corneal ni afección ocular de otro tipo. Al igual que la MPS I, la MPS II tiene variaciones clínicas. Por desgracia, el trasplante de células primordiales no ha tenido éxito en el tratamiento de la alteración del SNC relacionada con MPS II. La FDA y EMEA aprobaron la reposición enzimática para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo II.

#### ENFERMEDAD DE POMPE

La deficiencia de maltasa ácida (glucosidasa alfa ácida), también llamada *enfermedad de Pompe*, es una enfermedad por almacenamiento de glucógeno y lisosómico con herencia autosómica recesiva. La forma infantil grave clásica se presenta con hipotonía, miocardiopatía y hepatoesplenomegalia. Esta variante progride con rapidez y casi siempre causa la muerte en el primer año de vida. Sin embargo, como ocurre con otras enfermedades lisosómicas, existen formas de inicio temprano y tardío. Por lo general, los pacientes con inicio tardío se presentan con miopatía de avance lento que puede parecer distrofia muscular del cinturón de las extremidades. Conforme avanza la enfermedad puede haber insuficiencia respiratoria. En las etapas tardías del trastorno, es probable que los pacientes necesiten ventilación mecánica, refieren dificultades para deglutar y a veces pierden el control intestinal y vesical. La miocardiopatía no suele verse en las variantes tardías de la enfermedad de Pompe.

Hace poco la FDA aprobó el tratamiento con infusión enzimática para la enfermedad de Pompe. Esto tiene claros beneficios en la forma infantil, siempre mejora la función cardíaca y prolonga la supervivencia. La mayoría de los lactantes tratados presentan mejoría en la función respiratoria. Algunos lactantes tienen recuperación marcada en las funciones motoras, mientras que otros tuvieron cambios mínimos en el tono o fuerza muscular. Existen unos cuantos informes anecdóticos sobre la mejoría con terapia enzimática en las formas de inicio tardío, pero por el momento los estudios son limitados. Es probable que sea beneficiosa la intervención con el tratamiento enzimático en pacientes con deficiencia de glucosidasa alfa ácida de inicio tardío, pero la enfermedad muy avanzada tiene componentes significativos irreversibles.

#### LECTURAS ADICIONALES

- CLARKE JT: Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med 146:425, 2007  
GIUGLIANI R et al: Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics 120:405, 2007  
MUENZER I et al: A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab 90:329, 2007  
RISCH N: Molecular epidemiology of Tay-Sachs disease. Adv Genet 44:233, 2001  
SCHIFFMANN R, BRADY RO: New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. Drugs 62:733, 2002  
SCRIBER CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; [ommbid.com](http://ommbid.com), 2006  
ZHAO H, GRABOWSKI GA: Gaucher disease: Perspectives on a prototype lysosomal disease. Cell Mol Life Sci 59:694, 2002

# 356 Enfermedades por depósito de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos

Yuan-Tsong Chen

El metabolismo de los carbohidratos desempeña una función vital para la célula al proveerle la energía requerida para la mayor parte de sus procesos metabólicos. En la figura 356-1 se ilustran las vías bioquímicas importantes que participan en el metabolismo de los carbohidratos. La glucosa es el sustrato principal del metabolismo energético en el ser humano. Su metabolismo genera trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) por las vías de la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Este azúcar se obtiene de los polisacáridos de la dieta, primordialmente almidón y de los disacáridos como lactosa, maltosa y sacarosa. La galactosa y la fructosa son otros dos monosacáridos que sirven de combustible para el metabolismo celular; sin embargo, su función como fuentes de energía es mucho menos importante que la de la glucosa.

La galactosa se deriva de la lactosa (galactosa + glucosa), que se encuentra en los productos lácteos y es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. Las dos fuentes dietéticas de fructosa son sacarosa (fructosa + glucosa), nutriente edulcorante empleado con frecuencia y la propia fructosa, que se encuentra en frutas, vegetales y mieles.

El glucógeno, la forma en la que se almacena la glucosa en las células animales, está compuesto por residuos de glucosa unidos en cadenas rectas por enlaces α1-4, las cuales se ramifican a intervalos de cuatro a 10 residuos por medio de enlaces α1-6. El glucógeno es una molécula en forma de árbol que puede alcanzar un peso molecular de muchos millones; puede agregarse para formar estructuras que se reconocen mediante microscopía electrónica. Las alteraciones en el metabolismo del glucógeno producen una acumulación de este azúcar complejo en los tejidos; de aquí el nombre *enfermedades por almacenamiento de glucógeno*. Los defectos de la gluconeogénesis o las vías glucolíticas, que incluyen las alteraciones en el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no suelen dar por resultado acumulación de glucógeno.

Las manifestaciones clínicas de los diversos trastornos del metabolismo de los carbohidratos difieren notablemente. Los síntomas varían desde manifestaciones inocuas hasta problemas letales. A diferencia de los trastornos del metabolismo de los lípidos, las mucopolasicardosis y otras enfermedades del almacenamiento, el tratamiento dietético de muchos trastornos de los carbohidratos ha sido eficaz. Se han clonado todos los genes causantes de los defectos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos y se han identificado mutaciones en ellos. Los progresos en los conocimientos sobre las bases moleculares de estas enfermedades se están empleando para mejorar el diagnóstico y el tratamiento y algunos de estos trastornos son candidatos a la restitución enzimática y los primeros estudios sobre el tratamiento genético.

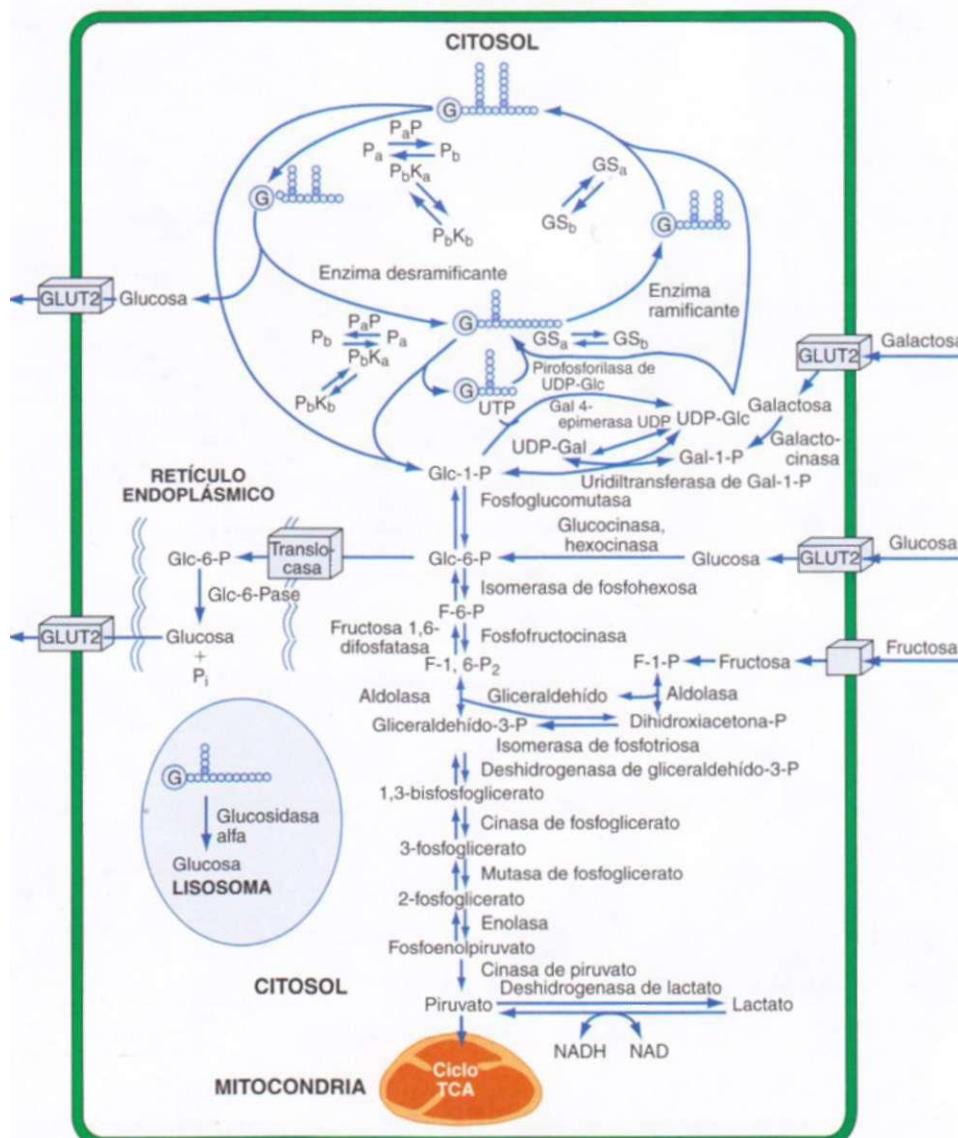
Las enfermedades por depósito de glucógeno se clasificaron históricamente de forma numérica en el mismo orden en el que se identificaron los defectos enzimáticos. Estos trastornos también se pueden clasificar de acuerdo al órgano afectado y a las manifestaciones clí-

nicas, que es el sistema que se utiliza en este capítulo (cuadro 356-1). La frecuencia global de todas las formas de enfermedad por depósito de glucógeno es de alrededor de uno en 20 000 nacidos vivos. La mayor parte se hereda de forma autosómica recesiva, aunque la deficiencia de cinasa de fosfoglicerato y una forma de deficiencia de cinasa de fosforilasa son trastornos ligados al cromosoma X. Los trastornos infantiles más frecuentes son la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), la deficiencia de glucosidasa alfa acida lisosómica (tipo II), la deficiencia de la enzima desramificante (tipo III) y la deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática (tipo IX). El trastorno más frecuente del adulto es la deficiencia de miofosforilasa (tipo V, o enfermedad de McArdle).

## GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS SELECCIONADAS

### TRASTORNOS CON HEPATOMEGALIA E HIPOGLUCEMIA

**Enfermedad por depósito de glucógeno tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de von Gierke).** La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I se debe a un defecto de la glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón y mucosa intestinal. Se puede clasificar en dos subtipos: tipo Ia, en el que la enzima glucosa-6-fosfatasa es anómala y tipo Ib, que se debe a un defecto en la translocasa que transporta la glucosa-6-fosfato a través de la membrana microsómica. Los defectos en los tipos Ia y Ib dan lugar a una con-



**FIGURA 356-1.** Rutas metabólicas implicadas en las enfermedades por depósito de glucógeno y los trastornos de la galactosa y la fructosa. Las abreviaturas no convencionales son las siguientes: GS<sub>a</sub>, glucógeno sintasa activa (*active glycogen synthase*); GS<sub>b</sub>, glucógeno sintasa inactiva (*inactive glycogen synthase*); P<sub>a</sub>, fosforilasa activa (*active Phosphorylase*); P<sub>i</sub>, fosforilasa inactiva (*inactive Phosphorylase*); PP<sub>a</sub>, fosforilasa a fosfatasa (*Phosphorylase a phosphatase*); P<sub>b</sub>K<sub>a</sub>, fosforilasa b cinasa activa (*active Phosphorylase b kinase*); P<sub>b</sub>K<sub>b</sub>, fosforilasa b cinasa inactiva (*inactive Phosphorylase b kinase*); G, glucogenina, la proteína cebadora para la síntesis de glucógeno. NADH, nicotinamida y adenina reducida (*nicotinamide adenine dinucleotide*); NAD, dinucleótido de nicotina y adenina (*nicotin adenine dinucleotide*) (en su forma reducida, NADH). [Modificado de AR Beaudet: en KJ Isselbacher et al (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, p 1855.]

Tipo/nombre común	Deficiencia básica	Característica clínica	Comentarios
<b>Glucogenosis hepáticas</b>			
Trastornos con hepatomegalia e hipoglucemias			
Ia/von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepatomegalia y nefromegalía, hipoglucemias, elevación de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico en sangre	Frecuente, hipoglucemias graves. Complicaciones tardías en adultos
Ib	Glucosa-6-fosfato translocasa	Igual que en la Ia, además de neutropenia y disfunción de los neutrófilos	Aproximadamente 10% del tipo I
IIa/Cori o Forbes	Enzima desramificante hepática y muscular	Niñez: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemias, hiperlipidemia, elevación de las transaminasas hepáticas; los síntomas hepáticos mejoran con la edad	Frecuente, hipoglucemias de gravedad intermedia. La cirrosis hepática puede aparecer
IIIB	Enzima desramificante hepática (actividad normal de la desramificante muscular)	Edad adulta: atrofia y debilidad muscular, inicio en el tercero o cuarto decenio de la vida; miocardiopatía variable	Aproximadamente 15% del tipo III
VI/Hers	Fosforilasa hepática	Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIa; ausencia de sintomatología muscular	Infrecuente, glucogenosis "benigna"
IX/deficiencia de cinasa de fosforilasa	Subunidad alfa de la cinasa de fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemias leves, hiperlipidemia y cetosis; los síntomas mejoran con la edad	Frecuente, "glucogenosis benigna" ligada al cromosoma X
O/deficiencia de sintasa de glucógeno	Sintasa de glucógeno	Igual que el tipo VI	Disminución de los depósitos de glucógeno
XI/Fanconi-Bickel	Transportador de la glucosa 2	Hipoglucemias y cetosis en ayunas; elevación del ácido láctico e hiperglucemias tras la ingestión de glucosa	Infrecuente, consanguinidad en 70% de los casos
Trastornos asociados con cirrosis hepática IV/Andersen	Enzima ramificante	Retraso del crecimiento, raquitismo, hepatomegalia, disfunción renal tubular proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa	Una de las glucogenosis más infrecuentes; existen otras variantes neuromusculares
<b>Glucogenosis musculares</b>			
Trastornos con alteración de la energía muscular			
V/McArdle	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio físico, calambres musculares, mioglobinuria con ejercicio extenuante, elevación de la CK	Frecuente, predominio en los varones
VII/Tarui	Fosfofructocinasa: subunidad M	Igual que el tipo V, además de hemólisis compensadora	Prevalente en los judíos asquenazíes y los japoneses
Deficiencia de cinasa de fosfoglicerato	Cinasa de fosfoglicerato	Igual que el tipo V, con hallazgos adicionales de anemia hemolítica y disfunción del SNC	Infrecuente, ligada al cromosoma X
Deficiencia de mutasa de fosfoglicerato	Mutasa de fosfoglicerato: subunidad M	Igual que el tipo V	Infrecuente, casi todos los pacientes son afroestadounidenses
Deficiencia de deshidrogenasa de lactato	Deshidrogenasa de lactato: subunidad M	Igual que el tipo V, además de erupciones cutáneas eritematosas y rigidez uterina que provoca partos difíciles en las mujeres	Infrecuente
Deficiencia de aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Igual que el tipo V, más anemia hemolítica	Infrecuente
Deficiencia de cinasa de piruvato	Cinasa de piruvato: isoenzima muscular	Calambres musculares y/o debilidad muscular fija	Infrecuente
Deficiencia de cinasa de fosforilasa muscular	Cinasa de fosforilasa específica del músculo	Igual que el tipo V; algunos pacientes pueden presentar debilidad muscular y atrofia	Infrecuente, autosómica recesiva
Deficiencia de enolasa beta	Enolasa beta muscular	Intolerancia al ejercicio	Infrecuente
Trastornos con miopatía esquelética progresiva y/o miocardiopatía			
II/Pompe	Glucosidasa alfa ácida lisosómica	Infantil: hipotonía, debilidad muscular, aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardíaca, muerte precoz; juvenil y edad adulta: debilidad musculoesquelética y atrofia progresivas; la musculatura proximal y respiratoria está gravemente afectada	Frecuente; indetectable, o niveles muy bajos de actividad enzimática en la forma infantil; actividad enzimática residual en la forma de inicio tardío
Deficiencia de cinasa de fosforilasa cardiaca	Cinasa de fosforilasa específica del músculo cardiaco	Miocardiopatía grave e insuficiencia cardíaca precoz	Muy infrecuente
<b>Trastornos de la galactosa</b>			
Galactosemia con deficiencia de uridiltransferasa	Uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato	Vómito, hepatomegalia, ictericia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento	Existen complicaciones a largo plazo, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces
Deficiencia de galactocinasa	Galactocinasa	Cataratas	Benigna
Deficiencia de galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Similar a la deficiencia de transferasa, con hipotonía y sordera nerviosa adicionales	Existen variantes benignas
<b>Trastornos de la fructosa</b>			
Fructosuria esencial	Fructocinasa	Asintomática; sustancias reductoras en la orina	Benigna
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Aldolasa B de fructosa 1-fosfato	Vómito, letargia, retraso del crecimiento, insuficiencia hepática	Buen pronóstico con diagnóstico precoz y restricción de la fructosa
Deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa	1,6-Difosfatasa de fructosa	Hipoglucemias y acidosis láctica episódicas	Buen pronóstico, evitando el ayuno

**Nota:** CK, cinasa de creatina; M, músculo; SNC, sistema nervioso central.

versión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfato en glucosa y por tanto, hacen que los pacientes afectados sean susceptibles a la hipoglucemía en ayunas.

**ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.** Las personas que sufren la enfermedad de tipo I pueden desarrollar hipoglucemía y acidosis láctica durante el periodo neonatal pero es más frecuente que se manifiesten por hepatomegalia entre los tres y los cuatro meses de edad. Un ayuno breve puede provocar hipoglucemía y acidosis láctica. Estos niños tienen a menudo rostros que parecen de muñeca con carriollos regordetes, extremidades relativamente delgadas, baja estatura y abdomen protuberante a causa de la hepatomegalia masiva; también hay nefromegalía, pero el bazo y el corazón son de tamaño normal. Los hepatocitos se encuentran distendidos por glucógeno y grasa y contienen vacuolas prominentes llenas de lípidos. A pesar de la hepatomegalia, las concentraciones de enzimas hepáticas suelen ser normales o casi normales. Las alteraciones en la agregación y la adherencia plaquetarias que prolongan el tiempo de sangrado provocan moretones y epistaxis con facilidad. Además cursan con hiperuricemia. La hiperlipidemia se caracteriza por elevación de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos. Los pacientes de tipo Ib tienen signos adicionales como neutropenia y disminución de la función de los neutrófilos, de lo cual surgen infecciones bacterianas repetitivas y úlceras en la mucosa de la boca y del intestino.

**COMPLICACIONES A LARGO PLAZO.** La gota suele volverse sintomática cerca de la pubertad como resultado de la hiperuricemia prolongada. Con frecuencia se retrasa la pubertad. Casi todas las mujeres tienen datos ecográficos sugerentes de ovarios poliquísticos; sin embargo, no manifiestan otras características clínicas del síndrome de ovario poliquístico como acné e hirsutismo. Debido a las anormalidades de los lípidos, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir pancreatitis. Son frecuentes las fracturas y los signos radiográficos de osteopenia en los adultos, mientras que en los niños prepúberes está notablemente reducido el contenido mineral del radio. Hacia el segundo o el tercer decenio de la vida, la mayoría de los individuos con enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I desarrollan adenomas hepáticos que pueden sangrar y, en algunos casos, se tornan malignos. La nefropatía es una complicación tardía grave. Casi todos los enfermos mayores de 20 años experimentan proteinuria y muchos tienen, además, hipertensión, litiasis renal, nefrocalcínosis y disminución de la depuración de creatinina. En algunos casos la función renal se deteriora y avanza a insuficiencia, la cual requiere diálisis o trasplante.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la enfermedad de tipo I se sospecha por las manifestaciones clínicas y las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de lactato y de lípidos. Antes de la clonación de los genes de la glucosa-6-fosfatasa y de la translocasa de glucosa-6-fosfato, el diagnóstico definitivo requería de biopsia hepática para demostrar la deficiencia. En la actualidad, los análisis basados en las mutaciones genéticas suponen un método no cruento de diagnóstico para la mayoría de los pacientes con enfermedad de tipos la y Ib.

## 0 ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO I

El tratamiento persigue mantener la glucemia dentro de límites normales y se lleva a cabo por medio de la infusión nasogástrica continua de glucosa o a través de la administración oral de almidón de maíz cocinado. El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se administra a dosis de 1.6 g/kg cada 4 h a los lactantes menores de dos años de edad. A medida que el niño crece, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 h y se puede dar por vía oral en forma líquida (1:2, peso:volumen) a una dosis de 1.75 a 2.5 g/kg de peso corporal. Debido a que la fructosa y la galactosa no se pueden convertir en glucosa libre, es necesario restringir su ingestión, así como administrar suplementos dietéticos de multivitaminas y calcio. El allopurinol es útil para disminuir la concentración de ácido úrico. La hiperlipidemia se puede reducir con fármacos que disminuyen los lípidos, como los inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y ácidos fibrícos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme, ACE*) son benéficos para tratar la microalbuminuria, que es un indicador temprano de la disfunción renal de estos pacientes. El citrato como suplemento puede ser benéfico para evitar o reducir la nefrocalcínosis y la aparición de cálculos urinarios.

**Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo III (deficiencia de enzima desramificante, dextrinOSIS límite).** La glucogenosis de tipo III se debe a la deficiencia de una enzima desramificante del glucógeno. La enzima desramificante y la fosforilasa se encargan de la degradación completa del glucógeno; cuando la enzima desramificante está alterada, el glucógeno se degrada de manera incompleta y se acumula un glucógeno anómalo que tiene cadenas externas cortas y que se parece a la dextrina.

**DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.** La deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno produce hepatomegalia, hipoglucemía, talla corta, miopatía esquelética variable y miocardiopatía. Lo habitual es que el trastorno afecte al hígado y al músculo y se denomina *glucogenosis tipo IIIa*. Sin embargo, en cerca de 15% de los pacientes, la enfermedad sólo afecta al hígado y se clasifica como *tipo IIIb*. Durante la niñez se producen hipoglucemias, hiperlipidemia y elevación de las transaminasas hepáticas. A diferencia de la enfermedad de tipo I, la cetosis en ayunas es prominente y las concentraciones de lactato y ácido úrico en sangre son normales. En ocasiones se pueden utilizar los niveles séricos de cinasa de creatina (*creatine kinase, CK*) para identificar los pacientes con afección muscular, aunque los valores normales no permiten excluir una deficiencia de la enzima muscular. En muchos sujetos con enfermedad de tipo III, la hepatomegalia mejora con el paso del tiempo; sin embargo, a finales de la vida adulta pueden surgir cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

**DIAGNÓSTICO.** En la glucogenosis de tipo IIIa se puede demostrar la deficiencia de actividad de la enzima desramificante en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Por el contrario, los pacientes del tipo IIIb presentan deficiencia de enzima desramificante sólo en el hígado y no en el músculo. La asignación definitiva del subtipo en esta enfermedad se hacía por medio de determinaciones enzimáticas, tanto en hígado como en músculo. Actualmente, los análisis basados en el DNA ofrecen un método no cruento para tipificar el trastorno en la mayoría de los pacientes.

## 0 ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO III

El tratamiento dietético de la enfermedad de tipo III no es tan importante como en el tipo I. Cuando existe hipoglucemía, suelen ser eficaces las comidas frecuentes con elevado contenido en hidratos de carbono o con suplementos de almidón de maíz, así como la administración nocturna de alimentación mediante sonda gástrica. En los pacientes con miopatía se puede intentar una dieta con alto contenido en proteínas durante el día, más una infusión enteral de proteínas durante la noche, aunque no se ha establecido si este régimen es eficaz.

**Enfermedad del almacenamiento de glucógeno de tipo IX (deficiencia de Cinasa de fosforilasa hepática).** Los defectos de la cinasa de fosforilasa producen un grupo heterogéneo de glucogenosis. El complejo enzimático cinasa de fosforilasa consiste en cuatro subunidades (alfa, beta, gamma y delta), cada una codificada por genes diferentes (en el cromosoma X al igual que en los autosomas) que se expresan de manera diferencial en diversos tejidos. La deficiencia de cinasa de fosforilasa se puede clasificar en varios subtipos con base en los genes y las subunidades participantes, los tejidos afectados de manera primaria y el modo de herencia. El subtipo más frecuente es la deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática ligada a X, que es también una de las glucogenosis hepáticas más frecuentes. La actividad de cinasa de fosforilasa puede ser también deficiente en eritrocitos y leucocitos, pero es normal en el músculo. El caso típico es el de un niño de uno a cinco años de edad que experimenta retraso del crecimiento y hepatomegalia. Sus concentraciones de triglicéridos, colesterol y enzimas hepáticas están ligeramente elevadas. Pueden sufrir cetosis después de ayunar. Las concentraciones de ácidos láctico y úrico son normales. Cuando hay hipoglucemía, ésta es leve. La hepatomegalia y los resultados anormales de la química sanguínea se normalizan gradualmente con el paso de los años. La mayoría de los adultos alcanzan una estatura normal y se encuentran asintomáticos a pesar de que persiste la deficiencia de la cinasa de fosforilasa.

El tratamiento es sintomático. La dieta abundante en carbohidratos y las comidas frecuentes previenen la hipoglucemía; algunos enfermos no requieren tratamiento específico. El pronóstico es bueno; los adultos que presentan este trastorno alcanzan una estatura normal y tienen hepatomegalia mínima.

Otros subtipos de la enfermedad del tipo IX son: una forma autosómica recesiva de deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática y muscular; una forma autosómica recesiva de deficiencia de la enzima que a menudo evoluciona a cirrosis hepática; una deficiencia enzimática específica del músculo que origina calambres y mioglobinuria al hacer ejercicio y una deficiencia de cinasa de fosforilasa específica del miocardio que causa la muerte en la infancia a causa del depósito masivo de glucógeno en el músculo cardiaco.

**Otras glucogenosis hepáticas con hepatomegalia e hipoglucemía.** Estos dos trastornos son la deficiencia de sintasa de glucógeno (tipo 0) y la glucogenosis hepática con síndrome de Fanconi renal (tipo XI). Esta última se debe a defectos del facilitador del transportador de la glucosa 2 (*glucose transporter 2, GLUT-2*), que transporta a la glucosa hacia el interior y el exterior de he-

patocitos y células pancreáticas y a través de las membranas basolaterales de las células epiteliales de intestino y riñón. La enfermedad se caracteriza por disfunción tubular renal proximal, trastorno de la utilización de glucosa y galactosa y acumulación de glucógeno en hígado y riñón.

## GLUCOGENOSIS MUSCULARES SELECCIONADAS

### TRASTORNOS CON ALTERACIÓN DE LA ENERGÍA MUSCULAR

**Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo V (deficiencia de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle).** La deficiencia de fosforilasa muscular, trastorno autosómico recesivo, es el prototípico de los trastornos con alteración de la energía muscular. La deficiencia de esta enzima limita la producción de ATP en la glucogenólisis y da lugar a la acumulación de glucógeno en el músculo.

**DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.** Los síntomas aparecen habitualmente en la edad adulta y se caracterizan por intolerancia al ejercicio físico con calambres musculares. Existe dos tipos de actividad física que tienden a causar los síntomas: 1) ejercicio breve de elevada intensidad, como una carrera de velocidad y la carga de gran cantidad de peso y 2) actividad física menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o caminar cuesta arriba. La mayoría de los pacientes puede realizar ejercicio físico moderado, como caminar en plano, durante largos períodos. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presenta orina con color de vino tras el ejercicio físico, debido a la mioglobinuria secundaria a la rabdomiolisis. La mioglobinuria intensa después de un ejercicio físico extenuante puede causar una insuficiencia renal. En algunos casos, los hallazgos electromiográficos (EMG) pueden sugerir una miopatía inflamatoria y el diagnóstico se puede confundir con una polimiositis.

El nivel de cinasa de creatina sérica suele estar elevado en reposo y aumenta todavía más después del ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoníaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico en sangre. Estas últimas alteraciones son atribuibles al reciclaje acelerado de los nucleótidos de purinas musculares en un contexto de producción insuficiente de trifosfato de adenosina.

**DIAGNÓSTICO.** La ausencia de un aumento del lactato en sangre y las elevaciones exageradas de amoniaco sanguíneo tras una prueba de ejercicio isquémico son indicativas de glucogenosis muscular y sugieren un defecto en la conversión del glucógeno o glucosa a lactato. Sin embargo, esta respuesta patológica frente al ejercicio físico no es exclusiva de la enfermedad de tipo V y se puede observar en otros defectos de la glucogenólisis o la glucólisis, como la deficiencia de fosfofructocinasa muscular o de la enzima desramificante (cuando la prueba se realiza después del ayuno). El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación enzimática en el tejido muscular o por análisis de mutaciones en el gen de la miofosforilasa.

### ENFERMEDAD POR DEPOSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO V

En general, evitar el ejercicio agotador puede prevenir las crisis mayores de rabdomiolisis; sin embargo, se recomienda ejercicio moderado con regularidad para mejorar la condición física. Es posible mejorar sustancialmente la tolerancia al ejercicio en estos pacientes con la administración previa de sacarosa. La dieta con proteínas abundantes puede incrementar la tolerancia al ejercicio y se ha demostrado que la complementación con creatina mejora la función muscular en algunos de estos enfermos. No suele verse afectada la longevidad.

### TRASTORNOS CON DEBILIDAD MUSCULAR ESQUELÉTICA PROGRESIVA Y/O MIOCARDIOPATÍA

**Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo II (deficiencia de glucosidasa  $\alpha$ -1,4 acida, enfermedad de Pompe).** La glucogenosis de tipo II, trastorno autosómico recesivo, se debe a la deficiencia de la glucosidasa  $\alpha$ -1,4 acida lisosómica (maltasa acida), una enzima que se encarga de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de glucógeno en los lisosomas, a diferencia de su acumulación en el citoplasma en las otras glucogenosis.

**DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.** Este trastorno incluye un espectro de fenotipos que tienen como denominador común la miopatía, pero que difieren en cuanto a la edad de inicio, la afección de otros órganos y la gravedad clínica. La más grave es la enfermedad que inicia durante la lactancia con cardiomegalia, hipotonía y fallecimiento antes del primer año de edad. El lactante parece normal al nacimiento pero al poco tiempo presenta debilidad muscular generalizada con dificultades para la alimentación, macroglosia, hepatomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a miocardiopatía hipertrófica.

La forma juvenil o de inicio en la fase tardía de la niñez se caracteriza por manifestaciones musculoesqueléticas, ausencia de afección cardíaca y lenta evolución. La forma juvenil se inicia de manera característica con un retraso en la adquisición de habilidades motoras (si la edad de inicio es lo suficientemente temprana) y dificultades para caminar; más adelante aparecen dificultades para la deglución, debilidad muscular proximal y afección de los músculos respiratorios, que pueden causar el fallecimiento antes del final del segundo decenio de la vida.

La forma del adulto se inicia entre el segundo y séptimo decenios de la vida como una miopatía que avanza lentamente, sin afección cardíaca. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad muscular proximal de lenta evolución acompañada de afección del tronco. Las zonas más afectadas son la cintura pélvica, la musculatura paraespinal y el diafragma. Los síntomas iniciales pueden ser insuficiencia respiratoria que se manifiesta mediante somnolencia, cefalea matutina, ortopnea y disnea de esfuerzo.

Las alteraciones de laboratorio consisten en elevación de las actividades séricas de la cinasa de creatina, la transaminasa de aspartato y la deshidrogenasa de lactato, especialmente en los lactantes. La biopsia muscular muestra la presencia de vacuolas que presentan positividad en la tinción para glucógeno, y se observa incremento de la actividad de la fosfatasa ácida muscular, debido presumiblemente a un aumento compensador de las enzimas lisosómicas. En la electromiografía se observan características miopáticas con irritabilidad de las fibras musculares y descargas seudomiotónicas. La actividad sérica de la cinasa de creatina no siempre está elevada en los adultos y dependiendo del músculo sometido a biopsia o estudiado, la histología muscular o el EMG puede ser normal. Una medida prudente es la de realizar el estudio en el músculo afectado.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico se puede establecer por la ausencia o la disminución de la actividad de la glucosidasa alfa acida en el músculo, en los fibroblastos cutáneos en cultivo o en manchas de sangre. La deficiencia suele ser más intenso en la forma infantil que en las formas juvenil y del adulto.

### ENFERMEDAD POR DEPOSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO II

El apoyo respiratorio por la noche en sujetos con enfermedad de comienzo tardío mejora la calidad de la vida y es benéfico durante la descompensación respiratoria. Actualmente existe tratamiento definitivo e incluye la aglucosidasa alfa (Myozyme), una glucosidasa alfa acida humana obtenida por bioingeniería, que se administra a dosis de 20 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en goteo intravenoso. En las investigaciones clínicas se demostró que este producto mejora la supervivencia sin necesidad de respirador, así como la función motora en individuos con enfermedad de Pompe de inicio infantil, en comparación con testigos no tratados.

### ENFERMEDAD POR DEPOSITO DE GLUCÓGENO QUE SIMULA LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Las deficiencias en la proteína 2 de membrana, propia de los lisosomas (*Lysosomal-associated membrane protein 2, LAMP2*), llamada también enfermedad de Danon) y la proteíncinasa, subunidad no catalítica gamma 2 activada por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate, AMP*) (*protein kinase, AMP-activated gamma 2, PRKAG2*), permiten la acumulación de glucógeno en el corazón y el músculo de fibra estriada. En el aspecto clínico la sintomatología inicial es de miocardiopatía hipertrófica, pero hay que diferenciarla de las causas habituales de esta entidad cardiológica, por defectos en los genes de proteínas sarcoméricas, de acuerdo con las anormalidades electrofisiológicas, en particular la preexcitación ventricular y los defectos de conducción. Los síntomas cardiológicos pueden comenzar entre los ocho y 15 años de edad en el caso de deficiencia de LAMP2 e incluyen dolor retroesternal, palpitaciones, síncope y paro cardíaco en una etapa más anterior que la edad promedio de los pacientes con deficiencia de PRKAG2, que es de 33 años. El pronóstico en cuanto a la deficiencia de LAMP2 es sombrío y al inicio de la vida adulta surge insuficiencia cardíaca que progresiva hasta la etapa terminal. A diferencia de ello, la miocardiopatía por mutaciones de PRKAG2 es compatible con la supervivencia a largo plazo, si bien algunos enfermos necesitan a veces que se les implante un marcapasos y haya un control intensivo de sus arritmias.

### TRASTORNOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La *galactosemia "clásica"* se debe a deficiencia de uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato. Es una enfermedad grave con iniciación temprana de los síntomas; su incidencia es de uno por cada 60 000 habitantes. El neonato recibe normalmente 20% de su ingestión calórica en forma de lactosa, disacárido constituido por glucosa y galactosa. Sin la transferasa el lactante es incapaz

de metabolizar la galactosa 1-fosfato (fig. 356-1), que al acumularse produce lesión de las células parenquimatosas de riñón, hígado y encéfalo.

La investigación generalizada de los neonatos en busca de galactosemia ha identificado con oportunidad a los lactantes que la sufren y ha permitido colocarlos bajo restricción dietética. La eliminación de la galactosa de la dieta corrige el problema así como las disfunciones renal y hepática y mejora el pronóstico. Sin embargo, tras la vigilancia a largo plazo las niñas con este trastorno siguen experimentando insuficiencia ovárica que se manifiesta como amenorrea primaria o secundaria y los niños de ambos sexos manifiestan retraso del desarrollo e incapacidad para el aprendizaje que aumentan de gravedad con el paso de los años. Además, la mayoría de quienes sufren el trastorno tienen dificultades del lenguaje y unos cuantos manifiestan crecimiento deficiente y función motora y equilibrio trastornados (con ataxia franca o sin ella). El tratamiento de la galactosemia para prevenir las complicaciones a largo plazo sigue siendo un gran desafío.

La deficiencia de *galactocinasa* (fig. 356-1) produce cataratas. La *de galactosa 4-epimerasa de uridil trifosfato* puede ser benigna cuando la deficiencia enzimática se limita a los eritrocitos, pero puede ser tan grave como la galactosemia "clásica" cuando la deficiencia enzimática es generalizada.

## TRASTORNOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La deficiencia de *fructocinasa* (fig. 356-1) produce un trastorno benigno que suele descubrirse de manera incidental durante el estudio de identificación de la fructosa como sustancia reductora en la orina.

La deficiencia de *aldolasa de fructosa 1,6-bisfosfato* (aldolasa B, intolerancia hereditaria a la fructosa) es una enfermedad grave de los lactantes. Estos pacientes se encuentran sanos y asintomáticos hasta que ingieren fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) (por lo general de frutas, cereal endulzado o leche de fórmula que contiene sacarosa). Las manifestaciones clínicas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia, vómito, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los datos de laboratorio consisten en tiempo de coagulación prolongado, hipoproteinemia, elevación de la bilirrubina y las transaminasas y disfunción tubular renal proximal. Si no se diagnostica la enfermedad y persiste la ingestión del azúcar dañino, reaparecerán las crisis hipoglucémicas y progresarán las insuficiencias hepática y renal con muerte conseciente de quien sufre este trastorno. El tratamiento consiste en eliminación completa de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Con este tratamiento mejoran

las disfunciones hepática y renal y es frecuente que se recupere el crecimiento. El desarrollo intelectual suele quedar indemne. Conforme madura el paciente sus síntomas se vuelven más leves, incluso después de la ingestión de fructosa y su pronóstico a largo plazo es bueno.

La deficiencia de *fructosa 1,6-difosfatasa* se caracteriza por crisis de acidosis, hipoglucemias, hiperventilación, convulsiones y coma durante la infancia que ponen en peligro la vida. Estas crisis se desencadenan como consecuencia de infecciones febriles y gastroenteritis en la que disminuye la ingestión de alimentos. Los datos de laboratorio consisten en glucemia baja, concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. En contraste con la intolerancia hereditaria a la fructosa, no suele haber aversión a los dulces y las funciones tubular renal y hepática son normales. El tratamiento de los ataques agudos consiste en corrección de la hipoglucemía y la acidosis mediante administración de líquidos intravenosos. Más adelante se previenen las crisis ulteriores al evitar el ayuno y eliminar la fructosa y la sacarosa de la dieta. Para la prevención de la hipoglucemía a largo plazo es de utilidad un carbohidrato de desintegración lenta en sus componentes como el almidón de maíz. El pronóstico es bueno, porque los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan de manera normal.

## LECTURAS ADICIONALES

- ARAD M et al: Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 352:362, 2005  
BALI DS, CHEN YT: Glycogen storage disease, in *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*, J Fuchs, M Podda (eds). New York, Dekker, 2004  
KISHNANI PS et al: Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 149:89, 2006  
\_\_\_\_ et al: Recombinant human acid ±-glucosidase: Major clinical benefits in patients with infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68:99, 2007  
KOEBERL DD et al: Glycogen storage disease type I and II: Treatment updates. *J Inherited Metab Dis* 30:159, 2007  
OZEN H: Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* 13(18):2541, 2007  
VESSING J, HALLER RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 349:2503, 2003

# 357 Conjuntivopatías hereditarias

Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak

Las enfermedades hereditarias que atacan a los principales tejidos conjuntivos del organismo como hueso, piel, cartílago, vasos sanguíneos y membranas básales se encuentran entre las enfermedades genéticas más frecuentes del ser humano. Aquí se describirán principalmente las enfermedades que generan manifestaciones graves, que son relativamente frecuentes o que son lo bastante bien conocidas a nivel molecular como para que puedan servir como modelos útiles: la osteogénesis imperfecta (OÍ), el síndrome de Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos syndrome*, EDS), las condrodisplasias (CD), el síndrome de Marfan (*Marfan syndrome*, MFS), la epidermolisis ampollosa (*epidermolysis bullosa*, EB) y el síndrome de Alport (*Alport syndrome*, AS).

## CLASIFICACIÓN ARDUA DE ESTAS ENFERMEDADES

La clasificación original de las conjuntivopatías se basó en los patrones de herencia, el conjunto de signos y síntomas, las alteraciones histológicas de los tejidos y la limitada información acerca de los defectos moleculares implicados. Esta clasificación comprendía alrededor de una docena de tipos y subtipos de OÍ, aproximadamente el mismo número de EDS, y más de 200 de CD. Sin embargo, en algunos casos la identificación de la base genética de estas enfermedades permite hacer clasificaciones más exactas. Por ejemplo, el descubrimiento de que la mayoría de los pacientes con MFS poseen mutaciones en el gen para fibrilina 1 permitió establecer criterios más rigurosos para definir el síndrome clásico (tipo I). Este descubrimiento también identificó a un subgrupo nuevo de pacientes (tipo II) que no satisfacen los mismos criterios y posee mutaciones demostradas en otros genes. En otras enfermedades ha sido más difícil correlacionar el genotipo con el fenotipo. Por ejemplo, casi todos

los pacientes con OÍ tienen mutaciones en uno de los dos genes para colágeno tipo I, pero se pueden hacer muy pocas generalizaciones sobre la naturaleza de la mutación y la gravedad del fenotipo. Además, en varias de estas enfermedades, la misma mutación no siempre produce el mismo fenotipo en pacientes no relacionados o en miembros de la misma familia. Como resultado, las clasificaciones actuales tienden a subrayar demasiado las diferencias causales entre las enfermedades genéticas graves que se manifiestan desde la lactancia y las enfermedades más frecuentes que aparecen a edades más avanzadas. Por ejemplo, un pequeño subgrupo de mujeres con osteoporosis posmenopáusica exhibe mutaciones en los genes de la procolágena I similares a las mutaciones que se observan en los mismos genes y que generan variedades letales de OÍ. Igualmente, un subgrupo de pacientes con aneurismas aórticos familiares tiene mutaciones en el gen de la procolágena III similares a las que en este mismo gen producen variedades letales de EDS tipo IV y algunos pacientes con artrosis exhiben mutaciones en el gen de la procolágena II similares a las que en este mismo gen dan lugar a condrodisplasia letales.

Como se indicó antes, las pruebas moleculares para mutaciones ayudan a clasificar las enfermedades (p. ej., MFS). En varios síndromes, el uso de estas pruebas dio lugar a criterios de clasificación clínica más rigurosos, lo que resta importancia a las pruebas moleculares para la atención habitual, excepto para tranquilizar a los pacientes y sus familias o para descartar mutaciones en familiares con fenotipos más leves. En otros síndromes las pruebas moleculares son menos útiles porque ha sido difícil establecer la relación entre el genotipo y el fenotipo. Además, muchas de estas pruebas aún son costosas por los reactivos e instrumentos necesarios, así como el personal altamente entrenado. Como resultado, muchas veces es difícil mantener laboratorios que ofrezcan estas pruebas en forma cotidiana, principalmente para las enfermedades más raras o para los pacientes en quienes el mismo fenotipo clínico puede ser resultado de mutaciones en varios genes.

## DEFINICIÓN Y COMPOSICIÓN DEL TEJIDO CONJUNTIVO

La característica distintiva de los tejidos conjuntivos es que las macromoléculas que los componen se organizan formando una matriz extracelular

insoluble (cuadro 357-1). Estas macromoléculas comprenden por lo menos 28 tipos diferentes de colágeno y muchos otros componentes de la matriz. Las diferencias entre los tejidos conjuntivos del hueso, la piel y el cartílago se explican, en parte, por su contenido diverso de componentes específicos (cuadro 357-1). Así, por ejemplo, los tendones y ligamentos están formados principalmente por fibrillas de colágeno tipo I y pequeñas cantidades de otros componentes que contribuyen a la organización de las fibrillas de colágeno tipo I en fibras y haces de fibras. El cartílago está constituido fundamentalmente por fibrillas de colágeno tipo II que forman estructuras similares a arcadas que se distienden por medio de proteoglucanos de carga elevada. La matriz extracelular de la aorta posee colágeno, que confiere resistencia al estiramiento, y elastina, que aporta elasticidad. Las diferencias entre los distintos tejidos conjuntivos dependen también de la organización tridimensional de sus componentes moleculares. Las fibrillas de colágeno tipo I del tendón se agrupan formando haces densos y paralelos de fibras, mientras que las fibrillas de colágeno tipo I de la piel se orientan al azar en el plano de la piel. En el hueso cortical, alrededor de los conductos de Havers se depositan fibrillas de colágeno tipo I con disposición helicoidal. Las fuerzas que regulan la organización tridimensional de los componentes todavía no se conocen.

### BIOSÍNTESIS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Los tejidos conjuntivos se forman en parte por un proceso de autoensamblado en el que una molécula del tamaño, forma y propiedad superficial correctos se une con otras moléculas de estructura igual o similar. Los mecanismos moleculares y las fuerzas promotoras son parecidas a las que participan en la formación de cristales, pero son más complejas por la gran cantidad de componentes participantes y los distintos ritmos con los que se secretan hacia la matriz extracelular.

**Síntesis de la colágena.** Las colágenas tienen conformación helicoidal triple, donde cada una de las tres cadenas de polipéptidos, conocidas como cadenas alfa, posee una secuencia simple y repetitiva de unos 1 000 aminoácidos en la que aparece la glicina (*glycine*, Gly) cada tres aminoácidos. Por tanto, la

secuencia de cada cadena alfa puede designarse como (-Gly-X-Y-jjjj), donde X y Y representan a otros aminoácidos distintos de la glicina. Para plegarse en forma de triple hélice, es imprescindible que uno de cada tres aminoácidos de la cadena alfa sea glicina, el aminoácido más pequeño, ya que este residuo se debe adaptar a un espacio limitado desde el punto de vista esférico en el que se unen las tres cadenas de la triple hélice. Muchos de los aminoácidos de las posiciones X y Y son prolina e hidroxiprolina que, en vista de su estructura anular, proporcionan rigidez a la estructura de triple hélice.

Se han identificado 28 colágenas diferentes. Casi todas ellas son componentes menores que probablemente tienen funciones muy especializadas. Las colágenas fibrilares se disponen en los tejidos en forma de fibrillas largas muy ordenadas que al microscopio electrónico exhiben un patrón característico en forma de bandas. La colágena tipo I es la más abundante y está formada por dos cadenas al idénticas (I) y una tercera cadena a2(I), producto de un gen distinto cuya secuencia de aminoácidos difiere ligeramente. La colágena tipo II, que es la colágena fibrilar del cartílago, está formada por tres cadenas al (II) idénticas. La colágena tipo III está compuesta por tres cadenas a(III) idénticas. Se encuentra en pequeñas cantidades en muchos tejidos que contienen colágena tipo I y en grandes cantidades en los vasos sanguíneos mayores. La colágena tipo IV está formada por tres cadenas alfa sintetizadas con la información de uno de seis genes diferentes. Se dispone en las membranas báslas, donde se une por sí misma con lamininas y otras macromoléculas para formar una red tridimensional compleja que ofrece una barrera de difusión en el glomerulo renal, el alvéolo pulmonar y otros tejidos.

Las colágenas se sintetizan primero como precursores grandes y solubles llamados *procolágenas* que están compuestos por cadenas proa. Conforme estas cadenas se sintetizan en los ribosomas, sus extremos libres se desplazan hacia las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (fig. 357-1). Los péptidos de señal hidrófoba se segmentan a nivel de la terminación N y comienzan otras reacciones posteriores a la traducción. Los residuos de prolina en la posición Y de las secuencias repetitivas -Gly-X-Y- se convierten en hidroxiprolina por acción de la prolil-hidroxilasa. Esta enzima necesita ácido ascórbico como cofactor, lo que explica la razón por la que las heridas no cicatrizan en el escorbuto (cap. 71). Si no se convierten suficientes residuos de prolina en hidroxiprolina, la colágena no podrá plegarse en la triple espiral que es estable a la temperatura corporal. La proteína anormal se acumula en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y se degrada con lentitud. La hidroxilasa de lisilo actúa de manera similar sobre los residuos de Usina en la posición Y, convirtiéndolos en hidroxilisina. Muchos de los residuos de hidroxilisina se glucosilan con galactosa o bien con galactosa y glucosa. Sobre el propéptido terminal C de cada cadena se ensambla un gran oligosacárido con un alto contenido de manosa.

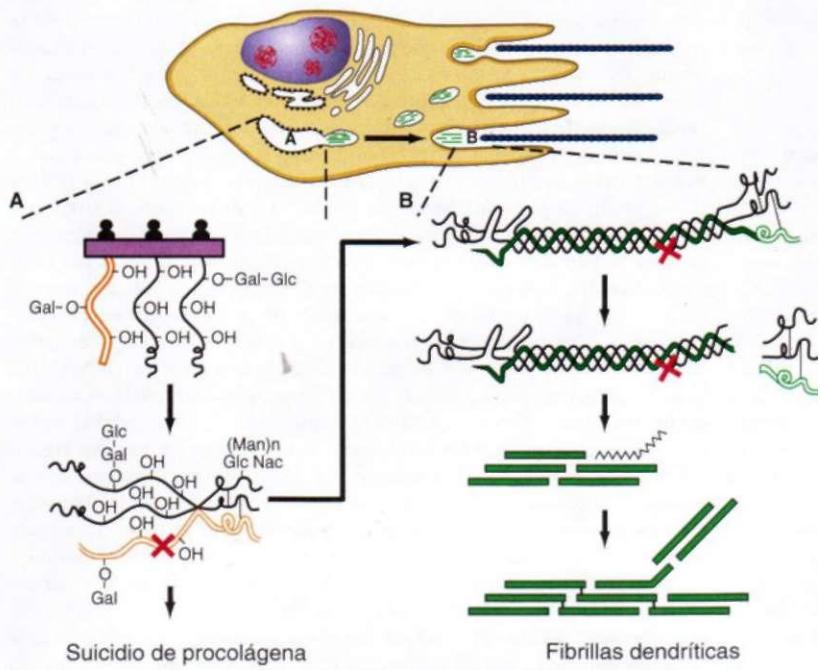
Después de la secreción, la procolágena se convierte en colágena gracias a que la proteinasa de procolágena N segmenta a sus propéptidos N y la proteinasa de procolágena C hace lo mismo con los propéptidos C hasta convertirlos en colágena. Esta transformación convierte al precursor en colágena tipo I, lo que reduce la solubilidad de la proteína unas 1 000 veces. La energía entrópica que se libera impulsa el autoensamblaje espontáneo de la colágena formando fibrillas. Las fibras de colágena autoensambladas son bastante resistentes a la tensión. La resistencia aumenta todavía más con las reacciones de enlace cruzado que forman uniones covalentes entre las cadenas alfa de una molécula y las cadenas alfa de las moléculas adyacentes. En la primera etapa del enlace cruzado la lisiloxidasa oxida a los grupos amino de unos cuantos residuos de lisina o hidroxilisina para formar aldehidos que interactúan para formar enlaces covalentes estables.

Durante el crecimiento y desarrollo las fibrillas de colágena de todos los tejidos se someten de manera repetitiva a síntesis, degradación y nueva síntesis. Ciertas colagenasas inicián la degradación de las fibras de colágena en los tejidos. Las fibras de colágena de la mayor parte de los tejidos del adulto sano sufren un recambio metabólico mínimo. Una excepción son las fibrillas de colágena que se degradan y sintetizan de nuevo como parte de la remodelación continua del hueso. Además, aunque la colágena de muchos tejidos del adulto es estable desde el punto de vista metabólico, la velocidad de recambio aumenta bajo ciertas circunstancias. En la inanición se degrada gran parte de

CUADRO 357-1 COMPONENTES DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS EN DIVERSOS TEJIDOS

Tejido conjuntivo	Componentes principales	Cantidades aproximadas (% peso seco)	Características o funciones
Dermis, ligamentos, tendones	Colágeno tipo I		Haces de fibrillas
	Colágeno tipo III	5-15	Fibrillas finas
	Colágeno tipo IV, laminina, nidógeno	<5	En las láminas báslas bajo el epitelio y en los vasos sanguíneos
	Colágenas, tipos V, VI y VII	<5	El tipo VII forma los anclajes de las fibrillas; otras desconocidas
	Elastina, fibrilina	<5	Confiere elasticidad
	Fibronectina	<5	En fibras de colágena y superficies celulares
	Proteoglucanos, <sup>o</sup> hialuronato	0.5	Confiere resistencia
	Colágeno tipo I	90	Red compleja de fibrillas
	Colágeno tipo VI	1-2	Función desconocida
	Proteoglucanos <sup>o</sup>	1	Función desconocida
Hueso (desmineralizado)	Osteonectina, osteocalcina, osteopontina, ct2-gluco-proteína, sialoproteínas	1-5	Quizá regula la mineralización
	Colágeno tipo I	20-40	Red de fibrillas
	Colágeno tipo III	20-40	Fibrillas finas
	Elastina, fibrilina	20-40	Confieren elasticidad
	Colágeno tipo IV, laminina, nidógeno	<5	Forman la lámina basal
Aorta	Colágeno tipo I	20-40	Red de fibrillas
	Colágeno tipo III	20-40	Fibrillas finas
	Elastina, fibrilina	20-40	Confieren elasticidad
	Colágeno tipo IV, laminina, nidógeno	<5	Forman la lámina basal
	Colágeno tipos V y VI	<2	Funciones desconocidas
Cartílago	Proteoglucanos <sup>o</sup>	<3	Confieren resistencia
	Colágeno tipo II	40-50	Arcadas de fibrillas finas
	Colágeno tipo IX	5-10	Conecta las fibrillas tipo II
	Colágeno tipo X	5-10	Rodea a las células hipertróficas
	Colágeno tipo XI	<10	Función desconocida
	Proteoglucanos, <sup>o</sup> hialuronato	15-50	Confieren resistencia

<sup>o</sup>Como se señala en el texto se han identificado más de 30 proteoglucanos, que difieren en las estructuras de sus proteínas centrales y en su contenido de cadenas laterales de glucosaminoglucanos de sulfato-4-condroitina, sulfato-6-condroitina, sulfato de dermatano y sulfato de queratina. La lámina basal contiene un proteoglucano con una cadena lateral de heparano sulfato que es similar a la heparina.



**FIGURA 357-1. Esquema de la síntesis de una fibrilla de colágeno tipo I en un fibroblasto.** **A.** Pasos intracelulares del ensamblaje de la molécula de procolágeno. Las hidroxilaciones y glucosilaciones de las cadenas proa comienzan poco después de que los grupos aminoterminales pasan a las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y continúan una vez que se asocian las tres cadenas por sus propéptidos carboxiterminales y se unen por puentes disulfuro. **B.** Escisión de procolágeno en colágeno, autoensamblaje de la molécula de colágeno en fibrillas escalonadas y formación de enlaces cruzados de las moléculas en las fibrillas. La escisión de los propéptidos puede ocurrir dentro de las criptas del fibroblasto, como se muestra en la figura, o a cierta distancia de la célula. Las mutaciones (representadas por X) provocan la síntesis de cadenas proal(I) y proa2(I) de procolágeno tipo I estructuralmente anormales, por interferencias con el ensamblaje de la proteína (suicidio de procolágeno) (**A**) o con la transformación de las fibrillas de colágena normales (**B**). [Tomada de DJ Prockop et al: Am J Med Genet 34:60, 1989; con autorización.]

la colágena de la piel y otros tejidos conjuntivos, liberando aminoácidos para la gluconeogénesis (cap. 72). Asimismo, la mayor parte de los tejidos conjuntivos pierde grandes cantidades de colágena durante la inmovilización o tras períodos prolongados de poco estrés gravitatorio. En la artritis reumatoide, la invasión del cartílago articular por el paño sinovial provoca la degradación rápida de la colágena. Los glucocorticoides reducen la velocidad de síntesis de la colágena, con lo cual disminuye su contenido en gran parte de los tejidos conjuntivos, entre ellos el hueso. La falta de colágena debilita los tejidos. Sin embargo, en muchos estados patológicos existe un depósito excesivo de colágena. Cuando un tejido se lesiona, después de la respuesta inflamatoria aumenta el depósito de fibrillas de colágena en forma de tejido fibrotico y cicatrices. Ese depósito de fibrillas durante la reparación es en gran parte irreversible y, por tanto, una de las características anatomo-patológicas fundamentales de la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la ateroesclerosis y la nefroesclerosis.

**Síntesis de elastina.** Aparentemente el ensamblaje de la elastina se encuentra íntimamente ligado al de la colágena, ya que algunas de las prolinas de la proteína se hidroxilan a hidroxiprolina por acción de la prolilhidroxilasa. No obstante, el monómero de la elastina es un polipéptido único que no se pliega formando una estructura tridimensional definida y que no se sintetiza en forma de una molécula precursora grande. Por el contrario, se segregó lentamente desde las células hasta los compartimentos extracelulares, donde forma depósitos amorfos alrededor de microfibrillas previamente depositadas. A continuación se establecen enlaces cruzados covalentes en los depósitos de elastina por medio de la oxidación de los residuos de lisina a aldehídos por acción de la misma lisiloxidasa que origina la formación de enlaces cruzados de la colágena. Las microfibrillas de los depósitos de elastina están formadas en gran parte por fibrilina, una proteína de gran tamaño que forma hileras similares a rosarios.

**Síntesis de proteoglucanos.** La síntesis de proteoglucanos comienza con la formación de una proteína central en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso que posteriormente sufre una serie de modificaciones gracias a las transferasas de azúcar y sulfato que generan largas cadenas laterales de glucosaminoglucanos. Se han identificado al menos 30 proteoglucanos basándose en las diferencias existentes en las estructuras de sus proteínas centrales y cadenas laterales. El principal proteoglucano del cartílago, llamado *agrecano*, posee una proteína central de alrededor de 2 000 aminoácidos a la que se unen múltiples cadenas laterales de sulfato de condroitina y sulfato de queratina, mucopolisacáridos formados por secuencias repetitivas de disacáridos de carga elevada. El conjunto de proteoglucanos de carga elevada fija agua y pequeños iones que distienden la redcelilla de colágena y, de este modo, confieren al tejido resistencia a la presión.

## ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA

La OÍ se caracteriza principalmente por una reducción generalizada de la masa ósea (osteopenia) y por huesos frágiles. A menudo se acompaña de escleróticas azules, anomalías dentales (dentinogenesis imperfecta), pérdida auditiva progresiva y antecedente familiar positivo.

**Clasificación.** La clasificación más frecuente de la OÍ fue creada por Sillence (cuadro 357-2). El tipo I es la variedad más leve y la mayoría de los pacientes tiene escleróticas azules distintivas. El tipo II es letal dentro del útero o poco después del nacimiento. Los tipos III y IV son intermedios entre los tipos I y II. Difieren del tipo I en el sentido de que son más graves y las escleróticas no son azules, sólo un poco azuladas durante la lactancia y blancas en la madurez. El tipo III difiere del tipo IV en que tiende a ser más grave con la edad, probablemente porque la distinción entre los tipos IV y III de osteogenesis imperfecta carece de utilidad clínica. Por lo tanto, basta con clasificar a los pacientes en un grupo que padece la variedad leve (tipo I), otro que sufre el tipo letal (tipo II) y otro que experimenta

la variedad de gravedad moderada (tipo III). Recientemente se observó que unos cuantos pacientes con varios síntomas de OÍ carecen de mutaciones en los genes para la colágena tipo I. Estos pacientes tienen un patrón óseo lamelar característico, así como hallazgos clínicos y radiográficos distintivos. Se les ha clasificado como tipos V, VI y VII de osteogenesis imperfecta.

La clasificación de las formas leve y moderada de OI no siempre tiene valor pronóstico por las variaciones en la evolución clínica. Algunos pacientes parecen normales al nacer y se agravan en forma progresiva; otros tienen múltiples fracturas durante la lactancia e infancia, mejoran después de la pubertad y las fracturas vuelven a aumentar posteriormente. Las mujeres tienen una propensión particular a las fracturas durante el embarazo y después de la menopausia. Algunas mujeres de familias con variantes leves de OÍ no sufren fracturas hasta después de la menopausia y su enfermedad puede ser difícil de distinguir de la osteoporosis posmenopáusica.

**Frecuencia.** La frecuencia de la OÍ tipo I es de cerca de uno por cada 30 000 habitantes. El tipo II tiene una frecuencia al nacer de alrededor de uno por 60 000,

**CUADRO 357-2 CLASIFICACIÓN AMPLIADA DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OÍ)**

Tipo	Fragilidad ósea	Escleróticas azules	Dentición anormal	Pérdida auditiva	Herencia*
I	Leve	Presentes	Presente en algunos	Presente en la mayoría	AD
II	Extrema	Presentes	Presente en algunos	Desconocida	S, raras veces AR
III	Grave	Azuladas al nacer	Presente en algunos	Frecuencia elevada	AD, raras veces AR
IV	Variable	Ausentes	Ausente en IVA, presente en IVB	Frecuencia elevada	AD
V	Moderada a grave	Ausentes	Ausente		AD
VI	Moderada a grave	Ausentes	Ausente		Desconocida
VII	Moderada	Ausentes	Ausente	Ausente	AR

\*AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; S, esporádica (sporadic).

pero la frecuencia de las tres formas graves identificables en el nacimiento (tipos II, III y IV) puede ser mucho mayor. Sólo se han detectado unos pocos pacientes con los tipos V, VI y VII.

**Efectos esqueléticos.** En la ÓI tipo I, la fragilidad de los huesos puede ser tan intensa que limite la actividad física o tan leve que las personas no limiten su actividad. Las radiografías del cráneo de los pacientes con formas leves pueden mostrar un aspecto moteado por la existencia de pequeños islotes de osificación irregular. En la ÓI tipo II, los huesos y otros tejidos conjuntivos son tan frágiles que se pueden producir lesiones durante la vida intrauterina o en el parto. A menudo se observa una osificación incompleta de muchos huesos. También se pueden identificar fracturas costales o costillas arroseteadas y huesos largos aplastados (*accordinafemora*). Por razones que se ignoran, los huesos largos pueden ser demasiado gruesos o demasiado delgados. En los tipos III y IV, las fracturas múltiples secundarias a fuerzas físicas menores pueden dar lugar a deformidades graves. La xifoescoliosis puede alterar la respiración, causar corazón pulmonar y predisponer a infecciones pulmonares. El aspecto radiográfico en "palomitas de maíz" de los depósitos de mineral en los extremos de los huesos largos es un signo de mal pronóstico. Algunos pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos secundarios a compresión basilar y a hidrocefalia comunicante. La ÓI tipo V se reconoce por la presencia de luxación de la cabeza radial y formación de un callo hiperplásico. En pacientes con el tipo VII de la enfermedad se observan rizomelia y coxa vara.

En todas las formas de ÓI la densidad mineral ósea está disminuida. Sin embargo, el grado de osteopenia puede ser difícil de valorar, ya que las fracturas recidivantes limitan el ejercicio, lo que agrava aún más la pérdida de la masa ósea. Sorprendentemente, la consolidación de las fracturas parece normal.

**Alteraciones oculares.** Las escleróticas pueden tener desde un color normal hasta un color ligeramente azulado o azul intenso. El color azul probablemente se debe a la delgadez de las capas de colágena de la esclerótica, que permite visualizar las capas de la coroides. Las escleróticas azules son, sin embargo, un rasgo hereditario en algunas familias que no presentan un aumento de la fragilidad ósea.

**Dentinogenesis.** Los dientes pueden ser normales, mostrar una moderada alteración de la coloración o ser claramente anormales. El esmalte suele tener un aspecto normal, pero los dientes presentan a veces color ámbar, amarillo-marrón o un azul translúcido característico debido al depósito inadecuado o a la deficiencia de dentina. En general, parece que los dientes temporales son menores de lo normal, mientras que los permanentes a menudo tienen forma acampanada con una base reducida. En algunos enfermos, los dientes se fracturan con facilidad y deben extraerse. El defecto de la dentina es atribuible directamente al hecho de que la dentina normal tiene abundante colágena tipo I. Sin embargo, se pueden heredar defectos dentales similares en ausencia de signos de osteogenesis imperfecta.

**Pérdida de audición.** La pérdida de audición suele comenzar durante el segundo decenio de la vida y ocurre en más de 50% de los pacientes mayores de 30 años. La pérdida puede ser de conducción, sensitivoneural o mixta y su gravedad es muy variable. El oído medio suele mostrar un desarrollo anómalo, osificación deficiente, persistencia del cartílago en zonas que normalmente deberían estar osificadas y depósitos anormales de calcio.

**Otras manifestaciones.** Otras manifestaciones de afección de los tejidos conjuntivos son piel fina, en la que se producen grandes cicatrices, laxitud articular con luxaciones permanentes indistinguibles de las del EDS y en ocasiones manifestaciones cardiovasculares, como insuficiencia aórtica, prolapse de las válvulas mitrales, insuficiencia mitral y fragilidad de los grandes vasos sanguíneos. Por razones desconocidas algunos enfermos desarrollan un estado hipermetabólico con elevación de la concentración sérica de tiroxina, hipertermia y sudoración excesiva.

**Defectos moleculares.** La mayoría de los pacientes que cumplen los criterios clínicos de ÓI son heterocigotos para mutaciones en cualquiera de los genes para la cadena proal(I) o en el gen para la cadena proa2(I) de la

procolágena tipo I (los genes *COLIA1* y *COLIA2*). Sorprendentemente, se encuentran mutaciones nulas que producen insuficiencia haploide en pacientes con ÓI tipo I, la forma más leve de la enfermedad. Más de 90% de los enfermos con ÓI tipo I y escleróticas azules tienen mutaciones que reducen a cerca de 50% la síntesis de las cadenas proal(I). Las mutaciones que reducen la síntesis de cadenas proa2(I) originan fenotipos un poco más graves que se pueden superponer con EDS. Las variantes más graves (tipos II, III y IV) se producen por mutaciones que producen cadenas proa de estructura anormal, pero con función parcial. Estas mutaciones comprenden supresiones génicas parciales, duplicaciones génicas parciales y mutaciones por corte y empalme. Sin embargo, las mutaciones más frecuentes son sustituciones de bases únicas que introducen un aminoácido con una cadena colateral voluminosa en lugar de uno de los residuos de glicina que aparecen cada tercer aminoácido en el dominio helicoidal triple de una cadena proa. De hecho, cualquiera de los 338 residuos de glicina en la cadena proal(I) o proa2(I) es un sitio potencial para una mutación que cause enfermedad. Las mutaciones que producen cadenas proa de estructura anormal ejercen sus efectos a través de alguno de tres mecanismos (fig. 357-1). Primero, la presencia de una cadena proa anormal en una molécula de procolágena que contiene dos cadenas proa normales puede impedir el plegamiento de la proteína hasta adquirir su conformación helicoidal triple, provocando la degradación de la molécula entera en un proceso llamado *suicidio de procolágena*. Se observan mutaciones negativas dominantes similares con otras proteínas formadas por múltiples subunidades. El resultado neto del suicidio de la procolágena es la acumulación de la proteína no plegada en el retículo endoplásmico rugoso de las células y la menor cantidad de colágena disponible para el ensamble de fibrillas. Segundo, la presencia de una cadena proa anormal en una molécula de procolágena puede interferir con la división del N-propéptido de la proteína. La persistencia del N-propéptido en una fracción de las moléculas interfiere con el autoensamblaje de la colágena normal, de manera que se forman fibrillas de colágena delgadas e irregulares. Tercero, la sustitución de la glicina por un aminoácido más voluminoso provoca un cambio en la conformación de la molécula que deriva en el ensamble de fibrillas de colágena con ramificaciones anormales, o demasiado gruesas y cortas. Los datos sobre las consecuencias moleculares de las mutaciones en los genes de procolágena tipo I que causan ÓI han servido como paradigma para explicar los efectos de las mutaciones en otros genes de la colágena.

Es posible hacer varias generalizaciones sobre las mutaciones en los genes de colágena. Una es que los pacientes que no son familiares rara vez comparten la misma mutación en el mismo gen. Se han identificado más de 900 de estas mutaciones "privadas", con un poco más en el gen *COLIA1* que en el *COLIA2*. Otra tendencia general es que mutaciones similares en distintas regiones del mismo gen producen síndromes distintos, tanto en cuanto a la gravedad como a los tejidos afectados. Una causa de las manifestaciones clínicas tan heterogéneas es que diferentes regiones de la gran molécula de colágena son más importantes para su función en algunos tejidos conjuntivos que en otros. Por ejemplo, algunas regiones de la molécula de colágena tipo I son indispensables para la unión de las proteínas de mineralización en el hueso, de manera que las mutaciones en estas regiones causan huesos frágiles pero no modifican la función de la piel y otros tejidos sin mineralización. Sin embargo, es más difícil explicar cómo estas mismas mutaciones generan un fenotipo grave en algunos y un fenotipo leve en otros integrantes de la misma familia. Al parecer, estas variaciones fenotípicas son características de la ÓI en la que algunos miembros de la familia son bajos y sufren fracturas múltiples por traumatismos menores, mientras que otros integrantes de la misma familia tienen talla normal y carecen de fracturas. Antiguamente estas diferencias fenotípicas se explicaban por ciertas variaciones indefinidas en el fondo genético de distintos miembros de la familia. Sin embargo, los estudios en ratones transgénicos demuestran una variación fenotípica similar con expresión de un gen de colágena mutado en una cepa endogámica de ratones cuyo fondo genético es uniforme. Por lo tanto, es probable que la variación fenotípica se deba a fenómenos fortuitos o aleatorios indefinidos durante el desarrollo embrionario y fetal. Aunque las variaciones fenotípicas drásticas son raras en la ÓI y otras enfermedades similares, es importante incluirlas en el asesoramiento que se ofrece a las familias sobre las consecuencias de las mutaciones heredadas. Hace poco se detectaron mutaciones en el gen para la proteína del cartílago (*cartilage-associatedprotein*, CASP) o CRTAP) en una familia con la variedad recesiva de ÓI tipo II y en otra familia con ÓI tipo VII. La CRTAP se une con la hidroxilasa-3 de prolilo y al parecer es esencial para la hidroxilación eficaz del carbono en posición 3 de un residuo único de prolilo en la posición X de la secuencia de la colágena tipo I. La hidroxilasa-3 de prolilo está codificada por el gen *LEPRE1* y se encontraron mutaciones completas de este gen en cinco casos de una nueva enfermedad ósea recesiva similar a la osteogénesis imperfecta grave o letal.

**Herencia y mosaicismo en las células de la línea germinativa y en células somáticas.** La OI tipo I casi siempre se hereda como rasgo autosómico dominante. Sin embargo, algunos pacientes con esta enfermedad al parecer constituyen mutaciones nuevas esporádicas, o tal vez el diagnóstico haya pasado desapercibido en generaciones previas. La OI más letal es resultado de mutaciones esporádicas que ocurren en la línea germinativa de uno de los padres. Por la posibilidad de mosaicismo en la línea germinativa en las mutaciones nuevas, existe una probabilidad cercana a 7% de que un segundo hijo herede una variante grave de osteogénesis imperfecta.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se establece con base en los criterios clínicos. Casi siempre basta la presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o antecedentes heredofamiliares de la enfermedad. Se deben excluir otras causas posibles de fracturas patológicas como síndrome del niño maltratado, deficiencias alimentarias, cáncer y otros trastornos hereditarios como las condrodisplasias y la hipofosfatemia. La ausencia de equimosis superficiales ayuda a distinguir a la OI del síndrome del niño maltratado. Las radiografías exhiben reducción de la densidad ósea que se comprueba con absorciometría fotónica o de rayos X. La microscopía ósea ayuda al diagnóstico. Es posible demostrar un defecto molecular en la procolágena tipo I en dos tercios de los pacientes por medio de la incubación de fibroblastos con aminoácidos radiactivos para luego analizar las cadenas proa por medio de electroforesis en gel de poliacrilamida. Sin embargo, las mutaciones en los exones que codifican el extremo N de la región helicoidal, donde las anomalías bioquímicas no generan una colágena muy modificada, son difíciles de detectar por medio de electroforesis en gel. Las mutaciones mismas pueden definirse en la mayoría de los pacientes por medio de la identificación de la secuencia del DNA genómico con pruebas disponibles en laboratorios especializados. Puesto que cada probando y cada familia suele tener una mutación privada, se requiere del análisis extenso de casi 10 000 bases en cada uno de los dos genes para identificar la mutación exacta. El análisis de los genes de colágena y la mayor parte de los otros genes grandes casi siempre se realiza por medio de unas 100 reacciones en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para amplificar los exones y los límites entre exones e intrones de los dos grandes genes, seguidas de la detección de los productos de la PCR para identificar heterodobles de las cadenas normales y mutadas. Si no se encuentra una mutación con la técnica de detección, se establece la secuencia de los productos de la PCR. Después de identificar una mutación en un gen de procolágena tipo I se puede utilizar una prueba simple de PCR para detectar a los miembros de la familia con riesgo o para el diagnóstico prenatal. Las pruebas de DNA son útiles en los pacientes que no satisfacen todos los criterios de OI; como adjunto al diagnóstico prenatal; para distinguir a la OI del síndrome de niño maltratado y para tranquilizar a pacientes y familiares.

## O OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Muchos pacientes con OI llevan a cabo sus actividades de manera satisfactoria a pesar de tener graves deformidades. Los individuos con variedades más leves de la enfermedad necesitan poco tratamiento cuando la frecuencia de las fracturas disminuye tras la pubertad, pero las mujeres si requieren una atención especial durante el embarazo y después de la menopausia, cuando la frecuencia de las fracturas aumenta de nuevo. En los casos más graves, los niños necesitan un programa completo de fisioterapia, tratamiento quirúrgico de las fracturas y de las deformidades esqueléticas y educación vocacional.

Muchas de las fracturas sólo provocan desplazamientos discretos y se acompañan de edema mínimo de los tejidos blandos. Por tanto, el tratamiento consta de un apoyo mínimo o tracción durante una o dos semanas seguido de un yeso ligero. Si las fracturas son relativamente indoloras, la fisioterapia se inicia pronto. La pérdida de masa ósea secundaria a la inactividad física se previene por medio de la realización prudente de ejercicio. Algunos médicos recomiendan la inserción de vastagos de acero en los huesos largos para corregir las deformidades de las extremidades, pero es difícil valorar la relación riesgo/beneficio y la rentabilidad de este tipo de intervenciones. En los casos de neumonía y corazón pulmonar está justificado administrar el tratamiento convencional agresivo. Cuando la sordera es acentuada, se puede obtener un resultado satisfactorio por medio de estapedectomía o sustituyendo el estribo por una prótesis. Los sujetos con una variedad moderada a grave de la enfermedad deben ser evaluados de manera periódica para evitar posibles problemas neurológicos. Alrededor de la mitad de los niños logra crecer de modo considerable si reciben hormona de crecimiento. Recientemente se empezó a utilizar el tratamiento con bisfosfonatos para reducir la pérdida ósea en las formas moderada y grave de OI. Los resultados iniciales son alentadores, pero aún se desconocen los efectos a largo

plazo del descenso en la resorción ósea y el recambio óseo. Se está llevando a cabo un estudio clínico en el que los pacientes recibieron por vía intravenosa células madre de médula ósea, conocidas como células primordiales mesenquimatosas o células multipotenciales del estroma (*multipotent stromal cells*, MSC), que se alojan en los sitios de lesión hística y reparan los tejidos a través de varios mecanismos, incluida la diferenciación en osteoblastos (cap. 67). En la primera fase del estudio, cuatro niños con OI grave (tipo III) mostraron mejoría clínica después de la ablación de la médula ósea y el trasplante de médula ósea completa de un hermano con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatible. La justificación del estudio fue que la médula ósea del donante quizás aporta MSC naturales capaces de diferenciarse en osteoblastos normales, lo que mejoraría la calidad de hueso en los pacientes. En la segunda fase del estudio, los niños mejoraron más pero transitoriamente después de la administración intravenosa de grandes cantidades de MSC naturales de los mismos donantes con los que los pacientes compartían ahora un sistema inmunitario. Estos resultados despertaron la posibilidad de crear en el futuro tratamientos efectivos con células primordiales para la OI una vez que existan protocolos efectivos y seguros para corregir la mutación en la colágena tipo I de la MSC del propio paciente.

Es de gran importancia ofrecer asesoramiento y apoyo emocional tanto al paciente como a sus padres; en algunos países existen asociaciones que proporcionan ayuda en estas áreas. La ecografía prenatal permite detectar a los fetos con una variedad grave de la enfermedad alrededor de las 16 semanas de gestación. El diagnóstico se confirma demostrando la síntesis de cadenas proa anormales o bien estableciendo la secuencia del DNA en las velosidades coriónicas obtenidas por biopsia entre las ocho y 12 semanas de gestación.

## SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) se caracteriza por hiperelasticidad de la piel e hipermovilidad articular.

**Clasificación.** Se han identificado varios tipos de EDS con base en la magnitud del desorden cutáneo, articular y de otros tejidos; el modo de herencia; y el análisis molecular y bioquímico (cuadro 357-3). El EDS clásico comprende una variedad grave (tipo I) y otra más leve (tipo II), ambas caracterizadas por hipermovilidad articular y piel de textura aterciopelada, hiperextensible y con formación fácil de cicatrices. En el EDS con hipermovilidad articular (tipo III), esta característica es más prominente que los cambios cutáneos. En el EDS tipo vascular (tipo IV), los cambios cutáneos son más prominentes que los articulares y los pacientes tienden a morir súbitamente por rotura de algún vaso grande o viscosa hueca. El EDS V es similar al tipo II, pero se hereda como rasgo ligado a X. La variedad ocular-escoliosis de EDS (tipo VI) se caracteriza por escoliosis, fragilidad ocular y deformidad cónica de la córnea (queratocono). La variedad artrocalásica de EDS (tipos VII A y B) se caracteriza por hipermovilidad articular marcada difícil de distinguir del EDS tipo III salvo por los defectos moleculares específicos en la transformación de la procolágena tipo I a colágena. La variedad periodontal de EDS (tipo VIII) se distingue por cambios periodontales prominentes. Los EDS IX, X y XI se definieron con base en los resultados bioquímicos y clínicos preliminares. Al EDS por deficiencia de tenascina X no se le ha asignado un tipo; es una variedad autosómica recesiva del síndrome similar al EDS II. En vista de la superposición de signos y síntomas, muchos pacientes y familias con algunas de las características de EDS no se pueden adscribir a ninguno de los tipos definidos.

**Frecuencia.** La frecuencia general de EDS es cercana a uno de cada 5 000 nacimientos, con cifras más altas entre los de raza negra. Los tipos más frecuentes de EDS son el clásico y el de hipermovilidad. Los pacientes con variedades más leves no suelen buscar atención médica.

**Piel.** Los cambios cutáneos varían desde una piel delgada y aterciopelada hasta una hiperextensibilidad exagerada (síndrome del "hombre de goma") o una que se lesionan y cicatriza fácilmente. Los pacientes con EDS clásico fabrican cicatrices características en "papel de cigarrillo". En el EDS tipo vascular se forman grandes cicatrices e hiperpigmentación sobre las prominencias óseas y la piel es tan delgada que se ven los vasos sanguíneos subcutáneos. En la variedad periodontal del síndrome, la piel es más frágil que hiperextensible y fabrica cicatrices atroncas pigmentadas. En varios tipos de EDS se forman equimosis fácilmente.

**Alteraciones de los ligamentos y articulaciones.** La laxitud e hipermovilidad articular varían de formas leves a luxaciones irreducibles de las

CUADRO 357-3 DIFERENTES FORMAS DE SÍNDROME DE EHLERS DANLOS

Tipo	Manifestaciones típicas	Herencia	Defecto genético	Defecto proteico
Clásico (EDS I, grave; EDS II, leve)	Piel hiperextensible y frágil, hipermovilidad articular, fragilidad hística manifestada por cicatrices atroncas anchas	AD AD, AR	COL 5A1 COL5A2	Colágena V
			COL1A1 COL 1A2	Cadenas proal (I) y proa2(I) de la procolágena 1
Con hipermovilidad (EDS III)	Hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, ausencia de fragilidad hística	AD	TNX	Tenascina X
Vascular (EDS IV)	Longevidad muy reducida por rotura espontánea de órganos internos, como arterias e intestinos; la piel es delgada, translúcida y frágil, con equimosis extensas; hipermovilidad articular en espejo; apariencia facial característica	AD	COL3A1	Colágena III
EDS ligado a X (EDS V)	Similar al tipo clásico	Recesiva ligada a X AR	Desconocido PLOD1	Desconocido
EDSVIocular-escoliótico (EDS VIA yEDSVIB)	Manifestaciones de EDS clásico, así como hipotonía muscular grave después de nacer, xifoescoliosis progresiva, fenotipo marfanoides, osteopenia, a veces rotura del globo ocular y grandes arterias			Deficiencia de actividad de la dioxigenasa-5 de procolágena-lisina (EDS VIA) Desconocido para EDS VIB
EDS VII artrocalásico (EDSVIIAY EDS VIIIB)	Luxación congenita bilateral de la cadera, hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, osteopenia	AD	COL1A1 COL1A2	Mutaciones que impiden la división de los N-propéptidos
EDS dermatoesparáctico VIIC	Piel frágil y redundante, hernias prominentes, laxitud articular, rasgos dismórficos	AR	ADAMTS2	Deficiencia de proteinasa N-terminal de procolágena I
EDS periodontal VIII	Periodontitis por absorción con pérdida prematura de dientes permanentes, fragilidad cutánea, lesiones cutáneas	AD	Desconocido TNX	Desconocido
EDS por deficiencia de tenascina X	Similar al EDS II	AR		Tenascina X

**Nota:** AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

caderas y otras grandes articulaciones. En las formas leves, los pacientes aprenden a reducir por sí mismos las luxaciones y a evitarlas limitando sus actividades físicas. Las variedades más graves requieren incluso de reparaciones quirúrgicas. Algunos pacientes tienen dificultad funcional progresiva con la edad.

**Otras manifestaciones.** Algunos casos se acompañan de prolапso mitral y hernias, principalmente el tipo I. Son frecuentes los pies planos y una escoliosis leve a moderada. La laxitud articular extrema y las luxaciones repetidas pueden ocasionar una artritis degenerativa. En el tipo ocular-escoliótico de EDS se pueden producir roturas oculares con traumatismos leves y la xifoescoliosis puede causar dificultad respiratoria. Además, las escleróticas pueden ser azules.

**Defectos moleculares.** Muchos pacientes tienen mutaciones en los genes estructurales de la colágena o en los genes para la transformación de la procolágena (cuadro 357-3). Sin embargo, varios genes de la colágena y relacionados con la colágena se excluyeron como loci para el EDS y es probable que participen mutaciones de otros genes. Cerca de 50% de los pacientes con EDS clásico (tipos I y II) tienen mutaciones en dos de los tres genes (*COL5A1* y *COL5A2*) para la colágena tipo V, una colágena menor que se encuentra relacionada con la colágena tipo I en muchos tejidos. A diferencia de las mutaciones en los genes de la colágena que causan otros síndromes, la mayor parte de las mutaciones es de tipo completo, lo que provoca insuficiencia haploide; las mutaciones puntuales son raras. Unos cuantos pacientes con el fenotipo de EDS clásico grave tienen mutaciones en el gen *COL1A2*. Algunos sujetos con EDS con hipermovilidad (tipo III) tienen mutaciones en el gen TNX que codifica la tenascina X, otro componente menor del tejido conjuntivo que parece regular el ensamblaje de las fibras de colágena. La mayoría de los pacientes con la forma vascular de EDS (tipo IV) tiene un defecto en la síntesis o la estructura de la procolágena tipo III, un precursor de una colágena moderadamente abundante que se encuentra en muchos tejidos relacionada con la colágena I. Casi todas las mutaciones en el gen de procolágena tipo II son sustituciones de una sola base para los residuos de glicina, con consecuencias similares a las de sustituciones de glicina en otras colágenas (fig. 357-1). La presencia de mutaciones en el gen para la colágena tipo III (*COL3A1*) coincide con el hecho de que los pacientes tienden a la rotura aórtica e intestinal espontánea, tejidos con abundante colágena tipo III. El fenotipo delgado y la tendencia a la cicatrización de la piel son más difíciles de explicar, ya que el tipo III constituye un pequeño porcentaje de la colágena cutánea (cuadro 357-1).

El tipo ocular escoliótico del EDS (tipo IV) se produce por mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el gen *PLOD1* que codifica la dioxigenasa 5 de procolágena-lisina (hidroxilasa 1 de lisilo). El descenso en la actividad de la enzima reduce el contenido de hidroxilisina en la colágena y da origen a una colágena más débil porque los enlaces formados con los residuos de Usina son menos estables que los formados con residuos de hidroxilisina. Las mutaciones en el gen *PLOD1* no se detectan en un pequeño grupo de pacientes con EDS tipo VI que se clasifican como EDS tipo VIB.

El tipo artrocalásico del EDS ocurre por un defecto en la conversión de procolágena en colágena causado por mutaciones que vuelven a la procolágena tipo I resistente a la división por acción de la N-proteinasa de procolágena o por mutaciones que disminuyen la actividad de esta enzima. Las mutaciones en el EDS tipo VIIA alteran el sitio de división en la cadena proal(I) y las mutaciones en el EDS tipo VIIIB alteran el sitio de división en la cadena proa2(I). Ambos tipos se heredan en forma dominante. El EDS tipo dermatosparáctico (tipo VIIC) se debe a mutaciones en el gen *ADAMTS2* que disminuyen la actividad de la N-proteinasa de la procolágena y se hereda como rasgo autosómico recesivo. En las tres formas de EDS tipo VII, la persistencia del N-propéptido en la molécula da lugar a la formación de fibrillas de colágena finas e irregulares. Puesto que la mayoría de estos pacientes no presentan osteopenia clínica, parece que esas fibrillas finas e irregulares bastan para la mineralización del hueso, aunque no proporcionan la fuerza de tensión necesaria a los ligamentos y cápsulas articulares. Sin embargo, algunos pacientes tienen tendencia a las fracturas y son difíciles de distinguir de las variantes de osteogénesis imperfecta.

La causa del EDS tipo periodontótico (tipo VIII) se desconoce. Existen mutaciones dominantes en la tenascina X (TNX) en pacientes con EDS III (cuadro 357-3), pero algunos pacientes con síntomas de EDS II y herencia recesiva tienen mutaciones en ambos alelos del gen relacionado con la fragmentación de las fibras elásticas y la reducción de la colágena. Una variante de EDS, al principio conocida como tipo IX, ahora se clasifica como síndrome de Menke y se debe a mutaciones en el gen que codifica una trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) transportadora de cobre (caps. 354 y 359). Las observaciones iniciales sugerían que el EDS X podría ser resultado de defectos en la fibronectina, pero no se han definido mutaciones específicas.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se basa en criterios clínicos. Los ensayos bioquímicos y los análisis genéticos para los defectos moleculares conocidos de EDS son difíciles y prolongados, pero a veces se dispone de pruebas en laboratorios especializados. Las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo representan un desafío, pero las pruebas son muy útiles para el diagnóstico del EDS vascular tipo IV con su pronóstico catastrófico.

Como ocurre con otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, existe un alto grado de variabilidad entre integrantes de una misma familia con la misma mutación. Algunos pacientes tienen múltiples fracturas y son difíciles de distinguir de la osteogénesis imperfecta. Unas cuantas familias con aneurisma aórtico hereditario tienen mutaciones en el gen para colágeno tipo III sin evidencia de EDS ni osteogénesis imperfecta.

## O SÍNDROME DE EHlers-DANLOS

La reparación quirúrgica y el ajuste de los ligamentos articulares requieren una evaluación quirúrgica cuidadosa en cada paciente, ya que los ligamentos a menudo no soportan las suturas. Los pacientes con equimosis fáciles se deben evaluar en busca de trastornos hemorrágicos. Aquellos con EDS tipo IV y sus familiares se deben evaluar a intervalos regulares para la detección temprana de aneurismas, pero la reparación quirúrgica puede ser difícil por la friabilidad de los tejidos. Además, las mujeres con EDS tipo IV se deben asesorar sobre el riesgo elevado de rotura uterina, hemorragia y otras complicaciones del embarazo.

## CONDRODISPLASIAS

(Véase también cap. 349.) Las condrodisplasias (CD), también llamadas displasias esqueléticas, son trastornos esqueléticos hereditarios caracterizados por enanismo y proporciones corporales anormales. En esta categoría se incluyen también algunas personas con estatura y proporciones corporales normales que muestran características como alteraciones oculares peculiares o hendidura palatina, frecuentes en las formas más graves de CD. Además, muchos pacientes con condrodisplasia presentan alteraciones articulares degenerativas y la condrodisplasia leve en los adultos puede ser difícil de distinguir de la artrosis generalizada primaria.

**Clasificación.** Se han identificado más de 200 tipos y subtipos distintos basándose en diversos criterios, como "portador de la muerte" (tanatóforo), productor de huesos "retorcidos" (diástrófico), con afección de las metáfisis (metafisiario), con afección de las epífisis (epifisiario), con afección a la columna (espóndio-) o productor de alteraciones histológicas características, como un aumento evidente del material fibroso de las epífisis (fibrocondrogénesis). Además, varios epónimos se basan en los primeros informes de casos o en los más completos. Las formas graves de estas enfermedades producen deformaciones evidentes de gran parte de las estructuras cartilaginosas y del globo ocular. Las formas leves son más difíciles de clasificar. Algunas de sus características son cataratas, degeneración del vitreo y desprendimiento de retina, frente alta, cara hipoplásica, paladar hendido, extremidades cortas y delgadas y grandes deformaciones de las epífisis, metáfisis y superficies articulares. Los pacientes con síndrome de Stickler (artooftalmopatía hereditaria) se clasifican en tres tipos según una combinación del fenotipo ocular y los genes mutados.

**Frecuencia.** No existen datos sobre la frecuencia de la mayoría de las CD, pero se calcula que la frecuencia del síndrome de Stickler quizás alcanza hasta uno por 10 000. Por tanto, es probable que estas enfermedades se encuentren entre las conjuntivopatías hereditarias más frecuentes.

**Defectos moleculares.** Un grupo de condrodisplasia es resultado de mutaciones en el gen *COL2A1* para la colágena tipo II. Otros pacientes con condrodisplasia tienen en genes para la proteína central de aggrecano, cuatro colágenas más (tipos VI, IX, X y XI) o tres macromoléculas estructurales (proteína de la matriz de oligómero de cartílago, matrيلina 3 y perlecan) que modifican las interacciones entre la colágena tipo II y el aggrecano. Sin embargo, aún no se identifican los genes mutados en cierto porcentaje de pacientes con condrodisplasia.

El síndrome de Stickler exhibe la relación más clara entre las mutaciones en el gen *COL2A1* con los hallazgos clínicos. Al principio se encontraron mutaciones en el gen de algunos pacientes con el síndrome. Posteriormente se analizó de nuevo a los pacientes con el fin de establecer criterios clínicos más rigurosos para lo que se define como síndrome de Stickler tipo I. Los criterios se basan en una calificación numérica de las anomalías bucofaciales, como el paladar hendido y la facies característica; las anomalías auditivas como la gran frecuencia de pérdida sensorineural; los cambios esqueléticos como la osteoartritis precoz y los antecedentes familiares, con o sin

datos moleculares. En esencia, todos los pacientes que satisfacen los criterios clínicos tienen mutaciones en *COL2A1*. La mayor parte de las mutaciones corresponde a codones que se interrumpen en forma prematura causando insuficiencia haploide. Aunque no todos, muchos de los pacientes que no satisfacen los criterios para el síndrome de Stickler tipo I pero que tienen varias de sus manifestaciones, poseen mutaciones en dos genes específicos para la colágena tipo XI, que es un heterotímero raro formado por cadenas alfa codificadas por el gen para la colágena tipo II (*COL2A1*) y dos genes distintivos para la colágena tipo XI (*COL11A1* y *COL11A2*). Las mutaciones en el gen *COL11A1* también se observan en pacientes con síndrome de Marshall, que es similar al síndrome de Stickler clásico pero con hipoacusia más pronunciada y rasgos dismórficos, como aplanamiento o retracción del segmento intermedio de la cara, puente nasal plano, nariz corta, narinas en anteversión, filtrum largo y ojos grandes. Otros hallazgos radiográficos típicos del síndrome de Marshall son bóveda craneal gruesa, senos frontales anormales y osificación intracranial.

En los pacientes con otras CD que no se clasifican como síndrome de Stickler también se observan mutaciones en el gen *COL2A1*. Al igual que las mutaciones en los genes para otras colágenas, los fenotipos varían desde graves hasta leves y se observan diversas mutaciones, incluidas sustituciones de glicina. Las condrodisplasias graves se caracterizan por deformidades macroscópicas en huesos y cartílago, como las que se observan en la displasía espondiloepifisiaria congénita, displasía espondiloepimetafisiaria congénita, hipocondrogenesia/acondrogenesia tipo II y síndrome de Kniest. Sin embargo, las mutaciones en el gen *COL2A1* se observan en las condrodisplasias más leves y también en algunas familias con pocos síntomas en la infancia, aunque desarrollan cambios degenerativos de osteoartritis en la madurez. Como ocurre en las mutaciones de otros genes de colágena, la correlación entre el genotípico y la gravedad del fenotipo es variable.

Muchas personas con condrodisplasia metafisiaria de Schmidt tienen mutaciones en el gen para la colágena tipo X, una colágena corta formadora de redes que se encuentra principalmente en la zona hipertrófica del cartílago endocondral. El síndrome se caracteriza por talla baja, coxa vara, metáfisis abiertas y marcha de pato.

Los pacientes con acondroplasia tienen mutaciones en el gen para el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) (*FGFR3*). Este síndrome es la causa más frecuente de enanismo con extremidades cortas acompañado de macrocefalia y displasia de las metáfisis de los huesos largos. Más de 90% de los pacientes posee la misma mutación de una sola base en el gen que convierte a la glicina en arginina en la posición 380 del gen *FGFR3*. La mayor parte de los casos representa mutaciones nuevas esporádicas y este cambio de nucleótido debe ser una de las mutaciones recurrentes más frecuentes en el genoma humano. La mutación provoca la traducción no regulada de la señal a través del receptor con formación defectiva del cartílago. Se han encontrado mutaciones que alteran otros dominios de *FGFR3* en pacientes con hipocondroplasia pronunciada y displasia tanatofónica, así como en unas cuantas familias con una variedad de craneosinostosis. Sin embargo, al parecer la mayoría de los pacientes con craneosinostosis tiene mutaciones en el gen *FGFR2*. Las similitudes entre los fenotipos generados por las mutaciones en genes para los receptores FGF y las mutaciones en proteínas estructurales del cartílago quizás se pueden explicar por la observación de que la actividad de los FGF es regulada en parte por proteínas de unión secuestradas en la matriz extracelular.

Los pacientes con seudoacondroplasia, o displasia epifisiaria múltiple autosómica dominante, tienen mutaciones en el gen para la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (*cartilage oligomeric matrix protein*, COMP), que es una proteína que actúa de manera recíproca tanto con colágenas como con proteoglucanos en el cartílago. No obstante, algunas familias con displasia epifisiaria múltiple tienen un defecto en uno de los tres genes para la colágena tipo IX (*COL9A1*, *COL9A2* y *COL9A3*), o en la matrيلina 3, otra proteína extracelular que se encuentra en el cartílago. Los pacientes con una variedad autosómica recesiva de displasia epifisiaria múltiple tienen mutaciones en un gen que codifica una proteína transportadora de sulfato (*DTDST*).

**Diagnóstico.** El diagnóstico de las variedades graves de condrodisplasia se establece por el aspecto físico, los hallazgos radiológicos, las alteraciones histológicas y la evolución clínica. Casi siempre es necesario que los pacientes sean evaluados por especialistas en el campo para establecer el diagnóstico. Los laboratorios más especializados cuentan con análisis de DNA para mutaciones en algunos de los genes. Para el síndrome de Stickler, los criterios diagnósticos más precisos permitieron identificar con gran precisión a las variantes del tipo I con mutaciones en el gen *COL2A1*. Se dice que la variante tipo II con mutaciones en el gen *COL11A1* se identifica por el fenotipo del vitreo como

rosario, y la variante tipo III con mutaciones en el gen *COL11A2* se identifica por las manifestaciones sistémicas características sin alteraciones oculares. Es posible hacer el diagnóstico prenatal con el análisis del DNA obtenido de las vellosidades coriónicas o el líquido amniótico.

## 0 CONDRODISPLASIAS

El tratamiento es sintomático y está encaminado a reparar las manifestaciones secundarias como artritis degenerativa. Muchos pacientes requieren de un reemplazo articular y de la corrección quirúrgica del paladar hendido. Los ojos se vigilan con regularidad para detectar la aparición de cataratas y la necesidad de aplicar tratamiento con láser para prevenir el desprendimiento de retina. Es importante recomendar a los pacientes que eviten la obesidad y los deportes de contacto. También es importante el asesoramiento para los problemas psicológicos que conlleva la talla baja, en muchos países incluso se han formado grupos de apoyo.

### SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan (MFS) comprende ciertas características principalmente del esqueleto, el aparato cardiovascular y los ojos.

**Clasificación.** Este síndrome se definió al principio por una tríada de manifestaciones: a) cambios esqueléticos que incluyen extremidades largas y delgadas, a menudo con articulaciones laxas; b) reducción visual como consecuencia de la luxación del cristalino (ectopia lenticular), y c) aneurismas aórticos. El uso de la tríada para definir el trastorno resultó difícil porque distintos pacientes presentaban las manifestaciones en grados variables. El descubrimiento de que algunos pacientes con diagnóstico de MFS tenían una mutación en el gen para fibrilina 1 (*FBNI*) generó un esfuerzo internacional a fin de desarrollar "criterios de Gante" más estrictos para establecer el diagnóstico. Con los criterios más estrictos se encontró que más de 90% de los pacientes definidos como MFS tipo I tenía una mutación en el gen *FBNI*. Los análisis de pacientes sin mutaciones en el gen *FBNI* identificaron mutaciones en el gen que codifica el receptor 2 para el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta receptor 2*, *TGFRB2*). Estos sujetos se clasificaron como MFS tipo II. Los pacientes con MFS tipo II son similares a los del tipo I pero sin los cambios oculares. En estudios subsiguientes se encontraron mutaciones tanto en *TGFB2* como en *TGFBI* en pacientes con un nuevo síndrome conocido como *síndrome aneurismático de Loey-Dietz* (*Loey-Dietz aneurysm syndrome*, LDAS). Los pacientes con este síndrome exhiben aneurismas de la aorta ascendente, arterias tortuosas, paladar hendido e hipertelorismo. En otra serie de análisis se encontraron mutaciones en la fibrilina 2, que es una proteína similar a la fibrilina 1, en algunos pacientes que al principio se habían clasificado como MFS. Sin embargo, una evaluación más cuidadosa indicó que estos pacientes, incluido el paciente original reportado por Marfan, tenían algunas de las características del MFS y otras de osteogénesis imperfecta, además de contracturas articulares. Por lo tanto, se clasificaron dentro del grupo de aracnodactilia contractual congénita (*congenital contractual arachnodactyly*, CCA).

**Frecuencia y herencia.** La frecuencia aproximada del MFS es de uno en 3 000 a 5 000 en la mayoría de los grupos raciales y étnicos; el MFS tipo I es mucho más frecuente que el MFS tipo II, LDAS o CCA. La mayor parte de las variedades se hereda como rasgo autosómico dominante, pero alrededor de 25% de los pacientes tiene mutaciones nuevas esporádicas.

**Alteraciones esqueléticas.** Los pacientes suelen ser más altos que los demás miembros de la familia y tienen extremidades largas. La relación entre el segmento superior (de la parte superior de la cabeza a la rama superior del pubis) y el segmento inferior (de la rama superior del pubis al suelo) suele encontrarse dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, raza y sexo. Los dedos y las manos son largos y delgados con aspecto de araña (aracnodactilia). Muchos pacientes tienen graves deformaciones torácicas como depresión (*pectus excavatum*), convexidad (*pectus carinatum*) o asimetría. La escoliosis es frecuente y suele acompañarse de xifosis. La tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la región lumbosacra a menudo revelan crecimiento del canal medular, adelgazamiento de los pedículos y láminas, ensanchamiento de los agujeros intervertebrales o meningocele anterior (ectasia ductal). Son frecuentes el paladar ojival y los arcos pedios elevados o los pies

planos. Algunos pacientes manifiestan hipermovilidad articular pronunciada similar a la del síndrome de Ehlers-Danlos.

**Manifestaciones cardiovasculares.** Las alteraciones cardiovasculares constituyen la principal fuente de morbilidad y mortalidad (cap. 242). El prolapse mitral comienza desde las primeras etapas de la vida y avanza hasta convertirse en insuficiencia mitral de gravedad gradual aproximadamente en 25% de los pacientes. La dilatación aórtica y de los senos de Valsalva son rasgos característicos y ominosos de la enfermedad que pueden aparecer a cualquier edad. El ritmo de la dilatación es impredecible, pero puede causar insuficiencia aórtica, disección de la aorta y rotura. Quizá la dilatación se acelera con la tensión física y emocional, así como con el embarazo. Los pacientes con aneurismas aórticos familiares tienden a formar aneurismas en la base de la aorta abdominal. Sin embargo, la ubicación de los aneurismas es variable y la gran frecuencia de aneurismas aórticos en la población general (uno en 100) dificulta el diagnóstico diferencial, a menos que haya otras manifestaciones claras de síndrome de Marfan.

**Manifestaciones oculares.** El desplazamiento descendente del cristalino es bastante frecuente. No suele ser progresivo, pero contribuye a la formación de cataratas. Con frecuencia el globo ocular es alargado, la gran mayoría de los pacientes son miopes y en algunos se desprende la retina. Otros pacientes presentan degeneración reticular y desgarros retinianos; la mayoría tiene una visión satisfactoria.

**Otras manifestaciones.** En los hombros y nalgas se forman estrías. Algunos pacientes presentan neumotorax espontáneo, y son frecuentes las hernias inguinales y en las incisiones. Los pacientes en general son delgados con escaso tejido adiposo subcutáneo, pero algunos adultos manifiestan obesidad centrípeta.

**Defectos moleculares.** Los pacientes que satisfacen los criterios de Gante para MFS tipo I son heterocigotos para una mutación en el gen *FBNI* del cromosoma 15. Se han identificado más de 550 mutaciones diferentes y están dispersas en los 65 exones codificadores del gen. La mayor parte corresponde a mutaciones privadas, pero cerca de 10% es una mutación nueva recurrente que se sitúa principalmente en las secuencias CpG conocidas como "puntos calientes" para mutaciones. Por razones que se desconocen, las mutaciones en nueve exones centrales (24 a 32) explican la mayor parte de las mutaciones en la variedad más rara y grave de MFS que es letal en los recién nacidos. Alrededor de 33% de las mutaciones introducen codones de terminación prematura que codifican variedades truncas de la proteína. Casi 66% de las mutaciones son mutaciones sin sentido que alteran los dominios de unión con calcio en los dominios semejantes al factor de crecimiento epidérmico repetitivos de la proteína. Los efectos de las mutaciones son complejos y comprenden alteración del tránsito de la proteína, retraso en la secreción o mayor sensibilidad a las proteasas por alteraciones en la conformación proteica. En general, no es posible predecir la gravedad del fenotipo con base en la naturaleza de la mutación.

La glucoproteína fibrilina 1 es un componente importante de las microfibrillas de elastina, abundantes en los grandes vasos sanguíneos y otros tejidos como los ligamentos del cristalino. Por lo tanto, al principio se pensó que los síntomas del MFS se deben a una falla en la integridad mecánica de las fibras de elastina. Al descubrir que el MFS tipo II es resultado de mutaciones en *TGFB2* el interés se enfocó en la similitud estructural entre la fibrilina 1 y las proteínas de unión con el factor transformador del crecimiento beta (*TGF- $\beta$* ) que secuestran TGF- $\beta$ 3 en la matriz extracelular. Por lo tanto, probablemente algunas de las manifestaciones del MFS tipo I son consecuencia de los cambios en los sitios de unión que median la actividad de TGF-R, durante las primeras etapas del desarrollo del esqueleto y otros tejidos.

**Diagnóstico.** Los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de MFS deben someterse a un examen con lámpara de hendidura y a una ecocardiografía. Además, se debe descartar homocistinuria por medio del análisis de los aminoácidos plasmáticos (cap. 358). El diagnóstico de MFS tipo I de acuerdo con los estándares internacionales de Gante subraya los criterios mayores, que incluyen la presencia de al menos cuatro anomalías esqueléticas: ectopia lenticular; dilatación de la aorta ascendente con o sin disección; ectasia dural, y un familiar consanguíneo que satisface los mismos criterios, con o sin diag-

nóstico de DNA. El diagnóstico final se basa en una evaluación equilibrada de los criterios mayores y varios criterios menores. La ausencia de cambios oculares sugiere MFS tipo II y la presencia de contracturas con algunos signos de osteogénesis imperfecta sugiere aracnodactilia contractual congénita.

Ahora ya se cuenta con pruebas de diagnóstico basadas en la detección de defectos proteicos de la fibrilina 1 en fibroblastos cutáneos cultivados o análisis del DNA del gen en diversos laboratorios. Puesto que más de 90% de los pacientes que llenan los criterios de Gante para MFS tipo I tienen mutaciones en el gen *FBNL*, probablemente los análisis del gen carecen de utilidad salvo para tranquilizar a los pacientes y sus familiares o para descartar rápidamente el diagnóstico en otros familiares. Sin embargo, las mutaciones en el gen *FBNL* también pueden generar rasgos aislados del MFS. Las mismas consideraciones se aplican a los análisis de DNA para el MFS tipo II, LDAS o CCA. Los análisis de DNA de los genes también se realizan en varios laboratorios.

## E9 SÍNDROME DE MARFAN

El propranolol u otros bloqueadores adrenérgicos beta son efectivos para reducir la presión arterial y así retrasar o prevenir la dilatación aórtica. La corrección quirúrgica de la aorta, la válvula aórtica y la válvula mitral han tenido éxito en muchos pacientes, pero a menudo los tejidos son frágiles. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de la tensión física y emocional, así como del embarazo.

La escoliosis tiende a ser progresiva y se corrige con férulas mecánicas y fisioterapia si supera los 20°, o con cirugía si es mayor de 45°. La luxación de los cristalinos rara vez obliga a su extirpación quirúrgica, pero se debe vigilar constantemente la posibilidad de desprendimiento de retina en estos enfermos.

## ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ELASTINA

La participación de la elastina en la elasticidad de la piel ha despertado posibilidad de que las mutaciones en el gen de la elastina (*ELN*) causen variedades genéticas de piel laxa, grupo raro y heterogéneo de trastornos caracterizados por piel redundante, péndula y poco elástica. Sin embargo, las mutaciones del gen *ELN* mismo se han detectado en un número pequeño de pacientes con este trastorno. En dos familias, las mutaciones genéticas se acompañaban tanto de piel laxa como de aneurismas aórticos.

## EPIDERMÓUSIS AMPOLLOSA

La epidermolisis ampollosa (EB) es un grupo de trastornos similares en los que la piel y los tejidos epiteliales se rompen y forman ampollas con cualquier traumatismo.

**Clasificación y frecuencia.** Teniendo en cuenta el plano en que se forma la ampolla, se distinguen cuatro categorías: 1) EB simple, en la que las ampollas se ubican en la epidermis; 2) EB hemidesmosómica, en la que aparecen fisuras entre los queratinocitos y entre éstos y la lámina basal; 3) EB de la unión, en la que las ampollas se forman en la unión dermoepidérmica, y 4) EB distrófica, en la que las ampollas se forman en la dermis.

Se calcula que la frecuencia de la EB en Estados Unidos es de uno por 50 000.

**Defectos moleculares.** En una serie de pacientes con EB se encontraron mutaciones en el gen de las queratinas 14 o 5, dos de las queratinas principales de las células epiteliales báslas. Los pacientes con ictiosis epidermolítica, que es una enfermedad similar, tienen mutaciones en las queratinas 1 y 10. El nuevo fenotipo patológico de la EB hemidesmosómica tiene tres variantes clínicas producidas por mutaciones en uno de cuatro genes: 1) una forma generalizada de EB, atrófica y benigna, secundaria a mutaciones en el gen *COL17A1* de la colágena tipo XVII; 2) EB con atresia pilórica y otras alteraciones intestinales secundaria a mutaciones en el gen de la integrina otó (*TG A6*) o el gen de la integrina p4 (*TG B4*), y 3) formación moderada de ampollas al nacimiento, pero con distrofia muscular tardía por mutaciones en el gen de la plectina (*PLEC-1*). La EB de la unión es secundaria a mutaciones en cualquiera de los tres genes para laminina (*LAMAS*, *LAMB-3*, *LAMC-2*), que es un componente importante de la unión dermoepidérmica. La forma distrófica más grave de EB es resultado de mutaciones en el gen de la colágena del tipo VII (*COL7A1*) que forma las fibrillas que fijan a la epidermis contra la dermis.

**Diagnóstico y tratamiento.** El diagnóstico se basa en la fragilidad de la piel, que se rompe y forma vesículas con facilidad. La EB simple y la hemidesmo-

sómica casi siempre son más leves que la EB de la unión o la distrófica. Las variantes de EB distrófica casi siempre generan cicatrices grandes y prominentes. La clasificación precisa en subtipos casi siempre requiere de microscopía electrónica. Además, existe una prueba de DNA. El tratamiento es sintomático.

## SÍNDROME DE ALPORT

El síndrome de Alport (AS) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por hematuria. En la actualidad se conocen cuatro variedades: 1) AS clásico, que es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X y que se caracteriza por hematuria, sordera neurisensorial y deformación cónea de la superficie anterior del cristalino (lenticono); 2) un subtipo de la forma ligada el cromosoma X que se acompaña de leiomomatosis difusa; 3) una forma autosómica recesiva, y 4) una forma autosómica dominante. Ambas variedades autosómicas pueden causar nefropatía sin sordera ni lenticono.

**Frecuencia.** La frecuencia del AS es de alrededor de uno por 10 000 en la población general, aunque llega a ser de uno por 5 000 en ciertos grupos étnicos. Alrededor de 80% de los pacientes con AS presentan la variante ligada al cromosoma X.

**Defectos moleculares.** La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en cuatro de los seis genes para las cadenas de colágeno tipo IV (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* y *COL4A6*). Los genes para las proteínas están dispuestos por pares formando filas en distintos cromosomas en una orientación inusitada cabeza con cabeza y con promotores superpuestos; o sea, los genes *COL4A1* y *COL4A2* están cabeza con cabeza en el cromosoma 13q34, los genes *COL4A3* y *COL4A4* se encuentran en el cromosoma 2q35-37 y los genes *COL4A5* y *COL4A6* se ubican en el cromosoma Xq22. Las variantes ligadas a X son secundarias a mutaciones en el gen *COL4A5* o a supresiones parciales de ambos genes adyacentes *COL4A4* y *COL4A5*. Las variantes autosómicas recesivas son resultado de mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* y todavía no se han identificado las mutaciones que generan las variantes autosómicas dominantes, pero se han mapeado en el mismo locus que los genes *COL4A3* y *COL4A4*.

**Diagnóstico.** El diagnóstico del AS clásico se basa en la hematuria, la anacusia sensorineuronal y el lenticono hereditarios y ligados al cromosoma X. El lenticono con hematuria es patognomónico del AS clásico. La sordera sensorineuronal es más marcada en el intervalo de tonos agudos. Con frecuencia se detecta sólo con un audiograma y casi nunca es progresiva. Por la transmisión ligada a X, muchas veces el diagnóstico pasa desapercibido en las mujeres, cuya enfermedad es de menor magnitud que en los varones. Por lo general, la hematuria degenera en nefritis y puede causar insuficiencia renal al final de la adolescencia en los varones y en edades más avanzadas en algunas mujeres. El trasplante renal casi siempre tiene éxito.

## AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen las contribuciones de Helena Kuivaniemi, Gerard Tromp y Leena Ala-Kokko a este capítulo en las ediciones anteriores de Harrison.

## LECTURAS ADICIONALES

- BOILEAU C et al: Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opinions Cardiol* 20:194, 2005
- CABRAL WA et al: Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 39(3):359, 2007
- MORELLO R et al: CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 127(2):291, 2006
- RAMIREZ F, DIETZ HC: Marfans syndrome: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 17(3):252, 2007
- RAUCH F, GLORIEUX FH: Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 367:1377, 2004
- ROSE PS et al: Stickler syndrome. Clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 138A:199, 2005
- ROYCE PM, STEINMANN B (eds): *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2d ed. New York, Wiley-Liss, 2002
- ZWEERS MC et al: Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. *Clin Genet* 67:330, 2005

# 358 Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos en adultos

Nicola Longo

Los aminoácidos no son sólo los "bloques de construcción" de las proteínas, sino que además sirven como neurotransmisores (glicina, glutamato, ácido aminobutírico gamma) o como precursores de hormonas, coenzimas, pigmentos, purinas y pirimidinas. El hombre no puede sintetizar ocho aminoácidos, que se consideran *esenciales* y debe obtenerlos de fuentes dietéticas. Los otros se forman de manera endógena. Cada aminoácido tiene una vía de degradación única por medio de la cual se emplean sus nitrógenos y sus carbonos componentes para la síntesis de otros aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Los trastornos del metabolismo y el transporte de los aminoácidos (cap. 359) son raros de manera individual, pues las incidencias varían entre uno en 10 000 en casos de cistinuria o fenilcetonuria y uno en 200 000 en los de homocistinuria y alcaponuria, pero de manera colectiva afectan quizás a uno de cada 1 000 recién nacidos. Casi todos se transmiten como rasgos autosómicos recessivos.

Las características de los trastornos hereditarios del catabolismo de los aminoácidos se resumen en el cuadro 358-1. En general, estos trastornos reciben su nombre por el compuesto que se acumula en concentración más alta en la sangre (-emias) o la orina (-unas). En muchos trastornos (a menudo llamados *aminoacidopatías*) el aminoácido que los origina se encuentra en exceso; en otros, denominados en general *acidemias orgánicas*, se acumulan los productos de las vías catabólicas. El compuesto o los compuestos que se acumulan dependen, desde luego, del sitio del bloqueo enzimático, la reversibilidad de las reacciones a nivel proximal de la lesión y la disponibilidad de vías alternativas de "afluencia". Son frecuentes las heterogeneidades bioquímica y genética. Se reconocen cinco formas diferentes de fenilalaninemia, siete de homocistinuria y siete de acidemia metilmalónica. Esta heterogeneidad refleja la presencia de un conjunto incluso más grande de defectos moleculares.

Las manifestaciones de estos trastornos varían ampliamente (cuadro 358-1). Algunos, como la sarcosinemia, no tienen manifestaciones clínicas. Por otro lado, la deficiencia completa de transcarbamila de ornitina es letal en el neonato que se deja sin tratamiento. En más de la mitad de los problemas de esta clase ocurren disfunción del sistema nervioso central (SNC) en forma de retraso del desarrollo, convulsiones, alteraciones sensoriales o trastornos de la conducta. En muchas de las perturbaciones de los intermediarios del ciclo de la urea se producen vómitos inducidos por proteínas, disfunción neurológica e hiporamoniemia. Un problema frecuente de presentación en las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada es la cetoacidosis metabólica, que suele acompañarse de hiporamoniemia. Algunas otras alteraciones se caracterizan por afección hística u orgánica, como hepatopatía, insuficiencia renal, anormalidades cutáneas o lesiones oculares.

Se emplea con frecuencia el análisis de los aminoácidos plasmáticos (por medio de cromatografía de intercambio de iones) y los ácidos orgánicos urinarios (por cromatografía de gases y espectrometría de masa) para diagnosticar y vigilar a la mayor parte de estas enfermedades. El diagnóstico se confirma por medio de análisis enzimático de las células o los tejidos de los pacientes o por medio de pruebas del DNA. Las manifestaciones clínicas de muchos de estos padecimientos se pueden prevenir o mitigar si se logra el diagnóstico de manera oportuna y se instituye con prontitud el tratamiento apropiado (p. ej., restricción dietética de proteínas o aminoácidos o complementación con vitaminas). Por tal motivo, los programas de detección en neonatos intentan identificar algunos de estos trastornos. En caso de que la detección sea positiva se requieren más pruebas metabólicas (sugeridas por el programa de detección o tamizaje de neonatos), para confirmar o descartar el diagnóstico. Si se confirma habrá que enviar al recién nacido a un centro metabólico para comenzar el tratamiento. También se debe orientar a los padres en cuanto al peligro de que reaparezca la misma enfermedad en nuevos embarazos. En algunos casos habrá que someter a estudios a los progenitores para descartar las alteraciones metabólicas propias de portadores de algunos de estos trastornos (como algunas formas de homocistinuria) o porque ellos mismos pueden tener la enfermedad (como la deficiencia de metilcrotonil CoA carboxilasa o defectos en la oxidación de ácidos grasos). Algunas enfermedades metabólicas permanecen asintomáticas hasta la vida adulta y surgen sólo cuando el ayuno o alguna situación de estrés extremo obligan a que las vías metabólicas afectadas entren en actividad plena para aportar energía.

En este capítulo se habla de trastornos seleccionados que ilustran los principios, las propiedades y los problemas planteados por las perturbaciones del metabolismo de los aminoácidos.

## HIPERFENALANINEMIAS

Las hiperfenilalaninemias (cuadro 358-1) son resultado de la conversión deficitaria de la fenilalanina en tirosina. La más frecuente y de mayor importancia clínica es la *fenilcetonuria* (con una frecuencia de 1:10 000), que es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por aumento de la concentración de fenilalanina y sus productos metabólicos en los líquidos corporales y por retraso mental grave si no se trata durante la lactancia. Es resultado de reducción de la actividad de la hidroxilasa de la fenilalanina (fenilcetonuria del tipo I). La acumulación de fenilalanina inhibe el transporte de otros aminoácidos requeridos para la síntesis de proteínas y neurotransmisores, reduce la síntesis y aumenta la degradación de la mielina y tiene como consecuencia formación inadecuada de noradrenalina y serotonina. La fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave en la vía de la síntesis de melanina y es la causa de la hipopigmentación del pelo y la piel. Los niños con fenilcetonuria clásica no tratados son normales al nacer, pero no alcanzan los aspectos básicos del desarrollo, experimentan microcefalia y ponen de manifiesto un trastorno progresivo de la función cerebral. Algunos problemas clínicos de primera importancia que experimentan más adelante durante su vida son hiperactividad, convulsiones y retraso mental grave. Algunas anomalías electroencefalográficas, olor a "ratón" de la piel, pelo y orina (a causa de la acumulación de fenilacetato) y tendencia a la hipopigmentación y el eczema completan este cuadro clínico de devastación. En contraste, los niños afectados que se identifican y tratan al nacer no manifiestan estas anomalías.

## 0 FENILCETONURIA

Para prevenir el retraso mental es indispensable que se establezca el diagnóstico y se aplique el tratamiento dietético adecuado de la fenilcetonuria clásica antes que estos niños cumplan tres semanas de edad. Por este motivo, la mayoría de los neonatos de Estados Unidos y Canadá, Australia y Europa se someten a investigación por medio de determinaciones de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina. Los valores anormales se confirman por medio de análisis cuantitativo de los aminoácidos plasmáticos. Suele instituirse restricción dietética de la fenilalanina si sus concentraciones sanguíneas pasan de 250 pmol/L (4 mg/100 ml). El tratamiento consiste en administrar una dieta especial con poco contenido de este aminoácido y complementada con tirosina, puesto que esta última se convierte en un aminoácido esencial en la deficiencia de hidroxilasa de fenilalanina. Con este tratamiento las concentraciones plasmáticas del aminoácido causante del problema deben conservarse entre 120 y 360 pmol/L (2 y 6 mg/100 ml). Debe proseguirse con la restricción dietética y la vigilancia del paciente por tiempo indefinido. Algunos individuos con formas más leves de fenilcetonuria (concentración de fenilalanina menor de 1 200 pm en el momento de su presentación) ponen de manifiesto tolerancia creciente a las proteínas dietéticas y mejor control metabólico cuando se tratan con tetrahidrobiopteroquina (20 mg/kg/día), que es un cofactor esencial de la hidroxilasa de la alanina.

Varias de las mujeres con fenilcetonuria que se han tratado desde la lactancia llegarán a la edad adulta y podrán quedar embarazadas. Si no se controlan de manera estricta las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en estas mujeres antes de la gestación y durante ésta, sus descendientes se encontrarán con un riesgo incrementado de experimentar defectos congénitos y microcefalia (*feniketonurid materna*). Después de nacer estos niños tendrán retraso mental y del crecimiento grave. Es posible minimizar los riesgos del embarazo si se prosigue durante toda la vida de la mujer afectada con la restricción dietética de fenilalanina y se garantiza la restricción enérgica de la ingestión de ésta dos meses antes de concebir y durante toda la gestación.

## HOMOCISTINURIAS (HIPERHOMOCISTINEMIAS)

Las homocistinurias son siete trastornos diferentes desde los puntos de vista bioquímico y clínico (cuadro 358-1) caracterizados por aumento de las concentraciones sanguíneas y urinarias del aminoácido que contiene azufre, la homocistina.

La homocistinuria clásica, que es la más frecuente (1:200 000), es resultado de la actividad reducida de sintasa beta de cistationina (fig. 358-1), enzima dependiente del fosfato de piridoxal que condensa a la homocisteína con serina para formar cistationina. En su mayoría, los pacientes que la sufren buscan asistencia médica entre los tres y los cinco años de edad con cristalinos luxados y retraso mental (cerca de la mitad de los casos). Algunos pacien-

CUADRO 358-1 | TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

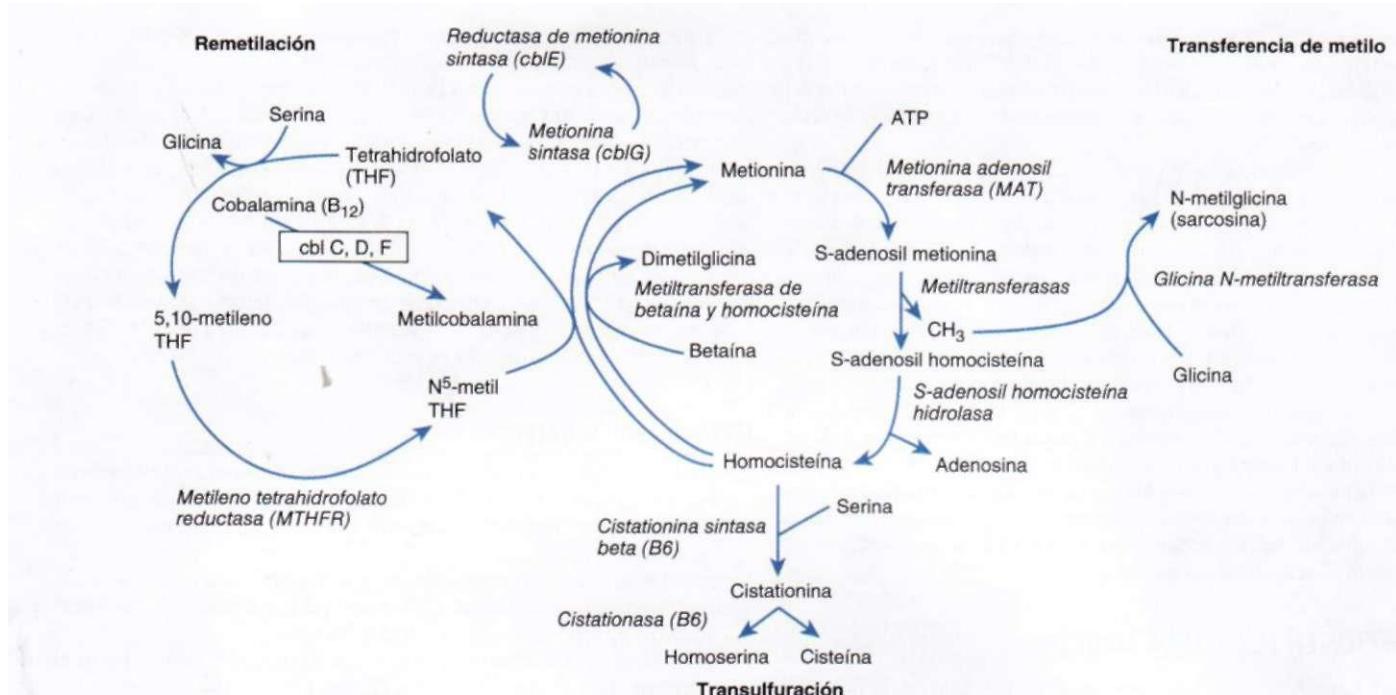
Aminoácidos	Enfermedad	Enzima deficiente	Signos clínicos	Mecanismo de herencia <sup>a</sup>
Fenilalanina	Fenilcetonuria tipo I	Hidroxilasa de fenilalanina	Retraso mental, microcefalia, hipopigmentación de piel y cabello, eccema, "olor a ratón"	AR
	Fenilcetonuria tipo II	Reductasa de dihidropteridina	Retraso mental, hipotonía, espasticidad y mioclonos	AR
	Fenilcetonuria tipo III	Sintasa de 6-piruviloctetrahidropoterina	Distoria, deterioro neurológico, convulsiones, retraso mental	AR
	Deficiencia de GTP ciclohidrolasa 1	Ciclohidrolasa de GTP 1	Retraso mental, convulsiones, distonía, inestabilidad térmica	AR
	Deficiencia de carbinolamina deshidratasa	Deshidratasa de pterina-4a-carbinolamina	Hiperfenilalaninemia transitoria (benigna)	AR
	Tirosinemiavtipo 1 (hepatorenal)	Hidrolasa de fumarilacetoadecatoacetato	Insuficiencia hepática, cirrosis, raquitismo, retraso del crecimiento, neuropatía periférica, olor a "calabaza hervida"	AR
Tirosina	Tirosinemia tipo II (oculocutánea)	Tirosina transaminasa	Queratosísis palmoplantar, erosiones corneales dolorosas con fotofobia, retraso mental (?)	AR
	Tirosinemia tipo III	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Hipertirosinemia con función normal del hígado y a veces retraso mental	AR
	Hawkinsinuria	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Incapacidad transitoria para el crecimiento, acidosis metabólica en la lactancia	AD
	Aleaptonuria	Oxidasa de ácido homogentísico	Ocronosis, artritis, ataque de válvulas cardíacas, calcificación de arterias coronarias	AR
	Albinismo (oculocutáneo)	Tirosinasa	Hipopigmentación de cabello, piel y fondo de ojo; pérdida visual; fotofobia	AR
	Albinismo (ocular)	Enzimas o transportadores diferentes	Hipopigmentación del fondo óptico, pérdida visual	AR, XL
GABA	Distonía que reacciona a DOPA	Hidroxilasa de tirosina	Rigidez, hipotonía troncal, temblor, retraso mental	AR
	4-hidroxibutírico aciduria	Deshidrogenasa de semialdehído succínico	Convulsiones, retraso mental, ataxia	AR
Triptófano	Triptofanuria	Se desconoce	Retraso mental, ataxia, fotosensibilidad cutánea	AR
	Hidroxicitreninuria	Clnureminasa	Retraso mental, espasticidad	AR
Histidina	Histidinemia	Lisasa de histidina-amonio	Benigna	AR
	Urocanicoaciduria	Urocanasa	Benigna	AR
Glicina	Formiminoglutámico aciduria	Formiminotransferasa	A veces retraso mental	AR
	Encefalopatía por glicina	Separación de glicina (cuatro enzimas)	Convulsiones en lactancia, letargo, apnea, retraso mental profundo	AR
	Sarcosinemia	Deshidrogenasa de sarcosína	Benigna	AR
	Hiperoxaluria tipo 1	Aminotransferasa de alanina: glioxilato	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
	Hiperoxaluria tipo II	Deshidrogenasa de ácido D-glicérico/glioxilato reductasa	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
Serina	Deficiencia de fosfoglicerato deshidrogenasa	Deshidrogenasa de fosfoglicerato	Convulsiones, microcefalia y retraso mental	AR
Prolina	Hiperprolinemia tipo I	Oxidasa de prolina	Benigna	AR
	Hiperprolinemia tipo II	Deshidrogenasa de A'-pirrolina-5-carboxilato	Convulsiones por fiebre, retraso mental	AR
Metionina	Hiperhidroxiprolinemia	Oxidasa de hidroxiprolina	Benigna	AR
	Deficiencia de prolidasa	Prolidasa	Retraso mental leve, dermatitis crónica	AR
	Hipermetioninemia	Adenosiltransferasa de metionina	Por lo común benigna	AR
	Deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa	Hidrolasa de S-adenosilhomocisteína	Hipotonía, retraso mental, arreflexia tendinosa, retraso de la mielinización	AR
Homocistina	Deficiencia de glicina N-metiltransferasa	Metiltransferasa de glicina N	Mayor concentración de transaminasas hepáticas	AR
	Homocistinuria	Sintasa beta de cistationina	Luxación de cristalino, vasculopatía trombótica, retraso mental, osteoporosis	AR
	Homocistinuria	Reductasa de 5,10-metilentetrahidrofolato	Retraso mental, anormalidades de la marcha y psiquiátricas, accidentes cerebrovasculares repetitivos	AR
	Homocistinuria	Sintasa de metionina (cbIE, -G)	Retraso mental, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
Cistationina	Homocistinuria y metilmalicinoacidemia	Salida y metabolismo de vitamina B <sub>12</sub> en lisosomas (cbl C, -D, -F)	Retraso mental, letargo, retraso del crecimiento, hipotonía, convulsiones y anemia megaloblástica	AR
	Ostatoninuria	Cistationinasa beta	Benigna	AR
Cistina	Ostinosis	Cistinosína CTNS (salida del lisosoma)	Síndrome de Fanconi renal, raquitismo, fotofobia, hipotonía e insuficiencia renal	AR
S-sulfo-L-cisteína	Sulfocisteinuria	Deficiencia de sulfato oxidasa o del cofactor molibdeno	Convulsiones, retraso mental, luxación de cristalinos	AR
Lisina	Hiperlisinemia, sacaropurinuria	Sintasa de semialdehído aminoacético alfa	Benigna	AR
	Convulsiones que dependen de piridoxina	L-A'-piperideína-6-carboxilato deshidrogenasa	Convulsiones	AR

(continúa)

CUADRO 358-1 TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS (CONTINUACIÓN)

Aminoácidos	Enfermedad	Enzima deficiente	Signos clínicos	Mecanismo de herencia <sup>a</sup>
Lisina, triptófano	Acidemia cetoadípica alfa	Deshidrogenasa de ácido cetoadípico alfa	Benigna	?
	Glutancacidemia tipo I	Deshidrogenasa de glutaril-CoA	Distonía y atetosis graves y progresivas; retraso mental leve	AR
	Glutaricacidemia tipo II	Flavoproteína de transferencia electrónica u oxidoreductasa de EIF: ubiquinona	Hipoglucemía, acidosis metabólica, olor a "pies sudados", hipotonía, miocardiopatía	AR
Ornitina	Atrofia gírica del coroides y la retina	Aminotransferasa de ornitina-5	Miopía, nictalopia, pérdida de la visión periférica, cataratas, degeneración coriorretiniana	AR
Ciclo de la urea	Deficiencia de carbamilfosfato sintasa-1	Sintasa-1 de carbamilfosfato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamonemia	AR
	Deficiencia de /V-acetilglutamato sintasa	Sintasa de N-acetilglutamato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamonemia	AR
	Deficiencia de ornitina transcarbamila	Transcarbamila de ornitina	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamonemia	XL
	Citrulinemia tipo 1	Sintasa de argininosuccinato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamonemia	AR
	Argininosuccinicoacidemia	Liasa de argininosuccinato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamonemia, tricorrexis nudosa	AR
	Deficiencia de arginasa	Arginasa	Tetraparesia espástica, retraso mental e hiperamonemia leve	AR
Prolina, ornitina yarginina	Hiperornitidemia, hiperamonemia y homocitrulinuria	Portador de ornitina y mitocondria ORNT1	Vómitos, letargo, retraso del crecimiento, retraso mental, confusión episódica, hiperamonemia, intolerancia de proteínas	AR
	Citrulinemia tipo 2	Aspartato mitocándrico/transportador de glutamato CTLN2	Colestasis intrahepática neonatal; en el adulto la sintomatología inicial incluye cambios conductuales repentinos, estupor, coma e hiperamonemia	AR
	Deficiencia de A <sup>5</sup> -pirrolina-S-carboxilato sintasa	Sintasa de A <sup>5</sup> -pirrolina-5-carboxilato	Hipotonía, convulsiones, neurodegeneración, neuropatía periférica, laxitud articular, hiperelasticidad cutánea, cataratas subcapsulares, hiperamonemia	AR
Glutamina	Deficiencia de glutamina sintasa	Sintasa de glutamina	Malformaciones encefálicas, paquigiria, convulsiones, hipotonía, rasgos dismórficos	AR
Valina	Hipervalinemia	Aminotransferasa de valina	Vómito, fiebre, retraso del crecimiento, hipotonía	AR
	Deficiencia de isobutil-CoA deshidrogenasa	Deshidrogenasa de isobutil-CoA	Retraso del crecimiento, anemia y miocardiopatía dilatada (?)	AR
Leucina, isoleucina	Hiperleucina-isoleucinemia	Aminotransferasa de leucina-isoleucina	Convulsiones, retraso del crecimiento, retraso mental	?
Valina, leucina e isoleucina	Enfermedad de orina en jarabe de arce (deficiencia de E1 a, E1B, E2, E3)	Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, vómito, encefalopatía, convulsiones, retraso mental, olor a "jarabe de arce", intolerancia a proteínas	AR
Leucina	Isovalericoacidemia	Deshidrogenasa de isovaleril-CoA	Acidosis, cetosis, vómito, coma, hiperamonemia, "olor a pies sudados", intolerancia a proteínas	AR
	3-metilcrotonil glicinuria	Carboxilasa de 3-metilcrotonil-CoA	Acidosis metabólica inducida por estrés, hipotonía, hipoglucemía, olor a "orina de gato"	AR
	3-metilglutaconicoaciduria de tipo I	Deficiencia de hidratasa de 3-metilconil-CoA	Acidosis inducida por estrés, retraso mental, hipotonía, hepatomegalia	AR
	3-hidroxi-3-metilglutarioaciduria	Liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA	Hipoglucemía y acidosis hipocetósicas inducidas por estrés, encefalopatía, hiperamonemia	AR
	2-metilbutiril-glicinuria	Deshidrogenesa de 2-metilbutiril-CoA	Acidosis metabólica/hipoglucemía inducidas por el ayuno	AR
Isoleucina	Deficiencia de deshidrogenasa de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA	Deshidrogenesa de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA	Regresión del desarrollo, convulsiones y rigidez a veces desencadenada por enfermedades	XL
	Deficiencia de 3-oxotiolasa	3-oxotiolasa	Acidosis y cetosis inducidas por el ayuno, vómito y letargo	AR
Valina, isoleucina, metionina y treonina	Acidemia propiónica (pccA, -B, -C)	Carboxilasa de propionil-CoA	Cetoacidosis metabólica, hiperamonemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia de proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR
	Deficiencia múltiple de carboxilasa/biotinidasa	Sintasa o biotinidasa de holocarboxilasa	Cetoacidosis metabólica, erupción difusa, alopecia, convulsiones, retraso mental	AR
	Metilmalicinoacidemia (mutasa, cb1 A, -B, racemasa)	Metilmalonil-CoA mutasa/reductasa de racemasa o cobalamina/adenosiltransferasa	Cetoacidosis metabólica, hiperamonemia, hipertónia, letargo, coma, intolerancia a proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR

<sup>a</sup> AR, autosómico recesivo; XL, ligado a X; AD, autosómico dominante.**Nota:** GTR guanosina 5'-trifosfato (*guanosine5'-triphosphate*), DOPA, dihidroxifenilalanina (*dihydroxyphenylalanine*); GABA, ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*); Cbl, cobalamina.



**FIGURA 358-1.** Vías, enzimas y coenzimas que intervienen en las homocistinurias. La metionina transfiere un grupo metilo durante su conversión en homocisteína. Los defectos en la transferencia del grupo metilo o en el metabolismo ulterior de homocisteína por parte de la cistationina-p-sintasa que depende del fosfato de piridoxal (vitamina B<sub>6</sub>) aumentan los niveles plasmáticos de metionina. La homocisteína es transformada en metionina por remetilación;

esta acción depende de la sintasa de metionina y en ella se necesitan metilcobalamina y ácido fólico. Las deficiencias de estas enzimas o la ausencia de cofactores se acompañan de valores menores o normales de metionina. En la vía alternativa es posible la remetilación de la homocisteína por la betaina:homocisteína metiltransferasa.

tes desarrollan aspecto marfanoide y pruebas radiográficas de osteoporosis. Pueden ocurrir en ellos durante el primer decenio de la vida complicaciones vasculares que ponen en peligro su supervivencia (afección de arterias coronarias, renales y cerebrales), y son las causas principales de la morbilidad y la mortalidad. La homocistinuria clásica se puede diagnosticar por medio de análisis de los aminoácidos sanguíneos, que muestra concentración elevada de metionina y presencia de homocistina libre. También está muy elevada la homocisteína plasmática total (por lo general más de 100 pAÍ). El tratamiento consiste en una dieta especial en la que se restringen las proteínas y la metionina y que se complementa con cistina. En cerca de la mitad de estos pacientes la administración de piridoxina por vía oral (25 a 500 mg/día) produce disminución de la concentración plasmática de metionina y de la concentración de homocistina en los líquidos corporales. Es necesario prevenir la deficiencia de folato por medio de complementación adecuada con éste. La betaina es también eficaz para reducir las concentraciones de homocistina en los pacientes que no reaccionan a la piridoxina.

Las otras formas de homocistinuria son resultado de un trastorno de la remetilación de la homocisteína hasta metionina. Las causas de lo anterior es la sintasa de metionina defectuosa o la disponibilidad reducida de dos cofactores esenciales, 5-metiltetrahidrofolato y metilcobalamina (vitamina B<sub>12</sub>).

El término *hiperhomocisteinemia* se refiere a la concentración plasmática total elevada de homocisteína con aumento de la homocistina libre (forma disulfúrica) o sin ésta. Se encuentra hiperhomocisteinemia, en ausencia de homocistinuria importante, en algunos heterocigotos para los defectos genéticos mencionados con anterioridad o en los homocigotos para las variantes más leves. Se observan también cambios de las concentraciones de homocisteína con el paso de la edad, en mujeres posmenopáusicas, en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo, leucemias o psoriasis y durante el tratamiento con fármacos como metotrexato, óxido nitroso, isoniazida y algunos fármacos antiepilepticos. La homocisteína actúa como aterógeno y trombofílico. El aumento de la concentración plasmática total de homocisteína representa un factor de riesgo independiente de arteriopatía coronaria, cerebral y periférica así como de trombosis venosa profunda (cap. 235). La homocisteína tiene sinergia con la hipertensión y el tabaquismo y es aditiva con otros factores de riesgo que predisponen a la enfermedad arterial periférica. Por añadidura, la hiperhomocisteinemia y las deficiencias de folato y vitamina B<sub>12</sub> se han acompañado de aumento del riesgo de defectos del tubo neural en los fetos de mujeres embarazadas con estos problemas. Los complementos vitamínicos reducen con eficacia las concentraciones plasmáticas de homocisteína en estos casos.

## ALCAPTONURIA

La alcaptonuria es una enfermedad rara (frecuencia de 1:200 000) del catabolismo de la tirosina en la que la deficiencia de 1,2-dioxigenasa de homogentisato (conocida también como *oxidasa del ácido homogentísico*) que produce excreción de grandes cantidades de ácido homogentísico en la orina y acumulación de pigmento oxidado de este ácido en los tejidos conjuntivos (*ocronosis*). La alcaptonuria puede pasar inadvertida hasta la edad madura, época en la que se desarrolla artropatía degenerativa. Antes de llegar esta etapa, cerca de la mitad de los pacientes podrían haberse diagnosticado por el oscurecimiento de su orina. Suelen desarrollar, después de los 30 años de edad, focos de pigmento escleral gris pardusco y oscurecimiento generalizado de la oreja (concha, antehélix y finalmente, hélix). También desarrollan con gran frecuencia dorsalgia baja entre los 30 y los 40 años de edad. La *artritis ocronótica* se manifiesta por dolor, rigidez y cierta limitación de los movimientos en caderas, rodillas y hombros. La artritis aguda puede dar la impresión de artritis reumatoide, pero suelen encontrarse indemnes las articulaciones pequeñas. Ocurre pigmentación de válvulas cardíacas, laringe, membranas timpánicas y piel y algunos pacientes desarrollan cálculos renales o prostáticos. En los pacientes de mayor edad está aumentada la frecuencia de enfermedad cardiovascular degenerativa. Debe sospecharse este diagnóstico en todas las personas que desarrollen oscurecimiento de la orina hasta llegar al ennegrecimiento de ésta. El ácido homogentísico contenido en la orina se identifica por medio de análisis de ácidos orgánicos urinarios o una prueba colorimétrica específica. La artritis ocronótica se trata de manera sintomática (cap. 326). Carecen de eficacia el ácido ascórbico y la restricción de proteínas para reducir la producción de ácido homogentísico. En contraste, la nitisona [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona], fármaco empleado para tratar la tirosinemia de tipo I, reduce la excreción urinaria de ácido homogentísico y en conjunto con una dieta baja en proteínas, podría prevenir las complicaciones de la alcaptonuria a largo plazo.

## DEFECTOS EN EL CICLO DE LA UREA

El amoníaco en exceso generado a partir del nitrógeno proteínico es eliminado por el ciclo de la urea, mediado por enzimas y transportadores (cuadro 358-1). La ausencia total de cualquiera de las enzimas suele originar hiperamonemia profunda en neonatos, en tanto que en adultos a veces se identifican variantes menos graves. La acumulación de amoníaco y glutamina origina edema encefálico y efectos tóxicos directos en las neuronas. Las deficiencias en las enzimas del ciclo de la urea individualmente son raras, pero en forma de grupo pueden afectar incluso a uno de cada 25 000 individuos. El mecanismo de

herencia incluye rasgos autosómicos recesivos, con excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamila, que está ligada a X. Los hepatocitos de mujeres con esta deficiencia expresan el alelo normal o el mutante por inactivación del X aleatoria y quizás no puedan eliminar el amoniaco en exceso, si predominan las células mutantes.

Los lactantes con los defectos clásicos del ciclo de urea desde el primer al cuarto días de vida, tienen que recibir atención médica porque rechazan el alimento y muestran letargo que evoluciona al coma y la muerte. Las deficiencias más leves de enzimas tienen como sintomatología inicial inapetencia de proteínas, vómito repetitivo, migrañas, oscilaciones del ánimo, fatiga crónica, irritabilidad y desorientación que a veces evoluciona al coma. Las mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamila desde el momento en que nacen pueden presentar síntomas, por una combinación de ayuno involuntario y estrés que facilite el catabolismo. Para realizar el diagnóstico se necesita medir en el plasma amoniaco y aminoácidos y en la orina, ácido orótico y ello será útil para diferenciar entre la deficiencia de ornitina transcarbamila, de la sintasa-1 de carbamil fosfato y de la de sintasa de N-acetilglutamato. La hiperamoniemia también puede ser causada por alguna hepatopatía de cualquier origen y acidemias orgánicas, así como defectos de la oxidación de ácidos grasos (estas dos entidades se excluyen por el análisis de ácidos orgánicos en orina y el perfil de acilcarnitina plasmática).

## 0 DEFECTOS EN EL CICLO DE LA UREA

El tratamiento se orienta a interrumpir el catabolismo y la producción de amoniaco, por medio del aporte de calorías adecuadas (en la forma de soluciones con glucosa y lípidos por vía intravenosa en el comatoso) y si es necesario, insulina. El exceso de nitrógeno se elimina por la aplicación intravenosa de fenilacetato y benzoato (0.25 g/kg de peso para la dosis de preparación y más tarde en venoclisis en un lapso de 24 h), donde se conjugan con glutamina y glicina, respectivamente y forman fenilacetil-glutamina y ácido hipúrico, moléculas hidrosolubles que pueden excretarse fácilmente

por la orina. La arginina (200 mg/kg/día) se torna un aminoácido esencial (excepto en la deficiencia de arginasa) y hay que administrarla por vía endovenosa para reanudar la síntesis de proteína. Si con las medidas anteriores no disminuye la concentración de amoniaco habrá que iniciar a breve plazo hemodiálisis. El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta con restricción proteínica y suplementos de fenilbutirato (un precursor de sabor más agradable, del fenilacetato), arginina o citrulina, según el diagnóstico específico. Habrá que pensar en el trasplante de hígado en sujetos con defectos graves del ciclo de la urea, que son difíciles de controlar con medidas médicas.

La hiperamoniemia por la deficiencia funcional en la sintasa de glutamina se observa a veces en personas que reciben quimioterápicos contra diversos cánceres o son receptoras de órganos sólidos en trasplante. Se ha logrado rescatar satisfactoriamente de la hiperamoniemia a varios de estos pacientes y para ello se ha utilizado el protocolo descrito al exponer los defectos en el ciclo de la urea.

## LECTURAS ADICIONALES

- LEVY HL et al: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: A phase III randomised placebo controlled study. Lancet 370(9586):504, 2007
- MUDD SH et al: Disorders of transulfuration, in *The Molecular & Metabolic Basis of Inherited Disease*, 8th ed., CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2007-2056 [www.OMMBID.com](http://www.OMMBID.com)
- MUNTAU AC et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347:2122, 2002
- NYHAN WL et al: *Atlas of Metabolic Diseases*. London, Hodder Education, 2005
- PHORNPHUTKUL C et al: Natural history of alkapttonuria. N Engl J Med 347:2111, 2002
- TUCHMAN M et al: Hepatic glutamine synthetase deficiency in fatal hyperammonemia after lung transplantation. Ann Intern Med 127:446, 1997

# 359 Defectos hereditarios del transporte a través de las membranas

Nicola Longo

Existen transportadores específicos que regulan el paso de una gran variedad de sustancias a través de las membranas celulares. Algunas clases de sustratos son aminoácidos, azúcares, cationes, aniones, vitaminas y agua. El número de trastornos hereditarios del transporte a través de las membranas sigue incrementándose gracias a la identificación de nuevos transportadores y a que han quedado en claro las bases moleculares de las enfermedades cuya fisiopatología no se conocía con anterioridad. Los primeros trastornos del transporte identificados afectaban al intestino y al riñón, pero en la actualidad se ha comprobado que los procesos del transporte son esenciales para el funcionamiento normal de todos los órganos. Se han identificado mutaciones en las moléculas transportadoras en trastornos de corazón, músculo, encéfalo y órganos endocrinos y sensoriales (cuadro 359-1). En este capítulo se presentan los defectos hereditarios que trastornan el transporte de aminoácidos seleccionados que pueden presentarse en adultos como ejemplos de las anormalidades que se han identificado; los no mencionados aquí se tratan en otras partes de esta obra.

### CISTINURIA

La cistinuria (frecuencia de uno por cada 10 000 a uno por cada 15 000 recién nacidos vivos) es un trastorno autosómico recesivo causado por defectos en las moléculas transportadoras del borde apical en cepillo de las células del túbulito renal proximal y del intestino delgado. Se caracteriza por resorción trastornada y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos lisina, arginina, ornitina y cistina. Como la cistina es poco soluble, su excreción en cantidades excesivas predispone a la formación de cálculos renales, ureterales y vesicales. Estos cálculos son los causantes de los signos y síntomas del trastorno.

Son dos las variantes de la cistinuria. Los homocigotos para ambas variantes tienen una excreción urinaria elevada de cistina, lisina, arginina y ornitina. Los heterocigotos de tipo I tienen aminoácidos urinarios normales, en tanto que los heterocigotos que no son de tipo I (antes de tipos II y III) tienen una

excreción urinaria moderadamente incrementada de cada uno de los cuatro aminoácidos. El gen para la cistinuria de tipo I (*SLC3A1*, cromosoma 2p16.3) codifica a una glucoproteína de membrana. La cistinuria que no es de tipo I se debe a mutaciones en el gen *SLC7A9* (cromosoma 19q13) que codifica al transportador de aminoácidos b<sup>0+</sup>. La glucoproteína codificada por *SLC3A1* favorece el procesamiento correcto del transportador de membrana b<sup>0+</sup>, lo que explica por qué las mutaciones en dos genes diferentes producen una enfermedad semejante.

Los cálculos de cistina constituyen 1 a 2% del total de cálculos de las vías urinarias, pero son los más frecuentes en niños. Los homocigotos para la cistinuria excretan con regularidad 2 400 a 7 200 pmol (600 a 1 800 mg) de cistina cada 24 h. Como la solubilidad máxima de la cistina en los límites fisiológicos del pH urinario de 4.5 a 7.0 es de aproximadamente 1 200 pmol/L (300 mg/L) es necesario que la cistina se diluya en 2.5 a 7 L de agua para prevenir la cristalización de este aminoácido. La formación de cálculos suele manifestarse en el segundo o el tercer decenio de la vida, pero puede ocurrir también durante el primer año de ésta. Los síntomas y signos son los típicos de la litiasis urinaria (urolitiasis): hematuria, dolor en el flanco, cólico renal, uropatía obstructiva e infección (cap. 281). La urolitiasis recurrente puede terminar en insuficiencia renal progresiva.

La cistinuria se sospecha después de observar los cristales hexagonales típicos en el sedimento de la orina acidificada, concentrada y enfriada o después de efectuar una prueba urinaria del nitroprusiato. El análisis cuantitativo de los aminoácidos urinarios confirma el diagnóstico de cistinuria al poner de manifiesto excreción selectiva excesiva de cistina, lisina, arginina y ornitina. La cuantificación es importante para distinguir entre los heterocigotos y los homocigotos y para vigilar la excreción de cistina libre durante el tratamiento.

El tratamiento tiene como finalidad prevenir la formación de cristales de cistina mediante incremento del volumen urinario y conservación del pH de la orina en el lado alcalino. Es esencial que el paciente ingiera más de 4 L de agua/día y el volumen óptimo es de 5 a 7 L/día. La concentración urinaria de cistina debe ser menor de 1 000 pmol/L (250 mg/L). La ingestión diaria de líquido para conservar esta dilución de la cistina excretada debe espaciarse durante 24 h, con ingestión de una tercera parte del volumen total entre la hora de acostarse y las 3:00 horas. La solubilidad de la cistina se incrementa de manera notable cuando el pH está por arriba de 7.5 y puede ser terapéutica la alcalinización urinaria (con bicarbonato o citratos de potasio). La penicilamina (1 a 3 g/día) y la tiopronina (mercaptopropionilglicina alfa, 800 a 1 200 mg/día

CUADRO 359-1 TRASTORNOS GENÉTICOS DEL TRANSPORTE DE LA MEMBRANA (EJEMPLOS ESCOGIDOS)

Clase de sustancia y de trastorno	Sustratos individuales	Tejidos en que se manifiesta el defecto de transporte	Defecto molecular	Principales manifestaciones clínicas	Mecanismo
<b>Aminoácidos</b>					
Gstinuria	Ostina, lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador dibásico-cistina compartido SLC3A1, SLC7A9	Litiasis renal de cistina	AR
Aminoadduria dibásica	Lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador dibásico SLC7A7	Tipo I: benigna Tipo II: intolerancia a proteína, hiperamonemia, retraso	AR
Enfermedad de Hartnup	Aminoácidos ^ neutros	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de aminoácidos neutros SLC6A19	Aminoaciduria neutra constante, síntomas intermitentes de pelagra	AR
Malabsorción de metionina	Metionina	Mucosa de yeyuno	Transportador de metionina	Cabello canoso, retraso mental, convulsiones, ataques hiperpneicos, edema Retraso mental	Probable AR
Histidinuria	Histidina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de histidina	Ninguno	AR
Iminoglicinuria	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de glicina-iminoácidos compartido	Ninguno	AR
Dicarboxilicaminoaciduria	Ácidos glutámico y aspártico	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de aminoácidos dicarboxílicos compartido	Ninguno	Probable AR
Cistinosis	Ostina	Membranas lisosómicas	Transportador de cistina lisosómica	Insuficiencia renal, hipotiroidismo, ceguera	AR
<b>Hexosas</b>					
Malabsorción de glucosa-galactosa	D-glucosa D-galactosa	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de glucosa que depende de sodio/galactosa SGLT1	Diarrea acuosa con el consumo de glucosa, lactosa, sacarosa o galactosa	AR
Defecto en el transporte de glucosa	D-glucosa	En cualquier parte de la barrera hematoencefálica	Transportador de glucosa facilitador GLUT1	Convulsiones, retraso mental	AD
Síndrome de Fanconi-Bickel	D-glucosa	Hígado, riñones, páncreas, intestinos	Transportador de glucosa facilitador GLUT2	Retraso del crecimiento, raquitismo, glucogenosis hepatorrenal, hipoglucemía e hiperglucemía	AR
<b>U ratos</b>					
Hipouricemia	Ácido úrico	Túbulo renal proximal	Transportador de uratos SLC22A12	Hipouricemia, urolitiasis de ácido úrico	AR
<b>Aniones</b>					
Clororrea congénita	Cloruro, sulfato	Mucosa del íleon y el colon	Intercambiador de Cl/HCO <sub>3</sub> (~ DRA)	Polihidramnios, diarrea acuosa, mayor cantidad de cloruro en heces, alcalosis metabólica con depresión volumétrica, hiperaldosteronismo	AR
Enfermedad de Dent, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al X y nefrocalcinosis	Cloruro, fosfato	Túbulo renal proximal	Conducto de Cl <sup>-</sup> regulado por voltaje CLCN5	Proteinuria, hipercalcúria, calcinosis, nefrolitiasis, raquitismo	XL
<b>Cationes</b>					
Hipoglucemias hiperinsulinémica	Potasio	Células pancreáticas beta	Receptor de sulfonylurea SUR1, conducto de K <sup>+</sup> KCNJ11	Hipoglucemias e hiperinsulinemia neonatales	AR
Epilepsia neonatal familiar benigna	Potasio	Encéfalo	Conductos de K <sup>+</sup> regulados por voltaje KCNQ2, KCNQ3	Convulsiones del neonato y desarrollo normal	AD
<b>Agua</b>					
Diabetes insípida nefrógena de tipo 2	Aqua	Túbulo colector renal	Acuaporina 2 (conducto de agua)	Poliuria, deshidratación, hipostenuria	AR
<b>Vitaminas</b>					
Anemia megaloblástica que reacciona a tiamina	Tiamina	Distribución muy amplia	Transportador de tiamina SLC19A2	Anemia megaloblástica, hipoacusia, diabetes mellitus	AR
<b>Otros</b>					
Deficiencia de carnitina	Carnitina	Riñones, músculos, corazón	Transportador de carnitina OCTN2	Hipoglucemias hipocesóticas, miocardiopatía, hipotonía	AR
Deficiencia de creatina	Creatina	Encéfalo	Transportador de creatina SLC6A8	Retraso mental, convulsiones, hipotonía	XL

Nota: AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante; XL, recesivo ligado al X.

repartidos en cuatro dosis) experimentan intercambio de sulfhidrilo y disulfuro con la cistina para formar disulfuros mixtos. Como estos disulfuros son mucho más solubles que la cistina, el tratamiento farmacológico puede prevenir los cálculos o promover su disolución. La penicilamina puede tener efectos adversos importantes, por lo que debe reservarse para los pacientes que no reaccionan a la hidratación náuseas o que se encuentran en una categoría de alto riesgo (p. ej., un solo riñón, insuficiencia renal). Si fracasa el tratamiento médico son eficaces contra muchos de los cálculos métodos como la litotripsia con onda de choque, la ureteroscopia y la nefrolitotomía percutánea. En caso de que haya cálculos complejos con forma de asta de ciervo o si la persona tiene anomalías de riñones o uréteres, se puede considerar la posibilidad de una cirugía urológica abierta. A veces el individuo evoluciona a insuficiencia renal y requiere trasplante renal.

#### AMINOACIDURIA DIBÁSICA

Este trastorno se caracteriza por un defecto de la resorción tubular renal de los tres aminoácidos dibásicos lisina, arginina y ornitina, pero *no* de cistina. Existen dos variantes que se transmiten como rasgos autosómicos recesivos. En la forma común de aminoaciduria dibásica (tipo II), llamada también *intolerancia a las proteínas lisinúricas*, los homocigotos manifiestan transporte intestinal defectuoso de aminoácidos dibásicos así como pérdidas renales de éstos en cantidades excesivas. Esta enfermedad es frecuente en Finlandia (uno de cada 60 000 recién nacidos), el sur de Italia y Japón y rara en otros sitios. El defecto del transporte afecta a la porción basolateral más que luminal de la membrana y se acompaña de trastornos del ciclo de la urea. El gen defectuoso (*SLC7A7*, cromosoma 14q1 1.2) codifica a un transportador de membrana único, y<sup>L</sup>AT, que se combina con la cadena pesada de la glucoproteína 4F2 de la superficie celular para formar el transportador independiente de sodio completo y<sup>L</sup>.

Las manifestaciones se relacionan con las pérdidas de ornitina, arginina y lisina. Los afectados manifiestan la enfermedad durante la infancia con hepatosplenomegalia, intolerancia a las proteínas y crisis de intoxicación con amoniaco. Los pacientes de mayor edad pueden manifestar su trastorno con osteoporosis grave, trastorno de la función renal y cambios intersticiales en los pulmones. Están reducidas las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina, en tanto que se encuentra incrementada la excreción urinaria de lisina y ácido orótico. Puede desarrollarse hiperamonemia después de la ingestión de grandes cantidades de proteínas o cuando ocurre infección, probablemente como consecuencia de las cantidades insuficientes de arginina y ornitina para conservar funcionando apropiadamente el ciclo de la urea. Los aspectos clínicos se han atribuido a la hiperamonemia, a cantidades insuficientes de lisina para la síntesis adecuada de proteínas durante el crecimiento y a producción disminuida de óxido nítrico a causa de la deficiencia de arginina.

El tratamiento consiste en restricción de las proteínas de la dieta y complementación con citrulina (2 a 8 g/día), aminoácido neutro que brinda energía al ciclo de la urea cuando se metaboliza hasta arginina y ornitina. La enferme-

dad pulmonar reacciona al tratamiento con glucocorticoides o lavado broncoalveolar en algunos pacientes. Las mujeres con intolerancia a la proteína lisinúrica y que se embarazan tienen un mayor peligro de anemia, toxemia y complicaciones hemorrágicas en el parto; se pueden reducir con tratamiento nutricional y control de la tensión arterial; los fetos pueden tener retraso del crecimiento intrauterino pero su función neurológica es normal.

#### ENFERMEDAD DE HARTNUP

La enfermedad de Hartnup (frecuencia de uno de cada 24 000 recién nacidos) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por lesiones cutáneas parecidas a las de la pelagra, manifestaciones neurológicas variables y aminoaciduria aromática. Se excretan en la orina alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, glutamina, asparagina e histidina en cantidades cinco a 10 veces superiores a lo normal y es defectuoso el transporte intestinal de estos mismos aminoácidos. El transportador defectuoso de aminoácidos neutros, B<sup>0</sup>AT1 codificado por el gen *SLC6A19* en el cromosoma 5p15, se localiza en la membrana apical de las células de túbulos renales y del intestino.

Las manifestaciones clínicas son resultado de deficiencia nutricional del aminoácido esencial triptófano causada por su malabsorción intestinal y renal y de niacina, que se deriva en parte del metabolismo del triptófano. Sólo desarrollan un síndrome del tipo de la pelagra algunos pacientes que tienen los datos químicos de este trastorno, lo que implica que las manifestaciones dependen de otros factores además del defecto del transporte. Debe sospecharse de enfermedad de Hartnup en todo paciente que manifieste datos clínicos de la pelagra pero sin antecedentes de deficiencia dietética de niacina (cap. 71). Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas varían desde ataques de ataxia cerebelosa y labilidad emocional leve hasta delirio franco y suelen acompañarse de exacerbaciones de una erupción cutánea eccematoides eritematosa. Provocan recaída clínica la fiebre, luz del sol, estrés y tratamiento con sulfonamidas. El diagnóstico se establece al identificar la aminoaciduria neutra, que no ocurre en la deficiencia de niacina. El tratamiento tiene como finalidad restituir la niacina y consiste en una dieta con abundantes proteínas y complementación diaria con nicotinamida (50 a 250 mg).

#### LECTURAS ADICIONALES

- BROER S, WAGNER CA: *Membrane Transporter Diseases. Molecular Bases of Inherited Transpon Defects*. New York, Kluver Academic/Plenum, 2003, 1-390
- KLETA R et al: Mutations in SLC6A19, encoding B<sup>0</sup>AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet* 36:999, 2004
- PALACIN M et al: The genetics of heteromeric amino acid transporters. *Physiology* (Bethesda) 20:112, 2005
- SEOW HF et al: Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. *Nat Genet* 36:1003, 2004

## SECCIÓN 1

## DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

## 360 Mecanismos de las enfermedades neurológicas

Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

El sistema nervioso del ser humano es el órgano de la conciencia, del conocimiento, de la ética y del comportamiento; de las estructuras conocidas, es la más complicada. Una tercera parte de los 35 000 genes que codifican el genoma humano se expresan en el sistema nervioso. Todo cerebro maduro está compuesto por 100 000 millones de neuronas, varios miles de millones de axones y dendritas y más de  $10^{15}$  sinapsis. Las neuronas viven dentro de un denso parénquima de células de la neuroglia multifuncional y sintetizan mielina, mantienen la homeostasis y regulan las respuestas inmunitarias. Ante este trasfondo de complejidad, los logros de la neurociencia molecular han sido extraordinarios. En este capítulo se revisan temas escogidos de la neurobiología que ofrecen una base para la comprensión de los mecanismos fundamentales que subyacen en las enfermedades neurológicas.

### NEUROGENÉTICA

El campo de la neurología se ha visto transformado por los conceptos modernos de genética molecular (cap. 62). Se han identificado más de 350 genes que causan enfermedades y se ha hecho una cartografía genética de más de 1000 enfermedades neurológicas, en varios cromosomas. La mayor parte de ellas representan mutaciones muy penetrantes que originan cuadros neurológicos raros; otra posibilidad sería que constituyen causas monogénicas raras de fenotipos comunes. Ejemplos de esto último son las mutaciones de la proteína precursora de amiloide en la enfermedad familiar de Alzheimer; la proteína tau de microtúbulos (*microtubule-associated protein tau*, MAPT) en la demencia frontotemporal y la sinucleína a en la enfermedad de Parkinson. Estos descubrimientos han revestido extraordinaria importancia porque el gen mutado en el padecimiento familiar suele codificar una proteína que también participa en la patogenia (aunque no mutada) de la forma esporádica típica. El mecanismo común consiste en un procesamiento desordenado y, al final, en la agregación de la proteína, lo que conduce a la muerte celular (véase "Agregación proteínica y neurodegeneración", más adelante en este capítulo).

Hay un gran optimismo porque enfermedades genéticas complejas, causadas por combinaciones de factores genéticos y ambientales, se volvieron problemas tratables. La creación de nuevas estrategias genéticas, como el mapeo de haplotipos para identificar de manera eficiente las variantes en todo el genoma, junto con los progresos en la secuenciación ultrarrápida, comienzan a definir, aunque en forma incompleta, variantes genéticas penetrantes que modifican la susceptibilidad a la expresión de enfermedades complejas o que influyen en ella, como la degeneración macular de tipo senil, la diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer.

No todas las enfermedades de origen genético del sistema nervioso son causadas por cambios sencillos en la secuencia lineal de nucleótidos de los genes. A medida que se defina con mayor detalle la arquitectura compleja del genoma humano, es posible que se identifiquen muchos trastornos que surgen a consecuencia de alteraciones en el número de copias de los genes ("efectos de dosis génica") que son resultado del cruzamiento desigual. Las primeras enfermedades identificadas provenientes del número de copias fueron la de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A) por duplicación del gen que codifica la proteína PMP22 de mielina y la delección recíproca del gen que origina la posibilidad hereditaria de que surja parálisis por presión (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP) (cap. 379). Los efectos de la dosis génica tienen índole causal en algunos casos de enfermedad de Parkinson (sinucleína a), la de Alzheimer (proteína precursora de amiloide), la atrofia de músculos espinales (motoneurona 2 superviviente) y el síndrome desminilizante de Pelizaeus-Merzbacher (proteína proteolípida 1); la leucodistrofia

de comienzo tardío (laminina B1) y diversas enfermedades del desarrollo del sistema nervioso. En la actualidad ha quedado claro que las variaciones del número de copias contribuyen en forma sustancial a la variación del genoma humano normal en cuanto a innumerables genes que intervienen en la función neurológica, la regulación del crecimiento celular y también la del metabolismo. Asimismo es posible que los efectos de la dosis génica influyan en muchos fenotipos conductuales, trastornos de aprendizaje y diversas variantes del autismo.

Otro terreno en que se realiza investigación activa es el de las variaciones de empalme y su contribución a las enfermedades del sistema nervioso. El *empalme alternativo* es la inclusión de combinaciones distintas de exones en mRNA maduro, lo que da lugar a la posibilidad de que existan diferentes productos proteínicos codificados por un solo gen. El empalme alternativo constituye un mecanismo esencial para la generación de fenómenos complejos y variables, y al parecer surge muy a menudo en el sistema nervioso y modifica procesos fundamentales como los receptores de neurotransmisores y los canales iónicos. Ahora se sabe que muy diversas enfermedades son consecuencia de alteraciones en el empalme alternativo. La mayor inclusión de transcritos que contienen 10 exones de MAPT puede originar demencia frontotemporal. El empalme aberrante también contribuye a la patogenia de distrofias musculares de Duchenne, miótica y fascioescapulohumeral; a la ataxia telangiectasia; a la neurofibromatosis; a algunas ataxias hereditarias, y al síndrome de X frágil, entre otros trastornos. También es posible que variaciones sutiles en el empalme influyan en muchos trastornos complejos desde el punto de vista genético. En fecha reciente se supo que una variante de empalme de la cadena a del receptor de interleucina 7, que ocasionaba la producción de un receptor más soluble y menos unido a la membrana, se vinculaba con la susceptibilidad de padecer esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS) en diferentes poblaciones.

La *epigenética* se ocupa de los mecanismos por los que es posible modular en forma muy precisa los niveles de expresión génica, no por variaciones en la secuencia primaria del DNA, sino más bien por alteraciones posgenómicas en la estructura del DNA y de la cromatina, situación que influye en la forma, el momento y el sitio donde se expresan los genes. Entre los mediadores fundamentales de todos estos episodios está la metilación del DNA, así como la metilación y la acetilación de proteínas histónicas que interactúan con el DNA nuclear para formar cromatina. Al parecer, los procesos epigenéticos muestran actividad dinámica incluso en neuronas posmitóticas. El *sellado genómico* es un rasgo epigenético que aparece en algún subgrupo de genes en que la expresión predominante de un alelo depende de su progenitor. Ejemplos clásicos de trastornos del sellado son las enfermedades características del desarrollo neurológico, como el síndrome de Prader-Willi (retraso mental leve y anomalías endocrinas) y el síndrome de Angelman (atrofia cortical, desmielinización cerebelosa y pérdida de células de Purkinje), en los cuales sus características propias dependen del origen, es decir, si está afectada alguna copia paterna o materna del cromosoma de la región genética crítica 15q11-13. Es posible que la expresión alélica preferente, causada por el sellado, la resistencia a la desactivación del cromosoma X u otros mecanismos, intervenga de manera decisiva en la aparición de comportamientos complejos, así como en la susceptibilidad a muchas enfermedades del sistema nervioso y psiquiátricas.

### CANALES IÓNICOS Y CANALOPATÍAS

El potencial de reposo de las neuronas y los potenciales de acción encargados de la conducción de los impulsos se generan mediante corrientes y canales iónicos. Gran parte de los canales iónicos se comportan como una puerta, lo que quiere decir que pueden cambiar su conformación y estar abiertos o cerrados a la conducción de iones. Cada canal iónico se distingue de los demás por los iones específicos que conduce, por su cinética y por si detectan de manera directa el voltaje, están ligados a receptores de neurotransmisores u otros ligandos como las neurotropinas, o están activados por segundos mensajeros. Las diferentes características de los canales iónicos propor-

CUADRO 360-1 EJEMPLOS DE CANALOPATÍAS NEUROLÓGICAS

Categoría	Enfermedad	Tipo de canal	Gen mutado	Referencia en el capítulo
<b>Genéticas</b>				
Ataxias	Ataxia episódica 1	K	KCNA1	368
	Ataxia episódica 2	Ca	CACNL1A	
	Ataxia espinocerebelosa 6	Ca	CACNL1A	
Migraña	Migrña hemipléjica familiar 1	Ca	CACNL1A	15
	Migrña hemipléjica familiar 2	Na	SCN1A	
Epilepsia	Convulsiones familiares neonatales benignas	K	KCNQ2, KCNQ3	363
	Epilepsia generalizada con convulsiones de origen febril	Na	SCN1B	
Parálisis periódicas	Parálisis hiferpotasiémica periódica	Na	SCN4A	382
	Parálisis hipopotasiémica periódica	Ca	CACNL1A3	
Miotonía	Miotonía congénita	Cl	CLCN1	382
	Paramiotonía congénita	Na	5CN4A	
Sordera	Síndrome de Jorvell y Lange-Nielsen (sordera, prolongación del intervalo QT y arritmias)	K	KCNQ1, KCNE1	30
	Sordera progresiva dominante autosómica	K	KCNQ4	
<b>Autoinmunitarias</b>				
Paraneoplásica	Encefalitis límbica	Kv1	—	97
	Neuromiotomía adquirida	Kv1	—	97
	Ataxia cerebelosa	Ca (tipo P/Q)	—	97
	Síndrome de Lambert-Eaton	Ca (tipo P/Q)	—	97

nan una manera de modular la excitabilidad neuronal en forma precisa, tanto en el nivel celular como subcelular. Los trastornos de los canales iónicos (llamados también canalopatías) son causa de un número cada vez mayor de enfermedades del sistema nervioso (cuadro 360-1). Muchas se deben a mutaciones en los genes de un canal iónico y son causados por autoanticuerpos contra las proteínas de dicho canal. Un ejemplo es la epilepsia, un síndrome de diversas causas que se caracteriza por la presencia de descargas repetidas y sincrónicas de los potenciales de acción neuronales. Los potenciales de acción casi siempre se generan mediante la abertura de los canales del sodio y la consiguiente entrada de iones sodio a favor del gradiente de concentración intracelular. La despolarización de la membrana neuronal abre los canales del potasio y provoca un movimiento de iones potasio hacia el exterior, la repolarización, el cierre de los canales del sodio y la hiperpolarización. Los genes de las subunidades de los canales del sodio y del potasio se han considerado durante mucho tiempo candidatos a ser los genes determinantes de la enfermedad en los síndromes epilépticos hereditarios, y en fecha reciente se identificaron algunas de estas mutaciones. Estas mutaciones alteran la función de puerta normal de estos canales y aumentan la excitabilidad inherente de las membranas neuronales en las regiones donde se expresan los canales anómalos.

Aunque las manifestaciones clínicas de las canalopatías son muy variables, tienen como característica común que tienden a ser intermitentes o paroxísticas, como ocurre en la epilepsia, la jaqueca, la ataxia, la miotonía o las parálisis periódicas. Entre las excepciones están las canalopatías progresivas, como el trastorno auditivo autosómico dominante. Las canalopatías genéticas identificadas hasta la fecha son trastornos poco frecuentes producidos por mutaciones en los genes de los canales. Hasta que se identifique el repertorio completo de los canales iónicos humanos y las proteínas relacionadas con ellos, es probable que se sigan descubriendo nuevas canalopatías. Además de los escasos trastornos derivados de mutaciones en los genes de los canales iónicos, es posible también que ligeras variaciones alélicas en los genes de los canales o en su patrón de expresión establezcan la predisposición a padecer algunas de las variedades más frecuentes de epilepsia, jaqueca u otras enfermedades. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *CACNA1H* del canal del calcio de tipo T, así como en el del potasio (*KCNQ2*) y diversos genes del receptor de ácido aminobutírico y (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), se han vinculado con un mayor riesgo de padecer epilepsia.

## NEUROTRANSMISORES Y SUS RECEPTORES

La neurotransmisión sináptica es la forma principal por la que se comunican entre sí las neuronas. Los neurotransmisores clásicos se sintetizan en la región presináptica de la terminación nerviosa, se almacenan en vesículas y se liberan en la hendidura sináptica donde se unen a los receptores de la célula

postsináptica. Los neurotransmisores secretados se eliminan mediante la recaptura por la neurona presináptica (o las células de la neuroglia), por difusión fuera de la hendidura sináptica, por inactivación o por una combinación de estos mecanismos. Además de los neurotransmisores clásicos se han identificado como probables o seguros neurotransmisores a muchos neuropéptidos, entre ellos la sustancia P, la neurotensina, las encefalinas, la endorfina p\ la histamina, el polipéptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina, el neuropéptido Y y la somatostatina. Los péptidos neurotransmisores se sintetizan en el cuerpo celular más que en la terminación nerviosa y en determinadas neuronas se sitúan junto a los neurotransmisores clásicos. El óxido nítrico y el monóxido de carbono son gases que parecen actuar también como neurotransmisores y generan en parte señales de forma retrógrada desde la célula postsináptica hacia la presináptica.

Los neurotransmisores modulan la función de las células postsinápticas y se unen a receptores específicos de los que existen dos clases. Los *receptores ionotrópicos* son canales iónicos directos que se abren una vez que el neurotransmisor se ha unido a ellos. Los *receptores metabotrópicos* interactúan con las proteínas G al estimular la producción de segundos mensajeros y activar las proteínas cinasas que modulan diferentes procesos celulares. Los receptores ionotrópicos son estructuras compuestas por múltiples subunidades, mientras que los receptores

metabotrópicos están compuestos por una sola subunidad. Una diferencia importante entre los receptores ionotrópicos y los metabotrópicos es que la cinética de los efectos de los receptores ionotrópicos es más rápida (por lo general menor de 1 ms) debido a que su unión con el neurotransmisor altera en forma directa las propiedades eléctricas de la célula postsináptica, mientras que los receptores metabotrópicos actúan durante un período más prolongado. Estas características diferentes contribuyen a la propiedad que tienen los neurotransmisores de modular la señalización de forma selectiva y precisa.

Cada sistema de neurotransmisores puede verse alterado por un número considerable de trastornos, algunos de los cuales se muestran en el cuadro 360-2. Un ejemplo es la lesión de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica que se proyectan hasta el cuerpo estriado (vía nigroestriada) que aparece en la enfermedad de Parkinson y en los adictos a la heroína después de ingerir MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina [*l*-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine]).

Otro sistema dopaminérgico importante que se origina en el mesencéfalo es la vía mediocorticolímica que, según los expertos, interviene en la patogenia de las conductas "adicтивas" como la "recompensa" de las drogas; sus componentes fundamentales comprenden al área tegmentaria ventral del mesencéfalo (*ventral tegmental área*, VTA), el fascículo prosencefálico mediano y el núcleo auditivo (fig. 385-2). La vía colinérgica que nace en el núcleo basal de Meynert interviene de manera decisiva en el funcionamiento de la memoria en la enfermedad de Alzheimer.

*Las drogas que causan adicción aumentan la liberación de dopamina en el nucleus accumbens.* Las anfetaminas acentúan la liberación intracelular de dopamina desde las vesículas e invierten su transporte a través de sus elementos de traslado. Los individuos que con facilidad caen en adicciones muestran una mayor activación del *nucleus accumbens* después de administrar anfetaminas. La cocaína se fija a los transportadores de dopamina e inhibe la captura de este mediador. El etanol inhabilita a las neuronas inhibidoras en el VTA, de tal forma que se libera más dopamina en el *nucleus accumbens*. Los opiáceos también desinhiben a las neuronas dopaminérgicas al ligarse a receptores expresados por las interneuronas que contienen ácido aminobutírico y (GABA) en el VTA. La nicotina incrementa la liberación de dopamina al activar a los receptores acetilcolinérgicos de nicotina en el cuerpo celular y las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas del VTA. El tetrahidrocannabinol, que es el ingrediente activo de la marihuana, también aumenta la concentración de dopamina en el *nucleus accumbens*. El bloqueo de la dopamina en el núcleo mencionado interrumpe los efectos de recompensa de las drogas adictivas.

En el sistema nervioso no toda la comunicación entre célula y célula tiene lugar por medio de los neurotransmisores. Las uniones intracelulares comunicantes permiten una conducción eléctrica directa de una neurona a otra y

CUADRO 360-2 PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS

Neurotransmisor	Anatomía	Aspectos clínicos
Acetilcolina (ACh)	<p>Neuronas motoras en la médula espinal → unión neuromuscular</p> <p>Prosencéfalo basal → numerosas áreas de la corteza</p> <p>Interneuronas en el cuerpo estriado Sistema nervioso autónomo (simpático pre y posganglionar)</p>	<p>Acetilcolinesterasa (gases nerviosos) Miastenia grave (anticuerpos frente al receptor de la ACh) Síndromes miasténicos congénitos (mutaciones en las subunidades del receptor de ACh) Síndrome de Lambert-Eaton (anticuerpos frente a los canales del Ca alteran la liberación de ACh) Botulismo (toxina que altera la liberación por exocitosis de la ACh)</p> <p>Enfermedad de Alzheimer (muerte celular selectiva) Epilepsia del lóbulo frontal autosómica dominante (mutaciones en el receptor de la ACh del SNC) Enfermedad de Parkinson (temblor)</p>
Dopamina		
Noradrenalina (NE)	<p>Sustancia negra → cuerpo estriado (vía nigroestriada) Sustancia negra → sistema límbico y numerosas áreas de la corteza Núcleo arcuato del hipotálamo → hipófisis anterior (a través de las venas portales)</p>	<p>Enfermedad de Parkinson (muerte celular selectiva) Parkinsonismo por MPTP (toxina transportada a las neuronas) Adicción, trastornos de la conducta Inhibe la secreción de prolactina</p>
Serotonina	<p>Núcleos del rafe protuberancial → múltiples proyecciones Bulbo raquídeo/protuberancia → asta posterior de la médula espinal</p>	<p>Trastornos del estado de ánimo (inhibidores de la MAOA y los tricíclicos aumentan la NE y mejoran la depresión) Ansiedad Síndrome de taquicardia ortostática (mutaciones en el transportador de la NE)</p>
Ácido aminobutírico γ (GABA)	<p></p> <p>Principal neurotransmisor inhibidor del cerebro; interneuronas corticales muy extendidas y vías de proyección largas</p>	<p>Síndrome del hombre rígido (anticuerpos frente al ácido glutámico descarboxilasa, la enzima biosintética del GABA) Epilepsia (la gabapentina y el ácido valproico aumentan el GABA)</p>
Glicina		
	Principal neurotransmisor inhibidor de la médula espinal	Espasticidad Hipereplexia (síndrome del sobresalto mioclónico) debida a mutaciones en el receptor de glicina
Glutamato	<p></p> <p>Principal neurotransmisor excitador; localizado por todo el SNC, incluso en las células piramidales corticales</p>	<p>Convulsiones por ingestión de ácido domoico (análogo del glutamato) Encefalitis de Rasmussen (anticuerpos frente al receptor 3 del glutamato) Muerte celular excitotóxica</p>

**Nota:** SNC, sistema nervioso central; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina; MAOA, monoaminoxidasa A; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*); ACh, acetilcolina (*acetylcholine*); NE, noradrenalina (*norepinephrine*); GABA, ácido aminobutírico γ.

crean también vías de paso entre las células para la difusión de los iones y de los metabolitos. Además de estar presentes en las neuronas, las uniones intercelulares comunicantes tienen una amplia presencia en las células de la neuroglia y crean un sincitio que protege a las neuronas al retirar el glutamato y el potasio del medio extracelular. Las uniones intercelulares comunicantes están formadas por unas proteínas que se extienden de una membrana a otra, denominadas **conexinas** y que se igualan con las de las células adyacentes. Se ha relacionado a los mecanismos que participan en las uniones intercelulares comunicantes con diferentes enfermedades neurológicas. Las mutaciones de la conexina 32, una proteína de unión intracelular comunicante que se expresa en las células de Schwann, son las causantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (cap. 379). Las mutaciones en cualquiera de las dos proteínas de las uniones intercelulares comunicantes que se expresan en el oído interno (la conexina 26 y la conexina 31) ocasionan la sordera progresiva autosómica dominante (cap. 30). Las ondas de calcio neurogliales que se producen por las uniones intercelulares comunicantes parecen explicar también el fenómeno de la depresión propagada que se asocia con el aura de la

jaqueca y la propagación de las descargas epilépticas. La depresión propagada es una respuesta neural desencadenada por muy diferentes estímulos, que se caracteriza por la aparición de un potencial negativo que se expande de forma concéntrica a una velocidad característica de 20 m/s y que se asocia a un aumento del potasio extracelular.

## VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y DE TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES

La cuestión fundamental de cómo están codificados la memoria, el aprendizaje y el pensamiento en el sistema nervioso podrá aclararse tal vez cuando se identifiquen las vías de señalización que intervienen en la diferenciación neuronal, en la orientación de los axones y en la formación de sinapsis, y se comprenda cómo la experiencia es capaz de modular estas vías. En el sistema nervioso se expresan muchas familias de factores de transcripción, cada una de las cuales cuenta con numerosos componentes. El conocimiento de estas vías de señalización ha comenzado ya a proporcionar información sobre la

causa de las diferentes enfermedades neurológicas, entre ellas los trastornos cognitivos hereditarios como el retraso mental ligado al cromosoma X. Este problema afecta a cerca de uno de cada 500 varones, y los estudios de ligamiento en varias familias permiten suponer que pueden ocasionar el síndrome hasta 60 genes diferentes codificados en el cromosoma X. El síndrome de Rett, una causa frecuente de retraso mental progresivo ligado al cromosoma X (dominante) en las niñas, se debe también a una mutación en un gen (*MECP2*) que codifica una proteína de unión al DNA que participa en la represión de la transcripción. Como el cromosoma X sólo compone 3% del DNA de la línea germinal, entonces, por extrapolación, el número de genes que pueden contribuir a los trastornos clínicos que afectan a la inteligencia en el ser humano podría ser potencialmente muy grande. Como se expondrá más adelante, se han acumulado cada vez más datos de que la transcripción anormal de los genes participa en las enfermedades neurodegenerativas como la de Huntington, en la cual las proteínas con expansiones poliglutamáticas se fijan a los factores de transcripción y los secuestran. La CREB (proteína que se liga a elementos que reaccionan al monofosfato cíclico de adenosina [*cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding*]) es un factor de transcripción indispensable para la supervivencia neuronal y también interviene en la función de la memoria en el hipocampo.

## MIELINA

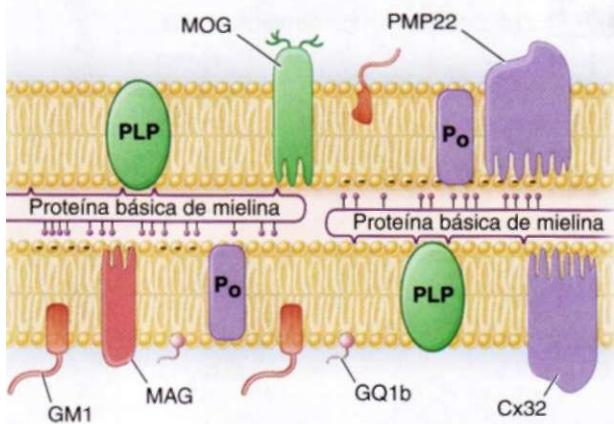
La mielina es la sustancia aislante de varias capas que rodea a los axones y acelera la conducción del impulso nervioso al permitir que los potenciales de acción salten entre las regiones desnudas de los axones (nódulos de Ranvier) y a lo largo de los segmentos mielinizados. En el sistema nervioso central (SNC) un único oligodendrocito suele envolver a múltiples axones, mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) cada célula de Schwann mieliniza de manera característica un solo axón. La mielina es un material con abundantes lípidos que se forma por el enrollamiento de la célula mielinizante alrededor del axón, creando múltiples bicapas de membrana que se disponen de manera cercana y yuxtapuestas (mielina compacta) por las interacciones de proteínas cargadas. Algunos inhibidores del crecimiento axónico se expresan en las láminas más internas (periaxónicas) de la membrana de mielina (consultese "Los citoblastos y los trasplantes", más adelante en este capítulo). Algunas enfermedades neurológicas de relevancia clínica se deben a mutaciones heredadas en las proteínas de la mielina del SNC o del SNP (fig. 360-1). Los constituyentes de la mielina también muestran una tendencia a convertirse en autoantígenos en las enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias (fig. 360-2).

## FACTORES NEUROTRÓFICOS

Los factores neurotróficos (cuadro 360-3) son proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas; algunos tienen otras funciones, como cierto papel en la neurotransmisión y en la reorganización sináptica que tiene lugar en el aprendizaje y en la memoria. La familia de las neurotropinas (NT) contiene el factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*, NGF), el factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), NT3 y NT4/5. Las neurotropinas actúan en los receptores Trk y p75 para estimular la supervivencia de las neuronas. Por sus efectos de estimular la supervivencia y antiapoptóticos, los factores neurotróficos en teoría son "candidatos" notables para tratar trastornos caracterizados por la muerte prematura de neuronas, como se observa en la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) y otros trastornos degenerativos de motoneuronas. Los ratones "transgénicos" que no tienen receptores del factor neurotrófico ciliar (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF) o de BDNF, muestran desaparición de neuronas motoras y es posible rescatar de la muerte experimental a motoneuronas si se administran algunos factores neurotróficos, como CNTF, BDNF y factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Sin embargo, en estudios en fase 3 en seres humanos, fueron ineficaces los factores de crecimiento en pacientes con ALS. Es importante el factor de crecimiento neurotrófico derivado de neuroglia (*glial derived neurotrophic factor*, GDNF) para la supervivencia de neuronas dopamínergicas. Se han demostrado efectos neurorrestauradores promisorios en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson y se está poniendo a prueba con terapia génica en la etapa inicial de investigaciones clínicas en seres humanos.

## LOS CITOBLASTOS Y LOS TRASPLANTES

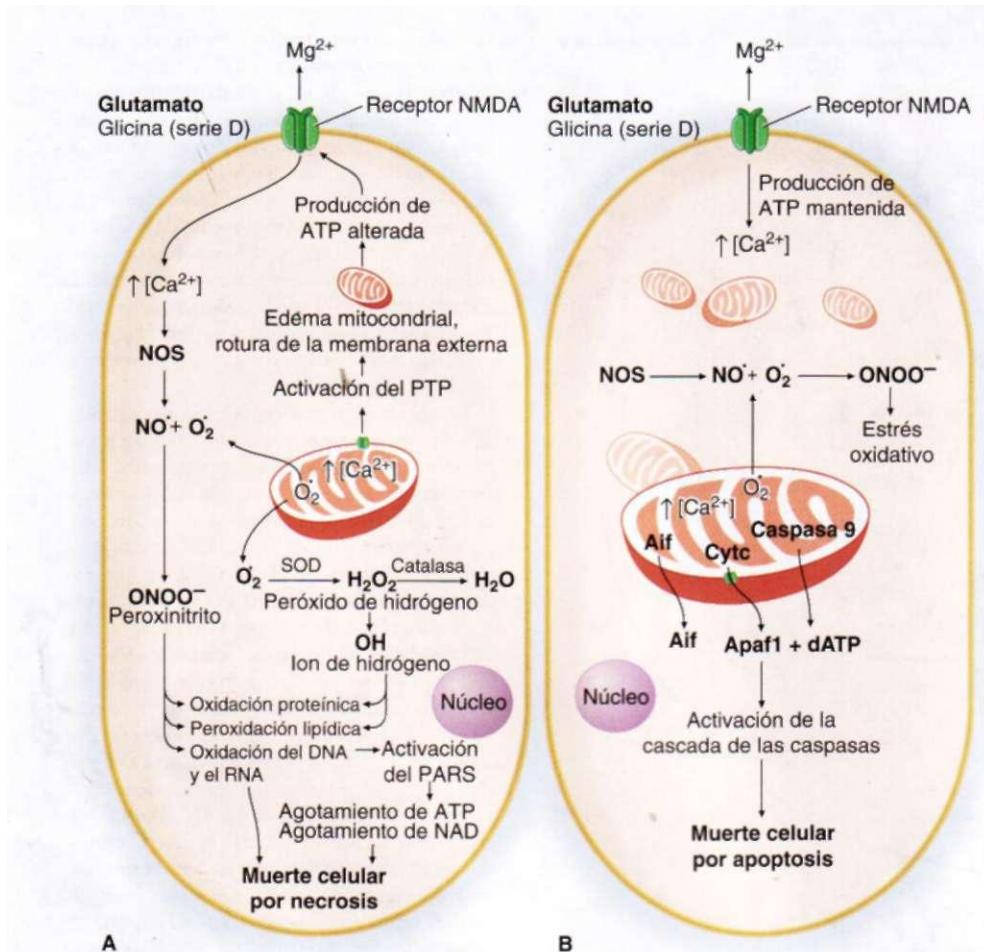
El sistema nervioso se ha considerado por tradición como un órgano no mitótico, sobre todo en lo que respecta a las neuronas. Estos conceptos han



**FIGURA 360-1.** Arquitectura molecular de la vaina de mielina que ilustra las principales proteínas relacionadas con enfermedades. El dibujo representa una composición sobre la mielina del SNC y del SNP. Las proteínas con presencia restringida a la mielina del SNC están representadas en verde, las proteínas de la mielina del SNP en violeta y las proteínas presentes tanto en el SNC como en el SNP en rojo. En el SNC, las enfermedades alélicas ligadas al cromosoma X, como la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher y una variante de la paraplejía espástica familiar, están producidas por mutaciones en el gen de la proteína proteolipídica (*proteolipidprotein*, PLP) que en condiciones normales favorece la unión de capas adyacentes de mielina. La proteína homóloga de PLP en el SNP es la proteína P<sub>0</sub>, cuyas mutaciones provocan la enfermedad neuropática de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 1B. La forma más frecuente de CMT es el subtipo 1A que está producido por una duplicación del gen *PMP22*; las pérdidas en el *PMP22* ocasionan otra neuropatía hereditaria denominada *propensión hereditaria a las parálisis por presión* (cap. 379).

En la esclerosis múltiple (MS) es probable que la proteína básica de la mielina (*myelin basic protein*, MBP) y la proteína del SNC cuantitativamente menor denominada glucoproteína oligodendrocitaria de la mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG) actúen como antígenos para las células T y B, respectivamente (cap. 375). La ubicación de la MOG en la lámina más externa de la cubierta de mielina del SNC permite que sea el objetivo de los autoanticuerpos. En el SNP, los autoanticuerpos frente a los gangliósidos de la mielina participan en varias enfermedades, como el GQ1b en la variante de Fisher del síndrome de Guillain-Barré, el GM1 en la neuropatía multifocal motora y los sulfátidos de la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG) en las neuropatías periféricas que se asocian a las gammaglobulinas monoclonales (cap. 380).

sido puestos en duda por el descubrimiento de que en el SNC adulto existen progenitores o citoblastos neurales que son capaces de diferenciarse, de migrar largas distancias y de formar una densa arborización axonal y sinapsis con células diana adecuadas. Esta capacidad también indica que en el sistema nervioso maduro existe un conjunto de factores necesarios para el crecimiento, la supervivencia, la diferenciación y la migración de estas células. En los roedores, los citoblastos neurales, definidos como células progenitoras capaces de diferenciarse en células maduras de estirpe neural o neuroglial, han podido propagarse de manera experimental desde los tejidos del SNC y neuroectodérmicos fetales, así como desde la matriz germinal y las regiones ependimarias del adulto. Cuando se cultiva el tejido del SNC fetal humano en presencia de ciertos factores de crecimiento, éste también es capaz de diferenciarse en células con morfología de neuronas, astrocitos y oligodendroctos. Fue sorprendente que tales células pudieran injertarse de forma estable en el tejido del SNC del ratón y crear quimeras neurales. Otro método consiste en utilizar la transferencia de núcleos de células somáticas, en los cuales dichos núcleos celulares son llevados al interior por medio de un ovocito nucleado, y después diferenciados en citoblastos que poseen un entorno genético idéntico para el donante. Esta técnica se ha empleado de forma satisfactoria en modelos animales de enfermedad de Parkinson. Ya que se conozca mejor el repertorio de señales necesarias para la especificación de cada tipo celular, será posible dirigir *in vitro* la diferenciación en subpoblaciones específicas de neuronas o neuroglías; también es posible manipular en forma genética a las células en cuestión para expresar moléculas terapéuticas. Otra estrategia promisoria es utilizar factores de crecimiento como BDNF para estimular la proliferación de los citoblastos endógenos y su desplazamiento hacia las zonas de daño neuronal. Cuando se administra factor de crecimiento epidérmico, junto con factor de crecimiento de fibroblastos, es posible reponer incluso la mitad de las neuronas CA1 de hipocampo un mes después de la isquemia global en ratas. Las neuronas nuevas hicieron conexiones y mejoraron su actuación en las tareas donde participa la memoria.



**FIGURA 360-2.** Participación de las mitocondrias en la muerte celular. Un daño excitotóxico grave (A) provoca la muerte celular mediante necrosis, mientras que un daño excitotóxico leve (B) provoca apoptosis. Después de un daño grave (como es la isquemia), tiene lugar una intensa activación del glutamato de los receptores del NMDA, un aumento de las concentraciones intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$ , la activación de la sintasa de óxido nítrico (*nitric oxide synthase*, NOS) y un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial y de la producción de superóxido seguida de la formación de  $\text{ONOO}^-$ . Esta secuencia acaba dañando macromoléculas celulares como el DNA y origina la activación de la polimerasa de poli-ADP-ribosa (PARP). Tanto el amontonamiento del  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial como el daño oxidativo definen la activación del poro de paso de la permeabilidad (*permeability transition pore*, PIP) que se relaciona con la muerte celular por excitotoxicidad. Puede haber daño excitotóxico leve tanto por una anomalía en un receptor de aminoácidos de la excitotoxicidad, lo que permite un mayor flujo de  $\text{Ca}^{2+}$ , como por una alteración en el funcionamiento de otros canales iónicos o en la producción de energía, lo que provoca que las concentraciones de glutamato en el medio activen al receptor del NMDA supeditado al voltaje. Este hecho puede entonces determinar un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial y de la producción de radicales libres, a pesar de mantenerse de manera relativa la producción de trifosfato de adenosina (ATP). En esta situación las mitocondrias liberan citocromo c (*cytochrome c*, Cyt), caspasa 9, factor induktor de apoptosis (*apoptosis-inducing factor*, Aif) y quizás también otros mediadores que conducen a la apoptosis. Todavía se está investigando cuál es el papel preciso que desempeña el PIP en esta forma de muerte celular, aunque parece que en ella interviene el transportador del nucleótido de adenina, que es un componente fundamental del poro de paso de la permeabilidad.

Si bien los citoblastos son un elemento muy promisorio para tratar enfermedades neurológicas debilitantes como la de Parkinson y lesiones de la médula espinal, hay que destacar que apenas comienza su aplicación en seres humanos. Entre los obstáculos principales están la generación de subtipos de neuronas con definición de posición y de neurotransmisores, y su aislamiento en la forma de poblaciones puras de las células buscadas. Este elemento es definitivo para evitar la persistencia de células embrionarias no diferenciadas (*embryonic stem*, ES) que pueden generar cánceres. También es de máxima importancia identificar las conexiones nerviosas apropiadas y el control aferente. Por ejemplo, será necesario introducir motoneuronas ES humanas en múltiples segmentos del neuroeje y se necesitará más adelante que sus axones se regeneren desde la médula espinal hasta los músculos distales.

El trasplante experimental de neuronas dopaminérgicas fetales a sujetos con enfermedad de Parkinson permitió conocer que dichas células transplantadas sobreviven dentro del cuerpo estriado del hospedador; sin embargo, algunos pacientes presentaron discinesias discapacitantes, por lo que esta estrategia dejó de ser objeto de experimentación clínica. Las células ES humanas se pueden diferenciar en neuronas dopaminérgicas que reviertan los síntomas de la enfermedad de Parkinson en modelos de experimentación animal. Se ha infor-

mado de estudios aleatorios del trasplante en sujetos con enfermedad de Huntington, aunque son resultados muy preliminares. Las células precursoras de oligodendrocitos transplantadas a ratones con un trastorno desmielinizante migraron de manera eficaz en un nuevo entorno, interactuaron con los axones y mediaron la mielinización; estos experimentos permiten albergar esperanzas sobre la posibilidad de realizar estrategias similares de trasplante en pacientes con trastornos mielinizantes análogos como esclerosis múltiple. La posibilidad de utilizar citoblastos para tratar enfermedades neurodegenerativas y daño neuronal es muy alta, pero estos avances se han visto obstaculizados por una serie de problemas no resueltos en cuanto a inocuidad (que comprenden el riesgo teórico de transformación cancerosa de las células transplantadas), ética (sobre todo con el uso de tejido fetal) y eficacia.

En el encéfalo en desarrollo, la matriz extracelular envía señales estimuladoras e inhibidoras que incitan la migración neuronal, la proliferación de dendritas y la extensión axónica. Despues de la lesión neuronal, la reexpresión de moléculas inhibidoras como los sulfatos de condroitina de proteoglucanos evita la regeneración hística. En un modelo de lesión medular de rata, la condroitinasa degradó dichas moléculas inhibidoras e intensificó la regeneración axónica y la recuperación motora. También interfieren en la regeneración de los axones algunas proteínas de la mielina, de manera específica Nogo, la glucoproteína mielínica oligodendroglítica (*oligodendrocyte myelin glycoprotein*, OMGP) y la glucoproteína propia de la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG). La sialidasa, que separa una clase de receptores de MAG, intensifica la proliferación axónica. Los anticuerpos contra Nogo estimulan la regeneración después de isquemia focal experimental o lesión de médula espinal. Sustancias como Nogo, OMGP y MAG se fijan al mismo receptor nervioso, Nogo, que media su función inhibidora a través de ciertas señales al receptor p75 de neurotropina.

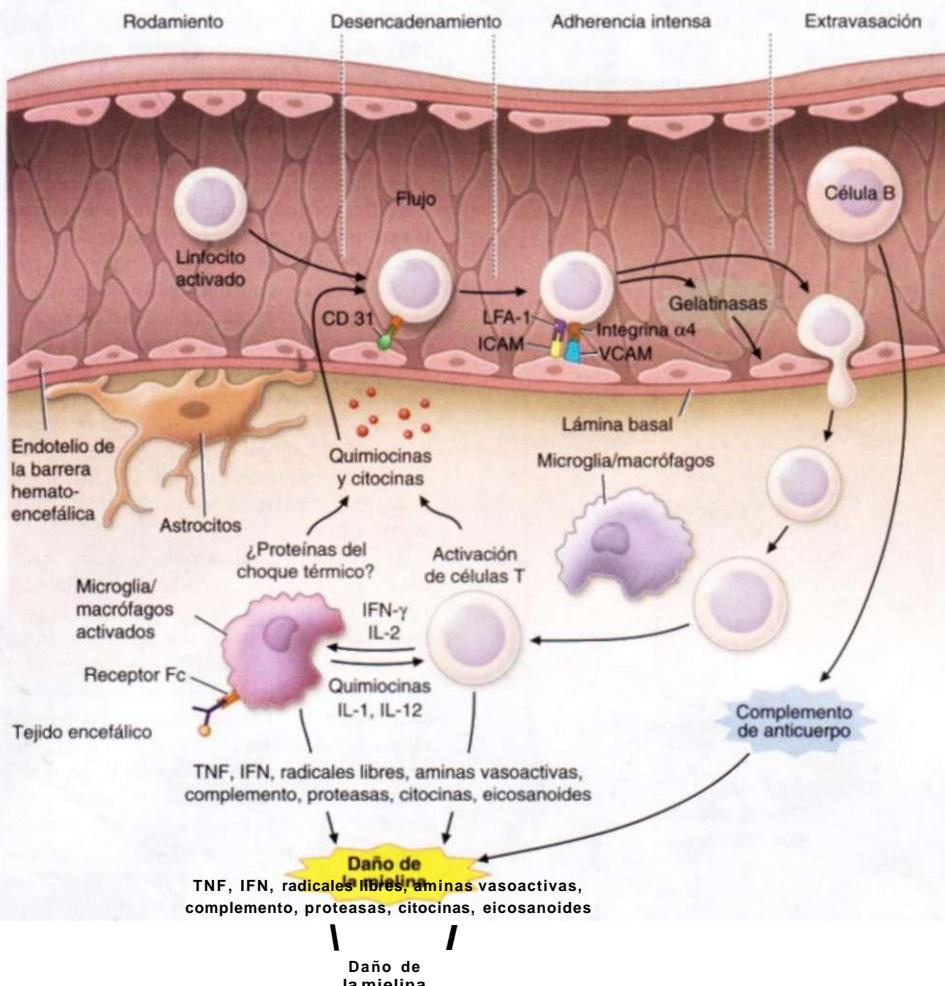
## MUERTE CELULAR: EXCITOTOXICIDAD Y APOPTOSIS

La *excitotoxicidad* hace referencia a la muerte de las neuronas producida por la activación de los receptores de los aminoácidos excitadores (fig. 360-3). Pruebas evidentes del papel de la excitotoxicidad, sobre todo en el daño neuronal isquémico, provienen de los experimentos realizados en modelos animales. Los modelos experimentales de enfermedad vascular cerebral se asocian a un

### CUADRO 360-3 FACTORES NEUROTRÓFICOS

Familia de las neurotrófinas	Familia del factor transformador del crecimiento fí
Factor de crecimiento nervioso	Familia del factor neurotrófico derivado de las células de la neuroglia
Factor neurotrófico derivado del cerebro	Neurturina
Neurotrofina 3	Persefina
Neurotrofina 4	
Neurotrofina 6	
Familia de las citocinas	Familia del factor de crecimiento de los fibroblastos
Factor neurotrófico ciliar	Factor de crecimiento de los hepatocitos
Factor inhibidor de la leucemia	Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)
Interleucina 6	IGF-1
Cardiotrofina 1	IGF-2

*Nota:* IGF, factor de crecimiento insulinoide (*insulin-like growth factor*).



**FIGURA 360-3. Modelo experimental de encefalomielitis alérgica (experimental allergic encephalomyelitis, EAE).** Las etapas fundamentales para el comienzo y la evolución de la enfermedad consisten en la activación periférica de células T autorreactivas preexistentes; su destino y residencia en el sistema nervioso central y su extravasación a través de la barrera hematoencefálica; la reactivación de células T por autoantígenos expuestos; la secreción de citocinas, la activación de microglia y astrocitos y el reclutamiento de una onda inflamatoria secundaria, así como la destrucción de mielina por mecanismos inmunitarios. ICAM, molécula de adherencia intercelular (*intercellular adhesion molecule*); LFA-1, antígeno vinculado con la función leucocítica 1 (*leukocyte function-associated antigen-1*); VCAM, molécula de adherencia de células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*); IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumornecrosis factor*). Aumento de las concentraciones extracelulares de glutamato, un aminoácido neurotransmisor excitador; por otra parte, es posible atenuar el daño neuronal mediante la desnervación de las neuronas que contienen glutamina o la administración de antagonistas de los receptores del glutamato. La distribución de las células que son sensibles a la isquemia tiene una estrecha relación con la de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) (excepto en el caso de las células cerebelosas de Purkinje, que son vulnerables a la hipoxia y a la isquemia pero no tienen receptores del NMDA); además, los antagonistas competitivos y no competitivos del NMDA logran prevenir la isquemia focal. En la isquemia cerebral global se activan unos receptores diferentes a los del NMDA (los del ácido caínico y los del AMPA), además, los antagonistas de estos receptores tienen propiedades protectoras. Los antagonistas del NMDA también atenúan el daño cerebral experimental inducido por la hipoglucemias.

La excitotoxicidad no es un suceso único, sino más bien una cascada del daño celular. La excitotoxicidad provoca entrada de calcio en las células, y gran parte de este calcio es secuestrado en las mitocondrias en lugar de en el citoplasma. El aumento del calcio mitocondrial provoca una disfunción metabólica y la producción de radicales libres, activa las proteína-caspasas, las fosfolipasas, la sintasa de óxido nítrico, las proteasas y las endonucleasas, e inhibe la síntesis de proteínas. La activación de la sintasa de óxido nítrico genera óxido nítrico ( $\text{NO}^*$ ), que reacciona con el superóxido ( $\text{O}_2^*$ ) para generar peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), que desempeña un papel directo en el daño neuronal. Otra vía crucial es la activación de la polimerasa de poli-ADP ribosa, que se produce como respuesta al daño del DNA mediado por los radicales libres. De manera experimental, los ratones con mutaciones que suponen la pérdida del gen de la sintasa de óxido nítrico neuronal o de la polimerasa de poli-ADP ribosa, o los ratones que expresan en exceso la dismutasa de superóxido, son resistentes a la isquemia focal.

La excitotoxicidad interviene de manera clara en la patogenia de la muerte cerebral en el accidente vascular cerebral, pero hasta el momento no se ha demostrado el beneficio clínico del tratamiento con antagonistas del NMDA.

Los potenciales de receptor transitorios (*transient receptor potentials*, TRP) son canales de calcio activados por la agresión oxidativa, en paralelo con las vías de señales excitotóxicas. Además, se han identificado vías de penetración de calcio independientes de glutamato, por medio de canales iónicos que captan ácido; estos canales transportan calcio en un medio de acidosis y deplección de sustrato, y el bloqueo farmacológico de dichos canales reduce en gran medida el daño que causa el accidente vascular cerebral. Estos canales constituyen un posible blanco terapéutico para los nuevos fármacos contra el accidente vascular cerebral.

La *apoptosis*, o muerte celular programada, desempeña un papel importante tanto en circunstancias fisiológicas como patológicas. Durante la embriogénesis, las rutas apoptóticas actúan destruyendo las neuronas que no consiguen diferenciarse de manera adecuada o alcanzar sus destinos previstos. Cada vez hay más datos que respaldan la existencia de un aumento de la muerte celular por apoptosis en diferentes enfermedades neurológicas agudas y crónicas. La apoptosis se caracteriza por la pérdida del volumen celular, la condensación de la cromatina y la fragmentación del DNA, mientras que la muerte celular por necrosis se asocia a edema citoplasmático y mitocondrial seguido de la disolución de la membrana celular. De acuerdo con la gravedad de la lesión inicial, la muerte celular por apoptosis y por necrosis pueden ser simultáneas, o bien secuenciales. Las reservas energéticas de la célula desempeñan un papel importante en estas dos formas de muerte celular; la apoptosis se ve favorecida en situaciones en las que se mantienen los niveles de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). En diversas enfermedades neurológicas se ha demostrado la presencia de fragmentación del DNA, como en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). El trastorno neurológico de origen genético relacionado con la apoptosis que se ha descrito mejor es la atrofia muscular espinal infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann), en la que intervienen dos genes que al parecer participan en la apoptosis.

Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en el control de las vías específicas de la apoptosis. La redistribución del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis (*apoptosis-inducing factor*, AIF) desde las mitocondrias durante la apoptosis, provoca la activación de una cascada de proteínas intracelulares conocidas como caspasas. Después del daño del DNA, de la activación de la polimerasa de poli-ADP ribosa y de la translocación de AIF en el interior del núcleo, surge apoptosis independiente de la caspasa. La producción excesiva de la proteína apoptótica BCL2 evita la redistribución del citocromo c y la proteína proapoptótica BAX la estimula. Las dos vías mencionadas pueden ser estimuladas por activación de un gran poro en la membrana interna de la mitocondria, conocido como *poro de transición de permeabilidad*, aunque en otras circunstancias tales fenómenos ocurren de manera independiente. Estudios recientes sugieren que el bloqueo del poro mitocondrial reduce la muerte celular por hipoglucemia o por isquemia. Los ratones con deficiencia de ciclofilina D, proteína fundamental que interviene en la abertura del poro de transición de permeabilidad, son resistentes a la necrosis producida por isquemia cerebral focal.

## AGREGACIÓN PROTEÍNICA Y NEURODEGENERACIÓN

La posibilidad de que la agregación proteínica participe en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas es en la actualidad un tema importante de investigación. La agregación proteínica es una de las principales bases histopatológicas de las enfermedades neurodegenerativas. El depósito de amiloide p desempeña un papel muy importante en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones genéticas en la enfermedad de Alzheimer familiar determinan la producción de grandes cantidades de ami-

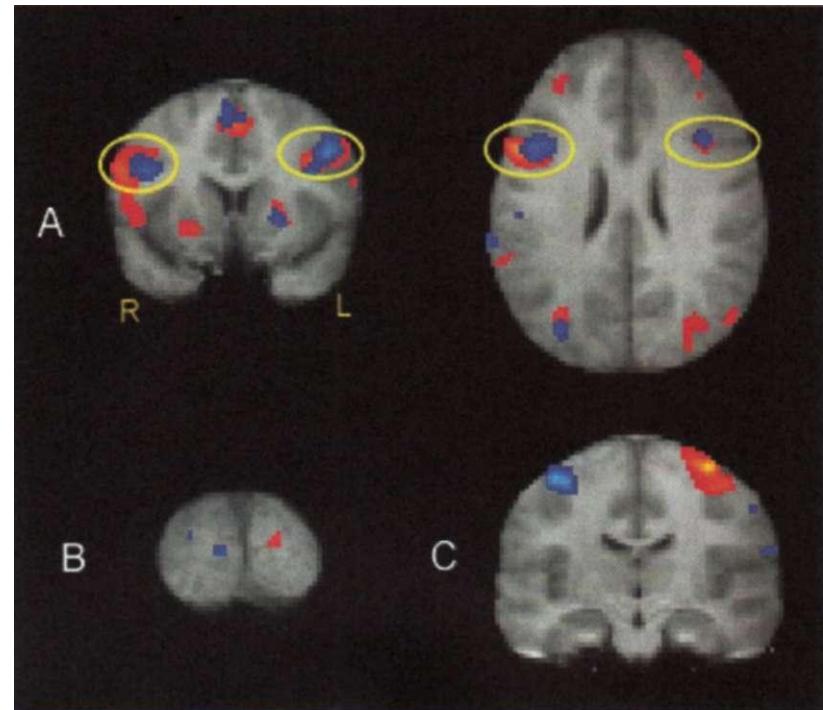
loide p de 42 aminoácidos, que tiende a agregarse más que el amiloide P de 40 aminoácidos. Las mutaciones en los genes que codifican la proteína tau asociada a los microtúbulos provocan una alteración en el procesamiento de corte y empalme de tau y en la producción de ovillos neurofibrilares en la demencia frontotemporal y en la parálisis supranuclear progresiva. El parkinsonismo familiar se asocia a mutaciones de la sinucleína α, de la parkina y de la hidrolasa carboxiterminal de ubiquitina (*ubiquitin*). La parkina, una proteína ligada a ubiquitina, origina la enfermedad de Parkinson de tipo autonómico recesivo y de comienzo temprano. La principal característica histopatológica de la enfermedad de Parkinson es el cuerpo de Lewy, una inclusión eosinófila citoplasmática que contiene neurofilamentos y sinucleína α. La enfermedad de Huntington y las degeneraciones cerebelosas se asocian a expansiones de las repeticiones de poliglutamina de las proteínas, que se agregan y forman inclusiones neuronales intranucleares. La ALS familiar se asocia a mutaciones de la dismutasa de superóxido y con inclusiones citoplasmáticas que contienen dismutasa de superóxido. En la diabetes insípida neurohipofisaria autosómica dominante, las mutaciones de la vasopresina producen un procesamiento anormal de las proteínas, su acumulación en el retículo endoplásmico y la muerte celular.

La principal interrogante científica que se plantea en la actualidad es si los agregados proteínicos contribuyen a la muerte celular o si son tan sólo un producto secundario. En todas las enfermedades neurodegenerativas se está prestando mucha atención en la actualidad a los agregados de proteínas pequeñas llamados *oligómeros*. Es posible que se trate de las especies tóxicas de amiloide p, sinucleína α y proteínas que tienen poliglutaminas "expandidas" como las vinculadas con la enfermedad de Huntington. Los agregados proteínicos suelen contener ubiquitina, lo que los señala para su degradación por el componente 26S del proteosoma. Una incapacidad para degradar los agregados proteínicos podría provocar una disfunción celular, la alteración del transporte axonal y la muerte celular por mecanismos apoptóticos.

En modelos experimentales de enfermedad de Huntington y degeneración cerebelosa, no existe una correlación precisa entre los agregados proteínicos con la muerte neuronal, y tales agregados pueden ser protectores. Un cúmulo importante de datos hace pensar que las proteínas mutantes con expansiones poliglutamínicas en tales enfermedades se ligan a los factores de transcripción y ello contribuye a la patogenia de la enfermedad. En la enfermedad de Huntington se ha identificado una disfunción del corregulador de transcripción, PGC-1α, que es un regulador esencial de la biogénesis mitocárdica. Los medicamentos que regulan la transcripción génica protegen al sistema nervioso de tales enfermedades en modelos animales. Se han creado compuestos diversos para bloquear la producción de amiloide p, su agregación o ambos fenómenos y se les estudia en investigaciones clínicas incipientes en seres humanos.

## NEUROCIENCIA DE SISTEMAS

Este término es el estudio de las funciones de los neurocircuitos y la forma en que influyen en el funcionamiento del encéfalo, el comportamiento, la actividad motora y la función intelectual (cognición). Las técnicas de obtención de imágenes en el encéfalo, en particular la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (*positrón emission tomography*, PET), han permitido investigar procesos cognitivos como la percepción, la elaboración de juicios, la atención y la ideación, y de esta manera se han acumulado conocimientos de la forma en que operan las redes neuronales para dar lugar a comportamientos. En la actualidad, muchos de los estudios consisten en identificar la capacidad de conexión de circuitos neuronales y la forma en que operan, así como la manera en que pueden ser modelados para mejorar los conocimientos de los procesos fisiológicos. La fMRI utiliza mecanismos de contraste que surgen con los cambios fisiológicos en los tejidos, y se puede estudiar el riego cerebral al observar la sucesión cronológica de modificaciones en las señales de agua cerebral a medida que se desplaza en todo el encéfalo una dosis de gadolinio paramagnético injectado, que sirve como material de contraste. En fecha más reciente, se ha utilizado la técnica de contraste que depende del nivel de oxígeno en la sangre (*blood-oxygen-level-dependent*, BOLD) para estudiar los cambios locales intrínsecos por el elemento de contraste en la oxigenación sanguínea y la actividad encefálica, y así contar con un método



**FIGURA 360-4. Los sistemas neuronales en espejo se activan en ambos lados durante la imitación.** A. Activaciones bilaterales (señaladas con círculos amarillos) en áreas espejo de neuronas frontales inferiores durante la imitación, medidas por cambios en las señales de fMRI BOLD. En rojo se indica la activación durante la imitación de la mano derecha. En azul, la activación durante la imitación de la mano izquierda. B. A diferencia de ello, se advierte una activación visual primaria lateralizada (contralateral) de la corteza visual primaria en el caso de acciones imitadas que son presentadas al campo visual derecho (en rojo, corteza visual izquierda) y al campo visual izquierdo (en azul, corteza visual derecha). C. Activación de motoneurona primaria lateralizada en el caso de acciones de manos imitadas con la mano derecha (en rojo, corteza motora izquierda) y con la mano izquierda (en azul, corteza motora derecha). R, derecho (right); L, izquierdo (left). (Con autorización de L Aziz-Zadeh et al: J Neurosci 26:2964, 2006.)

rápido e inครuento para la valoración de las funciones. Estas técnicas se han utilizado de manera confiable en el campo de las ciencias de la conducta y la cognición. Un ejemplo sería el uso de fMRI para demostrar sistemas neuronales en espejo, que son vías de imitación, activadas al producirse acciones en otras (fig. 360-4). Se piensa que las neuronas en espejo son importantes para el condicionamiento social y muchas formas de aprendizaje, y las alteraciones en dichas estructuras pudieran ser el elemento fundamental de algunos trastornos de autismo. Los datos también permiten suponer que la intensificación de las vías de neuronas en espejo pudieran ser útiles en la rehabilitación después del accidente vascular cerebral. Otro ejemplo del empleo de fMRI es el estudio de la memoria. Investigaciones recientes han demostrado que la actividad del hipocampo no sólo se relaciona con la consolidación de la memoria declarativa, sino también comprende la activación en la corteza prefrontal medial ventral. La consolidación de la memoria con el tiempo es consecuencia de menor actividad del hipocampo y una activación cada vez más potente de la región prefrontal mencionada, vinculada con la recuperación de recuerdos consolidados. Una investigación excelente utilizó MRI para identificar la proteína encefálica KIBRA como un elemento vinculado de manera importante con la memoria activa del ser humano. El locus fue identificado por primera vez en un estudio genómico de tres poblaciones independientes que fueron analizadas en relación con la incapacidad de realizar tareas de memoria verbal. Varios alelos de KIBRA se vinculan con una mejoría en la recordación libre. Los autores después utilizaron fMRI para detectar diferencias de KIBRA dependiente de alelos en la activación del hipocampo durante la recuperación de recuerdos. Dichos experimentos aportaron pruebas de peso de que KIBRA interviene de manera directa en el funcionamiento de la memoria humana. También se ha utilizado fMRI para identificar sucesiones de activación encefálica que intervienen en los movimientos normales y en las alteraciones de su activación, que surgen en casos de lesión y recuperación y también para planificar operaciones neuroquirúrgicas. Las imágenes por tensor de difusión constituyen una técnica de MRI de creación reciente que mide la organización axónica macroscópica en tejidos del sistema nervioso; al parecer ayuda a valorar las lesiones en la mielina y el axón, así como el desarrollo del encéfalo.

- GOLDMAN S: Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. *Nat Biotechnol* 23:862, 2005
- IACOBONI M, MAZZIOTTA JC: Mirror neuron system: Basic findings and clinical applications. *Ann Neurol* 62:213, 2007
- LEE JA, LUPSKI JR: Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders. *Neuron* 52:103, 2006
- LICATALOSI DD, DARNELL RB: Splicing regulation in neurologic disease. *Neuron* 52:93, 2006
- LIN MT, BEAL MF: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 443:787, 2006
- MATTHEWS PM et al: Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat Rev Neurosci* 7:732, 2006
- PAPASSOTIROPOULOS A et al: Common Kibra alleles are associated with human memory performance. *Science* 314:475, 2006
- PASINELLI P, BROWN RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 7:710, 2006
- ROY NS et al: Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat Med* 12:1259, 2006
- SIMON R, XIONG S: Acidotoxicity in brain ischemia. *Biochem Soc Trans* 34:1356, 2006
- STORKEBAUM E et al: Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci* 8:85, 2005
- TAKASHIMA A et al: Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:756, 2006
- YANG LJS et al: Sialidase enhances spinal axon outgrowth in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:11057, 2006

## 361 Estudio del paciente con enfermedades neurológicas

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin,  
Stephen L. Hauser

Las enfermedades neurológicas son frecuentes y costosas. Según una estimación, en Estados Unidos 180 millones de personas sufren de alguna enfermedad del sistema nervioso, lo que redonda en un costo anual que excede los 700 000 millones de dólares. Este costo agregado es incluso mayor que el que corresponde a enfermedades cardioviales (cuadro 361-1). En conjunto, estas enfermedades componen 28% de todos los años vividos con una discapacidad. Muchos sujetos con síntomas del sistema nervioso buscan la atención de internistas y otros médicos generales y no de neurólogos. En la actualidad existen innumerables tratamientos contra muchos padecimientos de este tipo, por lo que la atención especializada para el diagnóstico es esencial. Los errores suelen surgir por depender en exceso de costosos estudios de imágenes y de laboratorio que, a pesar de ser valiosos, no sustituyen un interrogatorio o una exploración física correctos. La estrategia adecuada para estudiar a un individuo con una enfermedad del sistema nervioso comienza con el propio paciente y consiste en abordar el problema clínico primero en su aspecto anatómico y después en el fisiopatológico; sólo entonces se podrá plantear un diagnóstico específico. Con este método se asegura la aplicación acertada de la tecnología, la formulación eficiente del diagnóstico correcto y el comienzo inmediato del tratamiento.

### EL MÉTODO NEUROLÓGICO

**Localización de las lesiones.** La prioridad es identificar la región del sistema nervioso que posiblemente sea el origen de los síntomas. ¿Es posible localizar el trastorno en un sitio específico, es multifocal o es difuso? ¿Los síntomas están circunscritos al sistema nervioso o aparecen en el marco de una enfermedad diseminada? ¿El problema tiene su origen en los sistemas nerviosos central (SNC), periférico (SNP), o en ambos? Si está confinado al SNC: ¿Las

**CUADRO 361-1 PREVALENCIA DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS EN TODO EL MUNDO**

Enfermedad	Millones de pacientes
Trastornos nutricionales y neuropatías	352
Migrña	326
Traumatismos	170
Depresión	154
Alcoholismo	91
Enfermedades vasculares cerebrales	61
Epilepsia	50
Esquizofrenia	25
Demencia	24
Infecciones del sistema nervioso	18
Drogadicción	15

manifestaciones patológicas provienen de la corteza encefálica, los ganglios básales, el tallo encefálico, el cerebelo o la médula espinal? ¿Participan las meninges sensibles al dolor? En caso de que la enfermedad se circunscriba al sistema nervioso periférico (SNP): ¿Podría originarse en nervios periféricos, y de ser así, están afectados de manera predominante nervios motores o sensitivos o es posible que la lesión se localice en la unión neuromuscular o en los músculos?

Los primeros indicios para definir la zona anatómica afectada surgen en el interrogatorio, y luego la exploración física se orienta a confirmar o descartar las impresiones obtenidas y esclarecer dudas. Con frecuencia está indicado realizar una exploración más detallada de una región particular del SNC o del SNP. Por ejemplo, la exploración de la persona que acude por primera vez con antecedentes de parestesias y debilidad ascendentes debe orientarse a decidir, entre otras cosas, si la lesión está localizada en la médula espinal o en los nervios periféricos. La dorsalgia focal, la presencia de un punto sensitivo en la médula espinal y la incontinencia sugieren que el trastorno proviene de la médula, en tanto que una distribución de hipoestesia en "guante y media" hace pensar en una neuropatía periférica; la arreflexia por lo general denota neuropatía periférica, pero también existe en casos de choque espinal o en trastornos agudos de la médula espinal.

La localización del sitio exacto de la lesión ofrece la ventaja, entre otras, de que limita las causas y las reduce a un número finito y manejable. Además, protege de errores trágicos. Los síntomas de vértigo recurrente, diplopia y nistagmo no deben hacer pensar de inmediato en "esclerosis múltiple" como explicación, sino en el "tallo encefálico" o la "protuberancia anular" (sitio); si se aplica tal estrategia no se omitirá (por no haber pensado en ella), una posible malformación arteriovenosa del tallo encefálico. De la misma manera, en un inicio la combinación de neuritis óptica y paraparesia atáxica espástica debe sugerir alguna lesión del nervio óptico y de la médula espinal. La esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS), la sífilis del SNC y la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, son enfermedades tratables que a veces originan tal síndrome. Una vez esclarecido el sitio del cual proviene la lesión se podrá abordar el siguiente planteamiento en cuanto a la identidad: ¿Cuál es la lesión?

**Definición de los aspectos fisiopatológicos.** Los antecedentes permiten identificar una serie de indicios que orienten en los aspectos fisiopatológicos del cuadro clínico. Los trastornos neuronales primarios (sustancia gris) se manifiestan al principio en forma de perturbaciones cognitivas tempranas, trastornos cinéticos o convulsiones, en tanto que la lesión de la sustancia blanca origina de manera predominante trastornos de haces largos en las vías motoras, sensitivas, visuales y cerebelosas. Los síntomas progresivos y simétricos suelen tener origen metabólico o degenerativo; en tales casos las lesiones no están circunscritas de manera clara. Así, es posible que la persona con paraparesia y la demarcación evidente de un punto sensitivo en la médula espinal tenga deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. El síntoma de Lhermitte (sensaciones parecidas a choques eléctricos desencadenadas por la flexión del cuello), proviene de la generación de impulsos ectópicos en las vías de la sustancia blanca y surge con la desmielinización de la médula cervical. Entre muchas causas posibles, tal signo puede denotar la presencia de esclerosis múltiple en un adulto joven o espondilosis compresiva de vértebras cervicales en una persona de mayor edad. Los síntomas que se agravan después de la exposición al calor o al ejercicio indican un bloqueo de la conducción en axones desmielinizados, como se observa en la esclerosis múltiple. Algunos episodios recurrentes de

diplopía y disartria que aparecen con el ejercicio o la fatiga indican un trastorno en la transmisión neuromuscular, como la miastenia grave. El escotoma visual de ensanchamiento lento con bordes luminosos, denominado *espectro de fortificación*, denota depresión cortical cada vez más amplia, casi siempre con migraña.

## ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS

Prestar atención a los síntomas que ha mostrado y descrito el paciente, corroborados por familiares y otras personas, permite a menudo la localización y la identificación precisas de la causa probable de las molestias, incluso antes de realizar el examen neurológico. Los datos del interrogatorio también permiten orientar la exploración neurológica posterior. Es importante investigar cada dato hasta donde sea posible para dilucidar el sitio de la lesión, los aspectos fisiopatológicos básicos y las causas posibles. Por ejemplo, en el caso de una persona que señala debilidad del brazo derecho: ¿Cuáles son las manifestaciones de su cuadro? ¿Tiene dificultad para cepillarse el cabello o alcanzar desde arriba la zona de su nuca (en sentido proximal), abrocharse los botones de la camisa o abrir un recipiente con tapa giratoria (distal)? Los vínculos negativos también son importantes. La persona con hemiparesia derecha sin deficiencia de lenguaje tal vez tenga una lesión (en la cápsula interna, el tallo encefálico o la médula espinal), diferente de la del individuo con hemiparesia derecha y afasia (hemisferio izquierdo). Otros datos del interrogatorio incluyen:

1. *Evolución cronológica de la enfermedad.* Es importante determinar la fecha exacta de aparición de los síntomas y la rapidez de su evolución. Si una manifestación neurológica comienza en término de segundos o minutos, ello indicará a menudo un trastorno vascular, una convulsión o una jaqueca. Los síntomas sensitivos de una extremidad que comienzan y se propagan en cuestión de segundos a zonas vecinas de la misma extremidad para pasar a otras regiones del cuerpo, hacen pensar en la presencia de una convulsión. Un inicio gradual con síntomas menos "localizados" orienta hacia un ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). La evolución cronológica de los síntomas semejante pero más lenta que se acompaña de cefalea, náusea y perturbaciones visuales, sugiere jaqueca. La presencia de síntomas sensitivos positivos (como disestesias o sensaciones difíciles de describir) o movimientos motores involuntarios hace pensar en un episodio convulsivo; a diferencia de ello, la pérdida transitoria de la función (síntomas negativos) permite suponer que se trata de un ataque isquémico transitorio. El cuadro de comienzo incierto en donde los síntomas aparecen, se estabilizan y luego evolucionan en horas o días también sugiere enfermedad vascular cerebral; el antecedente de remisión o regresión transitoria denota que tal vez la alteración se deba a isquemia y no a hemorragia. La evolución gradual de los síntomas en el curso de horas o días sugiere un trastorno tóxico, metabólico, infeccioso o inflamatorio. Los síntomas en evolución que se acompañan de manifestaciones generalizadas como fiebre, rigidez de cuello y alteración del nivel de conciencia orientan hacia la posibilidad de un proceso infeccioso. Los síntomas recidivantes y remitentes que afectan niveles diferentes del sistema nervioso hacen pensar en esclerosis múltiple u otros cuadros inflamatorios: tales trastornos a veces originan síntomas nuevos que evolucionan con rapidez en cuestión de horas. Los síntomas de evolución lenta sin remisiones son característicos de enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, intoxicaciones graduales y neoplasias.

2. *Descripción de los síntomas por el paciente.* Los mismos términos suelen significar cosas o hechos diferentes para cada individuo. El término "mareo" significa tanto síncope inminente, como sensación de desequilibrio o vértigo verdadero. "Insensibilidad" denota la pérdida completa de la sensibilidad, una sensación positiva como el "hormigüeo" o bien parálisis. "Visión borrosa" es un término que se utiliza para describir la pérdida de la visión en un ojo, como sería la ceguera monocular transitoria o la diplopía. La interpretación del significado verdadero de los términos usados por los pacientes para describir sus síntomas se complica mucho más si existen diferencias en las lenguas y culturas originales.

3. *Corroboration de los datos por parte de terceros.* Casi siempre es conveniente obtener información complementaria de los familiares, los amigos o observadores, para corroborar o ampliar la descripción hecha por el paciente. La amnesia, la afasia, la pérdida de la introspección, las intoxicaciones y otros factores reducen la capacidad del sujeto para comunicarse de forma normal con el explorador o le impiden señalar los factores que contribuyeron a la enfermedad. Los episodios de inconciencia obligan a solicitar a los observadores que aporten detalles para saber con exactitud lo que ocurrió durante el hecho.

4. *Antecedentes familiares.* Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen un componente genético primario. Si se cuenta con datos familiares, por lo general se detecta la presencia de algún trastorno de tipo mendeliano como la enfermedad de Huntington o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Se necesitan preguntas más minuciosas sobre los antecedentes familiares para detectar trastornos poligénicos como la esclerosis múltiple, la jaqueca y muchos tipos de epilepsia. Es importante obtener los antecedentes de todas las enfermedades, además de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. La propensión familiar de hipertensión o cardiopatías es importante en un individuo cuyo cuadro inicial es un accidente vascular cerebral. Se conocen muchas enfermedades hereditarias del sistema nervioso que se acompañan de manifestaciones en múltiples órganos y sistemas y que aportan claves que conducen hacia el diagnóstico (como neurofibromatosis, enfermedad de Wilson y síndromes neurooftálmicos).

5. *Antecedentes personales* (enfermedades clínicas). Muchas enfermedades del sistema nervioso se manifiestan en el contexto de trastornos generalizados. La diabetes mellitus, la hipertensión y las alteraciones de los lípidos sanguíneos predisponen a la aparición de enfermedad vascular cerebral. Una tumoración solitaria en el encéfalo pudiera ser un absceso en un individuo con valvulopatía cardiaca, una hemorragia primaria en un sujeto con una coagulopatía, un linfoma o toxoplasmosis en el paciente de SIDA o metástasis en una persona con cáncer subyacente. Algunos individuos con cáncer manifiestan en un principio un síndrome paraneoplásico (cap. 97) o bien alguna complicación de la quimioterapia o radioterapia. El síndrome de Marfan y las conjuntivopatías similares predisponen a la disección de las arterias intracraneales y hemorragia subaracnoidea aneurismática; el riñón poliquístico también se acompaña de esta última. Diversos cuadros neurológicos surgen con enfermedades tiroideas u otras endocrinopatías. Es muy importante averiguar la presencia de enfermedades generalizadas en personas con neuropatía periférica. Muchos individuos en coma dentro del hospital tienen alguna causa metabólica, tóxica o infecciosa.

6. *Uso y abuso de fármacos y drogas y exposición a toxinas.* Es esencial interrogar los antecedentes farmacológicos, como el uso y abuso de fármacos y drogas prescritos por un médico e ilícitos. Los aminoglucósidos exacerbaban los síntomas de debilidad en personas con trastornos de la transmisión neuromuscular como miastenia grave y originan mareos como consecuencia de ototoxicidad. La vincristina y otros antineoplásicos originan en ocasiones neuropatía periférica, y los inmunosupresores como la ciclosporina originan en ocasiones encefalopatía. La ingestión excesiva de vitaminas puede causar trastornos; por ejemplo, la vitamina A origina en ocasiones hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral) o la piridoxina provoca neuropatía periférica. Muchos individuos no se percatan de que los somníferos que se adquieren sin receta, los productos antihistámicos y las pastillas para adelgazar en realidad son fármacos. Estos pacientes no se dan cuenta de que el alcohol, que es la neurotoxina que se consume con más frecuencia, y otras drogas adictivas como la cocaína y la heroína originan anomalías neurológicas diversas. El antecedente de exposición ambiental o laboral a las neurotoxinas constituye una pista esencial; se necesita a veces consultar con los compañeros o con el patrón del enfermo.

7. *Elaboración de una impresión del enfermo.* El médico aprovechará la oportunidad al interrogar al paciente, de formarse una impresión de él. ¿Los datos que aporta son directos o lo hace de manera sinuosa? ¿Aporta signos de ansiedad, depresión o hipocondriasis? ¿Hay alguna clave que oriente hacia defectos del lenguaje, la memoria, introspección o comportamiento inapropiado? La valoración neurológica comienza en cuanto el paciente llega al consultorio y se hace la presentación inicial.

## EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración del sistema nervioso es una tarea difícil y compleja; tiene muchos componentes y se necesitan conocimientos teóricos y prácticos que se adquieren sólo después del empleo repetido de las técnicas en un gran número de personas con enfermedades neurológicas o sin ellas. Dominar en forma absoluta la exploración completa del sistema nervioso tiene importancia sólo para los neurólogos y especialistas afines. Sin embargo, es indispensable que todos los médicos clínicos y en particular los médicos generales, conozcan los aspectos básicos de la misma, en especial las técnicas que son eficaces para descartar o detectar cualquier disfunción.

No existe una sola secuencia aceptada de manera unánime para realizar la exploración, pero muchos comienzan con una evaluación del estado psíquico, a la que sigue la revisión de pares craneales, aparato motor y sensitivo, coordinación y marcha. Ya sea la exploración básica o integral, es importante realizarla en forma ordenada y sistemática para evitar errores y omisiones

graves. De esta manera, la mejor forma de obtener experiencia en cuanto a la exploración es escoger una estrategia personal, practicarla con frecuencia y realizarla siempre de la misma manera.

La exploración neurológica que se describe a continuación menciona las partes más frecuentes, con énfasis particular en los componentes que, según los expertos, son más útiles para evaluar e identificar los problemas más comunes del sistema nervioso. Cada sección incluye también una descripción somera de la exploración mínima necesaria para la identificación inicial y adecuada de anomalías en una persona que no tiene síntomas de alguna disfunción neurológica. El examen inicial de detección que se realiza en la forma mencionada concluye en 3 a 5 minutos.

Vale la pena destacar algunos aspectos de la exploración. En primer lugar, al registrar las observaciones, es importante describir lo que el médico detectó y no utilizar un término indefinido (como sería el "paciente emitió un quejido al frotarle el esternón", en vez de "mostró respuesta disminuida"). En segundo lugar, las anomalías sutiles del SNC se detectan mejor si se compara la ejecución de tareas por parte del paciente, que requieren la activación simultánea de ambos hemisferios cerebrales (p. ej., intentar el movimiento de pronación con el brazo en extensión total y los ojos cerrados; extinción en un lado, del estímulo táctil leve aplicado en ambos lados y con los ojos cerrados; o disminución de la oscilación del brazo o asimetría leve durante la marcha). En tercer lugar, si algunas actividades desencadenan la molestia o síntoma, habrá que "reproducirlas" en el consultorio. Si el individuo se queja de mareo cuando gira la cabeza en una dirección se le pedirá que lo haga y se buscarán signos acompañantes durante la exploración (como sería nistagmo o dismetría). Si el individuo siente dolor después de caminar dos cuadras se le pedirá que salga del consultorio, que camine dicha distancia y que vuelva de inmediato, y se repetirán las partes importantes de la exploración. Por último, el médico debe adaptar los métodos que conoce al problema del enfermo para evaluar los cambios que suceden con el tiempo. Algunos ejemplos son: caminar 7.5 m de distancia (normal, 5 a 6 s; observar si necesita ayuda); percusión repetitiva de los dedos de la mano o del pie (normal, 20 a 25 percusiones en 5 s) o la escritura manual.

## Exploración del estado psíquico

- *Como mínimo: durante la entrevista el operador intentará detectar problemas de la comunicación y valorar si el paciente tiene memoria e introspección de hechos pasados y recientes.*

La exploración del estado psíquico inicia cuando el médico ve y habla con el enfermo. Si en el interrogatorio existen dudas o preocupación por anomalías de la función cortical superior o si se detectan problemas de la esfera cognitiva durante el interrogatorio, convendrá la evaluación detallada del estado psíquico. Es importante tener en cuenta la capacidad del sujeto para entender el lenguaje usado en la exploración, sus antecedentes culturales y experiencia académica, problemas sensitivos o motores u otros cuadros coexistentes para decidir los métodos que se utilizarán e interpretar los resultados.

El miniexamen de Folstein del estado psíquico (*mini-mental status examination*, MMSE) (cuadro 365-5) es un estudio estandarizado de la función cognitiva, fácil de aplicar y que requiere menos de 10 min. Se utilizan cifras ajustadas a la edad para definir el rendimiento normal, la sensibilidad es de 85% y la especificidad es de cerca de 85% para establecer demencia senil moderada o profunda, en especial en individuos cultos. Si se dispone de tiempo, el MMSE es uno de los mejores métodos para verificar el estado psíquico actual del enfermo y sirve como una valoración inicial contra la cual comparar evaluaciones posteriores del mismo examen.

Los elementos individuales de la exploración del estado psíquico se subdividen en: nivel de conciencia, orientación, habla y lenguaje, memoria, fondo de información, introspección y juicio, pensamiento abstracto y cálculos.

El *nivel de conciencia* es el estado de percepción que la persona tiene de sí misma y del entorno y varía desde la conciencia plena hasta el coma. Si el individuo no está del todo consciente, el explorador debe describir las respuestas con el estímulo mínimo necesario para desencadenar una reacción que va desde órdenes verbales hasta un estímulo breve y doloroso como la presión del músculo trapecio. Es importante distinguir entre las reacciones dirigidas hacia el estímulo y que denotan una función encefálica intacta (como sería abrir los párpados y mirar al examinador o apartar una extremidad para alejarla del estímulo doloroso), y respuestas reflejas de origen medular (como la respuesta de la triple flexión que incluye la flexión del tobillo, la rodilla y la cadera en reacción a un estímulo doloroso del pie).

La *orientación* se valora al solicitar a la persona que diga su nombre, lugar donde se encuentra, día de la semana y fecha; el sentido del tiempo es uno de los primeros elementos que se deterioran en diversos trastornos.

El *habla* se valora al observar la articulación, la rapidez, el ritmo y la prosodia (como serían los cambios en el tono y la acentuación de sílabas y palabras).

El *lenguaje* se valora al observar el contenido de la expresión verbal y escrita, la reacción a órdenes verbales y la capacidad de leer. La prueba típica consiste en solicitar a la persona que diga los componentes de su atuendo, un reloj o una pluma; que repita la frase "para todo perro hay un garrote"; que siga una orden verbal de tres frases; que escriba una oración y lea y responda una orden escrita.

La *memoria* debe analizarse con base en tres escalas cronológicas: 1) la memoria inmediata se evalúa al decir tres frases y pedir al paciente que las repita de inmediato; 2) para valorar la memoria a corto plazo se solicita a la persona que recuerde 5 y 15 min más tarde, las tres frases, y 3) la memoria a largo plazo se estudia al valorar la capacidad del paciente para relatar una historia cronológica coherente de su enfermedad o situaciones personales.

El *fondo común* de información se valora al plantear preguntas de hechos históricos, actuales e importantes con atención al nivel académico y experiencias vitales.

Las anomalías de la *introspección y el juicio* (*criterio personal*) se detectan durante la entrevista y se puede profundizar si se pide al paciente que describa la forma como reaccionaría a situaciones diversas (p. ej., "¿Qué haría usted si se hallara una cartera en la banqueta?").

El *pensamiento abstracto* se valora solicitando a la persona que describa semejanzas entre diversos objetos o conceptos (p. ej., manzana y naranja; escritorio y silla; poesía y escultura) o que mencione objetos que poseen los mismos atributos (como una lista de animales cuadrúpedos).

La *capacidad de cálculo* se valora al pedir al individuo que realice una operación aritmética adecuada para su edad y nivel de enseñanza (como sería la resta seriada de siete al número 100 o de tres al número 20; o problemas aritméticos sencillos).

## Exploración de pares craneales

- *Como mínimo: revisar fondos de ojo, campos visuales, diámetro y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y de la cara.*

Los pares craneales (*cranial nerves*, CN) se estudian mejor en orden numérico, excepto al agrupar tercero, cuarto y sexto por tener función similar.

**PRIMER PAR (OLFATORIO).** Por lo general no se estudia el nervio olfatorio, salvo que se sospeche alguna enfermedad de la porción inferior del lóbulo frontal, como un meningioma. Con los párpados cerrados se pide a la persona que huela alguna sustancia poco olorosa como un dentífrico o café y que la identifique.

**SEGUNDO PAR (ÓPTICO).** El médico valorará la agudeza visual (con anteojos o lentes de contacto) y para ello utilizará una tabla de Snellen o un cartelón semejante. Se estudiarán los campos visuales por confrontación, es decir, comparando los del paciente con los del explorador. Como prueba de detección suele bastar el examen de los campos visuales de ambos ojos de manera simultánea; pero habrá que evaluar los campos en forma individual si se sospecha un problema visual, con base en los datos del interrogatorio u otros elementos de la exploración, o si en las pruebas de detección se identifica alguna anomalía. El explorador se coloca cara a cara frente al paciente a 0.6 a 1.0 m de distancia y pone sus manos en la periferia de los campos visuales, en un plano equidistante entre él y el enfermo. Se pide al enfermo que mire de manera directa al centro de la cara del explorador y que indique el momento y el sitio en que detecta el movimiento de alguno de los dedos. La maniobra se inicia en los cuadrantes inferiores y después con los superiores, de modo que el explorador mueve el dedo índice de alguna o ambas manos al mismo tiempo, y observa si la persona detecta los movimientos. Un solo movimiento de poca amplitud del dedo basta para obtener una respuesta normal. Los estudios de perimetria focal y pantalla tangente se utilizarán para la "localización gráfica" de defectos del campo visual de manera plena, o para buscar anomalías sutiles. Es necesario explorar el fondo de ambos ojos con un oftalmoscopio y observar el color, el tamaño y el grado de turgencia o elevación del disco óptico, así como el color y la textura de la retina. Se revisan los vasos retinianos en cuanto a su calibre, regularidad, "muescas" arteriovenosas en los puntos de cruce, hemorragias, exudados y otras anomalías.

**III, IV y VI PARES (NERVIOS MOTOR OCULAR COMÚN, TROCLEAR Y MOTOR OCULAR EXTERNO).** Es importante describir el diámetro y la forma de las pupilas,

su reacción a la luz y a la acomodación (es decir al converger ambos ojos mientras siguen el dedo del explorador acercándolo hacia el puente de la nariz). Para evaluar los movimientos extraoculares se pedirá al enfermo que conserve fija la cabeza en tanto sigue el movimiento del dedo, que se desplazará con lentitud en los planos horizontal y vertical y se buscará cualquier paresia, nistagmo o alteraciones de la búsqueda uniforme (movimientos saccádicos, ataxia del motor ocular común y otras). Si es necesario, se valorará la posición relativa de los ojos, con la mirada primaria y multidireccional, comparando los reflejos de luz intensa fuera de las pupilas. Sin embargo, es más útil saber si la persona describe diplopía en cualquier dirección de la mirada. La diplopía verdadera casi siempre se resuelve cuando el individuo cierra un ojo. El nistagmo horizontal se evalúa mejor a 45° y no en el extremo lateral de los campos visuales (situación incómoda para el enfermo); el dedo debe sostenerse en la posición lateral unos segundos para detectar cualquier anomalía.

**V PAR (TRIGÉMINO).** Se explora la función sensitiva en los tres territorios de las ramas del nervio trigémino (oftálmico, maxilar superior e inferior) y en cada lado de la cara. Como ocurre con otros elementos de la exploración sensitiva, para el estudio de detección basta la evaluación de dos modalidades sensitivas derivadas de vías anatómicas diferentes (como el tacto leve y la temperatura). Si algunos datos del interrogatorio lo sugieren, conviene evaluar otras modalidades, el reflejo corneal y el componente motor del trigémino (acción del músculo masetero al cerrar la boca con fuerza).

**VII PAR (FACIAL).** Aquí se busca asimetría de la cara en el reposo y con movimientos espontáneos. También se evalúa la elevación de las cejas, la aparición de arrugas en la frente, el cierre de los párpados, la sonrisa y el inflar los carrillos. Se buscarán en particular diferencias en la mitad inferior de los músculos de la cara en comparación con la mitad superior; la debilidad de los dos tercios inferiores de la cara con conservación del tercio superior permite suponer que se trata de una lesión de motoneurona superior, en tanto que la debilidad de toda esa mitad sugiere una lesión de motoneurona inferior.

**VIII PAR (VESTIBULOCOCLEAR).** Se valora la capacidad del sujeto para captar el frote de un dedo o la voz susurrada en cada oído. Si el interrogatorio o la exploración física detecta alguna alteración, se realizan pruebas más específicas de conducción aérea y ósea en mastoides (Rinne) y de lateralización, colocando un diapasón que suena a 512 Hz en el centro de la frente (Weber). Habrá que hacer audiometría formal después de identificar cualquier problema. Para un análisis más completo de la evaluación de la función del nervio vestibular en casos de mareo o coma habrá que consultar los capítulos 22 y 268, respectivamente.

**NERVIOS GLOSOFARÍNGEO Y NEUMOGÁSTRICO (IX Y X PARES).** Se observa la posición y la simetría del paladar blando y la úvula en el reposo y con la fonación ("aah"). También se valorará el reflejo nauseoso o faríngeo al estimular la pared retrofaríngea en cada lado con un objeto estéril y romo (como un abate-lenguas), pero tal reflejo a menudo no se detecta en personas normales.

**XI PAR (NERVIO ESPINAL).** Aquí se valora el músculo trapecio por medio de la contracción de los hombros (encoger los hombros) y por la rotación de la cabeza hacia cada lado (esternocleidomastoideo) contra resistencia.

**XII PAR (HIPOGLOSO).** Se revisa la lengua en busca de atrofia o fasciculaciones, posición con la protrusión y fuerza cuando se le extiende contra la superficie interna de los carrillos.

#### Exploración motora

- *Como mínimo: habrá que buscar atrofia muscular y valorar el tono de las extremidades. Estudiar la fuerza de la extremidad escapular evaluando el "impulso" pronador y la fuerza de los extensores de la muñeca o de los dedos. Se percibirán el bíceps, la rótula y el tendón de Aquiles para estudiar los reflejos. También se estudia la fuerza de la extremidad pélvica al solicitar a la persona que camine en forma normal y que lo haga sobre los talones y las puntas de los pies.*

La exploración motora incluye observaciones del aspecto, el tono, la fuerza y los reflejos de los músculos. La marcha constituye, en parte, una evaluación

de la función motora, pero casi siempre se valora por separado al finalizar la exploración.

**ASPECTO.** Es importante revisar y palpar los grupos musculares, con iluminación suficiente y con la persona en posición cómoda y simétrica. Se buscarán fasciculaciones, dolor a la palpación y atrofia o hipertrofia de músculos. Algunos individuos exhiben movimientos involuntarios (como tics, mioclonos, coreoatetosis) durante el reposo; con la postura sostenida (temblor de "pildorero" propio de la enfermedad de Parkinson) o con movimientos voluntarios (temblor intencional de la enfermedad del cerebelo o el temblor de tipo familiar).

**TONO.** El tono muscular se evalúa al medir la resistencia contra el movimiento pasivo de una extremidad relajada. Las personas a menudo tienen dificultad para relajarse durante tal procedimiento y por ello es útil distraerlas para reducir al mínimo los movimientos activos. En las extremidades escapulares, el tono se evalúa por la pronación y supinación rápidas del antebrazo y flexión y extensión en la muñeca. En las extremidades pélvicas, con el individuo en decúbito dorsal, el explorador coloca sus manos detrás de las rodillas y hará un movimiento de elevación rápida; con el tono normal los tobillos se arrastrán siguiendo la superficie de la mesa, un tramo variable, antes de elevarse, en tanto que en situaciones de hipertonia, el talón mostrará un movimiento inmediato de levantamiento desde el plano inferior. La hipotonía es más frecuente en trastornos de la motoneurona inferior o de nervios periféricos. La hipertonia se manifiesta en forma de espasticidad (la resistencia depende del ángulo y la velocidad de movimiento; enfermedad de haces corticoespinales), rigidez, resistencia similar en todos los ángulos de movimiento; enfermedad extrapiramidal, o paratonía (cambios fluctuantes de la resistencia; problemas en las vías de los lóbulos frontales o dificultad normal para relajación). La rigidez en rueda dentada se observa en el mal de Parkinson y en ella el movimiento pasivo desencadena interrupciones espasmódicas en la resistencia.

**POTENCIA.** La evaluación del impulso pronador es un método muy útil para valorar la debilidad de la extremidad escapular. Se pide a la persona que sostenga ambos brazos en extensión completa y en sentido paralelo al suelo y cierre los ojos. Tal posición debe conservarse durante casi 10 s; signos de debilidad son cualquier flexión del codo o de los dedos de la mano o pronación del antebrazo, en particular si es asimétrica. La fuerza muscular se valora con mayor detalle al solicitar al individuo que imponga el esfuerzo máximo al músculo o grupo muscular en estudio. Es importante aislar los músculos en la medida de lo posible; es decir, sostener la extremidad de manera que sólo los músculos de interés se activen. También es conveniente palpar músculos accesibles a medida que se contraen. La graduación de la fuerza muscular y la evaluación del esfuerzo es un arte que necesita tiempo y paciencia para dominarlo. Por costumbre la fuerza muscular se clasifica en la escala siguiente:

- 0 = ausencia de movimiento
- 1 = indicios leves o aislados de contracción, pero ningún movimiento concomitante en alguna articulación
- 2 = el sujeto mueve el miembro si se elimina la fuerza de gravedad
- 3 = el sujeto mueve el miembro contra la gravedad, pero no contra la resistencia
- 4- = movimiento contra un grado pequeño de resistencia
- 4 = movimiento contra resistencia moderada
- 4+ = movimiento contra resistencia intensa
- 5 = potencia completa

Sin embargo, en muchos casos es más práctico utilizar los términos siguientes:

- Parálisis = ausencia de movimientos
- Debilidad intensa = movimiento después de eliminar la fuerza de gravedad
- Debilidad moderada = movimiento contra la gravedad, pero no contra resistencia leve
- Debilidad leve = movimiento contra resistencia moderada
- Potencia completa

Es importante observar el perfil y la magnitud de la debilidad al evaluarla. La debilidad unilateral o bilateral de los extensores de la extremidad escapular o de los flexores de la extremidad pélvica ("debilidad piramidal") permite

suponer que se trata de una lesión de la vía piramidal, la debilidad proximal bilateral sugiere miopatía y la debilidad distal bilateral sugiere neuropatía periférica.

**REFLEJOS.** *Reflejos de estiramiento muscular (miotáticos).* Los reflejos de esta categoría que se estudian son bicipital (C5, C6), el del supinador largo (C5, C6) y el tricipital (C7, C8) en las extremidades escapulares y el rotuliano o cuadricipital (L3, L4) y el aquilino (S1, S2) en las extremidades pélvicas. Es importante que el sujeto se relaje y coloque el músculo en un punto intermedio entre la contracción y la extensión plenas. Los reflejos aumentan si se solicita a la persona que contraiga de manera voluntaria otros grupos musculares distantes (maniobra de Jendrassik). Por ejemplo, es posible reforzar los reflejos de la extremidad escapular si el individuo en forma voluntaria aprieta la mandíbula y también se intensifica el reflejo aquilino al "trabar" los dedos flexionados de las dos manos y se intenta separarlos. Para cada reflejo estudiado habrá que evaluar en forma seriada ambos lados y es importante evaluar el estímulo mínimo indispensable para desencadenar un reflejo y no la respuesta máxima. Los reflejos se clasifican con la escala siguiente:

0 = ausente	3 = aumentado
1 = presente, pero disminuido	4 = clono
2 = normal	

**Reflejos cutáneos.** El reflejo plantar es desencadenado al estimular la zona lateral de la planta del pie con un estímulo intenso como el de un abatelenguas y se inicia cerca del talón desplazándose a la parte anterior del pie y el primer dedo. El reflejo normal comprende la flexión plantar de los dedos del pie. Si hay lesiones de motoneurona superior por arriba del nivel SI de la médula espinal, se advierte una extensión paradójica del primer dedo, que se acompaña de extensión lateral y superior de los demás dedos (la llamada *respuesta plantar extensora o signo de Babinski*). Los reflejos abdominales superficiales se desencadenan al estimular con suavidad la superficie del abdomen cerca del ombligo en sentido diagonal con un objeto duro (abatelenguas) y al observar el movimiento del ombligo. En circunstancias normales, el ombligo se desplazará hacia el cuadrante estimulado. Si hay lesiones de neurona motora superior los reflejos no se producirán. Su aparición es útil cuando se conservan los reflejos superiores (nivel T9 de médula espinal), pero no inferiores (T12) del abdomen, lo cual denota una lesión medular entre T9 y T12 o cuando la respuesta es asimétrica. Otros reflejos cutáneos útiles son el cremasteriano (elevación ipsilateral de un testículo después de estimular la cara interna del muslo, es mediado por L1 y L2) y el anal (contracción del esfínter anal cuando se frota la piel perianal; mediado por S2, S3 y S4). Es importante buscar estos reflejos en toda persona en quien se sospeche daño de la médula espinal o de las raíces lumbosacras.

**Reflejos primitivos.** En caso de lesión de las vías del lóbulo frontal aparecen algunos reflejos primitivos que normalmente han desaparecido en el adulto. La respuesta de succión aparece al tocar levemente con un abatelenguas el centro de los labios, y la respuesta "de puntos cardinales" en el ángulo de la boca. El individuo desplazará los labios para succionar o girará su boca en dirección del estímulo. El reflejo de presión se obtiene al tocar la palma de la mano entre el pulgar y el índice y para ello el explorador usa sus dedos; la respuesta positiva es que el individuo toma con fuerza la mano del explorador. En muchos casos, al estimular la porción dorsal de la mano provocará que el individuo suelte la mano del operador. La respuesta palmomentoniana es una contracción del músculo del mentón en sentido ipsolateral al estímulo de rascado aplicado diagonalmente a la palma.

### Exploración de la función sensitiva

- *Como mínimo: habrá que preguntar a la persona si percibe el tacto leve y la temperatura de un objeto frío en cada zona distal de las extremidades. Se evaluará el doble estímulo simultáneo por medio del tacto leve en las manos.*

La valoración de la función sensitiva es la parte menos fiable de la exploración, porque las reacciones son subjetivas y difíciles de cuantificar. En el sujeto cooperador y con discernimiento, la exploración de la sensibilidad permite la localización precisa de una lesión. En las personas que no colaboran o que no entienden el sentido de los estudios, esta evaluación será inútil. El estudio debe orientarse a la lesión sospechada. Por ejemplo, en anomalías de la médula espinal, raíces raquídeas o nervios periféricos hay que evaluar todas las modalidades sensitivas mientras se investiga un perfil compatible con el nivel me-

dular y distribución por dermatomas o nervios. En sujetos con lesiones en el nivel del tallo encefálico o por arriba del mismo, basta con la valoración inicial de las modalidades sensitivas primarias en la porción distal de extremidades, así como los métodos de valoración "cortical".

En cada extremidad se estudian las cinco modalidades sensitivas primarias que son tacto leve, dolor, temperatura, vibración y posición de articulaciones. El tacto leve se valora al estimular la piel con el tacto único y suave de un dedo del explorador o un filamento de algodón. El dolor se explora utilizando un alfiler nuevo y la temperatura se valora con un objeto metálico (como un diapasón) que haya estado en agua caliente o a temperatura corporal. La vibración se estudia con un diapasón que suena a 128 Hz y se aplica en la falange distal del primer dedo del pie o el índice, exactamente por debajo del lecho ungual. Al colocar un dedo en la cara contraria de la articulación que se estudia, el explorador comparará el umbral de percepción de la vibración del paciente, con la suya propia. Para evaluar la posición de articulaciones el explorador sostiene un dedo de la mano o la extremidad en sentido lateral y en sentido distal a la articulación que estudia; por lo general se captan "excursiones" pequeñas de 1 o 2 mm. La maniobra de Romberg es sobre todo un estudio de la propiocepción. Se solicita a la persona que se ponga de pie con ambos pies muy cercanos (como se necesita para conservar el equilibrio) con los ojos abiertos, y luego se le pide que los cierre. La pérdida de equilibrio al cerrar los ojos es una respuesta anormal.

La función sensitiva "cortical" es mediada por los lóbulos parietales y representa la integración de las modalidades sensitivas primarias; su evaluación adquiere importancia cuando se encuentra intacta la sensación primaria. La estimulación simultánea doble es muy útil como método de detección para evaluar la función de la corteza encefálica; con los ojos cerrados del paciente, el explorador toca levemente una o ambas manos y le pide que identifique los estímulos. Si hay una lesión del lóbulo parietal el individuo no podrá identificar el estímulo en la mitad contralateral cuando lo tocan ambas manos. Otras modalidades que dependen de la corteza parietal incluyen la discriminación de dos estímulos aplicados en sitios muy cercanos (discriminación de dos puntos) que percibe como separados; identificación de un objeto por el mero tacto y la manipulación (estereognosia) y la identificación de números o letras "escritos" en la superficie de la piel (grafestesia).

### Exploración de la coordinación

- *Como mínimo: habrá que evaluar los movimientos de alternancia rápida de los dedos de la mano y los pies y la maniobra del dedo dirigido a la punta de la nariz.*

La coordinación es un término que señala la concertación y fluidez de los movimientos. Incluso actos sencillos obligan a la colaboración de músculos agonistas y antagonistas, la conservación de la postura y la actuación de servomecanismos complejos para controlar la rapidez y amplitud de un movimiento. Parte de esto depende del funcionamiento normal de los ganglios cerebelosos y básales. Sin embargo, también necesita que la fuerza muscular esté intacta y haya información cinestésica y propioceptiva. Por esto, si la exploración detecta anomalías de los sistemas motor o sensitivo, habrá que valorar la coordinación del individuo, sin olvidar tales limitaciones.

Los movimientos alternantes rápidos de extremidades superiores (diadocinesia) se estudian por separado en cada lado al pedir a la persona que contraiga el puño, extienda en forma parcial el dedo índice y después con dicho dedo percuta la porción distal del pulgar con la mayor rapidez posible. En la extremidad pélvica, el individuo golpea con rapidez el pie contra el piso o la mano del explorador. La prueba de llevar el dedo a la punta de la nariz valora sobre todo la función cerebelosa; se pide al individuo que toque con su índice repetidas veces la punta de la nariz y después el dedo extendido del explorador que se mueve con cada repetición. Un método semejante en la extremidad pélvica es pedir a la persona que eleve la pierna y toque el dedo del explorador con el primer dedo del pie. Otro estudio para valorar la función cerebelosa en las extremidades inferiores es la maniobra de tobillo-rodilla-borde tibial; en decúbito dorsal la persona desliza el talón de cada pie desde la rodilla pasando por el borde tibial del otro miembro. En todos estos movimientos se valoran exactitud, velocidad y ritmo.

### Exploración de la marcha

- *Como mínimo: habrá que observar a la persona cuando camina en forma normal, sobre los talones y puntas de los pies y siguiendo una línea recta.*

Observar a la persona durante la marcha es la parte más importante de la exploración neurológica. La marcha normal obliga a la participación de in-

## 1 SIGNOS ÚTILES PARA LA LOCALIZACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

### Signos

Encéfalo	Alteraciones del estado psíquico o deficiencias cognitivas Convulsiones Debilidad <sup>a</sup> y anomalías sensitivas, ambas unilaterales, incluidas cabeza y extremidades Anomalías en campos de visión Alteraciones motoras (como incoordinación difusa, temblores, corea)
Tallo encefálico	Anomalías de pares craneales aislados (únicos o múltiples) Debilidad "cruzada" <sup>b</sup> y anomalías sensitivas de cabeza y extremidades, como debilidad de la mitad derecha de la cara y al brazo y pierna izquierdos
Médula espinal	Dorsalgia o hipersensibilidad del dorso Debilidad <sup>c</sup> y anomalías sensitivas que no afectan la cabeza Datos de neuronas motoras superior e inferior mixtos Nivel sensitivo Disfunción de esfínteres
Raíces raquídeas	Dolor que se irradia a extremidades Debilidad <sup>c</sup> o anomalías sensitivas, con distribución radicular (véanse figs. 25-2 y 25-3) Arreflexia
Nervios periféricos	Dolor en la porción media o distal de las extremidades Debilidad <sup>d</sup> o anomalías sensitivas que siguen la distribución de nervios (véanse figs. 25-2 y 25-3) Distribución en "guante y media" <sup>e</sup> de la pérdida sensitiva Arreflexia
Unión neuromuscular	Debilidad bilateral que incluye la cara (ptosis, diplopía, disfagia) y zona proximal de extremidades Mayor debilidad con el ejercicio Sensibilidad indemne
Músculos	Debilidad proximal o distal en ambos lados Sensibilidad indemne

<sup>a</sup> Debilidades junto con otras alteraciones que siguen un patrón de "neurona motora superior" como espasticidad, debilidad de extensores más intensa que de flexores en la extremidad escapular, y en flexores más intensa que en extensores en la extremidad pélvica, e hipereflejia.

<sup>b</sup> Debilidad junto con otras alteraciones que siguen un patrón de "neurona motora inferior" como flacidez e hiporreflexia.

cha de pasos cortos (mal de Parkinson), una marcha inestable de base amplia (ataxia), marcha en tijeras (espasticidad) u otra marcha con golpeteo de los pies y elevación exagerada de la pierna (enfermedad de columna posterior o nervios periféricos) o la persona parece estar atorada (apraxia con enfermedad de lóbulo frontal).

## DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

Se interpretan los datos clínicos obtenidos en el interrogatorio y la exploración física para identificar algún sitio anatómico que explique mejor las alteraciones clínicas (cuadro 361-2), disminuir el número de posibilidades diagnósticas y escoger los métodos de laboratorio con los que se obtendrá información valiosa. Los estudios de laboratorio comprenden: 1) electrólitos en suero, biometría hemática completa y estudios renales, hepáticos, del sistema endocrino e inmunitario; 2) estudio de líquido cefalorraquídeo; 3) estudios de imágenes específicos (cap. 362), o 4) estudios electrofisiológicos (cap. e31). Para elaborar un diagnóstico etiológico se integrarán los datos de localización anatómica, inicio y evolución de la enfermedad, otra información médica y resultados de estudios de laboratorio.

Los datos de la exploración neurológica pueden ser normales incluso en los individuos con alguna enfermedad grave del sistema nervioso como convulsiones, meningitis crónica o TÍA. Es posible que un sujeto comatoso ingrese sin antecedentes disponibles y en estos casos se sigue la estrategia descrita en el capítulo 268. En otros enfermos, el interrogatorio insuficiente se sustituye por una serie de exámenes, los cuales ayudan a deducir la evolución de la enfermedad. En casos difíciles es útil recordar que son más probables las manifestaciones inusuales de trastornos comunes que las etiologías extrañas. Por lo anterior, incluso en las instituciones de atención terciaria, los diversos accidentes vasculares cerebrales suelen provenir de émbolos y no de vasculitis, y la demencia senil con mioclonia por lo regular denota enfermedad de Alzheimer y no prionopatía ni una causa paraneoplásica. Por último, la labor más importante de un médico general que atiende a una persona con un nuevo signo neurológico es evaluar la urgencia con que la enviará a un especialista. En estos casos es importante identificar en forma rápida a los individuos que quizás tengan infecciones del sistema nervioso, accidentes vasculares cerebrales agudos y compresión de médula espinal u otras tumoraciones tratables y preparar los medios para su atención inmediata.

## LECTURAS ADICIONALES

- BLUMENTHAL H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, 2002  
CAMPBELL WW: *DeJong's The Neurological Examination*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005  
ROPPEL AH, BROWN RH: *Principles of Neurology*, 8th Ed. New York, McGraw-Hill, 2005

numerables sistemas, como potencia, sensación y coordinación, que actúan en forma muy integrada. Es posible identificar ciertas anomalías inesperadas que obligan al explorador a volver con mayor detalle a otros aspectos de la exploración. El paciente debe ser observado durante la marcha y los giros normales, cuando camina sobre los talones y sobre la punta de los dedos y cuando sigue una línea recta alternando el talón de un pie con los dedos del otro. En la exploración se observa en ocasiones disminución de la oscilación del brazo en un lado (ataque de vías corticoespinales), una postura agachada y una mar-

habitual, que se reserva en la actualidad para personas en quienes es esencial conocer el detalle de vasos finos o en quienes se planean tratamientos intervencionistas (cuadro 362-1).

En términos generales, la MRI es más sensible que la CT para la detección de lesiones en el sistema nervioso central (SNC), en particular las de médula espinal, pares craneales y estructuras de la fosa posterior del cráneo. La MR por difusión, secuencia que detecta la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para identificar accidentes isquémicos y permite detectar encefalitis, abscesos y prionopatías. Sin embargo, la CT se puede practicar en forma rápida y de uso de manera más generalizada, de tal forma que es el método ideal para la evaluación inicial de individuos en quienes se sospecha accidente vascular cerebral, hemorragia y traumatismo intracraneal o raquídeo. La CT también es más sensible que la MRI para observar los detalles óseos y está indicada en la evaluación inicial de la hipoacusia de conducción, así como en lesiones que afectan la base del cráneo y la bóveda craneal.

## TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

### TÉCNICA

La imagen de la CT es una representación seccional de estructuras anatómicas, generada por el análisis en computadora de la atenuación de los rayos X que pasan a través de una sección del cuerpo. Al rotar alrededor del paciente

# 362 Estudios de imágenes en enfermedades neurológicas

William P. Dillon

El médico que atiende a personas con síntomas del sistema nervioso tiene cada vez más opciones de estudios de imágenes que comprenden la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), la angiografía por CT (*computed tomography angiography*, CTA), la CT de perfusión (*perfusion computed tomography*, pCT), las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), la angiografía por MR (*magnetic resonance angiography*, MRA), la MRI funcional (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI), la espectroscopia por MR (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS), la neurografía por MR, las imágenes de difusión y de seguimiento de difusión (*diffusion track imaging*, DTI) y la MRI de perfusión (*perfusion magnetic resonance imaging*, pMRI). Además, dispone de un número cada vez mayor de técnicas neurorradiológicas intervencionistas como la angiografía, la embolización y colocación de endoprótesis en vasos y las intervenciones en columna como discografraffia, inyección selectiva de raíces nerviosas e inyecciones epidurales. Los avances más recientes como la angiografía por CT con detector múltiple de MRA con gadolinio han restringido las indicaciones de la angiografía

CUADRO 362-1 DIRETRICES PARA UTILIZAR CT, ECOGRAFÍA E MRI

Cuadro patológico	Técnica recomendada
<b>Hemorragias</b>	
Hemorragia aguda del parénquima	CT, MR
Subaguda/crónica	MRI
Subaracnoidea	CT, CTA, punción lumbar → angiografía
<b>Aneurisma</b>	
Infarto isquémico	Angiografía > CTA, MRA
Infarto hemorrágico	CToMRI
Infarto blando	MRI > CT, CTA, angiografía
Disección de carótida o arteria vertebral	MRI/MRA
Insuficiencia vertebrobasilar \	CTA, MRI/MRA
Estenosis carotídea	CTA > ecografía Doppler, MRA
Sospecha de tumoración	
Neoplasia primaria o metastásica	MRI + medio de contraste
Infección/absceso	MRI + medio de contraste
Inmunodepresión con signos locales	MRI + medio de contraste
Malformación vascular	MRI +/- angiografía
Trastornos de sustancia blanca	MRI
Enfermedad desmielinizante	MRI +/- medio de contraste
Demencia	MRI > CT
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT (sin medio de contraste)
Lesión tangencial/hemorragia crónica	MRI
Cefalea/jaqueca	CT (sin medio de contraste)/MRI
Convulsiones	
Primera vez, sin deficiencias neurológicas focales	¿CT como método de detección? +/- medio de contraste
Compleja parcial/refractaria	MRI con la modalidad T2W coronal
Neuropatía de pares craneales	MRI con medio de contraste
Enfermedad meníngea	MRI con medio de contraste
<b>Columna</b>	
Dorsalgia baja	
Sin deficiencias neurológicas	MRI o CT después de 4 semanas
Con deficiencias neurológicas	MRI > CT
Estenosis raquídea	MRI o CT
Espondilosis cervical	MRI o mielografía con CT
Infección	MRI + medio de contraste, CT
Mielopatía	MRI + con medio de contraste > mielografía
Malformación arteriovenosa	MRI, mielografía/angiografía

**Nota:** CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; MRA, angiografía por resonancia magnética; CTA, angiografía por CT; T2W, con tiempo de relajación T2.

los rayos X, colimados hasta obtener el corte con la anchura deseada, pasan por regiones escogidas del organismo. Los rayos X que no son atenuados por el cuerpo son detectados por detectores sensibles alineados a 180° en relación con el tubo de rayos X. Una computadora calcula una imagen de retroproyección desde un perfil de atenuación de rayos X de 360°. La mayor atenuación, como la causada por los huesos origina zonas de alta densidad, en tanto que las partes blandas que tienen poca atenuación de los rayos X tienen menor densidad. La resolución de una imagen depende de la dosis de radiación, la colimación (espesor del corte), el campo de visión y el tamaño de matriz de la imagen. Un escáner moderno de CT es capaz de lograr cortes de 0.5 a 1 mm de espesor con una resolución submilimétrica y con una velocidad de 0.5 a 1 s por corte; de esta manera, se realizan en 2 a 10 s los estudios completos del encéfalo.

La CT helicoidal o multidetectora (*multidetector CT, MDCT*) es un método habitual en muchos departamentos de radiología. Se obtiene información continua en tanto el paciente se desplaza en el arco de un haz tomográfico. En la modalidad helicoidal la mesa se mueve en forma continua a través de los rayos X en rotación y así genera una hélice de información que se puede mostrar en cortes de diverso espesor. Los detectores únicos o múltiples (de cuatro a 256) colocados a 180° en relación con la fuente de rayos X pueden originar múltiples cortes por revolución del haz alrededor del paciente. Las ventajas del rastreo con el detector múltiple son: lapsos breves en el uso del escáner, disminución del movimiento del enfermo y de órganos y la posibilidad de generar imágenes dinámicas durante la administración del medio de contraste, que pueden utilizarse para la elaboración de angiografías por CT de vasos y también imágenes de perfusión con CT (figs. 362-1B, 362-2B y 362-3B). Las imágenes de CTA pueden ser transformadas en tridimensionales

para tener imágenes similares a las de una angiografía (figs. 362-1C y 364-4). La CTA permite evaluar la bifurcación carotídea y la anatomía de los vasos intracraneales.

El medio de contraste se introduce antes de practicar la CT o durante su realización, para identificar estructuras vasculares y defectos en la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier, BBB*) que aparecen en trastornos como tumores, infartos e infecciones. En el SNC normal, sólo los vasos y las estructuras no incluidas dentro de la barrera hematoencefálica (como la hipofisis, el plexo coroides y la duramadre) muestran mayor contraste después de introducir el material radiológico. El empleo de agentes yodados plantea el peligro de una reacción alérgica e incrementa los gastos y la dosis de radiación. Son útiles para definir tumoraciones y esenciales para la práctica de estudios de CTA, pero la decisión de usar medio de contraste debe ser evaluada con gran cuidado.

## INDICACIONES

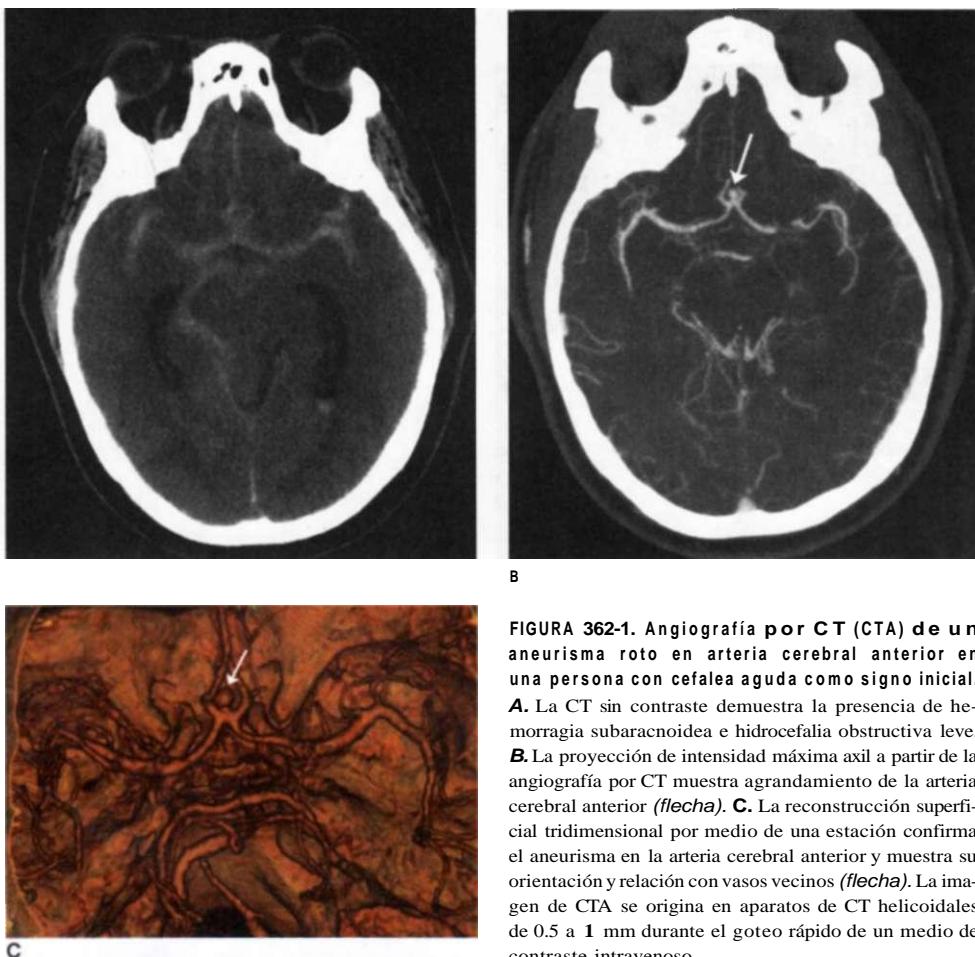
La tomografía computadorizada es el mejor estudio inicial para evaluar traumatismo del encéfalo y la columna, sospecha de hemorragia subaracnoidea, e hipoacusia de conducción (cuadro 362-1). La CT complementa a la resonancia magnética en la evaluación de la base del cráneo, las órbitas y las estructuras óseas de la columna. En este último órgano, la CT ayuda a evaluar a individuos con estenosis del conducto raquídeo y espondilosis, pero se prefiere la MRI en individuos con deficiencia neurológica. También se puede realizar CT después de inyectar material intrarráquídeo de contraste para valorar las cisternas intracraneales (*cisternografía por CT*) en busca de una fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y también el espacio subaracnoidal medular (*mielografía por CT*).

## COMPLICACIONES

La tomografía computadorizada es un método inocuo, rápido y fiable. La exposición a la radiación depende de la dosis, pero por lo general se sitúa entre 3 y 5 cGy para un estudio sistemático del encéfalo. Hay que tener cuidado de disminuir la exposición en el caso de niños. Con el advenimiento de MDCT, CTA y CT por perfusión hay que procurar llevar al mínimo la dosis de radiación siempre que sea posible. Las complicaciones más frecuentes son las producidas por los medios de contraste intravenosos. Se utilizan dos grupos de medios de contraste, que son los de composición iónica y los no iónicos. Los primeros son relativamente seguros y baratos, pero se acompañan de una mayor incidencia de reacciones y efectos adversos. Como consecuencia, han sido sustituidos en gran medida por compuestos no iónicos más inocuos (cuadro 362-2).

La *nefropatía por medio de contraste* puede ser consecuencia de cambios hemodinámicos, obstrucción de túbulos renales y daño celular o de reacciones inmunológicas a los agentes radiológicos. Para establecer este diagnóstico se utiliza el incremento de 85 pmol/L (1 mg/100 ml) de creatinina sérica, como mínimo, dentro de las siguientes 48 h posteriores al uso de medio de contraste, aunque hay que descartar otras causas de insuficiencia renal aguda. El pronóstico casi siempre es favorable y en una a dos semanas los niveles de creatinina sérica vuelven a la normalidad. Entre los factores de riesgo de una nefropatía por material de contraste están tener más de 80 años, nefropatía preexistente (creatinina sérica que excede de 2.0 mg/100 ml); riñón único, diabetes mellitus, deshidratación, paraproteinemia, empleo concomitante de fármacos o quimioterápicos nefrotóxicos y altas dosis de material de contraste. Es importante hidratar antes de administrar los agentes de contraste a todo diabético y a todo sujeto con insuficiencia renal leve, aunque también hay que considerar otras técnicas de imágenes como la resonancia magnética y los estudios sin medio de contraste. Los medios hiposmоляres no iónicos producen menos alteraciones en la corriente sanguínea renal y menor daño al endotelio, pero deben utilizarse con gran cautela en pacientes bajo riesgo de reacción alérgica (cuadro 362-3).

Otras reacciones adversas son muy poco frecuentes, pero en algunos casos aparece sensación de calor en todo el cuerpo y sabor metálico durante la administración intravenosa de medios de contraste yodados. Los efectos adversos más graves son las reacciones anafilácticas que van desde la aparición de pequeñas ronchas hasta broncoespasmo, anafilaxia aguda y muerte. La patogenia de las reacciones alérgicas no se conoce con detalle, pero al parecer comprende la liberación de mediadores como histamina, reacciones de antígeno-anticuerpo y activación del complemento. Las reacciones alérgicas graves aparecen en cerca de 0.04% de los individuos a quienes se aplican medios no iónicos, cifras seis veces menores que la observada con los medios iónicos. Algunos factores de riesgo son el antecedente de una reacción similar a medios de contraste, las alergias a los mariscos y la atopía (asma y rinitis estacional). En estos individuos hay que pensar en un método de CT o MRI que no requiera medio de contraste. Si es indispensable el medio yodado de contraste habrá



**FIGURA 362-1. Angiografía por CT (CTA) de un aneurisma roto en arteria cerebral anterior en una persona con cefalea aguda como signo inicial.**

**A.** La CT sin contraste demuestra la presencia de hemorragia subaracnoidea e hidrocefalia obstructiva leve. **B.** La proyección de intensidad máxima axil a partir de la angiografía por CT muestra agrandamiento de la arteria cerebral anterior (*flecha*). **C.** La reconstrucción superficial tridimensional por medio de una estación confirma el aneurisma en la arteria cerebral anterior y muestra su orientación y relación con vasos vecinos (*flecha*). La imagen de CTA se origina en aparatos de CT helicoidales de 0.5 a 1 mm durante el goteo rápido de un medio de contraste intravenoso.

que utilizar algún agente no iónico con un tratamiento previo a base de glucocorticoides y antihistamínicos (cuadro 362-4). Los individuos que muestran reacciones alérgicas al medio yodado por lo general no reaccionan al medio de contraste a base de gadolinio usado en la MR, aunque sería prudente que aquéllos con el antecedente de alergias al medio de contraste de la MR, sean sometidos al tratamiento previo.

## RESONANCIA MAGNÉTICA

### TÉCNICA

La resonancia magnética comprende la interacción compleja entre los protones de hidrógeno y tejidos biológicos, un campo magnético estático (el imán o magneto) y la energía en la forma de ondas de radiofrecuencia (Rf) específica, introducida por espirales colocadas cerca de la zona de interés del cuerpo. La potencia del campo del magneto guarda relación directa con la proporción entre señal y ruido. Los imanes con 1.5 teslas se han vuelto las unidades habituales en MRI de campo elevado y en la actualidad se dispone de imanes o magnetos de 3T-8T que ofrecen ventajas evidentes en el encéfalo y el sistema musculoesquelético. La localización espacial se logra por gradientes magnéticos que rodean al imán principal y que originan cambios leves del campo magnético en todo el volumen en estudio. El estado de energía de los protones de hidrógeno es excitado de manera transitoria por Rf que se aplica con una frecuencia específica para el campo de potencia del imán. La vuelta al estado de energía en equilibrio (*relajación*) de los protones hace que se libere energía de Rf (*eco*) detectada por las espingas que generaron los pulsos de Rf. El eco es transformado por medio de análisis de Fourier, en la información usada para elaborar una imagen de resonancia magnética; de este modo, es un mapa de la distribución de los protones de hidrógeno y la intensidad de la señal depende del número de protones y también de diferencias en el tiempo de relajación (véase más adelante en este capítulo) de los protones de hidrógeno en diferentes moléculas. Si bien en la actualidad la MRI clínica aprovecha los protones de hidrógeno que están presentes en todos los tejidos, son promisorias las investigaciones con técnicas a base de sodio y carbono.

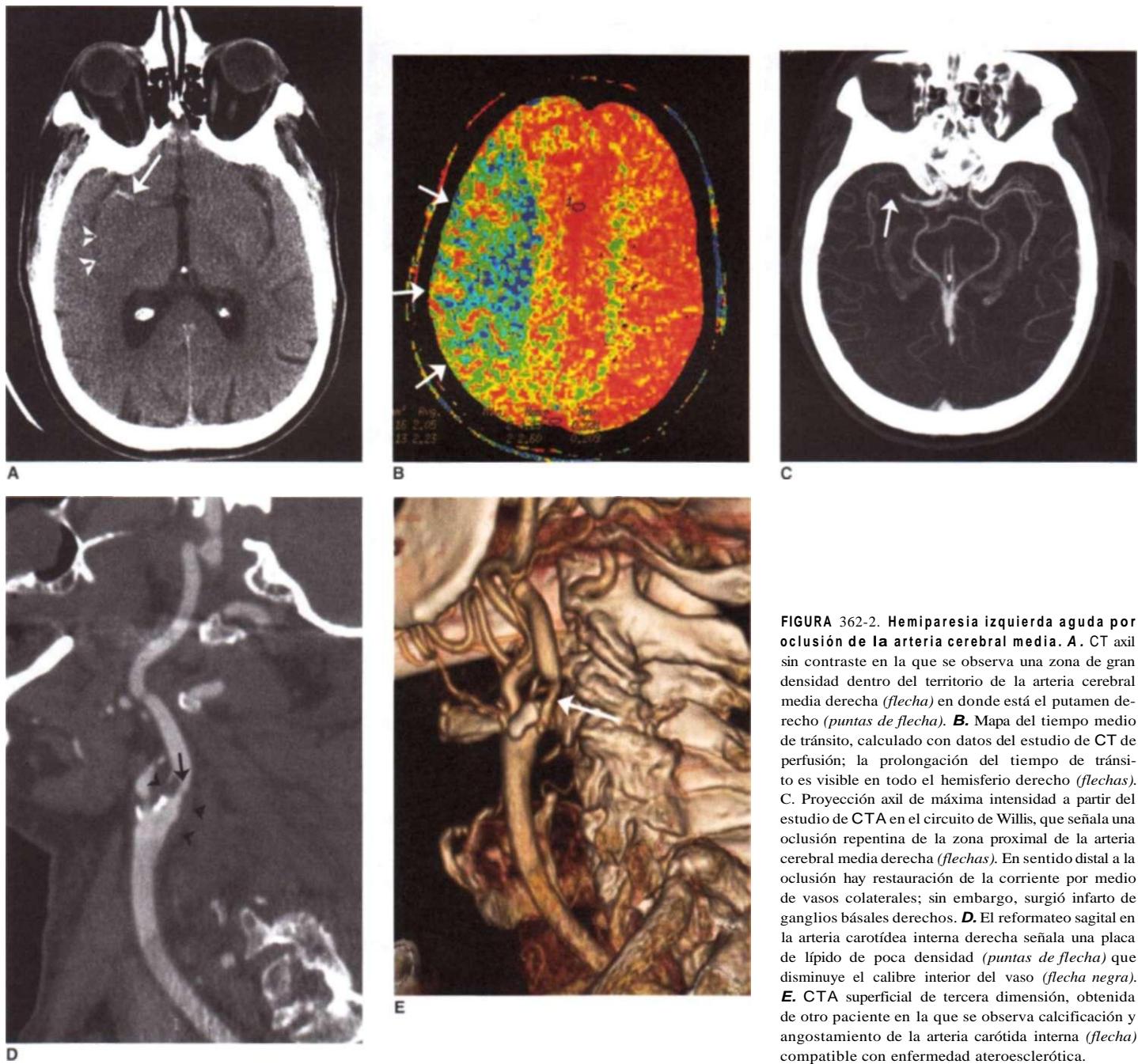
**Tiempos de relajación T1 y T2.** La rapidez con que se recupera el equilibrio de los protones perturbados recibe el nombre de *velocidad de relajación*

y varía entre los tejidos normales y los anormales. La velocidad de relajación de un protón de hidrógeno en un tejido recibe la influencia de interacciones locales con moléculas vecinas y átomos en la cercanía. Dos velocidades de relajación T1 y T2 influyen en la intensidad de señal en la imagen. El tiempo de relajación T1 es el tiempo medido en milisegundos en el cual 63% de los protones de hidrógeno vuelven a su estado de equilibrio normal, en tanto que la relajación T2 es el tiempo para que se desafinen 63% de los protones por interacciones con protones vecinos. La intensidad de la señal dentro de algunos tejidos y el contraste de la imagen se modulan al modificar los parámetros de adquisición u operación, como el intervalo entre los pulsos de Rf (TR) y el que media entre el pulso de Rf y la recepción de la señal (TE). Se producen las llamadas imágenes con tiempo de relajación T1 (*T1-weighted, T1 W*) al conservar en forma relativamente breve TR y TE. Las imágenes con tiempo de relajación T2 (*T2W*) se generan al usar tiempos TR y TE más largos. La grasa y la hemorragia subaguda tienen tiempos de relajación T1 breves y una señal de alta intensidad en las imágenes T1W. Las estructuras que contienen más agua como el líquido cefalorraquídeo y el edema, tienen tiempos de relajación T1 y T2 largos, una señal de baja intensidad en las imágenes T1W y una señal de alta intensidad en las imágenes T2W (cuadro 362-5). La sustancia gris contiene 10 a 15% más de agua que la sustancia blanca, lo cual explica gran parte del contraste generado en la MRI (fig. 362-3). Las imágenes T2W son más sensibles que las T1W en casos de edema,

desmielinización, infarto y hemorragias crónicas, en tanto que las imágenes con tiempo de relajación T1W son más sensibles a hemorragias subagudas y estructuras que contienen grasa.

Existen muchas secuencias de pulsos de MR y es posible practicar cada una en diversos planos (figs. 362-3, 362-4 y 362-5). La selección del mejor protocolo que esclarecerá una duda clínica depende de una anamnesis precisa y la indicación para el estudio. La recuperación de inversión atenuada por líquido (*Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR*) es una secuencia de pulsos útil que origina imágenes T2W en donde queda suprimida la señal de alta intensidad (normal) de líquido cefalorraquídeo (fig. 362-5A). Las imágenes por FLAIR son más sensibles que las obtenidas con la técnica de eco-espín en el caso de cualquier lesión o edema que tenga agua. Las imágenes por gradiente de eco son más sensibles a la susceptibilidad magnética generada por la sangre, el calcio y el aire y conviene obtenerlas en personas con traumatismos craneoencefálicos en busca de contusiones sutiles y microhemorragias por cizallamiento. Las imágenes MR se pueden generar en cualquier plano sin modificar la posición del enfermo. Sin embargo, es necesario obtener de manera independiente cada secuencia, y para completar el método se necesita el transcurso de 1 a 5 min. También con la MRI es posible obtener imágenes volumétricas tridimensionales de las que se obtienen datos importantes que pueden ser reordenados para identificar algunos cuadros patológicos.

**Resonancia magnética con medio de contraste.** El gadolinio, metal pesado, es el elemento a partir del cual se elaboran todos los agentes de contraste intravenoso aprobados para usar en la MR. Es una sustancia paramagnética que actúa al acortar los tiempos de relajación T1 y T2 de los protones vecinos de agua, con lo cual surge una señal intensa en las imágenes T1W y débil en las imágenes T2W (para esta última modalidad se necesita que haya una concentración local suficiente que se logra por aplicación intravenosa rápida). A diferencia de los agentes yodados, el efecto de los medios de contraste para la MR depende de la presencia de protones locales de hidrógeno en los cuales debe actuar para obtener el efecto buscado. El gadolinio es quelado hasta la forma de DTPA (ácido dietilentriaminopentacético), lo cual permite su excreción inocua por los riñones. Se administran 0.2 ml/kg de peso corporal por vía intravenosa; el costo es alrededor de 60 dólares por dosis. El complejo



**FIGURA 362-2. Hemiparesia izquierda aguda por oclusión de la arteria cerebral media.** **A.** CT axial sin contraste en la que se observa una zona de gran densidad dentro del territorio de la arteria cerebral media derecha (*flecha*) en donde está el putamen derecho (*puntas de flecha*). **B.** Mapa del tiempo medio de tránsito, calculado con datos del estudio de CT de perfusión; la prolongación del tiempo de tránsito es visible en todo el hemisferio derecho (*flechas*). **C.** Proyección axial de máxima intensidad a partir del estudio de CTA en el circuito de Willis, que señala una oclusión repentina de la zona proximal de la arteria cerebral media derecha (*flechas*). En sentido distal a la oclusión hay restauración de la corriente por medio de vasos colaterales; sin embargo, surgió infarto de ganglios basales derechos. **D.** El reformateo sagital en la arteria carótida interna derecha señala una placa de lípido de poca densidad (*puntas de flecha*) que disminuye el calibre interior del vaso (*flecha negra*). **E.** CTA superficial de tercera dimensión, obtenida de otro paciente en la que se observa calcificación y angostamiento de la arteria carótida interna (*flecha*) compatible con enfermedad ateroesclerótica.

de gadolinio-DTPA no cruza la barrera hematoencefálica intacta, pero destaca las lesiones en donde se haya transgredido dicha barrera (fig. 362-4A) y las zonas encefálicas que normalmente no poseen dicha barrera (hipofisis, plexo

#### CUADRO 362-2 DIRECTRICES PARA UTILIZAR MEDIO DE CONTRASTE INTRAVENOSO EN PERSONAS CON DEFICIENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL

##### Creatinina sérica pmol/L (mg/100 ml)<sup>a</sup> Recomendación

< 133 (< 1.5)	Utilizar medio iónico o no iónico a razón de 2 ml/kg de peso hasta un total de 150 ml
133-177 (1.5-2.0)	Medio no iónico; hidratar a los diabéticos a razón de 1 ml/kg/hx 10 h
> 177 (>2.0)	Pensar en el uso de CT sin medio de contraste o MRI; si es necesario, usar medio de contraste no iónico
177-221 (2.0-2.5)	Medio no iónico sólo si es necesario (véase antes); contraindicado en diabéticos
>265 (>3.0)	Se administra el medio no iónico por vía IV sólo a individuos a quienes se practicará diálisis en término de 24 h

<sup>a</sup> El riesgo alcanza su máximo en personas con niveles cada vez mayores de creatinina. AfօorCT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

coroideo). Sin embargo, se ha observado que el gadolinio como medio de contraste cruza en forma lenta una barrera hematoencefálica intacta si se ofrece el tiempo suficiente, y en especial si disminuye la depuración de riñones. Los agentes por lo común se toleran bien y muy pocas veces hay reacciones alérgicas graves, aunque han sido notificadas algunas. La cifra de las reacciones adversas en individuos con el antecedente de atopia o asma es de 3.7%; sin embargo, la cifra aumenta 6.3% en sujetos con el antecedente de una reacción alér-

#### CUADRO 362-3 INDICACIONES PARA USAR MEDIOS DE CONTRASTE NO IÓNICOS

- Reacción adversa previa a los medios de contraste, con excepción de la sensación de calor, hipertermia o un episodio de náusea o vómito
- Asma u otra neumopatía grave
- Antecedente de alergias atópicas (se recomienda el tratamiento previo a base de corticoesteroides/antihistamínicos)
- Niños menores de 2 años
- Insuficiencia renal o creatinina > 177 pmol/L (>2.0 mg/100 ml)
- Disfunción cardiaca, que comprende descompensación cardiaca reciente o inminente, arritmias graves, angina de pecho inestable, infarto reciente del miocardio e hipertensión pulmonar
- Diabetes
- Debilidad intensa

## 12 h antes del estudio:

Prednisona, 50 mg, PO o metilprednisolona, 32 mg PO

## 2 h antes del estudio:

Prednisona, 50 mg PO o metilprednisolona, 32 mg POy

Cimetidina, 300 mg PO o ranitidina, 150 mg PO

## Inmediatamente antes del estudio:

Benadryl, 50 mg IV (como otra posibilidad se puede administrar PO 2 h antes del estudio)

gica inespecífica a medios yodados de contraste. El gadolinio como material de contraste puede administrarse en forma inocua a niños y adultos, aunque será mejor no utilizarlo en pequeños menores de seis meses de vida. No aacece insuficiencia renal.

En fecha reciente se informó de una complicación rara, la fibrosis sistémica nefrógena (*nephrogenic systemic fibrosis*, NSF), en personas con insuficiencia renal expuestas a agentes de contraste con gadolinio. Según los informes, la fibrosis comienza cinco a 75 días después de la exposición; entre los signos histológicos están engrosamiento de los haces de colágeno con hendiduras periféricas, depósito de mucina y mayor número de fibroblastos y fibras elásticas en la piel. Además de las manifestaciones cutáneas hay fibrosis generalizada de músculo de fibra estriada, huesos, pulmones, pleura, pericardio, miocardio, riñones, testículos y duramadre.

Modalidad de imagen	TR	TE	LCR	Intensidad de señal		
				Grasa	Tejido encefálico	Edema
T1W	Breve	Breve	Bajo	Alta	Bajo	Bajo
T2W	Largo	Largo	Alto	Baja	Alto	Alto

**Nota:** TR, intervalo entre los pulsos de radiofrecuencia (Rf); TE, intervalo entre el pulso (Rf) y la recepción de la señal; LCR, líquido cefalorraquídeo; T1W y T2W, MRI con tiempo de relajación T1 y T2.

## COMPLICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Desde la perspectiva del paciente la posibilidad de ser sometido a un examen de resonancia magnética puede ser amedrentadora y se necesita colaboración de su parte, mayor que en el caso de la CT. La persona está sobre una mesa que se desplaza y penetra en un largo túnel dentro del imán. En promedio, 5% de la población siente claustrofobia por el método y se puede administrar una sedación leve, aunque el problema persiste en algunos casos. A diferencia de la CT, el movimiento del paciente durante una secuencia de resonancia distorsiona todas las imágenes; por esta razón, si el enfermo no colabora, habrá que sedarlo para practicar el estudio o realizar una CT. En términos generales, los niños menores de 10 años necesitan sedación

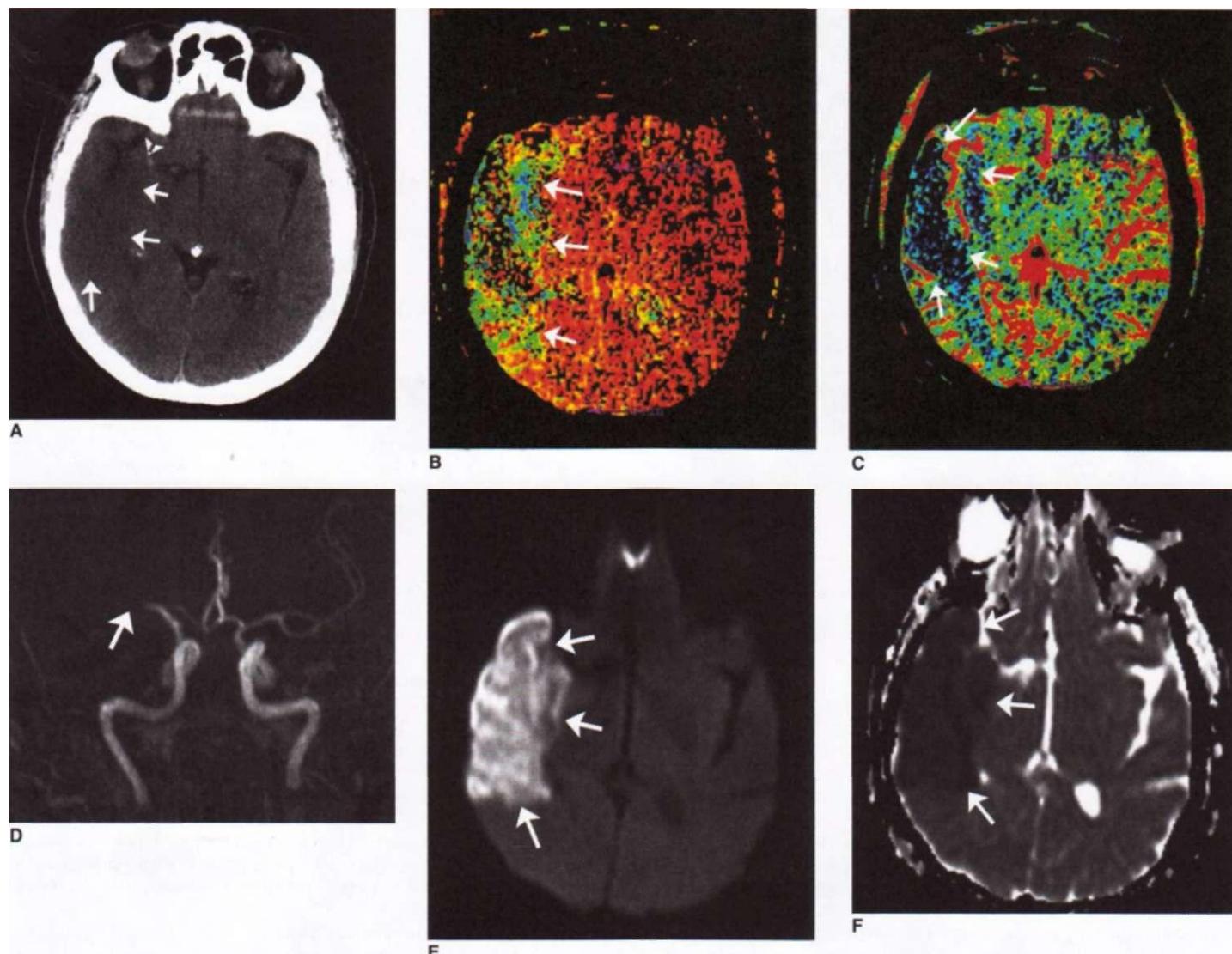
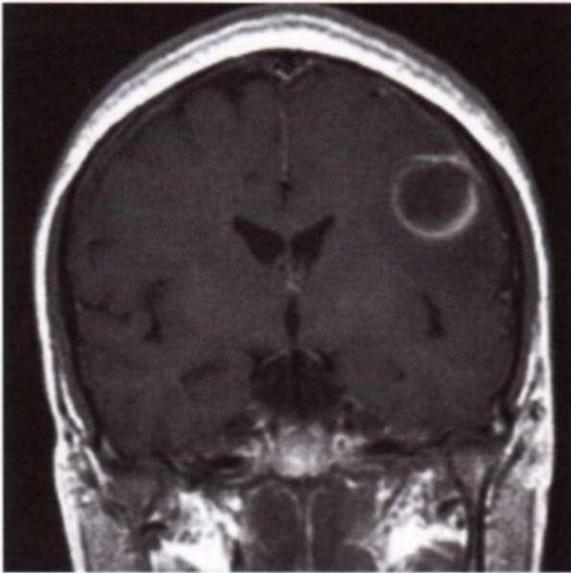


FIGURA 362-3. **A.** CT axial sin medio de contraste en una persona con hemiparesia izquierda en donde se observa una zona sutil de poca densidad que abarca los lóbulos temporal y frontal derechos (flechas). La arteria cerebral media hiperdensa (*punta de flecha*) señala una oclusión embólica de dicho vaso. **B.** El mapa paramétrico de riego por CT y tiempo medio de tránsito señala prolongación de dicho tiempo dentro del territorio de la arteria cerebral media derecha (flechas). **C.** Mapa de volumen sanguíneo cerebral en el que se observa disminución del volumen

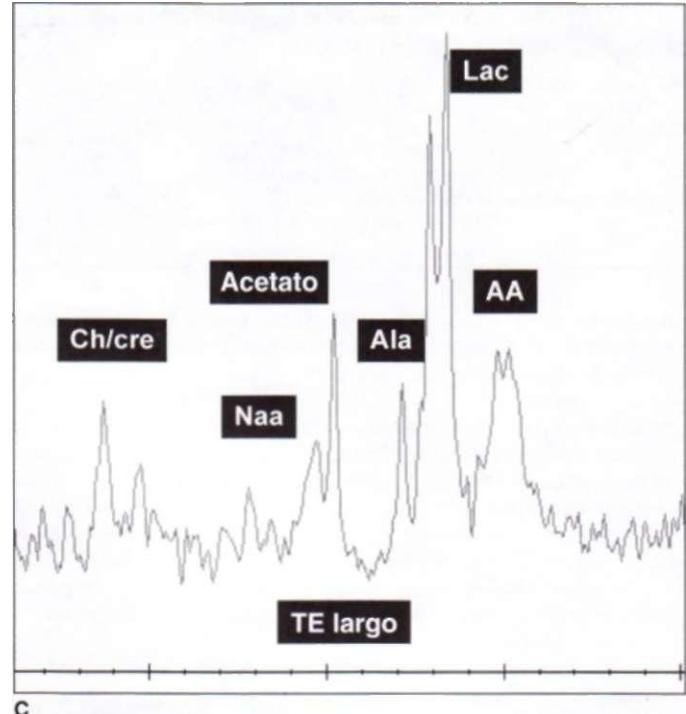
sanguíneo cerebral (*cerebral blood volume*, CBV) en un área dentro del defecto señalado en **B**, y denota la presencia de infarto (flechas). **D.** Proyección coronal de máxima intensidad a partir de MRA en donde se identifica oclusión de la arteria cerebral media derecha (*middle cerebral artery*, MCA) (flecha). **E** y **F.** Imagen ponderada por difusión axial (**E**) e imagen del coeficiente de difusión (**F**) corroboran la presencia de un infarto en el territorio de la arteria cerebral media derecha.



A



B



**FIGURA 362-4.** Absceso cerebral en una persona con fiebre y hemiparesia derecha. **A.** Imagen poscontraste de tipo coronal con preponderancia TI en donde se señala una masa anular "contrastada" en el lóbulo frontal izquierdo. **B.** La imagen por difusión/ponderada axial indica disminución de la difusión (señal de alta intensidad) dentro de la lesión, y en esta situación el signo permite suponer que se trata de un absceso cerebral. **C.** Espectroscopia protónica de voxel único (TE de 288 ms) indica disminución del pico Naa y picos anormales correspondientes a acetato, alanina (Ala), lactato (Lac) y aminoácidos (AA). Los signos en cuestión sugieren de manera enfática la presencia de un absceso cerebral; en el material de biopsia se identificó un absceso estreptocócico.

O-  
CO

consciente para realizar la resonancia, sin que haya degradación por artefactos cinéticos.

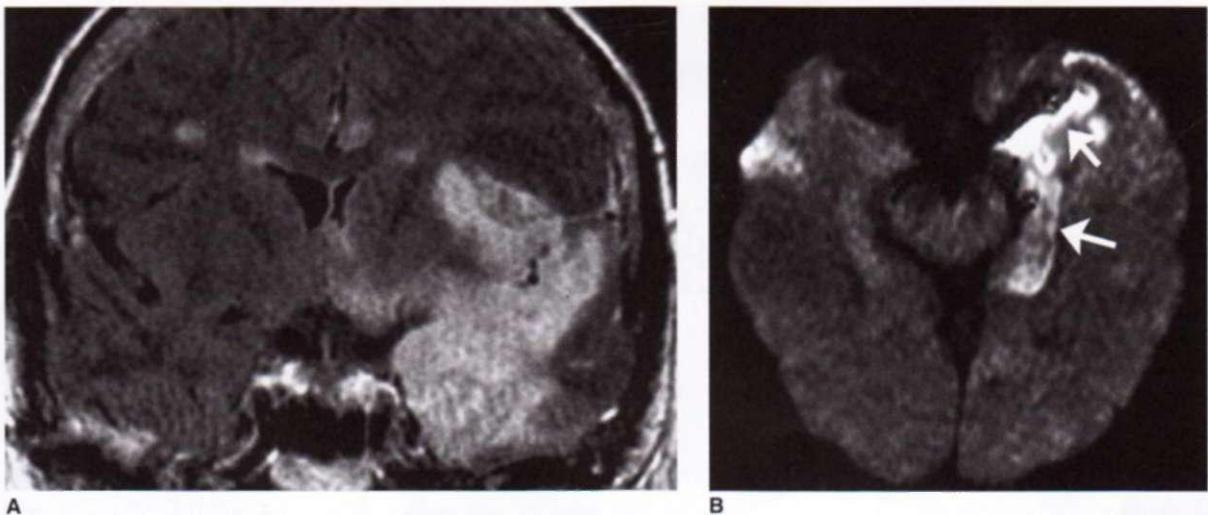
Se considera que la resonancia magnética es inocua, incluso con potencias altísimas de campo (más de 3 a 4 T). Sin embargo, han surgido lesiones graves por la atracción de objetos ferromagnéticos por el imán, que actúan como proyectiles si se les acerca mucho a él. En forma semejante, los implantes ferromagnéticos como los clips colocados en aneurismas, pueden girar en el interior del aparato y dañar vasos y causar incluso la muerte. Los cuerpos metálicos extraños en los ojos se han desplazado y originado hemorragia intraocular; conviene revisar a la persona en busca de tales fragmentos en esos órganos si hubo el antecedente de que la persona trabaja con metales o alguna vez se le introdujeron cuerpos extraños metálicos en el ojo. Por lo general, la presencia de marcapasos cardíacos constituye una contraindicación para la práctica de MRI ante el peligro de inducir arritmias; sin embargo, algunos aparatos nuevos han sido seguros en este aspecto. Es importante estudiar y orientar a todo el personal asistencial y a los pacientes para evitar los accidentes al activar el imán o magneto. En el cuadro 362-6 se muestran las contraindicaciones más comunes para practicar una resonancia magnética.

#### ANGIOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La angiografía por resonancia magnética (MRA) es un término general para referirse a algunas técnicas de resonancia que generan imágenes con ponde-

ración vascular. De este modo, se puede contar con un mapa de flujo vascular y no el simple perfil anatómico que se obtiene en la angiografía corriente. En las secuencias corrientes de eco-espín de la MR, los protones en movimiento (como la sangre que fluye o el LCR) emiten señales complejas que van desde las de gran intensidad hasta las débiles, en comparación con el fondo de tejido estacionario. La sangre en movimiento rápido vuelve a un estado sin señales (ausencia de flujo) en las imágenes corrientes de T1W o T2W de eco-espín. La sangre con flujo más lento, como en las venas o en puntos distales a las estenosis arteriales, puede emitir señales intensas. Sin embargo, el uso de secuencias de pulsos especiales llamadas *secuencias de eco-gradiente* puede incrementar la intensidad de las señales de los protones móviles, a diferencia de la poca intensidad del fondo que es propia del tejido estacionario. De esta manera, surgen imágenes similares a las de la angiografía y pueden ser manipuladas en tres dimensiones para definir la anatomía vascular y sus relaciones.

La técnica de MRA denominada "tiempo de vuelo" (*time-of-flight, TOF*), que es la más usada, se basa en la supresión del tejido estacionario, para que genere un fondo de intensidad leve en donde destaque la señal de alta intensidad de la sangre en movimiento que penetra en la zona y así se puedan resaltar las arterias y venas. La típica secuencia de angiografía-TOF origina una serie de cortes finos contiguos (de 0.6 a 0.9 mm de espesor) que podría ser considerada como una pila y manipulada para generar datos de imágenes angiográficas que se pueden reformatear y estudiar en diversos planos y ángulos, muy semejante a lo que se obtiene con la angiografía común (fig. 362-3DL).



**FIGURA 362-5.** Encefalitis por herpes simple en una persona que tuvo alteraciones del estado psíquico y fiebre como manifestaciones iniciales. **A.** FLAIR coronal ponderada en T2 en donde se observa expansión y señal de alta intensidad en el lóbulo temporal medial izquierdo, la corteza insular y la circunvolución del cíngulo izquierdo. **B.** Imagen con ponderación/difusión que identifica una señal de alta intensidad que denota disminución de la difusión en el lóbulo temporal medial

La MRA con contraste de fase tiene un tiempo de operación más largo que la TOF, pero además de generar información anatómica semejante a la de la TOF, se puede utilizar para revelar la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo en un vaso particular. Al seleccionar diversos parámetros de obtención de imágenes se destacan las velocidades distintas de la sangre y de esta forma se obtienen imágenes venosas y arteriales selectivas en la MRA. Una ventaja de la modalidad de contraste de fase es la supresión excelente de estructuras del fondo que tienen gran intensidad.

También se puede practicar MRA durante el goteo endovenoso de material de contraste. Algunas ventajas que ofrece son un lapso más breve para la obtención de imágenes (1 a 2 min en comparación con 10 min), un menor número de artefactos de flujo e imágenes de mayor resolución. En fecha reciente la MRA con intensificación por medio de contraste se ha vuelto el método habitual en caso de usar la MRA para estudiar los vasos extracraneales. La técnica se basa en la obtención rápida de imágenes por el empleo de secuencias de TOF tridimensionales coronales durante el goteo rápido de 15 a 20 ml de gadolinio-DTPA. Para obtener buenos resultados es indispensable contar con una técnica apropiada y cronometrar de manera exacta la obtención de imágenes en relación con la llegada al torrente del medio de contraste.

La resolución espacial con la MRA es menor que la que se obtiene con la angiografía habitual basada en filmes, por lo que es difícil detectar los detalles de vasos finos como se requieren en el estudio de la vasculitis. La MRA también es menos sensible a la sangre que circula en forma lenta, así que quizás no permita distinguir con precisión entre las occlusiones completas y las casi completas. El movimiento del cuerpo del enfermo o de sus estructuras anató-

micas puede distorsionar las imágenes de la MRA y crear artefactos. A pesar de las limitaciones mencionadas, la resonancia ha permitido valorar la circulación extracranal de las arterias carótidas y vertebrales y también estudiar las arterias intracraneales y senos durales de mayor calibre. También es útil en la detección no cruenta de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares.

## RESONANCIA MAGNÉTICA ECOPLANAR

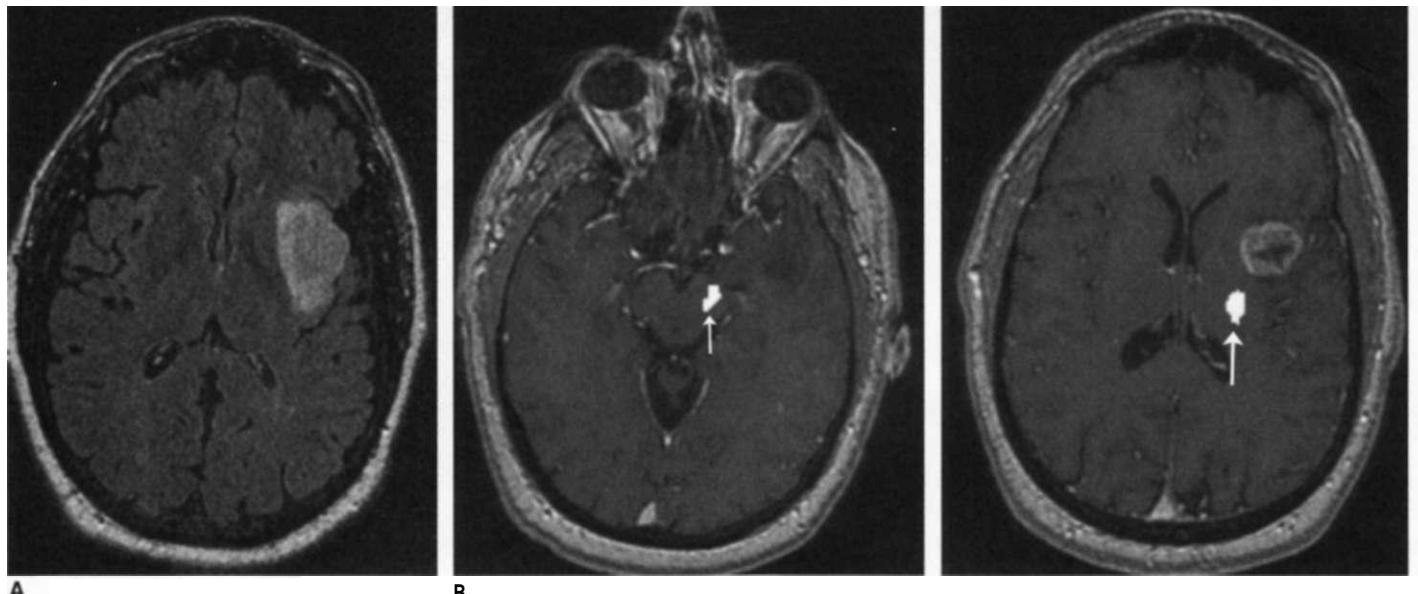
Las mejorías recientes en factores como gradientes, programas de cómputo y procesadores de alta velocidad en computadoras, permiten realizar con enorme rapidez la resonancia magnética del encéfalo. Con la MRI ecoplanar (*echo-planar MRU EPI*) se activan e interrumpen en forma muy veloz, gradientes rápidos para crear la información usada para elaborar una imagen. En el estudio habitual de eco-espín se pueden obtener imágenes del encéfalo en 5 a 10 min. En el caso de la EPI, toda la información necesaria para procesar una imagen se acumula en 50 a 150 ms y la observación de todo el encéfalo se obtiene en 1 a 2 min, según el grado de resolución necesaria o buscada. La MRI rápida disminuye el movimiento del paciente y de sus órganos y permite obtener imágenes por difusión (figs. 362-3, 362-4, 362-5, 362-6 y 364-16), imágenes de riego (perfusión) durante la administración del medio de contraste en fMRI y estudios cinematográficos.

Las técnicas de perfusión y difusión son procedimientos de EPI que son útiles en la detección temprana de lesión isquémica del encéfalo y pueden ser de ayuda para demostrar la presencia de infartos e isquemia en tejido que puede ser viable pero que está en peligro de mostrar infartos (p. ej., la penumbra isquémica). Las imágenes obtenidas con la técnica de difusión (*diffusion-weighted imaging, DWI*) valoran el movimiento microscópico del agua; la restricción del movimiento se manifiesta en la forma de una señal de alta intensidad relativa en las imágenes obtenidas por difusión. La DWI es la técnica más sensible para detectar infarto cerebral agudo de menos de siete días y también es sensible para captar la presencia de encefalitis y abscesos, patologías todas que presentan decremento de la difusión y dan por resultado señales intensas en las imágenes obtenidas por difusión.

La MRI por perfusión consiste en la obtención de imágenes EPI durante la administración rápida de material de contraste de gadolinio en la vena. Es posible identificar anomalías relativas en el riego en imágenes del volumen sanguíneo cerebral relativo, el tiempo medio de tránsito y el flujo sanguíneo cerebral. El retraso en el tiempo medio de tránsito y la disminución del volumen sanguíneo del cerebro y la corriente por ese órgano son típicos de infarto. En caso de disminución del flujo sanguíneo, la prolongación del tiempo promedio de tránsito del material de contraste pero con cifras normales o más altas del volumen sanguíneo cerebral pueden indicar que el tejido recibe sangre de colaterales y está en peligro de infarto. La técnica pMRI también ayuda a valorar tumores encefálicos para diferenciar los primarios intraaxiles y los extraaxiles o metástasis.

## CONTRAINDICACIONES COMUNES PARA PRACTICAR MR

- Presencia de un marcapasos cardíaco o electrodos permanentes de marcapasos
- Desfibrilador interno
- Prótesis cocleares
- Estimuladores del crecimiento óseo
- Estimuladores de la médula espinal
- Dispositivos de goteo accionados en forma electrónica
- Clips en aneurisma intracraneal (algunos)
- Implantes oculares (algunos) o un cuerpo extraño metálico dentro del ojo
- Prótesis en pistón de estapedectomía de McGee
- Implante Omnipulse del pene
- Catéter de Swan-Ganz
- Tapones del estoma magnéticos
- Implantes dentales magnéticos
- Esfínteres magnéticos
- Filtros ferromagnéticos de IVC, espirales y endoprótesis (lapso seguro, 6 semanas después del implante)
- Delineador tatuado de ojos (contiene material ferromagnético y puede irritar los ojos)



**FIGURA 362-6.** Tractografía por difusión en caso de glioma cerebral. **A.** La imagen ponderada en T2 de eco-espín rápida axial muestra un glioma con señales de alta intensidad en la corteza insular por fuera de las fibras de la cápsula interna.

**ByC.** Imágenes axiles después de la introducción de gadolinio, con una tractografía por difusión sobreañadida a dichas imágenes. En ella se observa la posición de la cápsula interna (**flechas**) en relación con el tumor contrastado.

De las técnicas de MRI de difusión se han derivado otras de "rastreo" por difusión (*diffusion tract imaging, DTI*). La resonancia por difusión detecta el movimiento microscópico del agua en los fascículos y de esta manera se observa la dirección que siguen. Esta técnica nueva puede ser muy útil para la evaluación de la maduración del encéfalo y también para identificar entidades patológicas que alteran la integridad de la sustancia blanca (fig. 362-7).

La fMRI del cerebro es una técnica EPI que localiza regiones de actividad en el encéfalo después de activación "érgica". La actividad neuronal desencadena un incremento mínimo en el aporte de sangre oxigenada que llega a una región específica del encéfalo activado; de este modo se modifica el equilibrio de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, con lo que aparece un incremento de 2 a 3% en la intensidad de las señales en el interior de venas y capilares locales. Investigaciones posteriores dilucidarán si la eficacia de estas técnicas tiene re-

lación con su costo o si son útiles en los seres humanos, pero en la actualidad es posible localizar en el periodo preoperatorio las cortezas somatosensitiva y auditiva. El procedimiento ha sido útil para los neurocientíficos interesados en investigar el sitio y la localización de algunas funciones encefálicas.

#### **NEUROGRAFIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA**

Esta técnica es un método promisorio para detectar la intensificación de señales de nervios irritados, inflamados o con infiltrados. Las imágenes se obtienen con una variante de eco-espín rápida con supresión de grasa o secuencias breves de recuperación de inversión. Los nervios irritados o con infiltraciones emitirán señales intensas en la variante de tiempo de relajación T2.

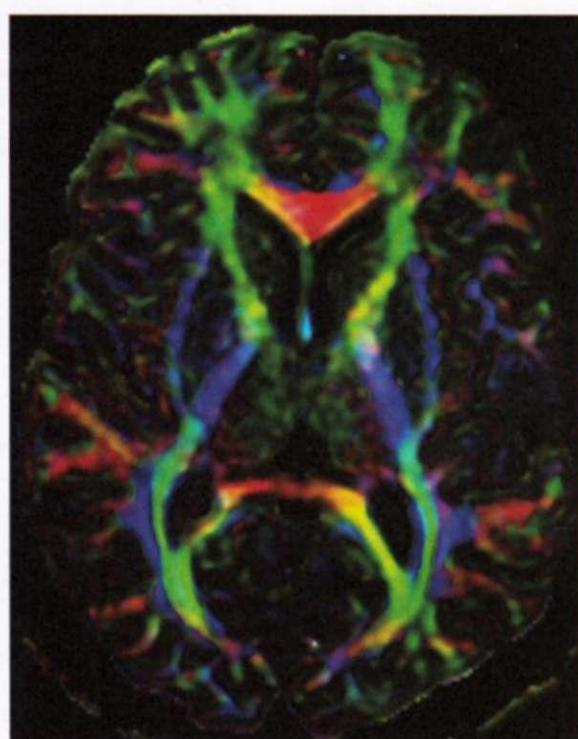
#### **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)**

La tomografía por emisión de positrones (*positrón emission tomography, PET*) se basa en la detección de aquéllos emitidos durante la desintegración de un radionúclido injectado al enfermo. La fracción más usada es 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), análogo de la glucosa, que es captada por células en forma competitiva con la 2-desoxiglucosa. Después de 45 a 60 min se forman imágenes múltiples de la captación activa de glucosa. Dichas imágenes indican diferencias en la actividad regional del carbohidrato en estructuras encefálicas normales y patológicas. La menor actividad de la FDG en los lóbulos parietales se ha vinculado con la enfermedad de Alzheimer. La PET de la FDG se utiliza más bien para detectar metástasis extracraneales. Las técnicas de PET solas están siendo sustituidas por una combinación de PET-CT en que se obtienen las imágenes con ambas técnicas en una sola sesión para muchas indicaciones clínicas. Las imágenes funcionales superpuestas a las de CT de alta resolución originan una imagen anatómica más exacta para el diagnóstico.

#### **MIELOGRAFIA**

##### **TÉCNICAS**

La mielografía se realiza con la instilación de un medio de contraste yodado hidrosoluble especial, en el espacio subaracnoideo lumbar o cervical. Por lo general, después de la mielografía se realiza un rastreo con CT (*mielografía con CT*) para definir mejor la médula espinal y las raíces con defectos de llenado en el espacio subaracnoideo opacificado. La *mielografía por CT en dosis pequeñas*, que se realiza por medio de una CT después de injectar en el espacio subaracnoideo un volumen pequeño de medio de contraste relativamente diluido, ha sustituido a la mielografía ordinaria en muchas indicaciones y con ello se reduce la exposición a la radiación y a los medios de contraste. Gracias a los escáneres nuevos de detección múltiple se pueden realizar en forma rápida estudios de CT, al grado de que se han hecho rutinarias, técnicas como el reformateo en planos sagital y coronal que equivalen a las proyecciones de la mielografía tradicional.



**FIGURA 362-7.** Tractografía por difusión en una persona sana, con técnica tridimensional en el que se advierten vías normales de fibras subcorticales. La dirección de las fibras ha sido codificada por color (*rojo*, izquierda-derecha; *verde*, anterior-posterior; *azul*, superior-inferior). (Por cortesía de Pratik Mukherjee, MD, PhD; con autorización.)

## **INDICACIONES**

La mielografía habitual ha sido sustituida en gran medida por la mielografía por CT e MRI para el diagnóstico de enfermedades del conducto raquídeo y la médula espinal (cuadro 362-1). Entre las indicaciones que aún quedan para la mielografía tradicional con radiografías simples están la evaluación de casos sospechosos de quistes meníngeos o aracnoideos y la localización de fistulas arteriovenosas de la duramadre espinal o del LCR. Con la mielografía habitual y la que se hace con CT se tiene información más exacta en caso de haber realizado fusión y con la colocación de dispositivos para la fusión espinal.

## **CONTRAINDICACIONES**

La mielografía es una técnica relativamente inocua; sin embargo, debe practicarse con cuidado en cualquier individuo con hipertensión intracraneal o con antecedente de reacción alérgica a medios de contraste intracraneal. En individuos en quienes se sospecha bloqueo raquídeo, la técnica preferida es la MR. Si se necesita una mielografía se instilará debajo de la lesión sólo un pequeño volumen de medio de contraste, para minimizar el peligro de deterioro neurológico. Es importante evitar la punción lumbar en los individuos con trastornos de la coagulación, incluso en los que reciben anticoagulantes y las personas con infecciones de los tejidos blandos.

## **COMPLICACIONES**

Las complicaciones más frecuentes de la mielografía que afectan hasta 38% de los pacientes, son cefalea, náuseas y vómitos. Al parecer, los síntomas son consecuencia de los efectos neurotóxicos del agente de contraste, fuga persistente de LCR en el sitio de punción o reacciones psicológicas al método. Durante la punción lumbar puede surgir un síncope vasovagal, intensificado por la posición errecta utilizada durante la mielografía lumbar. La hidratación adecuada antes de la mielografía y después de practicada reducirá la incidencia de tal complicación. Por lo general, la cefalea postural (la que ocurre después de punción lumbar) se debe a la fuga de líquidocefalorraquídeo en el sitio de punción y con ello disminuye la tensión de dicho líquido. El tratamiento de dicha forma de cefalea se expone en el capítulo 15.

Si subsiste por más de 48 h el dolor intenso habrá que pensar en la colocación de sangre a nivel epidural "en un parche". La hipoacusia es una complicación rara de la mielografía; puede ser consecuencia del efecto tóxico directo del medio de contraste o de alguna alteración en el equilibrio tensional entre el LCR y la perilinfra del oído interno. La punción de la médula espinal es una complicación rara pero grave del método en el segmento cervical (C1-2) y lumbar alto. El peligro de la punción alcanza su máximo en sujetos con estenosis raquídea, malformaciones de Chiari o con cuadros que disminuyen el volumen del LCR. En este caso, la inyección de volumen en la zona lumbar, seguida de una CT de cortes delgados o MRI, es una alternativa más segura en vez de la punción a nivel cervical. Las reacciones por el medio de contraste intrarráquídeo son raras, pero veces originan meningitis aséptica y encefalopatía; esta última por lo general depende de la dosis y aparece cuando penetra el medio de contraste en el espacio subaracnoidal intracraneal. En 0.1 a 0.3% de los pacientes aparecen convulsiones después de la mielografía. Los factores de riesgo en este sentido son la aparición de un cuadro convulsivo previo y el uso de una dosis de producto yodado total mayor de 4 500 mg. Otros síntomas son hipertermia, alucinaciones, depresión y estados de ansiedad. Las reacciones adversas mencionadas han disminuido en frecuencia con la obtención de medios de contraste hidrosolubles no iónicos, así como con maniobras como elevar la cabeza del enfermo y la hidratación abundante después de la mielografía.

## **INTERVENCIONES EN LA COLUMNA**

### **DISCOGRAFÍA**

La evaluación de la dorsalgia y la radiculopatía obliga a veces a la práctica de métodos diagnósticos para reproducir el dolor o aliviarlo y así se conozca su origen preciso antes de la fusión lumbar. La discografía se realiza colocando bajo guía fluoroscópica una aguja de calibre 22 a 25 en el disco intervertebral e inyectando de 1 a 3 ml de medio de contraste. El operador registra la presión intradiscal y también evalúa la respuesta del enfermo a la introducción del medio de contraste. En forma típica, durante la inyección de un disco normal no se percibe dolor o si surge es mínimo y la estructura en cuestión no acepta más de 1 ml de medio de contraste, incluso si se hace con presiones de 415 a 690 kPa (60 a 100 lb/pulg<sup>2</sup>). Después de realizada la discografía se practica una CT y radiografías simples.

### **INYECCIONES SELECTIVAS DE RAÍCES NERVIOSAS Y PLANO EPIDURAL ESPINAL**

Los bloqueos percutáneos selectivos de raíces nerviosas y epidurales, con mezclas de glucocorticoides y anestésicos, pueden ser terapéuticos y también

diagnósticos, en particular si alivian el dolor. En forma típica se introducen, bajo orientación por CT o guía fluoroscópica, de 1 a 2 ml de una mezcla en partes iguales de un glucocorticoide de larga acción y un anestésico como la bupivacaína a 0.75% en el espacio epidural intrarráquídeo o en un sitio cercano al punto de salida de una raíz nerviosa.

## **ANGIOGRAFÍA**

La angiografía por catéter es un método indicado para evaluar alteraciones de vasos finos intracraneales (como el caso de la vasculitis), para identificar malformaciones y aneurismas vasculares, y como parte de métodos terapéuticos endovasculares (cuadro 362-1). La angiografía ha sustituido a la CT/CTA o a la MRI/MRA para muchas indicaciones.

De todas las técnicas de diagnóstico por imágenes la angiografía es la que conlleva el mayor peligro de complicaciones, por la necesidad de introducir un catéter en un vaso, dirigirlo al sitio necesario, inyectar material de contraste para visualizar el vaso y extraer el catéter y al mismo tiempo conservar la hemostasia. Los métodos terapéuticos a través del catéter (véase más adelante en este capítulo) son opciones importantes para tratar algunas enfermedades vasculares cerebrales. La decisión de utilizar un método angiográfico con fines diagnósticos o terapéuticos obliga a la evaluación cuidadosa de las finalidades de la investigación y los riesgos que conlleva.

Para mejorar la tolerancia a los medios de contraste es necesario que todo individuo a quien se practique angiografía esté muy bien hidratado antes y después de realizar la técnica. La vía femoral es la más usada y por ello habrá que comprimir la arteria después de practicar el procedimiento, para evitar que surja un hematoma. Después de realizar la técnica se valorará el sitio de punción y los pulsos distales; entre las complicaciones están un hematoma en el muslo o émbolos en la extremidad pélvica.

## **COMPLICACIONES**

La punción de la arteria femoral permite el acceso retrógrado hasta la aorta, el cayado aórtico y los grandes vasos. La complicación más peligrosa de la angiografía cerebral es el accidente vascular cerebral. Se puede formar un trombo en la punta del catéter o en su interior o con el propio catéter, o la guía desprenden un trombo o placa ateroesclerótica o por la fuerza del líquido inyectado y enviar émbolos en sentido distal en la circulación cerebral. Entre los factores de riesgo de que surjan complicaciones isquémicas están la escasa experiencia por parte del médico, ateroesclerosis, vasospasmo, deficiente gasto cardiaco, menor capacidad en el transporte de oxígeno, senectud y posiblemente jaqueca. El riesgo de complicaciones neurológicas varía, pero es de casi 4% en lo relativo al ataque isquémico transitorio y al accidente vascular cerebral, 1% de que quede una deficiencia permanente y menos de 0.1% de muerte.

El medio de contraste iónico inyectado en los vasos cerebrales puede ser neurotóxico si transgrede la barrera hematoencefálica ya sea por alguna enfermedad primaria o al inyectar un agente hiperosmolar. Los medios iónicos no son tolerados tan bien como los no iónicos, tal vez porque inducen cambios en los potenciales eléctricos de la membrana celular. Las personas con dolicoectasia del tronco basilar sufren a veces disfunción reversible del tallo encefálico y amnesia aguda breve durante la angiografía, al filtrarse con lentitud el medio de contraste y por la exposición duradera del encéfalo. En raras ocasiones y quizás por inyectar a gran presión el medio de contraste, se rompe un aneurisma intracraneal durante su aplicación y origina hemorragia subaracnoidal.

## **ANGIOGRAFÍA ESPINAL**

Puede estar indicada para valorar malformaciones vasculares y tumores e identificar la arteria espinal de Adamkiewicz (cap. 372) antes de la reparación de un aneurisma aórtico. El procedimiento es largo y obliga a utilizar volúmenes relativamente grandes de medio de contraste; la cifra de complicaciones graves que comprenden paraparesia, visión borrosa (subjetiva) y alteraciones del habla se acerca a 2%. En esta situación se han obtenido buenos resultados con la MRA intensificada por gadolinio y es una técnica promisoria que quizás sustituya a la angiografía espinal diagnóstica en algunas situaciones.

## **NEURORRADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA**

Los procedimientos en esta área, en desarrollo rápido, han terminado por constituir nuevas opciones terapéuticas para sujetos con problemas neurovasculares difíciles de resolver. Entre las técnicas disponibles están la terapia con espiral desprendible en el caso de aneurismas, la embolización de malformaciones arteriovenosas con partículas o líquidos adherentes; la angioplastia con globo, la colocación de endoprótesis en estenosis arteriales o vasoespas-

mos, la embolización transarterial o transvenosa de fistulas arteriovenosas durales; la oclusión de fistulas entre la carótida y el seno cavernoso y la arteria vertebral por medio de globo; el tratamiento endovascular de las malformaciones de la vena de Galeno; la embolización preoperatoria de tumores y la trombólisis de trombosis arterial o venosa aguda. Muchos de estos trastornos conlleven un alto peligro de hemorragia cerebral, accidente vascular cerebral o muerte.

Las cifras más altas de complicaciones se detectan con los tratamientos planeados para combatir enfermedades de máximo riesgo. El advenimiento de la espiral de desprendimiento electrolítico ha disminuido las cifras en cuestión y ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de los aneurismas cerebrales. En un estudio aleatorizado se detectó una disminución de 28% de la morbilidad y de la mortalidad anual, entre las personas tratadas de un aneurisma de la circulación anterior, por medio de espirales desprendibles, en comparación

con la colocación de clips neuroquirúrgicos. Queda por dilucidar la utilidad de las espirales en comparación con las opciones quirúrgicas, pero en muchos centros se ha vuelto una técnica habitual la colocación de ellas en casos de aneurismas.

## **LECTURAS ADICIONALES**

FJERMAN JI et al: Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg* 101:66, 2004

GONZALEZ RG: Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain." *AJNR* 27:728, 2006

SCHAFFER PW: Diffusion-weighted imaging in acute stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14:141, 2006

## **SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

### **363 Convulsiones y epilepsia**

Daniel H. Lowenstein

Una *convulsión* (del latín *convulsio*) es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central (SNC). De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. Aunque una gran variedad de factores influyen en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, entre 5 y 10% de la población tendrá al menos una convulsión durante su vida; la incidencia es mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta.

El significado del término *convulsión* se debe distinguir claramente del de epilepsia. *Epilepsia* describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debidas a factores corregibles o evitables, no tiene necesariamente epilepsia. El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Sin embargo, entre las muchas causas de epilepsia hay diferentes *síndromes epilépticos*, cada uno con sus peculiares manifestaciones clínicas y patológicas, que sugieren una etiología específica.

Utilizando la definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de epilepsia es de aproximadamente 0.3 a 0.5% en las distintas poblaciones de todo el mundo, estimándose su prevalencia entre 5 y 10 por 1 000 habitantes.

#### **CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES**

La identificación del tipo de convulsión que ha ocurrido es esencial para enfocar la estrategia diagnóstica a causas particulares, escoger la terapia apropiada y aportar información útil para el pronóstico. En 1981, la *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicó una versión modificada de la Clasificación Internacional de las Convulsiones Epilépticas, que continúa siendo un método útil de clasificación (cuadro 363-1). Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas de las convulsiones y en los hallazgos asociados del electroencefalograma (EEG). Otras características potencialmente distintivas, como la etiología o el sustrato celular, no se contemplan en este sistema de clasificación, aunque esto probablemente cambie en el futuro a medida que conocemos más acerca de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen bajo cada tipo de convulsión específica.

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones: parciales (focales) o generalizadas. Las *parciales* son aquéllas en que la actividad convulsiva se circunscribe a zonas delimitadas de la corteza cerebral. Las *convulsiones generalizadas* abarcan regiones difusas del encéfalo, simultáneamente. Las primeras por lo general aparecen en caso de anomalías estructurales del encéfalo, en tanto que las segundas son consecuencia de anor-

malidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución más amplia.

#### **CONVULSIONES PARCIALES**

Las convulsiones parciales se originan en regiones concretas del cerebro. Si la conciencia se mantiene totalmente durante las crisis, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina *convulsión parcial simple*. Si la conciencia se altera, la sintomatología es más compleja y la convulsión se denomina *convulsión parcial compleja*. Un subgrupo adicional importante comprende las convulsiones que comienzan como parciales y a continuación se propagan en forma difusa por toda la corteza cerebral, es decir, *convulsiones parciales con generalización secundaria*.

**Convulsiones parciales simples.** Las convulsiones parciales simples producen síntomas motores, sensitivos, autónomos o psíquicos sin alteración evidente de la conciencia. Por ejemplo, un paciente con una convulsión parcial motora que se origine en la corteza motora primaria derecha, en la vecindad de la región que controla los movimientos de la mano, experimentará la aparición de movimientos involuntarios de la mano contralateral izquierda. Estos movimientos son clónicos (es decir, movimientos repetidos de flexoextensión) con una frecuencia de alrededor de 2 a 3 Hz; en ocasiones se observan posturas exclusivamente tónicas. Teniendo en cuenta que la región cortical que controla los movimientos de la mano está situada inmediatamente adyacente a la región de la expresión facial, la convulsión también origina movimientos anormales de la cara sincrónicos con los movimientos de la mano. El EEG registrado con electrodos en el cuero cabelludo durante la convulsión (EEG ictal) exhibe, si el foco de la convulsión se ubica en la convexidad cerebral, descargas anormales en una región circunscrita situada sobre el área de la corteza cerebral implicada. La actividad convulsiva que se produce dentro de estructuras cerebrales más profundas no se registra con el EEG estándar y para detectarla es necesario aplicar electrodos intracraneales.

#### **Mi:IH:0\*»aí CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES**

##### **1. Convulsiones parciales**

- a. Convulsiones parciales simples (con signos motores, sensitivos, autónomos o psíquicos)
- b. Convulsiones parciales complejas
- c. Convulsiones parciales con generalización secundaria

##### **2. Convulsiones primariamente generalizadas**

- a. De ausencia (pequeño mal)
- b. Tónico-clónicas (gran mal)
- c. Tónicas
- d. Atónicas
- e. Mioclónicas

##### **3. Convulsiones sin clasificar**

- a. Convulsiones neonatales
- b. Espasmos infantiles

Hay que destacar otras tres características de las convulsiones parciales motoras. La primera es que en algunos pacientes los movimientos anormales comienzan en una región muy restringida, como los dedos de la mano y avanza de manera gradual (durante segundos a minutos) hasta abarcar gran parte de la extremidad. Este fenómeno fue descrito originalmente por Hughlings Jackson y se conoce como "marcha jacksoniana"; representa el avance de la actividad convulsiva sobre una región cada vez más extensa de la corteza motora. La segunda característica es que, después de la convulsión, algunos pacientes sufren una paresia focal (parálisis de Todd) de la parte afectada durante varios minutos a horas. La tercera es que en raras ocasiones la convulsión se prolonga durante varias horas o días. Esta situación, denominada *epilepsia parcial continua*, a menudo es muy resistente al tratamiento médico.

Las convulsiones parciales simples también se manifiestan en forma de alteraciones sensoriales somáticas (p. ej., parestesias), de la visión (destellos luminosos o alucinaciones elaboradas), del equilibrio (sensación de caída o vértigo) o de la función autónoma (enrojecimiento facial, sudación, piloerección). Las convulsiones parciales simples se originan en la corteza temporal o frontal y causan alteraciones en la audición, el olfato o las funciones corticales superiores (síntomas psíquicos). Estos últimos comprenden la percepción de olores intensos y poco habituales (p. ej., olor a goma quemada o gasolina), sonidos raros (toscos o muy complejos) o bien una sensación epigástrica que asciende desde el estómago o el tórax hasta la cabeza. Algunos pacientes refieren sensaciones extrañas, como de miedo, de algún cambio inminente, de distanciamiento, de despersonalización, de *déjà vu* o ilusiones en las que los objetos se vuelven más pequeños (micropsia) o más grandes (macropsia). Cuando estos síntomas preceden a una convulsión parcial compleja o a una convulsión secundariamente generalizada, estas convulsiones parciales simples actúan de aviso y reciben el nombre de *aura*.

**Convulsiones parciales complejas.** Las convulsiones parciales complejas se caracterizan por una actividad convulsiva focal que se acompaña de una alteración transitoria de la capacidad del paciente para mantener un contacto normal con el medio. De forma práctica, esto significa que el paciente es incapaz de responder a órdenes visuales o verbales durante la convulsión y no se da cuenta de ella ni la recuerda bien. Las convulsiones comienzan con un aura (es decir, con una convulsión parcial simple), que es estereotipada en cada paciente. El inicio de la convulsión consiste en una interrupción brusca de la actividad del paciente, que se queda inmóvil y con la mirada perdida, lo que marca el comienzo del período que el paciente no recordará. La inmovilidad del paciente se acompaña de *automatismos*, que son conductas automáticas, involuntarias, que comprenden una amplia gama de manifestaciones. Los automatismos constan de comportamientos muy básicos, como movimientos de masticación, chupeteo con los labios, de deglución, de coger cosas con las manos o bien de comportamientos más elaborados, como la expresión de una emoción o echar a correr. Después de la convulsión el paciente exhibe un estado de confusión característico, pudiendo durar el intervalo hasta que recupera por completo la conciencia desde segundos hasta 1 h. La exploración minuciosa del paciente inmediatamente después de una convulsión permite detectar una amnesia anterógrada o en los casos en los que se afecta el hemisferio dominante, una afasia posictal.

En los pacientes con convulsiones parciales complejas el EEG interictal de rutina (es decir, entre convulsiones) suele ser normal o bien exhibir pequeñas descargas denominadas *puntas epileptiformes u ondas agudas*. Como las convulsiones parciales complejas se suelen originar en la región medial del lóbulo temporal o en la región inferior del lóbulo frontal, es decir, en regiones lejanas del cuero cabelludo, el EEG que se registra durante la convulsión no siempre ayuda a definir la ubicación. Sin embargo, cuando se utilizan electrodos especiales, como los esfenoidales o los intracraneales de implantación quirúrgica, el foco convulsivo se suele detectar casi siempre.

La gama de posibles comportamientos clínicos relacionados con las convulsiones parciales complejas es tan amplia que es aconsejable ser cautos antes de llegar a la conclusión de que unos episodios estereotipados de comportamiento extraño o atípico no se deben a una actividad convulsiva. En estos casos se realizan otros estudios electroencefalográficos detallados.

**Convulsiones parciales con generalización secundaria.** Algunas convulsiones parciales se propagan hasta abarcar a ambos hemisferios cerebrales originando una convulsión generalizada, por lo regular del tipo tónico-clónico (descrita más adelante en este capítulo). La generalización secundaria casi siempre es posterior a una convulsión parcial simple, especialmente si su foco se ubica en el lóbulo frontal, aunque también acompañan a las convulsiones parciales originadas en cualquier parte del cerebro. Es difícil distinguir entre

una convulsión parcial con generalización secundaria y una convulsión generalizada tónico-clónica primaria, dado que los testigos tienden a prestar más atención a la fase generalizada convulsiva, que es la más espectacular de la convulsión y a ignorar los síntomas focales más sutiles que aparecen al inicio. En algunos casos, el comienzo focal de la convulsión sólo se hace evidente cuando una anamnesis detallada identifica el aura previa (es decir, la convulsión parcial simple). Sin embargo, con frecuencia el comienzo focal no es clínicamente evidente y sólo se reconoce realizando un estudio minucioso con EEG. La distinción entre estas dos entidades es extremadamente importante ya que pueden haber grandes diferencias en la valoración y el tratamiento entre las convulsiones parciales y las generalizadas.

## CONVULSIONES GENERALIZADAS

Por definición, las convulsiones generalizadas se originan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo, suele ser imposible excluir por completo la existencia de una región focal, de actividad anormal, que inicia la crisis antes de una rápida generalización secundaria. Por este motivo, las convulsiones generalizadas se definen desde un punto de vista práctico como episodios clínicos y electrográficos bilaterales sin un comienzo focal detectable. Afortunadamente, cierto número de subtipos de convulsiones generalizadas tienen características peculiares que facilitan su diagnóstico clínico.

**Crisis de ausencia (pequeño mal).** Las crisis de ausencia se caracterizan por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural. De forma característica la convulsión dura sólo unos segundos, la conciencia se recupera tan rápido como se perdió y no hay confusión posictal. La pérdida breve de la conciencia puede pasar inadvertida o bien ser la única manifestación de la descarga convulsiva, pero las crisis de ausencia se suelen acompañar de signos motores bilaterales sutiles, como movimientos rápidos de los párpados, movimientos de masticación o clínicos de pequeña amplitud de las manos.

Casi siempre las crisis de ausencia comienzan en la infancia (cuatro a ocho años de edad) o al principio de la adolescencia y son el tipo de convulsión principal en 15 a 20% de los niños con epilepsia. En ocasiones se producen cientos de crisis al día, aunque el niño no se dí cuenta o no sea capaz de comunicar su existencia. Ya que los signos clínicos de las convulsiones son muy sutiles, especialmente para los padres que se enfrentan por primera vez a esta experiencia, no es de extrañar que la primera pista sobre la existencia de una epilepsia con ausencias suela ser un "ensimismamiento" y una disminución del rendimiento escolar que son reconocidos por un profesor.

El substrato electrofisiológico de las crisis de ausencia típicas son las descargas generalizadas y simétricas de punta-onda de 3 Hz que comienzan y terminan bruscamente sobre un EEG de fondo normal. Los períodos de descargas punta-onda que duran más de unos pocos segundos suelen ser los que tienen traducción clínica, aunque el EEG muestra muchos más períodos de actividad cortical anormal que los que se sospechan clínicamente. La hiperventilación tiende a provocar estas descargas electrográficas e incluso las propias convulsiones y se utiliza de forma rutinaria cuando se registra el electroencefalograma.

Las crisis de ausencia típicas no se asocian a otros problemas neurológicos y responden bien al tratamiento con anticonvulsivos específicos. Aunque las estimaciones varían, aproximadamente entre 60 y 70% de estos pacientes tendrán una remisión espontánea durante la adolescencia.

**Convulsiones (crisis) de ausencia atípicas.** Las crisis de ausencia atípicas tienen unas características algo diferentes, tanto desde el punto de vista clínico como en el EEG, de las que presentan las crisis de ausencia típicas. Por ejemplo, la de pérdida de conciencia suele ser de mayor duración y tiene un comienzo y un final menos bruscos y la convulsión se acompaña de signos motores más evidentes que comprenden signos focales o lateralizadores. El EEG muestra un patrón lento y generalizado de punta-onda a una frecuencia de 2.5/s o menos, así como otras actividades anormales. Las crisis de ausencia atípicas se suelen acompañar de anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y, por tanto, se acompañan de otros signos de disfunción neurológica, como retraso mental. Además, en comparación con las crisis de ausencia típicas, estas convulsiones no responden bien a los anticonvulsivos.

**Convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal).** Las convulsiones generalizadas tónico-clónicas primarias son el tipo de convulsión principal de, aproximadamente, 10% de todas las personas que sufren epilepsia. Suelen ser también el tipo de convulsión más frecuente como consecuencia de trastornos metabólicos y, por este motivo, aparecen con frecuencia en situaciones clíni-

cas muy diversas. La convulsión suele comenzar de forma brusca sin previo aviso, aunque algunos pacientes refieren síntomas premonitorios vagos en las horas previas a la convulsión. Este prólogo se debe distinguir de las auras estereotipadas que se asocian a las convulsiones focales que se generalizan secundariamente. La fase inicial de la convulsión suele ser una contracción tónica de los músculos de todo el cuerpo, siendo responsable de gran parte de las características típicas de estos episodios. La contracción tónica inicial de los músculos de la respiración y de la laringe produce un gruñido o "grito ictal". Se altera la respiración, las secreciones se acumulan en la orofaringe y el paciente se torna cianótico. La contracción de los músculos mandibulares provoca la mordedura de la lengua. El considerable incremento del tono simpático origina un aumento del ritmo cardíaco, de la presión arterial y del tamaño pupilar. Transcurridos 10 a 20 s, la fase tónica de la convulsión continúa de forma característica con una fase clónica, producida al superponerse sobre la contracción muscular tónica períodos de relajación muscular. Los períodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que normalmente no dura más de 1 min. La fase posictal se caracteriza por la ausencia de respuesta, la flacidez muscular y la salivación excesiva, que origina una respiración con estridor y una obstrucción parcial de la vía aérea. También en este momento aparece incontinencia vesical o intestinal. Gradualmente, los pacientes recuperan la conciencia a lo largo de minutos a horas y durante este periodo de transición habitualmente se produce una fase de confusión posictal. A continuación los pacientes se quejan de cefalea, fatiga y dolores musculares que continúan durante muchas horas. En los pacientes que sufren convulsiones prolongadas o que tienen enfermedades subyacentes del SNC, como atrofia cerebral alcohólica, la duración de la alteración de la conciencia de la fase posictal en ocasiones se prolonga durante varias horas.

Durante la fase tónica de la convulsión el EEG muestra un aumento progresivo de una actividad generalizada rápida de bajo voltaje, seguida de descargas generalizadas y polipuntas de gran amplitud. En la fase clónica, la actividad de gran amplitud se sustituye característicamente por ondas lentas originándose un patrón de punta-onda. El EEG posictal muestra una lentitud difusa que se normaliza gradualmente a medida que el paciente se despierta.

Existen muchas variantes de las convulsiones generalizadas tónico-clónicas, entre ellas las convulsiones tónicas puras y las clónicas puras. Las crisis tónicas breves, que duran únicamente algunos segundos, tienen un interés especial, puesto que se asocian a síndromes epilépticos conocidos, que tienen unos fenotipos de convulsiones mixtos, como el síndrome de Lennox-Gastaut (véase más adelante en este capítulo).

**Convulsiones atónicas.** Las convulsiones atónicas se caracterizan por una pérdida repentina, durante 1 a 2 s, del tono muscular postural. La conciencia se altera brevemente, pero no suele haber confusión posictal. Algunas convulsiones breves provocan sólo una rápida caída de la cabeza, como un asentimiento, mientras que las convulsiones más prolongadas harán que el paciente se caiga. Este fenómeno es muy espectacular y extremadamente peligroso, ya que existe riesgo de golpearse la cabeza con la caída. El EEG muestra descargas generalizadas y breves de punta-onda, seguidas inmediatamente de ondas lentas difusas que tienen relación con la pérdida del tono muscular. Al igual que las convulsiones tónicas puras, las convulsiones atónicas se acompañan de síndromes epilépticos conocidos.

**Convulsiones mioclónicas.** Una mioclonía es una contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo o el cuerpo entero. Una forma fisiológica frecuente y característica de mioclonía es el movimiento brusco de sacudida que aparece cuando nos quedamos dormidos. Las mioclonías patológicas aparecen asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anóxicas (cap. 269). Aunque la diferenciación con otras formas de mioclonías es poco precisa, las convulsiones mioclónicas se consideran verdaderos fenómenos epilépticos, puesto que están originadas por una disfunción cortical (frente a las de origen subcortical o medular). En el EEG se observan descargas sincrónicas en ambos lados de punta-onda, sincronizadas con el mioclonio, aunque en ocasiones son disimuladas por artificios cinéticos. Algunas convulsiones mioclónicas coexisten con otras formas de trastornos convulsivos generalizados, pero son el signo predominante de la epilepsia mioclónica juvenil (véase más adelante en este capítulo).

## CONVULSIONES NO CLASIFICADAS

No todos los tipos de convulsiones se pueden clasificar como parciales o generalizadas; esto es especialmente cierto en el caso de las convulsiones de los neonatos y los lactantes. En esta época de la vida, los fenotipos peculiares de convulsiones son, en parte, fruto de las diferencias en cuanto a funciones y conexiones neuronales del SNC inmaduro en comparación con el SNC maduro.

## SÍNDROMES EPILEPTICOS

Los síndromes epilépticos son trastornos en los que la epilepsia es una manifestación predominante y en los que hay pruebas suficientes (p. ej., a través de observaciones clínicas, del EEG, radiológicas o genéticas) para sugerir un mecanismo subyacente común. A continuación se exponen tres importantes síndromes epilépticos y en el cuadro 363-2 se enumeran otros ejemplos de base genética conocida.

### EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La epilepsia mioclónica juvenil (*juvenile myoclonic epilepsy*, JME) es un trastorno convulsivo generalizado de causa desconocida que aparece al inicio de la adolescencia y que se caracteriza por sacudidas mioclónicas bilaterales, que pueden ser únicas o repetitivas. Las convulsiones mioclónicas son más frecuentes por la mañana, después de despertar y en ocasiones son desencadenadas por la privación de sueño. La conciencia no se altera, a menos que las mioclonías sean especialmente intensas. Muchos pacientes presentan también convulsiones generalizadas tónico-clónicas y hasta 33% tiene crisis de ausencia. Este síndrome es por lo demás benigno y aunque no es frecuente que se produzca una remisión completa, las convulsiones responden bien a un tratamiento anticonvulsivo adecuado. Suelen existir antecedentes familiares de epilepsia y los estudios de ligamiento genético sugieren una causa poligénica.

### SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El síndrome de Lennox Gastaut afecta a niños y se caracteriza por la siguiente tríada: 1) múltiples tipos de convulsiones (generalmente convulsiones generalizadas tónico-clónicas, atónicas y de ausencias atípicas); 2) descargas de punta-onda lenta (<3 Hz) y otras anomalías diversas en el EEG, y 3) alteración de la función cognitiva en gran parte de los casos, aunque no en todos. El síndrome de Lennox-Gastaut se asocia a enfermedad o disfunción del SNC de diversas causas, entre ellas anomalías del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismos, infección y otras lesiones adquiridas. La naturaleza multifactorial de este síndrome sugiere que se trata de una respuesta inespecífica del cerebro a una lesión neural difusa. Por desgracia, muchos pacientes tienen un mal pronóstico debido a la enfermedad del SNC subyacente y a las consecuencias físicas y psicosociales de una epilepsia grave mal controlada.

### SÍNDROME DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (*mesial temporal lobe epilepsy*, MTLE) es el síndrome más frecuente que se acompaña de convulsiones parciales complejas y es un ejemplo de epilepsia parcial sintomática con signos característicos de tipo clínico, electroencefalográfico y patológico (cuadro 363-3). Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de alta resolución permiten identificar a la típica esclerosis del hipocampo que, en muchos pacientes, parece ser un elemento fundamental de la fisiopatología de la MTLE (fig. 363-1). La identificación de este síndrome es importante debido a que suele ser rebelde al tratamiento con anticonvulsivos, pero responde extraordinariamente bien a la cirugía. De los estudios de modelos experimentales de MTLE han surgido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia que se comentan más adelante.

## CAUSAS DE LAS CONVULSIONES Y DE LA EPILEPSIA

Las convulsiones son la consecuencia de un desequilibrio entre la excitación e inhibición dentro del SNC. Teniendo en cuenta el gran número de factores que controla la excitabilidad neuronal, no sorprende que existan muchas formas diferentes de alterar este equilibrio y, por tanto, muchas causas distintas de convulsiones y de epilepsia. Tres observaciones clínicas destacan la forma en que factores diversos son los que median algunas situaciones que originan convulsiones o epilepsia en un paciente particular.

1. *El cerebro normal, bajo determinadas circunstancias es capaz de sufrir una convulsión y existen diferencias entre las personas respecto a la susceptibilidad o el umbral para las convulsiones.* Por ejemplo, la fiebre induce convulsiones en algunos niños que son sanos y que no presentarán nunca otros problemas neurológicos, incluida la epilepsia. Sin embargo, las convulsiones febriles aparecen sólo en un porcentaje relativamente reducido de niños. Esto sugiere que existen diversos factores endógenos subyacentes que influyen sobre el umbral para sufrir una convulsión. Algunos de estos factores son claramente genéticos ya que se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de epilepsia influye sobre la probabilidad de que personas

CUADRO 363-2 EJEMPLOS DE GENES VINCULADOS CON SÍNDROMES DE EPILEPSIA<sup>a</sup>

Gen (locus)	Función del gen	Síndrome clínico	Comentarios
CHRNA4 (20q13.2)	Subunidad del receptor de acetilcolina nicotínico; las mutaciones alteran el flujo de calcio a través del receptor, lo que reduce la cantidad de GABA liberado en terminaciones presinápticas	Epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (ADNFLE); comienza en la niñez; episodios nocturnos breves con predominancia de movimientos motores; a menudo se diagnostica erróneamente como un trastorno primario del sueño	Raro; identificado originalmente en una gran familia australiana; se observó que otras familias tenían mutaciones en CHRNA2 o CHRN2 y otras más al parecer tenían mutaciones en otros loci
KCNQ2 (20q13.3)	Subunidades de conductos de potasio reguladas por voltaje; las mutaciones en las regiones del poro reducen de 20-40% las corrientes de potasio y ello culmina en deficiencias de la repolarización	Convulsiones familiares benignas de neonatos (BFNC); mecanismo hereditario, autosómico dominante; comienza en la primera semana de vida en lactantes por lo demás normales; habrá remisión en semanas o meses; en 10-15% de los casos hay epilepsia a largo plazo	Raro; otras familias tienen mutaciones en KCNQ3; homología en secuencias y funcional con mutaciones KCNQ1, en las cuales origina síndrome de QT largo y un síndrome cardíaco-auditivo
SCN1B (19q12.1)	Subunidad beta del conducto de sodio regulado por voltaje; la mutación perturba el puente de disulfuro que es crucial para la estructura del dominio extracelular; la subunidad beta mutada lenta la inactivación del conducto de sodio	Epilepsia generalizada además de episodios febriles (GEFS+); mecanismo hereditario, autosómico dominante; surge con episodios febriles en una mediana de un año y persiste durante más de seis años para seguir con convulsiones variables no vinculadas con la fiebre	No se conoce su incidencia; se identificó GEFS+ en otras familias con mutaciones en otras subunidades de conductos de sodio (SCN1A y SCN2A) y subunidad en el receptor GABA <sub>A</sub> (GABRG2 y GABRA1); notable heterogeneidad fenotípica en la misma familia que incluye miembros que sólo presentan convulsiones con fiebre
LGII (10q24)	Gen 1 inactivado por glioma con abundante leucina; había pruebas de su intervención en la evolución de tumores gliales; posiblemente interviene en el desarrollo del sistema nervioso	Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF); epilepsia del lóbulo temporal con gran diversidad de síntomas auditivos y sensitivos de otra índole, como principales manifestaciones; suele comenzar entre los 10 y 25 años de edad	Se han detectado mutaciones en aproximadamente 50% de familias que tienen dos o más de sus miembros con epilepsia vinculada a la localización, de tipo idiopático y síntomas auditivos en la fase ictal, se han detectado mutaciones, lo cual sugiere que cuando menos otro gen pudiera explicar el síndrome. El único gen identificado en la epilepsia de lóbulo temporal es LG7.
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, inhibidor de proteasa cisteína diferente de caspasa; la proteína normal bloquea la apoptosis neuronal al inhibir de manera directa o indirecta las caspasas (a través de las catepsinas) o controlar la proteólisis	Epilepsia mioclónica progresiva (PME) (enfermedad de Unverricht-Lundborg); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6 y 15 años; convulsiones mioclonicas, ataxia y deterioro cognitivo progresivo; el encéfalo presenta degeneración neuronal	Es rara en forma general pero relativamente frecuente en Finlandia y zonas occidentales del Mediterráneo (más de un caso en 20 000 habitantes); se desconoce la intervención exacta de la cistatina B en la enfermedad de humanos, aunque tienen un síndrome similar los ratones con mutaciones cero de cistatina B
EPM2A (6q24)	Laforina, tirosina fosfatasa proteínica; quizás influye sobre el metabolismo de glucógeno, que es regulado por fosfatases	Epilepsia mioclónica progresiva (enfermedad de Lafora); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6-19 años y la persona muere en término de 10 años; degeneración encefálica vinculada con la inclusión intracelular de poliglucosanos, en diversos órganos	Es la PME más común en el sur de Europa, Cercano Oriente, norte de África y subcontinente indio; heterogeneidad genética; se desconoce si el fenotipo convulsivo es causado por degeneración o por efectos directos de la expresión anormal de laforina
Doblecortina (Xq21-24)	Doblecortina, que se expresa predominantemente en los lóbulos frontales; se desconoce su función; quizás es una molécula de señales intracelulares	Lisencefalia clásica vinculada con retardo psíquico profundo y convulsiones en varones; en mujeres hay heterotopia cortical en bandas con signos más sutiles (quizás por inactivación aleatoria del X); dominante ligado al X	Relativamente rara pero su incidencia no se ha precisado; en fecha reciente aumentó su identificación por mejores técnicas imágenes; se desconoce la relación que guarda entre un defecto de migración y el fenotipo de convulsiones

<sup>a</sup> Los primeros cuatro síndromes incluidos en el cuadro (ADNFLE, BFNC, GEFS+ y ADPEAF) son ejemplos de epilepsias generalizadas idiopáticas que se relacionan con mutaciones de genes identificados. Los últimos tres síndromes son ejemplos de innumerables trastornos mendelianos en que las convulsiones son sólo una parte del fenotipo.

**Nota:** GABA, ácido aminobutírico gamma; PME, epilepsia mioclónica progresiva (*progressive myoclonus epilepsy*).

normales tengan convulsiones. El desarrollo normal también desempeña un papel importante, pues parece ser que en los diferentes estadios de maduración el cerebro tiene diferentes umbrales convulsivos.

2. *Algunos procesos tienen muchas probabilidades de producir un trastorno convulsivo crónico.* Uno de los mejores ejemplos son los traumatismos craneales penetrantes graves, que se asocian a un riesgo de desarrollar epilepsia de hasta 50%. La gran propensión de las lesiones cerebrales traumáticas graves a desencadenar la aparición de epilepsia sugiere que estas lesiones provocan alteraciones anatómopatológicas permanentes en el SNC, que a su vez transforman una red neuronal presumiblemente normal en una anormalmente hiperexcitable. Este proceso se conoce como *epileptogénesis* y los cambios específicos que provocan la disminución del umbral convulsivo se pueden considerar como *factores epileptógenos*. Otros procesos que se asocian con epileptogénesis son los accidentes cerebrovasculares, las infecciones y las anomalías del desarrollo del SNC. De igual modo, las anomalías genéticas que se asocian a epilepsia probablemente conlleven procesos que desencadenan la aparición de grupos específicos de factores epileptógenos.

3. *Las convulsiones son episódicas.* Los pacientes con epilepsia sufren convulsiones de forma intermitente y según la causa subyacente, en el periodo entre las convulsiones muchos pacientes permanecen completamente normales durante meses o incluso años. Esto sugiere que existen *factores des-*

*encadenantes* importantes que inducen convulsiones en los pacientes con epilepsia. De igual forma, los factores desencadenantes son responsables de convulsiones aisladas en algunas personas sin epilepsia. Los factores desencadenantes comprenden también a los que se deben a ciertos procesos fisiológicos intrínsecos, como el estrés físico o psicológico, la privación de sueño o los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual. También comprenden factores exógenos, como la exposición a sustancias tóxicas y a ciertos fármacos.

Estas observaciones refuerzan el concepto de que muchas causas de las convulsiones y de la epilepsia son el resultado de una interrelación dinámica entre factores endógenos, factores epileptógenos y factores desencadenantes. El papel potencial de cada uno de ellos debe ser considerado minuciosamente cuando haya que decidir el tratamiento más adecuado para un paciente con convulsiones. Por ejemplo, la identificación de factores predisponentes (p. ej., antecedentes familiares de epilepsia) en un paciente con crisis febriles obligan a vigilarlo con más frecuencia y realizar una evaluación diagnóstica más agresiva. El hallazgo de una lesión epileptógena ayuda a calcular la recurrencia de la convulsión y la duración del tratamiento. Por último, la supresión o modificación de un factor desencadenante es el método más eficaz y seguro para prevenir futuras convulsiones que el uso preventivo de medicación anticonvulsiva.

**CUADRO 363-3 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE LA EPILEPSIA DE LA PORCIÓN MESIAL DEL LÓBULO TEMPORAL**

**Antecedentes**

Antecedentes de convulsiones febres  
Antecedentes familiares de epilepsia  
Comienzo precoz

**Observaciones clínicas**

Aura frecuente  
El paciente queda inmóvil y con la mirada perdida  
Automatismos complejos \ Posturas unilaterales

**Pruebas de laboratorio**

En el EEG: puntas unilaterales o bilaterales en la región temporal anterior  
Hipometabolismo en la PET interictal  
Hipoperfusión en la SPECT interictal  
Deficiencia de la memoria para hechos específicos en la prueba intracranal con amobarbital (de Wada)

**Datos en la MRI**

Hipocampo reducido con aumento de señal en secuencias ponderadas en T2  
Lóbulo temporal pequeño  
Asta temporal agrandada

**Datos anatopatológicos**

En gran parte de los casos pérdida muy selectiva de poblaciones celulares específicas en el hipocampo

**Nota:** EEG, electroencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computadorizada de emisión de fotón único.

**|<i.1>]:{i.r.tg| CAUSAS DE LAS CONVULSIONES**

Neonatos (<>1 mes)	Hipoxia e isquemia perinatales Hemorragia intracraneal y traumatismos Infecciones agudas del SNC Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalciemia, hipomagnesemia, deficiencia de piridoxina) Abstinencia de drogas Trastornos del desarrollo Trastornos genéticos Convulsiones febres
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes epilépticos primarios) Infecciones del SNC Trastornos del desarrollo Traumatismos Idiopáticas
Adolescentes (12-18 años)	Traumatismos Trastornos genéticos Infecciones Tumores cerebrales Consumo de drogas Idiopáticas
Adultos jóvenes (18-35 años)	Traumatismos Abstinencia de alcohol Consumo de drogas Tumores cerebrales Idiopáticas
Otros adultos (>35 años)	Accidente cerebrovascular Tumores cerebrales Abstinencia alcohólica Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia) Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC Idiopáticas

**Nota:** SNC, sistema nervioso central.

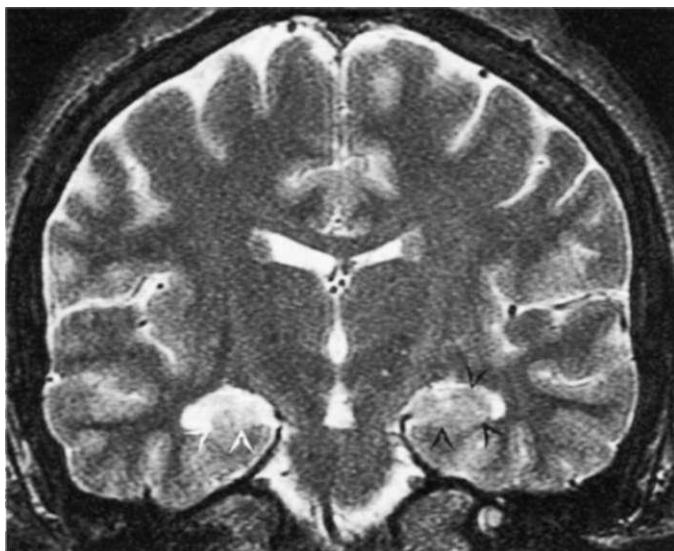
**CAUSAS SEGÚN LA EDAD**

En la práctica es útil tener en cuenta las causas de las convulsiones según la edad del paciente, puesto que la edad es uno de los factores más importantes que determina tanto la incidencia como el origen más probable de las convulsiones o de la epilepsia (cuadro 363-4). Son causas potenciales durante el periodo neonatal y la primera infancia, la encefalopatía hipóxico-isquémica, traumatismos, infecciones del SNC, anomalías congénitas del SNC y los trastornos metabólicos. Los niños que nacen de madres que consumen sustancias neurotóxicas, como cocaína, heroína o etanol, son propensos a sufrir convulsiones por abstinencia de drogas en los primeros días después del parto. La hipoglucemia y la hipocalciemia, que son en ocasiones complicaciones secundarias a lesiones perinatales, son también causas de convulsiones en el

puerperio. Las convulsiones secundarias a errores congénitos del metabolismo suelen aparecer después de que el niño inicia su alimentación de forma regular, generalmente dos o tres días después del parto. La carencia de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>), una causa importante de convulsiones neonatales, se corrige con piridoxina. Las formas idiopáticas o hereditarias de las convulsiones neonatales benignas también aparecen en este periodo.

Las convulsiones más frecuentes que aparecen al final de la lactancia y al comienzo de la infancia son las convulsiones febres, que son convulsiones que se asocian a la fiebre, pero sin datos de infección del SNC ni otras causas definidas. La prevalencia total es de 3 a 5%, y aun mayor en algunas partes del mundo, como en Asia. Los pacientes suelen tener antecedentes familiares de convulsiones febres o de epilepsia. Las convulsiones febres suelen aparecer entre los tres meses y los cinco años de edad, con un pico de incidencia entre los 18 y 24 meses. El caso típico es el de un niño que sufre una convulsión generalizada tónico-clónica durante una enfermedad febril en el contexto de una infección propia de la infancia, como una otitis media, una infección respiratoria o una gastroenteritis. Es más probable que la convulsión aparezca cuando sube la curva de temperatura (es decir, en el primer día) más que cuando el curso de la enfermedad está ya avanzado. Una convulsión febril simple es un suceso aislado, breve y simétrico. Las crisis febres complejas son las que tienen una actividad convulsiva repetida, duran más de 15 min o tienen signos focales. Un 33% aproximadamente de los pacientes con convulsiones febres tendrán una recidiva, pero menos de 10% sufre tres o más episodios. Las recidivas son mucho más probables cuando la convulsión febril se produce en el primer año de vida. Las convulsiones febres simples no se asocian con un aumento del riesgo de presentar epilepsia, mientras que las convulsiones febres complejas tienen un riesgo de 2 a 5%; otros factores de riesgo son la presencia de deficiencias neurológicas previas y los antecedentes familiares de convulsiones no febres.

La infancia es la edad en la que comienzan muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Algunos niños normales presentan convulsiones generalizadas tónico-clónicas idiopáticas sin otros signos que permitan encuadrarlas en síndromes específicos. La epilepsia del lóbulo temporal suele comenzar en la infancia y en ocasiones acompaña a una esclerosis temporal mesial (como parte del síndrome MTLE) o a otras anomalías focales como la disgenesia cortical. Otros tipos de convulsiones parciales, como las generalizadas secundarias, constituyen una manifestación más bien tardía de un trastorno del desarrollo, de una lesión adquirida, como los traumatismos craneales o las infecciones del SNC (sobre todo las encefalitis víricas) y ocasionalmente de un tumor del sistema nervioso central.



**FIGURA 363-1. Epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal.** El EEG indica la presencia de un foco en el lóbulo temporal. La MRI de eco espín rápido ponderada en T2 obtenida a través del cuerpo del hipocampo demuestra una hipodensidad de señal anormal en el hipocampo derecho (flechas blancas; comparese con el hipocampo izquierdo normal; flechas negras), compatible con esclerosis temporal mesial.

**CUADRO 363-5 FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN ORIGINAR CONVULSIONES**

Sustancias alquilantes (como butulfán, clorambucilo)	Psicotrópicos
Antipalúdicos (cloroquina, mefloquina)	Antidepresivos
Antimicobacterianos/antiviricos	Antipsicóticos
Lactámicos beta y compuestos similares	Litio
Quinolonas	Medios de contraste radiográfico
Aciclovir	Teofilina
Isoniazida	Etapas de abstención de sedantes-hipnóticos
Ganciclovir	Alcohol
Anestésicos y analgésicos	Barbitúricos (de acción breve)
Meperidina	Benzodiazepinas (de acción breve)
Tramadol	Drogas ilegales
Anestésicos locales	Anfetamina
Suplementos alimenticios	Cocaína
Efedra (ma huang)	Fenciclidina
Ginkgo	Metilfenidato
Fármacos inmunomoduladores	Flumazenil <sup>°</sup>
Ciclosporina	
OKT3 (anticuerpos monoclonales contra células T)	
Tacrolimus	
Interferones	

<sup>°</sup>En sujetos que dependen de benzodiazepina.

La adolescencia y el comienzo de la edad adulta constituyen un periodo de transición durante el cual los síndromes epilépticos idiopáticos o de base genética, como la JME y la epilepsia juvenil con ausencias, se hacen menos frecuentes, mientras que las epilepsias secundarias a las lesiones adquiridas del SNC comienzan a predominar. En los pacientes de este grupo de edad, las convulsiones son causadas por traumatismos craneales, infecciones del SNC (incluso infecciones parasitarias como la cisticercosis), tumores cerebrales, anomalías congénitas del SNC, consumo de drogas o abstinencia de alcohol.

En los adolescentes y los adultos los traumatismos craneales son una causa frecuente de epilepsia. La lesión craneal es producida por diversos mecanismos y la probabilidad de presentar epilepsia tiene una estrecha relación con la gravedad de la lesión. Un paciente con una herida craneal penetrante, una fractura craneal deprimida, una hemorragia intracraneal, un coma posttraumático prolongado o una amnesia postraumática, tiene de 40 a 50% de probabilidades de presentar epilepsia, mientras que un paciente con un traumatismo craneal cerrado y contusión cerebral presenta un riesgo de 5 a 25%. Las convulsiones recurrentes suelen aparecer en el plazo de un año después del traumatismo, aunque se conocen intervalos de hasta 10 años o más. En estudios controlados, los traumatismos craneales leves, definidos como una conmoción con amnesia o pérdida de conocimiento inferior a media hora, no se han asociado a un aumento del riesgo de epilepsia. Sin embargo, la mayoría de los epileptólogos conocen pacientes que presentan convulsiones parciales horas o días después de un traumatismo craneal leve y posteriormente presentan convulsiones crónicas del mismo tipo; estos casos representan ejemplos raros de epilepsia crónica secundaria a traumatismos craneales leves.

Las causas de las convulsiones en los adultos de mayor edad comprenden al accidente cerebrovascular, los traumatismos (incluso el hematoma subdural), los tumores del SNC y las enfermedades degenerativas. Los accidentes cerebrovasculares causan aproximadamente 50% de los casos nuevos de epilepsia en los pacientes mayores de 65 años. Las convulsiones agudas (es decir, las que se producen en el momento del accidente cerebrovascular) acompañan a los accidentes cerebrovasculares embólicos con una frecuencia mayor que a los hemorrágicos o trombóticos. Las convulsiones crónicas habitualmente aparecen meses o años después del suceso inicial y se asocian a todas las formas de accidentes cerebrovasculares.

Los trastornos metabólicos, como el desequilibrio electrolítico, la hipoglucemia o hiperlipidemia, la insuficiencia renal y la hepática, producen convulsiones a cualquier edad, al igual que los trastornos endocrinos, hematológicos, vasculitis y muchas otras enfermedades isquémicas producen convulsiones durante un margen de edad muy amplio. También se sabe que una gran variedad de fármacos y de drogas desencadenan convulsiones (cuadro 363-5).

## MECANISMOS BÁSICOS

### MECANISMOS DEL INICIO Y PROPAGACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La actividad convulsiva parcial comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga hacia las regiones colindantes, es de-

cir, existe una fase de *inicio de la convulsión* y otra fase de *propagación de la convulsión*. La fase de inicio se caracteriza por dos sucesos concurrentes que tienen lugar en un grupo de neuronas: 1) descargas de potenciales de acción de alta frecuencia y 2) hipersincronización. La actividad de descarga está producida por una despolarización relativamente prolongada de la membrana neuronal debida a la entrada de calcio extracelular ( $\text{Ca}^{2+}$ ), que provoca la apertura de los canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) supeditada al voltaje, la entrada de  $\text{Na}^+$  y la generación de potenciales de acción repetitivos. A continuación se produce un potencial de hiperpolarización regulado por los receptores del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) o por los canales del potasio ( $\text{K}^+$ ), según el tipo de célula. Las descargas sincronizadas de un número suficiente de neuronas producen en el EEG una punta.

En condiciones normales, la propagación de las descargas se evita gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región circundante de inhibición creada por las neuronas inhibidoras. Cuando la activación alcanza cierto grado se produce un reclutamiento de las neuronas vecinas por medio de distintos mecanismos. Las descargas repetitivas provocan los siguientes cambios: 1) un aumento del  $\text{K}^+$  extracelular, que limita la extensión de la hiperpolarización y despolariza a las neuronas colindantes; 2) una acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  en las terminaciones presinápticas, potenciándose la liberación del neurotransmisor, y 3) una activación, inducida por la despolarización del subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor del aminoácido excitador, lo que produce una mayor entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y activación neuronal. El reclutamiento de un número suficiente de neuronas conduce a una pérdida de la inhibición circundante y a la propagación de la actividad convulsiva hacia áreas contiguas a través de conexiones corticales locales y hacia áreas más distantes a través de vías comisurales largas, como el cuerpo calloso.

La excitabilidad neuronal está controlada por muchos factores y por ello existen muchos mecanismos potenciales para alterar la propensión de una neurona a realizar descargas paroxísticas. Ejemplos de mecanismos *intrínsecos* de la neurona son los cambios en la conductancia de los canales iónicos, las respuestas características de los receptores de la membrana, el amortiguamiento del citoplasma, los sistemas de segundo mensajero y la expresión proteínica que viene determinada por la transcripción, traducción y modificación postraducción de los genes. Algunos mecanismos *extrínsecos* a la neurona son los cambios en la cantidad o el tipo de neurotransmisores presentes en la sinapsis, la modulación de receptores por medio de iones extracelulares y otras moléculas y las propiedades temporales y espaciales del flujo sináptico y no sináptico. Otras células diferentes a las neuronas, como los astrocitos y los oligodendrocitos, desempeñan también un papel importante en muchos de estos mecanismos.

Estos mecanismos explican algunas causas conocidas de convulsiones. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas por medio de la activación directa de los receptores de los aminoácidos excitadores en todo el SNC. La penicilina reduce el umbral convulsivo en el ser humano y es un potente convulsivo en modelos experimentales; disminuye la inhibición al antagonizar los efectos del GABA y de su receptor. Los mecanismos básicos de otros factores desencadenantes de convulsiones, como privación de sueño, fiebre, abstinencia de alcohol, hipoxia e infecciones no se conocen tan bien, pero supuestamente conllevan alteraciones similares de la excitabilidad neuronal. De igual forma, los factores endógenos que determinan el umbral de convulsión de una persona también están relacionados con estas propiedades.

El conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de gran parte de las convulsiones generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas) es aún muy rudimentario y refleja el limitado conocimiento que tenemos sobre la conectividad del cerebro en determinados sistemas. Sabemos mucho más sobre el origen de las descargas generalizadas de punta-onda de las crisis de ausencia. Estas descargas parecen estar relacionadas con los ritmos oscilatorios que se generan normalmente durante el sueño en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza cerebral. Este comportamiento oscilatorio supone una interrelación entre los receptores del GABA $\text{G}$ , los canales del  $\text{Ca}^{2+}$  del tipo T y los canales del  $\text{K}^+$  localizados dentro del tálamo. Los estudios farmacológicos indican que la modulación de estos receptores y canales induce crisis de ausencia y existen teorías sobre la participación de ciertas mutaciones en los componentes de este sistema en las ausencias de tipo genético.

### MECANISMOS DE LA EPILEPTOGÉNESIS

El término "epileptogénesis" se refiere a la transformación de una red neuronal normal en una que es hiperexcitable de forma crónica. Por ejemplo, suele existir un intervalo de meses o años entre una lesión inicial del SNC, como un traumatismo, un accidente cerebrovascular o una infección y la aparición de

la primera convulsión. Parece ser que la lesión inicia un proceso que gradualmente disminuye el umbral de convulsión en la región afectada hasta que se produce una convulsión espontánea. En muchas formas idiopáticas y genéticas de epilepsia, la epileptogénesis parece estar determinada por factores que regulan el desarrollo.

Los estudios anatómopatológicos del hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han sugerido que algunas formas de epileptogénesis tienen relación con *cambios estructurales en las redes neuronales*. Por ejemplo, muchos pacientes con el síndrome de MTLE presentan una pérdida muy selectiva de neuronas que se cree contribuye a la inhibición de las principales neuronas excitadoras de la circunvolución dentada. Existen también pruebas de que, en respuesta a la pérdida de neuronas, se produce una reorganización o "brote" de las neuronas supervivientes en una forma que afecta a la excitabilidad de la red neuronal. Algunos de estos cambios se observan en modelos experimentales de convulsiones eléctricas prolongadas o en lesiones cerebrales traumáticas. De este modo una lesión inicial, como un traumatismo craneal, origina cambios estructurales en una región muy delimitada que producirán una hiperexcitabilidad local. La hiperexcitabilidad local produce mayores cambios estructurales, que evolucionan con el tiempo hasta que la lesión focal produce convulsiones clínicamente evidentes. Modelos similares han proporcionado también pruebas de la existencia de alteraciones a largo plazo en las *propiedades bioquímicas e intrínsecas de las células* dentro de la red neuronal, así como las alteraciones crónicas de la función del receptor de ácido aminobutírico gamma.

## CAUSAS GENÉTICAS DE EPILEPSIA

**L**a identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes síndromes epilépticos ha supuesto el avance reciente más importante en la investigación de la epilepsia (cuadro 363-2). Hasta la fecha, todas las mutaciones que se han identificado son responsables de formas poco frecuentes de epilepsia, pero han aportado importantes avances de carácter conceptual. Por ejemplo, parece ser que muchas de las epilepsias hereditarias idiopáticas (es decir, las formas relativamente "puras" de epilepsia en las que las convulsiones constituyen la anomalía fenotípica y la estructura y la función cerebrales son, por lo demás, normales) se deben a mutaciones que afectan a la función de los canales iónicos. Estos síndromes son, por tanto, parte del gran grupo de "canalopatías" que provocan trastornos paroxísticos como arritmias cardíacas, ataxia episódica, parálisis periódica y migraña hemipléjica familiar. Por el contrario, las mutaciones genéticas que se observan en las epilepsias sintomáticas (es decir, los trastornos en los que con las convulsiones coexisten otras anomalías neurológicas como por ejemplo la alteración cognitiva) se asocian con vías relacionadas con el desarrollo del SNC o la homeostasis neuronal. Actualmente, la identificación de los genes de susceptibilidad, responsables de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática constituye todo un reto.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTEPILEPTICOS

Al parecer, los fármacos antiepilepticos actúan bloqueando el inicio o la propagación de las convulsiones. En este fenómeno participan diversos mecanismos y la mayor parte de los fármacos posee mecanismos de acción múltiples; entre ellos, la inhibición de los potenciales de acción supeditados al  $\text{Na}^+$  actuando según la frecuencia (p. ej., la fenitoína, la carbamazepina, la lamotrigina, el topiramato y la zonisamida), la inhibición de los canales del  $\text{Ca}^{2+}$  supeditados al voltaje (fenitoína), la disminución de la liberación de glutamato (lamotrigina), la potenciación de la función de los receptores del GABA (benzodiazepinas y barbitúricos) y el aumento de la disponibilidad del GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina) y la regulación en la liberación de las vesículas presinápticas (levetiracetam). Los dos fármacos más eficaces para las crisis de ausencia, la ethosuximida y el ácido valproico, probablemente actúan inhibiendo los canales del  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo T en las neuronas talámicas.

En contraste con el número relativamente alto de fármacos antiepilepticos que atenúan la actividad convulsiva, actualmente no existen fármacos para prevenir en los seres humanos la formación de un foco convulsivo después de una lesión del SNC. El posible desarrollo de estos fármacos "antiepileptógenos" proporcionaría un medio importante para prevenir la aparición de epilepsia después de lesiones como los traumatismos craneales, los accidentes cerebrovasculares y las infecciones del sistema nervioso central.

## ESTUDIO DEL PACIENTE: Convulsión

Cuando atendemos a un paciente que acaba de sufrir una convulsión, lo primero es el control de los signos vitales, el soporte respiratorio y car-

diovascular y el tratamiento de las convulsiones, si reaparecen (véase "RX Convulsiones y epilepsia" más adelante). Los trastornos que ponen en riesgo la vida, como las infecciones del SNC, los trastornos metabólicos o la intoxicación por fármacos o drogas, se deben identificar y tratar adecuadamente.

Cuando el paciente no presenta un episodio agudo, la evaluación se dirigirá en primer lugar a averiguar antecedentes de convulsiones previas (fig. 363-2). Si se trata de la primera convulsión del paciente se pondrá atención en: 1) aclarar si el episodio referido ha sido una convulsión y no otro suceso paroxístico, 2) determinar la causa de la convulsión identificando los factores de riesgo y los desencadenantes y 3) decidir si es necesario un tratamiento anticonvulsivo además de tratar cualquier otra enfermedad subyacente.

En el paciente con convulsiones previas o antecedentes conocidos de epilepsia, la valoración se dirigirá hacia: 1) la identificación de la causa subyacente y los factores desencadenantes y 2) valorar si el tratamiento actual del paciente es el adecuado.

## ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo primario es saber si el episodio fue realmente convulsivo. Es esencial el interrogatorio detallado, ya que *en muchos casos el diagnóstico de una convulsión se basa sólo en la sintomatología, es decir, los datos de la exploración y de estudios de laboratorio suelen ser normales*. Las preguntas se deben orientar hacia los síntomas que ocurrieron antes del episodio, durante el mismo y después de ocurrido, para diferenciar así una convulsión, de otros fenómenos paroxísticos (véase "Diagnóstico diferencial de las convulsiones" más adelante en este capítulo). Las convulsiones suelen aparecer fuera del hospital y la persona quizás no se percate de las fases ictal y posictal inmediatas; en estos casos habrá que entrevistar a los testigos del hecho.

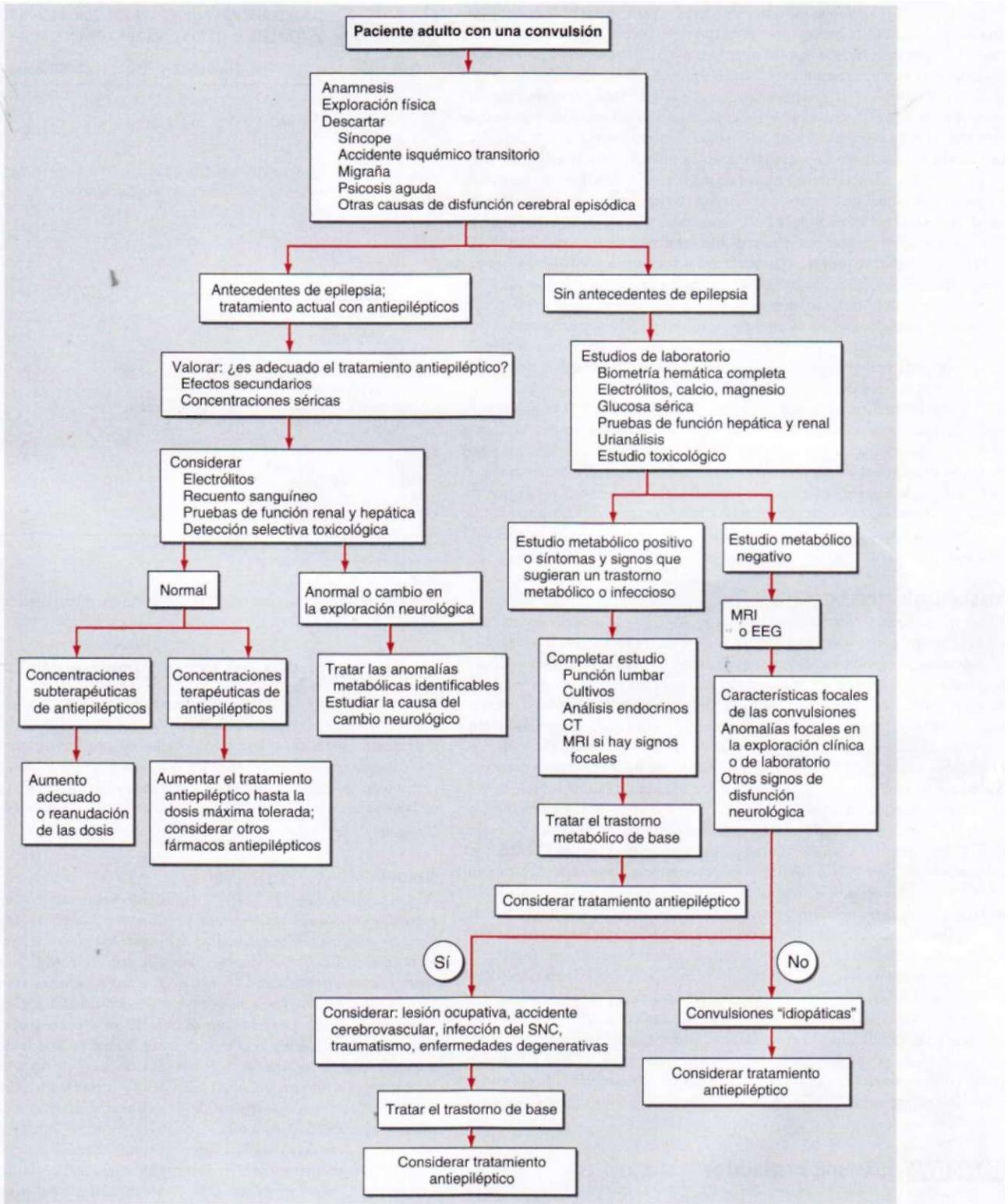
La anamnesis se debe enfocar también sobre los factores de riesgo y los desencadenantes. Algunos factores que predisponen a padecer convulsiones son el antecedente de convulsiones febriles, las auras o convulsiones breves no reconocidas como tales y los antecedentes familiares de epilepsia. Se deben identificar los factores epileptógenos, como el haber padecido previamente un traumatismo craneal, un accidente cerebrovascular, un tumor o una malformación vascular. En los niños, una detallada valoración de las etapas del desarrollo proporciona la clave de una enfermedad subyacente del SNC. También es importante identificar los factores desencadenantes, como la privación de sueño, las enfermedades generalizadas, los trastornos electrolíticos o metabólicos, las infecciones agudas, los fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno (cuadro 363-5) o el consumo de alcohol o de drogas.

La exploración física general comprende la búsqueda de signos de infección o de enfermedades generales. Una exploración minuciosa de la piel revela una serie de signos de trastornos neurocutáneos, como esclerosis, nefropatía o hepatopatía crónicas. El hallazgo de una organomegalia indica la presencia de una enfermedad metabólica de almacenamiento y la asimetría de las extremidades despierta la sospecha de una lesión cerebral que ocurrió en las primeras fases del desarrollo. Se debe buscar la presencia de signos de traumatismo craneal y de consumo de alcohol o de drogas. La auscultación del corazón y de las arterias carótidas permite identificar anomalías que predisponen a padecer un accidente cerebrovascular.

Todos los pacientes requieren una exploración neurológica completa, con especial énfasis en la búsqueda de signos de una lesión cerebral hemisférica (cap. 361). Un estudio minucioso del estado mental (que abarca a la memoria, el lenguaje y el pensamiento abstracto) puede sugerir la presencia de lesiones en los lóbulos parietal, temporal o en la parte anterior del frontal. La exploración de los campos visuales ayudará a detectar lesiones en el nervio óptico y en los lóbulos occipitales. Las pruebas de la función motora, como desviación en pronación, reflejos de estiramiento muscular, marcha y coordinación, pueden sugerir la presencia de lesiones en la corteza motora (frontal) y la exploración de la sensibilidad cortical (p. ej., la estimulación doble simultánea) puede detectar lesiones de la corteza parietal.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Los análisis de rutina están indicados para identificar las causas metabólicas más frecuentes de convulsiones, como son las alteraciones de los electrolitos, glucosa, calcio o magnesio y la enfermedad hepática o renal. En todos los pacientes de determinados grupos de riesgo se debe realizar un análisis toxicológico en sangre y orina, sobre todo cuando no se ha identificado algún factor desencadenante. La punción lumbar está indicada si existe alguna sospecha de meningitis o encefalitis y es obligatoria en todos los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en ausencia de síntomas o signos sugestivos de infección.



**FIGURA 363-2.** Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión. CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.

#### ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Todo individuo con un probable trastorno convulsivo debe ser sometido a una evaluación electroencefalográfica, tan pronto sea posible. En el capítulo e31 se incluyen los detalles de este estudio.

Al evaluar a la persona en quien se sospecha epilepsia, es posible hacer el diagnóstico por la presencia de *actividad convulsiva electrográfica* durante el hecho, es decir, la actividad rítmica, repetitiva y anormal que tiene comienzo y terminación repentina. Sin embargo, la ausencia de actividad convulsiva en el electroencefalograma no descarta la posibilidad de un cuadro convulsivo ya que las convulsiones simples o complejas se pueden originar en una región de la corteza que no esté dentro del radio de los electrodos. Los trazos del EEG siempre son anormales durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En forma típica, las convulsiones son poco frecuentes e impredecibles, por

lo que a menudo es imposible realizar un EEG durante un evento clínico. La vigilancia (monitoreo) continua durante períodos largos en unidades de telemedicina de video-EEG en sujetos hospitalizados o el uso de equipo portátil para registro continuo en cassetes durante 24 h o más en individuos ambulatorios, ha facilitado la captura de los elementos electrofisiológicos que acompañan a los hechos clínicos. En particular, la videotelermetría EEG es una técnica habitual para el diagnóstico preciso de epilepsia en individuos en que hay poca definición de las manifestaciones o cuyas convulsiones son difíciles de controlar.

La magnetoencefalografía (MEG) es otra técnica para visualizar en forma incierta la actividad cortical. En vez de medir la actividad eléctrica del encéfalo se miden los pequeños campos magnéticos generados durante la actividad de esa zona. Con ella, es posible analizar la actividad epileptiforme detectada en MEG y calcular su origen en el encéfalo, por medio de técnicas

**2506** matemáticas. Más adelante, los datos pueden ser expresados gráficamente en una imagen anatómica del cerebro como una MRI (véase más adelante en este capítulo), para generar una imagen de origen magnético (*magnetic source image*, MSI), que a su vez sea útil para localizar posibles focos convulsivos.

El EEG también es útil en el periodo interictal al detectar algunas anomalidades que refuerzan el diagnóstico de epilepsia. La actividad epileptiforme consiste en andanadas de descargas anormales que contienen espigas u ondas con pico. La presencia de actividad epileptiforme no es específica de la epilepsia, pero muestra una prevalencia mucho mayor en sujetos epilépticos que en individuos normales. Sin embargo, incluso en la persona con epilepsia diagnosticada, puede ser normal hasta en 60% del EEG inicial interictal. Por lo tanto, en muchos casos es imposible realizar por medio de EEG el diagnóstico de epilepsia.

El EEG también se utiliza para clasificar los trastornos convulsivos y seleccionar los fármacos anticonvulsivos. Por ejemplo, la actividad episódica y generalizada en punta-onda se suele observar en individuos con el típico mal de ausencia y también se observa en otros síndromes de epilepsia generalizada. Las descargas epileptiformes interictales focales reforzarán el diagnóstico de un trastorno de epilepsia parcial como la del lóbulo temporal o la de lóbulos frontales y ello depende del sitio en el que se originan estas descargas.

El EEG habitual registrado en el cuero cabelludo se utiliza también para evaluar el pronóstico de las crisis convulsivas; en términos generales, los trazos normales equivalen a un mejor pronóstico, en tanto que la actividad anormal de fondo o la epileptiforme profusa sugiere mal pronóstico. Por desgracia, el EEG no ha sido útil para identificar a los pacientes con lesiones predisponentes, como la lesión craneoencefálica o un tumor cerebral, que terminarán por mostrar epilepsia, porque en esas circunstancias se suele detectar actividad epileptiforme, hayan ocurrido o no las crisis convulsivas.

### IMAGENOLOGÍA CEREBRAL

Todos los pacientes con convulsiones de inicio reciente se deben someter a un estudio imagenológico para determinar si existe una anomalía estructural subyacente responsable de las convulsiones. La única posible excepción a esta regla, son los niños con antecedentes claros y una exploración sugestiva de trastorno convulsivo generalizado benigno, como una epilepsia de ausencias. La MRI es mejor que la tomografía computadora (*computed tomography*, CT) para la detección de lesiones cerebrales asociadas a la epilepsia. En algunos casos, la MRI identifica lesiones como tumores, malformaciones vasculares u otros procesos patológicos que exigen un tratamiento inmediato. La utilización de las nuevas técnicas de MRI, como la de recuperación por inversión con atenuación de los líquidos (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) ha aumentado la sensibilidad para detectar anomalías en la estructura cortical, como la atrofia del hipocampo, que se asocia a la esclerosis temporal mesial y las anomalías de la migración neuronal cortical. En estos casos, los hallazgos no hacen necesario un tratamiento inmediato, pero proporcionan una explicación de las convulsiones del paciente y subrayan la necesidad de un tratamiento anticonvulsivo crónico o de una posible resección quirúrgica.

En el paciente en quien se sospecha una infección o una lesión ocupativa del SNC se debe realizar una CT urgente cuando no sea posible realizar con rapidez una MRI. No obstante, es adecuado realizar un estudio de MRI posterior al primer estudio. Las técnicas de imagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y la tomografía computadora por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) se utilizan también para evaluar a pacientes

**CUADRO 363-7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UNA CONVULSIÓN TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA EN COMPARACIÓN CON UN SÍNCOPE**

Características	Convulsión	Síncope
Factores desencadenantes inmediatos	Generalmente ninguno	Estrés emocional, maniobra de Valsalva, hipotensión ortostática, causa cardiaca
Síntomas premonitorios	Ninguno o un aura (p. ej., un olor extraño)	Debilidad, náusea, sudoración profusa, visión en túnel
Postura al comienzo	Variable	Generalmente erecta
Transición a la inconsciencia	Suele ser inmediata	Gradual durante segundos <sup>a</sup>
Duración de la pérdida de conocimiento	Minutos	Segundos
Duración de los movimientos tónico-clónicos	30-60 s	Nunca más de 15 s
Aspecto de la cara durante el episodio	Cianosis, espuma por la boca	Palidez
Desorientación y somnolencia posterior	Muchos minutos a horas	<5 min
Dolores musculares posteriores	Frecuentes	Algunas veces
Mordedura de la lengua	Algunas veces	Raramente
Incontinencia	Algunas veces	Algunas veces
Cefalea	Algunas veces	Raramente

<sup>a</sup> Puede ser brusca con ciertas arritmias cardíacas.

con convulsiones refractarias al tratamiento médico (véase más adelante en este capítulo).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CONVULSIONES

Los trastornos que simulan convulsiones se enumeran en el cuadro 363-6. En gran parte de los casos, las convulsiones se distinguen de éstos y otros trastornos si prestamos atención a los antecedentes y las pruebas de laboratorio relevantes. Algunas veces, para obtener un diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas adicionales como vigilancia con video-EEG, estudios de sueño, prueba de la mesa inclinada o estudios electrofisiológicos cardíacos. Se estudian a continuación dos de los síndromes más frecuentes del diagnóstico diferencial.

### SÍNCOPE

(Véase también el cap. 21.) El problema diagnóstico más frecuente es distinguir entre una convulsión generalizada y un síncope. Las observaciones del propio paciente o de los testigos ayudan a distinguir los dos procesos y se enumeran en el cuadro 363-7. Son características de una convulsión la presencia de un aura, cianosis, pérdida de la conciencia, manifestaciones motoras que duren más de 30 s, desorientación posictal, dolores musculares y somnolencia. Por el contrario, es más probable que se trate de un síncope si el episodio ha sido provocado por un dolor agudo o por ansiedad o si se ha producido inmediatamente después de levantarse de la posición de decúbito o sentado. Los pacientes que han sufrido un síncope suelen describir una transición entre el estado normal de conciencia y la pérdida de conocimiento muy estereotipada, que comprende debilidad, sudoración, náusea y visión en túnel, sufriendo a continuación pérdida del conocimiento relativamente breve. La cefalea o la incontinencia suelen sugerir una convulsión, pero algunas veces también acompañan a un síncope. Es frecuente que al inicio de un síncope exista un periodo breve (1 a 10 s) de actividad motora convulsiva, sobre todo si el paciente permanece de pie después del desvanecimiento (p. ej., en el sillón de un dentista) y por ello sufre una disminución sostenida de la perfusión cerebral. En raras ocasiones un síncope induce una convulsión tónico-clónica completa. En estos casos, la evaluación se debe dirigir tanto a la causa del síncope como a la posibilidad de que el paciente sea propenso a padecer convulsiones recurrentes.

### CONVULSIONES PSICÓGENAS

Las convulsiones psicogénas son comportamientos de naturaleza no epiléptica que simulan convulsiones y que forman parte de una reacción de conversión causada por un estrés psicológico. Ciertos comportamientos, como los giros de la cabeza de lado a lado, los movimientos amplios y asimétricos de sacudidas de las extremidades, los movimientos de agitación de las cuatro extremidades sin pérdida de conocimiento, los movimientos de empuje con la pelvis y el gritar o hablar durante el episodio se asocian más frecuentemente a las convulsiones psicogénas que a las epilépticas. Las convulsiones psicogénas suelen durar más que las epilépticas y aparecer y desaparecer en minutos u horas. Sin embargo,

**CUADRO 363-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CONVULSIONES**

Síncope	Accidente isquémico transitorio (AITA) AITA basilar Trastornos del sueño Narcolepsia/cataplejia Mioclonías benignas del sueño Trastornos del movimiento Tics Mioclonías no epilépticas Coreoatetosis paroxística Trastornos especiales de los niños Episodios de contención de la respiración Migraine con dolor abdominal recidivante y vómito cíclico Vértigo paroxístico benigno Apnea Terrores nocturnos Sonambulismo
Trastornos psicológicos	Convulsión psicogénica Hiperventilación Crisis de pánico
Trastornos metabólicos	Lapsos de memoria etílicos <i>Delirium tremens</i> Hipoglucemia Hipoxia Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)
Migraña	Migraña confusional Migraña basilar

en ocasiones resulta difícil realizar la distinción basándose sólo en los datos clínicos, existiendo numerosos ejemplos de diagnósticos erróneos realizados por epileptólogos experimentados. Esto es especialmente cierto para las convulsiones psicogénas que simulan convulsiones parciales complejas ya que el comportamiento de las convulsiones parciales complejas (sobre todo las que tienen su origen en el lóbulo frontal) son extremadamente raras y el EEG de superficie habitual puede ser normal en ambos casos. Cuando las observaciones clínicas no son diagnósticas, el control con video-EEG suele ser de utilidad. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas siempre producen marcadas anomalías en el EEG durante y después de la convulsión. Cuando se sospecha de convulsiones parciales complejas con origen en el lóbulo temporal es necesario ubicar los electrodos en otros sitios del cuero cabelludo para situar el origen (p. ej., electrodos esfenoidales). En la diferenciación entre convulsiones psicogénas y convulsiones orgánicas es útil medir la concentración sérica de prolactina, ya que la mayor parte de las convulsiones generalizadas y muchas de las convulsiones parciales complejas se acompañan de elevación de la prolactina sérica (en los 30 mili siguientes al periodo posictal), mientras que en las convulsiones psicogénas esto no ocurre. El diagnóstico de convulsiones psicogénas no excluye un diagnóstico concurrente de epilepsia ya que con frecuencia ambos coexisten.

## CONVULSIONES Y EPILEPSIA

El tratamiento de un paciente con un trastorno convulsivo es casi siempre multimodal y comprende el tratamiento de los procesos subyacentes que causan o contribuyen a las convulsiones, el evitar los factores desencadenantes, la supresión de las convulsiones recurrentes por medio de tratamiento preventivo con fármacos antiepilepticos o cirugía y la orientación de diversos factores sociales y psicológicos. El plan de tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta los distintos tipos y causas de convulsiones, así como las diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad de los fármacos antiepilepticos en cada paciente. En casi todos los casos un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe diseñar y supervisar el cumplimiento del plan terapéutico, además, los pacientes que sufren una epilepsia refractaria o aquéllos que requieren varios antiepilepticos deben permanecer bajo la atención periódica de un neurólogo.

**TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS SUBYACENTES.** Si la única causa de una convulsión es un trastorno metabólico, como una anomalía de los electrolitos o de la glucosa sérica, el tratamiento se debe dirigir a revertir el problema metabólico y a prevenir su recidiva. Generalmente, el tratamiento con fármacos antiepilepticos no es necesario, a menos que el trastorno metabólico no se pueda corregir rápidamente y el paciente corra el riesgo de sufrir más convulsiones. Si la causa aparente de una convulsión ha sido una medicación (p. ej., la teofilina) o el consumo de una droga (p. ej., cocaína), el tratamiento más adecuado es la supresión de la sustancia y no es necesaria la medicación antiepileptica a menos que aparezcan nuevas convulsiones.

Las convulsiones originadas por una lesión estructural del SNC, como un tumor cerebral, una malformación vascular o un absceso cerebral, no siempre recurren después de corregir la lesión de fondo. Sin embargo, a pesar de extirpar la lesión estructural, existe el riesgo de que el foco convulsivo permanezca en el tejido circundante o que aparezca *de novo*, como resultado de una gliosis y otros procesos inducidos por la cirugía, la radioterapia u otros tratamientos. Por estos motivos, a la mayoría de los pacientes se les mantiene con medicación antiepileptica al menos un año, retirándola sólo si el paciente ha estado libre de convulsiones. Si las convulsiones son resistentes a la medicación, el paciente se puede beneficiar de la resección quirúrgica de la región cerebral epileptógena (véase más adelante en este capítulo).

**EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES.** Lamentablemente, se conoce poco acerca de los factores que determinan cuándo va a ocurrir una convulsión en un paciente con epilepsia. Algunos pacientes son capaces de identificar situaciones concretas que parecen disminuir su umbral a las convulsiones; estas situaciones se deben evitar. Por ejemplo, a un paciente que tiene convulsiones con relación a la privación de sueño hay que aconsejarle que mantenga un horario normal de sueño. Muchos pacientes refieren una asociación entre la ingesta de alcohol y sus convulsiones, por lo que hay que insistirles en que modifiquen su hábito de bebida. En algunos pocos pacientes las convulsiones están inducidas por estímulos muy específicos, como un monitor de videojuegos, la música o la voz de una persona ("epilepsia refleja"). Si existe una relación entre el estrés y las convulsiones es de utilidad recurrir a las técnicas de relajación como el ejercicio físico, la meditación o el consejo de un especialista.

**TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.** En la mayoría de los pacientes con epilepsia los antiepilepticos constituyen la base del tratamiento. La finalidad es prevenir completamente las convulsiones sin producir efectos secundarios indeseables, preferiblemente con un solo medicamento y con una dosificación que al paciente le resulte fácil seguir. El tipo de convulsión es un factor importante cuando se elabora el plan de tratamiento ya que algunos fármacos antiepilepticos presentan acciones diferentes frente a los distintos tipos de convulsiones. No obstante, existe superposición entre muchos antiepilepticos, por lo que con frecuencia la elección depende más de las exigencias del paciente, como la presencia de efectos secundarios.

CUADRO 363-8 SELECCIÓN DE ANTIEPILEPTICOS

Cuadro tónico-clónico generalizado primario	Crisis parciales	Crisis de ausencia	Convulsiones atípicas, crisis de ausencia de tipo mioclónico o atónico
<b>Primera elección</b>			
Ácido valproico	Carbamazepina	Ácido valproico	Ácido valproico
Lamotrigina	Fenilhidantoína	Etosuximida	Lamotrigina
Topiramato	Lamotrigina		Topiramato
	Oxcarbazepina		
	Ácido valproico		
<b>Fármacos alternativos</b>			
Zonisamida <sup>a</sup>	Levetiracetam <sup>c</sup>	Lamotrigina	Clonazepam
Fenilhidantoína	Topiramato	Clonazepam	Felbamato
Carbamazepina	Tiagabina <sup>b</sup>		
Oxcarbazepina	Zonisamida <sup>a</sup>		
Fenobarbital	Gabapentina <sup>b</sup>		
Primidona	Fenobarbital		
Felbamato	Primidona		
	Felbamato		

<sup>a</sup> Incluye convulsiones parciales simples o complejas, y generalizadas en forma secundaria.

<sup>b</sup> Como terapia complementaria.

**Cuándo comenzar el tratamiento con los fármacos antiepilepticos.** El tratamiento con antiepilepticos se debe comenzar en todo paciente con convulsiones recurrentes de causa desconocida o con un origen conocido que no se puede corregir. Existe controversia sobre cuándo empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión. Los pacientes que hayan sufrido una sola convulsión deben ser tratados si ésta se debe a una lesión ya identificada, como un tumor, una infección o un traumatismo del SNC y si existen signos inequívocos de que la lesión es epileptógena. El riesgo de recidiva en un paciente con una convulsión aparentemente no provocada o idiopática es incierto, con estimaciones que varían desde 31 a 71% en los primeros 12 meses después de la primera convulsión. Esta incertidumbre proviene de las diferencias entre tipos de convulsiones y etiologías de los diferentes estudios epidemiológicos publicados. Los factores de riesgo que se asocian con convulsiones recidivantes y que están admitidos de forma general son los siguientes: 1) exploración neurológica anormal, 2) convulsiones que se presentan como *status epileptico*, 3) parálisis posictal de Todd, 4) antecedentes familiares frecuentes de convulsiones y 5) EEG anormal. La mayoría de los pacientes que tienen uno o más factores de riesgo deben recibir tratamiento. También influye en la decisión de iniciar o no el tratamiento con fármacos el tipo de trabajo del paciente o si tiene que conducir. Por ejemplo, un paciente que ha sufrido una sola convulsión idiopática y cuyo trabajo es conducir un vehículo quizá prefiera tomar fármacos antiepilepticos a correr el riesgo de que se repita la convulsión y le sea retirado el permiso de conducir.

**Selección de antiepilepticos.** Los antiepilepticos que se distribuyen en Estados Unidos se enumeran en el cuadro 363-8 y las características farmacológicas principales de los productos más utilizados figuran en el cuadro 363-9. Otros fármacos como fenilhidantoína, ácido valproico, carbamazepina y ethosuximida son frecuentemente utilizados como tratamiento de primera elección en casi todos los trastornos epilépticos, porque han sido tan eficaces y son más baratos que los medicamentos de introducción reciente. Muchos de estos nuevos fármacos, que han aparecido en los últimos 10 años, se utilizan como terapia aditiva o alternativa.

Los factores para seleccionar el medicamento son, además de la eficacia, la comodidad de la posología (como sería una vez al día en comparación con tres o cuatro veces) y los posibles efectos adversos. En este sentido, los nuevos fármacos tienen la ventaja de que no ocasionan (relativamente) interacciones intermedicamentosas y su dosificación es más fácil. Casi todos los antiepilepticos de uso habitual producen efectos secundarios similares, que dependen de la dosis, como sedación, ataxia y diplopia. Es necesario un buen seguimiento del paciente para asegurarse que estos efectos se reconocen y tratan rápidamente. Una gran parte de los fármacos produce también efectos tóxicos idiosincrásicos como exantemas, depresión de la médula ósea o hepatotoxicidad. Las reacciones adversas, si bien son raras, deben ser consideradas durante la selección del fármaco y se orientará a la persona sobre los síntomas o signos que deba reportar a su médico. En el caso de algunos fármacos se recomienda realizar estudios de laboratorio (como biometría hemática completa y estudios de función hepática) antes de iniciar su administración (para obtener cifras iniciales) y durante la fase inicial de la dosificación y el ajuste de las dosis.

**Selección del antiepileptico contra crisis parciales.** LOS fármacos más usuales, aprobados para el tratamiento inicial de convulsiones parciales, incluidas aquellas que se generalizan en forma secundaria, son carbamazepina (o un producto similar como la oxcarbazepina), fenilhidantoína, lamotrigina y topiramato. En forma global su eficacia es muy semejante, pero los factores determinantes para emplearlas en un paciente particular son las diferencias en su farmacocinética y efectos tóxicos. Por ejemplo, la

CUADRO 363-9 DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS DE USO HABITUAL

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación principal	Dosificación habitual e intervalo de las dosis	Semivida	Rango terapéutico	Efectos adversos		Interacción con otros fármacos
						Neurológicos	Generales	
Fenitoína (difenilhidantoína)	Dilantin	Tónico-clónicas (gran mal)	300-400 mg/día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8 mg/kg en niños) cada 12-24h	24 h (gran variación, supeditados a la dosis)	10-20 pg/ml	Mareo Diplopía Ataxia Falta de coordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Rasgos faciales toscos Exantema	Aumento de la concentración por isoniazida y sulfonamidas
		Comienzo focal						Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos <sup>a</sup>
Carbamazepina	Iogrectol Carbatrol	Tónico-clónicas Comienzo focal	600-1 800 mg/día (15-35 mg/kg en niños) cada 6-12 h	10-17 h	6-12 pg/ml	Ataxia Mareo Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatrémia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos <sup>a</sup>
Ácido valproico	Depakene	Tónico-clónicas	750-2 000 mg/día (20-60 mg/kg)	15 h	50-125 pg/ml	Ataxia Sedación Tremor	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos <sup>a</sup>
	Depakote	Ausencias						
	Depakote ER	Ausencias atípicas						
		Mioclónicas						Aumento de la concentración por ácido valproico
		Comienzo focal						
Lamotrigina	Lamictal	Comienzo focal	150-500 mg/día cada 12 h	25 h	No establecido	Mareo Diplopía Sedación Ataxia Cefalea	Hiperamonemia Exantema Síndrome de Stevens-Johnson	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos <sup>a</sup> y anti-conceptivos orales
		Tónico-clónicas		14 h (con inductores enzimáticos)				
		Ausencias atípicas						
		Mioclónicas		59 h (con ácido valproico)				
		Síndrome de Lennox-Gastaut						
Etosuximida	Zarontin	Ausencias (pequeño mal)	750-1 250 mg/día (20-40 mg/kg) cada 12-24 h	60 h en adultos 30 h en niños	40-100 pg/ml	Ataxia Aletargamiento Cefalea	Irritación gastrointestinal Exantema Depresión de la médula ósea	
Gabapentina	Neurontin	Comienzo focal	900-2 400 mg/día cada 6-8 h	5-9 h	No establecido	Sedación Mareo Ataxia Cansancio	Irritación gastrointestinal Aumento de peso Edema	No se conocen interacciones significativas
Topiramato	Topamax	Comienzo focal	200-400 mg/día cada 12 h	20-30 h	No establecido	Lentitud psicomotora Sedación Alteración del habla o del lenguaje Cansancio Parestesias	Cálculos renales (evítese su uso con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica) Glaucoma Pérdida de peso	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos <sup>a</sup>
		Tónico-clónicas						
		Síndrome de Lennox-Gastaut						
Tíagabina	Gabatril	Comienzo focal	32-56 mg/día cada 6-12 h	7-9 h	No establecido	Confusión Sedación Depresión Mareo Alteración del habla o del lenguaje Parestesias Psicosis	Irritación gastrointestinal	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos <sup>a</sup>
		Tónico-clónicas						
Fenobarbital	Luminol	Tónico-clónicas	60-180 mg/día (1-4 mg/kg en adultos); (3-6 mg/kg en niños) cada 24 h	90 h (70 h en niños)	10-40 pg/ml	Sedación Ataxia Confusión Mareo Disminución de la libido Depresión	Exantema	Aumento de la concentración por ácido valproico y fenitoína
		Comienzo focal						
Primidona	Mysoline	Tónico-clónicas	750-1 000 mg/día (10-25 mg/kg) cada 8-12 h	Primidona, 8-15 h Fenobarbital, 90 h	Primidona, 4-12 pg/ml Fenobarbital, 10-40 pg/ml	Los mismos que el fenobarbital		
		Comienzo focal						

(continúa)

CUADRO 363-9 DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTEPILEPTICOS DE USO HABITUAL (CONTINUACIÓN)

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación principal	Dosisificación habitual e intervalo de las dosis		Semivida	Rango terapéutico	Efectos adversos		Interacción con otros fármacos
							Neuroológicos	Generales	
Clonazepam	Klonopin	Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas	-12 mg/día (0.1-0.2 mg/kg) cada 8-24 h	24-48 h		10-70 ng/ml	Ataxia Sedación Aletargamiento	Anorexia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos*
Felbamato	Felbatol	Comienzo focal Síndrome de Lennox-Gastaut	2 400-3 600 mg/día (45 mg/kg en niños) cada 6-8 h	16-22 h		No establecido	Insomnio Mareo Sedación Cefalea	Anemia aplásica Insuficiencia hepática Pérdida de peso Irritación gastrointestinal	Aumenta la concentración de fenitoína, ácido valproico y el metabolito activo de la carbamazepina
Levetiracetam	Keppra	Comienzo focal	1 000-3 000 mg/día cada 12 h	6-8 h		establecido	Sedación Cansancio Falta de coordinación Psicosis	Anemia Leucocitopenia	Ninguna conocida
Zonisamida	Zonegran	Comienzo focal	200-400 mg/día cada 12-24 h	50-68 h		No establecido	Sedación Mareo Confusión Cefalea Psicosis	Anorexia Cálculos renales Hipohidrosis	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos*
Oxcarbazepina	Trileptal	Comienzo focal	900-2 400 mg/d (30-45 mg/kg en niños); cada 12 h	10-17 h (para el metabolito activo)		No establecido	Cansancio Ataxia Mareo Diplopía Vértigo Cefalea	Véase carbamazepina	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos* Puede aumentar la fenitoína

\* Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.

fenilhidantoína tiene una semivida relativamente larga y la ventaja de su administración una o dos veces al día en comparación con las dos o tres dosis diarias necesarias en muchos de los demás productos. Sin embargo, la fenilhidantoína posee propiedades de cinética de saturación, ya que pequeños incrementos en sus dosis por arriba de la concentración de mantenimiento habitual pueden desencadenar notables efectos adversos. Ésta es una de las causas principales de los efectos tóxicos agudos del fármaco. El empleo de este antiepileptico por largo tiempo se acompaña de efectos antiestéticos (como hirsutismo, engrasamiento de los rasgos de la cara y hipertrofia de encías) y también alteraciones en el metabolismo de los huesos, así que con frecuencia no se le utiliza en pacientes jóvenes que posiblemente lo necesiten durante muchos años. Una ventaja de las carbamazepinas (que también se distribuyen en la presentación de liberación prolongada) es que su metabolismo cumple con la farmacocinética de primer orden y es lineal la relación entre la dosis, la concentración sérica y los efectos tóxicos. Las carbamazepinas pueden causar leucopenia, anemia aplásica o efectos tóxicos en hígado y por ello están contraindicadas en personas con predisposición a estos problemas. La oxcarbazepina tiene la ventaja de que se la metaboliza por una vía que evita la aparición de un metabolito intermedio que ocasiona algunas de las reacciones adversas de la carbamazepina. También genera menos interacciones medicamentosas que la carbamazepina. La lamotrigina es bien tolerada en lo que se refiere a efectos adversos. Sin embargo, hay que vigilar minuciosamente a los pacientes por la posibilidad de que surja un eritema al inicio del tratamiento; el trastorno puede ser muy intenso y culminar en síndrome de Stevens-Johnson si no se le identifica y si no se interrumpe inmediatamente el consumo del fármaco. El riesgo disminuye con la introducción lenta y el ajuste de dosis. Es importante iniciar en forma lenta la administración de lamotrigina cuando se le utiliza como un complemento del ácido valproico, porque este último inhibe el metabolismo del medicamento y prolonga en forma notable su semivida. En fecha reciente, en Estados Unidos se ha aprobado el uso del topiramato como monofármaco contra convulsiones parciales y primarias generalizadas. El topiramato, en forma similar a otros antiepilepticos, puede ocasionar notable lenificación psicomotor y otros problemas cognitivos y es mejor no usarlo en individuos expuestos al riesgo de presentar el glaucoma o cálculos renales.

El ácido valproico es una alternativa eficaz para algunos pacientes con convulsiones parciales, en especial cuando éstas son secundariamente generalizadas. Los efectos secundarios digestivos son menores cuando se utiliza el valproato semisódico (Depakote). El ácido valproico también provoca ocasionalmente una depresión reversible de la médula ósea y hepatotoxicidad, siendo necesarios los análisis de control para descartarla. Este fármaco se debe evitar en los pacientes con antecedentes de enfermedad de la médula ósea o hepática. Una complicación relativamente rara es la insuficiencia hepática irreversible fatal, que aparece más como una reacción idiosincrásica que como un efecto secundario sujeto a la dosis; su riesgo es mayor en los niños menores de dos años, especialmente en aquéllos que toman otros antiepilepticos o que padecen errores congénitos del metabolismo.

Otros fármacos que se utilizan para tratar las convulsiones parciales, con generalización secundaria y sin ella son levetiracetam, tiagabina, zonisamida y gabapentina. Se utilizaban con frecuencia el fenobarbital y otros barbitúricos como fármacos de primera elección en muchas formas de epilepsia. Sin embargo, todos ellos a menudo originan sedación en los adultos, hiperactividad en niños y otros cambios cognitivos más sutiles; por esas razones, su uso se limita a situaciones en donde no se cuenta con otros tratamientos idóneos.

**Selección de un antiepileptico contra convulsiones generalizadas.** Actualmente el ácido valproico y la lamotrigina son los mejores fármacos para iniciar el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas primarias generalizadas. Otros medicamentos adecuados son fenilhidantoína, seguida de topiramato, carbamazepina y zonisamida. El ácido valproico es particularmente eficaz en crisis de ausencia, en convulsiones mioclónicas y atónicas, y es el fármaco indicado en individuos con síndromes de epilepsia generalizada que tienen combinaciones de las crisis. Como aspecto importante, la carbamazepina y la fenilhidantoína a veces empeoran algunos tipos de convulsiones generalizadas, así como las crisis de ausencia, las mioclónicas, las tónicas y las atónicas. La ethosuximida es particularmente eficaz para tratar crisis de ausencia no complicadas, pero no lo es en las tónico-clónicas o convulsiones parciales. Este fármaco ocasionalmente origina supresión de médula ósea, de manera que se necesita realizar biometrías flemáticas en forma periódica. La lamotrigina es particularmente eficaz en tipos mixtos de epilepsia generalizada como JME y síndrome de Lennox-Gastaut. El topiramato, la zonisamida y el felbamato tienen una eficacia amplia y similar.

**Inicio y seguimiento del tratamiento.** Puesto que no es posible predecir la respuesta a los fármacos antiepilepticos, es necesario educar al paciente sobre el tratamiento. La finalidad del tratamiento es prevenir las convulsiones y minimizar los efectos secundarios; conseguir la dosis óptima conlleva ajustes del tratamiento. Este proceso puede durar meses o incluso más tiempo si la frecuencia de las convulsiones es reducida. Con la mayoría de los fármacos anticonvulsivos es necesario incrementar las dosis de forma muy lenta para minimizar los efectos secundarios y los pacientes deben saber que los efectos secundarios menores como una ligera sedación, discretos cambios cognitivos o una sensación de desequilibrio, suelen desaparecer al cabo de unos pocos días. Las dosis de inicio suelen ser los valores más bajos que se enumeran en la columna de dosificación del cuadro 363-9. Los siguientes incrementos se deben realizar únicamente después de haber alcanzado un estado de equilibrio con la dosis previa (es decir, después de cinco o más semividas).

El control de las concentraciones séricas del fármaco antiepileptico es útil para establecer la dosificación inicial. Sin embargo, los intervalos terapéuticos publicados de las concentraciones séricas del fármaco constituyen únicamente una guía para determinar cuál es la dosis más adecuada para cada determinado paciente. Una orientación más importante es la frecuencia de las crisis y la presencia de efectos secundarios, no los valores de laboratorio. Los análisis convencionales de la concentración sérica del

**2510** fármaco cuantifican la cantidad total del fármaco (es decir, tanto la forma libre como la unida a las proteínas), aunque es la concentración libre la que refleja la concentración extracelular en el cerebro y la que tiene una mejor relación con su eficacia. De este modo, cuando las proteínas séricas disminuyen (p. ej., descenso de la albúmina sérica por un trastorno hepático o renal) el cociente entre el fármaco libre y el fármaco unido a proteínas aumenta aunque la concentración libre del fármaco sea la adecuada para el control de las convulsiones. En estos pacientes quizás la concentración del fármaco es "subterapéutica", pero la dosis total se modifica únicamente si no es posible suprimir las convulsiones y no sólo para alcanzar una concentración "terapéutica". También es útil la vigilancia de la concentración del fármaco libre en estos pacientes. En la práctica, el control de la concentración de los fármacos antiepilepticos además de ser útil durante el inicio o para la modificación del tratamiento, tiene su mayor utilidad para comprobar si el paciente sigue adecuadamente la medicación.

Si las convulsiones continúan a pesar de haber incrementado gradualmente las dosis hasta la dosis máxima tolerada, es necesario cambiar de fármaco. Esto se hace manteniendo al paciente con el primer fármaco mientras se añade el segundo. La dosis del segundo fármaco se debe ajustar hasta que disminuyan la frecuencia de las convulsiones sin provocar toxicidad. Una vez que esto se ha conseguido, el primer fármaco se puede retirar de forma gradual (generalmente a lo largo de varias semanas, a menos que exista una importante toxicidad). A continuación, se ajusta la dosis del segundo fármaco según la respuesta de las convulsiones y los efectos secundarios. Siempre que sea posible, el objetivo debe ser la monoterapia.

**Cuándo suspender el tratamiento.** Cerca de 70% de los niños y 60% de los adultos con convulsiones bajo control medicamentoso pueden suspender el tratamiento. Las siguientes características son las que ofrecen las mayores posibilidades de permanecer sin convulsiones después de retirar la medicación: 1) control médico completo de las convulsiones durante uno a cinco años, 2) un solo tipo de convulsiones ya sea parcial o generalizada, 3) exploración neurológica normal, incluso la inteligencia y 4) EEG normal. Se desconoce cuál es el intervalo sin convulsiones más adecuado y seguramente éste varía según las diferentes formas de epilepsia. Sin embargo, en un paciente que cumple los criterios mencionados, que está motivado para dejar la medicación y claramente entiende los posibles riesgos y beneficios, parece razonable retirar la medicación después de dos años. En gran parte de los casos es aconsejable reducir la dosis del fármaco gradualmente a lo largo de dos o tres meses. La mayor parte de las recidivas ocurre en los primeros tres meses después de suspender el tratamiento y por este motivo conviene aconsejar a los pacientes que eviten situaciones potencialmente peligrosas, como conducir o nadar, durante este periodo.

**Tratamiento de la epilepsia refractaria.** Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con epilepsia no responde al tratamiento con un solo fármaco antiepileptico y es necesario probar una combinación de fármacos para controlar las convulsiones. Los pacientes que sufren una epilepsia focal relacionada con una lesión estructural subyacente o aquéllos que presentan múltiples tipos de convulsiones y retraso del desarrollo, son especialmente propensos a necesitar varios fármacos. En la actualidad no hay directrices claras ni bases racionales del tratamiento múltiple, aunque en teoría se obtendría más utilidad con una combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. En la mayoría de los casos la combinación terapéutica inicial se lleva a cabo con dos de los tres fármacos de primera elección, es decir, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico y lamotrigina. Si estos fármacos no tienen éxito, está indicada entonces la adición de un fármaco nuevo como el topiramato o la gabapentina. Los pacientes con convulsiones mioclonicas resistentes al ácido valproico se pueden beneficiar de la adición de clonazepam y aquellos que sufren crisis de ausencia pueden responder a la combinación de ácido valproico y ethosuximida. Los mismos principios respecto al control de la respuesta terapéutica, toxicidad y concentraciones séricas de la monoterapia se aplican al tratamiento múltiple, siendo necesario conocer posibles interacciones entre los fármacos. Si no se consigue mejoría se adiciona un tercer fármaco mientras se mantienen los dos primeros. Si hay respuesta, el fármaco menos eficaz de los dos primeros debe ser retirado gradualmente.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA.** Aproximadamente de 20 a 30% de los pacientes con epilepsia son resistentes al tratamiento médico a pesar de los esfuerzos realizados para encontrar una combinación eficaz de fármacos antiepilepticos. En algunos, la cirugía es de gran utilidad para reducir sustancialmente la frecuencia de sus convulsiones e incluso, para conseguir un control completo. Un buen conocimiento de las posibilidades de la cirugía es especialmente útil cuando, en el momento del diagnóstico, un paciente tiene un síndrome epiléptico que se sospecha vaya a ser resistente a los fármacos. Antes de someter al paciente durante años a un tratamiento médico condenado al fracaso y al trauma psicosocial que supone tener convulsiones frecuentes, el paciente debe tener un intento adecuado, pero relativamente breve, de tratamiento médico y después se debe remitir para la valoración quirúrgica.

La técnica quirúrgica más frecuente para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal supone la resección de la porción anteromedial del lóbulo temporal (lobectomía temporal) o una resección más limitada del hipocampo y la amígdala subyacentes (amigdalohipocampectomía). Las convulsiones focales que se originan en las regio-

nes extratemporales se suprime por medio de una resección neocortical focal o la resección exacta de una lesión previamente identificada (lesionectomía). Cuando no es posible resecar la región cortical y para evitar la propagación de las convulsiones, se realiza en ocasiones una transección subpial múltiple, que interrumpe las conexiones intracorticales. La hemisferectomía o la resección multilobular es útil en algunos pacientes con convulsiones graves secundarias a anomalías hemisféricas, como la hemimegalencefalía u otras anomalías displásicas. La sección del cuerpo calloso es eficaz en las convulsiones tónicas o atónicas intratables, generalmente cuando forman parte de un síndrome de convulsiones mixtas (p. ej., el síndrome de Lennox-Gastaut).

La valoración prequirúrgica está diseñada para identificar la base estructural y funcional del trastorno convulsivo que sufre el paciente. El seguimiento con video-EEG del paciente hospitalizado se utiliza para averiguar la localización anatómica del foco convulsivo y correlacionar la actividad electrofisiológica anormal con las manifestaciones clínicas de la convulsión. Los registros habituales en el cuero cabelludo o en el cuero cabelludo-esfenoides suelen ser suficientes para la localización ya que los avances en las técnicas de neuroimagen han hecho mucho menos frecuente el uso de controles electrofisiológicos cruentos, como los que se realizan por medio de la implantación de electrodos profundos o electrodos subdurales. Para identificar posibles lesiones estructurales habitualmente se utiliza un estudio de MRI de alta resolución, a veces apoyado por MEG. Los estudios de imagen funcionales como la SPECT y la PET son pruebas complementarias que ayudan a confirmar la localización de una región aparentemente epileptógena. Una vez que se ha identificado dónde comienza la convulsión se recurre a otros estudios, como las pruebas neuropsicológicas y la prueba del amobarbital intracarotídeo (prueba de Wada), para localizar las funciones del lenguaje y de la memoria y valorar las posibles consecuencias funcionales de la resección quirúrgica de la zona epileptógena. En algunos casos, la extensión exacta de la resección que se ha de llevar a cabo se determina realizando un estudio del mapa cortical en el mismo momento de la cirugía. Esto supone la realización de registros electrofisiológicos en el paciente despierto para identificar la extensión de las alteraciones epileptiformes y la función de las regiones corticales involucradas. Si la región que se va a extirpar se encuentra cerca o dentro de las regiones cerebrales sensoriales, motoras o del área del lenguaje, el mapeo de la estimulación cortical eléctrica se realiza con el paciente despierto para determinar la función de las regiones corticales involucradas y así evitar la resección de la llamada corteza de la elocuencia y minimizar las deficiencias posoperatorias.

Los avances en la evaluación prequirúrgica y en las técnicas de microcirugía han conducido a un notable incremento del éxito de la cirugía. Las complicaciones clínicamente significativas de la cirugía son menores de 5% y el uso de técnicas funcionales de mapeo ha reducido considerablemente las secuelas neurológicas secundarias a la resección o a la sección del tejido cerebral; por ejemplo, aproximadamente 70% de los pacientes tratados con lobectomía temporal quedarán libres de convulsiones y otro 15 a 25% tendrán al menos 90% de reducción de sus convulsiones. En casos de trastornos convulsivos muy graves debido a grandes anomalías hemisféricas también se observa una marcada mejoría en aquellos pacientes que son tratados con hemisferectomía. Después de la cirugía los pacientes generalmente necesitan seguir con tratamiento antiepileptico, pero la reducción considerable en el número de convulsiones que presentan después de la cirugía tiene un efecto espectacular sobre su calidad de vida.

No todos los pacientes refractarios a terapia médica son candidatos idóneos para cirugías ablativas. Por ejemplo, algunos individuos tienen convulsiones que provienen de diferentes sitios, así que se torna inaceptablemente grande el riesgo de que continúen las convulsiones o exista posible daño por la cirugía. La estimulación del nervio neumogástrico (*vagus nerve stimulation, VNS*) puede ser útil en algunos casos, aunque el beneficio en muchos pacientes al parecer es escaso; es decir, la eficacia de VNS al parecer no es mayor que el intento de usar otro fármaco, que rara vez actúa si se ha corroborado que la persona es refractaria a los primeros dos o tres medicamentos. Se desconoce el mecanismo preciso de acción de la VNS, aunque estudios experimentales han indicado que la estimulación de los núcleos vagales ocasiona activación extensa de vías corticales y subcorticales e incremento del umbral para que surjan convulsiones. Los efectos adversos de la cirugía son raros y por lo general las reacciones adversas son leves y transitorias inducidas por la estimulación como ronquera, tos y disnea.

Se cuenta con otras terapias en fase de perfeccionamiento que posiblemente brindan beneficio a individuos con epilepsia refractaria a tratamiento médico. Los estudios preliminares sugieren que la radiocirugía estereotáctica puede ser eficaz en algunas convulsiones parciales. También ha surgido enorme interés en la creación de dispositivos implantables que detecten el inicio de una convulsión (y en algunos casos antes de que se manifieste clínicamente) y emitan un estímulo eléctrico o un fármaco directamente al foco de inicio para yugular su activación.

#### ESTADO EPILÉPTICO (STATUS EPILÉPTICOS)

Conocemos por estado epiléptico la presencia de convulsiones continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el período interictal. El estado epiléptico incluye numerosos subtipos como son el convulsivo generalizado (*generalized convulsive status epilepticus, GCSE*) (p. ej., convulsiones electrográficas persistentes y generalizadas, coma y movimientos

tónico-clónicos) y la variante no convulsiva (crisis de ausencia o convulsiones parciales persistentes, confusión o disminución parcial de la conciencia y anomalías motoras mínimas). Tradicionalmente se ha estimado que una convulsión debe durar entre 15 y 30 min para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Sin embargo, una definición más práctica es la que considera el estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo, generalmente cuando las convulsiones duran más de 5 minutos.

El GCSE es una urgencia médica que se debe tratar de forma inmediata, ya que las convulsiones prolongadas pueden provocar disfunción cardiorrespiratoria, hipertermia, alteraciones metabólicas y conducir a una lesión neuronal irreversible. Además, es posible causar una lesión del SNC incluso cuando el paciente aún estando paralizado por un bloqueo neuromuscular continúa presentando convulsiones electrográficas. Las causas más frecuentes del GCSE son supresión de fármacos antiepilepticos o falta de seguimiento del tratamiento, trastornos metabólicos, toxicidad de los fármacos, infecciones y tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismos craneales.

El GCSE es evidente cuando el paciente está sufriendo convulsiones manifiestas; sin embargo, después de 30 a 45 min de convulsiones ininterrumpidas, los signos son cada vez más sutiles. Los pacientes manifiestan sólo ligeros movimientos clónicos de los dedos de las manos o movimientos finos de los ojos. Algunas veces aparecen episodios paroxísticos de taquicardia, hipertensión y dilatación pupilar. En estos casos, el EEG es el único método para establecer el diagnóstico. Por tanto, si el paciente deja de tener convulsiones evidentes pero continúa comatoso se debe realizar un EEG para descartar un estado epiléptico. Obviamente, esto es esencial cuando una persona con GCSE ha sido paralizada por bloqueo neuromuscular como protección de la ventilación (vías respiratorias).

. El primer paso del tratamiento de un paciente con GCSE es atender cualquier complicación cardiorrespiratoria aguda o la hipertermia, realizar una exploración rápida médica y neurológica, conseguir una vía intravenosa y enviar muestras al laboratorio para identificar cualquier anomalía metabólica. A continuación se debe comenzar el tratamiento anticonvulsivo; un posible esquema de tratamiento se muestra en la figura 363-3.

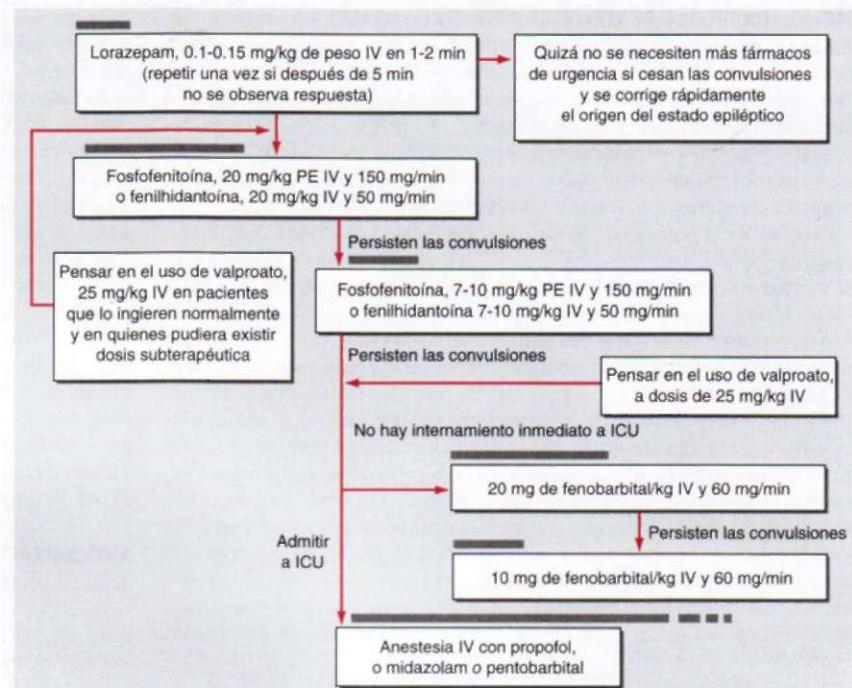
El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo es menos urgente que el del GCSE, porque las crisis no se acompañan de las perturbaciones metabólicas profundas que surgen con el GCSE. Sin embargo, algunos datos sugieren que la variante no convulsiva, en particular si es causada por actividad focal constante, se acompaña de daño celular en la región del foco convulsivo, de forma que el problema debe ser tratado con la mayor celeridad, por medio de la estrategia descrita para estado epiléptico convulsivo generalizado.

## MÁS ALLÁ DE LAS CONVULSIONES: OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO

### Comportamiento interictal

Los efectos adversos de la epilepsia suponen algo más que el padecimiento de convulsiones clínicas y el grado de intensidad de estos efectos depende en gran medida de la etiología del trastorno convulsivo, del grado de control de las convulsiones y de la presencia de efectos secundarios derivados de la medicación antiepileptica. Muchos pacientes con epilepsia son completamente normales entre las crisis y son capaces de llevar una vida fructífera y productiva. Por el contrario, algunos pacientes con convulsiones secundarias a anomalías del desarrollo o a lesiones cerebrales adquiridas tienen una función cognitiva alterada y presentan otras deficiencias neurológicas. Se ha demostrado que la aparición frecuente de anomalías interictales en el EEG se asocia a una leve disminución de la memoria y de la atención. Los pacientes que sufren muchas convulsiones, especialmente las que se originan en el lóbulo temporal, suelen notar una alteración de la memoria a corto plazo que avanza con el tiempo.

Los pacientes con epilepsia están expuestos a padecer diversos problemas psiquiátricos, como depresión, ansiedad y psicosis. El riesgo varía dependiendo de muchos factores, como la etiología, frecuencia e intensidad de las convulsiones, además de la edad del paciente y los antecedentes personales. Aproximadamente, 20% de los pacientes presentan depresión y la incidencia de suicidio es mayor entre los pacientes epilépticos que en la población general. La depresión se debe tratar con psicoterapia o con medicación antidepresiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no tienen efecto



**FIGURA 363-3. Farmacoterapia del estado epiléptico tónico-clónico generalizado en adultos.** Las barras horizontales señalan la duración aproximada de la venoclisis del fármaco. IV, vía intravenosa; PE, equivalentes de fenilhidantoína (*phenytoin equivalents*); ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*).

sobre las convulsiones, mientras que los antidepresivos tricíclicos reducen el umbral convulsivo. Algunas veces la ansiedad es una manifestación convulsiva y otras se observa un comportamiento ansioso o psicótico como parte de un delirio posictal. La psicosis posictal es un fenómeno raro que ocurre típicamente después de un período de aumento del número de convulsiones. Suele existir un breve intervalo lúcido que dura hasta una semana, seguido durante días a semanas de un comportamiento agitado y psicótico. La psicosis se suele resolver espontáneamente, pero algunas veces se necesita tratamiento con medicamentos antipsicóticos o ansiolíticos.

Existe controversia sobre si algunos pacientes con epilepsia (especialmente con epilepsia del lóbulo temporal) tienen una "personalidad interictal" típica. El punto de vista predominante defiende que los rasgos de personalidad anormal o infrecuente que se observan en estos pacientes, en gran parte de los casos no se deben a la epilepsia, sino que son consecuencia de una lesión estructural cerebral subyacente, por efectos de los fármacos antiepilepticos o por factores psicosociales relacionados con un padecimiento crónico.

### MORTALIDAD DE LA EPILEPSIA

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de muerte entre dos y tres veces mayor que el esperado en una población de similares características pero sin epilepsia. La mayor parte de este aumento de la mortalidad se debe a la etiología subyacente de la epilepsia, es decir, a las enfermedades neurológicas o generales graves en los niños y a los tumores o los accidentes cerebrovasculares en los adultos. Sin embargo, un reducido número de pacientes fallece de un síndrome conocido como *muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos* (*sudden unexpected death in epileptic patients*, SUDEP), que suele afectar a personas jóvenes con crisis convulsivas y que generalmente ocurre durante la noche. Se desconoce la causa de SUDEP; puede ser consecuencia de efectos de las convulsiones (regulados por el tallo encefálico) sobre el ritmo cardíaco o la función pulmonar.

### ASPECTOS PSICOSOCIALES

Continúa existiendo un estigma cultural sobre la epilepsia, aunque está declinando lentamente en aquellas sociedades que cuentan con programas de salud eficaces. Debido a este estigma, muchos pacientes con epilepsia albergan miedos, como el miedo a volverse retrasado mental o a morir durante una crisis. Estos aspectos tienen que ser cuidadosamente tratados por medio de la instrucción del paciente respecto a su enfermedad y asegurándose de que los miembros de la familia, profesores, compañeros de trabajo y otras personas cercanas estén igualmente bien informadas. La *Epilepsy Foundation of America* (1-800-EFA-1000) es una organización de defensa del paciente y fuente útil de material informativo.

## **EMPLEO, CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y OTRAS ACTIVIDADES**

Muchos pacientes con epilepsia encuentran dificultades para conseguir o mantener un empleo, incluso cuando sus convulsiones están bien controladas. La legislación federal y estatal de Estados Unidos está diseñada para evitar que los patrones discriminen a los pacientes con epilepsia y se debe animar a los pacientes para que comprendan y reclamen sus derechos. Los pacientes que se encuentran en estas circunstancias también se benefician de la ayuda de las compañías sanitarias que actúan como defensoras del paciente.

La pérdida del permiso de conducir es una de las consecuencias de la epilepsia que tiene mayor repercusión social. Los médicos deben conocer bien las normas locales que regulan la conducción en casos de epilepsia, puesto que las leyes varían mucho entre los distintos estados y países. En todos los casos es responsabilidad del médico advertir a los pacientes del riesgo que corren ellos mismos y otras personas si conducen cuando sus convulsiones no están bien controladas (a menos que las convulsiones no se asocie con alteración de la conciencia ni del control motor). En general, la mayoría de los estados permiten conducir a los pacientes después de un intervalo sin convulsiones (con o sin medicación) que oscila entre tres meses y dos años.

Las personas con un control incompleto de las convulsiones también deben afrontar el riesgo de situaciones en que la disminución de la conciencia o la pérdida del control motor pueden culminar en daño grave o muerte. Por esto, dependiendo del tipo y la frecuencia de las convulsiones, habrá que orientar a muchos enfermos a que no trabajen en sitios altos o con aparatos y maquinaria o que cuenten con alguna persona que los vigile de cerca en actividades como el baño y la natación.

## **ASPECTOS ESPECIALES DE LA EPILEPSIA EN LA MUJER**

### **EPILEPSIA CATALEMIAL**

Algunas mujeres experimentan un marcado incremento de la frecuencia de las convulsiones en relación con la menstruación. Se cree que esto es un reflejo del efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la excitabilidad neural o de cambios de la concentración de los fármacos antiepilepticos provocados por una alteración en su unión a las proteínas. La acetazolamida (250 a 500 mg/día) ha demostrado ser eficaz como tratamiento asociado cuando se comienza siete a 10 días antes del inicio de la menstruación y se continúa hasta que cesa la hemorragia. En este periodo algunas pacientes mejoran aumentando la dosis de los antiepilepticos o regulando los ciclos menstruales con anticonceptivos orales. Los progestágenos naturales son de utilidad en algunas de estas mujeres.

### **EMBARAZO**

La mayoría de las mujeres con epilepsia que se embarazan tendrán una gestación sin complicaciones y un niño normal. Sin embargo, la epilepsia conlleva algún riesgo importante para el embarazo. La frecuencia de las convulsiones durante el embarazo permanece sin cambios en aproximadamente 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia de las convulsiones se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el SNC, a los cambios de la farmacocinética de los antiepilepticos (como la aceleración del metabolismo hepático del fármaco o los efectos sobre la unión a las proteínas plasmáticas) y a cambios en el seguimiento de la medicación. Por tanto, durante el embarazo es útil ver a las pacientes a intervalos más frecuentes y controlar las concentraciones séricas de los antiepilepticos. El análisis de la concentración de la fracción libre del fármaco es útil si existe un aumento en la frecuencia de las convulsiones o un agravamiento de los efectos secundarios de los antiepilepticos.

La incidencia total de anomalías fetales en los niños nacidos de madres con epilepsia es de 5 a 6% en comparación con 2 a 3% de las mujeres sanas. Parte de esta mayor incidencia se debe a los efectos teratógenos de los fármacos antiepilepticos, riesgo que aumenta con el número de medicamentos que se utilizan (p. ej., 10% de riesgo de malformaciones con tres fármacos). Inicialmente se atribuyó al tratamiento con fenitoína un síndrome que comprende dismorfismo facial, labio y paladar hendidos, defectos cardíacos, hipoplasia de los dedos y displasia ungual, pero hoy en día se sabe que puede ocurrir con cualesquiera de los otros fármacos antiepilepticos de primera elección (es decir, la carbamazepina y el ácido valproico). El ácido valproico y la carbamazepina se asocian también con 1 a 2% de incidencia de defectos del tubo neural, en comparación con 0.5 a 1% de la población general. Es poco lo que se sabe

de la inocuidad de fármacos nuevos, aunque algunos señalamientos recientes sugieren una incidencia de labio hendido mayor de la calculada con el uso de lamotrigina en embarazadas.

El daño potencial de las convulsiones no controladas en la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos teratógenos de los fármacos antiepilepticos, de manera que la mujer embarazada debe continuar con su tratamiento. Siempre que sea posible se deberá utilizar una monoterapia y con las dosis mínimas eficaces, especialmente durante el primer trimestre. Las pacientes deben también tomar folato (1 a 4 mg/día), puesto que quizás los efectos antifolato de los anticonvulsivos desempeñan un papel importante en el desarrollo de los defectos del tubo neural, aunque los beneficios de este tratamiento todavía no han sido probados.

Aproximadamente en 50% de los neonatos, los fármacos que inducen la actividad del citocromo 450 en el hígado como fenilhidantoína, fenobarbital y primidona originan una deficiencia transitoria y reversible de los factores de la coagulación que dependen de vitamina K. Pocas veces se presenta hemorragia en el recién nacido, pero la madre debe ingerir vitamina K (20 mg/día) en las últimas dos semanas del embarazo y el pequeño al nacer debe recibir 1 mg por vía intramuscular.

### **ANTICONCEPCIÓN**

Hay que tener un especial cuidado al prescribir antiepilepticos a las mujeres que estén tomando anticonceptivos orales. Los fármacos como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el topiramato antagonizan considerablemente los efectos de los anticonceptivos orales por medio de inducción enzimática y otros mecanismos. Hay que aconsejar a las pacientes que valoren otros posibles métodos anticonceptivos o habría que ajustar su tratamiento anticonceptivo para compensar los efectos de los antiepilepticos.

### **LACTANCIA MATERNA**

Los medicamentos antiepilepticos pasan a la leche materna en cantidades variables. El porcentaje de concentración del fármaco en la leche materna respecto a la del suero es de aproximadamente 80% para la ethosuximida, 40 a 60% para el fenobarbital, 40% para la carbamazepina, 15% para la fenitoína y 5% para el ácido valproico. Dados los beneficios globales que conlleva el amamantar al niño y la ausencia de datos que sugieran un daño a largo plazo para el niño al ser expuesto a fármacos antiepilepticos, las madres con epilepsia deben amamantar a su hijo. No obstante, esto habría que reconsiderarlo si aparece cualquier prueba de la existencia de efectos del fármaco sobre el recién nacido, como letargo o signos de mala alimentación.

## **LECTURAS ADICIONALES**

- CHANG B, LOWENSTEIN DH: Mechanisms of disease: Epilepsy N Engl J Med 349:1257, 2003
- DUNCAN JS et al: Adult epilepsy. Lancet 367:1087, 2006
- FRENCH JA et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 62:1252, 2004
- : Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 62:1261, 2004
- KARCESKI S et al: Treatment of epilepsy in adults: Expert opinion, 2005. Epilepsy Behav 7(Suppl 1):S1, 2005
- LOWENSTEIN DH, ALI.DREDGE BK: Status epilepticus. N Engl J Med 338:970, 1998
- LUCIANO AL, SHORVON SD: Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Ann Neurol 62:375, 2007
- PACK AM, MORRELL MJ: Treatment of women with epilepsy. Semin Neurol 22:289, 2002
- TANN NC et al: Genetic dissection of the common epilepsies. Curr Opin Neurol 19:157, 2006
- WIEBE S et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med 345:311, 2001

# 364 Enfermedades cerebrovasculares

Wade S. Smith, Joey D. English,  
S. Clairborne Johnston

Las enfermedades cerebrovasculares comprenden algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores: enfermedades isquémicas o hemorrágicas y anomalías vasculares cerebrales como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformations*, AVM). En Estados Unidos estos trastornos provocan alrededor de 200 000 fallecimientos anuales y son una causa importante de incapacidad. Su frecuencia aumenta con la edad y se ha deducido que el número de accidentes cerebrovasculares aumentará conforme se incremente la población de ancianos; para el año 2030 la cifra de fallecimientos por enfermedad cerebrovascular se duplicará. Casi todas las enfermedades de esta categoría se caracterizan por una deficiencia neurológica focal de comienzo repentino, como si el paciente fuera "derribado por un rayo". La enfermedad cerebrovascular (apoplejía en la nomenclatura antigua) se define por la deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal. Por esta razón, la definición es clínica y para reforzar el diagnóstico se utilizan los resultados de varios estudios como los de imagenología encefálica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular son muy variables por la anatomía tan compleja del encéfalo y sus vasos. La *isquemia cerebral* es causada por la reducción del flujo sanguíneo durante unos cuantos segundos. Los síntomas aparecen en segundos por la privación neuronal de glucosa y, por consiguiente, la deficiencia energética es muy rápida. Si la interrupción del flujo dura bastantes minutos surgirá *infarto* o muerte del tejido encefálico. Si se reanuda a muy breve plazo la irrigación, puede haber recuperación plena del tejido y los síntomas serán sólo transitorios. Esta situación recibe el nombre de *ataque isquémico transitorio* (*transient ischemic attack*, TIA). La definición de TIA señala que todos los signos y síntomas neurológicos deben mostrar resolución en término de 24 h, independientemente de que haya signos imagenológicos de una nueva lesión permanente del encéfalo. Se ha producido una enfermedad cerebrovascular si duran más de 24 h los signos y síntomas. Sin embargo, una nueva definición propone que se considere como accidentes isquémicos a todos los casos de nuevo infarto cerebral, independientemente de que persistan los síntomas. La hipoperfusión cerebral generalizada por hipotensión arterial (como sucede en el caso de arritmias, infarto del miocardio o choque hemorrágico) generalmente origina síntope (cap. 21). Si la deficiencia de la irrigación cerebral persiste, aparecen infartos en las zonas límítrofes de la distribución de las grandes arterias cerebrales. En los casos más graves la *hipoxia-isquemia global* origina una lesión amplia del encéfalo; la constelación de secuelas en la esfera cognitiva recibe el nombre de *encefalopatía hipóxica-isquémica* (cap. 269). Por otra parte, la *isquemia* o el *infarto focal* suelen ser producidos por trombos de los propios vasos cerebrales o por émbolos que provienen de una arteria proximal o del corazón. La *hemorragia intracranal* es causada por el paso directo de sangre al parénquima encefálico o en zonas que lo rodean; genera síntomas neurológicos por un efecto de masa (expansivo) en estructuras nerviosas, por los efectos tóxicos de la propia sangre o por el incremento de la presión intracranal.

## ESTUDIO DEL PACIENTE: Enfermedad cerebrovascular

La evaluación rápida es esencial para recurrir a tratamientos "cronosensibles" como la trombólisis. Sin embargo, los individuos con una enfermedad cerebrovascular no suelen acudir con el médico por voluntad propia puesto que rara vez sienten dolor y no siempre se dan cuenta de su padecimiento (anosognosia). En estos casos, quien solicita ayuda es por lo general algún familiar o espectador fortuito. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes y sus familiares que soliciten los servicios de urgencia en cuanto perciban la aparición repentina de alguno de los signos siguientes: pérdida de la función sensitiva, motora o ambas en una mitad del cuerpo (prácticamente 85% de las personas con accidente isquémico tienen hemiparesia); cambios de la visión, marcha, habla o comprensión; o cefalea intensa inesperada.

Se conocen algunas causas frecuentes de síntomas repentinos del sistema nervioso que pueden simular el accidente cerebrovascular, e incluyen convulsiones, tumor intracraneal, migraña y encefalopatía metabólica. El hecho de que un observador exprese ausencia de actividad convulsiva durante la crisis permite descartar con bastante certeza la posibilidad de una convulsión. Los tumores se manifiestan en ocasiones con algunos síntomas

agudos del sistema nervioso como hemorragia, convulsión o hidrocefalia. Como dato sorprendente, la migraña puede simular una isquemia cerebral incluso en personas sin antecedente migrañoso. Si no se acompaña de cefalea (*migraña acefálgica*) es difícil corroborar el diagnóstico. Algunos individuos sin antecedente de migraña complicada manifiestan migraña acefálgica incluso después de los 65 años de edad. Por lo general sobresale la perturbación y la deficiencia sensitiva, al igual que las deficiencias motoras de cualquier tipo que tienden a migrar lentamente en toda la extremidad en minutos y no en segundos como ocurre con el accidente cerebrovascular. El diagnóstico de migraña se torna más firme conforme la perturbación cortical comienza a cruzar límites o fronteras vasculares o si aparecen los típicos síntomas visuales como escotomas (puntos carentes) (cap. 15). A veces es difícil hacer el diagnóstico hasta que se han producido múltiples episodios que no han dejado síntomas residuales y cuando la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del encéfalo muestra signos normales. Tradicionalmente, las encefalopatías metabólicas originan cambios mentales sin signos neurológicos focales. Sin embargo, en caso de accidente cerebrovascular o lesión encefálica previa, el paciente con fiebre o sepsis presenta hemiparesia, que desaparece rápidamente cuando se elimina la infección. La enfermedad metabólica sirvió para "desenmascarar" una deficiencia previa.

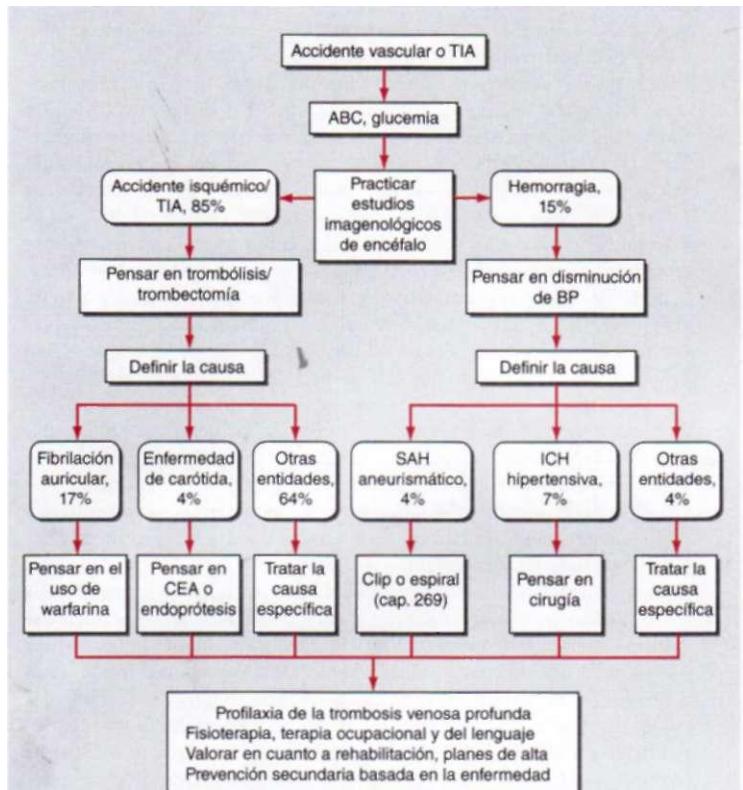
Una vez que se hace el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular se necesita un estudio imagenológico del encéfalo para saber si el accidente se debió a isquemia o hemorragia (fig. 364-1). El método más utilizado para identificar la presencia o ausencia de hemorragia intracraneal (véase "Imagenología", más adelante en este capítulo) es la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). En los accidentes de tipo isquémico conviene administrar activador de plasminógeno hístico recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) para restaurar el riego cerebral (véase "RX Enfermedad isquémica aguda"). La siguiente prioridad es administrar tratamiento médico para reducir el riesgo de complicaciones y a continuación se procede a planear la prevención secundaria. En el caso de los accidentes de tipo isquémico, existen varias estrategias que reducen el riesgo de un accidente ulterior en cualquier paciente, en tanto que otras modalidades son efectivas en las personas con causas específicas como embolias de origen cardiaco y atherosclerosis carotídea. En el caso de la enfermedad hemorrágica, dos causas importantes son las hemorragias subaracnoides (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) aneurismáticas y la intracraneal hipertensiva. El tratamiento y la prevención de esta última se exponen con mayor detalle en este capítulo. La SAH se expone en el capítulo 269.

## ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DE ORIGEN ISQUÉMICO

### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La oclusión repentina de un vaso intracraneal reduce la irrigación en la región encefálica que el vaso irriga. Las consecuencias del riego reducido dependen de la circulación colateral, que a su vez está sujeta a la anatomía vascular de cada persona y al sitio de la oclusión. La ausencia completa de circulación cerebral origina la muerte del tejido encefálico en 4 a 10 min; cuando es menor de 16 a 18 ml/100 g de tejido por minuto se produce un infarto en unos 60 min y si la irrigación es menor de 20 ml/100 g de tejido por minuto aparece isquemia sin infarto, a menos que se prolongue durante varias horas o días. Si la irrigación se reanuda antes de que haya muerto un gran número de células, el individuo experimenta únicamente síntomas transitorios, como es el caso del TIA. El tejido que rodea al centro del infarto sufre de isquemia, pero su disfunción es reversible y por ello se le conoce como *zona de penumbra isquémica*. Esta zona se observa en las técnicas imagenológicas de perfusión-difusión con MRI (véase más adelante en este capítulo y la fig. 364-16). Si no se producen cambios en la irrigación, finalmente la penumbra isquémica culminará en un infarto y por este motivo el objetivo de la revascularización es salvar la penumbra isquémica.

El infarto cerebral focal ocurre por dos mecanismos (fig. 364-2): 1) la ruta necrótica, en la que la degradación del citosqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula y 2) la ruta de la apoptosis, en que la célula está "programada" para morir. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa, que a su vez impide la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico puesto que anula la actividad de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La de-



**FIGURA 364-1. Tratamiento médico de la apoplejía (accidente cerebrovascular) y de TIA.** LOS cuadrángulos redondeados incluyen entidades diagnósticas; los cuadrángulos rectos son intervenciones. Las cifras son porcentajes del accidente vascular global. Abreviaturas: TIA, ataque isquémico transitorio; ABC, medidas inmediatas para restaurar ventilación, respiración y circulación (*airway, breathing, circulation*); BP, presión arterial (*blood pressure*); CEA, endarterectomía carotídea (*carotid endarterectomy*); SAH, hemorragia subaracnoidea; ICH, hemorragia intracerebral (*intracerebral hemorrhage*).

gradación de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial originan radicales libres, que provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente dañan otras funciones vitales de las células. La isquemia moderada, como la que se observa en la zona de penumbra isquémica, favorece la muerte por apoptosis, donde las células se destruyen días o semanas después. La fiebre acentúa de manera dramática la isquemia, al igual que la hiperglucemia [glucosa > 11.1 mmol/L (200 mg/100 mi)], lo que justifica suprimir la hipertermia y evitar la hiperglucemia en la medida de lo posible. Constantemente se están investigando la hipotermia y otras estrategias neuroprotectoras.

### ENFERMEDAD ISQUÉMICA AGUDA

Una vez corroborado el diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular es importante emprender una estrategia ordenada para la evaluación y el tratamiento iniciales (fig. 364-1). El objetivo primario es evitar o revertir el daño encefálico. Las prioridades de atención son la ventilación (libre tránsito de aire por vías respiratorias), la respiración, la circulación y el tratamiento de la hipoglucemia, si se identifica. También se debe practicar como método de urgencia una CT de la cabeza, sin medio de contraste, para diferenciar entre el accidente isquémico y el hemorragia; no se cuenta con signos clínicos fidedignos que permitan diferenciar en forma concluyente, la isquemia de la hemorragia. Se sospecha hemorragia si el grado de conciencia muestra mayor depresión, la presión arterial inicial es más elevada y los síntomas empeoran después del inicio. Las deficiencias que muestran remisión sugieren isquemia. Los tratamientos elaborados para revertir o aminorar la magnitud del infarto hístico y mejorar los resultados clínicos pertenecen a seis categorías: 1) apoyo médico; 2) trombólisis intravenosa; 3) técnicas endovasculares; 4) tra-

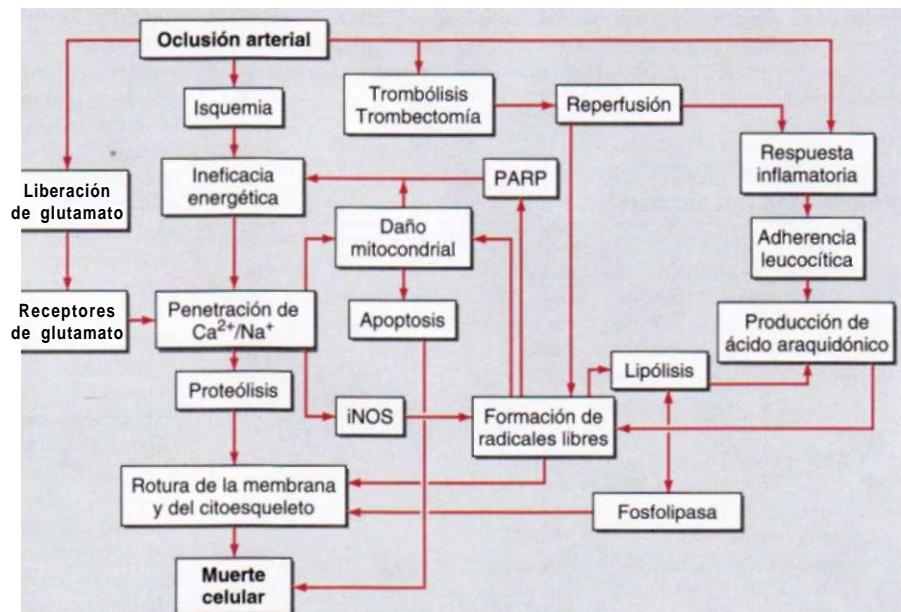
tamiento antitrombótico; 5) neuroprotección, y 6) centros y rehabilitación para la enfermedad cerebrovascular.

**MEDIDAS MÉDICAS DE SOSTÉN.** Después de un infarto cerebral, el objetivo inmediato es mejorar la irrigación en la zona de la penumbra isquémica circundante. También es importante prevenir las complicaciones que son frecuentes en los individuos que deben permanecer en cama: infecciones (neumonía, vías urinarias y piel) y trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) con embolia pulmonar. Muchos médicos prescriben las medias elásticas neumáticas para evitar la DVT; al parecer, la heparina subcutánea también es inocua y se puede usar de manera concurrente.

La irrigación colateral en el cerebro isquémico depende de la presión arterial, de manera que la reducción inmediata de la presión es todavía controversial. Por el contrario, la presión se debe reducir en caso de hipertensión maligna (cap. 241), isquemia concomitante del miocardio o presión arterial mayor de 185/110 mmHg y se prevé el uso de trombolíticos. Ante la demanda competitiva del miocardio y el encéfalo, muchas veces el primer paso para reducir el trabajo del corazón y mantener la presión arterial es reducir la frecuencia cardíaca con un bloqueador adrenérgico p<sup>a</sup> (como esmolol). La fiebre es perjudicial y debe tratarse con antipiréticos y enfriamiento superficial. Es importante medir en forma seriada la glucemia y conservarla por debajo de 110 mg/100 mi (menos de 6.1 mmol/L) y para ello se emplea insulina en goteo endovenoso.

Entre 5 y 10% de los pacientes desarrollan suficiente edema cerebral como para originar obnubilación o hernia encefálica. El edema alcanza su punto máximo entre el segundo y el tercer días, pero su efecto de masa ocupativa puede durar alrededor de 10 días. Cuanto más grande es el infarto, mayor será la posibilidad de que se forme un edema con consecuencias clínicas. Con el fin de incrementar la osmolaridad sérica se limita el consumo de agua y se administra manitol por vía intravenosa, pero es importante evitar a toda costa la hipovolemia porque contribuye a la hipotensión y empeora el infarto. El análisis combinado de tres estudios aleatorizados de hemicraniectomía realizados en Europa (craneotomía y extracción de parte del cráneo temporal) indica que este método reduce extraordinariamente la mortalidad y que son aceptables los resultados clínicos de los supervivientes.

Está justificada la vigilancia especial en individuos con infarto cerebeloso, los accidentes de ese tipo pueden simular laberintitis por incluir en forma notable vértigo y vómito; la presencia de dolor de cabeza o cuello debe alertar al médico para que piense en accidente cerebeloso por disección del tronco vertebral. Incluso grados mínimos de edema cerebeloso pueden incrementar en forma aguda la presión intracranal (*intracranial pressure*, ICP) o de manera directa comprimir el tallo encefálico. La compresión resultante puede originar coma y paro respiratorio y obligar a la descompresión quirúrgica de urgencia. En muchos centros especializados se practica la descompresión suboccipital profiláctica en caso de grandes infartos cerebelosos y antes de que compriman el tallo encefálico, aunque el método no ha sido sometido rigurosamente a prueba en humanos.



**FIGURA 364-2. Fases principales de la cascada de la isquemia cerebral.** Consultese el texto respecto a detalles. Abreviaturas: PARP, polimerasa de poli-A ribosa (*poly-A ribosepolymerase*); iNOS, sintasa inducible de óxido nítrico (*inducible nitric oxide synthase*).

**TROMBOLISIS INTRAVENOSA.** En su estudio sobre el rPA recombinante (rtPA) y la enfermedad cerebrovascular, el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) encontró que el rtPA intravenoso tiene efectos positivos en algunos pacientes con enfermedad cerebrovascular. En este estudio se utilizó rtPA intravenoso (0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg; 10% por vía intravenosa rápida y el resto en un lapso de 60 min) y lo comparó con placebo en sujetos con una enfermedad de origen isquémico durante las primeras 3 h después del episodio. La mitad de los pacientes recibió el tratamiento en los primeros 90 min. En 64% de los individuos que recibieron rtPA y en 0.6% de los que recibieron placebo se observó hemorragia intracerebral sintomática. Asimismo, se advirtió una reducción no significativa de 4% en la mortalidad de los pacientes que recibieron rtPA (21% recibieron placebo y 17% recibieron rtPA); también se observó un incremento absoluto significativo de 12% en el número de pacientes con incapacidad mínima (32% recibieron placebo y 44% recibieron rtPA). Por lo tanto, pese a la mayor frecuencia de hemorragia intracerebral sintomática, la administración intravenosa de rtPA durante las primeras 3 h después de iniciado el episodio isquémico finalmente mejoró el desenlace clínico.

Los resultados de otros estudios clínicos con rtPA han sido negativos, quizás por la dosis del fármaco y el momento de su aplicación. En el *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) I se utilizó una dosis mayor de rtPA (1.2 mg/kg) y en el ECASS II se utilizó la misma dosis que en el NINDS (0.9 mg/kg, dosis máxima, 90 mg) pero se administró hasta la sexta hora después de iniciado el episodio. No se observaron beneficios significativos, pero en los análisis subsiguientes se advirtió mejoría. En el estudio ATLANTIS se aplicaron las mismas dosis de rtPA utilizadas en el NINDS pero entre 3 y 5 h después del episodio y no se observaron beneficios. Ante las extraordinarias diferencias en el diseño de las investigaciones en cuanto a fármacos y dosis usadas, lapso hasta la trombolisis y gravedad del accidente, no se ha precisado la eficacia exacta de los trombolíticos por vía intravenosa (IV) en el accidente isquémico agudo. Al parecer el riesgo de hemorragia intracraneal se acentúa con los accidentes de mayor magnitud, con lapsos más largos a partir del inicio de los síntomas y con las dosis mayores de rtPA. Al parecer es inocua la dosis establecida de 0.9 mg/kg de peso administrada por vía IV en las siguientes 3 h de haber comenzado el accidente. Después de combinar los datos de todos los estudios aleatorizados de rtPA por vía intravenosa, se ha confirmado la eficacia dentro de un tiempo menor de 3 h y la eficacia posiblemente se amplíe a 4.5 h. Se deben seleccionar pacientes con menos de tres horas de evolución que se beneficiarán de los trombolíticos y para ellos se utilizan métodos imagenológicos avanzados (consultese la sección de neuroimagenología), pero todavía está en fase de investigación. Este fármaco ya ha sido aprobado en Estados Unidos, Canadá y Europa en casos de accidente agudo aplicándolo durante las primeras 3 h después de iniciados los síntomas; es importante hacer lo posible por aplicarlo lo más pronto posible dentro de esta "ventana" de 3 h. El inicio del accidente vascular se define como el momento en que comienzan los síntomas o la última vez en que se observó que el estado del sujeto era normal. En el caso de la persona que al despertar tiene el accidente vascular, su comienzo se define tomando como punto de referencia la hora en que se acostó por la noche. El cuadro 364-1 resume los criterios para considerar a los candidatos y las instrucciones para administrar rtPA por vía intravenosa.

**TÉCNICAS ENDOVASCULARES.** El accidente isquémico por oclusión de un gran vaso intracraneal origina mortalidad y morbilidad elevadas. Las oclusiones de los vasos gruesos [arteria cerebral media (*middle cerebral artery*, MCA), carótida interna y tronco basilar] por lo general incluyen un coágulo de gran volumen y a menudo no se canalizan con la administración IV de rtPA. Por esta razón, hay un interés cada vez mayor en el uso de trombolíticos por vía endoarterial para incrementar la concentración de ellos en el mismo coágulo y llevar al mínimo las complicaciones hemorrágicas generalizadas. En el estudio *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* (PROACT) II se obtuvieron beneficios con la prourocinasa endoarterial en oclusiones agudas de MCA incluso hasta la sexta hora de iniciado el accidente. El tratamiento endoarterial de oclusiones del tronco basilar también puede ser benéfico en pacientes seleccionados. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado la administración endoarterial de los trombolíticos contra el accidente isquémico agudo, sin embargo, muchos centros especializados ofrecen el tratamiento con base en los datos mencionados.

Recientemente ha sido promisoria la trombectomía mecánica intravascular como otro tratamiento del accidente agudo en individuos que no son candidatos para el uso de trombolíticos, muestran contraindicaciones para su empleo o aquellos en que fue ineficaz la recanalización vascular con trombolíticos IV (véase fig. 364-15). La investigación unimodal MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) investigó la capacidad de un nuevo dispositivo de trombectomía endovascular para restaurar el libre tránsito de vasos intracraneales ocluidos, en término de 8 h de aparecer los síntomas del accidente isquémico. En 48% de los pacientes hubo recanalización del vaso y también la hubo en 60% después de emplear métodos endovasculares complementarios. La recanalización satisfactoria a los 90 días tuvo relación con resultados favorables. La FDA en Estados Unidos, con base en estos datos de estudios no aleatorizados, aprobó el uso del dispositivo para revascularización de vasos ocluidos en término de 8 h de

**CUADRO 364-1 TRATAMIENTO DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES ISQUÉMICOS CON ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO HÍSTICO RECOMBINANTE (rtPA) POR VÍA INTRAVENOSA<sup>a</sup>**

Indicaciones	Contraindicaciones
Diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular	Presión arterial sostenida > 185/110 a pesar del tratamiento
Tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la administración del fármaco <3 h	Plaquetas <100 000, HCT <25%; glucosa <50 o >400 mg/100 ml
CT sin signos de hemorragia ni de edema > 1/3 del territorio de la MCA	Tratamiento con heparina en las 48 h previas y PIT prolongado o INR elevado
Edad > 18 años	Síntomas que mejoran con rapidez
Consentimiento del paciente o de su representante	Antecedente de accidente cerebrovascular o de traumatismo craneal en los tres meses anteriores; antecedente de hemorragia intracraneal
	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Síntomas de accidente cerebrovascular menor
	Hemorragia digestiva en los 21 días previos
	Infarto de miocardio reciente
	Estupor o coma

**Administración del rtPA**

Colocación de dos vías intravenosas (evítense vías arteriales o centrales)

Revisar la idoneidad del paciente para el tratamiento con rtPA

Administre 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), 10% de la dosis total en forma de bolo y el resto en 1 h

Vigilancia constante de la presión arterial

No administre ningún otro tratamiento antitrombótico en 24 h

Si se deteriora la situación neurológica o se descontrola la presión arterial, de tenga el goteo, administre crioprecipitado y solicite otro estudio imagológico urgente

Evite la sonda uretral durante >2 h

<sup>a</sup> Véase en la documentación de la activasa (activador del plasminógeno hístico) la lista completa de contraindicaciones y la dosificación.

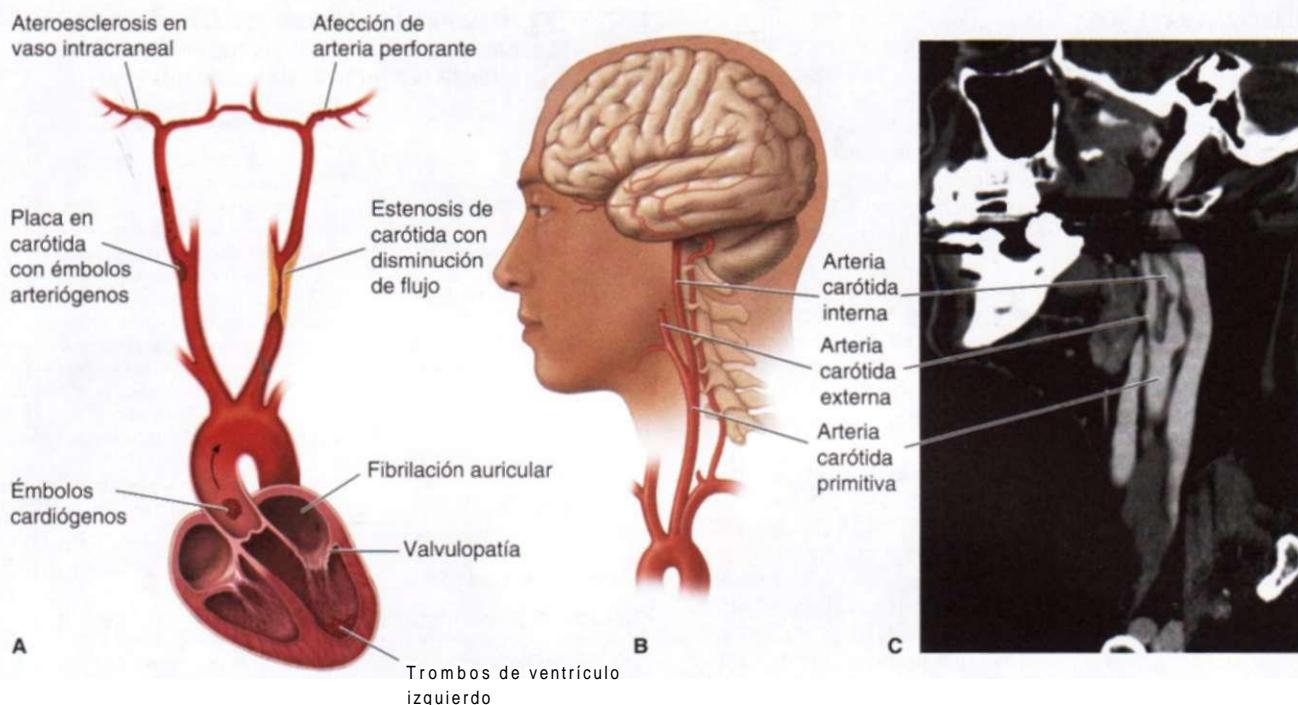
Nota: HCT, hematocrito; INR, índice normalizado internacional; MCA, arteria cerebral media; PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

haber iniciado los síntomas del accidente isquémico agudo. Algunas investigaciones recientes han indicado que su uso es inocuo incluso en personas que han recibido por vía IV rtPA y que no lograron la recanalización. Este tratamiento permite a los centros especializados en accidentes primarios administrar rtPA en individuos que son candidatos idóneos y enviarlos inmediatamente a centros integrales de atención con capacidad de practicar técnicas endovasculares.

**TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO.** Inhibición plaquetaria. El ácido acetilsalicílico es el único antiplaquetario con eficacia probada para el tratamiento inmediato de la crisis isquémica; se cuenta con otros fármacos de este tipo para la prevención secundaria de los accidentes vasculares (véase más adelante en este capítulo). En dos estudios grandes, el *International Stroke Trial* (IST) y el *Chínes Acute Stroke Trial* (CAST), se observó que la administración de ácido acetilsalicílico en las primeras 48 h después del accidente reducía muy poco el riesgo de una recaída y el de mortalidad. De 19 435 pacientes comprendidos en el estudio IST, los que recibieron 300 mg/día de ácido acetilsalicílico mostraron menos fallecimientos en los primeros 14 días (9.0 comparado con 9.4%), un número mucho menor de episodios isquémicos recurrentes (2.8 comparado con 3.9%), ningún aumento en la cifra de accidentes de tipo hemorragia (0.9 comparado con 0.8%) y cierta tendencia a que disminuyera la mortalidad o la invalidez a los seis meses (61.2 comparado con 63.5%). En el caso de CAST, 21 106 individuos con accidente isquémico recibieron 160 mg/día de ácido acetilsalicílico o placebo durante un período hasta de cuatro semanas. En el grupo que recibió ácido acetilsalicílico se observó una reducción mínima en varios aspectos como mortalidad inmediata (3.3 comparado con 3.9%), accidentes isquémicos recurrentes (1.6 comparado con 2.1%), invalidez al volver a casa o muerte (30.5 comparado con 31.6%). Estos estudios demuestran que el ácido acetilsalicílico en el tratamiento del accidente isquémico es inocuo y a la vez genera un beneficio neto reducido. Por cada 1 000 accidentes cerebrovasculares tratados con este fármaco, en promedio se evitarán en las primeras semanas nueve fallecimientos o recurrencias no fatales y aproximadamente 13 pacientes menos habrán muerto o quedarán invalidos en los siguientes seis meses.

El abciximab, inhibidor del receptor de glucoproteína IIb/IIIa es un producto promisorio para tratamiento inmediato, pero recientemente hubo necesidad de interrumpir un estudio en humanos por la frecuencia excesiva de hemorragia intracraneal.

**Anticoagulantes.** En innumerables estudios clínicos no se ha demostrado beneficio de los anticoagulantes en el tratamiento primario de la isquemia cerebral ate-



**FIGURA 364-3. Fisiopatología del accidente isquémico.** A. Esquema que ilustra los tres mecanismos principales que explican el accidente isquémico: 1) oclusión de vaso intracranal por un émbolo que se origina en un sitio distante (p.ej., punto de origen en el corazón como el caso de la fibrilación auricular o émbolos arterioartériales por una placa ateroesclerótica en carótida) y que suelen afectar grandes vasos intracraneales; 2) trombosis *in situ* de un vaso intracranal que afecta en forma típica las arterias perforantes pequeñas que provienen de las grandes arterias intracraneales; 3) deficiencia de irrigación causada por estenosis que limita el flujo de un gran vaso extracraneal (como la carótida interna) o intracraneal y así se origina isquemia en "parteaguas", B y C. Esquema y angiograma por CT reformateado de las arterias carótidas primitiva, interna y externa. La estenosis muy ajustada de la arteria carótida interna que se puede acompañar de émbolos cerebrales o isquemia con limitación de flujo, fue el trastorno identificado en este paciente.

íotrombótica. En algunas investigaciones se han comparado los antiplaquetarios con los anticoagulantes administrados en las siguientes 12 a 24 h del hecho patológico inicial. El U.S. Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), en donde se investigó la utilidad de la heparina de bajo peso molecular, no demostró beneficio en comparación con el ácido acetilsalicílico. En el IST se probó la heparina SC no fraccionada, en comparación con el ácido acetilsalicílico. Este anticoagulante por vía subcutánea no brindó mayor beneficio en comparación con el ácido acetilsalicílico, pero sí incrementó los índices de hemorragia. Algunas investigaciones con heparina de bajo peso molecular tampoco han mostrado beneficio constante en el accidente isquémico agudo. Por lo general, los estudios han mostrado un riesgo excesivo de hemorragia cerebral y generalizada con la anticoagulación inmediata o aguda. Por este motivo, los estudios no apoyan el empleo de la heparina ni de otros anticoagulantes en sujetos con accidente aterotrombótico.

**NEUROPROTECCIÓN.** La neuroprotección consiste en aplicar un tratamiento que prolongue la tolerancia del encéfalo a la isquemia. Se ha demostrado que los fármacos que bloquean las vías de los aminoácidos excitadores protegen a las neuronas y las células de la glía en los animales, pero a pesar de los estudios clínicos no se ha demostrado su utilidad en los humanos. La hipotermia es un neuroprotector potente en individuos en paro cardiaco (cap. 269) y también protege el sistema nervioso contra el accidente cerebrovascular en modelos animales, pero no se ha estudiado en forma adecuada en sujetos con el accidente isquémico.

**CENTROS ESPECIALIZADOS EN ACCIDENTES CEREBROVASCULARES Y SU REHABILITACIÓN.** La atención dentro de unidades integrales y especializadas en accidentes cerebrovasculares seguida de rehabilitación mejora los resultados neurológicos y reduce la mortalidad. El empleo de "rutas" clínicas y personal especializado en sujetos con este tipo de accidentes mejora la atención. Los grupos especializados que atienden a estos pacientes durante las 24 h son muy importantes para el tratamiento médico inmediato y la posible aplicación de trombolíticos.

La rehabilitación correcta del paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular comprende la aplicación temprana de fisioterapia, terapia ocupacional (ergoterapia) y terapia foniátrica. Es importante enseñar al enfermo y sus familiares todo lo referente a la deficiencia neurológica; la manera de evitar las complicaciones de la inmovilidad (como neumonía, DVT y embolia pulmonar, úlceras de decúbito y contracturas musculares) y brindar apoyo y orientación para superar las deficiencias. Con la rehabilitación se intenta devolver al paciente a su hogar y optimizar su recuperación al aplicar un régimen seguro y progresivo que se adapte a cada enfermo. Además, se ha demostrado que la terapéutica de "sujeción" (sujetar el lado no afectado) mejora la hemiparesia incluso varios años después del accidente, lo que indica que quizás la fisioterapia "re-

craneales; 3) deficiencia de irrigación causada por estenosis que limita el flujo de un gran vaso extracraneal (como la carótida interna) o intracraneal y así se origina isquemia en "parteaguas", B y C. Esquema y angiograma por CT reformateado de las arterias carótidas primitiva, interna y externa. La estenosis muy ajustada de la arteria carótida interna que se puede acompañar de émbolos cerebrales o isquemia con limitación de flujo, fue el trastorno identificado en este paciente.

dula" vías nerviosas no utilizadas. Este hallazgo revela que el sistema nervioso del ser humano es más adaptable de lo que se pensaba, lo que constituye el punto de partida para realizar una serie de investigaciones en busca de estrategias físicas y farmacológicas que mejoren la recuperación neurológica a largo plazo.

#### CAUSAS DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA

(Figs. 364-1 y 364-3 y cuadro 364-2.) El tratamiento inicial del evento isquémico no suele depender de su origen, pero es indispensable definir su causa para reducir el riesgo de una recurrencia. Algunos aspectos a los que hay que prestar atención particular son la fibrilación auricular y la ateroesclerosis carótidea, porque obligan a estrategias de prevención secundaria. La sintomatología inicial y los datos de la exploración física son los elementos que a menudo señalan el origen del accidente o limitan las posibilidades a unas cuantas causas. El empleo sensato de los análisis de laboratorio y estudios imagenológicos completa la evaluación inicial. Sin embargo, cerca de 30% de los accidentes vasculares permanecen sin explicación pese a la evaluación extensa.

La exploración clínica se debe orientar al sistema vascular periférico y cervical (auscultación carotídea en busca de soplos, presión arterial y comparación de la presión en ambos brazos); el corazón (disritmias, soplos), las extremidades (émbolos periféricos) y la retina [efectos de la hipertensión y de los émbolos de colesterol (placas de Hollenhorst)]. Se realiza una exploración neurológica completa para localizar el sitio de la lesión. Casi siempre está indicado algún estudio imagenológico del encéfalo y es necesario en sujetos en quienes se piensa usar trombolíticos; se puede combinar con angiografía CT o angiografía por MRI para explorar el cuello y los vasos intracraneales (consultese "Imagenología" más adelante en este capítulo). Además se piden varios estudios, como radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG), análisis de orina, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrolitos séricos y nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucemia, los estudios serológicos de sífilis, perfil de lípidos séricos, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina (*partial thromboplastin time*, PTT). El ECG exhibe anomalías de la conducción y arritmias o bien datos de infarto reciente del miocardio (*myocardial infarction*, MI).

**Accidente cardioembólico.** Los émbolos provenientes del corazón causan, en promedio, 20% de los accidentes de tipo isquémico. El accidente cerebrovascular que es consecuencia de una cardiopatía se debe casi siempre a la embolización del material trombótico que se formó en la pared auricular o

**CUADRO 364 2 CAUSAS DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR**

Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Trombosis	Hipercoagulación
Infarto lagunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C
Trombosis de un vaso grande	Deficiencia de proteína S
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III
Oclusión embólica	Síndrome de antifosfolípidos
Arterioarterial	Mutación del factor V Leiden <sup>a</sup>
Bifurcación carotidea	Mutación de la protrombina G20210 <sup>b</sup>
Arco sónico	Neoplasia diseminada
Disección arterial	Drepanocitosis
Cardioembólica	Talasemias betas
Fibrilación auricular	Policitemia vera
Trombo mural	Lupus eritematoso generalizado
Infarto del miocardio	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombótica trombocitopenica
Valvulopatías	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteínemias
Prótesis valvular	Síndrome nefrótico
Endocarditis bacteriana	Enfermedad inflamatoria intestinal
Embolia paradójica	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis de senos venosos <sup>c</sup>
Agujero oval permeable •	Displasia fibromuscular
Aneurisma del tabique interauricular	Vasculitis
Contraste espontáneo del eco	Vasculitis diseminada (PAN, Wegener, Takayasu, arteritis de células gigantes)
	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, fúngica, bacteriana, zoster)
	Cardiógena
	Calcificación de la válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardíaco
	Endocarditis marantica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasospasmo por hemorragia subaracnoidea
	Drogas: cocaína, anfetamina
	Enfermedad de moyamoya
	Eclampsia

<sup>a</sup> Origina principalmente trombosis de senos venosos.

<sup>b</sup> En ocasiones se acompaña de hipercoagulación.

**Nota:** SNC, sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nudosa.

ventricular o en las válvulas de la mitad izquierda del corazón. Los trombos se desprenden y se convierten en émbolos que viajan por la circulación arterial. Algunas veces el trombo se fragmenta o lisa momentáneamente y provoca un TIA. Por el contrario, cuando la oclusión arterial se prolonga origina una enfermedad cerebrovascular. Los accidentes de tipo embólico son de inicio repentino e inmediatamente se alcanza la deficiencia neurológica máxima. Despues de la isquemia prolongada, el tejido se irriga de nuevo y se forman hemorragias petequiales dentro del territorio isquémico. Este fenómeno no tiene importancia desde el punto de vista clínico y se debe distinguir de la hemorragia intracraneal franca en la región del accidente isquémico, donde el efecto ocupativo de la sangre (hemorragia) provoca deterioro de la función neurológica.

Los émbolos provenientes del corazón se alojan en la arteria cerebral media (MCA), arteria cerebral posterior (*posterior cerebral artery*, PCA) o alguna de sus ramas; rara vez se instalan en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACÁ). Los émbolos que son lo suficientemente grandes como para obstruir el tallo de la MCA (3 a 4 mm) originan infartos más grandes que abarcan sustancias blanca y gris además de algunas porciones de la superficie cortical y la sustancia blanca subyacente. Los émbolos más pequeños casi siempre obstruyen las ramas más pequeñas de las arterias corticales o penetrantes. La ubicación y el tamaño de los infartos en determinado lecho vascular dependen de la circulación colateral.

En casi todo el mundo, las causas principales de accidente cardioembólico son la fibrilación auricular no reumática (llamada a menudo no valvular), el infarto del miocardio, las prótesis valvulares, la cardiopatía reumática y la miocardiopatía isquémica (cuadro 364-2). Los trastornos cardíacos que originan embolias cerebrales se describen en los capítulos correspondientes sobre cardiopatías. Sin embargo, destacaremos en este apartado algunos aspectos pertinentes.

**CUADRO 364-3 RECOMENDACIONES APROBADAS SOBRE LA PROFILAXIS ANTITROMBOTICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

Edad	Factores de riesgo <sup>d</sup>	Recomendación
<65	>1	Warfarina INR 2-3
	0	Ácido acetilsalicílico
65-75	>1	Warfarina INR 2-3
	0	Warfarina INR 2-3 o ácido acetilsalicílico
>75		Warfarina INR 2-3

<sup>d</sup> Los factores de riesgo incluyen haber padecido un ataque isquémico transitorio o accidente vascular, hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, embolia generalizada, estenosis mitral o la colocación de una prótesis valvular cardíaca.

**Fuente:** con autorización de DE Singer et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest: 126:429S, 2004.

En general, la fibrilación auricular no reumática constituye la causa más frecuente de embolia cerebral. Supuestamente, en la aurícula o la orejuela que se encuentra fibrilando se forma un trombo que posteriormente emboliza. Los individuos con fibrilación auricular tienen un riesgo anual promedio de sufrir un accidente vascular de alrededor de 5% y esta cifra varía con algunos factores de riesgo como senectud, hipertensión, función deficiente del ventrículo izquierdo, cardioembolia previa, estenosis mitral, válvula cardíaca protésica o diabetes. Las personas menores de 65 años de edad y sin ninguno de estos factores tienen un riesgo anual de padecer un accidente cerebrovascular de alrededor de 0.5%, en tanto que quienes poseen casi todos los factores aludidos tienen un riesgo anual de aproximadamente 15%. Otros factores de riesgo para la formación de trombos auriculares son la hipertrofia auricular izquierda y la insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiopatía reumática suele causar accidentes de tipo isquémico cuando se acompaña de una estenosis mitral apretada o de fibrilación auricular. Los principios para utilizar warfarina y ácido acetilsalicílico en la prevención secundaria se basan en los factores de riesgo (cuadro 364-3).

El infarto reciente del miocardio puede ser el punto de origen de émbolos, en particular si es transmural y se ubica en la pared anteroapical del ventrículo; se ha demostrado que los anticoagulantes con fines profiláticos después de un infarto reducen el riesgo de que se produzca un accidente cerebrovascular. El prolapsio de válvula mitral no suele producir émbolos, a menos que sea muy pronunciado.

La embolización paradójica se observa cuando los trombos venosos se desplazan hasta la circulación arterial a través de un agujero oval persistente o una comunicación interauricular. La ecocardiografía con medio de contraste de "burbujas" (inyección intravenosa de solución salina agitada durante una ecocardiografía transtorácica o transesofágica) demuestra la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y exhibe al conducto que provoca la embolización paradójica. Como otra posibilidad, se puede deducir la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda si inmediatamente después de la inyección IV de solución salina agitada, se observan por medio de ecografía burbujas durante el estudio Doppler transcranial de la MCA; hay que pensar en la presencia de AVM pulmonar si el estudio es positivo, aunque en el ecocardiograma no se detecten cortocircuitos intracardiacos. Ambas técnicas son muy sensibles para detectar los cortocircuitos de derecha a izquierda. Además de los coágulos venosos, la embolización paradójica es causada a veces por émbolos de grasa y células neoplásicas, endocarditis bacteriana, aire intravenoso y émbolos de líquido amniótico que se forman durante el parto. La importancia del cortocircuito de derecha a izquierda como causa de accidentes cerebrovasculares es controversial, especialmente porque estos cortocircuitos se observan en alrededor de 15% de la población general. Algunos estudios indican que el riesgo aumenta únicamente en presencia de un aneurisma concomitante en el tabique interauricular. El hecho de que algunos émbolos se originan en alguna vena, casi siempre un trombo de una vena profunda, confirma la importancia del cortocircuito de derecha a izquierda en ciertos casos.

La endocarditis bacteriana origina la formación de vegetaciones valvulares que constituyen el punto de partida de émbolos sépticos múltiples. La presencia de síntomas y signos multifocales en un paciente con un accidente cerebrovascular despierta la posibilidad de endocarditis bacteriana. En estos enfermos aparecen infartos microscópicos y los grandes infartos sépticos evolucionan a veces hasta transformarse en abscesos cerebrales o bien provocan una hemorragia al interior del infarto, lo que impide utilizar anticoagulantes o trombolíticos. Los aneurismas micóticos causados por émbolos sépticos originan una hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

**Accidente embólico arterioarterial.** Algunos trombos formados en las placas ateroescleróticas se embolizan hasta llegar a las arterias intracraneales

CUADRO 364-4 FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE UN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Factores de riesgo	Riesgo relativo	Reducción del riesgo relativo con el tratamiento	N.º necesario para tratar*	
			Prevención primaria	Prevención secundaria
Hipertensión	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68% con warfarina y 21% con ácido acetilsalicílico	20-83	13
Diabetes	1.8-6	No se obtiene ningún efecto probado		
Tabaquismo	1.8	50% anual; riesgo "basal" a los 5 años después de interrupción del tabaquismo		
Hiperlipidemia	1.8-2.6V	16-30%	560	230
Estenosis asintomática de carótida	2.0	53%	85	N/A
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 70-99%)		65% a los 2 años	N/A	12
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 50-69%)		29% a los 5 años	N/A	77

\* Número necesario para tratar o evitar un accidente cerebrovascular, anualmente. En este punto no se considera la prevención de otros resultados cardiovasculares.

Nota: N/A, no aplicable.

originando un accidente embólico arterioarterial. Otra posibilidad es la trombosis aguda de un vaso enfermo y el bloqueo resultante origina el accidente cerebrovascular al provocar isquemia en el territorio encefálico que irriga. A diferencia de lo que sucede en los vasos del miocardio, la embolia arterioarterial al parecer constituye el mecanismo que origina la isquemia. El punto de partida más frecuente de los émbolos es la bifurcación carotídea, pero puede ser cualquier vaso enfermo como el cayado aórtico, la carótida primitiva o interna, las arterias vertebrales y el tronco basilar. El origen más frecuente de las embolias arterioarteriales es la ateroesclerosis de la bifurcación carotídea, pero los tratamientos hipolipidemiantes reducen este riesgo.

**ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA.** La ateroesclerosis carotídea es más frecuente en la bifurcación de la carótida primitiva y el segmento proximal de la carótida interna. También puede haber ateroesclerosis en el sifón carotídeo, que es una zona dentro del seno cavernoso. Algunos de los factores de riesgo para padecer ateroesclerosis carotídea son sexo masculino, senectud, tabaquismo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia; son los mismos factores de riesgo para padecer cualquier accidente cerebrovascular (cuadro 364-4). Se ha calculado que la aterosclerosis carotídea origina 10% de los accidentes isquémicos. Para un comentario más detallado de la patogenia de la ateroesclerosis, consultar el capítulo 235.

La estenosis carotídea se clasifica según la presencia o ausencia de síntomas y el grado de estenosis (porcentaje de estrechez del segmento más angosto, comparado con un segmento más distal de la carótida interna). La estenosis carotídea sintomática implica que la persona ha sufrido ya un accidente cerebrovascular o TIA en la distribución de la arteria y tiene mayor riesgo de recurrir que la estenosis asintomática, donde la persona no tiene síntomas y la estenosis se identifica por métodos de cribado. Entre mayor es la estenosis mayor será el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular, con excepción de aquellos con una oclusión casi total, en quienes el riesgo de este accidente es menor.

## ATEROESCLEROSIS DE CARÓTIDA

El segmento enfermo puede ser extraído por cirugía (endarterectomía), o tratado en forma paliativa con endoprótesis o con angioplastia con balón o sin él.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** La estenosis carotídea sintomática se estudió en el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST). En ambos estudios se observaron efectos positivos considerables de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 70% o más. En el NASCET, el riesgo promedio acumulado de accidente ipsilateral a los dos años fue de 26% en los pacientes tratados con medidas médicas y de 9% en quienes se combinó el mismo tratamiento médico con endarterectomía carotídea; esta reducción absoluta de 17% en el grupo tratado quirúrgicamente corresponde a una reducción de 65% del riesgo relativo a favor de la cirugía (cuadro 364-4). Asimismo, en el NASCET se demostraron efectos positivos considerables (aunque no tan notables) de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 50 a 70%. En el ECST se advirtieron efectos negativos

con el tratamiento quirúrgico de los individuos con estenosis <30 por ciento.

El riesgo de un accidente cerebrovascular y el posible beneficio que se obtendría con la cirugía, dependen de la presencia de síntomas retinianos en comparación con los hemisféricos, la magnitud de la estenosis arterial, el grado de otros trastornos médicos (como aspecto destacable, en los estudios NASCET y ECST se excluyeron a pacientes de alto riesgo con enfermedades graves de corazón, pulmones o riñones); las cifras institucionales de morbilidad y mortalidad operatoria, la fecha de la cirugía en relación de los síntomas y otros factores. Un metaanálisis reciente de los datos de los estudios NASCET y ECST señaló que la endarterectomía tiene mayores beneficios si se realiza en las siguientes dos semanas de haber iniciado los síntomas. Como aspecto adicional, el beneficio es más notable en personas mayores de 75 años y al parecer es mayor en los varones que en las mujeres.

En resumen, en el paciente con múltiples factores de riesgo de ateroesclerosis, isquemia hemisférica sintomática, estenosis apretada de la arteria carótida interna y un índice institucional de morbilidad y mortalidad perioperatoria menor de 6%, se debe realizar una endarterectomía. Sin embargo, si el índice de accidente cerebrovascular perioperatorio es mayor de 6%, los beneficios de la cirugía son dudosos.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la *enfermedad asintomática de la carótida* han sido esclarecidas por

los resultados del *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST). En el primer estudio se asignaron de forma aleatoria a personas asintomáticas con estenosis de 60% o mayor, para recibir tratamiento médico a base de ácido acetilsalicílico o la misma terapia médica y además endarterectomía carotídea. En el grupo quirúrgico surgió el riesgo quinquenal de accidente ipsilateral (y cualquier accidente perioperatorio o muerte) de 5.1% en comparación con el riesgo en el grupo médico que fue de 11%. Los datos anteriores demuestran una disminución de 53% en el riesgo relativo, pero la disminución del riesgo absoluto es sólo de 5.9% a los cinco años o 1.2% anual (cuadro 364-4). Prácticamente la mitad de los accidentes cerebrovasculares del grupo quirúrgico fueron causados por angiogramas preoperatorios. Datos recientes del ACST, realizado en 3 120 pacientes asintomáticos con asignación aleatoria para ser sometidos a endarterectomía o terapia médica con estenosis de la carótida mayor de 60% muestran que el riesgo quinquenal de accidente cerebrovascular del grupo quirúrgico (incluido el accidente perioperatorio o la muerte) fue de 6.4%, en comparación con 11.8% en el grupo sometido a tratamiento médico (disminución de riesgo relativo de 46% y de riesgo absoluto, 5.4%).

En los estudios ACAS y ACST, el índice de complicaciones perioperatorias fue mayor en mujeres y ello quizás anula cualquier beneficio en la disminución quinquenal del riesgo de accidente cerebrovascular. Es posible que con la vigilancia a plazo más largo surja un beneficio neto en ellas. En la actualidad la práctica de endarterectomía carotídea en mujeres asintomáticas es un punto particularmente controvertido.

En resumen, la evolución natural de la estenosis asintomática tiene un índice de accidentes cerebrovasculares de casi 2% anual, en tanto que el individuo sintomático tiene un riesgo anual de 13%. Todavía no se sabe si la revascularización carotídea es recomendable en el individuo asintomático y la decisión depende de factores numerosos como las preferencias individuales, la edad del paciente y la presencia de otras enfermedades concomitantes. En el paciente con estenosis carotídea asintomática se recomienda utilizar las medidas médicas destinadas a reducir los factores de riesgo de ateroesclerosis, por ejemplo, estatinas y ácido acetilsalicílico. Al igual que en la fibrilación auricular, es indispensable orientar al paciente sobre los accidentes isquémicos para poder revisar su tratamiento en caso de presentar síntomas.

**TERAPIA ENDOVASCULAR.** La angioplastia con balón, combinada con la colocación de endoprótesis, es un procedimiento que se utiliza cada vez con mayor frecuencia para recanalizar arterias carótidas estenóticas y conservar su luz permeable. Estas técnicas permiten tratar la estenosis no sólo en la bifurcación carotídea sino también cerca de la base del cráneo y en los segmentos intracraneales. En el estudio SAPPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) se asignó de forma aleatoria a enfermos de alto riesgo (definidos como aquellos que tenían coronariopatía o neumopatía clínicamente importante, oclusión de la carótida contralateral, nueva estenosis después de una endarterectomía, parálisis del nervio laríngeo contralateral, haber sido sometidos a cirugía radical de cuello o radiación y tener más de 80 años), con estenosis carotídea sintomática mayor de 50% o estenosis asintomática mayor de 80%, para que se les colocara una endoprótesis con un dispositivo para protección de émbolos distales o realizar una endarterectomía. El riesgo de muerte, accidente cerebrovascular o infarto del miocardio en término de 30 días y de accidente ipsilateral en un año, fue de 12.2% en el grupo al que se colocó la endoprótesis y 20.1% en el grupo sometido a endarterectomía ( $p = 0.055$ ) y ello sugirió que la endoprótesis, como mínimo, es

similar a la endarterectomía como opción terapéutica en este grupo de enfermos con elevado riesgo quirúrgico. Sin embargo, los resultados con las dos intervenciones quizás no sean mejores que dejar sin tratamiento las estenosis carotídeas, particularmente en personas asintomáticas y gran parte del beneficio observado en el grupo al que se colocó la endoprótesis provino de disminución en la frecuencia de MI antes y después del procedimiento. Están en marcha estudios multicéntricos que comparan la colocación de endoprótesis con la endarterectomía en sujetos de menor riesgo que en la población estudiada previamente en los estudios NASCET, ECST, ACAS y ACST (véase antes en este capítulo).

**CORTOCIRCUITOS QUIRÚRGICOS.** La cirugía de derivación extracraneal/intracraneal (EC-IC) no ha sido eficaz contra las estenosis ateroescleróticas no accesibles por la endarterectomía carotídea habitual. Sin embargo, está en marcha un estudio para valorar si los individuos con menor riesgo cerebral, basado en los datos de la tomografía de emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) se beneficiarán de la derivación extracraneal/intracraneal.

**OTRAS CAUSAS DE ACCIDENTE EMBÓLICO ARTERIOARTERIAL.** La *ateroesclerosis intracraneal* provoca accidentes cerebrovasculares por un mecanismo embólico o por trombosis de un vaso enfermo y es más frecuente en las personas de ascendencia asiática y afroamericana. El estudio WASID (*Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease*) se asignó en forma aleatoria a pacientes con estenosis sintomática (50 a 99%) de un gran vaso intracraneal, para recibir dosis elevadas de ácido acetilsalicílico (1 300 mg/día) o warfarina (buscando como meta un índice internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR) entre 2.0 y 3.0 y que tuvieran un desenlace combinado de accidente isquémico, hemorragia cerebral o fallecimiento por alguna causa vascular distinta de accidente cerebrovascular. El estudio fue interrumpido en forma temprana por mayores riesgos vinculados a la anticoagulación con warfarina. Con una vigilancia media de 1.8 años se observó el desenlace primario en 22.1% del grupo que recibió ácido acetilsalicílico y en 21.8% del que recibió warfarina. El fallecimiento por todas las causas se identificó en 4.3% del grupo que recibió ácido acetilsalicílico y en 9.7% del grupo en que se usó warfarina; 3.2% de los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico presentaron hemorragias importantes, en comparación con 8.3% de los sujetos que ingirieron warfarina.

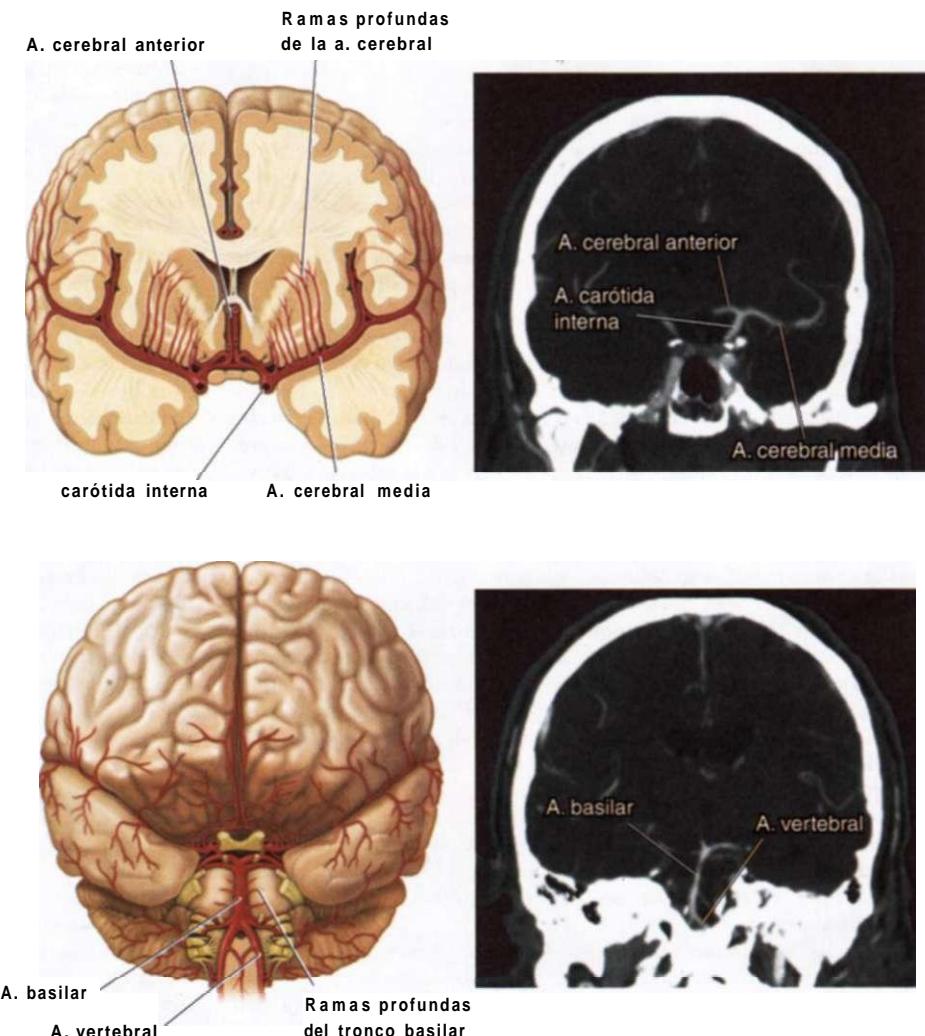
Ante la evolución natural grave de la ateroesclerosis intracraneal sintomática (en el grupo del ácido acetilsalicílico del estudio WASID, 15% de los enfermos presentaron un accidente cerebrovascular en término de los primeros 12 meses, a pesar de las medidas médicas intensivas actuales), algunos centros tratan las lesiones sintomáticas con angioplastia intracraneal y colocación de endoprótesis. Esta intervención no ha sido comparada con las medidas médicas para evitar el accidente en esta población de pacientes, pero es posible que en el futuro cercano se lleven a la práctica investigaciones en humanos. Tampoco se sabe si la derivación por EC-IC u otros procedimientos en los vasos extracraneales que llevan sangre a las arterias piales, sea de utilidad.

La *disección* de la carótida interna, las arterias vertebrales o incluso de los vasos ubicados más allá del círculo de Willis constituye una causa frecuente de accidente embólico en las personas jóvenes (menores de 60 años de edad). Esta disección suele ser dolorosa y se manifiesta varias horas o días antes del accidente. La disección de los vasos extracraneales rara vez causa hemorragia gracias a su capa adventicia tan resistente. Las disecciones intracraneales, por otra parte, originan en ocasiones una hemorragia subaracnoidea ya que la adventicia de los vasos intracraneales es delgada y facilita la formación de seudoaneurismas, que obligan a corregirlos en forma quirúrgica para evitar que se rompan de nuevo. Un aspecto controvertido es tratar los seudoaneurismas asintomáticos, después de una disección. La causa de la disección a menudo se desconoce y las recurrencias son ocasiona-

les. Algunas enfermedades vinculadas con la disección son la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, el síndrome de Marfan, la necrosis quística de la capa media y la displasia fibromuscular. Los traumatismos (por lo general un accidente automovilístico o una lesión deportiva) causan en ocasiones disecciones de las arterias carotídeas y vertebrales. La terapia manual de la columna se ha vinculado de manera independiente con disección de las arterias vertebrales y accidente cerebrovascular. Muchos de los casos de disección se resuelven de manera espontánea y es raro observar accidentes cerebrovasculares o TIA después de dos semanas. No se han realizado estudios comparativos de anticoagulantes y antiplaquetarios, pero muchos médicos administran los primeros durante tres a seis meses y luego cambian durante seis a nueve meses a antiplaquetarios una vez que el vaso se ha recanalizado.

**Accidente de vasos pequeños.** El término *infarto lagunar* se refiere a la necrosis residual después de una oclusión aterotrombótica o lipohialinótica de una arteria de calibre pequeño (30 a 300 pm) en el encéfalo. El término *accidente de vasos pequeños* se refiere a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas y en la actualidad es el término que se prefiere. Los accidentes de este tipo comprenden alrededor de 20% de todos los accidentes cerebrovasculares.

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS.** El tronco de la arteria cerebral media, las arterias que integran el polígono de Willis (segmento A1, arterias comunicantes anterior y posterior y segmento P1) y las arterias basílares y vertebrales emiten ramas de 30 a 300 pm que penetran en la sustancia profunda gris y blanca del cerebro o el tallo encefálico (fig. 364-4). Cada una de las ramas de menor calibre se puede ocluir por aterotrombosis en su origen o por engrasamiento



**FIGURA 364-4. Esquemas y angiogramas por CT reformateados en el corte coronal** que ilustran arterias perforantes profundas que intervienen en accidentes de vasos pequeños. En la circulación anterior, las arterias perforantes pequeñas llamadas lenticuloestriadas provienen de la porción proximal de las arterias cerebrales anterior y media, llevan sangre a estructuras subcorticales profundas (**esquema e imagen superiores**). En la circulación posterior, arterias similares nacen directamente de la arteria vertebral y del tronco basilar para llevar sangre al tallo encefálico (**esquema e imagen inferiores**). La oclusión de una sola arteria perforante origina una zona circunscrita de infarto (en el lenguaje histopatológico recibe el nombre de "laguna"). Estos vasos son demasiado finos como para ser visualizados en la angiografía por tomografía computadoraizada.

lipohialinótico. La trombosis de estos vasos origina infartos pequeños conocidos como *lagunas* (del latín *lacuna*, o "cúmulo" de líquido detectado en la necropsia). Su diámetro varía entre 3 mm y 2 cm. Los principales factores de riesgo son la hipertensión y el envejecimiento.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síndromes lagunares más frecuentes son: 1) *hemiparesia motora pura* con infarto en el brazo posterior de la cápsula interna o la base de la protuberancia; casi siempre se extiende hasta la cara, los brazos y las piernas; 2) *accidente sensitivo puro* por un infarto en la porción ventrolateral del tálamo; 3) *hemiparesia atóxica* por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la cápsula interna, y 4) *disartria y torpeza de la mano* o el brazo por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la rodilla de la cápsula interna.

Los síntomas transitorios (TÍA de vasos pequeños) presagian en ocasiones un infarto de vasos pequeños; aparecen varias veces al día y duran sólo unos minutos. La recuperación de un infarto de vasos pequeños comienza en horas o días y concluye en varias semanas o meses; no obstante, en algunos casos originan incapacidad permanente. El tratamiento antitrombótico combinado no suele prevenir los accidentes vasculares en las "lagunas fluctuantes".

Algunos accidentes cerebrovasculares que se originan en un vaso grande (por trombosis o embolia) se manifiestan al principio en forma de síndrome lagunar con infarto de vasos pequeños. Por lo tanto, es importante buscar el origen embólico (carótidas y corazón) al examinar a estos pacientes. La prevención secundaria del accidente lagunar entraña modificar varios factores de riesgo, específicamente reducir la presión arterial (consúltense "Prevención primaria y secundaria de infarto cerebral y TÍA", más adelante en este capítulo).

#### CAUSAS MENOS FRECUENTES DE INFARTO CEREBRAL

(Cuadro 364-2.) Los *estados de hipercoagulación* (cap. 59) aumentan el riesgo de padecer una trombosis venosa y por tanto pueden producir una trombosis de los senos venosos. La deficiencia de proteína S y la homocisteinemia también originan trombosis arteriales. El lupus eritematoso generalizado con endocarditis de Libman-Sacks provoca en ocasiones una embolia cerebral. Estas enfermedades se superponen con el síndrome anti-fosfolípido, que suele requerir de anticoagulantes permanentes para evitar nuevos accidentes.

La *trombosis venosa* de los senos lateral o sagital o la trombosis de las pequeñas venas corticales es una complicación del embarazo o puerperio, sepsis, infecciones intracraneales (meningitis) y deshidratación. Es más frecuente en los pacientes con una trombofilia confirmada en el laboratorio (cuadro 364-2) como policitemia, drepanocitosis, deficiencia de proteína C o de proteína S, mutación del factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada), deficiencia de antitrombina III, homocisteinemia y mutación G20210 de la protrombina. Las mujeres que toman anticonceptivos orales y poseen la mutación G20210 tienen un alto riesgo de sufrir una trombosis venosa. Estas pacientes manifiestan cefalea, signos neurológicos focales (sobre todo paraparesia) y convulsiones. La CT a menudo es normal, a menos que se haya producido una hemorragia venosa intracraneal, pero la venografía por MRI o la arteriografía convencional por rayos X permiten ver fácilmente la oclusión del seno venoso. Si la trombosis de los senos venosos es más grave se acompaña de signos de hipertensión intracraneal y coma. La heparina intravenosa, a pesar de la presencia de hemorragia intracraneal, reduce la morbilidad y mortalidad y el pronóstico a largo plazo es bueno. La heparina impide que la trombosis avance y reduce la hipertensión venosa y la isquemia. Dependiendo de la resolución del coágulo del seno venoso y mientras no se detecta un estado de hipercoagulación subyacente, muchos médicos administran warfarina sódica durante tres a seis meses y después la sustituyen por ácido acetilsalicílico. Los anticoagulantes se prolongan indefinidamente en caso de trombofilia.

La *anemia drepanocítica* (enfermedad SS) es una causa frecuente de accidente cerebrovascular en niños. Un subgrupo de portadores homocigotos de esta mutación de la hemoglobina presentan el accidente en la niñez, situación que puede ser prevista por la cuantificación del flujo sanguíneo de alta velocidad dentro de la MCA por medio de ecosonografía Doppler transcraneal. En caso de identificar una gran velocidad de flujo en los niños, la exanguinotransfusión agresiva reduce de manera importante el riesgo de accidente cerebrovascular y si se interrumpe aumenta nuevamente el problema, de manera proporcional al aumento de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media.

La *displasia fibromuscular* afecta a las arterias cervicales y predomina en mujeres. Las arterias carótidas o vertebrales adquieren aspecto de rosario, con estenosis múltiples que alternan con dilataciones segmentarias. La oclu-

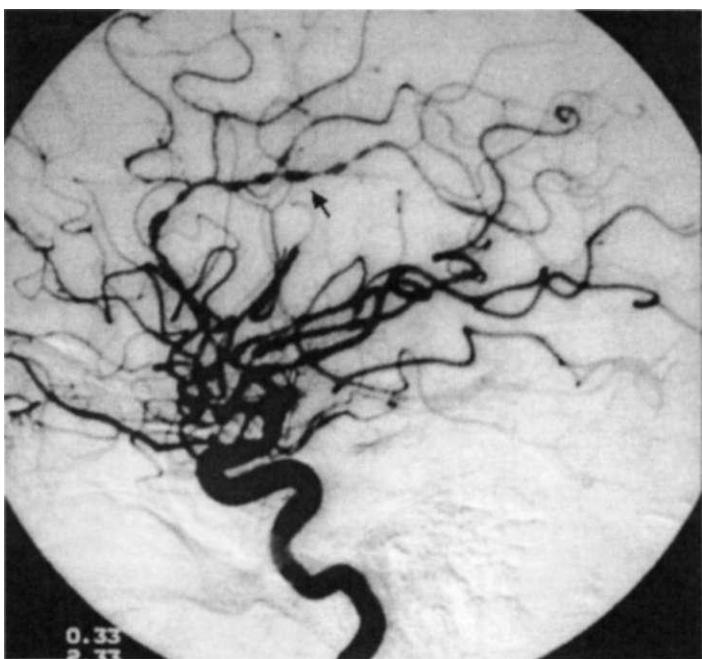


FIGURA 364-5. Angiograma cerebral de un varón de 32 años con vasculitis del sistema nervioso central. Se observa como dato impresionante las "cuentas" (flechas) típicas de esta enfermedad.

sión suele ser incompleta. Por lo general es asintomática, pero en ocasiones se acompaña de un soplo audible, un TÍA o un infarto cerebral. Es frecuente la afección de las arterias renales y puede originar hipertensión. La causa y la evolución natural de la displasia fibromuscular se desconocen (cap. 243). El TÍA O el infarto cerebral se manifiesta únicamente cuando la estenosis es muy apretada. Los anticoagulantes y los antiplaquetarios tienen buenos resultados en algunos casos.

La *arteritis de temporal* (*arteritis de células gigantes*) (cap. 319) es una enfermedad casi exclusiva de los ancianos donde el sistema de la carótida externa, en concreto las arterias temporales, se convierten en el asiento de una inflamación granulomatosa subaguda con células gigantes. La oclusión de las ramas coroideas posteriores de la arteria oftálmica produce ceguera en uno o en ambos ojos, que se puede evitar con corticosteroides. Rara vez es causa de infarto cerebral, pues la arteria carótida interna no se suele inflamar. La arteritis idiopática de células gigantes afecta a los grandes vasos que se originan en el cayado aórtico (*arteritis de Takayasu*) y puede, en raras ocasiones, producir trombosis carotidea o vertebral. Esta arteritis es rara en el hemisferio occidental.

La *arteritis necrosante o granulomatosa* ocurre de forma aislada o acompañada de una poliarteritis nudosa generalizada o de una granulomatosis de Wegener; afecta a las pequeñas ramas distales (<2 mm de diámetro) de las principales arterias intracraneales y origina pequeños infartos isquémicos en el cerebro, el nervio óptico y la médula espinal. El líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe pleocitosis y el contenido de proteínas es elevado. La *vasculitis primaria del sistema nervioso central* es rara; por lo general afecta vasos pequeños o de mediano calibre, sin vasculitis generalizada manifiesta. Por lo general se necesita de una biopsia encefálica o angiografía habitual de alta resolución para corroborar el diagnóstico (fig. 364-5). En el diagnóstico diferencial se consideran infección (tuberculosa o micótica), ateroesclerosis, émbolos, conjuntivopatías, sarcoidosis, linfoma angiocéntrico, meningitis carcinomatosa, vasospasmo o problemas vinculados con fármacos y drogas. En algunas ocasiones aparece el problema en el posparto y cede por sí solo. Las personas con cualquier forma de vasculitis muestran desde el inicio una progresión insidiosa con una combinación de infartos en las sustancias blanca y gris, cefalea notable y deterioro cognitivo. Por lo general se necesita la inmunosupresión agresiva con glucocorticoides y a menudo con ciclofosfamida para detener la evolución; es esencial antes de usar la inmunosupresión, un estudio minucioso en busca de causas infecciosas como la tuberculosis. Dependiendo de la duración de la enfermedad, muchos enfermos tienen una recuperación excelente.

Algunos fármacos, en concreto las anfetaminas y quizás la cocaína, provocan accidentes cerebrovasculares secundarios a la hipertensión y vasculitis medicamentosas. Al parecer, el tratamiento más adecuado es la abstinencia, pues no existen datos que avalen algún tratamiento. La fenilpropanolamina ha sido vinculada con la hemorragia intracraneal al igual que la cocaína, quizás

por una vasculitis medicamentosa. La meningitis bacteriana, tuberculosa o sifilítica también originan en ocasiones una arteritis.

La *enfermedad de moyamoya* es un padecimiento de tipo oclusivo, poco conocido, que afecta a las grandes arterias intracraneales, sobre todo a la porción distal de la arteria carótida interna y al tronco de las arterias cerebrales media y anterior. No se acompaña de inflamación vascular. Las arterias lenticuloestriadas tienen una circulación colateral abundante alrededor de la lesión oclusiva, que en la arteriografía convencional por rayos X produce la imagen de "volutas de humo" ("moyamoya" en japonés). También se forman anastomosis transdurales, a modo de colaterales, entre las ramas superficiales corticales de las arterias meníngeas y las arterias del cuero cabelludo. Esta enfermedad predomina en niños o adultos jóvenes asiáticos, pero el inicio suele ser idéntico en los adultos con ateroesclerosis, en particular relacionada con diabetes. La causa de la variedad infantil se desconoce. Los anticoagulantes son peligrosos por la posibilidad de provocar hemorragias subaracnoideas a causa de la rotura de los vasos anastomóticos transdurales. La rotura de las arterias lenticuloestriadas dilatadas produce una hemorragia parenquimatosa y la oclusión progresiva de las grandes arterias superficiales origina infartos en el territorio de las grandes arterias. La derivación de las arterias carótidas extracraneales hacia las arterias de la duramadre o las arterias cerebrales medias evita el infarto y la hemorragia cerebrales.

La *leucoencefalopatía posterior reversible* se manifiesta en los traumatismos craneoencefálicos, migraña, uso de simpaticomiméticos, eclampsia y durante el puerperio. Su origen se desconoce, pero probablemente participan la vasoconstricción amplia segmentaria cerebral y edema cerebral. Estos pacientes se quejan de cefalea y manifiestan síntomas y signos neurológicos fluctuantes, en particular de la esfera visual. En algunas ocasiones aparece como paso siguiente infarto cerebral, pero de manera típica, los signos clínicos e imagenológicos sugieren reversión completa de la isquemia. La angiografía convencional es el único método para corroborar el diagnóstico, pero los signos en la MRI son característicos.

La *leuocariosis* o *enfermedad de la sustancia blanca periventricular* es el resultado de múltiples infartos de vasos pequeños dentro de la sustancia blanca subcortical. Se le identifica fácilmente en la CT o MRI en lesiones de la sustancia blanca que rodea los ventrículos y dentro de la corona radiada. También se observan a menudo zonas de infarto lagunar. La base fisiopatológica de la enfermedad es la lipohialinosis de arterias perforantes pequeñas dentro de la sustancia blanca, quizás producto de la hipertensión crónica. Las personas con afección de la sustancia blanca periventricular pueden mostrar un síndrome de demencia subcortical, dependiendo de la magnitud del infarto de este tejido.

La *CADASIL* (arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*]) es un trastorno hereditario cuyo inicio incluye accidentes de vasos pequeños, demencia progresiva y cambios extensos y simétricos de la sustancia blanca visualizados por la MRI. En promedio, 40% de los pacientes tienen migraña con aura que se suele manifestar como deficiencias motoras o sensitivas transitorias. El problema comienza entre el cuarto o el quinto decenio de la vida. Este trastorno autónomico dominante es causado por algunas mutaciones en Notch-3, miembro de la familia génica muy conservada que se caracteriza por repeticiones del factor de crecimiento epidérmico en su dominio extracelular. Otros síntomas monogénicos de enfermedad isquémica son la arteriopatía recesiva autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CARASIL), endoteliorpatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y accidente cerebrovascular (*hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy, and stroke*, HERNS). La enfermedad de Fabry también origina arteriopatía de grandes vasos e infartos de vasos pequeños por un mecanismo no identificado.

### ATAQUES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS (TÍA)

Los TÍA son episodios de enfermedad cerebrovascular sintomática que duran poco tiempo; la definición convencional de duración es menor de 24 h, pero muchos TÍA duran menos de 1 h. Las causas de los ataques son similares a las de otros accidentes cerebrovasculares, pero ya que el TÍA constituye en ocasiones el signo premonitorio de un accidente, es un factor de riesgo importante que se debe estudiar por separado. Los TLA. son consecuencia de una embolia encefálica o una trombosis de un vaso intracraneal. En el caso de TLA, el vaso ocluido se recanaliza y la función neurológica se restaura. Sin embargo, entre 15 y 50% de los TÍA se acompaña de infartos cerebrales a pesar de la ausencia de signos y síntomas neurológicos. Las definiciones nuevas de TÍA colocan a las personas con infarto reciente, en la categoría de enfermedad isquémica y no en la de TÍA, independientemente de la duración

de los síntomas, pero la mayor parte de los estudios han utilizado la definición "cronológica" habitual.

Además de los síndromes de accidente cerebrovascular que comentaremos, se debe prestar atención especial al síntoma específico de TLA. La *amaurosis fugaz* o ceguera monocular transitoria es consecuencia del alojamiento de émbolos en la arteria central de la retina en un ojo; indica que la causa es una estenosis carotidea o un problema local de la arteria oftálmica.

El riesgo de accidente cerebrovascular después de un TÍA es de casi 10 a 15% en los primeros tres meses y la mayor parte de los episodios se manifiestan durante los primeros dos días. Por lo tanto, está justificada la evaluación y el tratamiento urgentes. Las causas del accidente cerebrovascular y del TÍA son idénticas, de manera que su evaluación debe ser similar (figs. 364-1 y 364-3). La mejoría característica del TLA constituye una contraindicación para usar trombolíticos. Sin embargo, debido al riesgo elevado de un nuevo accidente cerebrovascular en los primeros días después del TÍA, la oportunidad de administrar con mayor frecuencia y rapidez rtPA en caso de surgir el accidente, probablemente justifica la hospitalización de muchos enfermos. No se ha estudiado de manera específica después del TÍA la terapia antiplaquetaria inmediata, pero posiblemente sea eficaz y recomendable. Tampoco se han hecho estudios a gran escala que valoren la anticoagulación inmediata después del TÍA, situación en que el riesgo de hemorragia pudiera ser menor que el de otras formas de enfermedad vascular.

### FACTORES DE RIESGO DEL ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO Y TÍA

La mejor estrategia para reducir los estragos del accidente cerebrovascular es identificar y controlar los factores de riesgo modificables, lo que permite reducir considerablemente el número de estos accidentes (cuadro 364-4).

### PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE INFARTO CEREBRAL Y TÍA

**Principios generales.** Actualmente existen métodos médicos y quirúrgicos, además de medidas para modificar el estilo de vida, con el fin de prevenir los accidentes cerebrovasculares. Algunos se pueden aplicar en grandes poblaciones puesto que son efectivos, baratos y su riesgo es mínimo. Otras medidas son caras y conllevan riesgos considerables, pero son útiles en determinados pacientes de alto riesgo.

La valoración del *perfil clínico de riesgo* de un paciente ayuda a definir el tipo de tratamiento preventivo que se le puede ofrecer. Además de los factores de riesgo conocidos para el accidente isquémico, ciertas características clínicas incrementan también el riesgo de padecerlo (cuadro 364-4).

**Factores de riesgo de ateroesclerosis.** En el capítulo 235 se describe la relación entre una serie de factores y el riesgo de padecer ateroesclerosis. Algunos de los factores comprobados o probables para sufrir un accidente isquémico, en gran medida por su relación con la ateroesclerosis, son envejecimiento, antecedente familiar de un accidente trombótico, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia (especialmente la concentración reducida de lipoproteína de alta densidad, *high-density lipoprotein*, HDL), concentración elevada de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) o ambas y otros factores más. El riesgo de que repita el accidente cerebrovascular es mucho mayor en caso de un accidente o TÍA previo. Varios trastornos cardíacos predisponen al accidente cerebrovascular, como la fibrilación auricular y el infarto reciente del miocardio. Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de padecer accidentes vasculares, al igual que algunos estados de hipercoagulación hereditarios o adquiridos. La hipertensión constituye uno de los factores de riesgo más significativos y, en términos generales, se debe tratar. La enfermedad cerebrovascular diagnosticada no impide el tratamiento para lograr la normotensión. Asimismo, se han definido con toda claridad los beneficios del tratamiento antihipertensivo en los ancianos. Al parecer, la reducción de la presión arterial por debajo de las cifras que se consideran tradicionalmente como hipertensión, reduce todavía más el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Los informes que apoyan el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina son especialmente valiosos.

Los resultados de algunas investigaciones han confirmado que las estatinas reducen el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular incluso en las personas sin LDL elevadas o HDL reducidas. Los datos publicados del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) señalaron beneficios en la disminución secundaria de accidentes vasculares, en pacientes con accidente o TÍA reciente a quienes se administraron 80 mg de atorvastatina/día. Se están realizando algunos estudios específicos sobre la prevención de un segundo accidente cerebrovascular, aunque los resultados en

los individuos con factores de riesgo cardiovascular o dislipidemia son alentadores, ya que se ha observado una reducción de 16 a 30% en el riesgo relativo de estos accidentes. Por lo tanto, es importante considerar la posibilidad de administrar alguna estatina en todo paciente con un accidente isquémico previo. Además, los fumadores deben suspender su hábito tabáquico (cap. 390). No se sabe si el control más estricto de la glucemia en diabéticos reduce el riesgo de accidente vascular, pero son eficaces los estatinas, un control más intensivo de la presión arterial y el uso de pioglitazona (agonista del proliferador de peroxisoma activado por el receptor gamma).

**Antiplaquetarios.** Los *antiagregantes plaquetarios* previenen los episodios aterotrombóticos, como el TÍA y el infarto cerebral, al inhibir la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. Estos cúmulos se forman en las arterias enfermas, inducen la formación de trombos y obstruyen la arteria o se embolizan hacia la circulación distal. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico con dipiridamol de liberación prolongada son los fármacos antiplaquetarios que más se utilizan. La ticlopidina casi no se utiliza por sus efectos adversos.

El ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario más estudiado. Esta sustancia acetila a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo de manera irreversible la formación de tromboxano A, plaquetario, que es una prostaglandina que agrega trombocitos y es vasoconstrictora. Este efecto es permanente y dura los ocho días de vida de una placa. Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe en las células endoteliales la formación de prostaciclina, que es una prostaglandina antiagregante y vasodilatadora. Este efecto es transitorio; tan pronto como el ácido acetilsalicílico desaparece de la sangre las células endoteliales nucleadas vuelven a producir prostaciclina. El ácido acetilsalicílico en dosis reducidas, administrada una vez al día, inhibe la formación de tromboxano A, en las plaquetas sin inhibir la producción de prostaciclina. No se ha corroborado que las dosis elevadas de ácido acetilsalicílico sean más eficaces que las bajas y por lo general se recomiendan, para evitar los accidentes vasculares, entre 50 y 325 mg de ácido acetilsalicílico al día.

La ticlopidina y el clopidogrel bloquean al receptor del difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) en las plaquetas, evitando así la secuencia que origina la activación del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, que provoca la unión del fibrinógeno a la placa y la consiguiente agregación plaquetaria. La ticlopidina es más eficaz que el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, tiene la desventaja de producir diarrea, exantema, algunos casos de neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel no origina reacciones adversas importantes. Sin embargo, los resultados del estudio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) gracias al cual la FDA aprobó su aplicación, demostraron que su eficacia es ligeramente mayor que la del ácido acetilsalicílico en cuanto a reducir el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares. El estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients*) fue una investigación multicéntrica grande, aleatorizada, doblemente ciega en que se comparó la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico con sólo clopidogrel para la prevención secundaria de TÍA o accidente vascular. En él, no se identificó diferencia alguna en la prevención de TÍA o accidente vascular con la combinación estudiada, pero si hubo un incremento pequeño aunque significativo de complicaciones hemorrágicas mayores (3% en comparación con 1%). En el estudio CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) que incluyó un subgrupo de enfermos con accidente o TÍA previo, con otros grupos de alto riesgo por problemas cardiovasculares agudos, no se obtuvo beneficio de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en comparación con el ácido acetilsalicílico solo. Por esto, para evitar los accidentes vasculares no se recomienda la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Sin embargo, estas investigaciones no reclutaron enfermos inmediatamente después del accidente vascular ni del TÍA y los beneficios del tratamiento combinado fueron mayores en personas tratadas en fechas más tempranas, así que es posible que en el período agudo se obtengan beneficios de la combinación de los dos fármacos. Están en marcha estudios para esclarecer este problema.

El dipiridamol es un antiplaquetario que actúa inhibiendo la captación de adenosina en varios tipos de células, entre ellas las del endotelio vascular. La adenosina acumulada actúa como inhibidor de la agregación. Cuando menos parcialmente, gracias al efecto sobre las fosfodiesterasas plaquetarias y de la pared vascular, el dipiridamol refuerza también el efecto antiagregante de la prostaciclina y el óxido nítrico que produce el endotelio. El dipiridamol actúa inhibiendo a la fosfodiesterasa plaquetaria, que participa en la degradación del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP). El incremento ulterior del AMP cíclico inhibe la agregación de las plaquetas. El dipiridamol se absorbe en forma irregular dependiendo del pH gástrico, pero en

las nuevas presentaciones se combinan 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada, con 25 mg de ácido acetilsalicílico y la biodisponibilidad después de su ingestión es mejor. Esta combinación farmacológica se estudió en dos investigaciones. En el *European Stroke Prevention Study* (ESPS) II existió eficacia con 50 mg de ácido acetilsalicílico/día y dipiridamol de liberación prolongada para evitar el accidente vascular y hubo una disminución significativamente mayor del riesgo cuando se combinaron los dos fármacos. Los datos del ESPRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*) confirmaron los resultados de ESPS-II. El segundo estudio fue abierto y académico con asignación aleatoria de 2 739 individuos con accidente vascular o TÍA tratados con ácido acetilsalicílico solo o combinado con 200 mg de dipiridamol dos veces al día. Los resultados finales primarios fueron la combinación de fallecimiento por todas las causas vasculares, accidente no letal, MI no letal, o una complicación hemorrágica mayor. Después de 3.5 años de vigilancia, 13% de las personas que recibían ácido acetilsalicílico y dipiridamol y 16% que recibían ácido acetilsalicílico solo (índice de riesgo 0.80, CI de 95%, 0.66 a 0.98) alcanzaron la meta primaria. En el metaanálisis de todos los datos obtenidos con dipiridamol para la prevención de accidentes secundarios, se identificó una relación global de riesgo para el "conjunto" de muerte de origen vascular, accidente vascular o MI, de 0.82 (CI de 95%, 0.74 a 0.91). La principal reacción adversa del fármaco fue la cefalea. Se ha aprobado en Estados Unidos para evitar el accidente vascular una cápsula con la combinación de dipiridamol de liberación prolongada y ácido acetilsalicílico.

En varios estudios clínicos de gran escala se ha demostrado claramente que la mayor parte de los antiplaquetarios reduce el riesgo de padecer trastornos vasculares aterotrombóticos (accidente isquémico, infarto del miocardio y muerte por cualquier causa vascular). La reducción global *relativa* del riesgo de padecer un accidente cerebrovascular no mortal es de 25 a 30% y de cualquier trastorno vascular es de 25%. La reducción *absoluta* varía considerablemente según el riesgo de cada paciente. Los que tienen un riesgo bajo de padecer un accidente cerebrovascular parecen presentar la misma reducción relativa, pero su riesgo puede ser tan bajo que el "beneficio" sea insignificante. Por otra parte, alguien con un riesgo de sufrir procesos vasculares de 10 a 15% por año puede reducir el riesgo situándolo entre 7.5 y 11 por ciento.

El ácido acetilsalicílico es barato, se puede administrar en dosis bajas y se puede recomendar a todos los adultos para prevenir tanto los accidentes cerebrovasculares como el infarto del miocardio. Sin embargo, produce efectos secundarios como malestar epigástrico, úlcera gástrica y hemorragia digestiva. La hemorragia gástrica puede ser asintomática o poner en riesgo la vida. En consecuencia, no sería prudente aconsejar a todas las personas en el tercero o cuarto decenio de la vida que tomen ácido acetilsalicílico de forma regular, puesto que el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular aterotrombótico es reducido y mucho menor que el riesgo de los efectos secundarios. Por el contrario, todo paciente que haya sufrido un accidente cerebrovascular aterotrombótico o TÍA y que no tenga alguna contraindicación, debe tomar algún antiplaquetario en forma regular ya que el riesgo anual medio de padecer otro accidente cerebrovascular es de 8 a 10% y otro pequeño porcentaje tendrá un infarto de miocardio o morirá por una causa vascular. En este contexto, los posibles beneficios superan con mucho a los riesgos del tratamiento.

La selección del antiplaquetario y su dosis deberán equilibrar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, el beneficio esperado y los riesgos y costos del tratamiento. Sin embargo, no existen datos definitivos y las opiniones son variables. Muchos expertos consideran que el ácido acetilsalicílico en dosis reducida (30 a 75 mg/día) y elevada (650 a 1 300 mg/día) es igual de eficaz. Hay quienes defienden las dosis muy bajas para evitar efectos adversos, pero también hay quienes argumentan que las dosis muy altas aseguran el máximo beneficio. La mayoría de los médicos en Estados Unidos recomiendan 81 a 325 mg/día, mientras que en Europa se prescribe con más frecuencia entre 50 y 100 mg/día. De igual modo, la elección entre ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol con ácido acetilsalicílico debe considerar el hecho de que esta última combinación es más eficaz que el ácido acetilsalicílico, pero su costo es superior y es probable que ello afecte el cumplimiento a largo plazo del paciente.

**Tratamiento anticoagulante y embolia cerebral.** En varios estudios clínicos se ha demostrado que la anticoagulación (INR entre 2 y 3) en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular (no reumática) evita la embolia cerebral y constituye un tratamiento seguro. En la prevención primaria y en los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral o TÍA, la anticoagulación con warfarina reduce el riesgo 67% y claramente compensa el índice de 1% anual de complicaciones hemorrágicas graves.

La decisión de emplear anticoagulantes en la prevención primaria depende principalmente de los factores de riesgo (cuadro 364-3). La presencia de cualquier factor de riesgo inclina la balanza a favor de la anticoagulación.

El índice anual de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con cardiopatía reumática sin tratamiento es muy elevado, de manera que no existen estudios clínicos doble ciego sobre la profilaxis primaria de los accidentes cerebrovasculares. Estos pacientes generalmente se anticoagulan de forma permanente.

La anticoagulación también reduce el riesgo de embolia cerebral en los pacientes con un infarto agudo del miocardio. La mayoría de los médicos recomiendan anticoagular durante tres meses cuando existe infarto de cara anterior con onda Q, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis mural o fibrilación auricular. Si persiste la fibrilación auricular hay que mantener la anticoagulación con warfarina. En la actualidad se está estudiando el uso de warfarina en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

El accidente vascular secundario a tromboembolia constituye una de las complicaciones más graves de la colocación de una prótesis valvular cardíaca. La intensidad del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios o ambos depende del tipo de prótesis valvular y el sitio en que se colocó. La *Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic Therapy for Valvular Heart Disease* publicó en 2004 las directrices siguientes: 1) en el caso de válvulas bicúspides St. Jude Medical en posición aórtica, warfarina a largo plazo con un INR de 2.5 (límites 2.0 a 3.0); 2) en caso de válvulas discas inclinadas y mecánicas bicúspides en posición mitral, warfarina a largo plazo con INR de 3.0 (límites 2.5 a 3.5); 3) en el caso de esfera y jaula o válvulas de disco en jaula, warfarina a largo plazo con INR de 3.0 (límites, 2.5 a 3.5), en combinación con ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg/día); 4) en el caso de válvulas bioprotésicas, anticoagulación con warfarina con INR de 2.5, durante tres meses, seguida de ácido acetilsalicílico solo por largo tiempo (75 a 100 mg/día), en el supuesto de que no exista antecedente de fibrilación auricular.

Cuando no es posible eliminar el origen de los émbolos, casi siempre es preciso prolongar indefinidamente la anticoagulación. Muchos neurólogos recomiendan combinar antiplaquetarios con anticoagulantes en aquellos pacientes en los que ha "fallado" la anticoagulación (es decir, que han sufrido otro infarto cerebral o TÍA).

**Terapia anticoagulante y accidente cerebrovascular no cardíogeno.** Los datos existentes no confirman la utilidad de la warfarina usada por largo tiempo para evitar el accidente aterotrombótico, causado por enfermedad cerebrovascular intracraneal o extracraneal. En el estudio WARSS (*Warfarin-Aspirin Reinfarction Stroke Study*) no se detectó beneficio de la warfarina sódica (INR, 1.4 a 2.8) en comparación con el ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg, para la prevención secundaria del accidente vascular, pero se detectó una tasa ligeramente mayor de hemorragia en el grupo que recibió warfarina. Un estudio europeo reciente confirmó este hallazgo. La investigación WASID (véase antes en este capítulo) no demostró beneficio de la warfarina (INR, 2 a 3) en comparación con el ácido acetilsalicílico, en personas con ateroesclerosis intracraneal sintomática y también se detectó una tasa mayor de complicaciones hemorrágicas.

**Otras causas de accidente cerebrovascular • ATROESCLEROSIS CAROTÍDEA.** En el caso de ateroesclerosis carotídea sintomática es preferible recurrir a la reparación quirúrgica o endovascular en lugar del tratamiento médico (véase la sección anterior). En estos pacientes no se han comparado directamente los anticoagulantes con los antiplaquetarios.

**TROMBOSIS DEL SENO DURAL.** Todavía no existen informes suficientes apoyando la administración breve de anticoagulantes, independientemente de la presencia de hemorragia intracraneal, en los infartos venosos después de una trombosis del seno.

#### SÍNDROMES "APOPLÉTICOS"

El interrogatorio detallado y la exploración neurológica minuciosa permiten ubicar la región de la disfunción cerebral; si esta zona corresponde a la distribución de una arteria específica es posible reducir el número de causas posibles del síndrome. Esto resulta especialmente importante cuando la sintomatología inicial es de TÍA y la exploración física es normal. Por ejemplo, si la persona pierde el habla y muestra hemianopsia homónima derecha, se buscarán causas de embolia de la arteria cerebral media izquierda. Si en este paciente se identifica estenosis aislada de la carótida interna derecha que sugiere estenosis carotídea asintomática, se deben buscar otras causas del accidente vascular.

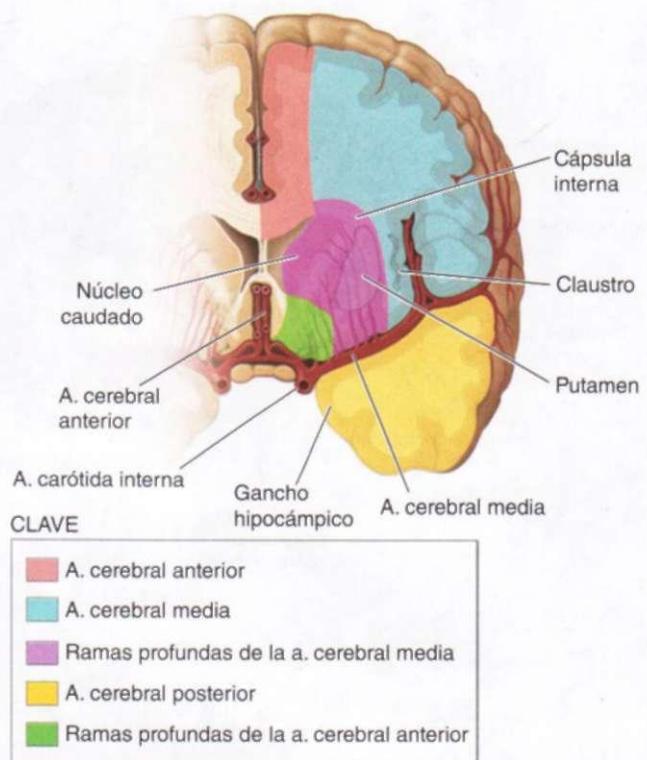


FIGURA 364-6. Esquema de un hemisferio cerebral en el corte coronal en el que se identifican los territorios de los grandes vasos cerebrales que provienen de las arterias carótidas internas.

En las secciones siguientes se describen los hallazgos clínicos de la isquemia cerebral en el territorio de los vasos cerebrales señalados en las figuras 364-4 y 364-6 a 364-14. Los síndromes "apopléticos" se dividen en: 1) accidente de un vaso grande dentro de la circulación anterior; 2) accidente de un vaso grande dentro de la circulación posterior, y 3) accidente de vasos pequeños en cualquiera de estos lechos vasculares.

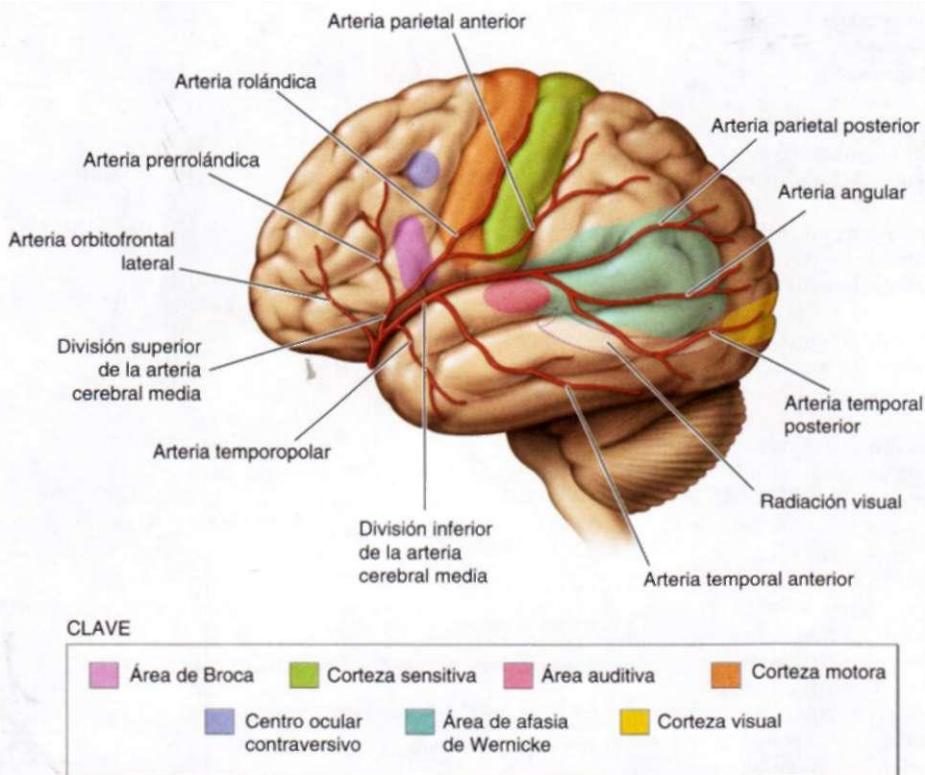
**Accidente dentro de la Circulación anterior.** La arteria carótida interna y sus ramas irrigan la porción anterior en el encéfalo. Cualquiera de estos vasos se puede obstruir por una lesión intrínseca (ateroesclerosis o disección) o por émbolo proveniente de un origen distal, como ya se describió anteriormente. La oclusión de cada vaso intracraneal mayor genera manifestaciones clínicas distintas.

**ARTERIA CEREBRAL MEDIA.** La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral media (MCA) o de alguna de sus ramas principales suele ser producida por un trombo (arterioarterial, cardiaco o de origen desconocido) y no por aterotrombosis intracraneal. Esta lesión envía émbolos distales hacia el territorio de la arteria cerebral media y con menor frecuencia, origina TIA por una circulación reducida. La formación de colaterales a través de los vasos leptomeningeos impide que la estenosis de la MCA se acompañe de síntomas.

Las ramas corticales de la arteria cerebral media (MCA) irrigan la superficie lateral del hemisferio cerebral, con excepción de: 1) el polo frontal y una franja que discurre a lo largo del borde superointerno del lóbulo frontal y que está irrigada por la arteria cerebral anterior y 2) las circunvoluciones temporales inferiores y del polo occipital, que reciben su irrigación de la arteria cerebral posterior (figs. 364-6 a 364-9).

La porción proximal de la MCA (segmento MI) da origen a ramas penetrantes (denominadas arterias *lenticuloestriadas*) que irrigan el putamen, el globo pálido externo, el brazo posterior de la cápsula interna, la corona radiada adyacente y la mayor parte del núcleo caudado (fig. 364-6). En la mayoría de los pacientes la arteria cerebral media se divide en una rama *superior* y otra *inferior* (ramas M2) a nivel de la cisura de Silvio. Las ramas del segmento inferior irrigan la corteza parietal inferior y la temporal inferior, mientras que las ramas procedentes del segmento superior irrigan la corteza frontal y la parietal superior (fig. 364-7).

Si se oculta totalmente la MCA a nivel de su origen (bloqueando tanto sus ramas penetrantes como corticales) y las colaterales distales son insuficientes, la sintomatología resultante se caracteriza por hemiplejia, hemianestesia y hemianopsia homónima contralaterales acompañadas durante un día o dos de



**FIGURA 364-7.** Esquema de la cara lateral de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral media y las principales áreas de localización cerebral. Obsérvese cómo la arteria cerebral media se bifurca en una división superior y otra inferior.

**Signos y síntomas: estructuras afectadas**

Parálisis de la cara, extensión superior e inferior contralaterales; afección sensitiva en la misma área (dolorosa, táctil, vibratoria, posicional, discriminación entre dos puntos, estereognosia, localización táctil, barognosia, dermografismo); **área motora somática de la cara y la extensión superior y fibras que proceden del área de la extensión inferior y descienden hacia la corona radiada y el sistema sensitivo somático correspondiente**

Afasia motora: **área motora del lenguaje en el hemisferio dominante**

Afasia central, agnosia verbal, anomia, jergafasia, agraphia sensorial, acalculia, alexia, agnosia de los dedos, confusión izquierda-derecha (las cuatro últimas constituyen el síndrome de Gerstmann); **área del lenguaje suprasilviana central y corteza parietooccipital del hemisferio dominante**

Afasia de conducción: **área del lenguaje central (opérculo parietal)**

Apraxognosia del hemisferio no dominante (amorfosíntesis), anosognosia, hemiasomatognosia, indiferencia por la mitad del cuerpo, agnosia de la mitad izquierda del espacio externo, "apraxia" de construcción, distorsión de las coordenadas visuales, localización inadecuada en el hemicampo, alteración de la capacidad para medir distancias, lectura de arriba a abajo, ilusiones visuales (p. ej., puede parecer que otra persona camina por encima de una mesa); **área parietal no dominante (área que se corresponde en el hemisferio dominante con el área del lenguaje); la pérdida de memoria topográfica se suele deber a una lesión del hemisferio no dominante y sólo en raras ocasiones al dominante**

Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia homónima inferior): **radiación óptica en la profundidad de la segunda circunvolución temporal**

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto: **campo contraversivo frontal o sus fibras de proyección**

desviación de la mirada de preferencia hacia el lado ipsilateral. También hay disartria por la debilidad de los músculos faciales. Cuando se lesionan el hemisferio dominante aparece además afasia global y cuando se lesionan el hemisferio no dominante se produce anosognosia, apraxia constructiva e indiferencia por la mitad contralateral del cuerpo (cap. 27).

Los síndromes por obstrucción completa del territorio de la MCA ocurren cuando un émbolo ocuye el tronco de la arteria. Los síndromes por obstrucción parcial de la MCA quizás son el resultado de la circulación cortical colateral y las diferentes configuraciones arteriales. Otra causa es el émbolo que penetra en la porción proximal de la MCA sin ocluirla por completo y que obstruye las ramas distales de la MCA o que se lisa y desplaza en dirección distal.

Los síndromes por obstrucción parcial son producidos por la oclusión embólica de una sola rama y se manifiestan por pérdida de la fuerza de la mano o de la mano y el brazo (síndrome braquial) o bien por debilidad facial con afasia no fluida (motora de Broca) (cap. 27) con o sin pérdida de la fuerza del brazo (síndrome opercular frontal). La combinación de alteración sensitiva, pérdida de la fuerza y afasia motora sugiere el alojamiento de un émbolo en la porción proximal de la división superior con infarto de grandes zonas de la corteza de los lóbulos frontal y parietal (fig. 364-7). En el caso de afasia fluida (de Wernicke) sin pérdida de la fuerza, lo más probable es que

se haya obstruido la división inferior de la MCA que irriga la parte posterior (corteza temporal) del hemisferio dominante. Algunas de las características más importantes de este tipo de afasia son la jergafasia y la incapacidad para comprender el lenguaje escrito y hablado, acompañados frecuentemente de cuadrantanopsia homónima superior contralateral. La presencia de indiferencia por el lado derecho del cuerpo o agnosia espacial sin pérdida de la fuerza indica obstrucción de la división inferior de la MCA del hemisferio no dominante.

La oclusión de la arteria lenticulostriada origina un accidente cerebrovascular de vasos pequeños (lagunar) dentro de la cápsula interna (fig. 364-6); ello origina sintomatología de accidente cerebrovascular motor puro o sensorimotor contralateral a la lesión. La isquemia en la rodilla de la cápsula interna origina principalmente debilidad de los músculos faciales seguidos de los músculos del brazo y por último de los de la pierna, conforme la isquemia se desplaza en sentido posterior dentro de la cápsula. En otros casos se acompaña de ataxia de la mano contralateral y disartria (torpeza en los movimientos, síndrome lagunar de disartria). El infarto lagunar del globo pálido y el putamen a menudo se acompaña de pocos signos clínicos, pero se han señalado casos de parkinsonismo y hemibalismo.

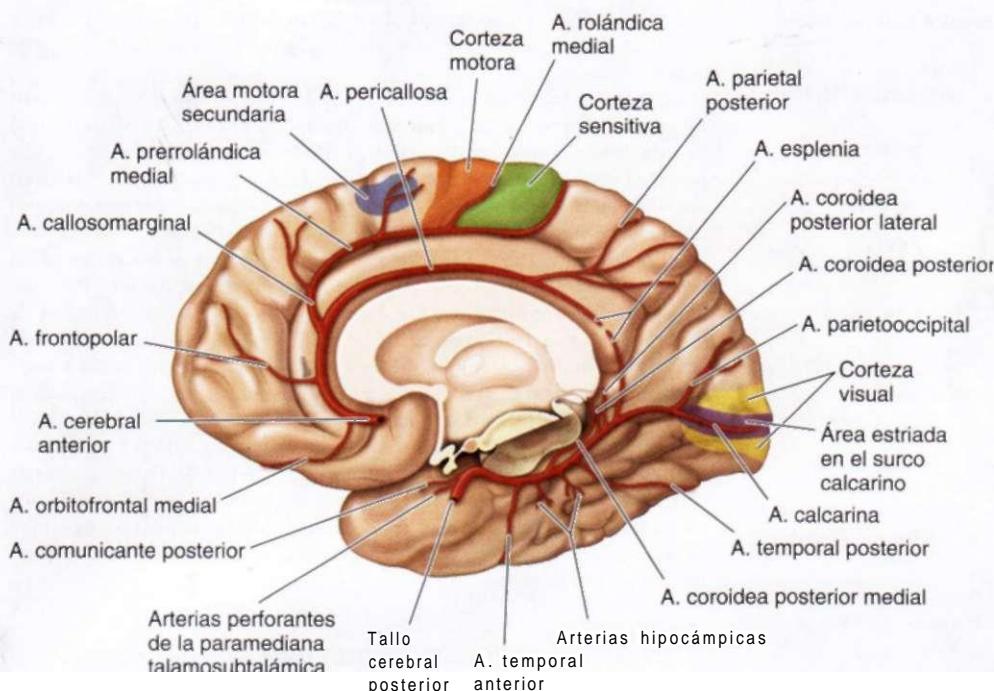
**ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR.** La arteria cerebral anterior se divide en dos segmentos: el polígono de Willis precomunicante (A1) o troncal, que comunica a la carótida interna con la arteria comunicante anterior y el segmento poscomunicante (A2), distal a la arteria comunicante anterior (figs. 364-4, 364-6 y 364-8). Del segmento A1 de la arteria cerebral anterior nacen varias ramas penetrantes profundas que irrigan el brazo anterior de la cápsula interna, la sustancia perforada anterior, la amigdala, la porción anterior de hipotálamo y la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado (fig. 364-6).

La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral anterior suele ser bastante bien tolerada gracias a la formación de vasos colaterales que provienen de la arteria comunicante anterior, la MCA y la PCA. La oclusión de un solo segmento A2 produce los síntomas contralaterales que se describen en la figura 364-8. Si ambos segmentos A2 se originan en un solo tronco de la cerebral anterior (atresia del segmento A1 contralateral) la obstrucción lesiona a ambos hemisferios y se manifiesta por abulia pronunciada (retraso en las respuestas verbales y motoras) y signos piramidales

bilaterales con paraparesia e incontinencia urinaria.

**ARTERIA COROIDEA ANTERIOR.** Esta arteria nace de la carótida interna e irriga el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca posterolateral a ella, a través de la cual pasan algunas de las fibras geniculocalcarinas (fig. 364-9). El síndrome clínico de obstrucción completa de la arteria coroidea anterior consta de hemiplejía contralateral, hemianestesia (hipoestesia) y hemianopsia homónima. Sin embargo, puesto que este territorio también está irrigado por arterias penetrantes procedentes de la porción proximal de la cerebral media, de la comunicante posterior y de las arterias coroideas posteriores, la deficiencia neurológica en ocasiones es mínima y los pacientes se recuperan bastante bien. Los accidentes en la arteria coroidea anterior son por lo general consecuencia de una trombosis local y este vaso es particularmente propenso a la oclusión yatrógena durante la colocación quirúrgica de clips en los aneurismas que nacen de la carótida interna.

**ARTERIA CARÓTIDA INTERNA.** La sintomatología de la oclusión de la arteria carótida interna varía según la causa de la isquemia: propagación de un trombo, una embolia o flujo reducido. Por lo general se lesionan la corteza del territorio irrigado por la arteria cerebral media (MCA). Cuando el polígono de Willis se



**FIGURA 364-8. Esquema de la cara medial de un hemisferio cerebral** en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral anterior y las principales áreas de localización cerebral.

**Signos y síntomas: estructuras afectadas**

Parálisis de la extremidad inferior y del pie contralaterales: **área motora de la extremidad inferior**

Un grado menor de paresia de la extremidad superior contralateral: **área cortical de la extremidad superior o fibras que descenden hacia la corona radiada**

Deficiencia sensitiva cortical en los dedos del pie, pie y pierna: **área sensitiva del pie y de la pierna**

Incontinencia urinaria: **área sensitivomotora del lóbulo paracentral**

Reflejo de presión palmar contralateral, reflejo de succión, "gegenhalten" (rigidez paratónica): **superficie interna de la parte posterior del lóbulo frontal; al igual al área motora suplementaria**

**ABA** (mutismo acinético), enlentecimiento, retraso, interrupciones intermitentes, falta de espontaneidad, emisión de suspiros, distracción refleja con imágenes o sonidos: **localización dudosa, probablemente en la circunvolución del cuerpo calloso y en la parte inferointerna de los lóbulos frontal, parietal y temporal**

Alteración de la marcha y de la bipedestación (apraxia de la marcha): **corteza frontal cerca del área motora de la pierna**

Dispraxia de las extremidades izquierdas, afasia táctil en las extremidades izquierdas: **cuerpo calloso**

encuentra libre, la obstrucción suele ser asintomática. Si el trombo se propaga desde la arteria carótida interna hacia la arteria cerebral media, o la emboliza, los síntomas resultantes son similares a los de la obstrucción proximal de la MCA (véase anteriormente en este capítulo). En ocasiones se forma un infarto masivo de la sustancia blanca profunda y la superficie cortical. Cuando en la parte más distal de la arteria carótida se obstruyen simultáneamente los orígenes de las arterias cerebral anterior (ACÁ) y media, la sintomatología resultante se caracteriza por abulia o estupor con hemiplejía, hemianestesia y afasia o anosognosia. Si la arteria cerebral posterior (PCA) nace de la carótida interna (fenómeno poco frecuente denominado *arteria cerebral posterior fetal*), también se obstruye y origina los síntomas que corresponden a su territorio periférico (figs. 364-8 y 364-9).

Además de irrigar el cerebro ipsilateral, la arteria carótida interna nutre al nervio óptico y la retina a través de la arteria oftálmica. Cerca de 25% de los casos de obstrucción sintomática de la carótida interna se acompaña de episodios recurrentes de ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) anunciando el problema. Los pacientes refieren una sombra que cubre de arriba a abajo o de abajo a arriba el campo visual. Otros se quejan de visión borrosa en el ojo afectado o pérdida de la mitad superior o inferior del campo visual. En la mayoría de los casos estos síntomas duran unos cuantos minutos. En algunos casos raros la isquemia o infarto de la arteria oftálmica o las arterias centrales de la retina aparece al mismo tiempo que un TÍA o infarto cerebral.

En presencia de una estenosis apretada se ausulta un soplo carotídeo prolongado de tono alto que se desvanece con la diástole. A medida que la estenosis se acentúa y el flujo distal disminuye, el soplo se debilita y desaparece cuando la oclusión es ya inminente.

**ARTERIA CARÓTIDA COMÚN.** Todos los síntomas y signos neurológicos que acompañan a la oclusión de la arteria carótida interna aparecen también en la oclusión de la arteria carótida común. En la arteritis de Takayasu algunas veces

la obstrucción es bilateral al formarse en el origen de ambas arterias carótidas comunes (cap. 319).

**Infarto en el territorio de la circulación posterior.** La circulación posterior está formada por las dos arterias vertebrales, la arteria basilar y las dos arterias cerebrales posteriores. Ambas arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar a nivel de la unión bulboprotuberancial. En la fosa interpeduncular la arteria basilar se divide formando dos arterias cerebrales posteriores (figs. 364-4, 364-8 y 364-9). Cada una de estas arterias principales da lugar a ramas circunferenciales largas y cortas y a pequeñas ramas penetrantes profundas que irrigan al cerebelo, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, subtálamo, tálamo, hipocampo y la cara interna de los lóbulos temporal y occipital. La oclusión de cada uno de estos vasos produce un síndrome clínico distinto.

**ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR.** En 75% de los casos, ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación de la arteria basilar; en 20%, una nace de la carótida interna ipsolateral a través de la arteria comunicante posterior y en 5% ambas proceden de la carótida interna ipsolateral (figs. 364-8 y 364-9). En estos casos existe atresia del segmento precomunicante, o P1, de la verdadera arteria cerebral posterior.

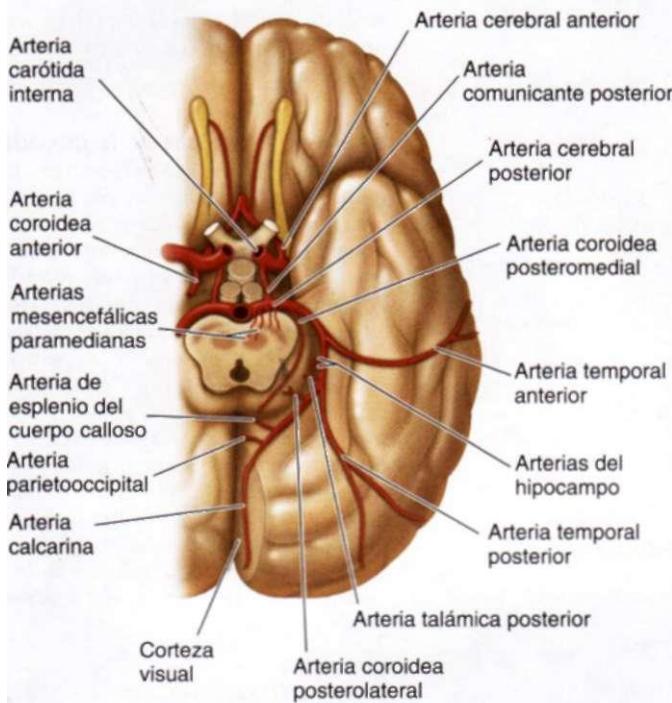
Los síndromes de la arteria cerebral posterior (PCA) por lo general son consecuencia de la formación de ateromas o émbolos que se alojan en la porción más alta del tronco basilar; la disección de las arterias vertebrales y la displasia fibromuscular también son causas de obstrucción de la arteria comunicante posterior.

La obstrucción de la PCA origina dos síndromes clínicos: 1) **síndrome de P1**: signos del mesencéfalo, zonas subtálicas y talámicas que provienen de la obstrucción del segmento P1 proximal de la PCA o de sus ramas penetrantes (talamogeniculada, de Percheron y arterias coroideas posteriores) y 2) **síndrome de P2**: signos de los lóbulos temporal y occipital (corteza) por oclusión del segmento P2 en sentido distal a la unión de la PCA con la arteria comunicante posterior.

**Síndromes de P1.** El infarto suele ocurrir en el subtálamo ipsolateral y porción medial del tálamo, así como en el pedúnculo cerebral ipsolateral y el mesencéfalo (figs. 364-9 y 364-14). El resultado es una parálisis del motor ocular común (tercer par) con ataxia contralateral (síndrome de Claude) o hemiplejía contralateral (síndrome de Weber). La presencia de ataxia indica que existe una lesión del núcleo rojo o del fascículo dentado rubrotalámico; la hemiplejía se ubica en el pedúnculo cerebral (fig. 364-14). En caso de lesión del núcleo subtálico aparece hemibalismo contralateral. La oclusión de la arteria de Percheron origina paresia de la mirada ascendente, somnolencia y a veces abulia. La sintomatología inicial del infarto extenso del mesencéfalo y el subtálamo por la oclusión proximal y bilateral de la PCA se caracteriza por coma, pupilas no reactivas, signos piramidales bilaterales y rigidez de descerbración.

La oclusión de las ramas penetrantes de las arterias talámica y talamogeniculada origina síndromes talámicos y talmocapsulares lagunares menos extensos. El **síndrome talámico de Déjerine-Roussy** consiste de pérdida hemisensitiva contralateral, seguida de dolor intenso de naturaleza lacerante o urente en las zonas afectadas. Es un cuadro persistente y casi no mejora con los analgésicos. Los anticonvulsivos (carbamazepina y gabapentina) en ocasiones tienen buenos resultados, al igual que los antidepresivos tricíclicos.

**Síndromes de P2.** (Véanse también las figs. 364-8 y 364-9.) La oclusión de la porción distal de la PCA origina un infarto de la porción medial y occipital



**FIGURA 364-9.** Cara inferior del cerebro que muestra las ramas y distribución de la arteria cerebral posterior y las principales estructuras anatómicas relacionadas.

**Signos y síntomas: estructuras afectadas**

Territorio periférico (véase también la fig. 364-12). Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia superior): **corteza calcarina o radiación óptica proxima**. Hemianopsia homónima bilateral, ceguera cortical, conciencia o negación de la ceguera; nominación de objetos por el tacto, acromatopsia (ceguera para el color), incapacidad para ver movimientos en vaivén, incapacidad para percibir objetos que no estén localizados en el centro del campo visual, apraxia de los movimientos oculares, incapacidad para contar o enumerar objetos, tendencia a chocar con objetos que el paciente ve y trata de evitar: **lóbulo occipital bilateral con posible afección del lóbulo parietal**. Dislexia verbal sin agraphia, anomia para los colores: **lesión calcarina y parte posterior del cuerpo calloso del hemisferio dominante**. Alteración de la memoria: **lesión hipocámica bilateral o sólo en el lado dominante**. Desorientación topográfica y prosopagnosia: **generalmente con lesiones de la corteza calcarina y la circunvolución lingual del hemisferio no dominante**. Simultagnosia, indiferencia por el hemicampo visual: **corteza visual dominante, hemisferio contralateral**. Alucinaciones visuales no estructuradas, alucinosis peduncular, metamorfopsia, teleopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, distorsión de los contornos, fotofobia central: **corteza calcarina**. Alucinaciones complejas: **generalmente hemisferio no dominante**.

Territorio central. Síndrome talámico: pérdida de sensibilidad (todas las modalidades), dolor y disestesias espontáneas, coreoatetosis, temblor intencional, espasmos de la mano, hemiparesia leve: **núcleo posteroverentral del talamo; afección del núcleo subtalámico adyacente o de sus vías aferentes**. Síndrome talamoperforante: ataxia cerebelosa cruzada con parálisis ipsolateral del III par (síndrome de Claude): **haz dentotalámico y III par correspondiente**. Síndrome de Weber: parálisis del tercer par y hemiplejia contralateral: **III par craneal y pedúnculo cerebral**. Hemiplejia contralateral: **pedúnculo cerebral**. Parálisis o paresia de los movimientos oculares verticales, desviación oblicua, respuestas pupilares lentas a la luz, miosis y ptosis leves (se puede asociar nistagmo de retracción y "cansancio" de los párpados): **fibras supranucleares para el III par, núcleo intersticial de Cajal, núcleo de Darkschewitsch y comisura posterior**. Temblor contralateral rítmico, atáxico y de acción; temblor rítmico postural o "de mantenimiento" (temblor rubro): **haz dentatalámico**.

de los lóbulos temporales. Se acompaña de hemianopsia homónima contralateral sin lesión macular. Algunas veces sólo se altera el cuadrante superior del campo visual. En ausencia de lesión en las áreas de asociación visual con infarto de la corteza calcarina, la persona quizás se percate de los defectos visuales. El infarto de la porción medial del lóbulo temporal y el hipocampo origina alteraciones inmediatas de la memoria, especialmente cuando se ubica en el hemisferio dominante. Esta anormalidad suele desaparecer puesto que la memoria posee representación en ambos hemisferios. En caso de lesión del hemisferio dominante y extensión del infarto hasta abarcar al rodete del cuerpo calloso, la persona manifiesta alexia sin agraphia. Esta situación se acompaña en ocasiones de agnosia visual (respecto a caras), objetos, símbolos matemáticos y colores y anomia con errores parafásicos (afasia amnésica), in-

cluso sin lesión del cuerpo calloso. La oclusión de la arteria cerebral posterior origina **alucinosis peduncular** (alucinaciones visuales con escenas y objetos de colores brillantes).

El infarto bilateral en la porción distal de la PCA origina ceguera cortical (ceguera conservando la reacción fotomotora pupilar). La persona no se percata de su ceguera e incluso la niega (*síndrome de Antón*). En otros casos persisten pequeños segmentos del campo visual y el paciente manifiesta visión fluctuante conforme capta las imágenes en las zonas indemnes. En raras ocasiones se pierde sólo la visión periférica y se conserva la visión central, llamada visión de "túnel". Las lesiones bilaterales del área de asociación visual originan el *síndrome de Balint*, donde se altera el reconocimiento visual sistematizado del entorno (cap. 27); este síndrome suele ser consecuencia de infartos por hipoperfusión de las "zonas limítrofes" entre los territorios de las arterias cerebrales posterior y media en su segmento distal, como sucede después de un paro cardiaco. Estos pacientes manifiestan persistencia de la imagen visual durante varios minutos a pesar de desviar la mirada hacia otro sitio (*palinopia*) o incapacidad de sintetizar la imagen completa (*asimultanagnosia*). La oclusión embólica de la porción superior del tronco basilar da origen a los mismos síntomas del accidente del territorio central o periférico o únicamente a algunos de ellos. El signo distintivo es la aparición repentina de signos bilaterales como ptosis, anisocoria o ausencia de la reacción fotomotora y somnolencia.

**ARTERIAS VERTEBRAL Y CEREBELOSA POSTEROINFERIOR.**

La arteria vertebral, que tiene su origen en la arteria innominada en el lado derecho y en la arteria subclavia en el lado izquierdo, se divide en cuatro segmentos anatómicos. El primero (VI) se extiende desde su origen hasta su entrada en el sexto o quinto agujero transverso vertebral. El segundo (V2) atraviesa los agujeros vertebrales desde C6 hasta C2. El tercero (V3) atraviesa el agujero transverso del atlas y discurre alrededor de su arco hasta cruzar la duramadre a nivel del agujero occipital. El cuarto segmento (V4) tiene un trayecto ascendente hasta que se une con la otra arteria vertebral para formar la arteria basilar; sólo el cuarto segmento origina ramas que irrigan el tronco encefálico y el cerebelo. La arteria cerebelosa posteroinferior (*posterior inferior cerebellar artery*, PICA) irriga en su segmento proximal la cara lateral del bulbo raquídeo y con sus ramas distales, la cara inferior del cerebelo.

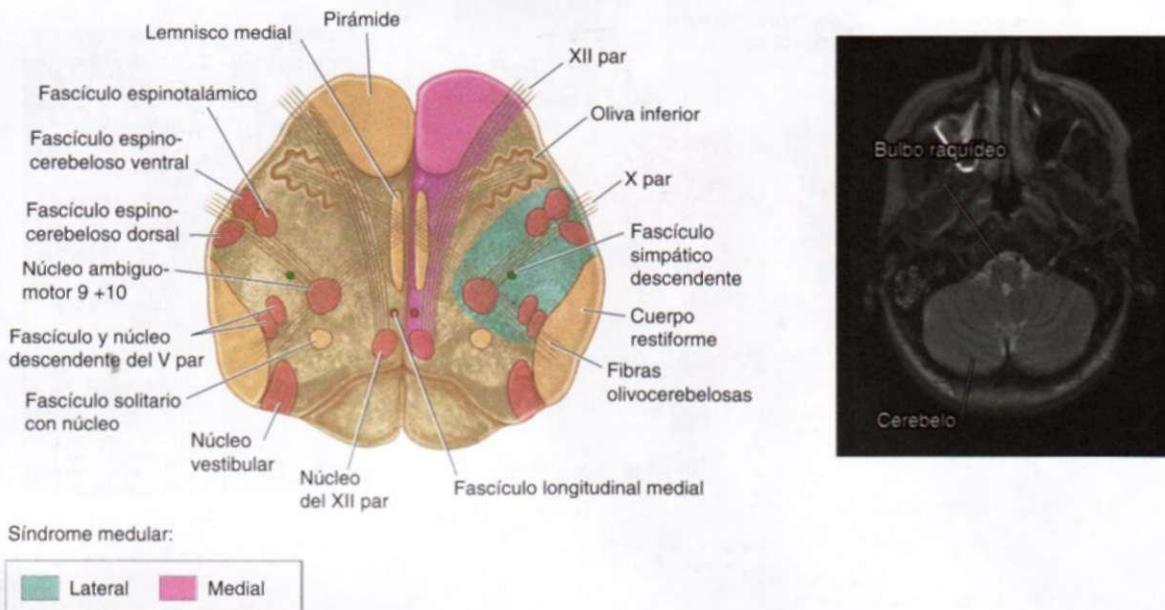
Las lesiones aterotrombóticas se suelen establecer en los segmentos VI y V4 de la arteria cerebral. El primer segmento se obstruye en ocasiones a nivel de su origen, enviando embolias hacia la circulación posterior. Sin embargo, casi siempre basta la irrigación colateral procedente de la arteria vertebral contralateral o de las arterias cervical, tirocervical u occipital ascendentes para prevenir los TIA o accidentes cerebrovasculares por hipoperfusión. En caso de atresia de una de las arterias vertebrales y una lesión aterotrombótica en el origen de la otra, no es suficiente la irrigación colateral, que a menudo consta incluso de un flujo retrógrado proveniente de la arteria basilar (figs. 364-4 y 364-9). En este contexto la hipoperfusión origina un TIA, que se caracteriza por síncope, vértigo y hemiplejía alterna; esta situación también favorece la aparición de trombosis. La ateromatosis de la porción distal del cuarto segmento de la arteria vertebral facilita la formación de trombos que se manifiestan en forma de embolia o por su propagación, como trombosis de la arteria basilar. La estenosis del segmento proximal al origen de la arteria cerebelosa posteroinferior pone en riesgo al bulbo raquídeo y la superficie posteroinferior del cerebelo.

En caso de obstrucción de la arteria subclavia en la zona proximal al origen de la arteria vertebral, el flujo de la arteria vertebral ipsilateral se invierte. El ejercicio del brazo ipsilateral incrementa la demanda de irrigación vertebral, provocando un TIA en la circulación posterior, o "robo de la subclavia".

La ateromatosis es rara en el segundo y tercer segmentos de la arteria vertebral, pero esta región puede sufrir disección, displasia fibromuscular y, en ocasiones, compresión por los vértices de los osteofitos situados dentro del agujero vertebral.

La oclusión embólica y la trombosis del segmento V4 originan isquemia de la porción lateral del bulbo. Recibe el nombre de *síndrome bulbar lateral* y se caracteriza por vértigo, falta de sensibilidad de la mitad ipsolateral de la cara y las extremidades contralaterales, diplopia, disfonía, disartria, disfagia y *síndrome de Horner* ipsilateral también llamado *síndrome lateral medular (o de Wallenberg)* (fig. 364-10). Muchos casos son consecuencia de la oclusión de la arteria vertebral ipsolateral, pero en otros también participa la obstrucción de la PICA. La oclusión de las ramas penetrantes bulbares de la arteria vertebral o de la PICA origina síndromes parciales. Sin embargo, la hemiparesia no es un signo de oclusión de la arteria vertebral y la cuadriparexia puede ser consecuencia de oclusión de la arteria espinal anterior.

En raras ocasiones surge un *síndrome bulbar medial* por infarto de la pirámide del bulbo y hemiparesia contralateral de brazos y piernas, sin alteracio-



**FIGURA 364-10.** Corte axial a nivel del bulbo raquídeo, que se señala esquemáticamente a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Obsérvese que en las figuras 364-10 a 364-14, todos los esquemas están orientados de modo que la superficie dorsal quede en la parte inferior, que concuerda con la orientación del tallo encefálico que se suele identificar en los modernos estudios neuroimágenes. Se incluyen las regiones aproximadas que son afectadas en los síndromes de accidente bulbar medial y lateral.

#### Signos y síntomas: estructuras afectadas

1. Síndrome bulbar medial (occlusión de la arteria vertebral, de alguna de sus ramas o de alguna rama de la parte inferior de la basilar)

En el lado de la lesión:

Parálisis con atrofia de la mitad de la lengua: *XIIpar ipsolateral*

En el lado opuesto de la lesión:

Parálisis de las extremidades superior e inferior sin afección de la cara; alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en medio cuerpo: *haz piramidal y lemnisco internocntralaterales*

2. Síndrome bulbar lateral (occlusión de cualesquier de las cinco arterias siguientes: vertebral cerebelosa posteroinferior, bulbares laterales superior, media o inferior)

En el lado de la lesión:

Dolor, entumecimiento, alteración de la sensibilidad en la mitad de la cara: *haz descendente y núcleo del Vpar*

Ataxia de miembros, caída hacia el lado de la lesión: incierto: *cuerpo restiforme, hemisferio cerebeloso, fibras cerebelosas, haz espinocerebeloso (?)*

Nistagmo, diplopía, oscilopía, vértigo, náusea, vómito: *núcleo vestibular*

Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de la sudoración): *haz simpático descendente*

Disfagia, disfonía, parálisis del paladar, parálisis de cuerda vocal, disminución del reflejo nauseoso: *fibras emergentes de los pares IX y X*

Pérdida del gusto: *núcleo y tracto solitario*

Entumecimiento de la extremidad superior, del tronco o de la extremidad inferior ipsolateral: *núcleos delgado y cuneiforme*

Debilidad de la parte inferior de la cara: *genúflexión de las fibras motoras superiores hacia el núcleo facial ipsolateral*

En el lado opuesto de la lesión:

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en un hemicuerpo, con afección ocasional de la cara: *haz espinotálmico*

3. Síndrome bulbar unilateral total (occlusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes medial y lateral

4. Síndrome bulboprotuberancial lateral (occlusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes bulbar lateral y protuberancial inferolateral

5. Síndrome de la arteria basilar (el síndrome de la arteria vertebral única es equivalente): combinación de los diferentes síndromes troncoencefálicos, además de los que se producen en el territorio de distribución de la arteria cerebral posterior

Signos de afección bilateral de vías largas (sensitivos y motores; alteraciones cerebelosas y de pares craneales a nivel periférico): *vías largas bilaterales; cerebro y pares craneales periféricos*

Parálisis o debilidad en las cuatro extremidades, además de toda la musculatura bulbar: *haces corticobulbar y corticoespinal de forma bilateral*

nes de la cara. Cuando se lesionan el lemnisco medial así como las fibras que abandonan el nervio hipogloso, se observa pérdida contralateral del sentido de la posición articular y debilidad ipsolateral de la lengua.

El infarto cerebeloso con edema origina *paro respiratorio repentino* por elevación de la presión intracraneal en la fosa posterior. Antes del paro respiratorio algunas veces aparece fugazmente somnolencia, signo de Babinski, disartria y debilidad en ambas mitades de la cara. En ocasiones los primeros síntomas y signos son inestabilidad de la marcha, cefalea, mareos, náusea y vómito; su presencia indica la inminencia de una complicación que obligue quizás a realizar una descompresión neuroquirúrgica, a menudo con resultados excelentes. Es difícil distinguir estos síntomas de los de una laberintitis vírica, pero la cefalea, la rigidez del cuello y la dismetría unilateral hacen sospechar de un accidente cerebrovascular.

**ARTERIA BASILAR.** Varias ramas de la arteria basilar irrigan la base de la protuberancia y la cara superior del cerebelo y se dividen en tres grupos: 1) paramedianas, en número de siete a 10, irrigan la franja de la protuberancia situada a ambos lados de la línea media; 2) circunferenciales cortas, en número de cinco a siete, irrigan los dos tercios externos de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio y superior, y 3) circunferenciales largas bilaterales (arterias cerebelosas superior y anteroinferior), que yacen alrededor de la protuberancia para irrigar los hemisferios cerebelosos.

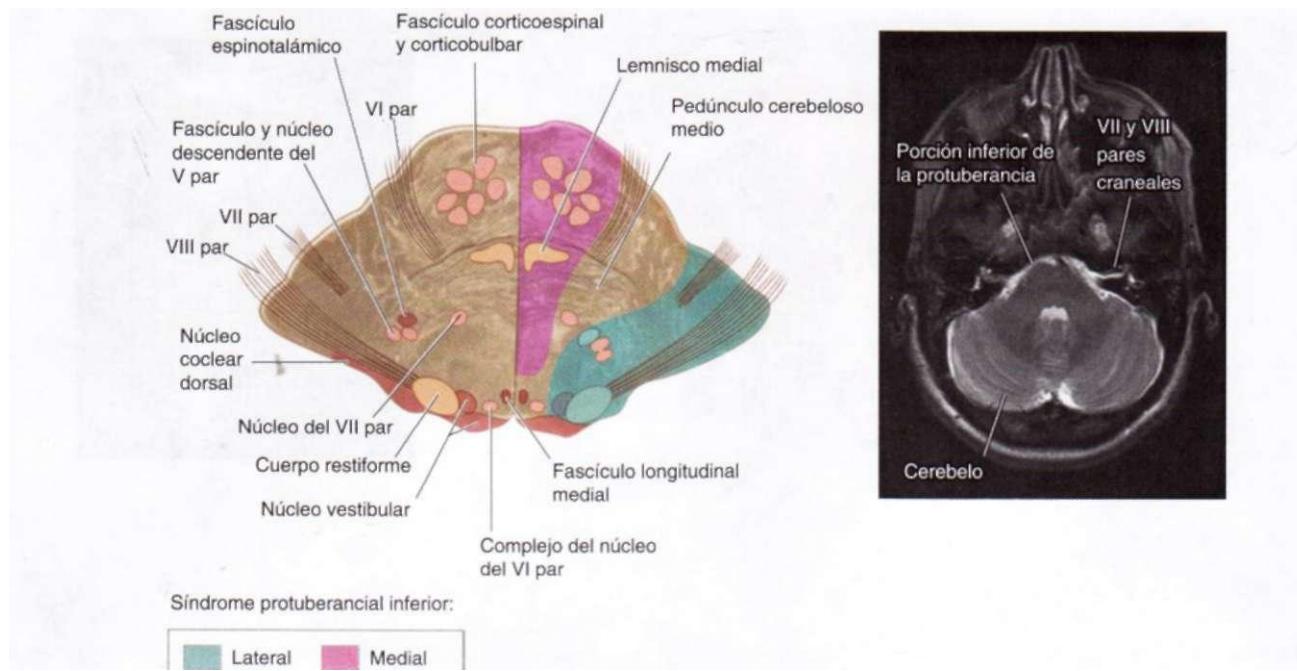
En cualquier punto a lo largo del tronco de la basilar se pueden formar lesiones ateromatosas, pero son más frecuentes en la región proximal de la

basilar y los segmentos distales de las vertebrales. Estas lesiones ocluyen casi siempre la porción proximal de la basilar y una o ambas arterias vertebrales. La sintomatología varía conforme a la circulación colateral retrógrada proveniente de las arterias comunicantes posteriores. En raras ocasiones, la dirección de una arteria vertebral altera a la arteria basilar y según la ubicación de la luz verdadera o falsa, produce infartos múltiples de las arterias penetrantes.

Aunque en ocasiones la aterotrombosis ocluye la porción distal de la arteria basilar, los síndromes de "la punta de la basilar" se deben con mayor frecuencia a émbolos procedentes del corazón, los segmentos proximales de las vertebrales o de la propia arteria basilar.

El tallo cerebral contiene estructuras numerosas en íntima aposición y por ello pueden surgir síndromes clínicos muy diversos que comprenden isquemia que refleja una lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares, los haces sensitivos ascendentes y los núcleos de los pares craneales (figs. 364-11 a 364-14).

Los síntomas de isquemia transitoria o de infarto en el territorio del tronco basilar a menudo no indican si existe una lesión en el tronco o alguna de sus ramas, aunque hacer esta diferenciación tiene consecuencias importantes para el tratamiento. A pesar de esto, es fácil identificar la sintomatología de la oclusión completa del tronco basilar porque comprende un conjunto de signos de los fascículos largos en ambos lados (sensitivos y motores) con signos de disfunción de los pares craneales y el cerebro. El estado de "desaferentación", donde se conserva la conciencia pero hay cuadriplejía y signos de los pares craneales, sugiere un infarto de toda la protuberancia y de la porción inferior



**FIGURA 364-11. Corte axial a nivel de la porción inferior de la protuberancia,** que se señala en forma esquemática a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se presentan regiones aproximadas afectadas en síndromes protuberanciales inferior, medial y lateral.

#### Signos y síntomas: estructuras afectadas

1. Síndrome protuberancial inferior medial (occlusión de la rama paramediana de la arteria basilar)

En el lado de la lesión:

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión (convergencia conservada): *"centro" de la mirada conjugada lateral*

Nistagmo: *núcleo vestibular*

Ataxia de las extremidades y de la marcha: *probablemente pedúnculo cerebeloso medio*

Diplopía en la mirada lateral: *Vlpar*

En el lado opuesto de la lesión:

Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal en la parte inferior de la protuberancia*

Alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en la mitad del cuerpo: *lemnisco interno*

2. Síndrome protuberancial inferior lateral (occlusión de la arteria cerebelosa anteroinferior)

En el lado de la lesión:

Nistagmo horizontal y vertical, vértigo, náusea, vómito, oscilopsia: *nervio o núcleo vestibular*

Parálisis facial: *VIIpar*

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión: *"centro" de la mirada conjugada lateral*

Hipoacusia, acúfenos: *nervio auditivo o núcleo coclear*

Ataxia: *pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebeloso*

Alteración de la sensibilidad en la cara: *haz descendente y núcleo del Vpar*

En el lado opuesto de la lesión:

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la mitad del cuerpo (puede incluir la cara): *haz espinotalámico*

del mesencéfalo. El objetivo terapéutico es identificar la oclusión *inminente* del tronco basilar antes de que se verifique el infarto devastador. La presencia de una serie de TÍA y de accidente cerebrovascular de evolución lenta y fluctuante es de gran importancia, ya que suelen anticipar una oclusión aterotrombótica de la porción distal de la arteria vertebral de la zona proximal del tronco basilar en su zona proximal.

Los TÍA dentro de la distribución de la porción proximal del tronco basilar originan mareos (que los pacientes describen como sensación de que "nadán", "se columpian", "se desplazan", "inestabilidad" o "atolondramiento"). Otros síntomas que presagian la aparición de una trombosis del tronco basilar con diplopía, disartria, insensibilidad facial o peribucal y síntomas hemisensitivos. En términos generales, los datos clínicos de los TÍA de las ramas del tronco basilar se manifiestan en un lado del tallo encefálico, en tanto que los síntomas de los TÍA de todo el tronco se manifiestan en ambos lados, aunque se ha insistido en que uno de los primeros síntomas de obstrucción del tronco basilar es la hemiparesia "anticipadora". Los TÍA por la oclusión inminente del tronco basilar o una de sus ramas son muy breves (de 5 a 30 min) y se repiten hasta varias veces al día. Este perfil sugiere una hipoperfusión intermitente. Muchos neurólogos administran heparina para evitar la propagación del coágulo.

La oclusión aterotrombótica del tronco basilar con infarto suele originar signos *bilaterales* del tronco encefálico. La única manifestación de isquemia bilateral del tronco es quizás la paresia de la mirada o la oftalmoplejía internuclear que se acompaña de hemiparesia ipsolateral. Con frecuencia aparecen signos inequívocos de lesión protuberancial en ambos lados. La trombosis completa del tronco basilar tiene un índice de mortalidad muy elevado.

La oclusión de una rama del tronco basilar origina síntomas y signos *unilaterales*, con lesión de los nervios motores y sensitivos y de los pares craneales.

Siempre y cuando los síntomas permanezcan unilaterales, la oclusión inminente del tronco basilar será menos inminente.

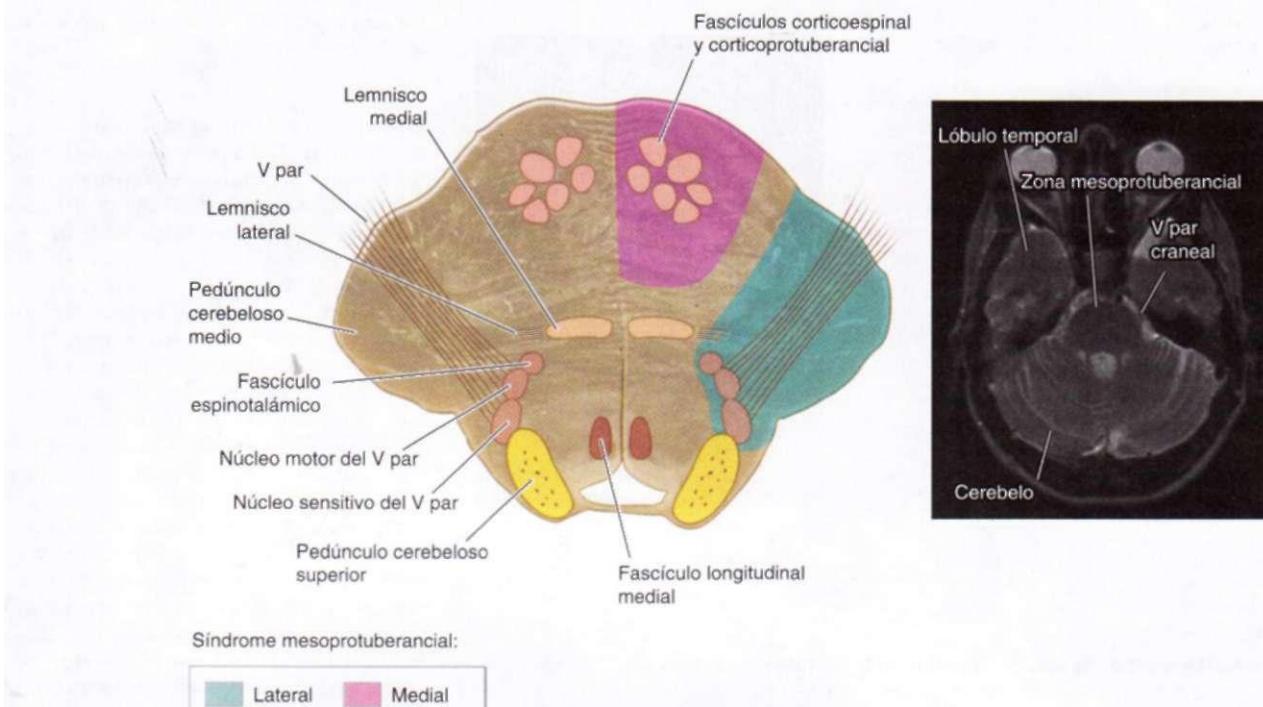
La oclusión de la arteria cerebelosa superior origina ataxia cerebelosa ipsolateral pronunciada, náusea y vómito, disartria y pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura (contralateral) en las extremidades, el cuerpo y la cara (*haz espinotalámico y trigeminotalámico*). Pocas veces se acompaña de sordera parcial, temblor atáxico del brazo ipsolateral, síndrome de Horner y mioclonia del paladar. Los síndromes parciales son bastante frecuentes (fig. 364-13). En el caso de un accidente cerebrovascular grande, el edema y el efecto de masa ocupativa comprimen al mesencéfalo u originan hidrocefalia, síntomas que a veces evolucionan con gran rapidez. La neurocirugía permite salvar a estos pacientes.

La oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior origina grados variables de infarto gracias a que el calibre de esta arteria y el territorio que irriga son inversamente proporcionales a los de las PICA. Los síntomas principales son: 1) anacusia ipsolateral, debilidad facial, vértigo, náusea y vómito, nistagmo, acúfenos, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y paresia de la mirada conjugada lateral y 2) pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura. La oclusión en un punto cercano al nacimiento de la arteria origina signos de los haces corticoespinales (fig. 364-11).

La obstrucción de algunas de las ramas circunferenciales cortas del tronco basilar lesiona a las dos terceras partes laterales de la protuberancia y el pedúnculo cerebeloso medio superior, en tanto que la oclusión de algunas de las ramas paramedianas lesiona una zona cuneiforme en uno y otro lados de la porción medial de la protuberancia (figs. 364-11 a 364-13).

#### IMAGENOLÓGÍA

Véase también el capítulo 362.



**FIGURA 364-12.** Corte axial a nivel de la zona media de la protuberancia, que se señala esquemáticamente a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de accidente mesoprotuberancial, medial y lateral.

**Signos y síntomas: estructuras afectadas**

**1. Síndrome medioprotuberancial medial (rama paramediana de la parte media de la arteria basilar)**

**En el lado de la lesión:**

Ataxia de las extremidades y de la marcha (más llamativa cuando la afección es bilateral): *núcleos de la protuberancia*

**En el lado opuesto de la lesión:**

Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*

Alteraciones variables del tacto y la propiocepción cuando la lesión se extiende en dirección posterior: *lemnisco medial*

Síndrome medioprotuberancial lateral (arteria circumferencial corta).

**En el lado de la lesión:**

Ataxia de las extremidades: *pedúnculo cerebeloso medio*

Parálisis de los músculos de la masticación: *núcleo o fibras motoras del V par*

Alteración de la sensibilidad en un lado de la cara: *núcleo o fibras sensitivas del Vpar*

**En el lado opuesto de la lesión:**

Alteración de las sensibilidades dolorosa y térmica en las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*

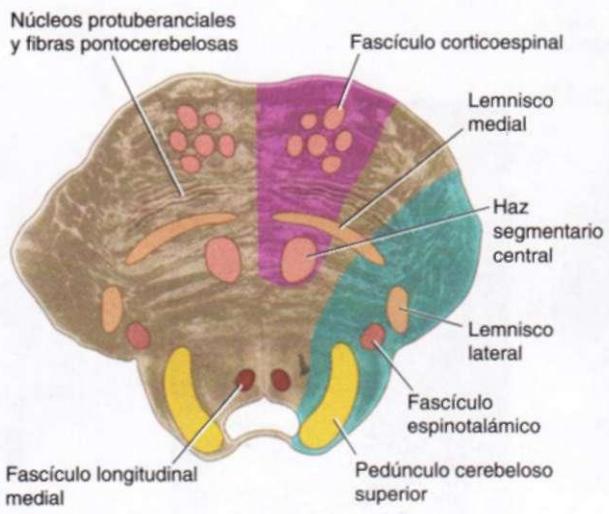
**Tomografía computadorizada.** La tomografía computadorizada (CT) permite identificar o excluir una hemorragia como causa de un accidente cerebrovascular y además comprobar la presencia de hemorragias extraparenquimatosas, neoplasias, abscesos y otros trastornos que simulan un accidente cerebrovascular. Las imágenes que se obtienen en las primeras horas después del infarto no suelen mostrar anomalías, de manera que no siempre se observa el infarto de forma fiable hasta pasadas 24 o 48 h. Es posible que por CT no se identifiquen los accidentes isquémicos pequeños de la fosa posterior; tampoco se distinguen los infartos pequeños en la superficie cortical.

Las CT con medio de contraste aumentan especificidad, puesto que resaltan los infartos subagudos y permiten observar las estructuras venosas. La angiografía por CT (*CTangiography*, CTA) y la nueva generación de escáneres multidetectores, con la administración de un medio yodado IV, permiten la visualización de las arterias cervicales e intracraneales, venas intracraneales, cayado aórtico e incluso las arterias coronarias en una sola sesión. Con el método se identifican fácilmente lesiones de carótidas y occlusiones en vasos intracraneales (fig. 364-3). Después de la administración rápida del medio de contraste por vía IV, también se identifica la deficiencia en la irrigación encefálica producida por oclusión vascular (fig. 364-15) y se utiliza para identificar anticipadamente la región del encéfalo infartado y el tejido cerebral en riesgo de mostrar un nuevo infarto (p. ej., la penumbra isquémica). La CT también es una técnica sensible para observar una hemorragia subaracnoidea (aunque por sí sola no la descarta) y la CTA permite identificar con facilidad los aneurismas intracraneales (cap. 269). Gracias a su velocidad y a la práctica que se tiene en muchas instituciones, la CT de cabeza sin medio de contraste es el método imagenológico preferido en los pacientes con un accidente cerebrovascular (fig. 364-1); la CTA y la CT de perfusión también son métodos complementarios muy útiles y cómodos.

**Resonancia magnética.** La resonancia magnética (MRI) permite conocer con precisión la extensión y ubicación de un infarto en cualquier región del encéfalo, incluyendo a la fosa posterior y la superficie cortical. También se

observa la hemorragia intracranal y otras anomalías, aunque es menos sensible que la CT para detectar inmediatamente la acumulación de sangre. Los aparatos de MRI con imanes de alto poder producen imágenes más confiables y precisas. Las imágenes ponderadas por difusión son más sensibles para identificar un infarto cerebral incipiente que las secuencias ordinarias de MRI o CT (fig. 364-16) al igual que FLAIR (recuperación por inversión atenuada por líquido [*fluid-attenuated inversion recovery*]) (cap. 362). Gracias a la administración intravenosa de gadolinio como medio de contraste es posible realizar estudios de la irrigación con MRI. Las regiones del cerebro que exhiben hipoperfusión pero sin anomalías de la difusión equivalen a la llamada "penumbra isquémica" (véase antes en este capítulo "Aspectos fisiopatológicos" bajo "Accidente cerebrovascular de origen isquémico" y fig. 364-16) y los pacientes que muestran grandes regiones de incompatibilidad son mejores candidatos para la revascularización inmediata. La angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) es una técnica muy sensible para identificar estenosis de la porción extracraneal de las carótidas internas y de los vasos grandes intracraneales. En las estenosis apretadas la angiografía por MR tiende a exagerar el grado de estenosis más que la angiografía radiográfica ordinaria. La MRI con saturación de la grasa es una secuencia de imágenes utilizada para observar la disección de las arterias extracraneales o intracraneales. Esta técnica tan sensible proyecta a la sangre coagulada dentro de la pared del vaso disecado.

La MRI es menos sensible para detectar los derivados hemáticos en forma inmediata que la CT y es un procedimiento más caro y lento que no se realiza en cualquier hospital. Otro factor que limita su aplicación es la claustrofobia. Casi todos los protocolos para el diagnóstico inmediato del accidente cerebrovascular utilizan la CT a causa de las limitaciones mencionadas. Sin embargo, la MRI puede ser útil después del periodo agudo, porque define con mayor nitidez la magnitud de la lesión hística y permite diferenciar entre regiones nuevas y antiguas de infarto encefálico. La MRI puede tener utilidad particular en sujetos con TÍA: hay mayor posibilidad con ella, de identificar un infarto reciente, lo que constituye un elemento importante para anticipar si ocurrirá otro accidente vascular.



Síndrome protuberancial superior:

Lateral      Medial

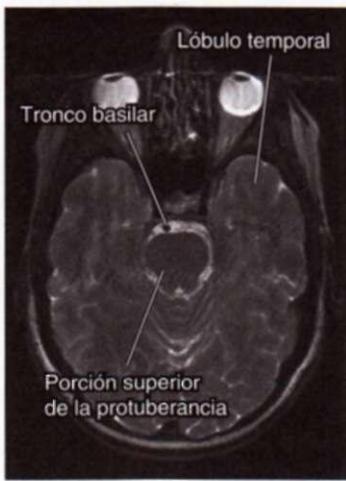


FIGURA 364-13. Corte axial a nivel de la porción superior de la protuberancia, señalada en forma esquemática a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de accidente protuberancial superior, medial y lateral.

**Signos y síntomas: estructuras afectadas****1. Síndrome protuberancial superior medial (ramas paramedianas de la parte superior de la arteria basilar)****En el lado de la lesión:**

Ataxia cerebelosa (no siempre): pedúnculos cerebelosos superior, medio o ambos

Oftalmoplejía internuclear: fascículo longitudinal medio

Síndrome mioclónico, con afección de paladar, faringe, cuerdas vocales, aparato respiratorio, cara, aparato oculomotor, etc., localización incierta; fascículo central del tegumento, proyección dentada, núcleo olivar inferior

**En el lado opuesto de la lesión:**

Parálisis de la cara, el brazo y la pierna: haces corticobulbar y corticoespinal

En algunas ocasiones se afecta la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional: lemnisco medial

**2. Síndrome protuberancial superior lateral (síndrome de la arteria cerebelosa superior)****En el lado de la lesión:**

Ataxia de extremidades y de la marcha, caída hacia el lado de la lesión: pedúnculos cerebelosos medio y superior, superficie superior del cerebelo, núcleo dentado

Mareos, náusea, vómito; nistagmo horizontal: núcleo vestibular

Parálisis de la mirada conjugada (ipsolateral): centro de la mirada contralateral en la protuberancia

Desviación oblicua: incierta

Miosis, ptosis, disminución de la sudoración en la cara (síndrome de Horner): fibras simpáticas descendentes

Tremor: localización incierta; núcleo dentado, pedúnculo cerebeloso superior

**En el lado opuesto de la lesión:**

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara, las extremidades y el tronco: haz espinotalámico

Alteración de la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional, con mayor intensidad en la pierna que en el brazo (existe una tendencia a la incongruencia en las deficiencias del dolor y el tacto): lemnisco medial (porción lateral)

**Angiografía cerebral.** Esta técnica radiográfica convencional constituye la pauta para identificar y medir las estenosis ateroescleróticas de las arterias cerebrales y para detectar y definir otras patologías como aneurismas, vasospasmo, trombos intraluminales, displasia fibromuscular, fistulas arteriovenosas, vasculitis y vasos colaterales. Se pueden utilizar técnicas endovasculares, que han evolucionado rápidamente, para colocar endoprótesis dentro de los delicados vasos intracraneales, realizar angioplastia con balón en lesiones estenóticas, tratar aneurismas intracraneales por embolización y recanalizar vasos ocluidos en el accidente agudo por medio de dispositivos de trombectomía mecánica. Estudios recientes corroboran que la introducción endoarterial de ciertas sustancias trombóticas hasta una lesión de la arteria cerebral media permite recanalizar el vaso y mejora los resultados clínicos. Esta técnica todavía se encuentra en fase de investigación en innumerables centros, pero probablemente en el futuro cercano se utilice de forma rutinaria la angiografía cerebral con técnicas endovasculares para la revascularización cerebral. Las instituciones en que se practican estas técnicas han sido llamados *centros integrales contra accidentes vasculares* para diferenciarlos de los centros primarios que permiten la administración IV de rtPA, pero no realizan terapia endovascular. La angiografía convencional conlleva los riesgos de lesionar arterias, ocasionar hemorragia en la ingle, accidente embólico e insuficiencia renal por nefropatía causada por el medio de contraste, de tal forma que se debe reser-

var para situaciones en que no son adecuadas técnicas menos cruentas.

**Ecografía.** La ecografía con modo-B combinada con el cálculo de la velocidad de flujo (ultrasonido "dúplex") con una ecografía Doppler permite identificar y medir de manera fiable una estenosis en el origen de la arteria carótida interna. El Doppler transcraneal (*transcranial Doppler, TCD*) también permite valorar el flujo sanguíneo en las arterias cerebrales media, anterior y posterior y en el sistema vertebrobasilar. Asimismo, permite detectar lesiones estenóticas en las grandes arterias intracraneales, ya que estas lesiones aceleran el flujo sistólico. En muchos casos, la angiografía por MR combinada con una ecografía carotídea y transcraneal, elimina la necesidad de realizar una angiografía ordinaria en la evaluación de una estenosis vascular. Otra opción es realizar una angiografía por CT de cabeza y cuello como estudio imagenológico inicial de un accidente cerebrovascular. Esta técnica exhibe el árbol arterial completo de interés para el accidente cerebrovascular con excepción del corazón, de manera que gran parte de la evaluación clínica se puede completar con una sola sesión imagenológica.

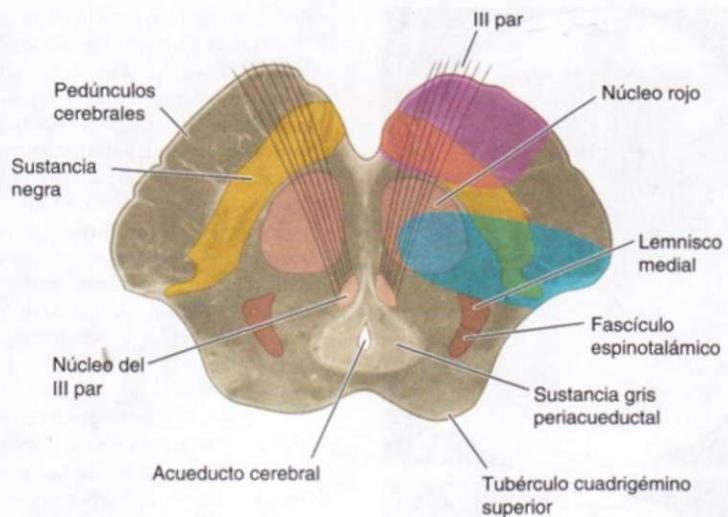
**Técnicas de perfusión.** Tanto las técnicas que emplean xenón (sobre todo la CT con xenón) como la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten medir la irrigación cerebral. Estas técnicas se utilizan principalmente con fines de investigación (cap. 362), pero también son útiles para definir la importancia de una estenosis arterial y para planificar una revascularización quirúrgica. La tomografía por emisión de un solo fotón (*single photon emission tomography, SPECT*), la CT de perfusión y la MRI de perfusión informan sobre la irrigación cerebral relativa. La CT se utiliza como la primera modalidad imagenológica en el diagnóstico del accidente cerebrovascular, por lo que en muchos hospitales la angiografía por CT y las técnicas de perfusión por CT se combinan con la CT convencional. El estudio por CT de la irrigación mejora la sensibilidad para detectar isquemia y puede evaluar la penumbra isquémica (fig. 364-15). Otra opción es combinar las técnicas de perfusión-difusión por resonancia magnética para identificar la "penumbra isquémica" en forma de incompatibilidades entre ambas secuencias de imágenes (fig. 364-16). La facultad de observar la penumbra isquémica permite seleccionar de manera más racional a los pacientes que obtendrán los mayores beneficios de ciertas acciones inmediatas como la aplicación de trombolíticos o las estrategias neuroprotectoras que se encuentran en investigación.

**HEMORRAGIA INTRACRANEAL**

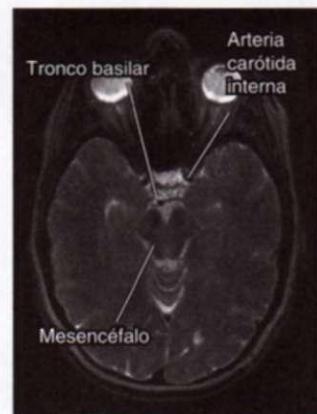
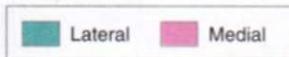
Las hemorragias se clasifican según su ubicación y la patología vascular de fondo. La hemorragia en los espacios subdural y epidural es causada casi siempre por un traumatismo. Las hemorragias subaracnoides (SAH) son producto de un traumatismo o rotura de un aneurisma intracraneal (cap. 269). A continuación se describirán la hemorragia intraparenquimatosa y la intraventricular.

**DIAGNÓSTICO**

La hemorragia intracraneal se suele descubrir de manera fortuita al realizar una CT del encéfalo durante la evaluación inmediata de un accidente cerebrovascular. La CT es más sensible que la MRI convencional para detectar la presencia inmediata de sangre, de manera que es el método preferido en la



Síndrome mesencefálico superior:



**FIGURA 364-14. Corte axial a nivel del mesencéfalo**, señalado esquemáticamente a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de accidente mesencefálico medial y lateral.

#### Signos y síntomas: estructuras afectadas

1. Síndrome mesencefálico medial (ramas paramedianas de la porción superior del tronco basilar y de la arteria cerebral posterior en su porción proximal)
 

Mismo lado de la lesión:  
Descenso y desviación externa de los globos oculares consecuencia de la acción no antagonizada del cuarto y el sexto pares craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par*

evaluación inicial del accidente cerebrovascular (fig. 364-1). La ubicación de la hemorragia reduce el número de diagnósticos diferenciales a unas cuantas posibilidades. En el cuadro 364-5 se enumeran las causas y los espacios anatómicos de las hemorragias.

#### TRATAMIENTO DE URGENCIA

Es importante prestar especial atención al cuidado de las vías aéreas, pues a menudo el estado de vigilia se encuentra abatido y este deterioro es progresivo. También es importante mantener la presión arterial inicial hasta conocer los resultados de la CT. Existen pruebas de que la hemorragia intraparenquimatososa puede ser exacerbada por el incremento agudo de la presión arterial y la recomendación actual es disminuir la presión arterial media a menos de 130 mmHg. Se debe disminuir con fármacos no vasodilatadores por vía IV como nicardipina, labetalol o esmolol. En caso de hemorragia cerebelosa o depresión del estado mental y signos radiográficos de hidrocefalia se realiza una evaluación neuroquirúrgica de urgencia. Los datos de la exploración física y los resultados de la CT dictarán la necesidad de realizar pruebas de neuroimagen como una resonancia magnética o una angiografía cerebral convencional. Los pacientes letárgicos o en estado de coma deben recibir tratamiento para una supuesta hipertensión intracranal, así como intubación traqueal e hiper-ventilación, administración de manitol y elevación de la cabecera de la cama, al mismo tiempo que se solicita una valoración quirúrgica (cap. 269).

#### HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

Esta variedad es la hemorragia intracraneal más frecuente. Corresponde, en promedio, a 10% de los accidentes cerebrovasculares y su índice de mortalidad es de 50%. Su frecuencia de distribución es particularmente alta en asiáticos y afroestadounidenses. La mayor parte de las hemorragias es causada por hipertensión, traumatismo o angiopatía por amiloide cerebral. La senectud y el alcoholismo desenfrenado agravan el riesgo y una de las causas más importantes en los jóvenes es el consumo de cocaína.

**Hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva • FISIOPATOLOGÍA.** La hemorragia parenquimatosa hipertensiva (hemorragia hipertensiva o hemo-

En el lado contrario de la lesión:

Parálisis de cara, brazo y pierna: *fascículos descendentes corticobulbar y corticoespinal en pedúnculos cerebrales*

2. Síndrome mesencefálico lateral (síndrome de arterias perforantes pequeñas que nacen de la arteria cerebral posterior)

Mismo lado de la lesión:

Descenso y desviación externa de los globos oculares como consecuencia de la acción no antagonizada de cuarto y sexto pares craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par, núcleo del tercer par o ambas estructuras*

En el lado contrario de la lesión:

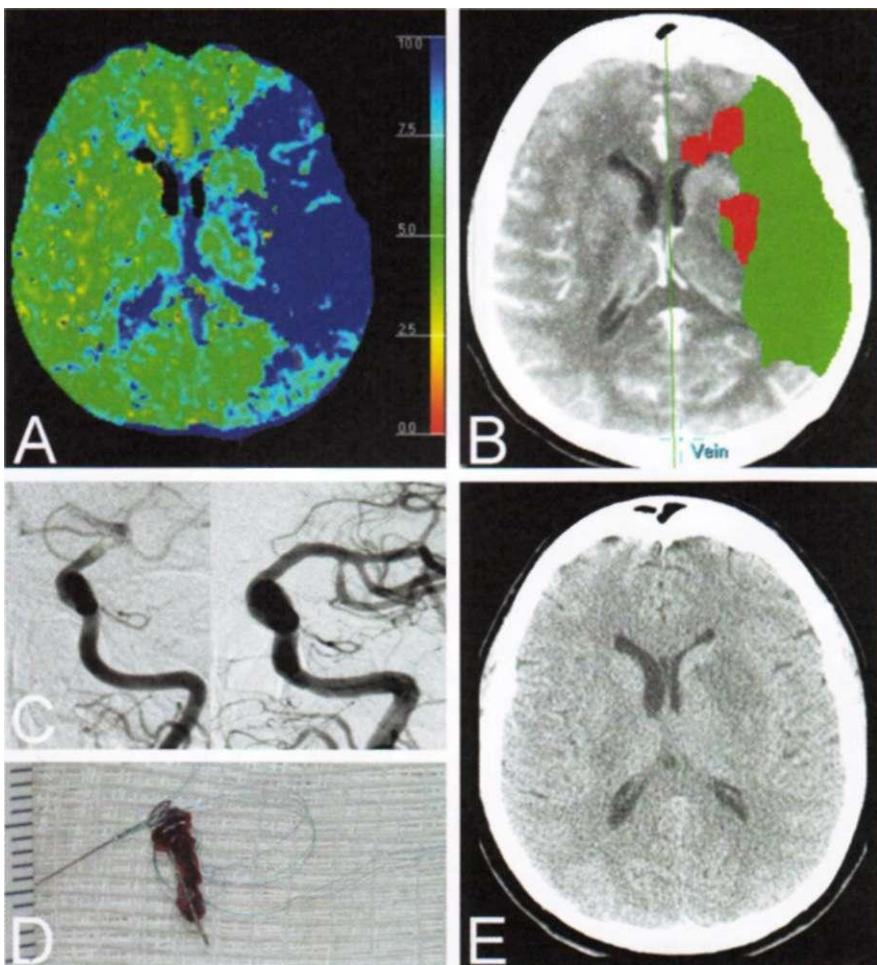
Hemiataxia, hipercinesias, temblor: *núcleo rojo, vía dentatorrubrobulbárica*

rragia intracerebral hipertensiva) suele ser consecuencia de la rotura espontánea de una pequeña arteria penetrante en la profundidad del cerebro. Las ubicaciones más frecuentes son: los ganglios básales (el putamen, el tálamo y la sustancia blanca profunda adyacente), la parte profunda del cerebelo y la protuberancia. Cuando las hemorragias se producen en otras regiones cerebrales o en pacientes no hipertensos, es necesario descartar la presencia de trastornos hemorrágicos, neoplasias, malformaciones vasculares y otras causas. Al parecer, las pequeñas arterias de estas regiones, son las más propensas a sufrir lesión a causa de la hipertensión. Algunas veces la hemorragia es escasa y otras se forma un gran coágulo que comprime al tejido adyacente, provocando la herniación del cerebro y la muerte. La sangre penetra en el sistema ventricular, lo que aumenta considerablemente la morbilidad y puede provocar hidrocefalia.

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evoluciona a lo largo de 30 a 90 min, mientras que las secundarias a un tratamiento antiocoagulante se prolongan hasta 24 a 48 h. En un plazo de 48 h, los macrófagos comienzan a fagocitar la superficie más externa de la hemorragia. Al cabo de uno a seis meses, la hemorragia suele haber desaparecido y se ha convertido en una cavidad con forma de grieta de color naranja, revestida por tejido cicatricial glial y macrófagos cargados de hemosiderina.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las hemorragias intracerebrales no tienen una relación directa con el ejercicio físico pero casi siempre se manifiestan cuando el paciente está despierto y, en ocasiones, cuando está sometido a alguna tensión. Se caracterizan por una deficiencia neurológica focal de comienzo brusco. Las convulsiones son poco frecuentes. La deficiencia neurológica empeora durante los 30 a 90 min siguientes y se acompaña de un nivel de vigilia cada vez más reducido y de signos de hipertensión intracraneal como cefalea y vómito.

La hemorragia del putamen, que es la hemorragia hipertensiva más frecuente, se ubica invariablemente en la cápsula interna adyacente (fig. 364-17). Por ello, la hemiplejía contralateral constituye el signo centinela. En los casos más leves, la cara se desvía hacia un lado durante 5 a 30 min, el lenguaje es entrecortado, los brazos y las piernas pierden fuerza progresivamente y los ojos se desvían hacia el lado contrario de la hemiparesia. En algunos casos, la parálisis empeora hasta que las extremidades son flácidas o presentan rigidez en extensión. Cuando la hemorragia es abundante la somnolencia degenera en



**FIGURA 364-15.** Accidente agudo en la arteria cerebral media izquierda (MCA) con hemiplejía derecha pero conservación del lenguaje. **A.** Mapa de perfusión-CT tiempo medio de tránsito en que se observa retraso del riego en la distribución de MCA izquierda [azul]. **B.** Región anticipada del infarto (roja) y penumbra (verde) con base en datos del estudio por CT-perfusión. **C.** Angiograma convencional en donde se observa oclusión de la bifurcación de MCA-carótida interna izquierda (**conjunto izquierdo**) y revascularización de los vasos después de trombectomía satisfactoria 8 h después de comenzar los síntomas del accidente (**conjunto derecho**). **D.** Extracción del coágulo con un dispositivo de trombectomía (L5, Concentric Medical, loe). **E.** CT del encéfalo dos días después: se advierte infarto en la región anticipada en **B**, pero conservación de la región de penumbra por revascularización satisfactoria. *Vein*, vena.

estupor a medida que aparecen los signos de compresión de la parte superior del tronco encefálico. A continuación el paciente cae en coma, que se acompaña de respiración profunda irregular o intermitente, pupila ipsolateral dilatada y fija, signos de Babinski bilaterales y rigidez de descerbración. En los casos más leves, el edema que se acumula en el tejido cerebral adyacente provoca deterioro progresivo a lo largo de 12 a 72 horas.

Las hemorragias talámicas también originan hemiplejía o hemiparesia por la compresión o disección de la cápsula interna adyacente. El paciente manifiesta por lo general una deficiencia sensitiva pronunciada que abarca a todas las modalidades de sensibilidad. Cuando la hemorragia se ubica en el tálamo dominante (izquierdo) se acompaña de afasia, a menudo conservando la repetición verbal, así como de apractognosia o mutismo en algunos casos de hemorragia ubicada en el tálamo no dominante. Otras veces aparece un defecto del campo visual homónimo. Las hemorragias talámicas originan varios trastornos oculares típicos puesto que se extienden en sentido medial hacia la parte superior del mesencéfalo. Estos trastornos comprenden desviación de los ojos hacia abajo y adentro, de tal forma que parecen estar mirando a la nariz; anisocoria con ausencia de los reflejos luminosos; desviación oblicua con el ojo contralateral a la hemorragia desplazado hacia abajo y adentro; síndrome de Horner ipsilateral; ausencia de convergencia; parálisis de la mirada vertical y nistagmo de retracción. Posteriormente estos pacientes padecen un síndrome de dolor crónico contralateral (síndrome de Déjerine-Roussy).

Las hemorragias protuberanciales se acompañan de coma profundo con tetraplejía en el transcurso de varios minutos. Con frecuencia el paciente presenta rigidez de descerbración y pupilas puntiformes (1 mm) que reaccionan a la luz. Existe deterioro de los movimientos oculares reflejos hori-

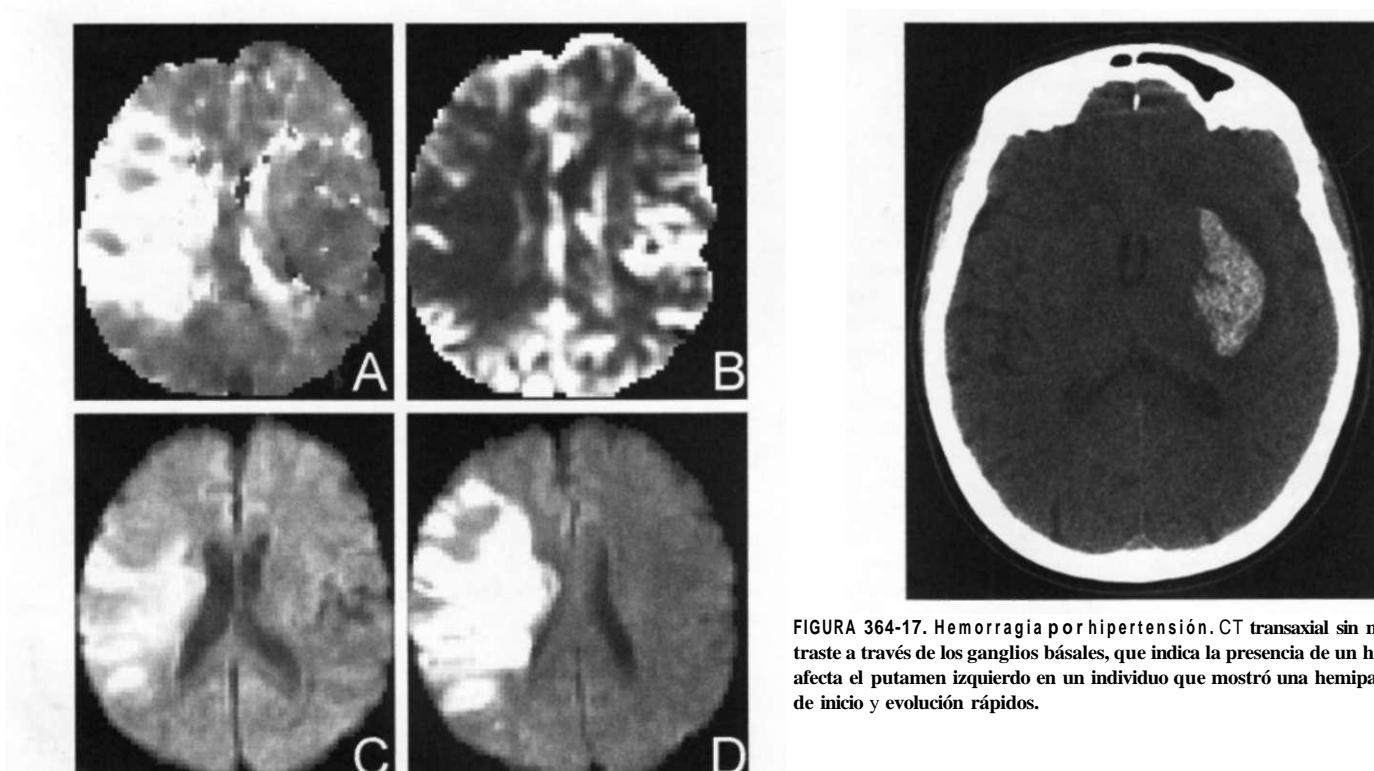
zonales provocados por el giro de la cabeza (maniobra de los ojos de muñeca u oculocefálica) o al irrigar los oídos con agua fría (cap. 268). Son frecuentes la hiperpnea, hipertensión grave e hiperhidrosis. La muerte sobreviene al cabo de pocas horas, aunque en caso de hemorragias leves algunos pacientes sobreviven.

Las hemorragias cerebelosas evolucionan a lo largo de varias horas y se manifiestan por cefalea occipital, vértigo y ataxia de la marcha. En los casos leves el único signo neurológico es en ocasiones la ataxia de la marcha. El mareo o el vértigo puede ser muy intenso. A menudo se acompaña de paresia de la mirada conjugada lateral hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado contrario o parálisis del VI par ipsolateral. Otros signos oculares menos frecuentes son blefaroespasmo, cierre involuntario de un ojo, sacudidas oculares y desviación oblicua. También puede haber disartria y disfagia. A medida que transcurren las horas, el paciente presenta estupor seguido de coma por la compresión del tronco encefálico o por una hidrocefalia obstructiva. La evacuación quirúrgica inmediata de la hemorragia antes de que ocurra compresión del tronco encefálico salva la vida del paciente. La hidrocefalia compresiva del cuarto ventrículo se alivia con un drenaje ventricular externo, pero es indispensable evacuar definitivamente el hematoma para que el paciente sobreviva. Si los núcleos cerebelosos profundos se encuentran intactos, el paciente se recupera por completo.

**Hemorragia lobar.** Los signos y síntomas aparecen en cuestión de minutos. Casi todas las hemorragias de este tipo son pequeñas y ocasionan un síndrome clínico "restringido" que simula al causado por un émbolo en la arteria que irriga a un lóbulo. Por ejemplo, la deficiencia neurológica mayor en caso de hemorragia occipital es la hemianopsia; la hemorragia del lóbulo temporal izquierdo se acompaña de afasia y delirio y en la del lóbulo parietal existe pérdida hemisensitiva; si la hemorragia se ubica en el lóbulo frontal hay debilidad de los miembros superiores. Las grandes hemorragias se acompañan de estupor o coma si comprimen el tálamo o el mesencéfalo. Muchas personas con hemorragias lobares tienen cefaleas focales y más de la mitad vomita o exhibe somnolencia. Rara vez se advierte rigidez de cuello y convulsiones.

**Otras causas de hemorragia intracerebral.** La angiopatía por amiloide cerebral es una enfermedad de los ancianos caracterizada por degeneración arteriolar y depósito de amiloide en las paredes de las arterias cerebrales. Esta enfermedad origina hemorragias lobares únicas y recurrentes y quizás constituye la causa más frecuente de hemorragia lobar en el anciano. Es la causa de algunas hemorragias intracraneales producidas por la aplicación de trombolíticos intravenosos contra el infarto del miocardio. El médico sospecha la presencia de este trastorno en un paciente con hemorragias (e infartos) múltiples en el transcurso de meses o años, o en pacientes "con microhemorragias" detectadas en las MRI secuenciales de cerebro sensibles a la hemosiderina, pero se le diagnostica en forma definitiva al demostrar que el amiloide en los vasos cerebrales se tiñe con rojo Congo. Las variaciones alélicas e2 y 84 del gen de apolipoproteína E se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia lobar repetitiva y pudieran ser marcadores de la angiopatía por amiloide. En la actualidad no existe tratamiento específico, aunque habitualmente no se utilizan antiplaquetarios y anticoagulantes.

La cocaína es causa frecuente de accidente cerebrovascular en las personas menores de 45 años. El uso de cocaína origina hemorragias intracerebrales, accidentes isquémicos o hemorragias subaracnoideas (SAH). Los hallazgos angiográficos son variables, de forma que es posible encontrar desde unas arterias completamente normales hasta la presencia de oclusión o estenosis de grandes vasos, vasoespasmo o alteraciones propias de una vasculitis. No se conoce el mecanismo por el que la cocaína puede provocar accidentes cerebrovasculares, pero se sabe que refuerza la actividad simpática provocando hipertensión aguda, en ocasiones pronunciada, que puede ocasionar una hemorragia. Poco más de 50% de las hemorragias intracraneales por cocaína es de ubicación intracerebral y el resto es subaracnoidea. En los casos de SAH



**FIGURA 364-16.** Resonancia magnética en el accidente cerebrovascular agudo. **A.** El defecto de perfusión en el hemisferio derecho (señal brillante) se destacó después de administrar por vía endovenosa rápida una dosis de medio de contraste a base de gadolinio. **B.** Flujo cerebral medido en el mismo momento que en **A**; las señales más oscuras indican disminución del flujo sanguíneo. **C.** Imagen "por difusión" obtenida 5 h después de comenzar un accidente en la arteria cerebral media derecha; las señales brillantes denotan regiones en que hay limitación de la difusión y que evolucionarán hasta la aparición de infarto. Recibe el nombre de *desigualdad de difusión-perfusión* la diferencia entre la región con perfusión deficiente que se señala en **A** y **B**; la deficiencia de difusión es un índice de la penumbra isquémica. Sin tratamiento específico (como en la fig. 364-15) la región del infarto se ampliará hasta igualar la deficiencia de perfusión, como se muestra en la imagen por difusión en **D** obtenida cinco días después. (Por cortesía de Gregory Albers and Vincent Thijs, MD, Stanford University.)

**FIGURA 364-17.** Hemorragia por hipertensión. CT transaxial sin medio de contraste a través de los ganglios basales, que indica la presencia de un hematoma que afecta el putamen izquierdo en un individuo que mostró una hemiparesia derecha de inicio y evolución rápidos.

casi siempre se identifica un aneurisma sacular y supuestamente la hipertensión aguda es la que provoca su desgarro.

Los *traumatismos craneales* con frecuencia causan hemorragias intracraeales. Las ubicaciones más frecuentes son la intracerebral (sobre todo en el lóbulo temporal y frontal inferior) y los espacios subaracnoideo, subdural y epidural. Es importante considerar la posibilidad de un traumatismo craneal ante cualquier paciente con una deficiencia neurológica aguda (hemiparesia, estupor o confusión) de causa no aparente, sobre todo si la deficiencia se produjo en el contexto de una caída (cap. 373).

Las hemorragias intracraeales por un *tratamiento anticoagulante* aparecen en cualquier ubicación; casi siempre son lobulares o subdurales. Este tipo de hemorragia avanza con lentitud, esto es, en plazo de 24 a 48 h. Es importante revertir inmediatamente la coagulopatía y la trombocitopenia. La hemorragia intracerebral que se acompaña de alguna *enfermedad hematológica* (leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica) aparece en cualquier ubicación, incluso en forma de hemorragias intracerebrales múltiples. En este caso suelen

ser evidentes las hemorragias cutáneas y mucosas, proporcionando una pista sobre su origen.

Algunas veces la hemorragia en el seno de un *tumor cerebral* constituye la primera manifestación del mismo. Algunos de los tumores metastásicos que se acompañan con más frecuencia de una hemorragia intracerebral son el coriocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de células renales y carcinoma broncogénico. El glioblastoma multiforme en los adultos y el medulloblastoma en los niños pueden presentar también áreas de hemorragia.

La *encefalopatía hipertensiva* es una complicación de la hipertensión maligna. En este síndrome agudo la hipertensión grave se acompaña de cefalea, náusea, vómito, convulsiones, confusión, estupor y coma. Aunque pueden aparecer signos neurológicos focales o lateralizados, tanto transitorios como permanentes, éstos son poco frecuentes y su presencia traduce la presencia de otra enfermedad vascular (hemorragia, embolia o trombosis ateroesclerótica). Aparecen hemorragias retinianas, exudados y edema de papila (retinopatía hipertensiva),

#### 141 Mi1: MKM CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Causa	Ubicación	Comentarios
Traumatismo craneal	Intraparenquimatoso: lóbulos frontales; parte anterior de los lóbulos temporales; subaracnoides	Lesión de golpe y contragolpe del cerebro durante la desaceleración
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebeloso, protuberancia	La hipertensión crónica produce en estas regiones hemorragias en los vasos pequeños (casi 100 pm)
Transformación hemorrágica de un infarto isquémico previo	Ganglios basales, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos con predilección por los infartos hemisféricos de gran tamaño
Tumor metastásico	Lobular	Pulmón, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, tiroides, mixoma auricular
Coagulopatía	Cualquiera	Causa poco frecuente; generalmente se asocia con accidente cerebrovascular previo o con una anomalía vascular subyacente
Drogas o fármacos	Lobular, subaracnoides	Cocaína, anfetaminas, fenilpropanolamina
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoides	Riesgo anual aproximado de hemorragia de 2-4%
Aneurisma	Subaracnoides, intraparenquimatoso, rara vez subdural	Aneurismas micóticos y no micóticos
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de los vasos intracraeales; ligada con la enfermedad de Alzheimer, rara en los pacientes menores de 60 años
Angioma cavernoso	Intraparenquimatoso	Angiomas cavernosos múltiples ligados a las mutaciones de los genes KRIT1, CCM2 y PDCD10
Fistula arteriovenosa dural	Lobular, rara vez subaracnoides	Produce hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasia capilar	Generalmente troncoencefálica	Causa rara de hemorragia

así como signos de nefropatía y cardiopatía. En la mayoría de los casos la presión intracranal se eleva y el contenido de proteínas del LCR aumenta. La hipertensión puede ser esencial o secundaria a una nefropatía crónica, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda del embarazo, feocromocitoma u otras causas. El descenso de la presión arterial invierte este proceso, pero en ocasiones provoca un accidente cerebrovascular, especialmente cuando el descenso es demasiado apresurado. El examen anatopatológico revela la presencia de edema cerebral multifocal o difuso y hemorragias de diferentes tamaños, desde petequiales hasta masivas. Desde el punto de vista microscópico se observa necrosis de las arteriolas, infartos cerebrales diminutos y hemorragias. El término *encefalopatía hipertensiva* se debe reservar para referirse a este síndrome y no a la cefalea crónica recurrente, el mareo, los TIA recurrentes o los accidentes cerebrovasculares menores que con frecuencia acompañan a la hipertensión.

La *hemorragia intraventricular primaria* es rara. Suele comenzar en el parénquima encefálico y diseña al interior del sistema ventricular sin dejar signos de su penetración intraparenquimatosa. Otras veces la sangre proviene de las venas periependimarias. La vasculitis, por lo general en forma de poliarteritis nudosa o lupus eritematoso, origina hemorragias en cualquier región del sistema nervioso central; muchas hemorragias provienen de una crisis hipertensiva, pero la propia arteritis puede ocasionar salida de sangre al romper la pared del vaso. Asimismo, la *sepsis* origina pequeñas hemorragias petequiales en toda la sustancia blanca encefálica. La *enfermedad de moyamoya*, que más bien es una arteriopatía oclusiva que ocasiona síntomas isquémicos, algunas veces origina una hemorragia en el interior del parénquima, particularmente en los jóvenes. Las hemorragias en la médula espinal suelen ser consecuencia de un AVM o de metástasis tumorales. La *hemorragia epidural espinal* origina un síndrome compresivo medular o de las raíces nerviosas que evoluciona rápidamente (cap. 372). Las hemorragias en la columna se suelen manifestar al principio por una dorsalgia repentina y algún signo de mielopatía.

**Evaluación por estudios de laboratorio e imagenológicos.** En forma sistemática se debe realizar una química sanguínea y estudios hematológicos en los pacientes. Es importante prestar atención específica al número de plaquetas y al tiempo de protrombina (*prothrombin time, PT*)/tiempo parcial de tromboplastina (PTT), para identificar una coagulopatía. La CT detecta de forma fiable las hemorragias focales agudas supratentoriales. A veces, las hemorragias protuberanciales pequeñas no se identifican por los movimientos y los artificios óseos que ocultan a las estructuras de la fosa posterior. Pasadas las dos primeras semanas, la atenuación radiográfica del coágulo sanguíneo disminuye hasta que se vuelve isodenso respecto del parénquima cerebral adyacente. No obstante, el efecto de masa ocupativa y el edema persisten. En algunos casos, al cabo de dos a cuatro semanas aparece un ribete periférico de captación de contraste que persiste durante varios meses. La MRI, aunque es más sensible para estudiar las lesiones de la fosa posterior, no es necesaria en la mayor parte de los casos. Las imágenes de flujo sanguíneo en la MRI permiten identificar la presencia de malformaciones arteriovenosas como causa de la hemorragia. Las angiografías por MRI y con CT convencional por rayos X se realizan cuando no queda clara la causa de la hemorragia intracranal, especialmente cuando el paciente no es hipertenso y el hematoma no se ubica en ninguna de las cuatro zonas habituales de las hemorragias hipertensivas. Por ejemplo, una hemorragia en el lóbulo temporal sugiere la rotura de un aneurisma sacular de la arteria cerebral media.

Como estos pacientes presentan generalmente signos neurológicos focales, obnubilación y con frecuencia, signos de hipertensión intracranial, se debe evitar la punción lumbar por el peligro de provocar una herniación cerebral.

## 0 HEMORRAGIA INTRACRANEAL

**TRATAMIENTO INMEDIATO.** En promedio, 50% de los pacientes con una hemorragia intracerebral hipertensiva fallecen, pero los demás se pueden recuperar bastante bien o incluso por completo si viven después de la primera hemorragia. El volumen y la ubicación del hematoma son los factores que rigen el pronóstico. En términos generales, los hematomas supratentoriales que contienen menos de 30 ml de sangre tienen un buen pronóstico; en los acúmulos de 30 a 60 ml son de pronóstico intermedio y el hematoma que contiene más de 60 ml tiene un pronóstico inicial sombrío. La extensión al interior del sistema ventricular empeora el pronóstico, así como la senectud, la localización dentro de la fosa posterior y el menor nivel de conciencia como signo inicial del problema. Es importante revertir a la brevedad posible cualquier coagulopatía identificada. En el caso de personas que

reciben warfarina sódica se logra la reversión más rápida de la coagulopatía con la aplicación endovenosa de concentrados de complejo de protrombina, seguida por plasma fresco congelado y vitamina K. Si hay relación de la hemorragia intracerebral con la trombocitopenia (número de plaquetas menor de 50 000 células/pl), conviene transfundir plaquetas recién obtenidas. En la actualidad es poco lo que se puede hacer contra la propia hemorragia. Los hematomas a veces se expanden horas después de la hemorragia inicial, de tal forma que es razonable, para evitar esta situación, combatir la hipertensión grave. Los datos preliminares sugieren que la administración del factor Vila obtenido por bioingeniería incluso en sujetos con coagulopatía puede disminuir el peligro de expansión del hematoma y mejorar los resultados clínicos; en fecha reciente se completó un estudio aleatorizado multicéntrico, sobre este tema.

La evacuación de los hematomas supratentoriales al parecer no mejora los resultados. En el *International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH), se hizo asignación aleatoria de 1 033 sujetos con hemorragia intracerebral supratentorial para ser sometidos a evacuación quirúrgica o a tratamiento médico inicial. En el grupo de la cirugía temprana no se detectó beneficio, aunque el análisis se complicó por el hecho de que 26% de sujetos en el grupo de tratamiento médico inicial, al final tuvieron que ser sometidos a cirugía para tratar el deterioro neurológico. En forma global, los datos anteriores no confirman la utilidad de la evacuación quirúrgica sistemática en hemorragias supratentoriales; muchos centros someten a cirugía a pacientes con deterioro neurológico progresivo. No ha cesado la evolución de las técnicas quirúrgicas y en investigaciones futuras quizás se confirme el beneficio de la evacuación del hematoma por medio de endoscopia con invasión mínima.

En el caso de hemorragias cerebelosas es importante consultar inmediatamente a un neurocirujano para que participe en la evaluación, se necesitará evacuar quirúrgicamente a muchos hematomas cerebelosos mayores de 3 cm de diámetro. Si la persona está consciente sin signos focales del tallo encefálico y si el hematoma tiene menos de 1 cm de diámetro, por lo general no se necesita la extirpación quirúrgica. Los sujetos con hematomas de 1 a 3 cm requieren observación cuidadosa en busca de signos de disminución del nivel de conciencia e insuficiencia respiratoria repentina.

El tejido adyacente al hematoma queda desplazado y comprimido, aunque no necesariamente infartado. Por tanto, los sobrevivientes mejoran cuando el hematoma se reabsorbe y el tejido adyacente vuelve a funcionar. El tratamiento escrupuloso del paciente durante la fase aguda del hematoma cerebral ayuda a conseguir una recuperación considerable.

Resulta sorprendente observar que en muchas hemorragias intraparenquimatosas grandes la presión intracranal es normal. No obstante, cuando el hematoma desvía considerablemente a las estructuras de la línea media con la consiguiente obnubilación, coma o acompañada de hidrocefalia, es necesario administrar fármacos osmóticos e inducir hiperventilación para reducir la hipertensión intracranal (cap. 269). Estas medidas brindan el tiempo necesario para implantar una ventriculostomía o realizar un control continuo de la presión intracranal. El registro de la presión intracranal permite valorar la situación de cada paciente, la hiperventilación y el tratamiento con fármacos osmóticos. Por ejemplo, si la presión intracranal es elevada una opción es extraer LCR del sistema ventricular y mantener el tratamiento osmótico; si la presión se mantiene alta o si incluso aumenta más, el hematoma se deberá evacuar por medio de cirugía o se deben suspender las medidas de mantenimiento. Por otra parte, si la presión intracranal se normaliza o persiste sólo ligeramente elevada, es posible suspender la hiperventilación y retirar de manera gradual el tratamiento osmótico. Puesto que la hiperventilación puede producir isquemia cerebral por vasoconstricción, como norma general su uso se debe limitar a la reanimación inmediata del paciente en el que se sospecha la presencia de hipertensión intracranal y se debe suspender una vez iniciados otros tratamientos como los osmóticos o la cirugía. Los glucocorticoides no son útiles en el tratamiento del edema de los hematomas intracerebrales.

**PREVENCIÓN.** La hipertensión es la causa principal de la hemorragia intracerebral primaria. Por lo tanto, la prevención se debe orientar hacia el control de la hipertensión y la reducción en el consumo de alcohol y otras drogas como la cocaína y las anfetaminas.

## ANOMALÍAS VASCULARES

Las anomalías vasculares se dividen en malformaciones vasculares congénitas y lesiones vasculares adquiridas.

### MALFORMACIONES VASCULARES CONGÉNITAS

Las *malformaciones arteriovenosas* (AVM) verdaderas, las anomalías venosas y las telangiectasias capilares son lesiones congénitas que suelen permanecer silenciosas desde el punto de vista clínico durante toda la vida. Muchas mal-

formaciones arteriovenosas son congénitas, pero se han publicado algunos casos de lesiones adquiridas.

Las malformaciones arteriovenosas verdaderas son comunicaciones congénitas entre los sistemas arterial y venoso que causan convulsiones focales y hemorragia intracranal. Las AVM están formadas por un ovillo de vasos anómalos dispuestos sobre la superficie cortical o en la profundidad del tejido cerebral. El tamaño de las AVM es variable, desde lesiones pequeñas de unos cuantos milímetros de diámetro hasta tumoraciones muy grandes formadas por conductos tortuosos y que producen un cortocircuito arteriovenoso suficiente como para aumentar el gasto cardiaco. Los vasos sanguíneos que componen este ovillo de arterias y venas intercaladas suelen tener una pared excepcionalmente delgada con una estructura anormal. Las AVM pueden aparecer en cualquier sitio del cerebro, tronco encefálico y médula espinal, aunque las de mayor tamaño se suelen ubicar en la mitad posterior de los hemisferios y con frecuencia aparecen como lesiones en forma de cuña que se extienden desde la corteza cerebral hasta el ventrículo.

Si bien estas lesiones existen desde el nacimiento, las hemorragias y otras complicaciones son más frecuentes entre los 10 y 30 años de edad, a veces incluso hasta los 50 años. Las AVM son más frecuentes en los varones y sólo se han descrito unos cuantos casos familiares.

La cefalea (sin hemorragia) puede ser del tipo hemicranea pulsátil, igual que la jaqueca o bien ser difusa. En cerca de 30% de los casos se acompaña de convulsiones focales, con o sin generalización secundaria. En la mitad de los casos, las AVM se manifiestan como hemorragias intracerebrales. Por lo general la hemorragia se ubica más bien en el interior del parénquima y se extiende en algunos enfermos hasta el espacio subaracnoidal. La sangre no se deposita en las cisternas báseales y pocas veces hay vasoespasmó cerebral sintomático. El riesgo de una nueva rotura es de alrededor de 2 a 4% anual y es particularmente grande en las primeras semanas. Existen hemorragias masivas que culminan con la muerte y otros sangrados hasta de 1 cm de diámetro que originan síntomas focales de poca importancia o incluso son silenciosas. Algunas malformaciones arteriovenosas pueden tener la magnitud suficiente como para secuestrar sangre al tejido encefálico sano vecino o incrementar en grado significativo la presión venosa para originar isquemia venosa local y también en zonas remotas del encéfalo; esto se observa más a menudo con las AVM grandes en el territorio de la arteria cerebral media.

Las AVM grandes ubicadas en el sistema de las arterias carótida y cerebral media originan soplos sistólicos y diastólicos (incluso algunos pacientes llegan a escucharlos) que se auscultan sobre el ojo, la frente o el cuello, donde se percibe un pulso carotídeo saltón e intenso. La cefalea que acompaña a la rotura de las AVM no es tan explosiva como la de la rotura de un aneurisma. La MRI es mejor que la CT para el diagnóstico, aunque la CT sin medio de contraste a veces identifica calcificaciones de AVM y con el medio de contraste se puede demostrar anormalidad de algunos vasos sanguíneos. Una vez identificados, la angiografía convencional es el estudio "normativo" para valorar las características anatómicas exactas de malformaciones arteriovenosas.

En las AVM sintomáticas que son accesibles está indicado el tratamiento quirúrgico, con frecuencia precedido de una embolización preoperatoria para reducir el sangrado quirúrgico. La radiación estereotáctica, una alternativa a la cirugía, origina en ocasiones una esclerosis lenta de los conductos arteriales en un lapso de dos o tres años.

Los pacientes con malformaciones arteriovenosas asintomáticas tienen un riesgo hemorrágico de casi 2 a 4% anual. Existen varias características angiográficas de las AVM que se utilizan para predecir el riesgo hemorrágico. Como aspecto paradójico, las lesiones de menor tamaño al parecer tienen un mayor índice de hemorragia. Son relativamente pequeños los efectos de la hemorragia repetitiva en la discapacidad y por ello no hay consenso en cuanto a la indicación de cirugía en casos de AVM asintomáticas. Este problema está en estudio por medio de una investigación a gran escala con asignación aleatoria.

Las *anomalías venosas* son el resultado de la aparición de desagües anómalos en el cerebro, cerebelo o tronco encefálico. Estas estructuras, a diferencia de las AVM, son conductos venosos funcionales. No tienen mucha relevancia clínica y hay que ignorarlas si aparecen casualmente en los estudios de neuroimagen. La resección quirúrgica de estas anomalías puede provocar infartos y hemorragias venosas. Algunas anomalías venosas se acompañan de malformaciones cavernosas (véase más adelante en este capítulo) que sí llevan cierto riesgo de sangrado. En caso de intentar la resección quirúrgica de una malformación cavernosa, no se debe tocar la anomalía venosa.

Las *telangiectasias capilares* son verdaderas malformaciones capilares que con frecuencia forman extensas redes vasculares sobre una estructura cerebral

normal. Las ubicaciones típicas son la protuberancia y la sustancia blanca cerebral profunda; estas malformaciones capilares se observan en los pacientes con síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Rendu-Weber. En caso de hemorragia, rara vez tiene efecto de masa ocupativa o síntomas relevantes. No existen opciones terapéuticas.

## LESIONES VASCULARES ADQUIRIDAS

Los *angiomas cavernosos* son penachos de sinusoides capilares que se forman en la profundidad de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico sin que participen en su formación las estructuras neurales. Su patogenia no se conoce bien. El origen de los angiomas familiares cavernosos han sido diferentes loci cromosómicos: KRIT1 (7q21-q22), CCM2 (7p13) y PDCD10 (3q26.1). Estos dos loci génicos intervienen en la formación de vasos sanguíneos, en tanto que el tercero (PDCD10) es un gen apoptótico. En forma típica, los angiomas tienen menos de 1 cm de diámetro y a menudo se acompañan de alguna anomalía venosa. La pérdida hemática por lo general es pequeña y el efecto expansivo es leve. El riesgo de hemorragia de las malformaciones cavernosas solas es de 0.7 a 1.5% al año y pudiera ser mayor en individuos que han tenido previamente otra hemorragia clínica o que tienen malformaciones múltiples. Si la malformación está situada cerca de la corteza cerebral puede haber convulsiones. La resección quirúrgica elimina el riesgo hemorrágico y reduce el riesgo convulsivo, pero queda reservada para las malformaciones que se forman cerca de la superficie cerebral. No se ha demostrado que la radioterapia sea eficaz.

Las *fístulas arteriovenosas durales* son conexiones adquiridas que se establecen generalmente entre una arteria dural y un seno dural. Los pacientes se quejan de percibir un soplo en la cabeza que es sincrónico con el pulso ("acúfeno pulsátil") y de cefalea. Dependiendo de la magnitud de la comunicación, las presiones venosas se elevan hasta provocar isquemia cortical o hipertensión venosa y hemorragia, en particular subaracnoidal. Las técnicas quirúrgicas o endovasculares suelen ser curativas. Estas fístulas se pueden formar a consecuencia de un traumatismo, pero la mayoría es de tipo idiopático. Existe relación entre las fístulas y la trombosis de los senos durales. Se ha observado que las fístulas aparecen varios meses o años después de la trombosis de un seno venoso, lo que sugiere que quizás la causa de estas conexiones anómalas son los factores angiogénicos elaborados durante el proceso trombótico. Por otra parte, las fístulas arteriovenosas durales provocan, con el tiempo, la oclusión de un seno venoso, quizás por la presión elevada y la irrigación excesiva que ocasionan una estructura venosa.

## LECTURAS ADICIONALES

ADAMS HP JR et al: Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 38:1655, 2007

ALBERTS MJ et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 238:3102, 2000

— et al: Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the Brain Attack Coalition. Stroke 36:1597, 2005

CHOI JH, MOHR JP: Brain arteriovenous malformations in adults. Lancet Neurol 4:299, 2005

GOLDSTEIN LB et al: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 37:1583, 2006

JOHNSTON SC et al: National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. Ann Neurol 60:301, 2006

LATCHAW RE et al: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke 34:1084, 2003

MENDELOW AD et al: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the

International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. Lancet 365:387, 2005

MÖHR JP et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 345:1444, 2001

ROTHWELL PM et al: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 363:915, 2004

SACCO RL et al: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 37:577, 2006

SINGER DE et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:429S, 2004

# 365 Demencia

Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

La demencia senil es un síndrome de causas muy variadas que ataca a más de cuatro millones de estadounidenses y su costo asistencial total anual rebasa los 100 000 millones de dólares. Se le define como el deterioro adquirido de las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de las actividades diarias. La capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia senil es la memoria; 10% de personas mayores de 70 años y de 20 a 40% de los mayores de 85 años padecen amnesia clínica. Además de la memoria, en la demencia se alteran también otras facultades psíquicas como lenguaje, capacidad visoespacial, cálculo, discernimiento y solución de problemas. En muchos de los síndromes demenciales aparecen deficiencias neuropsiquiátricas y sociales que provocan depresión, retraimiento, alucinaciones, delirios organizados, agitación, insomnios y desinhibición. Las formas más comunes de demencia son progresivas, pero algunas enfermedades de este tipo son estáticas o cambian de manera notable de un día a otro. La mayor parte de los diagnósticos de demencia requieren de algún tipo de deficiencia de la memoria, si bien existen numerosas variedades, como la demencia frontotemporal, en que la amnesia no constituye un signo inicial. La memoria y la función ejecutiva se describen en el capítulo e6.

Las lesiones de ciertas vías corticales-subcorticales repercuten sobre la conducta. La corteza prefrontal dorsolateral tiene conexiones con la porción dorsolateral del núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. Las lesiones de dichas vías originan organización y planificación deficientes, menor flexibilidad cognitiva y deficiencia del discernimiento. La corteza órbito-frontal lateral conecta con la porción ventromedial del núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. Las lesiones de tales conexiones originan irritabilidad, impulsividad y distracción fácil. La corteza del cíngulo en su porción anterior conecta con el núcleo auditivo, el globo pálido y el tálamo. La interrupción de dichas conexiones origina apatía y lenguaje deficiente e incluso mutismo acinético.

El factor de riesgo aislado de mayor peso para la demencia es la senectud. La prevalencia de amnesia incapacitante aumenta con cada decenio después de los 50 años y se acompaña a menudo de cambios microscópicos de enfermedad de Alzheimer en la necropsia. También se ha planteado la hipótesis de que la acumulación lenta de mutaciones en las mitocondrias neuronales contribuye a la prevalencia creciente de demencia senil. A pesar de todo, algunas personas centenarias poseen una memoria íntegra y no manifiestan signo alguno de demencia clínica. No se sabe si la demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento normal del humano.

## CAUSAS DE LA DEMENCIA

Las numerosas causas de la demencia se mencionan en el cuadro 365-1. La frecuencia de cada circunstancia depende del grupo de edad en estudio, el acceso de dicho grupo al sistema sanitario, el país de origen y quizás las raíces raciales o étnicas. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en los países del hemisferio occidental y provoca más de la mitad de los casos de este trastorno. En Estados Unidos, las enfermedades vasculares constituyen la segunda causa de demencia y representan de 10 a 20% de los casos. En las poblaciones con acceso limitado al sistema sanitario, donde los factores de riesgo vascular reciben un tratamiento deficiente, la prevalencia de demencia de origen vascular es mucho mayor. El siguiente lugar lo ocupa la demencia de la enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) y muchos pacientes exhiben demencia con cuerpos de Lewy (*dementia with Lewy bodies*, DLB). En las personas menores de 60 años, la FTD rivaliza con la AD como la causa más frecuente de demencia senil. Una causa importante y evitable de demencia es la intoxicación crónica por alcoholismo y consumo de fármacos recetados. Otros trastornos incluidos en el cuadro son poco frecuentes pero son importantes por ser reversibles. La clasificación de enfermedades demenciales en dos grandes grupos de cuadros reversibles e irreversibles es una estrategia útil para el diagnóstico diferencial del trastorno.

En un estudio de 1 000 personas que acudieron a una clínica para trastornos de la memoria, 19% exhibió una causa potencialmente reversible de la deficiencia cognitiva y 23% una enfermedad concomitante que también podía ser reversible. Las tres enfermedades potencialmente reversibles más frecuentes fueron depresión, hidrocefalia y alcoholismo (cuadro 365-1).

El deterioro progresivo y sutil de la memoria episódica forma parte natural del envejecimiento. Esta experiencia frustrante suele ser motivo de bromas y comentarios humorísticos y se le conoce como *desmemoria o distracción benigna del anciano*. El calificativo *benigno* denota que no es tan progresiva o grave, al grado de entorpecer el funcionamiento satisfactorio y productivo diario, aunque algunas veces es difícil diferenciar entre la pérdida benigna de la memoria y el deterioro más significativo. A los 85 años de edad un sujeto promedio puede recordar aproximadamente la mitad de las cosas (p. ej., una lista de palabras) que cuando tenía 18 años. El problema cognitivo que comenzó sutilmente a interferir en las actividades diarias se conoce como *deficiencia cognitiva leve* (*mild cognitive impairment*, MCI). Gran parte de las personas con MCI degenera en demencia franca, a menudo por AD. El índice de conversión de MCI a AD es alrededor de 12% anual. No se sabe por qué en algunos individuos progresa y en otros no lo hace. Algunos de los factores que permiten anticipar la transformación de MCI en AD son una deficiencia de la memoria mayor de 1.5 desviaciones estándar de la norma;

## ANATOMÍA FUNCIONAL DE LAS DEMENCIAS SENILES

La demencia senil es producto de la interrupción de ciertos circuitos neuronales en el cerebro; la magnitud de la pérdida neuronal y la situación de las regiones afectadas son factores que se combinan para generar un cuadro específico (cap. 27). La conducta y el ánimo son modulados por vías noradrenérgicas, serotonérgicas y dopamínergicas, en tanto que la acetilcolina es importante particularmente para la memoria. Por tal razón, la pérdida de neuronas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) quizás constituye el punto de partida de memoria deficiente, en tanto que en los sujetos con otros tipos de demencia la pérdida de neuronas serotonérgicas y glutamínergicas genera básicamente síntomas conductuales, con relativa indemnidad de la memoria. También se ha planteado que las neurotropinas (cap. 360) intervienen en la función de la memoria conservando a las neuronas colinérgicas y por lo tanto probablemente constituyen un recurso farmacológico para reducir la velocidad de avance o revertir los efectos de la enfermedad de Alzheimer.

Las demencias poseen perfiles específicos desde el punto de vista anatómico de degeneración neuronal que rigen el cuadro sintomático clínico. La AD comienza en la corteza endonasal, se propaga al hipocampo para seguir a las neocortezas temporal posterior y parietal y finalmente comprende una degeneración relativamente difusa en toda la corteza cerebral. La *demencia por infartos múltiples* se acompaña de daño focal en zonas aleatorias y dispares de la corteza cerebral. El daño difuso de la sustancia blanca interrumpe las conexiones intracerebrales y genera síndromes de demencia semejantes a los que aparecen con las leucodistrofias, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Binswanger (véase más adelante en este capítulo). Las estructuras subcorticales, que comprenden al núcleo caudado, el putamen, el tálamo y la sustancia negra, también modulan las funciones intelectuales y la conducta por mecanismos que no se conocen del todo. El efecto que estos perfiles de degeneración cortical causa en los síntomas de la enfermedad es claro: la enfermedad de Alzheimer se manifiesta principalmente por pérdida de la memoria y a menudo se acompaña de afasia u otras perturbaciones del lenguaje. Por el contrario, las personas con demencia de lóbulo frontal o subcortical como la *frontotemporal* (*frontotemporal dementia*, FTD) o la *enfermedad de Huntington* (*Huntington's disease*, HD) padecen con menos frecuencia problemas de memoria al principio, mientras que suelen exhibir deficiencias de atención, discernimiento, vigilia y conducta.

**CUADRO 365-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA**
**Causas más comunes de demencia**

Enfermedad de Alzheimer	Alcoholismo <sup>a</sup>
Demencia de origen vascular	Enfermedad de Parkinson
Por múltiples infartos	Intoxicación por drogas/fármacos <sup>a</sup>
Enfermedad difusa de sustancia blanca (de Binswanger)	

**Causas menos comunes de demencias**

Deficiencias de vitaminas	Trastornos de origen tóxico
Tiamina (B <sub>1</sub> ); encefalopatía de Wernicke <sup>a</sup>	Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos <sup>a</sup>
Vitamina B <sub>12</sub> (anemia perniciosa) <sup>a</sup>	Intoxicación por metales pesados <sup>a</sup>
Ácido nicotínico (pelagra) <sup>a</sup>	Demencia por diálisis (aluminio)
Insuficiencia endocrína y de otros órganos	Toxinas orgánicas
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	De origen psiquiátrico
Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing <sup>a</sup>	Depresión (seudodemencia) <sup>a</sup>
Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo <sup>a</sup>	Esquizofrenia <sup>a</sup>
Insuficiencia renal <sup>a</sup>	Reacción de conversión <sup>a</sup>
Insuficiencia hepática <sup>a</sup>	Trastornos degenerativos
Insuficiencia pulmonar <sup>a</sup>	Enfermedad de Huntington
Infecciones crónicas	Enfermedad de Pick
Por VIH	Demencia con cuerpos de Lewy
Neurofilis <sup>a</sup>	Parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steele-Richardson)
Por papovavirus (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Degeneración de órganos múltiples (síndrome de Shy-Drager)
Prionopatía (enfermedades de Creutzfeldt-Jakob y Gerstmann-Sträussler-Scheinker)	Ataxias hereditarias (algunas formas)
Tuberculosis, micosis y enfermedad por protozoos <sup>a</sup>	Enfermedad de motoneuronas [esclerosis lateral amiotrófica (ALS); algunas formas]
Enfermedad de Whipple <sup>a</sup>	Demencia frontotemporal
Traumatismo craneoencefálico y daño encefálico difuso	Degeneración basal cortical
Demencia de los boxeadores	Esclerosis múltiple
Hematoma subdural crónico <sup>a</sup>	Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
Estado después de anoxia	Complejo de Guam (ALS-Parkinson-Demencia)
Estado después de encefalitis	Cuadros diversos
Hidrocefalia normotensa <sup>a</sup>	Sarcoidosis <sup>a</sup>
Origen neoplásico	Vasculitis <sup>a</sup>
Tumor cerebral primario <sup>a</sup>	CADASIL, etc.
Tumor cerebral metastásico <sup>a</sup>	Porfiria intermitente aguda <sup>a</sup>
Encefalitis límbica paraneoplásica	Crisis no convulsiva recurrente <sup>a</sup>
	Cuadros adicionales de niños o adolescentes
	Enfermedad de Hallervorden-Spatz
	Panencefalitis esclerosante subaguda
	Trastornos metabólicos (como las enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, enfermedades por depósito de lípidos, mutaciones mitocondriales)

<sup>a</sup> Demencia que puede ser reversible.

el antecedente familiar de demencia, la presencia de una apolipoproteína £4 (Apo £4) y un hipocampo pequeño. Existe optimismo en torno a las nuevas técnicas imagenológicas como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET), que marcan al amiloide o la proteína tau *in vivo* y quizás sean de utilidad para el diagnóstico oportuno de enfermedad de Alzheimer en el futuro.

Las principales demencias de origen degenerativo son AD, FTD y cuadros similares, DLB, HD y priopatías como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). Estos trastornos se acompañan de la agregación anormal de una proteína específica: A<sub>B</sub><sub>1-42</sub> en la AD, proteína tau o TDP-43 en el caso de la FTD; sinucleína alfa en la DLB, repeticiones de poliglutamina en la HD y priones en la CJD (cuadro 365-2).

**ESTUDIO DEL PACIENTE:**
**Demencia**

Ante todo hay que conceder atención prioritaria a tres aspectos importantes: 1) ¿Cuál es el diagnóstico más preciso? 2) ¿La demencia tiene algún componente tratable o reversible? 3) ¿El médico podrá aliviar la gran carga impuesta a los cuidadores? En el cuadro 365-3 se presenta un panorama amplio del estudio de la demencia. Las principales

demencias de origen degenerativo por lo general se pueden definir gracias a sus síntomas iniciales: manifestaciones neuropsicológicas, neuropsiquiátricas y neurológicas y signos neuroimagenológicos (cuadro 365-4).

**ANAMNESIS.** La anamnesis debe centrarse en el comienzo, la duración y el ritmo de evolución de la demencia. La confusión que comienza en forma repentina quizás constituye un cuadro de delirio y es el punto de partida para investigar la presencia de intoxicaciones, infecciones o metabolicopatías. El anciano que durante años muestra una pérdida progresiva y lenta de la memoria quizás padece enfermedad de Alzheimer. En 75% de los individuos con esta enfermedad al principio aparecen síntomas de la memoria, pero también puede haber inicialmente dificultad para utilizar el dinero, conducir vehículos, realizar compras, llevar a cabo instrucciones, encontrar la palabra adecuada o navegar en la red electrónica. Un cambio en la personalidad, la presencia de desinhibición, el incremento ponderal o la obsesión por la comida sugiere FTD y no AD. La demencia frontotemporal (FTD) se acompaña de ciertos signos como apatía, pérdida de las funciones ejecutivas, anormalidades progresivas del lenguaje o la conservación relativa de la memoria o las capacidades espaciales. El diagnóstico de DLB se contempla ante la presencia precoz de alucinaciones visuales, mal de Parkinson, delirio, trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid-eye-movement, REM*) (situación en que los estados oníricos se confunden con la vigilia) o síndrome de Capgras, que es el delirio de que una persona muy conocida o un pariente ha sido sustituida por un impostor.

El antecedente de un accidente cerebrovascular repentino con una evolución irregular y escalonada sugiere demencia por infartos múltiples; este cuadro también se observa en casos de hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica y diabetes. En las personas con enfermedad cerebrovascular es difícil definir si la demencia senil es resultado de AD, infartos múltiples o una mezcla de ambos, puesto que muchos de los factores de riesgo de demencia vascular como diabetes, hipercolesterolemia, homocistina elevada y vida sedentaria también son factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer. La evolución rápida de la demencia acompañada de rigidez motora y mioclonía sugiere la presencia de CJD. Las convulsiones indican la po-

**CUADRO 365-2 BASES MOLECULARES DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS**

Demencia	Elemento molecular de origen	Genes causales (y cromosoma)	Genes de susceptibilidad	Signos patológicos
AD	AB	Menos de 2% de los pacientes portan estas mutaciones. APP(2MPS-1 (14), PS-2(1) (muchas mutaciones se localizan en PS-1)	<i>Apo t4</i> (19)	Placas de amiloide, neurofibrillas
FTD	Tau	Mutaciones en el exón y el intrón tau (17) (en promedio, 10% de los casos familiares) Progranulina (17) (10% de los casos familiares)	Haplótipos H1 de tau	Inclusiones tau, cuerpos de Pick, neurofibrillas en ovillos
DLB	Sinucleína alfa	Muy raras veces sinucleína alfa (4) (dominante)	Se desconoce	Inclusiones de sinucleína alfa (cuerpos de Lewy)
CJD	Proteínas PrP <sup>++</sup>	Priones (20) (incluso 15% de los casos portan estas mutaciones dominantes)	Homocigosisidad del codón 129 respecto a metionina o valina	Inclusiones tau, cambios espongiformes, gliosis

Afoa: AD, enfermedad de Alzheimer; FTD, demencia frontotemporal; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; GD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Evaluación sistemática	Pruebas optionales	Estudios que a veces son útiles
Anamnesis	Evaluación psicométrica	EEG
Exploración física	Radiografías de tórax	Función paratiroides
Pruebas de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Función hepática	Búsqueda de metales pesados en la orina
Vitamina B <sub>12</sub>	Función renal	Diversidad de eritrosedimentación y recuento eritrocítico
Biometría hemática completa	ANÁLISIS TOXICOLOGICO DE ORINA	Angiograma
Electrólitos	VIH	Biopsia de encéfalo
CT/MRI	Apolipoproteína E	SPECT
	RPVDR	PET

**Categorías diagnósticas**

Causas reversibles	Demencias irreversibles/degenerativas	Trastornos psiquiátricos
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción de conversión
Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia normotensa	Demencia con cuerpos de Lewy	
Hematoma subdural	Vascular	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor encefálico	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación por fármacos o drogas		

Cuadros coexistentes tratables		
Depresión	Agitación	
Convulsiones	Agotamiento del cuidador	
Insomnio	Reacciones adversas de medicamentos	

**Nota:** PET, tomografía por emisión de positrones; RPR, reagina plasmática rápida (prueba); SPECT, CT por emisión motofotónica; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (prueba para identificar sífilis); TSH, hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

sible presencia de accidentes cerebrovasculares o neoplasias. La demencia por infartos múltiples, la enfermedad de Parkinson y la hidrocefalia normotensa (*normal-pressure hydrocephalus*, NPH) se acompañan de alteraciones de la marcha. Cuando una persona tiene parejas sexuales múltiples o consume drogas intravenosas se debe buscar alguna infección del sistema nervioso central (SNC), en particular en individuos con VIH. El antecedente de traumatismos craneoencefálicos recurrentes sugiere la presencia de un hematoma subdural crónico, demencia de los boxeadores (pugilística) o hidrocefalia normotensa. El alcoholismo sugiere la coexistencia de desnutrición y deficiencia de tiamina. El antecedente de una cirugía gástrica antigua apunta hacia la falta de factor intrínseco con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Algunas labores como trabajar con acumuladores o en una fábrica de productos químicos indican intoxicación con metales pesados. La revisión cuidadosa de los fármacos que recibe el enfermo y en particular los sedantes y tranquilizantes, plantea a veces la posibilidad de intoxicación medicamentosa crónica. En la HD y en las formas familiares de enfermedad de Alzheimer (*familial Alzheimer's disease*, FAD), FTD, o enfermedades por priones existe un antecedente familiar positivo de demencia senil. El fallecimiento reciente de un ser amado o los signos de depresión como insomnio o pérdida ponderal plantea la posibilidad de seudodemencia por depresión.

**EXPLORACIÓN FÍSICA Y DEL SISTEMA NERVIOSO.** Es importante realizar una exploración minuciosa para corroborar la presencia de demencia, identificar otros signos patológicos del sistema nervioso y buscar manifestaciones de alguna

enfermedad generalizada que pudiera originar el trastorno de la cognición. La AD altera al sistema motor sólo en sus etapas más avanzadas. Por el contrario, las personas con FTD suelen mostrar rigidez axial, parálisis supranuclear de la mirada y signos de esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). En la DLB, las manifestaciones iniciales comprenden síndrome de Parkinson de comienzo reciente (temblor de reposo, rigidez de rueda dentada, bradicinesia y marcha sinuosa) y más adelante demencia, o viceversa. La degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD) se acompaña de distonía y "desconocimiento de la mano" (movimientos involuntarios unilaterales del miembro escapular que simulan actos voluntarios) y con deficiencia motora asimétrica o mioclonía. La parálisis supranuclear progresiva (PSP) se acompaña de caídas inexplicables, rigidez axial, disfagia y deficiencia en la mirada vertical. La presencia de rigidez difusa, un estado acinético y mioclonía sugieren CJD.

En la demencia por infartos múltiples o por un tumor encefálico se observan hemiparesias y otras deficiencias neurológicas focales. La demencia acompañada de mielopatía y neuropatía periférica sugiere deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La neuropatía periférica también sugiere la presencia de alguna hipovitaminosis o intoxicación por metales pesados. La piel fría y seca con alopecia y bradicardia sugiere hipotiroidismo. La confusión que se acompaña de movimientos estereotípicos repetitivos indica una actividad convulsiva constante. Las deficiencias auditivas o visuales generan confusión y desorientación, interpretadas erróneamente como demencia. En el anciano son frecuentes las

deficiencias sensitivas, pero también son manifestaciones de alguna miotocondriopatía.

CUADRO 365-4 DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DE LAS PRINCIPALES DEMENCIAS

Enfermedad	Primer síntoma	Estado psíquico	Neuropsiquiátricas	Sistema nervioso	Estudios imagenológicos
AD	Amnesia	Amnesia episódica	Inicialmente normales	Inicialmente normal	Atrofia de la corteza entorinal y del hipocampo
FTD	Apatía; deficiencia de juicio/introspección, habla/lenguaje; hiperoralidad	Frontal/ejecutiva, lenguaje; deja indemne la elaboración de dibujos	Apatía, desinhibición, hiperoralidad, euforia, depresión	Causado por superposición de PSP/CBD; parálisis de la visión vertical; rigidez axial, distonía, "mano extraña"	Atrofia frontal, temporal o de ambos sitios; no hay ataque del lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastornos del sueño REM, delirio, síndrome de Capgras, parkinsonismo	Dibujos y frontal/ejecutivo; deja indemne la memoria; fácilmente hay delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios	Parkinsonismo	Atrofia parietal posterior; el hipocampo puede ser mayor que en la AD
CJD	Demencia, trastornos del ánimo, ansiedad y trastornos cinéticos	Variable, frontal/ejecutivo, cortical focal, memoria	Depresión, ansiedad	Mioclonia, rigidez, parkinsonismo	"Franjas" corticales e hipointensidad de ganglios basales o tálamo en MRI de difusión/intensificación
Vascular	A menudo (aunque no siempre) repentina; variable; apatía, caídas y debilidad focal	Frontal/ejecutivo, lenticificación cognitiva; puede dejar indemne la memoria	Apatía, delirios, ansiedad	Por lo común lenticificación motora, espasticidad, aunque puede ser normal	Infartos corticales, subcorticales o de ambos tipos, ataque con afluencia de sustancia blanca

**Nota:** AD, enfermedad de Alzheimer; FTD, demencia frontotemporal; PSP, parálisis supranuclear progresiva; CBD, degeneración cortical basal; DLB, demencia con cueros de Lewy; GD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

**EXPLORACIÓN DEL ESTADO PSÍQUICO Y NEUROPSIQUIÁTRICO.** Las herramientas breves de "cribado", como el minisexamen del estado psíquico (*mini-mental status examination*, MMSE), son útiles para confirmar la presencia de deficiencias cognitivas y vigilar la evolución de la demencia (cuadro 365-5). El MMSE es una prueba de la función cognitiva de aplicación sencilla que comprende 30 reactivos; incluye evaluaciones de la orientación, la memoria activa (como deletrear la palabra *mundo* en sentido inverso), la memoria episódica (orientación y recuerdos), la comprensión del lenguaje, la asignación de vocablos y el copiado. En casi todos los sujetos con MCI y algunos con AD clínica los resultados del MMSE son normales, de manera que se necesita un conjunto de estudios neuropsicológicos más rigurosos. Además, cuando existe duda sobre la causa del síndrome demencial es necesario realizar una evaluación especialmente diseñada que incluya a la memoria inmediata y episódica, la función ejecutiva frontal, el lenguaje y las funciones visuoespacial y perceptiva. En la enfermedad de Alzheimer las deficiencias abarcan a la memoria episódica, la generación de categorías ("nombre todos los animales que pueda en un minuto") y la capacidad visuoconstructiva. Las primeras anomalías neuropsicológicas que surgen en la AD suelen ser deficiencias de la memoria episódica verbal o visual y la mayoría de los pacientes con esta enfermedad exhiben alguna deficiencia en las tareas que les obligan a recordar una larga lista de palabras o imágenes después de cierto tiempo. En la FTD las primeras deficiencias suelen abarcar las funciones ejecutivas frontales o el lenguaje (habla o denominaciones). Los sujetos con DLB exhiben deficiencias más pronunciadas de la función visuoespacial, pero evolucionan mejor en cuanto a las tareas de la memoria episódica que los individuos con AD. Los enfermos con demencia de origen vascular suelen demostrar una mezcla de deficiencia de las funciones frontales ejecutiva y visuoespacial. En el delirio las deficiencias por lo general se limitan a las áreas de atención, la memoria inmediata y las tareas de origen frontal.

Es importante realizar una evaluación funcional. El médico debe evaluar las repercusiones que tiene el trastorno sobre la memoria del individuo, su desenvolvimiento en la comunidad, sus distracciones, discernimiento, vestimenta y consumo de alimentos. Conocer la función día a día permitirá organizar una estrategia terapéutica con la familia.

La evaluación neuropsiquiátrica es importante para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. En las etapas iniciales de la AD, las alteraciones psiquiátricas más notables son los signos depresivos leves, el aislamiento social y la negación de la enfermedad. Sin embargo, el individuo no pierde sus facultades sociales en las etapas intermedias de la enfermedad, lapsos en que son más comunes los delirios organizados, la agitación y las alteraciones del sueño. En la FTD son comunes los grandes cambios de la personalidad, la apatía, el consumo excesivo de alimentos, las compulsiones repetitivas, la desinhibición, la euforia y la pérdida de la empatía. El sujeto con DLB sufre alucinaciones visuales, delirios en relación con la

identidad personal y fluctuaciones día a día. La demencia de origen vascular se acompaña inicialmente de síntomas psiquiátricos como depresión, delirios, desinhibición o apatía.

**ANÁLISIS DE LABORATORIO.** La selección de los análisis utilizados en la evaluación de la demencia senil es compleja. El médico no debe pasar por alto ninguna causa reversible o tratable, aunque a menudo no existe una sola causa; por tal razón, los métodos de cribado deben incluir varios estudios, cada uno de ellos con un rendimiento reducido. Las proporciones de costo/beneficio son difíciles de evaluar y muchos de los algoritmos de cribado utilizados en el laboratorio para la demencia desaniman la realización de varias pruebas. Sin embargo, quizás conviene llevar a cabo una sola prueba con 1 a 2% de resultados positivos si la otra posibilidad es no detectar una causa tratable de demencia. En el cuadro 365-3 figuran casi todos los métodos de cribado de la demencia. En fecha reciente la *American Academy of Neurology* recomendó realizar sistemáticamente pruebas de la función tiroidea, concentración de vitamina B<sub>12</sub> y un estudio neuroimagenológico [tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI)].

Los estudios neuroimagenológicos permiten identificar neoplasias primarias y secundarias, ubicar áreas de infarto, detectar hematomas subdurales e inferir la presencia de hidrocefalia normotensa o daño difuso de la sustancia blanca. También respaldan el diagnóstico de AD, principalmente cuando además de la atrofia cortical difusa se observa atrofia del hipocampo. La atrofia frontal focal, temporal anterior o ambas sugiere FTD. No se ha identificado un perfil específico para la DLB, aunque estos pacientes exhiben menor atrofia del hipocampo que la que se observa en la AD. La MRI ponderada con difusión permite observar anomalías en la "franja" cortical y los ganglios básales de la mayoría de sujetos con CJD. Las grandes anomalías de la sustancia blanca se correlacionan con demencia de origen vascular. La utilidad de las técnicas imagenológicas funcionales en el diagnóstico de la demencia todavía está en estudio. La tomografía computadoraizada con emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) y con emisión de positrones (PET) indican deficiencia de riego o del metabolismo en la zona temporal-parietal en la AD, mientras que en la FTD se observan las mismas alteraciones pero en la zona frontotemporal, aunque casi todos estos cambios reflejan atrofia. Recientemente, las imágenes del amiloide han demostrado cierta utilidad diagnóstica de AD y el agente B de Pittsburgh al parecer es un elemento fiable para detectar amiloide en el cerebro por la acumulación de AB<sub>42</sub> en el interior de las placas (fig. 365-1). Asimismo, la MRI por perfusión y los estudios de activación encefálica que utilizan MRI funcional se están estudiando como posibles herramientas de diagnóstico.

No es necesario realizar una punción lumbar en todas las evaluaciones de sujetos dementes, pero conviene llevarla a cabo si se piensa decididamente en la posibilidad de infección del sistema nervioso central. La concentración de proteína tau y amiloide AB<sub>42</sub> en el líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe un perfil diferente en las demencias; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos exámenes no justifican su realización de rutina. Tampoco se necesitan métodos psicométricos formales en todos los enfermos, aunque son útiles para corroborar el grado de demencia y sugerir causas psicogénas, de tal manera que constituyen un método semi-quantitativo para vigilar la evolución de la enfermedad. Rara vez es útil un electroencefalograma (EEG), excepto para sugerir CJD (salvas repetitivas de ondas acuminadas de alto voltaje y difusas) o un cuadro no convulsivo oculto (descargas epileptiformes). No es recomendable obtener un fragmento de encéfalo para biopsia (incluidas las meninges) con excepción del diagnóstico de vasculitis, neoplasias que son curables, infecciones poco comunes o trastornos generalizados como vasculitis o sarcoidosis en personas jóvenes con un diagnóstico incierto. Si la vasculitis cerebral constituye una causa posible de demencia se debe contemplar la posibilidad de realizar una angiografía.

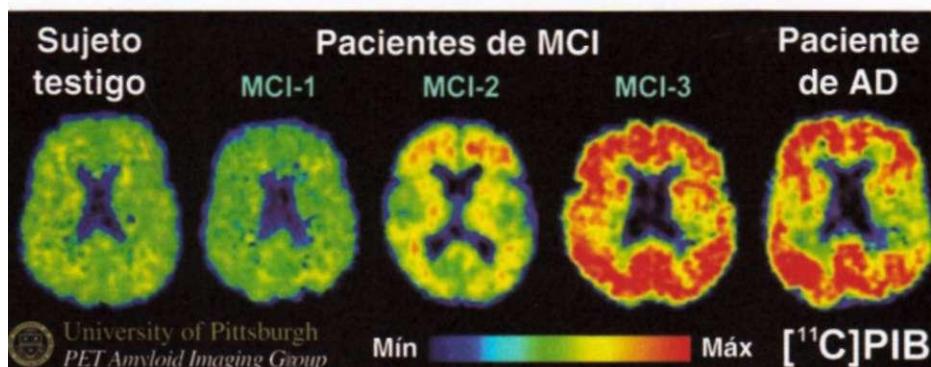
#### CUADRO 365-5 MINIEXAMEN DEL ESTADO PSÍQUICO

	Puntuación
Orientación	
Nombre: estación/fecha/día/mes/año	5 (1 para cada nombre)
Nombre: hospital/piso/población/estado/país	5 (1 para cada nombre)
Registro	
Identificar tres objetos por su nombre y pedir a la persona que los repita	3 (1 para cada objeto)
Atención y cálculo	
Cálculos de 7 seriados; restar desde 100 (p. ej., 93-86-79-72-65)	5 (1 para cada resta)
Recordar	
Recordar los tres objetos que se le mostraron antes al enfermo	3 (1 para cada objeto)
Lenguaje	
Nombrar lápiz y reloj	2 (1 para cada objeto)
Repetir "Para cada perro hay un garrote"	1
Seguir una orden de tres fases (p. ej., "Tome el papel, dóblelo a la mitad y colóquelo sobre la mesa")	3 (1 para cada orden)
Escribir "ciere los ojos" y pedir a la persona que obedezca la orden escrita	
Pedir a la persona que escriba una frase	
Pedir al paciente que copie el diseño (como el de pentágonos que se intersecan)	
Total	30

#### DEMENCIAS ESPECÍFICAS

##### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alrededor de 10% de las personas de 70 años o más exhibe amnesia notable y en más de la mitad de los casos esta deficiencia es causada por AD. Se calcula que en Estados Unidos el costo anual por cuidar a un solo paciente con AD en etapa avanzada es >50 000 dólares. La enfermedad también impone una gran carga emocional a los parientes y cuidadores. La enfermedad de Alzheimer aparece en cualquier momento de la vida adulta, pero es la causa más



**FIGURA 365-1.** Imágenes de PET obtenidas durante la administración del compuesto B en Pittsburgh, para la identificación de amiloide ( $[^{11}\text{C}]$ PIB) en una persona normal testigo (izquierda); tres pacientes diferentes con leve deficiencia cognitiva (MCI, centro); y un paciente de AD leve (derecha). Algunos sujetos con MCI tienen concentraciones de amiloide similares a los testigos; otros tienen concentraciones similares a los observados en AD y otros, concentraciones intermedias. PET, tomografía por emisión de positrones; MCI, deficiencia cognitiva leve; AD, enfermedad de Alzheimer.

frecuente de demencia en los ancianos. La AD a menudo comienza con la pérdida sutil de la memoria, seguida de demencia de evolución lenta que dura varios años. En lo que toca al cuadro patológico, se advierte atrofia difusa de la corteza cerebral con agrandamiento secundario del sistema ventricular encefálico. En el estudio microscópico se observan placas neuríticas que contienen amiloide A<sub>β</sub>, marañas de neurofibrillas (neurofibrillary tangles, NFT) que absorben la plata en el citoplasma de las neuronas y acumulación de amiloide A<sub>β</sub><sub>42</sub> en las paredes de las arterias cerebrales (véase más adelante "Signos patológicos"). Gracias a la identificación de cuatro genes de predisposición los conocimientos sobre las bases biológicas de enfermedad de Alzheimer han aumentado rápidamente.

**Manifestaciones clínicas.** Los cambios cognitivos en la AD exhiben un perfil característico que comienza con deficiencia de la memoria y que termina por incluir deficiencias del lenguaje y visuoespaciales. Sin embargo, aproximadamente en 20% de los individuos con AD el cuadro inicial comprende manifestaciones que son independientes de la memoria como dificultad para seleccionar vocablos, organizar componentes y utilizar redes electrónicas. Al principio de la enfermedad no siempre se advierte la pérdida de la memoria o bien se atribuye a desmemoria o distracción benigna. Una vez que las amnesias repercuten en las actividades diarias o desciende por debajo de 1.5 desviaciones estándar en relación con lo normal en las pruebas estandarizadas de memoria, la enfermedad se define como deficiencia cognitiva leve (MCI). En promedio, 50% de las personas con MCI exhibe enfermedad de Alzheimer en un lapso de cinco años. Los problemas cognitivos lentamente interfieren con las actividades de la vida diaria como mantener las finanzas en un orden preciso, seguir instrucciones en el trabajo, conducir vehículos motorizados, ir de compras y realizar tareas domésticas. Algunos individuos no se percatan de tales dificultades (*anosognosia*), en tanto que otros experimentan una introspección considerable. Cualquier cambio en el entorno puede desconcertar a la persona, que se pierde caminando o conduciendo un automóvil. En las etapas intermedias de la AD, el individuo no puede trabajar, se pierde y confunde fácilmente y necesita supervisión diaria. Un aspecto sorprendente es que no pierden algunos aspectos de socialización, la conducta corriente ni la conversación superficial. El lenguaje se deteriora; al principio el nombre de las cosas, después la comprensión y por último la fluidez verbal. En algunos individuos la *afasia* constituye un signo precoz y sobresaliente. Otras veces la dificultad para seleccionar vocablos y las circunlocuciones constituyen un problema incluso cuando los estudios formales demuestran que la asignación de nombres y la fluidez se encuentran intactos. La *apraxia* emerge y la persona tiene dificultad para realizar tareas motoras seriadas. Las deficiencias visuoespaciales interfieren con la rutina para vestirse, comer, resolver acertijos simples y copiar figuras geométricas. Algunos pacientes no pueden realizar cálculos sencillos ni dar la hora.

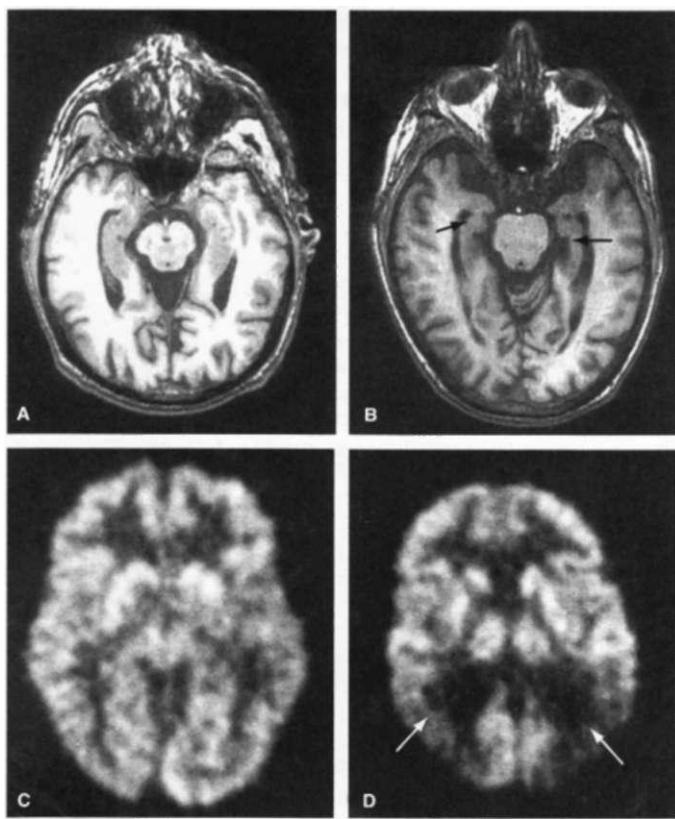
En las etapas más avanzadas de la enfermedad algunas personas todavía caminan, pero vagan sin rumbo fijo. Se advierte pérdida del discernimiento, de la capacidad de razonamiento y de las capacidades cognitivas. Son frecuentes los delirios organizados de tipo sencillo que abarcan el robo, la infidelidad o la identificación errónea. Alrededor de 10% de los individuos

con AD terminan mostrando el *síndrome de Capgras*, donde creen que su cuidador ha sido cambiado por un impostor. A diferencia de la DLB, en la que el síndrome mencionado es una manifestación temprana, en la enfermedad de Alzheimer este síndrome surge en etapas más avanzadas. La desinhibición y agresión alternan con etapas de pasividad y retraimiento. Los patrones del sueño y la vigilia se alteran fácilmente y el vagabundo nocturno se convierte en una situación difícil para los miembros de la familia. Algunos pacientes exhiben marcha ondulante, en que la rigidez muscular generalizada se acompaña de lentitud y torpeza de movimientos. El aspecto de los pacientes sugiere mal de Parkinson (cap. 366) pero rara vez tiemblan. En la etapa final de la AD la persona se encuentra rígida, muda, inconsciente e inválida en la cama. Otros necesitan ayuda incluso en las tareas más sencillas como comer, vestirse y limpiarse después de defecar y orinar. Algunos muestran hiperactividad de los reflejos tendinosos. A veces se observan

movimientos mioclónicos (contracciones repentinas y breves de diversos músculos de todo el cuerpo) espontáneos o por algún estímulo físico o auditivo. La mioclonía plantea la posibilidad de CJD (cap. 378), pero la evolución de la AD es mucho más larga. También se pueden observar convulsiones generalizadas. A menudo la persona fallece por desnutrición, infecciones secundarias, embolias pulmonares o una cardiopatía. La duración típica de la AD es de ocho a 10 años, pero puede evolucionar en un lapso de uno a 25 años. Por razones desconocidas, algunas personas con AD tienen un deterioro constante de sus funciones, en tanto que otras tienen etapas de estabilidad duraderas sin deterioro grave.

**Diagnóstico diferencial.** Al principio de la enfermedad se deben descartar otras causas de demencia como enfermedades curables del tipo de las enfermedades de la tiroides, deficiencias vitamínicas, tumores encefálicos, intoxicación por drogas y fármacos, infección crónica y depresión profunda (seudodemencia). En la enfermedad de Alzheimer los estudios neuroimagenológicos (CT y MRI) no señalan un perfil específico y propio e incluso son normales al principio de la enfermedad. Más tarde se advierte atrofia cortical difusa y en la MRI se observa atrofia del hipocampo (fig. 365-2A,B). Los estudios imangenológicos permiten descartar otros trastornos como neoplasias primarias y secundarias; demencia por infartos múltiples, leucoencefalopatías difusas e NPH; también permite diferenciar a la AD de otros cuadros degenerativos con perfiles imangenológicos peculiares como FTD o CJD. Los estudios imangenológicos funcionales en la AD indican deficiencia de la circulación e hipometabolismo en la corteza temporo-occipital posterior (fig. 365-2C,D). Los trazos EEG en la enfermedad de Alzheimer son normales o exhiben una lentitud inespecífica. El análisis del líquido cefalorraquídeo también revela cifras normales. La concentración de amiloide A<sub>β</sub> en el LCR disminuye y la de proteínas tau aumenta, pero la superposición considerable de estas cifras con las de la población de ancianos sanos limita su utilidad en el diagnóstico. La genotipificación de Apo E se describe en el apartado de "Signos patológicos", más adelante. *El deterioro progresivo y lento de la memoria y la orientación, los resultados normales de los análisis y los resultados de la MRI o CT que indican solamente atrofia cortical y del hipocampo difusa o predominante en zona posterior, sugieren la presencia de enfermedad de Alzheimer.* Después de una evaluación minuciosa, el diagnóstico clínico de esta enfermedad se confirma en la necropsia de casi 90% de los casos y los diagnósticos erróneos por lo general representan otros de los cuadros demenciales que se describirán más adelante, es decir, una mezcla de AD y alteraciones vasculares o demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

Para el diagnóstico diferencial son útiles algunos signos clínicos relativamente simples. Las alteraciones pronunciadas y tempranas de la marcha con pérdida leve de la memoria sugieren una demencia de origen vascular o, en raras ocasiones, NPH (véase más adelante en este capítulo). El temblor de reposo con postura inclinada, bradicinesia y rigidez facial sugieren PD (cap. 366). La aparición temprana de rasgos parkinsonianos, alucinaciones visuales, deficiencia delirante en la identificación o trastornos en el sueño REM sugieren DLB. El alcoholismo crónico obliga a buscar deficiencias vitamínicas. La pérdida de la sensibilidad a la posición y a los estímulos vi-



**FIGURA 365-2.** Enfermedad de Alzheimer. **Imagenes de resonancia magnética** con relajación T1 axiales a través del mesencéfalo de un deportista de 86 años (**A**) y de un varón de 77 años (**B**) con enfermedad de Alzheimer. Se observa que los dos individuos muestran profundos surcos y dilatación leve de los ventrículos laterales. Sin embargo, ha disminuido el volumen del hipocampo del individuo con la enfermedad de Alzheimer (flechas), en comparación con el hipocampo normal para su edad (**A**). **Tomografía por emisión positrónica con fluorodesoxiglucosa** de un testigo normal (O) y un individuo con la enfermedad de Alzheimer (O). Se advierte que la persona con la enfermedad mencionada tiene una menor actividad en los lóbulos parietales en ambos lados (flechas), un signo típico de este problema. (Imagenes por cortesía de TF Budinger, University of California.)

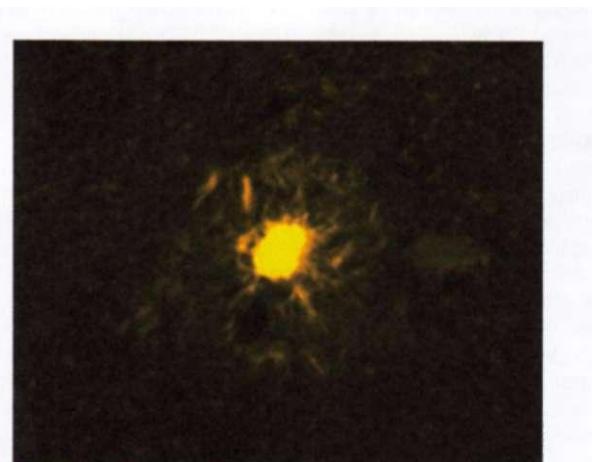
bratorios acompañada de respuesta de Babinski sugiere hipovitaminosis B<sub>12</sub> (cap. 372). Las convulsiones precoces sugieren una metástasis o neoplasia cerebral primaria (cap. 374). El antecedente de depresión sugiere seudodemencia (véase más adelante en este capítulo). El antecedente de haber recibido tratamiento por insomnio, ansiedad, trastornos psiquiátricos o epilepsia sugiere intoxicación medicamentosa prolongada. La evolución rápida en un curso de semanas o meses que se acompaña de rigidez o mioclonía sugiere CJD (cap. 378). Algunos signos típicos de FTD son cambios conductuales notables con indemnidad de la memoria y atrofia lobar en los estudios imanogénicos de encéfalo. El antecedente familiar positivo de demencia senil sugiere la presencia de algunas de las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer u otros trastornos genéticos que se acompañan de demencia como HD (véase más adelante); FTD (véase más adelante); variedades familiares de enfermedades por priones (cap. 378) o formas raras de ataxias hereditarias (cap. 368).

**Aspectos epidemiológicos.** Los principales factores de riesgo de AD son la senectud y el antecedente familiar positivo. La frecuencia de la enfermedad aumenta con cada decenio de la vida adulta, alcanzando a 20 a 40% de la población a los 85 años de edad. El antecedente familiar positivo de demencia sugiere una causa genética de AD. El género femenino también constituye un factor de riesgo independiente de la mayor longevidad de las mujeres. Algunas personas con AD tienen el antecedente de una concusión cerebral, que al parecer constituye un factor de riesgo relativamente pequeño. La AD es más o menos común en grupos con un nivel académico inferior, pero la enseñanza influye en la capacidad para resolver pruebas y se sabe que la AD afecta a personas de todos los niveles intelectuales. En un estudio se observó que la capacidad para expresar el lenguaje escrito complejo al principio de la madurez es directamente proporcional a un menor riesgo de padecer AD. También se ha vinculado con una serie de factores ambientales como

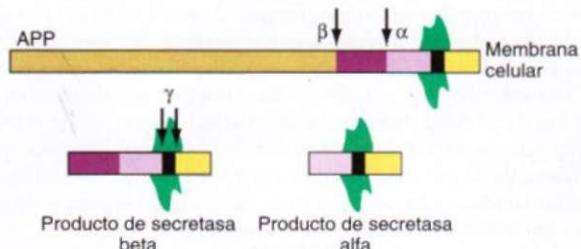
contaminación por aluminio, mercurio y virus, pero no se ha demostrado que intervengan de manera significativa. De modo similar, los resultados de algunas investigaciones sugieren que el uso de antiinflamatorios no esteroides se acompaña de un menor riesgo de padecer AD, propuesta que no ha sido confirmada en grandes estudios prospectivos. Las vasculopatías, en particular la enfermedad vascular cerebral, al parecer reducen el umbral para la expresión clínica de la enfermedad de Alzheimer. Asimismo en muchas personas que la padecen, la angiopatía por amiloide puede culminar en infartos isquémicos o hemorragia. La diabetes triplica el riesgo de padecer AD. Se están estudiando como posibles factores de riesgo de AD la concentración excesiva de homocisteína y colesterol; la hipertensión; la menor concentración sérica de ácido fólico; el consumo menor de frutas, verduras y vino tinto y la vida sedentaria.

**Signos patológicos.** En la necropsia, las alteraciones más pronunciadas se observan en el hipocampo, la corteza temporal y el núcleo de Meynert (tabique lateral). Los signos microscópicos más notables son las placas seniles neuríticas y las NFT. Unas cuantas de estas lesiones se acumulan durante el envejecimiento normal del encéfalo, pero en la AD su número es excesivo. Cada vez se comprueba con más frecuencia que las fibrillas de amiloide soluble llamadas oligómeros provocan disfunción de la neurona y quizás constituyen la primera lesión biológica de la AD. Probablemente las moléculas de **AP** e mal plegadas constituyen la variedad más tóxica de dicha proteína. Al final, la acumulación de oligómeros permite la formación de placas neuríticas (fig. 365-3); ellas contienen un centro con amiloide A<sub>β</sub> proteoglucanos, Apo e4, antiquimiotripsina a, y otras proteínas. El amiloide A<sub>3</sub> es una proteína de 39 a 42 aminoácidos que proviene de una proteína transmembrana de mayor tamaño llamada *proteína precursora de amiloide* (*amyloid precursor protein*, APP) por mecanismos proteolíticos cuando esta proteína es separada y desdoblada por las secretasas beta y gamma. La función normal del amiloide **AP** se desconoce. La APP posee actividades neurotrópicas y neuroprotectoras. La placa central está rodeada de restos de neuronas en vías de degeneración, microglia y macrófagos. La acumulación de amiloide A<sub>β</sub> en las arteriolas cerebrales se denomina *angiopatía por amiloide*. Las NFT son neurofilamentos enroscados argirófilos ubicados en el citoplasma neuronal que representan a la proteína tau con fosforilación anormal (x) y bajo el microscopio electrónico adquieren el aspecto de pares de filamentos helicoidales. La proteína tau de los microtúbulos actúa en el ensamble y estabilización de tales estructuras y transporta organelos, glucoproteínas y otros materiales importantes en el interior de la neurona. El potencial de la proteína tau para adherirse a ciertos segmentos de los microtúbulos depende en parte del número de grupos fosfato unidos a ella. La mayor fosforilación de dicha proteína altera el proceso normal. Por último es frecuente la coexistencia de AD y DLB, así como de alteraciones vasculares.

En el estudio bioquímico, la AD se acompaña de una menor concentración de algunas proteínas y neurotransmisores en la corteza cerebral, en particular acetilcolina, su enzima sintética acetiltransferasa de colina y los receptores colinérgicos nicotínicos. La reducción de la acetilcolina es quizás consecuencia de la degradación de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert que genera proyecciones hacia varias áreas de la corteza. Se observa también reducción de la noradrenalina en los núcleos del tronco encefálico, como el *locus coeruleus*.



**FIGURA 365-3.** Placa neurítica madura con un centro denso de amiloide rodeado de neuritas distróficas (tinción con tioflavina S). (Por cortesía de S DeArmond, University of California.)

**Fase 1: separación por acción de las secretasas alfa o beta****Fase 2: desdoblamiento por secretasa gamma**

**FIGURA 365-4.** La proteína precursora de amiloide (APP) es catabolizada por las secretasas alfa, beta y gamma. Una fase inicial importante es la digestión por secretasa beta (BASE) o por secretasa alfa [ADAM 10 o ADAM 7 (TACE)], que genera productos atóxicos de menor tamaño. El desdoblamiento del producto de secretasa beta por parte de la secretasa gamma (fase 2) hace que aparezca Ap<sub>42</sub> tóxico o el péptido P3 atóxico; el desdoblamiento del producto de secretasa alfa por parte de secretasa gamma origina el péptido P3 atóxico. La producción excesiva de AP<sub>42</sub> es el elemento inicial clave de daño celular en la enfermedad de Alzheimer. La investigación actual sobre esta enfermedad se orienta a la obtención de tratamientos dirigidos a disminuir la acumulación de Ap<sub>42</sub>, al antagonizar la acción de la secretasa beta o gamma, estimular la producción de secretasa alfa o eliminar AP<sub>42</sub> que se ha formado, por empleo de anticuerpos específicos.

### CONSIDERACIONES GENÉTICAS.

Varios factores genéticos contribuyen a la patogenia de la AD, cuando menos en algunos casos. Uno de los genes en

esta cuestión es APP en el cromosoma 21. Los adultos con trisomía 21 (síndrome de Down) exhiben finalmente los signos neuropatológicos típicos de la AD si viven más de 40 años. Muchos padecen demencia progresiva superpuesta a su retraso mental "basal". La APP es una proteína transmembrana que más tarde se transforma en unidades más pequeñas como las de amiloide Ap, que se deposita en las placas neuríticas. El péptido Ap aparece como consecuencia del desdoblamiento de las APP gracias a las secretasas beta y gamma (fig. 365-4). Probablemente la dosis adicional del gen APP en el cromosoma 21 es la causa desencadenante de la AD en los adultos con síndrome de Down y además genera cantidades excesivas de amiloide cerebral. Además, se han identificado algunas familias con FAD precoz que exhiben mutaciones puntuales en la APP. Estas familias, a pesar de ser contadas, fueron los primeros ejemplos de la transmisión autosómica dominante unigénica de la enfermedad de Alzheimer.

La investigación de grandes familias con FAD en varias generaciones permitió identificar dos genes de AD adicionales llamados *presenilinas*. La presenilina 1 (*PS-1*) se ubica en el cromosoma 14 y codifica una proteína llamada S182. Las mutaciones en dicho gen originan AD de comienzo temprano (antes de los 60 años y a menudo antes de los 50) transmitida por un mecanismo autosómico dominante muy penetrante. En el gen *PS-1* se han identificado más de 100 mutaciones en las familias, con una gran heterogeneidad de raíces étnicas. La presenilina 2 (*PS-2*) se ubica en el cromosoma 1 y codifica una proteína llamada STM2. Originalmente se identificó la mutación del gen *PS-2* en un grupo de familias estadounidenses con antepasados germánicos-del Volga. Las mutaciones en *PS-1* son mucho más comunes que las observadas en *PS-2*. Ambos genes (*PS-1* y *PS-2*) son homólogos y codifican proteínas similares, que al principio parecían tener siete dominios transmembrana (por lo que se acuñó la sigla *STM* [*seven transmembrane domains*]), pero estudios ulteriores indican que son ocho dominios y una novena región submembrana. S182 y STM2 son proteínas neuronales citoplasmáticas que se expresan ampliamente en todo el sistema nervioso. Muestran homología con una proteína de "citodestinación", sel 12, que aparece en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Las personas con mutaciones en estos genes exhiben una mayor concentración plasmática de amiloide Ap<sub>42</sub> y las mutaciones de *PS-1* en cultivos celulares provocan elevación del amiloide Ap<sub>42</sub> en los medios de cultivo. Se ha demostrado que la *PS-1* interviene en la degradación de la APP desde el sitio de la secretasa gamma y esta función puede ser alterada por mutaciones en uno y otro genes (*PS-1* o *APP*). Hasta la fecha se ha probado que las mutaciones en *PS-1* son la causa más frecuente de AD familiar de inicio temprano y corresponde a 40 a 70% de este síndrome relativamente raro. Las mutaciones en la *PS-1* tienden a generar una AD más precoz (media de 45 años) con una evolución más rápida y breve (duración media de seis a siete años) que la enfermedad causada por mutaciones en *PS-2* (media de inicio 53 años; duración 11 años). En algunos portadores de mutaciones poco comunes de *PS-2* la demencia comienza

días después de los 70 años. Las mutaciones de las presenilinas rara vez intervienen en los casos esporádicos más comunes de AD de inicio tardío que se observan en la población general. En la actualidad es posible realizar pruebas moleculares del DNA de estas mutaciones poco frecuentes a nivel de investigación y ya existe en el comercio el análisis de la mutación de *PS-1*. Probablemente el resultado de este análisis sea positivo sólo en los casos familiares y precoces de AD. En los individuos asintomáticos con riesgo, cualquier estudio se debe llevar a cabo en el contexto de un asesoramiento genético formal.

Un descubrimiento de gran importancia es que el gen de *ApoE* en el cromosoma 19 interviene en la patogenia de las variedades familiar tardía y esporádica de AD. Este gen participa en el transporte de colesterol (cap. 350) y posee tres alelos, llamados 2, 3 y 4. El alelo *ApoE4* está íntimamente ligado a la AD en la población general incluso en los casos familiares esporádicos y de inicio tardío. Entre 24 y 30% de la población de raza blanca sin demencia tiene como mínimo un alelo *e4* (frecuencia del alelo de 12 a 15%) y 2% es homocigoto para *E4/E4*. Se sabe que de 40 a 65% de las personas con enfermedad de Alzheimer posee cuando menos un alelo *e4*, diferencia altamente significativa si se compara con los testigos. Por otra parte, muchos sujetos con AD carecen del alelo *e4* y nunca manifestarán la enfermedad. Por lo tanto, este alelo no es necesario ni suficiente para generar dicha enfermedad. Con todo, se sabe que la *ApoE4*, especialmente en el estado homocigoto *4/4*, es un factor de riesgo importante para que surja la enfermedad. Al parecer actúa modificando la edad de inicio (sujeta a la dosis) y el comienzo más temprano vinculado con el estado homocigoto *e4/e4*. Todavía no se conoce el modo de acción de la *ApoE* como factor de riesgo que modifica la edad de inicio, pero quizás participa en la eliminación de amiloide, con menor eficiencia en el caso de *ApoE4*. La *ApoE* aparece en las placas neuríticas de amiloide de la AD y probablemente también interviene en la formación de ovillos neurofibrilares puesto que se adhiere a la proteína tau. La *ApoE4* reduce la proliferación neurítica excesiva en cultivos de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, lo que insinúa su probable participación nociva en la reacción del encéfalo a las lesiones. Existen algunas pruebas demostrando que el alelo *e2* es protector, situación que no se ha esclarecido. Los métodos utilizados para analizar la *ApoE* para el diagnóstico de AD son aún controversiales. No conviene realizarlos como método predictivo en personas sanas puesto que no se conoce su utilidad en este sentido y muchas personas con el alelo *e4* quizás nunca muestren demencia. Sin embargo, por medio de PET se sabe que algunos heterocigotos y homocigotos *e4* con funciones cognitivas normales muestran disminución del metabolismo de la corteza cerebral y ello sugiere posibles anomalías presintomáticas compatibles con las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer. En el caso de personas dementes que llenan los criterios clínicos de la enfermedad, la identificación del alelo *e4* aumenta la fiabilidad del diagnóstico. Sin embargo, la ausencia de dicho alelo no elimina la posibilidad de que exista el trastorno. Además, todos los sujetos con demencia, incluso los que poseen el alelo *e4*, deben ser estudiados para buscar causas reversibles de su deficiencia cognitiva. No obstante, *ApoE4* sigue siendo el marcador biológico más importante vinculado con el riesgo de padecer AD y se están llevando a cabo estudios de su participación funcional y utilidad en el diagnóstico. Habrá que valorar plenamente su vínculo (o ausencia del mismo) con otras enfermedades demenciales. El alelo *e4* no se ha vinculado con FTD, DLB ni CJD. Es posible que participen otros genes más en la AD, pero no se ha identificado a alguno con certeza.

### 1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es difícil y al mismo tiempo gratificante, a pesar de que no se cuenta con una terapia farmacológica sólida ni una cura definitiva. El objetivo principal es atenuar los problemas conductuales y neurológicos que le son propios durante el mayor tiempo posible.

Para obtener buenos resultados con el tratamiento se necesita un vínculo de empatía con el paciente, sus familiares y otros cuidadores. Al principio son de utilidad las técnicas que ayudan a la memoria, como las libretas de anotaciones y los recordatorios de las tareas cotidianas. El sentido común y los estudios clínicos indican que los familiares deben insistir en las actividades que son agradables y evitar las desagradables. Es importante la seguridad en cocinas, baños y alcobas y finalmente el paciente deberá evitar la conducción de vehículos. La pérdida de la independencia y el cambio del entorno aumentan la confusión, la agitación y la ira. La comunicación constante con el paciente es importante y además se le debe tranquilizar verbalmente. Con frecuencia los cuidadores terminan agotados y el paciente internado en un asilo, de manera que los períodos de descanso para los cuidadores permiten alargar el tratamiento. También es útil recurrir a los centros de atención diurna para adultos. En algunos países incluso existen grupos de apoyo locales y nacionales como la Asociación de Alzheimer.

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina y tacrina para el tratamiento de la AD. La tacrina ha sido retirada del mercado por sus efectos adversos en el hígado. La acción farmacológica de los tres primeros fármacos es la inhibición de la colinesterasa, con lo

que se eleva la concentración de acetilcolina en el cerebro. La memantina al parecer bloquea los conductos sobreexcitados de AZ-metil-D-aspartato (NMDA). Los resultados de los estudios clínicos comparativos, doblemente anónimos y cruzados con inhibidores de la colinesterasa y memantina indican que éstos mejoran la calificación de los cuidadores en cuanto al funcionamiento de los pacientes y un menor índice de deterioro en las pruebas cognitivas durante períodos de hasta tres años. El paciente promedio que recibe un compuesto anticolinesterásico conserva su puntuación MMSE cerca de 12 meses, en tanto que el que recibe un placebo exhibe un descenso de dos a tres puntos en el mismo lapso. La memantina, combinada con inhibidores de la colinesterasa o sola, al parecer reduce la velocidad del deterioro cognitivo en los sujetos con AD moderada o grave, aunque su uso no ha sido aprobado para la enfermedad leve. Estos compuestos son poco eficaces en la enfermedad de Alzheimer y ofrecen aún menos beneficios en las etapas más avanzadas. Los inhibidores de la colinesterasa son de administración relativamente sencilla y sus principales reacciones adversas son síntomas digestivos (náuseas, diarrea, cólicos), alteraciones del sueño con pesadillas, bradicardia (por lo general benigna) y a veces calambres musculares.

En un estudio prospectivo por observación, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos al parecer protegió (alrededor de 50%) a las mujeres de la AD. Aparentemente los resultados confirmaron los resultados de otros dos estudios previos con testigos y casos. Por desgracia, en otra investigación prospectiva donde los testigos recibieron placebo y se evaluó la combinación de estrógeno-progesterona en posmenopáusicas asintomáticas, la prevalencia de demencia fue mayor. Estos resultados mitigaron profundamente el entusiasmo por las hormonoterapias para evitar la demencia. Como aspecto adicional, en el caso de la AD establecida no se detectó beneficio alguno con los estrógenos.

En una investigación prospectiva con los antioxidantes selegilina (cap. 366), tocopherol alfa (vitamina E) o ambos en sujetos con AD moderadamente avanzada, se observó cierto retraso en el internamiento de los ancianos en asilos y en la evolución hasta la muerte. La vitamina E produce menos efectos adversos que la selegilina y es un producto barato; por tales razones, la dosis de 1 000 UI cada 12 horas utilizada en este estudio se administra a muchos pacientes con AD. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a los beneficios de la vitamina E y la mayoría de los investigadores no la utiliza a estas dosis tan elevadas por la posibilidad de complicaciones cardiovasculares.

En un estudio aleatorizado, comparativo y doblemente anónimo de un extracto de *Ginkgo biloba* se advirtió cierta mejoría en la función cognitiva de las personas con AD y demencia de origen vascular. Estos resultados deben ser confirmados antes de considerar al *Ginkgo biloba* como un tratamiento eficaz contra la demencia puesto que en el estudio se produjo un índice considerable de deserción de los participantes y no se observó mejoría en la escala de valoración del discernimiento (apreciación subjetiva) elaborada por el médico. Está en marcha un estudio preventivo multicéntrico global que durará seis años y en el cual se utilizará ese producto vegetal.

La vacuna contra Af3<sub>1</sub> ha sido muy eficaz en modelos murinos de AD; es útil para eliminar amiloide del encéfalo y evitar su acumulación ulterior. Sin embargo, en las investigaciones realizadas en humanos este intento originó complicaciones fatales como meningoencefalitis. Se están evaluando ciertas modificaciones de la vacuna en estudios clínicos de fase 3 y para ello se ha utilizado la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales. Otra estrategia experimental en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es utilizar inhibidores de las secretasas beta y gamma que reducen la producción de Af1<sub>1</sub>.

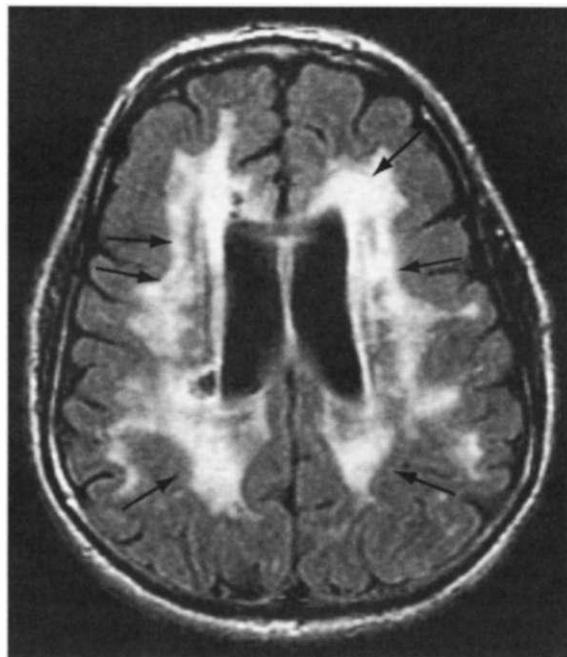
Algunos estudios retrospectivos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos y los estatínicos (inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]) quizás tienen un efecto protector contra la demencia y se están llevando a cabo varios estudios prospectivos comparativos. También se están realizando otros estudios del mismo tipo con el objetivo de reducir la concentración sérica de homocisteína, lo cual sugiere que existe un vínculo entre la elevación de este aminoácido y la evolución de la demencia, con base en estudios epidemiológicos. Por último, ha surgido un enorme interés por la relación entre la diabetes y la AD y están en marcha estudios en los que se regula la insulina.

La depresión leve o moderada, que es frecuente en las primeras etapas de la AD, mejora con antidepressivos o inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) se utilizan con frecuencia por sus efectos anticolinérgicos adversos de menor grado. Las convulsiones generalizadas se corrigen con un anticonvulsivo apropiado como fenilhidantoína o carbamazepina. Algunas de las características más perturbadoras de los pacientes con AD son agitación, insomnio, alucinaciones y beligerancia, mismas que culminan en el internamiento del sujeto en un asilo. La nueva generación de antipsicóticos atípicos como risperidona, quetiapina y olanzapina se utiliza en dosis bajas para combatir los síntomas neuropsiquiátricos mencionados. Los contados estudios comparativos utilizando medicamentos o intervenciones conductuales para el tratamiento de la agitación, sugieren una eficacia mínima con efectos adversos considerables sobre el sueño, la marcha y complicaciones cardiovasculares. En el empaque de todos los antipsicóticos se advierte un aviso de color negro aconsejando utilizarlos con cautela. Sin embargo, no siempre se cuenta con un manejo conductual detallado, diario y sin medicamentos, por lo que es necesario administrar fármacos.

## DEMENCIA DE ORIGEN VASCULAR

La demencia de las enfermedades cerebrovasculares se divide en dos categorías generales: la que es causada por infartos múltiples y la lesión difusa de la sustancia blanca (llamada también *encefalopatía arteriosclerótica subcortical* o *enfermedad de Binswanger*). Las enfermedades cerebrovasculares al parecer son una causa mucho más común de demencia en Asia que en Europa y Estados Unidos. Las personas que han tenido varios accidentes cerebrovasculares padecen finalmente deficiencias cognitivas crónicas que suelen denominarse *demencia por infartos múltiples*. Los accidentes cerebrovasculares pueden ser grandes o pequeños (a veces lagunares) y por lo general abarcan varias regiones del encéfalo. Al parecer, la aparición de demencia depende en parte del volumen total de la corteza lesionada, pero también es más común en personas con lesiones del hemisferio izquierdo, sean cuales sean las perturbaciones que se originan en el lenguaje. En forma típica, los pacientes relatan episodios definidos de deterioro súbito de las funciones nerviosas. Muchos individuos con demencia por infartos múltiples tienen antecedente de hipertensión, diabetes, arteriopatía coronaria u otras manifestaciones de ateroesclerosis diseminada. En la exploración física por lo general se detectan deficiencias neurológicas focales como hemiparesia, reflejo unilateral de Babinski, algún defecto campimétrico visual o parálisis seudobulbar. La reincidencia de los accidentes cerebrovasculares provoca una evolución sucesiva o gradual. Los estudios neuroimágenes exhiben varias zonas con infartos. De esta manera, los datos de la anamnesis y los estudios neuroimágenes son los que diferencian el cuadro anterior de la AD. Sin embargo, la AD y los infartos múltiples son frecuentes y algunas veces coexisten. Con el envejecimiento normal se acumula amiloide en los vasos cerebrales y así surge un cuadro llamado *angiopatía por amiloide cerebral del envejecimiento* (que no se acompaña de demencia) y que predispone a los ancianos a sufrir una hemorragia lobar. Los pacientes con AD y angiopatía por amiloide tienen un mayor riesgo de padecer un infarto cerebral.

La MRI en algunas personas con demencia exhibe anomalías subcorticales bilaterales de la sustancia blanca llamadas en conjunto *leucoaraiosis*, a menudo acompañada de infartos lagunares (fig. 365-5). La demencia comienza en forma insidiosa y avanza con lentitud, lo que la distingue de la demencia por infartos múltiples aunque en algunos casos el deterioro es escalonado y más típico de la demencia por infartos múltiples. Los síntomas iniciales son confusión leve, apatía, cambios de la personalidad, depresión, psicosis y deficiencia de la memoria o de la ejecución. Más adelante aparecen alteraciones del discernimiento y la orientación y la persona empieza a de-



**FIGURA 365-5. Enfermedad difusa de sustancia blanca (de Binswanger).** La imagen de resonancia magnética con tiempo de relajación T2 axial a través de los ventrículos laterales indica zonas múltiples de señales con gran intensidad anormal que abarcan la sustancia blanca periventricular y también la corona radiada y los núcleos lenticiformes (flechas). La imagen anterior, a pesar de que se detecta en algunas personas con funciones intelectuales normales, es más notable en sujetos con demencia de origen vascular.

pender de los demás para realizar sus actividades cotidianas. A medida que la enfermedad avanza es frecuente observar euforia, exaltación, depresión o conducta agresiva. En la misma persona pueden coexistir signos piramidales y cerebelosos. Cuando menos en la mitad de los pacientes surge algún trastorno de la marcha. En la fase avanzada de la enfermedad son frecuentes la incontinencia urinaria y la disartria con otros signos seudobulbares o sin ellos (como disfagia y labilidad emocional). En unos cuantos pacientes se observan convulsiones y espasmos mioclónicos. Al parecer este trastorno es consecuencia de la isquemia crónica por oclusión de las arterias y arteriolas cerebrales perforantes finas (microangiopatía). Cualquier estenosis patógena de los vasos cerebrales finos puede ser el factor crítico de fondo, aunque por lo general la causa principal es la hipertensión. Es necesario usar con cautela el término *enfermedad de Binswanger* puesto que en realidad no se refiere a una sola patología.

La demencia también es una de las manifestaciones iniciales de otras causas raras de leucoencefalopatía como leucodistrofia metacromática del adulto (deficiencia de arisulfatasa A) y leucoencefalopatía multifocal progresiva (infección por papovavirus). Se conoce como *arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL* a una variedad que se hereda por mecanismos dominantes en la que existe daño difuso de la sustancia blanca. El paciente padece demencia progresiva que aparece entre los cincuenta y setenta años de edad en varios miembros de la familia; algunas veces existe el antecedente de jaqueca y accidentes cerebrovasculares repetitivos sin hipertensión. En la biopsia de piel se observan a veces los característicos cuerpos densos en la capa media de las arteriolas. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen de la *muesca 3* y ya existe un estudio genético comercial para diagnosticarla. Se desconoce la frecuencia del trastorno y no existe tratamiento alguno.

Al principio, algunos trastornos mitocondriales simulan episodios de accidentes cerebrovasculares y lesionan de manera selectiva a los ganglios básales o la corteza. Muchos de estos pacientes muestran otros signos que sugieren un trastorno neurológico o generalizado como oftalmoplejía, degeneración retiniana, sordera, miopatía, neuropatía o diabetes. El diagnóstico es difícil, pero la concentración sérica de lactato y piruvato es anormal, especialmente en el líquido cefalorraquídeo, y la biopsia del tejido enfermo suele confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de la demencia de origen vascular se dirige hacia las causas de fondo como hipertensión, aterosclerosis y diabetes. La función cognitiva perdida no siempre se recupera, pero con frecuencia se producen fluctuaciones y períodos de mejoría. Se están estudiando los compuestos de anticolinesterasa para tratar la demencia de origen vascular.

#### DEMENCIA FRONTOTEMPORAL, PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA Y DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

La *demencia frontotemporal* (FTD) suele comenzar entre los 50 y 79 años de edad y en este grupo su frecuencia es casi igual a la de la AD. Muchos estudios sugieren que esta demencia es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres. *A diferencia de la AD, en las primeras etapas de la FTD predominan los síntomas conductuales.* En una minoría considerable de casos la influencia genética juega un papel importante. En las variedades familiar y esporádica de esta demencia es notable la heterogeneidad clínica y los pacientes exhiben mezclas variables de desinhibición, demencia, PSP, CBD y enfermedad de la neurona motora. Las mutaciones genéticas más comunes que generan la variedad autosómica dominante de FTD comprenden las de los genes *tau* o de *progranulina* en el cromosoma 17. Las mutaciones de *tau* provocan un cambio del empalme alterno de *tau* o la pérdida de la función de su molécula. En el caso de la *progranulina*, la causa básica de la neurodegeneración es la mutación de aminoácidos de la secuencia de codificación del gen. La *progranulina* al parecer es un raro ejemplo de mutación autosómica dominante que culmina en haploinsuficiencia, es decir, gran escasez de la proteína *progranulina*. Las mutaciones en *tau* y *progranulina* se acompañan de signos parkinsonianos, en tanto que rara vez surge ALS en el contexto de tales mutaciones. Por el contrario, la FTD familiar con ALS ha sido vinculada al cromosoma 9. Las mutaciones en la valosina (cromosoma 9) y las moléculas de *ESCRTII* (cromosoma 3) también generan las variedades autosómicas dominantes de FTD familiar.

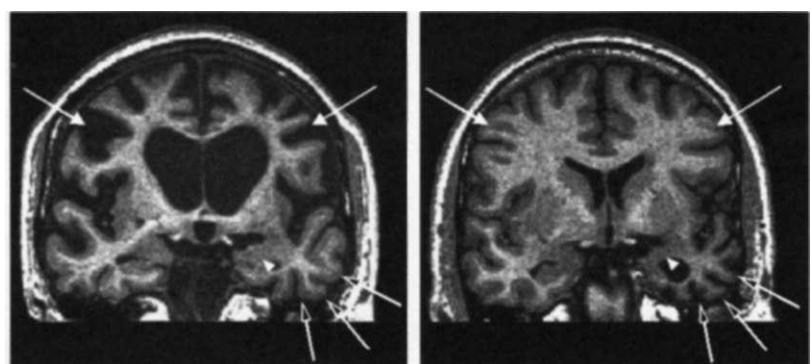
Los primeros síntomas de la FTD son anomalías cognitivas, conductuales y a veces motoras, lo que refleja la degenera-

ción de las regiones frontal y temporal anteriores, de ganglios básales y motoneuronas. Las manifestaciones cognitivas iniciales no suelen deteriorar la memoria y comprenden planificación, discernimiento o lenguaje. El paciente suele tomar decisiones equivocadas en los negocios, mostrar dificultad para organizar planes de trabajo y deficiencia del habla y el lenguaje. A menudo ignoran que padecen este trastorno. Algunas de las deficiencias conductuales más frecuentes que acompañan a la FTD son apatía, desinhibición, aumento ponderal, fetichismo de alimentos, compulsiones y euforia.

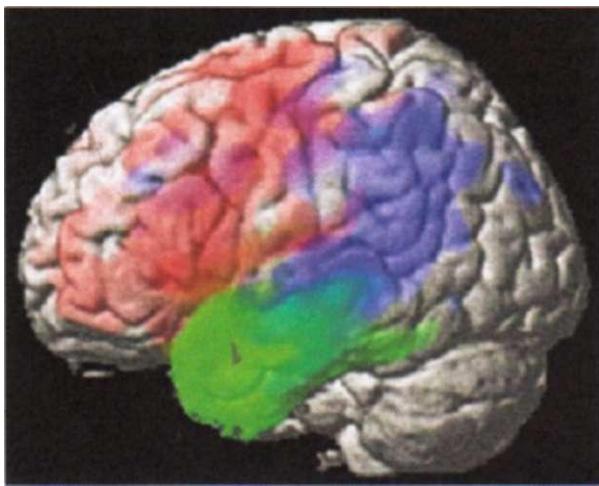
Los datos que se detectan directamente en el enfermo dependen de la ubicación anatómica del trastorno. En el caso de una demencia frontal izquierda asimétrica el paciente manifiesta inicialmente afasia no fluente, en tanto que la degeneración del lóbulo temporal anterior izquierdo se caracteiza por falta de palabras y conceptos vinculados con el lenguaje (demencia semántica). Los pacientes no fluidos se deterioran rápidamente hasta llegar al mutismo, en tanto que los que padecen demencia semántica manifiestan signos de agnosia visual con pérdida de la capacidad para reconocer caras, objetos, palabras y las emociones de otros. En las fases tardías de la enfermedad ciertas funciones como copiar, calcular y usar redes electrónicas (orientarse o "navegar") siguen siendo normales. Recientemente se ha advertido que muchos pacientes (quizás la mayoría) con afasia no fluida se deterioran hasta mostrar síndromes clínicos que se superponen con PSP y CBD y en la necropsia se identifican estos cuadros patológicos. Este cuadro inicial del hemisferio izquierdo en caso de FTD ha sido llamado *afasia progresiva primaria*. Por el contrario, los sujetos con demencia frontal o temporal derecha exhiben alteraciones profundas de la conducta social y predominan alteraciones como pérdida de la empatía, desinhibición y conductas antisociales. En casi todos los individuos con FTD la memoria y la capacidad visuoespacial se conservan. Existe una superposición notable entre FTD y PSP, CBD y enfermedad de la neurona motora; al principio de la FTD es frecuente observar ciertas alteraciones como oftalmoplejía, distonfa, alteraciones de la deglución y fasciculaciones, que también pueden surgir durante el curso de la enfermedad.

El signo anatómico distintivo de la FTD es la atrofia extraordinaria de los lóbulos temporales, frontales o ambos que se identifica por estudios neuroimágenes y que se detecta fácilmente en la necropsia (figs. 365-6 y 365-7). La atrofia algunas veces es asimétrica y abarca a los ganglios básales. Dos cuadros patológicos importantes se han vinculado con el síndrome clínico, uno propio de las inclusiones tau y otro de inclusiones que no absorben el colorante para tau, pero sí el que se usa para identificar ubiquitina y TDP-43. Los signos microscópicos que se observan en todos los casos de FTD comprenden gliosis, pérdida neuronal y espongiosis.

En promedio, la mitad de los pacientes exhiben neuronas turgentes o abombadas, que contienen inclusiones citoplasmáticas que absorben el colorante para identificar tau. Tales acúmulos a veces se asemejan a los observados en PSP y CBD y tau participa en la patogenia de los tres trastornos. En la patogenia, muchos casos familiares se sustentan en la retribución tóxica de la función vinculada con tau y se supone que también interviene en los casos esporádicos. En promedio, 80% de los sujetos con FTD muestran en la necropsia lesión de los ganglios básales y 15% manifiestan finalmente en-



**FIGURA 365-6. Demencia frontotemporal (FTD).** Cortes coronales de MRI de un sujeto con FID predominantemente frontal (izquierda) y otro con ataque predominantemente temporal (derecha). En la FID predominantemente frontal hay notable atrofia de las circunvoluciones frontales (flechas blancas), que afecta en particular la región frontal derecha; se observa también el adelgazamiento del cuerpo caloso por arriba de los ventrículos laterales. La sintomatología inicial incluyó desinhibición y comportamiento antisocial. En el sujeto con predominio de ataque temporal se advierte intensa atrofia del lóbulo temporal izquierdo (flechas abiertas) y las amigdalas (puntas blancas de flecha); la sintomatología inicial en este caso fue de afasia progresiva. (Imagenes por cortesía de H Rosen and G Schauer, University of California at San Francisco.)

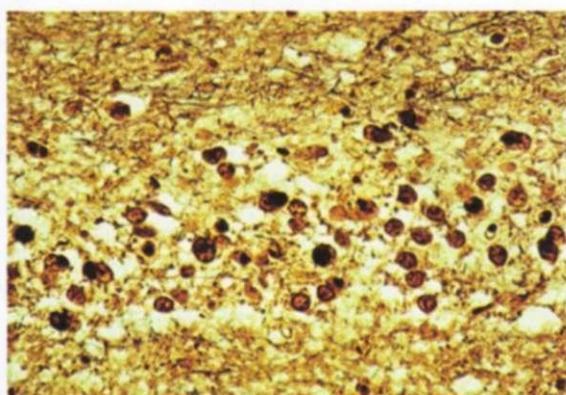


**FIGURA 365-7.** Análisis morfométrico basado en voxels en que se advierten perfiles diferentes de atrofia encefálica en la variante frontal de la demencia frontotemporal (rojo), la variante frontotemporal de la demencia (verde) y la enfermedad de Alzheimer (azul). La técnica en este caso permite comparar los volúmenes de sustancia gris en la MRI, entre grupos de sujetos. (*Imagen por cortesía de M Qorno-Tempini, University of California at San Francisco.*)

fermedad de la neurona motora, lo cual subraya la naturaleza difusa de la enfermedad. En muchos pacientes se observan pérdidas serotonérgicas y de neuronas glutamatergicas. A diferencia de lo observado en la enfermedad de Alzheimer, en la FTD el sistema colinérgico permanece relativamente indemne, en tanto que en muchos pacientes hay pérdida de neuronas serotonérgicas y glutamatergicas.

Desde el punto de vista histórico, la *enfermedad de Pick* se describió como una degeneración progresiva caracterizada en la clínica por la lesión selectiva de las neocortezas frontal anterior y temporal y en su cuadro patológico por la presencia de inclusiones intracelulares (*cuerpos de Pick*). Los cuerpos clásicos absorben el colorante argéntico (son argirófilos) y también el de tau, pero muchas de las inclusiones de tau que absorben el colorante en caso de FTD no absorben los colorantes argénticos (fig. 365-8). No hay consenso en la nomenclatura utilizada en tales pacientes, pero se utiliza cada vez más el término *FTD* para describir el síndrome clínico, en tanto que se prefiere el de *enfermedad de Pick* para clasificar a las personas cuyo cuadro patológico comprende los cuerpos clásicos del mismo nombre (sólo una minoría de pacientes con los signos clínicos de FTD).

La carga que representan los pacientes con FTD en quienes los cuidan es enorme. El tratamiento es sintomático y no se dispone de medidas que reduzcan la velocidad con que avanza el trastorno o mejoren los síntomas cognitivos. Muchas de las conductas que acompañan a la FTD como depresión, hiperorabilidad, compulsiones e irritabilidad mejoran a veces con antidepresivos que modifican la serotonina. La coexistencia con trastornos motores obliga a utilizar con gran cuidado los antipsicóticos, que algunas veces exacerbaban el problema.



**FIGURA 365-8. Cuerpos de Pick intraneuronal clásico (tinción para tau2).** Consisten en filamentos rectos-helicoidales dispuestos laxamente en pares y que captan el colorante para tau. Los cuerpos de Pick clásicos se identifican en aproximadamente 20% de todos los enfermos de demencia frontotemporal.

La *parálisis supranuclear progresiva* (PSP) es una enfermedad degenerativa que se extiende al tallo cerebral, los ganglios básciles y la neocorteza. Desde el punto de vista clínico comienza con caídas y paresia de la visión supranuclear vertical y avanza hasta producir rigidez simétrica y demencia. Una de las manifestaciones características de la PSP es la postura instable y rígida con hiperextensión del cuello y marcha lenta con caídas frecuentes. Al principio el paciente tiene dificultad para realizar la mirada descendente y pierde el nistagmo optokinético y vertical al mirar a un objeto descendente. Las caídas frecuentes, inexplicables y a veces impresionantes, suelen ser consecuencia de una combinación de rigidez axial, imposibilidad para mirar hacia abajo y discernimiento deficiente. Las personas poseen muy pocos movimientos voluntarios de los ojos, pero persisten los reflejos oculocefálicos (maniobra de cabeza de muñeca); de este modo, el trastorno en la cinética ocular es supranuclear. La demencia es semejante a la de la FTD, que incluye apatía, disfunción frontal/ejecutiva, discernimiento deficiente, lentitud de los procesos ideatorios, disminución de la fluidez verbal y dificultad para realizar acciones seriadas y cambiar de una tarea a otra; estos datos son comunes cuando aparece el trastorno y anteceden al síndrome motor. Algunos pacientes empiezan a mostrar afasia no fluyente y avanzan hasta llegar a PSP clásica. La respuesta a la L-dopa es mínima; no existe tratamiento eficaz alguno. La persona muere en un lapso de cinco a 10 años. En la necropsia se identifica dentro de las neuronas y la glia acumulación anormal de tau, a menudo en la forma de haces neurofibriales (NFT). Las neurofibrillas aparecen en múltiples estructuras subcorticales (incluidas la porción subtalámica, el globo pálido, la sustancia negra, el *locus caeruleus*, la sustancia gris periacueductal, los tubérculos cuadrigéminos superiores y los núcleos oculomotores), así como en la neocorteza. Las NFT poseen características cromáticas similares a las de la AD en las técnicas de tinción, pero bajo el microscopio electrónico por lo general se observa que constan de túbulos rectos y no de pares de filamentos helicoidales como los que se identifican en la enfermedad de Alzheimer.

Además de superponerse con FTD y CBD (véase más adelante en este capítulo), la PSP suele confundirse con la *enfermedad de Parkinson idiopática* (PD). Algunos ancianos con mal de Parkinson tienen dificultad para mirar hacia arriba, pero no manifiestan paresia en la mirada descendente u otras anormalidades de los movimientos voluntarios de los ojos, que son típicas de PSP. Alrededor de 20% de las personas con esta enfermedad presentan demencia y suele ser consecuencia de DLB. Además, los síndromes conductuales observados con DLB difieren de los que acompañan a la PSP (véase más adelante en este capítulo). La aparición de demencia en la persona con enfermedad de Parkinson es más factible cuando la persona envejece, los signos extrapiramidales son más pronunciados, la enfermedad dura largo tiempo y se acompaña de depresión. Estos pacientes exhiben atrofia cortical en las imágenes cerebrales. En el cuadro neuropatológico puede haber cambios de Alzheimer en la corteza (placas de amiloide y NFT), cuerpos de Lewy como inclusiones neuronales en la sustancia negra y la corteza y ningún cambio microscópico específico, salvo la gliosis y la desaparición de neuronas. La PSP y la enfermedad de Parkinson se describen con detalle en el capítulo 366.

La *degeneración basal cortical* (CBD) es un cuadro demencial de evolución lenta que se acompaña de gliosis y pérdida neuronal pronunciada en la neocorteza y los ganglios básciles (sustancia negra y cuerpo estriado). Algunas veces el problema comienza en un solo lado, con rigidez, distonía y apraxia de un brazo y una mano que ha recibido el nombre de *mano extraña*, en tanto que en otros casos el cuadro inicial es un síndrome frontal progresivo o parkinsonismo simétrico progresivo. Algunos sujetos comienzan con afasia no fluyente o un trastorno progresivo y motor del habla. Al final, la CBD se extiende hasta el lado contrario y ocasiona disgracia, marcha lenta, temblor de acción y demencia. Algunos de los signos microscópicos son crecimiento y acromasia de las neuronas de la corteza con inclusiones tau. Un signo patognomónico es la presencia de placas gliales con inclusiones tau. El problema rara vez es familiar, se desconoce su causa y no se cuenta con tratamiento específico.

#### DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Los síndromes de demencia parkinsoniana son objeto de estudio cada vez más amplios y en muchos casos se ha propuesto unificarlos con base en la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra y la corteza en el estudio histopatológico. El síndrome clínico se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones de la vigilia, caídas y a menudo un trastorno conductual en el sueño REM. La demencia puede aparecer antes o después del parkinsonismo. Por consiguiente, una variante de la DLB es la del sujeto con PD antigua sin deficiencias cognitivas que manifiesta

gradualmente demencia que suele acompañarse de alucinaciones visuales, parkinsonismo y fluctuaciones de la vigilia. En otros pacientes, antes del parkinsonismo surgen demencia y un síndrome neuropsiquiátrico. Los individuos con DLB tienden a manifestar perturbaciones metabólicas y en algunos de ellos la manifestación original de la enfermedad es el delirio, desencadenado a menudo por una infección u otro trastorno generalizado. El delirio inducido por L-dopa recetada contra los síntomas parkinsonianos atribuidos a la enfermedad de Parkinson es en ocasiones la manifestación inicial que sugiere el diagnóstico de DLB. Incluso sin los elementos desencadenantes, las fluctuaciones pueden ser pronunciadas en las personas con DLB y aparecen en forma episódica períodos de confusión intercalados con intervalos lúcidos. Sin embargo, a pesar del perfil fluctuante, los signos clínicos persisten por largo tiempo, a diferencia del delirio, que desaparece una vez que se corrige o elimina el factor desencadenante primario. En la esfera cognitiva la memoria de sujetos con DLB tiende a ser relativamente mejor, aunque sus deficiencias visoespaciales son más pronunciadas que en las personas con enfermedad de Alzheimer.

El signo neuropatológico característico es la presencia de cuerpos de Lewy en la corteza, la amígdala, la corteza del cíngulo y la sustancia negra. Estos cuerpos son inclusiones citoplasmáticas intraneuronales que absorben el colorante a base de ácido peryódico de Schiff (*periodik acid-Schiff*, PAS) y ubiquitina (*ubiquitin*). Están compuestos de neurofilamentos rectos de 7 a 20 nm de longitud y a su alrededor material amorfo. Contienen epítotos que se identifican gracias a los anticuerpos contra proteínas fosforiladas y no fosforiladas de neurofilamentos, la presencia de ubiquitina y de una proteína presináptica llamada sinucleína alfa. Los cuerpos de Lewy se ubican en la sustancia negra de los individuos con enfermedad de Parkinson idiopática. En muchos pacientes con DLB se identifica una deficiencia colinérgica profunda que quizás constituye el factor que explica sus fluctuaciones y alucinaciones visuales. En individuos sin otros signos patológicos este trastorno se conoce como *enfermedad difusa con cuerpos de Lewy*. En los sujetos cuyo encéfalo también contiene cantidades excesivas de placas de amiloide y NFT, el cuadro recibe el nombre de *variedad de AD con cuerpos de Lewy*. No hay consenso en cuanto al número de cuerpos de Lewy que deben estar presentes para corroborar el diagnóstico, pero el diagnóstico se debe confirmar por medio de histopatología. En la necropsia, 10 a 30% de los sujetos dementes exhiben cuerpos de Lewy en la corteza encefálica.

Cuando se superponen AD y deficiencia colinérgica de la DLB es útil administrar compuestos anticolinesterásicos. También son provechosos los programas de ejercicio para llevar al máximo la función motora de los pacientes. Asimismo, con frecuencia es necesario administrar antidepressivos para combatir los síndromes de depresión que acompañan a la DLB. En ocasiones se necesitan antipsicóticos atípicos en dosis pequeñas para aplacar las psicosis, aunque incluso con estas dosis pueden aumentar los síndromes extrapiramidales, que en raras ocasiones son fatales. Como ya se describió, las personas con DLB son muy sensibles a los dopamínérgicos por lo que se deben ajustar con gran cautela sus dosis; la tolerabilidad mejora administrando simultáneamente medicamentos para la enfermedad de Alzheimer.

## OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA

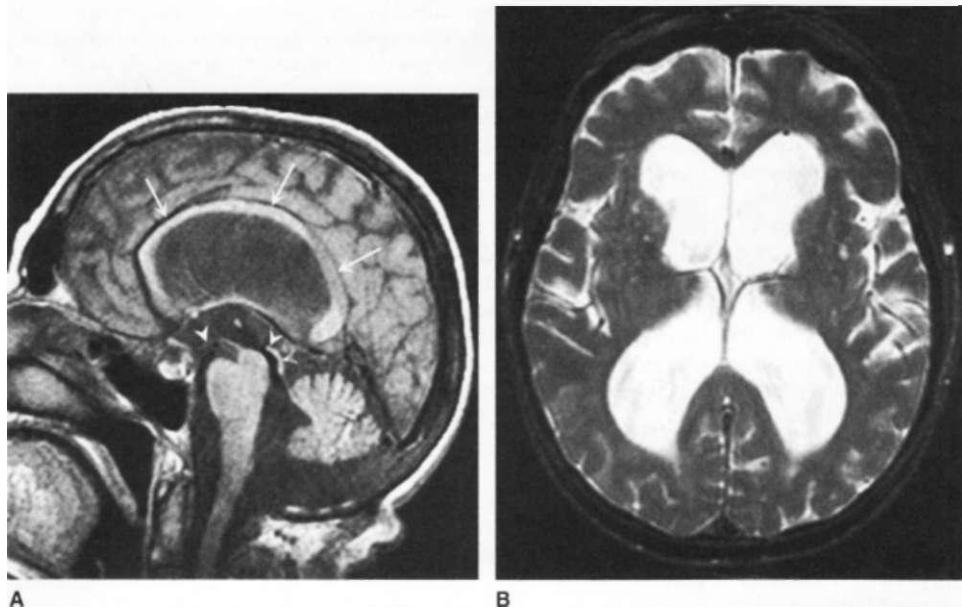
Las *enfermedades por priones* como la de *Creutzfeldt-jakob* (CJD) son cuadros raros (en promedio un caso por millón de personas) que causan demencia. La CJD es un trastorno que avanza rápidamente y se acompaña de demencia, signos corticales focales, rigidez y mioclonía y la persona muere antes de que transcurran 12 meses de la aparición de los síntomas. La rapidez con que avanza la CJD es rara en la enfermedad de Alzheimer, lo que permite distinguir entre ambas enfermedades. Sin embargo, la CBD y la DLB, demencias degenerativas más rápidas con notables anomalías cinéticas, fácilmente se confunden con CJD. Algunas de las enfermedades que se deben incluir en el diagnóstico diferencial de CJD son otros cuadros demenciales de evolución rápida como las encefalitis víricas o bacterianas, la encefalitis de Hashimoto, la vasculitis del SNC, el linfoma y los síndromes paraneoplásicos. Las descargas periódicas totalmente anormales en los trazos electroencefalográficos y las anomalías de la corteza y ganglios básales en la MRI con difusión ponderada son signos diagnósticos peculiares de CJD. La transmisión del ganado vacuno infectado a seres humanos en el Reino Unido originó una pequeña epidemia de CJD atípica en adultos jóvenes. Las enfermedades por priones se describen con detalle en el capítulo 378.

La *enfermedad de Huntington* (HD) (cap. 367) es un trastorno encefálico degenerativo de transmisión autosómica dominante. El elemento fundamental en que se basa el método diagnóstico que se hace en sangre para identificar el gen de la enfermedad es la expansión repetitiva de DNA

(repetición CAG) del gen que codifica la huntingtina en el cromosoma 4. Los signos definitorios clínicos son corea, perturbaciones conductuales y trastornos frontales/directivos. La enfermedad comienza entre el cuarto o el quinto decenio de la vida, pero hay límites muy amplios en la fecha de inicio y a veces se observa desde la niñez hasta después de los 70 años. La memoria a menudo se deteriora sólo en etapas ulteriores de la enfermedad, pero desde las fases iniciales puede haber deficiencia grave en la atención, el criterio personal (juicio), percepción consciente y funciones directivas. Es frecuente observar depresión, apatía, retraimiento social, irritabilidad y desinhibición intermitente. También se detectan a veces delirios organizados y comportamiento obsesivo-compulsivo. Por lo general la enfermedad tiene una duración aproximada de 15 años, pero es muy variable. No existe tratamiento específico, pero los movimientos adventicios mejoran parcialmente con antipsicóticos de primera y segunda generaciones. El tratamiento de los cambios conductuales se describe bajo "Tratamiento de la demencia" más adelante en este capítulo. Los hijos de los adultos asintomáticos con riesgo de padecer HD deben recibir asesoramiento genético antes de realizar pruebas de DNA, puesto que un resultado positivo puede tener graves consecuencias emocionales y sociales.

La *hidrocefalia normotensa* (NPH) es un síndrome relativamente raro con características clínicas, fisiológicas y neuroimágenes propias. En el aspecto histórico, se sabe que muchas de las personas tratadas por NPH sufrieron otras demencias, en particular AD, la causada por múltiples infartos, y DLB. En el caso de NPH la tríada clínica incluye marcha anormal (ataxia o apraxia), demencia (por lo común leve o moderada) e incontinencia urinaria. En los estudios neuroimágenes se identifica agrandamiento de los ventrículos laterales (hidrocefalia), con escasa o nula atrofia cortical. El síndrome es una hidrocefalia comunicante en la que hay libre tránsito en el acueducto de Silvio (fig. 365-9). A diferencia de la estenosis congénita del acueducto donde su estructura es pequeña. En muchos casos se identifica edema periventricular. Los signos observados en la punción lumbar incluyen presión de abertura dentro de la zona más alta de lo normal y datos normales de proteínas, concentraciones de glucosa y número de células en el líquido cefalorraquídeo. Se supone que la NPH es causada por obstrucción en el flujo normal del LCR por la convexidad cerebral y un retraso en la absorción en el sistema venoso. La naturaleza indolente del trastorno hace que se agranden los ventrículos laterales, aunque hay un incremento relativamente pequeño en la tensión del LCR. Es probable que haya estiramiento y distorsión de los fascículos de sustancia blanca en la corona radiada, aunque no se ha precisado la causa fisiológica exacta del síndrome clínico. Algunos individuos tienen el antecedente de trastornos que originaron cicatrices en la meninge de la base del cráneo (que bloquearon la corriente ascendente del LCR), como meningitis, hemorragia subaracnoidea y traumatismo craneoencefálico, en lo pasado. Otros que tienen hidrocefalia congénita de vieja fecha pero asintomática en la vida adulta pueden comenzar a mostrar deterioro de la marcha o de la memoria, que son tomadas equivocadamente por NPH. A diferencia de lo observado en la AD, el paciente de NPH muestra una perturbación temprana y notable de la marcha y ninguna manifestación de atrofia cortical o del hipocampo en los estudios de CT o MRI. Se han hecho intentos para utilizar investigaciones especiales para mejorar el diagnóstico de NPH y anticipar los buenos resultados de derivaciones ventriculares; incluyen la cisternografía con radionúclidos (que muestra un retraso en la absorción del LCR sobre la convexidad encefálica) y otros intentos de la medición seriada y modificaciones en la dinámica del flujo del LCR, incluida una prueba de infusión a presión constante. Ninguna de las técnicas ha sido específica o siempre útil. Después de la punción lumbar (o de punciones seriadas) con extracción de 30 a 50 ml de LCR o más se advierte una mejoría transitoria en la marcha o la esfera cognitiva, pero tal signo no anticipa de manera fiable que se producirá mejoría después de la derivación. La AD suele ser considerada erróneamente como NPH, porque en la enfermedad de Alzheimer la marcha puede ser anormal, y a veces es difícil identificar por CT o MRI la atrofia cortical, en los comienzos de la enfermedad. La atrofia del hipocampo en la MRI es un dato que orienta hacia AD. Alrededor de 30 a 50% de pacientes identificados como poseedores de NPH, después del diagnóstico preciso mostrarán mejoría con alguna técnica de derivación ventricular. La marcha mejora más que la memoria. Es frecuente que la mejoría sea transitoria y breve. Es importante escoger con gran cuidado para tal operación a los pacientes, porque entre las complicaciones sabidas de tal técnica están el hematoma y la infección subdural.

La demencia a veces acompaña al *alcoholismo crónico* (cap. 387) y puede ser consecuencia de la malnutrición acompañante, en particular de vitaminas B y en especial tiamina. Sin embargo, también pueden dañar al cerebro otros efectos poco identificados, como la ingestión de alcohol por largo tiempo. Se ha notificado principalmente en italianos varones que beben vino tinto (enfer-



**FIGURA 365-9. Hidrocefalia normotensa.** **A.** Imagen sagital de resonancia magnética con tiempo de relajación TI, en que se observa dilatación del ventrículo lateral y estiramiento del cuerpo calloso (*Hechas*), depresión del suelo del tercer ventrículo (*punta de flecha única*) y agrandamiento del acueducto (*dobles puntas de flecha*). Se identifica la dilatación difusa de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, con libre tránsito por el acueducto, situación típica de la hidrocefalia comunicante. **B.** Las imágenes axiales de MR con tiempo de relajación T2 muestran dilatación de los ventrículos laterales, sin atrofia cortical generalizada. En este caso se lograron buenos resultados con una derivación ventriculoperitoneal.

medad de Marchiafava-Bignami), un síndrome raro de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo caloso.

• La *deficiencia de tiamina* (*vitamina B<sub>1</sub>*) origina encefalopatía de Wernicke (cap. 269). El cuadro inicial se observa en una persona malnutrida (a menudo alcohólica aunque no obligadamente) que muestra confusión, ataxia y diplopía por oftalmoplejía. La deficiencia de tiamina daña el tálamo, los cuerpos mamilares, la zona de la línea media del cerebelo, la sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo y los nervios periféricos. El daño de las regiones talámicas dorsomediales guarda una relación más directa con la pérdida de la memoria. La enfermedad puede ceder con la administración inmediata de tiamina por vía parenteral (100 mg por vía intravenosa durante tres días, seguida de una dosis oral diaria) si se utiliza en los primeros días de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la deficiencia duradera y no tratada de tiamina puede ocasionar síndrome de amnesia irreversible, psicosis de Korsakoff o incluso la muerte.

En el *síndrome de Korsakoff*, el individuo no recuerda información nueva a pesar de que son normales su memoria inmediata, su lapso de atención y el nivel de conciencia. Hay deterioro grave de la memoria de hechos nuevos, en tanto que queda relativamente intacta la memoria de todo lo ocurrido antes de la enfermedad. Los individuos muestran confusión fácilmente, se desorientan y no recuerdan información nueva, salvo un intervalo muy breve. En forma superficial pudieran entablar conversaciones, entretenér, realizar tareas simples y cumplir órdenes inmediatas. La confabulación es frecuente, aunque no siempre aparece, y puede dar origen a declaraciones y detalles erróneos. No existe tratamiento específico porque la deficiencia antigua ha originado daño irreversible de los núcleos talámicos mediales y los cuerpos mamilares. La atrofia de dichos cuerpos se identifica a veces en la MRI de alta resolución (véase fig. 269-8).

La *deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>*, como se observa en la anemia perniciosa, origina anemia macrocítica y también lesiona al sistema nervioso (caps. 100 y 372). En la esfera neurológica, más a menudo origina un síndrome de médula espinal (mielopatía) en que hay ataque de las columnas posteriores (pérdida del sentido de posición y vibratorio), y fascículos corticoespinales (hiperactividad de reflejos tendinosos, con respuestas de Babinski); también lesiones de nervios periféricos y origina pérdida sensitiva con hiporreflexia tendinosa. La lesión de fibras mielínicas encefálicas también puede causar demencia. No se ha identificado el mecanismo del daño neurológico, pero pudiera depender de una deficiencia de S-adenosilmetionina (necesaria para la mediación de los fosfolípidos de mielina), por una menor actividad de la síntasa de metionina o acumulación de metilmalonato, homocisteína y propionato, de modo que sirven como sustratos anormales para la síntesis de ácidos grasos en la mielina.

Los signos neurológicos de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, por lo común provienen de la anemia macrocítica, aunque en ocasiones acaecen en su ausencia. La administración de vitamina B<sub>12</sub> por vía parenteral (1 000 pg intramusculares al dí a durante una semana, semanalmente durante un mes y todos los meses permanentemente, contra la anemia perniciosa) interrumpe la evolución de la enfermedad si se emplea a breve plazo, pero no se revertirán los daños más avanzados en el sistema nervioso.

La deficiencia de ácido nicotínico (*pelagra*) se acompaña de una erupción cutánea en las zonas expuestas a la luz solar, glositis y estomatitis del ángulo de la boca (cap. 71). La deficiencia intensa de ácido nicotínico en la alimentación, junto con la de otras vitaminas del complejo B como la piridoxina, pueden originar paraparesia espástica, neuropatía periférica, fatiga, irritabilidad y demencia. El síndrome mencionado se ha observado en prisioneros de guerra y en campos de concentración. Los niveles séricos bajos de ácido fólico al parecer constituyen un "índice" aproximado de la malnutrición, pero no se ha corroborado que la deficiencia sola de folato sea una causa específica de demencia.

Las *infecciones del SNC* por lo común originan delirio y otros síndromes neurológicos agudos (cap. 269). Sin embargo, algunas infecciones crónicas de dicho sistema, en particular las que incluyen meningitis crónica (cap. 377), pueden originar un cuadro de demencia. Hay

que sospechar la posibilidad de que exista meningitis infecciosa crónica en toda persona que tiene como manifestación inicial una demencia o un síndrome conductual, y que también muestra cefalea, meningismo, neuropatía de pares craneales, radiculopatía o ambas entidades patológicas. Entre 20 y 30% de los individuos en las etapas avanzadas de la infección por VIH, presentan demencia (cap. 182); sus signos más notables comprenden retardo psicomotor, apatía y deficiencias de la memoria; todo ello puede ser consecuencia de infecciones secundarias por oportunistas, pero también ser causada por infección directa de las neuronas del sistema nervioso central por el virus mencionado. Antes de contar con los antibióticos, la sífilis del SNC (cap. 162) era una causa frecuente de demencia; en la actualidad no es común, pero a veces se le detecta en personas con múltiples compañeros sexuales. Los cambios característicos de LCR incluyen pleocitosis, mayor nivel de proteínas y una prueba positiva del VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*).

Las *neoplasias primarias y metastásicas del SNC* (cap. 374) por lo común originan signos neurológicos focales y convulsiones, y no demencia. Sin embargo, si el tumor comienza a proliferar en el lóbulo frontal o temporal, las manifestaciones iniciales pueden ser pérdida de la memoria o cambios conductuales. Recibe el nombre de *encefalitis límbica* (cap. 97), un síndrome paraneoplásico de demencia vinculado con carcinoma oculto (a menudo cáncer microcelular y pulmonar); en el síndrome en cuestión, surgen confusión, agitación, convulsiones, memoria deficiente, trastornos cinéticos y demencia, junto con una neuropatía sensitiva.

El *trastorno convulsivo no epiléptico* puede ser el punto de partida de un síndrome de confusión, perturbación de la conciencia y balbuceo al hablar. A menudo se sospecha la presencia de un trastorno psiquiátrico, pero en el EEG se advierten las descargas convulsivas. En caso de reaparecer o persistir el cuadro puede ser llamado *estado epiléptico parcial complejo*. Las perturbaciones en el área cognitiva suelen mejorar con los anticonvulsivos. El trastorno quizás provenga de accidentes cerebrovasculares o traumatismo craneoencefálico de poca monta, en épocas pasadas; algunos casos son idiopáticos.

Es importante conocer las *enfermedades generalizadas* que de manera indirecta afectan el encéfalo y producen confusión o demencia crónica. Entre tales enfermedades están hipotiroidismo; vasculitis y afección de hígado, riñones o pulmones. La encefalopatía de tipo hepático puede comenzar por irritabilidad y confusión y evolucionar lentamente hasta llegar a la agitación, la letargía y el coma (cap. 268).

La *vasculitis aislada del SNC* (vasculitis granulomatosa del SNC) (caps. 319 y 364) ocasionalmente origina una encefalopatía crónica con confusión, desorientación y disminución de la conciencia. La cefalea es común y a veces surgen accidentes cerebrovasculares y neuropatías de pares craneales. Los datos

de estudios imagenológicos del encéfalo pueden ser normales o anormales, de manera inespecífica. Los estudios del LCR indican pleocitosis leve o un incremento pequeño en el nivel de proteínas. La angiografía cerebral suele mostrar estenosis multifocal y angostamiento de los vasos. Unos cuantos pacientes muestran sólo ataque de vasos finos que no se identifica en la angiografía. La imagen angiográfica es inespecífica y puede ser imitada por la ateroesclerosis, la infección y otras causas de vasculopatías. La biopsia de encéfalo o meninges indica arterias anormales con proliferación de células del endotelio e infiltrados de mononucleares. El pronóstico suele ser insatisfactorio; sin embargo, a veces el cuadro muestra remisión espontánea. Algunos enfermos mejoran con glucocorticoides o quimioterapia.

La *exposición a metales por largo tiempo* puede originar un síndrome demencial. El elemento básico para el diagnóstico es identificar el antecedente de exposición en el sitio de trabajo, el hogar o incluso como consecuencia de una técnica médica como la diálisis. Se han señalado casos de intoxicación crónica por plomo, proveniente del empleo de utensilios esmaltados inadecuadamente con fuego. La fatiga, la depresión y la confusión pueden acompañarse de dolor episódico en el vientre y de neuropatía periférica. En las encías aparecen líneas grises "plumíferas". Por lo regular hay anemia con moteado basófilo de los eritrocitos. El cuadro inicial puede asemejarse al de la porfiria intermitente aguda, que incluye mayores niveles de porfirinas en la orina como resultado de la inhibición de la deshidratación de ácido aminolevulínico delta. El tratamiento incluye la administración de quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La intoxicación crónica por mercurio origina demencia, neuropatía periférica, ataxia y un estado trémulo que a veces evoluciona hasta la coreoatetosis. La confusión y la amnesia propias de la intoxicación crónica por arsénico también se acompañan de náusea, pérdida ponderal, neuropatía periférica, hiperpigmentación y exfoliación de la piel, y la aparición de líneas blanquecinas transversas en las uñas (líneas de Mees). El tratamiento incluye quelantes como el dimercaprol (BAL). La intoxicación por aluminio ha sido el cuadro mejor documentado en el síndrome de demencia por diálisis, en que el agua utilizada durante dicha técnica (en riñones) estaba contaminada con cantidades excesivas de aluminio. Esta intoxicación causó una encefalopatía progresiva, acompañada de confusión, afasia, pérdida de memoria, agitación y más tarde letargía y estupor. Fue frecuente observar detención del habla y espasmos mioclónicos y se acompañaron de cambios EEG intensos y generalizados. El trastorno ha sido eliminado con el uso de agua desionizada en la diálisis.

El traumatismo craneoencefálico recurrente en boxeadores profesionales puede culminar en demencia que también recibe el nombre de *demencia pugilística*. Los síntomas pueden ser progresivos y aparecer en etapa tardía de la carrera del boxeador e incluso mucho después de haberse retirado del oficio. La intensidad del cuadro guarda relación con la duración de la carrera del boxeador y el número de golpes recibidos en la cabeza. En los comienzos se observa un cambio de la personalidad, acompañado de inestabilidad social y a veces paranoia y delirios organizados. Posteriormente, la pérdida de la memoria evoluciona hasta la demencia completa, que se suelte acompañar de signos parkinsonianos y ataxia o temblor "de intención". En la necropsia se observan cambios en la corteza cerebral semejantes a los de la AD, aunque en la NFT por lo general son más notables que las placas de amiloide (que por lo regular son difusas y no neuríticas). También hay desaparición de neuronas en la sustancia negra. El hematoma subdural (cap. 373) a veces se acompaña de demencia, a menudo en el marco de atrofia cortical primaria por enfermedades como AD o enfermedad de Huntington. En estos últimos casos la evacuación del hematoma no modifica el proceso degenerativo básico.

La *amnesia global transitoria* (*transient global amnesia*, TGA) se caracteriza por una deficiencia episódica y grave de la memoria, de comienzo repentino, que suele aparecer en individuos mayores de 50 años. A menudo, la pérdida de la memoria surge dentro del marco de un estímulo emocional o el ejercicio físico. En el ataque, la persona está alerta y comunicativa, su función cognitiva general al parecer está intacta y no se observan otros signos o síntomas del sistema nervioso. La persona puede parecer "confundida" y preguntar repetidas veces sobre hechos presentes. Después de unas horas reaparece su capacidad de almacenar nuevos recuerdos y todo regresa a la normalidad sin que haya recuerdos del periodo del ataque. A menudo no se identifica una causa, pero se ha dicho que participan entidades como enfermedad cerebrovascular, epilepsia (7% en un estudio), migraña o arritmias cardíacas. En la revisión de 277 individuos con TGA atendidos en la Clínica Mayo se identificó el antecedente de migraña en 14% y de enfermedad cerebrovascular en 11% de ellos, pero estos trastornos no tuvieron una relación cronológica con los episodios de TGA. En promedio, 25% de los enfermos mostraron crisis recurrentes, pero no estuvieron expuestos a un mayor riesgo de presentar nuevos accidentes

cerebrovasculares. Se han notificado casos raros de pérdida permanente de la memoria después de un inicio repentino, que por lo general denotó la aparición de un infarto por isquemia de los núcleos del hipocampo o talámicos mediales en ambos lados.

El *complejo de ALS/Parkinson/demencia de Guam* es una enfermedad degenerativa rara que se ha observado en nativos de la etnia Chamorro en la isla de Guam. Puede haber cualquier combinación de signos parkinsonianos, demencia y enfermedad de motoneuronas. Los signos histopatológicos más característicos son la presencia de NFT en neuronas en degeneración de la corteza y la sustancia negra y la desaparición de motoneuronas en la médula espinal. Los datos epidemiológicos refuerzan la posibilidad de que provenga de un factor ambiental como sería la exposición a una neurotoxina, con un largo periodo de latencia. Una "neurotoxina posible" aunque no confirmada estaría en las semillas de la palma falsa que los habitantes de Guam usan tradicionalmente para hacer harina. La frecuencia del síndrome ALS ha disminuido en Guam, pero persiste la enfermedad demencial con rigidez.

Las leucodistrofias que inician en la vida adulta, las enfermedades de depósito neuronal y otros trastornos genéticos rara vez causan demencia en etapas ulteriores de la vida. La leucodistrofia metacromática puede asumir inicialmente la forma de demencia, vinculada con grandes lesiones en la sustancia blanca frontal. Este síndrome se diagnostica por cuantificación de la actividad de la enzima arilsulfatasa A en leucocitos. Se han señalado casos en adultos de leucodistrofia suprarrenal y en ellos es frecuente la afección de la médula espinal y la sustancia blanca posterior. La adrenoleucodistrofia se diagnostica cuantificando en el plasma la concentración de ácidos grasos de cadena muy larga. La CADASIL es otro síndrome genético que se acompaña de enfermedad en la sustancia blanca, con predominio frontal y temporal. El diagnóstico se corrobora por biopsia de la piel, en la que se identifican granulos osmófilos en las arterias; también es posible por medio de estudios genéticos buscar mutaciones en la muesca 3. Las cerebrolipofuscinosis neuronales son un grupo genéticamente heterogéneo de trastornos que se acompañan de mioclonia, convulsiones y demencia progresivas. El diagnóstico se hace al detectar inclusiones curviformes en el interior de leucocitos o tejido neuronal.

La *amnesia psicógena* que abarca recuerdos personalmente importantes es frecuente, aunque no se ha dilucidado si es consecuencia de la decisión deliberada de evitar recuerdos desagradables o de la represión inconsciente. La amnesia de hechos específicos surge más a menudo después de delitos violentos como homicidio de un pariente cercano o amigo o de abuso sexual. Aparece también en situaciones de intoxicación por drogas o alcohol y, ocasionalmente, en casos de esquizofrenia. La amnesia psicógena más duradera se observa en estados de fuga que también a menudo surgen después de estrés emocional profundo. La persona con el estado de fuga repentinamente pierde su identidad personal y puede vagabundear lejos de su hogar. A diferencia de la *amnesia orgánica*, los estados de fuga llevan amnesia de la identidad personal y de los hechos íntimamente vinculados con el pasado de la persona. Al mismo tiempo, se conservan recuerdos de otros hechos recientes y la capacidad de aprender y utilizar información nueva. Los episodios por lo común duran horas o días y a veces semanas o meses, en tanto la persona asume una nueva identidad. Una vez recuperado el enfermo, no recuerda el periodo de la fuga. En muy raras ocasiones la pérdida selectiva de datos autobiográficos representa una lesión focal de áreas encefálicas que intervienen en estas funciones.

Las *enfermedades psiquiátricas* pueden simular la demencia. Los individuos con depresión profunda suelen tener aspecto de dementes, fenómeno llamado *seudodemencia*. La memoria y el idioma por lo común están intactos, cuando se les evalúa cuidadosamente, y la perturbación notable de la memoria por lo regular sugiere alguna demencia primaria incluso si el individuo sufre depresión. El sujeto con pseudodemencia se puede sentir confundido y no realizar tareas habituales. Los síntomas del sistema vegetativo son frecuentes, como insomnio, adinamia, anorexia y preocupación por las funciones intestinales. El cuadro suele comenzar en forma repentina y el entorno psicosocial puede sugerir algunas de las causas para que surja la depresión. Estos pacientes mejoran con el tratamiento de su depresión. Por lo general no es difícil diferenciar la esquizofrenia de la demencia, pero en ocasiones esta diferenciación es problemática. La edad de comienzo de la esquizofrenia suele ser más temprana (segundo y tercer decenios) que muchas de las enfermedades demenciales y se acompaña de memoria intacta. Los delirios organizados y las alucinaciones de la esquizofrenia por lo general son más complejos y raros que los de la demencia. Algunos esquizofrénicos crónicos presentan una demencia progresiva inexplicable al final de su vida que no tiene relación con la AD. Por lo contrario, la FTD, la

HD, la demencia de origen vascular, la DLB, la AD o la leucoencefalopatía pueden comenzar con signos similares a los de la esquizofrenia y originar el diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. La edad de comienzo tardía, la presencia de deficiencias notables en pruebas que valoran la esfera cognitiva y los datos neuroimágenes se orientan hacia un cuadro degenerativo. La pérdida de la memoria también es parte de una reacción de conversión. En esta situación, el enfermo se queja amargamente de la pérdida de su memoria, pero los estudios cuidadosos de la función cognitiva no confirman estas deficiencias o demuestran perfiles incongruentes o poco comunes de problemas cognitivos. El comportamiento y las respuestas "equivocadas" del paciente a preguntas suelen denotar que las entiende y sabe la respuesta correcta.

La obnubilación de la conciencia por el *consumo de drogas o medicamentos a largo plazo*, frecuentemente por médicos, es causa importante de demencia. Los sedantes, tranquilizantes y analgésicos usados para combatir insomnio, dolor, ansiedad o agitación pueden originar confusión, pérdida de memoria y letargo, en particular en los ancianos. Interrumpir el uso del medicamento nocivo mejora las funciones psíquicas.

## 0 DEMENCIA

Los objetivos principales del tratamiento son eliminar las causas corregibles de la demencia y brindar comodidad y apoyo al enfermo y a quienes lo cuidan. El tratamiento de las causas primarias debe incluir la reposición tiroidea contra el hipotiroidismo, el tratamiento para la deficiencia de tiamina o de vitamina B<sub>1</sub>, o para disminuir las concentraciones séricas de homocisteína; antibióticos para infecciones por microorganismos oportunistas; derivación ventricular en casos de NPH y técnicas adecuadas de tipo quirúrgico, radioterapia, quimioterapia o ambas contra neoplasias del SNC. Suele ser beneficiosa la eliminación de fármacos sedantes o que menoscaban las funciones intelectuales. Si se observa depresión y no demencia, la primera debe ser tratada intensivamente. Los sujetos con enfermedades degenerativas también pueden sufrir depresión y esa parte de su trastorno puede mejorar con antidepresivos. Es recomendable usar aquellos fármacos que tienen escasos efectos adversos en la esfera cognitiva, como los SSRI (cap. 386). Se usan los anticonvulsivos para eliminar las convulsiones.

Es difícil tratar trastornos como agitación, alucinaciones, delirios y confusión. Los problemas conductuales mencionados constituyen un motivo importante para internar a las personas en asilos o en instituciones para atención a largo plazo. Antes de emprender farmacoterapia contra estos comportamientos, habrá que identificar factores ambientales o metabólicos que puedan ser modificables. El hambre, falta de ejercicio, odontalgia, estreñimiento, infecciones de vías urinarias o toxicidad de fármacos son factores de corrección fácil que pueden ser tratados sin medicamentos psicoactivos. Los fármacos como las fenotiazinas y las benzodiazepinas pueden mejorar los problemas conductuales, pero tienen efectos adversos como sedación, rigidez y discinesias. A pesar del perfil desfavorable de reacciones adversas, se utilizan cada vez más los antipsicóticos de segunda generación como quetiapina (25 mg/día como dosis inicial) en individuos con agitación, agresividad y psicosis. Si la persona no mejora con el tratamiento, por lo general utilizar dosis mayores, anticolinérgicos o sedantes (como los barbitúricos o las benzodiazepinas) no es de utilidad. Es importante identificar y tratar la depresión; el tratamiento inicial incluye una dosis baja de un SSRI (como escitalopram, a razón de 10 mg/día), en tanto se establece vigilancia para valorar su eficacia y efectos tóxicos. En ocasiones la apatía, las alucinaciones visuales, la depresión y otros síntomas psiquiátricos mejoran con los inhibidores de la colinesterasa y con ello se evitan otras terapias más tóxicas.

Los inhibidores de colinesterasa se utilizan cada vez más para tratar la AD y también están siendo investigados en su tratamiento y prevención otros medicamentos como los antiinflamatorios. Es necesario identificar y tratar la depresión, inicialmente con

una dosis pequeña de SSRI (Lexapro 10 mg), con vigilancia minuciosa de su eficacia y efectos tóxicos. Los esquemas de tratamiento se revisan en la sección terapéutica de AD, antes en este capítulo.

Se ha demostrado que una estrategia proactiva disminuye la aparición de delirio en individuos hospitalizados; incluye orientación frecuente, actividades de la esfera cognitiva, medidas para incitar el sueño, medidas para mejorar la visión y la audición y la corrección de la deshidratación.

La terapia conductual no farmacológica es importante en el tratamiento de la demencia. El objetivo primario es hacer que el individuo demente se sienta cómodo, sin complicaciones y seguro. Suele ser útil elaborar listas, horarios, programas, calendarios y etiquetas. También es útil insistir en las actividades habituales diarias de la familia, tareas breves, caminatas y ejercicios físicos simples. Para muchos sujetos dementes la memoria de hechos es peor que la de actividades habituales y aun así ser capaces de participar en actividades físicas "recordadas" como marcha, jugar bolos, bailar y jugar golf. Los individuos dementes por lo general objetan perder el control de tareas conocidas como conducir vehículos, cocinar y llevar sus finanzas. Los intentos de auxilio o colaboración se pueden topar con elementos disuasorios como quejas, depresión o ira. A veces son inútiles las respuestas hostiles por parte del cuidador y en ocasiones, dañinas. En estas situaciones se obtienen respuestas más productivas con la explicación, la tranquilización verbal, la distracción y las afirmaciones tranquilas. Al final, terceros se ocuparán de asuntos como los financieros y la conducción de vehículos y la persona lo aceptará y se ajustará. La seguridad es un punto importante que incluye además de la conducción de vehículos, el cuidado del entorno de la cocina, el baño y la alcoba. Estas áreas deben ser vigiladas y supervisadas en la forma más segura posible. Llevar a una persona a un asilo, un centro de auxilio o una institución de retiro, inicialmente agrava la confusión y la agitación. Para facilitar el proceso será útil repetidas veces dar tranquilización verbal, reorientación y la presentación cuidadosa al nuevo personal. También se obtienen beneficios importantes con la planeación de actividades que disfrutará el paciente. Se prestará también atención a las frustraciones y depresión por parte de parientes y cuidadores. Es frecuente que los cuidadores sientan culpa y cansancio. Los parientes se suelen sentir abrumados e inermes y a veces desahogan sus frustraciones en el enfermo, entre sí y en el personal asistencial. Hay que instar a los cuidadores a que hagan uso de instituciones de cuidado diurno y períodos de descanso. La enseñanza y el consejo en cuanto a la demencia son importantes. En Estados Unidos pueden ser muy útiles los grupos de apoyo a nivel local y nacional como la *Alzheimer's Association* ([www.alz.org](http://www.alz.org)).

## LECTURAS ADICIONALES

- KNOPMAN DS** et al: Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: A population-based study. *Arch Neurol* 63:218, 2006
- RAUSCHKA H**: Late-onset metachromatic leukodystrophy: Genotype strongly influences phenotype. *Neurology* 67:859, 2006
- ROBERTSON ED, MUCKE L**: 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* 314:781, 2006
- SEELEY WW** et al: Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol* 60:660, 2006
- SMALL GW** et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355:2652, 2007
- VANOIJEN M** et al: Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol* 61:403, 2007
- WILLIAMS DR** et al: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128:1247, 2005
- ZUCCALA G** et al: Correlate of cognitive impairment among patients with heart failure: Results of a multicenter survey. *Am J Med* 118:496, 2005

# 366 Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento

Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) es la forma más frecuente de un grupo de enfermedades neurodegenerativas progresivas, caracterizadas por los signos clínicos de parkinsonismo que incluyen bradicinesia (movimientos lentos y escasos), temblor en reposo, rigidez muscular, mar-

cha festinante y postura en flexión. Se le ha definido clínicamente como un trastorno del movimiento (cinético), pero ahora se ha advertido que se puede acompañar de síntomas no motores que incluyen alteraciones autonómicas, sensitivas, del sueño, cognitivas y psiquiátricas. Prácticamente todas las formas del parkinsonismo son consecuencia de una disminución de la transmisión dopamínérgica de los ganglios básales. Algunos hitos importantes en la neurología son la identificación de la dopamina en el encéfalo, la demostración de su agotamiento en la PD y los buenos resultados obtenidos con la reposición de este neurotransmisor, por medio de su precursor, la levodopa.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson afecta a casi un millón de individuos en Estados Unidos (alrededor de 1% de las personas > 55 años). La edad máxima de inicio es de 60 años (límites: 35 a 85 años) y la evolución de la enfermedad fluctúa

**CUADRO 366-1 BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Locus	Gen	Proteína	Función	Mecanismo de herencia
PARK1	SNCA	Sinucleína alfa	¿Desconocida? Desplazamiento de elementos vesiculares	AD
PARK2	PRKN	Parkin	Ligasa de ubicuitina E3	AR
PARK4	SNCA	Sinucleína alfa (triplicación o duplicación)	¿Desconocida? Desplazamiento de elementos vesiculares	AD
PARK5	UCH-L1	UCH-L1 (hidroxilasa L1 carboxiterminal de ubicuitina)	Procesamiento de proteosoma	AD
PARK6	PINK1	PINK1	Cinasa mitocondrial	AR
PARK7	DJ-1	DJ-1	Respuesta al estrés oxidativo	AR
PARK8	LRRK2	Dardarina	Cinasa citosólica	AD

**Nota:** consultar el texto. AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

entre 10 y 25 años. La PD origina cerca de 75% de todos los casos de parkinsonismo; el resto es consecuencia de otros trastornos neurodegenerativos, enfermedades cerebrovasculares, fármacos y drogas. Las formas familiares donde hay mecanismos autosómicos dominantes y recesivos conocidos de PD (ahora son más de 10), comprenden en promedio, 5% de los casos (cuadro 366-1). Se caracterizan, en forma general, en que inician a edad más temprana (en forma típica antes de los 45 años) y en que siguen una evolución más larga que los casos de PD "esporádicos", aunque una forma genética, la LRRK-2, origina PD en los mismos límites de edad que la variante esporádica. Aunque en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson parece no haber un determinante genético firme, las pruebas epidemiológicas señalan una interacción compleja entre la vulnerabilidad genética y los factores ambientales. Algunos factores de riesgo son antecedentes familiares positivos, sexo masculino, lesión craneal, exposición a pesticidas, consumo de agua de bebederos y residencia en medios rurales. Son factores vinculados con menor frecuencia a enfermedad de Parkinson el consumo de café, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos y reposición de estrógeno en mujeres posmenopáusicas.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se puede establecer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson con cierta confianza en pacientes que presentan por lo menos dos de los tres signos cardinales: temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. El temblor es muy importante, ya que se presenta en 85% de los pacientes con enfermedad de Parkinson verdadera; el diagnóstico de enfermedad de Parkinson es muy difícil cuando no hay temblor. El inicio unilateral y gradual de los síntomas apoya además el diagnóstico. La facies de máscara, la disminución del parpadeo, la postura encorvada y una menor oscilación del brazo completan la sintomatología. El inicio también va precedido de sensaciones vagas de debilidad y fatiga, falta de coordinación, dolor y malestar.

#### MANIFESTACIONES MOTORAS

La manifestación más discapacitante de la enfermedad de Parkinson es la bradicinesia, que complica todos los aspectos de la vida cotidiana, como son caminar, levantarse de una silla, girar en la cama y vestirse. El control motor fino también se ve alterado como se pone de manifiesto por una merma en la destreza manual y en la escritura a mano (*micrografía*). El hablar suave (*hipofonía*) y la sialorrea son otras manifestaciones molestas de la bradicinesia (bulbar). Típicamente, el temblor de reposo, con una frecuencia de 4 a 6 Hz, aparece en un solo lado, primero en la parte distal, afectando a los dedos de la mano y la muñeca, donde puede presentar un movimiento de "hacer pildoras". El temblor por lo general se disemina en sentido proximal, ipsilateral y en ocasiones, hacia la pierna antes de cruzar al otro lado después de un año o más. Puede aparecer más tarde en los labios, la lengua y la mandíbula, pero respeta la cabeza y el cuello. La rigidez se percibe como una resistencia uniforme al movimiento pasivo alrededor de una articulación por toda la esfera de movimiento, acompañada de una calidad "plástica" característica al movimiento. Las interrupciones breves y regulares de la resistencia durante el movimiento pasivo, lo que corresponde a un temblor subclínico, puede dar por resultado una sensación de "rueda dentada". La distonía que afecta a la parte distal del brazo o la pierna se puede presentar en una etapa temprana de la enfermedad, sin relación con el tratamiento, sobre todo en pacientes más jóvenes. También es desencadenada por la farmacoterapia antiparkinsoniana.

Los trastornos de la marcha con pasos cortos y arrastrando los pies, así como una tendencia a girar todo el cuerpo en bloque, son características sobresalientes de la enfermedad de Parkinson. La marcha festinante, un signo parkinsoniano típico, resulta de la combinación de una postura encorvada y la pérdida de los reflejos posturales, que hace que el paciente acelere el paso para tratar de "alcanzar" el centro de la gravedad del cuerpo. El congelamiento de

la marcha, una característica de la enfermedad de Parkinson más avanzada, ocurre comúnmente al inicio de la locomoción (vacilación de inicio) al tratar de cambiar de dirección o voltear y al entrar en un espacio estrecho, como sería un pasillo.

Las anomalías del equilibrio y la postura tienden a aumentar conforme avanza la enfermedad. La flexión de la cabeza, el encorvamiento y la inclinación de la parte superior del tronco, así como la tendencia a conservar el brazo en una postura flexionada mientras se camina, son comunes, lo mismo que los cambios en la postura de los dedos, las manos y los brazos. La inestabilidad postural es una de las características más discapacitantes de la enfermedad de Parkinson avanzada, contribuyendo a caídas y lesiones y a una morbilidad y mortalidad importantes. Es posible evaluarla en el consultorio con

la prueba de "impulsión" (fig. 366-1). Sin embargo, la aparición de inestabilidad postural y las caídas en los primeros años de la enfermedad sugieren el diagnóstico de PD atípica. También los enfermos están expuestos al riesgo de fracturas de cadera, vinculadas con la osteoporosis y la hipovitaminosis D.

#### MANIFESTACIONES NO MOTORES

Algunos aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson son depresión y ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, anormalidades sensoriales y dolor, pérdida del olfato (anosmia) y alteraciones de la función autonómica. En conjunto contribuyen a la carga que representa la enfermedad, así como a las anormalidades motoras más evidentes. Algunas de éstas (p. ej., anosmia, depresión y trastornos del sueño) se pueden presentar mucho antes del inicio de los signos motores. El fundamento fisiológico de los signos y síntomas no motores se explica en parte por la afección generalizada del tronco encefálico y las estructuras olfativas, talámicas y corticales, como se describe más adelante en el presente capítulo.

Los síntomas sensoriales a menudo se manifiestan por una sensación molesta de inquietud interna que parece ser una forma de acatisia. El dolor sordo y el malestar en las extremidades es un síntoma clínico sobresaliente o se desa-

#### Métodos para identificar la inestabilidad postural

##### I. Sesión de práctica

Es importante que al paciente se le explique que será desplazado con fuerza hacia atrás para corroborar su equilibrio y que él debe evitar caerse al piso, si es necesario, atrasando un paso después de que se le empuja. Es importante antes del método final realizar como mínimo una sesión de práctica.

##### II. Bipedestación

El individuo debe estar erecto y no puede flexionar el tronco hacia delante en ningún sentido, salvo que la flexión axial le impida la postura erécta. Es importante no desplazar al paciente cuando esté en desequilibrio, por haber recibido otro desplazamiento previamente. La bipedestación debe ser con los pies separados cómodamente.

##### III. "Desplazamiento"

Se desplaza con fuerza y repentinamente un tramo suficiente para hacer que la persona retroceda un paso.

##### IV. Respuesta del explorador

El explorador debe estar preparado para detener inmediatamente al paciente, pero que cuente con suficiente espacio para desplazarse hacia atrás con el enfermo, cuando menos tres pasos de recuperación. El estudio se debe realizar en un sitio con espacio lo suficientemente amplio para diferenciar entre retropulsión persistente pero con recuperación y ausencia de recuperación.

**FIGURA 366-1. Pruebas para identificar la inestabilidad postural.** (Con autorización de RP Munhoz et al. Neurology 62:125,2004.)

trollo cuando ceden los efectos de la medicación antiparkinsoniana. Algunos pacientes desarrollan una disnea subjetiva en ausencia de algún trastorno cardiorrespiratorio subyacente.

Los trastornos del sueño y del estado de alerta diurno son comunes en la enfermedad de Parkinson. La somnolencia diurna y las siestas frecuentes son signos típicos de trastornos del sueño. Factores que alteran el sueño son resurgimiento nocturno de la bradicinesia y la rigidez, con dificultad para voltearse en la cama, así como temblores y movimientos involuntarios (p. ej., sacudidas mioclonicas o movimientos periódicos de la pierna). El movimiento constante de las piernas, el movimiento rápido de los ojos y los trastornos de la conducta se presentan en un número considerable de pacientes, precediendo a menudo al inicio de la enfermedad de Parkinson. Los sueños vividos y las alucinaciones que tienen relación con el tratamiento dopaminomimético también contribuyen a los trastornos del sueño. Por último, se puede presentar apnea del sueño y otros trastornos de éste. La corrección de los trastornos del sueño puede mejorar las funciones diurnas, pero a menudo la persona muestra deficiencias en su nivel de alerta, lo cual indica otro problema del despertar o la sedación por fármacos.

La disfunción autonómica puede ocasionar manifestaciones como hipotensión ortostática, estreñimiento, sensación de urgencia para orinar, polaquiria, sudoración excesiva y seborrea. La hipotensión ortostática ocurre en muchos individuos afectados con esta enfermedad y se debe a la desnervación simpática del corazón o es un efecto secundario del tratamiento dopaminomimético. Esto rara vez origina síntope, a menos que el paciente haya desarrollado una verdadera insuficiencia autonómica o tenga un problema cardíaco no relacionado. Los paroxismos de sudoración se presentan con anticipación a la enfermedad de Parkinson y a menudo tienen relación con la desaparición de los efectos de los medicamentos.

### SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Los cambios en el talante, la cognición y la conducta son manifestaciones frecuentes que acompañan a la enfermedad de Parkinson en las etapas más avanzadas y pueden ser el resultado directo del padecimiento o de sus trastornos concomitantes (p. ej., enfermedad de Alzheimer [*Alzheimer's disease, AD*], demencia cortical con cuerpos de Lewy [*dementia with Lewy bodies, DLB*]) o se presenta como efecto secundario de la farmacoterapia antiparkinsoniana o concomitante.

La depresión afecta a casi 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y puede ocurrir en cualquier fase del padecimiento. Suele ser difícil de diagnosticar, debido a la superposición entre los síntomas somáticos y autonómicos de la enfermedad de Parkinson y la depresión. Es por ello que la depresión a menudo pasa inadvertida y no se trata. Hay pruebas contundentes de que la depresión en esta enfermedad es una parte intrínseca del mal y no simplemente una reacción a la discapacidad. El reconocimiento de la depresión incluso leve es muy importante, ya que puede explicar los síntomas motores parkinsonianos que se agravan por razón inexplicable, nuevos síntomas somáticos y trastornos del sueño. La depresión también se puede inducir o agravar en forma yatrógena por fármacos antiparkinsonianos y psicotrópicos que se utilizan para tratar otros síntomas. Por último, siempre se considerarán otras causas de los síntomas de depresión y de la depresión resistente al tratamiento, por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Los trastornos de ansiedad en la enfermedad de Parkinson aparecen aislados o acompañando a la depresión o a las alteraciones cognitivas progresivas. También se pueden deber a un equivalente de la acatisia que es mediada por "hambre de dopamina" debido al tratamiento insuficiente de los síntomas motores. El desarrollo de las fluctuaciones motoras inducidas por fármacos puede complicar el problema al desencadenar flujos en la ansiedad durante los períodos inactivos que semejan crisis de pánico.

Las anormalidades leves o moderadas de la esfera cognitiva afectan a muchas personas con PD; surgen en las etapas tardías de la enfermedad y asumen la forma inicial de disfunción del lóbulo frontal. Es frecuente detectar dificultades con tareas complejas, planificación a largo plazo y recordar datos o recuperación de nueva información. Algunos de los síntomas representan bradifrenia (el equivalente cognitivo de la bradicinesia), pero se sabe que la disfunción también incluye la memoria operativa, función ejecutiva, atención, flexibilidad mental, función visuoespacial y fluidez verbal. A diferencia de ello, por lo general no se deterioran las capacidades matemáticas simples y de lenguaje, situación diferente a lo observado en individuos con AD. Los factores yatrógenos que contribuyen al deterioro cognitivo en sujetos vulnerables incluyen el empleo de anticolinérgicos, amantadina, psicotrópicos e incluso fármacos dopaminomiméticos. Algunas causas reversibles importantes de un cambio agudo en la función cognitiva de la PD son la depresión y enfermedades médicas intercurrentes (en particular infecciones de vías urinarias u otros sitios) y deshidratación.

La incidencia de demencia, notable en la PD, puede ser cinco veces mayor que la observada en personas de la misma edad y en clínicas de subespecialidades puede llegar a 70% o más en pacientes observados durante ocho años o más. En etapas tardías, la deficiencia cognitiva puede limitar las opciones terapéuticas y contribuir en mayor grado a la discapacidad global, que los síntomas motores de la PD. Los factores que predicen la demencia incluyen edad tardía de inicio, fenotipo rígido, acinético, presencia de depresión grave, alucinaciones persistentes y etapas avanzadas de la enfermedad. En la mayor parte de los casos los trastornos por la acumulación de amiloide y sinucleína alfa en los lóbulos frontales, prosencéfalo basal, hipocampo y amígdala, contribuyen al avance de los síntomas (véase más adelante "Anatomía patológica" en el presente capítulo).

Las manifestaciones psicóticas afectan incluso a 40% de los individuos con PD, con base en factores como edad, duración de la enfermedad y prevalencia de demencia en la población estudiada. Los primeros síntomas incluyen "ilusiones" visuales (como sombras en el borde del campo visual) y alucinaciones visuales formadas (por lo general personas y animales) con conservación de la introspección. La depresión y la demencia son los factores de riesgo más importantes de que surjan síntomas psicóticos en la PD, pero las manifestaciones suelen ser desencadenadas por fármacos. Los principales fármacos dañinos en este sentido son los dopaminomiméticos (en particular los agonistas de dopamina), los anticolinérgicos, la amantadina y los psicotrópicos. Los delirios son más perturbadores que las alucinaciones porque imponen una carga todavía mayor a los parientes y cuidadores. Los pródromos de estos síntomas psicóticos comprenden perturbaciones del sueño y comportamientos erráticos sutiles con crisis temperamentales y a veces irrationales.

En años recientes se han identificado con frecuencia cada vez mayor perturbaciones conductuales insidiosas en un subgrupo de personas con PD, calificadas colectivamente de *trastornos del control de impulsos (impulse control disorders, ICD)*; abarcan a los jugadores compulsivos, la hipersexualidad, compradores y consumidores de alimentos compulsivos y se vincula más bien con el empleo de productos dopamínergicos. Una patología afín llamada *pulsar o manipular* consiste en comportamientos estereotípicos en que la persona siente una fascinación notable por la manipulación y examen repetitivo de objetos mecánicos, como desarmarlos y manipularlos, guardar relojes y radios y arreglar o disponer objetos comunes. Las estrategias terapéuticas de estos trastornos son disminuir o interrumpir el uso de agonistas dopamínicos, intervenciones psicosociales y en algunos casos pensar en la estimulación profunda del encéfalo, para disminuir la necesidad y las dosis de fármacos.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen anatopatológico macroscópico del cerebro en la enfermedad de Parkinson revela atrofia frontal leve con pérdida del pigmento de melanina oscuro normal del mesencéfalo. En el examen microscópico hay degeneración de las células dopamínergicas y la presencia de cuerpos de Lewy (*Lewy bodies*)

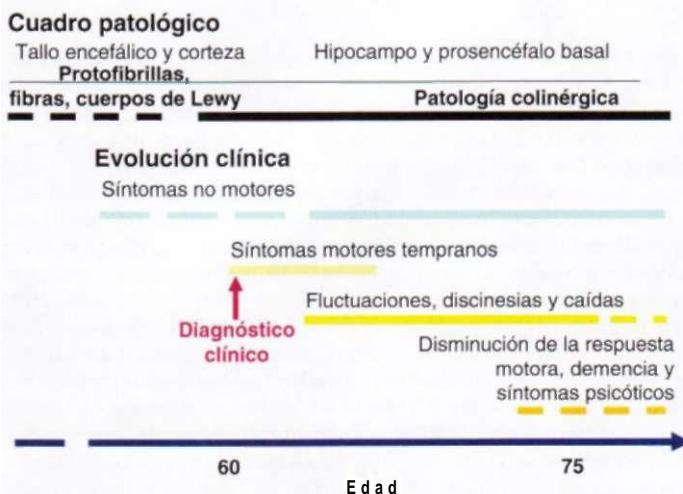
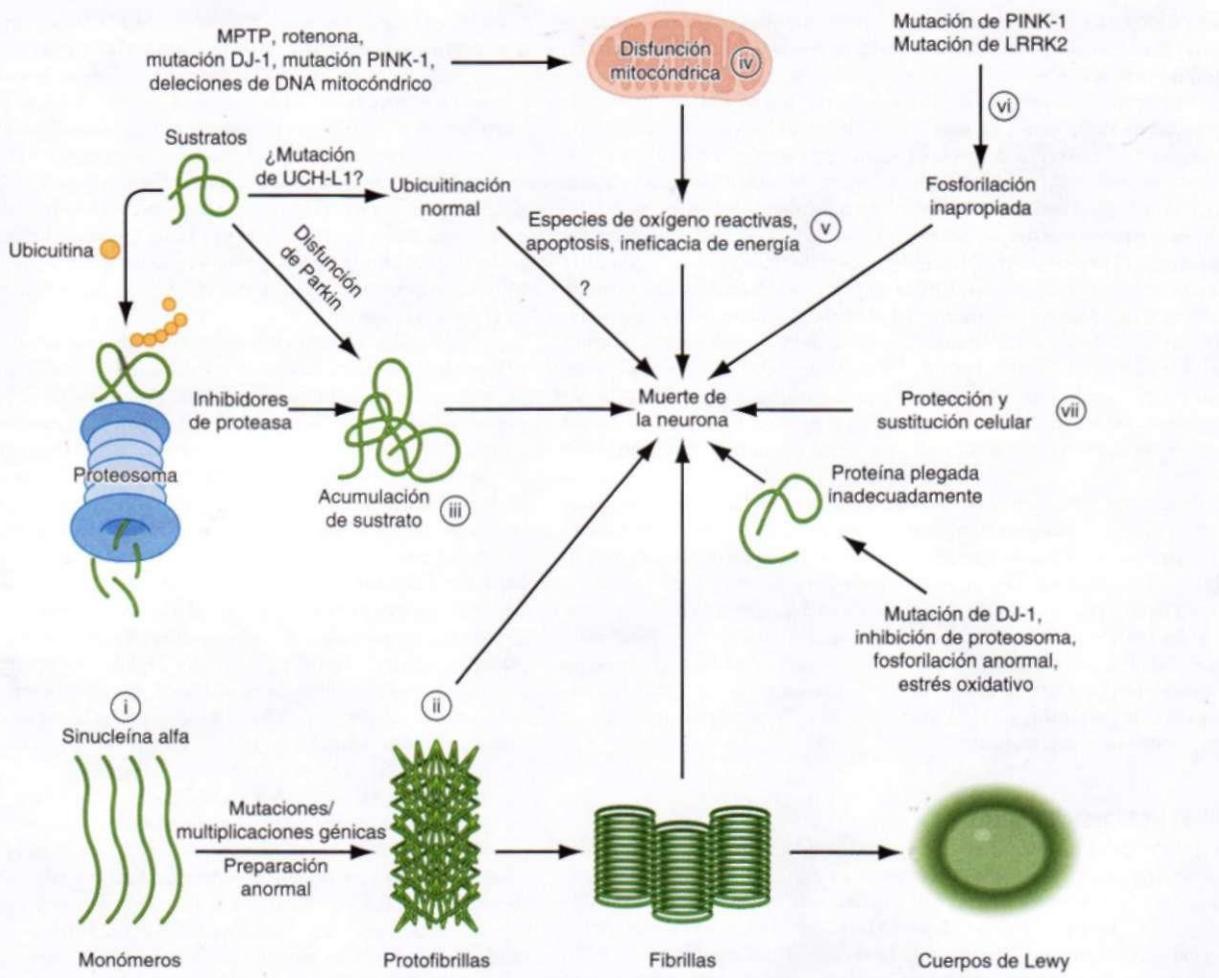


FIGURA 366-2. Etapas propuestas de la enfermedad de Parkinson (PD) con base en extrapolaciones de estudios patológicos, clínicos e imagenológicos del encéfalo. Las *líneas negras segmentadas* indican que por sí misma la prototíbrilla de Lewy (sinucleína alfa) o las alteraciones de las fibras no bastan para hacer el diagnóstico patológico de PD. Las *líneas azules segmentadas* representan signos extramotores que suelen anteceder a la identificación clínica de PD, que incluyen disminución del olfato, perturbaciones del sueño y el ánimo y estreñimiento. Las *líneas amarillas segmentadas* indican que las fluctuaciones quizás sean menos manifiestas en etapas tardías de la enfermedad de Parkinson.



**FIGURA 366-3.** Patogenia de la muerte de células dopamínicas en la enfermedad de Parkinson (PD) y posibles sitios para intentar la intervención terapéutica. Los estudios sobre las formas hereditarias de PD (consúltense el texto) han permitido identificar genes que si muestran mutación, ocasionan pérdida de neuronas dopamínergicas. Estos genes intervienen en procesos celulares que incluyen la ubiquitinación y la degradación proteómica a través del sistema proteosómico; la respuesta al estrés oxidativo, función mitocondrial, fosforilación de proteínas y plegamiento de las mismas. Se destacan los posibles puntos para la intervención terapéutica: terapias de silenciamiento génico para disminuir las concentraciones de sinucleína (*i*); inhibición de la agregación de sinucleína, su procesamiento o am-

bos factores (*w*); intervenciones para disminuir el número de sustratos tóxicos o aumentar el de la función de Parkin o proteosómica (*III*); intervenciones para intensificar la función mitocondrial con factores como CoQ<sub>10</sub>, DJ-1 o PINK-1 (*V*); eliminadores de radicales libres y antioxidantes (*y*); inhibidores de cinasa para bloquear la actividad de LRRK2 o intervenciones para intensificar la función de PINK-1 (*w*) y otras terapias que utilizan factores trópicos como GDNF (consúltense el texto), genes de supervivencia o sustitución por blastos fetales que podrían proteger o sustituir células susceptibles (*vii*). MPP, 1-met; 1,12,4,6 tetrahidropiridina. (Con autorización de JMSavitt et al.)

*bodies*, LB) en las neuronas y procesos remanentes de la parte compacta de la sustancia negra (*substantia nigra pars compacta*, SNpc), otros núcleos del tronco encefálico y regiones como las cortezas temporal, límbica y frontal mediales. Los cuerpos de Lewy tienen una alta concentración de sinucleína alfa y son el rasgo anatómopatológico distintivo del trastorno. Las mutaciones en el gen de la sinucleína alfa pueden causar enfermedad de Parkinson familiar al favorecer la formación de filamentos positivos respecto a sinucleína alfa que se agregan en los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy (fig. 366-2). En la actualidad es generalmente aceptado que estas alteraciones anatómopatológicas comienzan en los núcleos olfativos anteriores y en la parte baja del tallo encefálico (núcleos del glosofaríngeo y del vago), con afección del *locus coeruleus* de la porción ascendente del tronco encefálico, núcleo gigantocelular y el rafe, antes de extenderse a los núcleos magnocelulares del prosencéfalo basal, el núcleo central de la amigdala y la SNpc. La evolución llega al tálamo y la corteza cerebral. Se ha dicho que la afección de las zonas extranigrales interviene en los aspectos no motores (autonómicos, del sueño, emocionales y cognitivos) y motores que no mejoran con levodopa (como inestabilidad postural, marcha y perturbaciones bulbares) de la enfermedad de Parkinson.

La consecuencia bioquímica de la pérdida de células dopamínergicas en la SNpc es una desnervación gradual del cuerpo estriado, la principal proyección destinataria para las neuronas con SNpc. Otras regiones blanco de estas neuronas incluyen los núcleos intralaminares y parafasciculares del tálamo, el globo pálido y el núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*, STN). La desnervación dopamínica del putamen, que es la porción motora del núcleo estriado, origina muchos de los síntomas motores de la PD. Los síntomas se desarrollan cuando la deplección de dopamina estriatal alcanza 50 a 70% de lo normal. El

restablecimiento farmacológico de la transmisión de dopamina constituye la base para la farmacoterapia sintomática de la enfermedad de Parkinson.



**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Aunque la gran mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson idiopática parecen ser esporádicos, cada vez hay más pruebas que señalan que los factores genéticos tienen una influencia importante en muchas formas de esta enfermedad. Gran parte de estas pruebas proviene de estudios de las tasas de concordancia para la enfermedad de Parkinson entre gemelos monocigotos y dicigotos. Estos estudios sugieren que la herencia ejerce una influencia importante en los casos que comienzan antes de los 45 años y un papel menos importante en pacientes de edad más avanzada. Se han relacionado ocho genes claramente con las formas familiares de la enfermedad de Parkinson (cuadro 366-1) y se han identificado otros genes candidatos o loci genéticos como posibles causas de enfermedad de Parkinson. Los primeros, PARK1, PARK4 y PARK5 originan una forma autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson con manifestaciones atípicas como edad de inicio temprano y rápido avance de los síntomas. PARK1 proviene de la mutación del gen *a-sinucleína* que origina la agregación anormal de esta proteína (fig. 366-3). PARK2 y PARK7 originan trastornos autosómicos recesivos también con manifestaciones atípicas, como las formas juveniles de parkinsonismo. PARK2 codifica la síntesis de *parkina*, una ligasa de la ubiquitina (*ubiquitin E3*). Las mutaciones en la *parkina* al parecer constituyen la principal causa de enfermedad de Parkinson autosómica recesiva. Notablemente, PARK5 codifica la síntesis de la hidroxilasa carboxiterminal de la ubiquitina L1 (*ubiquitin carboxy-terminal hydroxylase L1*, UCH-L1), otro componente del sistema proteosómico de la ubiquitina. La ubiquitinación de proteínas las vuelve aptas para la degradación por el sistema de proteosomas y los datos sugie-

ren que el procesamiento anormal de proteosomas es importante en la patogenia de algunas formas de PD. La mutación recientemente identificada se localiza en el gen de LRRK2. Muchos casos muestran evolución lenta y comienzan a finales de la vida adulta y se asemejan mucho a la PD esporádica. La prevalencia de mutaciones causales en LRRK2 depende notablemente de la población en estudio y varía de 1 a 2% en todos los enfermos de PD, excepto en subgrupos aislados, en los que puede ser mayor. No se ha identificado el mecanismo de acción de la mutación de LRRK2, pero los datos sugieren que la actividad anormal de cinasa puede mediar la muerte de células dopamínicas y un mecanismo similar pudiera intervenir en PARK6, a consecuencia de mutaciones de PINK1 (fig. 366-3). Otras mutaciones en genes todavía no identificados incluyen PARK10, un gen de predisposición a la enfermedad de Parkinson de aparición tardía. La identificación de éstas y otras mutaciones está resultando de gran valor para refinar la correlación entre genotipos y fenotipos en la generación de modelos animales para estudiar la patogenia y para identificar sitios de posibles intervenciones terapéuticas.

## PATOGENIA

En la PD, las neuronas dopamínicas nigrales y otras células mueren por factores combinados que incluyen: 1) vulnerabilidad genética (p. ej., procesamiento o plegamiento anormal de sinucleína alfa; fig. 366-3 fases i, ii); 2) estrés oxidativo (fases iv, v); 3) disfunción de proteosomas (fase iii); 4) actividad anormal de cinasa (fase vi), y 5) factores ambientales, de los cuales muchos no han sido identificados.

El estrés oxidativo al parecer desempeña un papel importante en las formas esporádicas de la enfermedad de Parkinson. Las fuentes endógenas de estrés oxidativo incluyen los radicales libres producidos por el metabolismo de la dopamina y la melanina. El estrés adicional puede obedecer a defectos en el complejo mitocondrial I de la cadena de fosforilación oxidativa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Este defecto se ha detectado en plaquetas y en músculo al igual que en la sustancia negra procedente de necropsias. Se ha demostrado que varias sustancias producen toxicidad oxidativa y muerte de células dopamínergicas en modelos animales de enfermedad de Parkinson, lo cual fortalece más la hipótesis antes mencionada. Las más importantes de éstas son MPTP, un derivado de meperidina y la rotenona, un insecticida de uso común. Ambas producen daño oxidativo al inhibir el complejo I. *In vitro*, el estrés oxidativo puede llevar a la agregación de sinucleína alfa y disfunción proteosómica. También se han descrito las anomalidades en el sistema proteosómico en la sustancia negra de casos esporádicos de la enfermedad de Parkinson. Otros factores que contribuyen a la degeneración selectiva de neuronas dopamínicas en la PD son la fosforilación anormal de proteínas, la activación de microglia, la inflamación de baja magnitud y la apoptosis; cada uno de los factores puede ser objeto de intervención terapéutica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN POR TAMIZAJE

En el diagnóstico diferencial del parkinsonismo (cuadro 366-2) hay que incluir causas primarias y secundarias. A veces se confunde el temblor esencial (*essential tremor*, ET) con el temblor de reposo de la PD, pero la ausencia de otros signos de parkinsonismo, la bilateralidad, la mayor frecuencia (8 a 10 Hz) y la dependencia postural del ET permiten diferenciarlo del temblor de reposo propio de la PD (cap. 367). En personas menores de 40 años es importante descartar enfermedad de Wilson (cap. 354). En sujetos más jóvenes, la enfermedad de Huntington (*Huntington's disease*, HD) comienza su evolución con notables signos parkinsonianos (cap. 367). En la AD suele haber signos parkinsonianos, pero aparecen en fecha tardía de la evolución y por lo general son opacados por perturbaciones cognitivas y conductuales (cap. 365). En la DLB, los signos parkinsonianos son alterados por la aparición temprana de alucinaciones y perturbaciones del estado de alerta y la conducta (cap. 365). El parkinsonismo también aparece a veces después de la exposición a algunas neurotoxinas como el monóxido de carbono o el manganeso. En casos seleccionados, la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es útil para descartar trastornos como la hidrocefalia normotensa, vasculopatías y lesiones expansivas. La tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) es útil para confirmar el diagnóstico, pero por medio de ella es imposible diferenciar con certeza la PD de las formas atípicas más comunes. El tamizaje genético tiene poca utilidad en la práctica general.

Al valorar a personas con PD es importante descartar enfermedades tratables que pudieran contribuir a la discapacidad, como deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, hipotiroidismo, deficiencia de testosterona y de vitamina D.

La frecuencia de diagnóstico equivocado sigue siendo de 10 a 25% incluso con los mejores especialistas. Es difícil diferenciar la PD esporádica (idiopática), del parkinsonismo atípico (véase más adelante en este capítulo), porque al inicio de su evolución, estas formas atípicas pueden tener criterios diagnósticos de PD (cuadro 366-3). Sobre esta base, es importante detectar la aparición de desequilibrio temprano, caídas y las anomalidades característica de la visión vertical que sugieren parálisis supranuclear progresiva (PSP) así como inconti-

## <U.1H:*i>r,-rei* DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PARKINSONISMO

### Parkinsonismo primario

#### Enfermedad de Parkinson genética (véase cuadro 366-1)

#### Enfermedad de Parkinson idiopática ("esporádica") (forma más común)

El fenotipo puede estar influído por genes de vulnerabilidad y factores ambientales

### Otros trastornos neurodegenerativos

#### Trastornos relacionados con alteraciones en la sinucleína alfa

##### Atrofias de sistemas múltiples (inclusiones guiales y neuronales)

Degeneración nigroestriada

Atrofia olivopontocerebelosa

Síndrome de Shy-Drager

Enfermedad de motoneurona con manifestaciones de PD

Demencia con cuerpos de Lewy (inclusiones corticales y neuronales del tronco encefálico)

#### Trastornos relacionados con alteraciones tau primarias ("tauopatías")

Parálisis supranuclear progresiva

Degeneración corticobasal

Demencia frontotemporal

#### Trastornos relacionados con alteraciones amiloídes primarias ("amiloidopatías")

Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo

### Trastornos mediados por factores genéticos con manifestaciones parkinsonianas ocasionales

Enfermedad de Wilson

Enfermedad de Hallervorden-Spatz

Enfermedad de Chédiak-Higashi

Ataxia espinocefáleos SCA-3

Distonía y parkinsonismo ligado a X (DYT3)

Premutación de X frágil vinculada a parkinsonismo con ataxia y temblor

Enfermedad de Huntington (variante de Westphal)

Enfermedad de Prón

### Diversos trastornos adquiridos

Parkinsonismo vascular

Hidrocefalia normotensa

Catatonía

Parálisis cerebral

### Parkinsonismo secundario

#### Traumatismo craneoencefálico repetido ("demencia pugilística" con manifestaciones parkinsonianas)

#### Enfermedades infecciosas y posinfecciosas

PD posencefálica

Neurosífilis

#### Trastornos metabólicos

Hipoparatiroïdismo o seudohipoparatiroïdismo con calcificaciones de ganglios báscas

Degeneración hepatolenticular no wilsoniana

#### Fármacos

Neurolépticos (antipsicóticos típicos)

Antipsicóticos atípicos selectos (véase texto)

Antiépilepticos (p. ej., compazina, metoclopramida)

Fármacos que producen depleción de dopamina (reserpina, tetrabenacinas)

Alfamefildopa

Carbonato de litio

Ácido valproico

Fluoxetina

#### Toxinas

1-metil-1,2,4,6 tetrahidropiridina (MPTP)

Manganoso

Cianuro

Metanol

Monóxido de carbono

Disulfuro de carbono

Hexano

nencia urinaria precoz, hipotensión ortostática y disartria, que sugieren atrofia de múltiples aparatos (*multiple system atrophy*, MSA) y sistemas. La aparición temprana de alucinaciones inducidas por fármacos orienta hacia el diagnóstico de DLB. Por norma, en los primeros tres o cuatro años de la enfermedad, es posible diferenciar con certeza las formas de PD atípica de la PD esporádica.

## 0 ENFERMEDAD DE PARKINSON

**CONSIDERACIONES GENERALES.** Las metas del tratamiento en la enfermedad de Parkinson estriban en mantener la función y la calidad de vida y evitar las complicaciones inducidas por los medicamentos. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden al tratamiento sintomático en una etapa temprana del curso de la enfermedad. En cambio, los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades del equilibrio no responden bien. La discapacidad motora primaria en la enfermedad de Parkinson se agrava por discapacidad secundaria que

**CUADRO 366-3** SIGNOS OBTENIDOS EN LA ANAMNESIS Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA QUE SUGIEREN OTRAS ENTIDADES DISTINTAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Signos/síntomas	Otras entidades por considerar en el diagnóstico
Interrogatorio	
Caidas como primer síntoma	PSP
Exposición a neurotóxicos	Parkinsonismo farmacoinducido
Inicio antes de los 40 años de edad	En caso de PD, considerar causas genéticas
Hepatopatía coexistente no explicada	Enfermedad de Wilson
Alucinaciones tempranas	Demenencia con cuerpos de Lewy
Comienzo repentino de síntomas parkinsonianos	Parkinsonismo vascular
Exploración física	
Demencia como primer síntoma	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática notable	MSA-p
Disartria temprana	MSA-c
Ausencia de temblor	Varios síndromes que incluyen además parkinsonismo
Temblor simétrico de alta frecuencia (8-10 Hz)	Temblor esencial

resulta del descondicionamiento físico consecutiva a la vida sedentaria. La prevención de discapacidades secundarias obliga a seguir un programa constante de ejercicio físico. Muchos estudios abiertos sobre el ejercicio en la PD destacan la importancia de la actividad regular; en una investigación epidemiológica comparativa se observó una relación de riesgo y muertes observadas/esperadas durante un periodo de observación de cuatro años, de 1.8 en pacientes que no hicieron ejercicio, en comparación con quienes lo hicieron. El uso de la actividad mental quizás tenga igual importancia para mantener, en términos generales, las funciones psíquicas.

Como principio general hay que tratar a la persona tan pronto como los síntomas comienzan a interferir con sus funciones. Muchos especialistas no esperan mucho tiempo para iniciar el tratamiento sintomático. No tiene fundamento el planteamiento de que la terapia sintomática se debe diferir el mayor tiempo posible, ya que los compuestos disponibles son eficaces sólo durante pocos años. El inicio temprano del tratamiento es necesario para conservar un nivel adecuado de actividad física. Tampoco tiene fundamento la preocupación frecuente, de que las discinesias aparecerán más temprano si se comienza a usar "demasiado pronto" la levodopa. Estudios recientes (véase más adelante en este capítulo) indican que el riesgo de "discinesias problemáticas" en pacientes que reciben levodopa (incluso 300 mg/día) al parecer es mucho menor de lo que se había notificado.

La prioridad actual es evolucionar más allá del control de síntomas, hacia terapias neuroprotectoras. Por desgracia, aún no se cuenta con este tipo de medidas. Algunas estrategias promisorias bajo investigación son las dosis elevadas de coenzima Q<sub>10</sub>, los suplementos de creatina por vía oral, el goteo intraestriado (mediante vectores víricos) de factores neurotrópicos y quizás el empleo y nuevos inhibidores de monoaminoxidasa B (MAO-B). En modelos animales de PD, el ejercicio forzado (como sería la carrera sobre banda sin fin) con intensidad moderada, al parecer estimula la neuroprotección de neuronas dopamínicas.

**INICIO DEL TRATAMIENTO.** (Fig. 366-4.) Desde un punto de vista práctico, se iniciará el tratamiento dopamimético (cuadro 366-4) tan pronto como los síntomas del paciente comiencen a interferir en su calidad de vida. El fármaco ideal para el inicio del tratamiento sintomático depende de la edad y del estado cognitivo del enfermo y en menor grado, de su tipo clínico y estado económico. Los fármacos que se pueden utilizar son un agonista dopamínergico, una preparación de levodopa u otra de inhibidores de MAO-B. Estudios comparativos confirman la opinión de que en los comienzos de la PD, el paciente tolera adecuadamente el uso de un solo fármaco, que puede ser cualquiera de los agonistas dopamínicos y con él mejoran notablemente su función motora y sus discapacidades. Con este criterio, los pacientes presentan un riesgo de discinesias de casi 50% y un riesgo de fluctuaciones motoras menor de 25%, en comparación con quienes reciben levodopa. La diferencia subsiste el tiempo que la persona recibe un solo fármaco. Una vez que se agrega otro preparado de levodopa comienzan a surgir discinesias y fluctuaciones motoras y ello sugiere que los agonistas dopamínicos retrasan el inicio de los problemas pero no los evitan. De hecho, 66% de los individuos que reciben un agonista como fármaco único necesitan levodopa a los cinco años de evolución, para conservar su función motora.

Las *fluctuaciones motoras*, también llamadas fenómenos de "encendido y apagado", son el ir y venir acentuados de los signos parkinsonianos que experimentan muchos pacientes entre las dosis de la medicación antiparkinsoniana. El término *discinesias* alude a los movimientos coreiformes y distónicos que se pueden presentar como un efecto de dosis máxima al principio o al final de la dosis (discinesias difásicas). Más de 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados

en un lapso de cinco años con levodopa desarrollarán estas complicaciones.

La monoterapia eficaz con agonistas de la dopamina requiere una dosis más alta de lo que típicamente se requiere cuando se utiliza el agonista para suplementar la levodopa (cuadro 366-4). En ambos casos el ajuste tiene que ser lento y cauteloso para evitar efectos secundarios innecesarios. Los pacientes se benefician de la educación y el apoyo durante este ajuste. La mayoría de los pacientes requerirán la adición de levodopa u otro fármaco en un lapso no mayor de uno a tres años después de iniciar la monoterapia con un agonista de la dopamina. Los estudios preclínicos sugieren que las ventajas de la monoterapia con un agonista de la dopamina se pueden mantener por medio del tratamiento dominante con el agonista. En este caso, los agonistas de la dopamina siguen proporcionando la mayor parte del tratamiento dopamínérico y la levodopa desempeña un papel suplementario.

Aunque la monoterapia con agonistas de la dopamina se considera el tratamiento inicial preferente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, los beneficios a largo plazo señalados se deben ponderar considerando la mayor frecuencia de efectos secundarios no motores y un grado de discapacidad motora levemente mayor que con la levodopa. Estas recomendaciones pueden requerir modificaciones en pacientes con síntomas psicóticos o trastornos graves del sueño durante el día. Los enfermos de edad más avanzada y aquéllos con fenotipos rígidos acinéticos de enfermedad de Parkinson, tienen menos riesgo de complicaciones motoras y discinesias en comparación con el paciente que tiene enfermedad de Parkinson promedio y que se puede tratar satisfactoriamente con levodopa.

**FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS MOTORES.** A pesar de los adelantos en el tratamiento inicial, la levodopa sigue siendo el fármaco más eficaz en la enfermedad de Parkinson. Atenua en grado importante los síntomas motores y aumenta la calidad de vida y la independencia. El objetivo de todas las estrategias dopamiméticas estriba en restaurar la transmisión de dopamina en el cuerpo estriado. Esto se logra estimulando los receptores postsinápticos (directamente con agonistas de la dopamina), aumentando la disponibilidad de precursores de la dopamina (levodopa), bloqueando el metabolismo de la levodopa en la periferia y en el cerebro y bloqueando el catabolismo de la dopamina en la sinapsis.

**Agonistas de la dopamina.** Los agonistas de la dopamina atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y actúan directamente en los receptores postsinápticos de la dopamina (principalmente de tipo D<sub>1</sub>). En comparación con la levodopa, son de efecto más prolongado, de manera que proporcionan una estimulación más uniforme de los receptores de dopamina. Son eficaces como fármacos monoterapéuticos y como auxiliares del tratamiento con carbidopa/levodopa. También se utilizan en combinación con anticolinérgicos y amantadina. En el cuadro 366-4 se provee una guía respecto a las dosis y usos de estos fármacos.

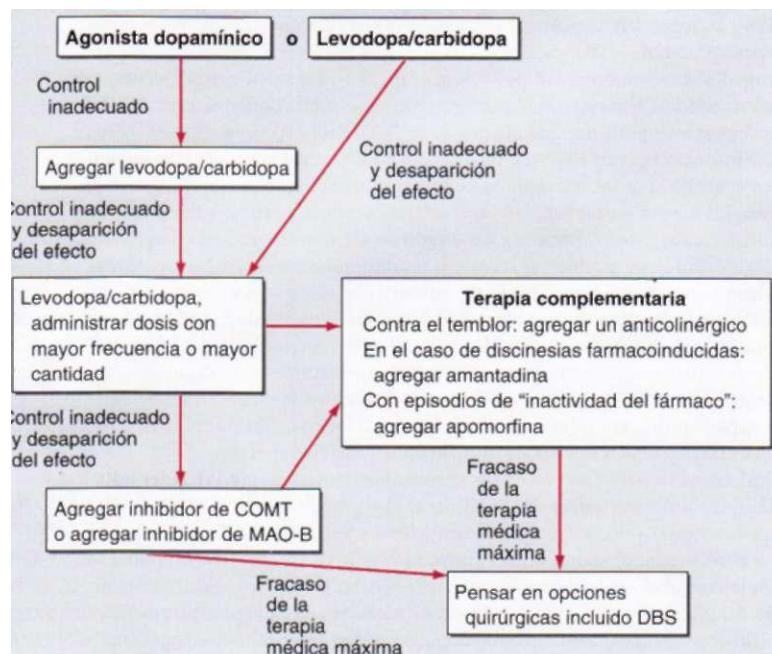


FIGURA 366-4. Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Parkinson idiopática de reciente diagnóstico.

CUADRO 366-4 PRESENTACIONES DE LEVODOPA Y AGONISTAS DOPAMÍNICOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Fármacos	Equivalencia en dosis de levodopa	Potencias en el mercado (mg)	Dosis inicial	Comentarios
<b>Carbidopa/levodopa (potencia inicial típica)</b>				
Carbidopa/levodopa IR 25/100	100 mg (dosis inicial de levodopa)	10/100 25/100 25/250	25/100; 0.5-1 tabtid	Límites usuales = 300-800 mg/día, la posología típica es de cada 8 a cada 3 h
Carbidopa/levodopa CR 50/200	150 mg	25/100 50/200	50/200; 1 tab bid o tid	Mejora la biodisponibilidad después de consumir alimentos. La división de la tableta anula las propiedades de CR. La posología usual es de cada 8 a cada 4 h
Carbidopa/levodopa/entacapona 25/100/200	120 mg	12.5/50/200 25/100/200 37.5/150/200	25/100/200; 1 tab bid otid	Es mejor no dividir las tabletas. Se puede combinar con Sinemet IR. La posología usual es de cada 8 a cada 4 h
Parcopa 25/100	100 mg	25/100 25/250	25/100; 1 tabtid	Se puede utilizar como dosis habituales o suplementarias de rescate en caso de ineficacia habitual del fármaco. Se disuelve en la boca sin necesidad de agua
<b>Agonistas dopamínicos</b>				
<b>Dosis aproximadas como objetivo</b>				
	Equivalente de DA respecto a la dosis inicial de LD	Potencias disponibles (mg)	Dosis inicial	Como complementos de LD
<b>Productos diferentes de los alcaloides del cornezuelo</b>				
Pramipexol	1 mg	0.125, 0.25, 1, 1.5	0.125 mg tid	1.5-4.5 mg/d    0.375-3.0 mg/d
Ropinirol	5 mg	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5	0.25 mg tid	12-24 mg/d    6-16 mg/d
Ropinirol de liberación prolongada	No se ha confirmado su disponibilidad			
Rotigotina		2, 4, 6	2 mg/24 h	6 mg/d    2-6 mg/d
<b>Alcaloides del cornezuelo</b>				
Bromocriptina	2 mg	2.5, 5, 0	1.25 mg bid o tid	7.5-15 mg/d    3.75-7.5 mg/d
Pergolida	<b>Retirado de la distribución en Estados Unidos en 2007. Consultar el texto</b>			
Carbegolina	<b>Se utiliza en casos escogidos de PD en Europa y no se ha aprobado para tratar esta enfermedad en Estados Unidos</b>			

**Nota:** las dosis de equivalencia son aproximaciones basadas en la experiencia clínica y quizás no sean precisas en algunos sujetos y con ellas no se busca establecer correlaciones con las afinidades de unión *in vitro* de estos compuestos.

**Abreviaturas:** DA, agonista dopamínico; IR, liberación inmediata; CR, liberación controlada; LD, levodopa (con carbidopa); bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; d, diario. Carbidopa/levodopa/entacapona = Stalevo.

Los fármacos disponibles para la PO incluyen fres alcaloides no obtenidos del cornezuelo, que son pramipexol, ropinirol y en fecha reciente rotigotina, además de los alcaloides del cornezuelo como bromocriptina, cabergolina y lisurida (solamente en Europa se consiguen los dos últimos). La pergolida es un agonista dopamínico eliminando recientemente de la distribución comercial en Estados Unidos, por la relación que se le atribuye con la valvulopatía cardíaca asintomática en 28% de pacientes que lo recibieron por largo tiempo. La incidencia de valvulopatía sintomática es mucho menor, quizás menos de 1%. A pesar de todo, es importante que los individuos que reciben pergolida se les cambie a otro tratamiento que equivalga a dosis de agonistas dopamínicos no obtenidos del cornezuelo (cuadro 366-4). El equivalente de dosis respecto a la pergolida es, en promedio, 1:1 con pramipexol.

La apomorfina inyectable por vía subcutánea ha sido aprobada en Estados Unidos como "terapia de rescate" en caso de ineficacia terapéutica (por lo general por el vaciamiento irregular gástrico), fluctuaciones motoras y en particular las crisis debilitantes en que deja de actuar el fármaco y que afectan a muchos individuos con enfermedad moderada o avanzada. Finalmente, otro agonista dopamínico experimental y potente es el sumanerol, que en un estudio comparativo reciente tuvo eficacia similar al ropinirol y fue mejor tolerado.

Para tratar la enfermedad de Parkinson pronto serán aprobadas en Estados Unidos presentaciones de ropinirol de larga acción y un parche transdérmico que distribuye a nivel general rotigotina. Con base en datos farmacocinéticos con estas presentaciones, se logran concentraciones de estimulación dopamínérgica continua muy similares a las alcanzadas con el goteo subcutáneo de apomorfina (no se cuenta con él en Estados Unidos). La terapia de goteo en comparación con los dopamonomiméticos ingeribles ha sido mejor para controlar las fluctuaciones motoras y disminuir la frecuencia de discinesias con el paso del tiempo. La comodidad de las nuevas presentaciones debe rebasar la limitación principal de los goteos (costos y reacciones locales). La experiencia obtenida

hasta la fecha con el sistema de distribución por parche indica que es inocuo y tolerado satisfactoriamente, salvo reacciones cutáneas ocasionales al material adhesivo.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de agonistas dopamínicos para tratar la PD en todas sus etapas y en combinación con otros antiparkinsonianos; sin embargo no podemos recomendar el empleo simultáneo de dos agonistas dopamínicos. Los agonistas son particularmente eficaces para tratar la bradicinesia, la pérdida de la destreza motora, el temblor y las perturbaciones de la locomoción. Cuando se les utiliza como fármacos únicos son menos eficaces que las presentaciones a base de levodopa. Por este motivo, es indispensable ajustar la dosis según se necesite para controlar la función motora. Es posible que la dosis máxima de ajuste recomendada en los envases, no baste en algunos pacientes. Conforme se aumenta la dosis asume importancia igual vigilar siempre las posibles reacciones adversas que dependen de la dosis, particularmente cuando se combinan con carbidopa/levodopa y psicotrópicos.

Algunas reacciones adversas a los agonistas dopamínicos son náusea, hipotensión postural, síntomas psiquiátricos, sedación diurna y a veces ataques de sueño. Las reacciones adversas se controlan disminuyendo la dosis, al reducir la dosis de fármacos concomitantes con efectos adversos similares o en el caso de la náusea, con la administración de bloqueadores dopamínicos periféricos como la domperidona (no disponible en Estados Unidos) o un ciclo breve a base de trimetobenzamida o dronabinol hasta que la persona muestra tolerancia a los síntomas. Es necesario advertir al paciente la posibilidad de ataques de sueño, vinculados con el uso de agonistas dopamínicos (y en menor grado, con carbidopa/levodopa). El sueño puede surgir sin signos premonitorios y ha originado accidentes de tránsito. Los agonistas dopamínicos, si se utilizan como complementos de levodopa, agravan a veces las discinesias si no se ajustan concertadamente las dosis de carbidopa/levodopa. Estos agonistas son más caros que la combinación de carbidopa/levodopa que en la actualidad se le obtiene como producto genérico. En el apartado de "Síntomas neuropsiquiátricos" antes en este capítulo, se

comentan los trastornos del control de impulsos inducidos por agonistas dopamínicos (como el juego patológico y otros más).

**Formulaciones de carbidopa/levodopa.** La carbidopa/levodopa existe en formulaciones regulares, de liberación inmediata (*immediate release*, IR) (Sinemet, Atamet y otros; 10/100, 25/100 y 25/250 mg), formulaciones de liberación controlada (*controlled release*, CR) (Sinemet CR 25/100, 50/200 mg) y más recientemente como Stalevo (cuadro 366-4), que combina carbidopa/levodopa (12.5/50, 25/100, 37.5/200 mg) de liberación inmediata con 200 mg de entacapona (véase más adelante en el presente capítulo). En la mayoría de los individuos se requieren por lo menos 75 mg/día de carbidopa para bloquear la descarboxilación periférica de la levodopa hacia dopamina y de esta manera, reducir los síntomas de náusea y ortostasis que a menudo acompañan al inicio del tratamiento. Las dosis iniciales de estos medicamentos se resumen en el cuadro 366-4. Es recomendable el aumento individualizado y gradual de estas dosis. El inicio de la dosificación con los alimentos reducirá la frecuencia y la gravedad de la náusea. A medida que los pacientes desarrollan tolerancia a la náusea y otros efectos secundarios, estos medicamentos se pueden administrar al paciente con el estómago vacío, lo cual por lo general hace posible una absorción más vivida y previsible.

La etilevodopa es un éster étilico, profármaco de la levodopa, que tiene mayor solubilidad que la levodopa en el estómago y su tiempo de tránsito al duodeno es más rápido, sitio donde se absorbe rápidamente luego de ser hidrolizado hasta la forma de levodopa. A pesar de estas ventajas farmacocinéticas, en un estudio comparativo no fue diferente la administración oral de etilevodopa (con carbidopa), de los resultados con la ingestión de carbidopa/levodopa en cuanto a las necesidades medias de dosis, falla terapéutica y horas del día en que "el fármaco era activo".

**Estrategias de magnificación de la levodopa.** Diversos fármacos intensifican la transmisión dopamínica al bloquear la degradación de dopamina en las sinapsis.

**Inhibidores de MAO-B.** Son inhibidores selectivos e irreversibles de la degradación catabólica de la dopamina; actúan al inhibir MAO-B en la sinapsis. Con ello se logra un pequeño beneficio en los síntomas motores si se les utiliza como fármacos únicos y refuerza la eficacia de las presentaciones de carbidopa/levodopa si se usan como complementos. No se ha corroborado la posibilidad adicional de que sean neuroprotectores. A diferencia de los individuos que reciben inhibidores no selectivos o de MAO-A cuando padecen crisis hipertensivas, por el consumo de grandes dosis de tiramina (el aminoácido precursor de la noradrenalina), las personas que reciben inhibidores de MAO-B no necesitan limitaciones de la tiramina en los alimentos. En las dosis aprobadas, la rasagilina y la selegilina ingerible (desintegración en la boca) conllevan poco riesgo de complicaciones de hipertensión.

La selegilina, un inhibidor selectivo de la MAO-B, fue aprobada en Estados Unidos en 1989 para tratar la PD. Si se le usa como fármaco único su efecto sobre los síntomas es reducido. Como complemento de levodopa amplía el lapso "en que actúan los fármacos" y al mismo tiempo disminuyen las fluctuaciones motoras. La dosis es de 5 mg con el desayuno y la comida. Un efecto adverso notable de la selegilina es el insomnio, quizás por generar un metabolito similar a la anfetamina.

En 2006 se introdujeron en Estados Unidos dos inhibidores de la MAO-B más potentes que se administran una vez al día, para tratar la PD. La rasagilina fue aprobada para ser utilizada como fármaco único inicial y como complemento. Es metabolizada hasta el metabolito aminoindano que no posee las propiedades anfetamínicas de la selegilina. Como fármaco único en individuos que no habían sido sometidos a tratamiento mejora la función motora en comparación con placebo y como complemento amplía los lapsos diarios de "actividad de fármacos" aproximadamente 1.8 h. La dosis usual es de 0.5 a 1 mg/día.

La zydis selegilina es un comprimido liofilizado que se desintegra en la boca y que se absorbe en su mucosa, ello permite que se logren concentraciones mayores de selegilina y menores de metabolitos anfetamínicos en plasma en comparación con la vía oral usual. Su dosis habitual es de 1.25 a 2.5 mg/día en las mañanas. En un estudio comparativo hecho en 2004, la zydis selegilina administrada a individuos con PD y fluctuaciones motoras, ampliaron el lapso sin discinesias 1 a 1.5 h al día en comparación con placebo.

Estos compuestos por lo general son tolerados de manera satisfactoria, pero sus efectos adversos incluyen náusea, dispepsia, mareos, insomnio, discinesias, hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones, todos dependientes de las dosis. Es importante no combinarlos con meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno. En pocas ocasiones puede surgir un síndrome hipersetotoninérgico con la combinación de antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI). El síndrome se caracteriza por ansiedad, temblores, mioclonia y alteraciones del estado psíquico. El riesgo de que surja esta complicación en la PD, al parecer es pequeño con las dosis aprobadas, pero es prudente la vigilancia del enfermo por la posibilidad de estas reacciones adversas hasta que se cuente con mayor información de estudios en fase IV. Mientras tanto, en ancianos con cardiopatía activa o en aquellos que también reciben antidepresivos, hay que intentar el uso de dosis menores.

**Inhibidores de COMT.** La entacapona y la tolcapona, inhibidores de la catecol-O metiltransferasa (COMT) es otra opción para intensificar los efectos de la levodopa al bloquear su degradación enzimática y de la dopamina. Se prefiere la entacapona y no la tolcapona, por la incidencia pequeña aunque potencialmente grave de reacciones adversas en hígado y sangre. Cuando se utilizan junto con carbidopa/levodopa, incrementan en más de 30% la concentración plasmática de levodopa y alivian los síntomas de "desgaste". La entacapona (200 mg con cada dosis de carbidopa/levodopa) amplía la actividad de los fármacos un poco menos de 1 h al día, en tanto que la tolcapona (100 a 200 mg tres veces al día) tiene este efecto en promedio 1.8 h al día.

Las principales reacciones adversas se observan en el aparato gastrointestinal y la aparición de un estado hiperdopaminérgico que incluye alteraciones del sueño e intensificación de discinesias que a veces obligan a disminuir la dosis de carbidopa/levodopa. Los síntomas hiperdopaminérgicos pueden ser reducidos con la disminución adecuada de la dosis de otros dopamiméticos. Se ha vinculado a la tolcapona con un incremento en la concentración de aminotransferasa hepática (dependiente de dosis) en 1 a 3% de los enfermos y en casos raros de insuficiencia hepática fulminante y aguda. Es importante cuantificar durante los primeros seis meses la concentración de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT)/aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) cada dos a cuatro semanas y posteriormente en forma periódica. Es mejor no usar tolcapona en personas con alguna hepatopatía preexistente e interrumpir su uso si las concentraciones de ALT/AST rebasan dos tantos el límite superior de lo normal.

**Otros fármacos de eficacia probada.** Los anticolinérgicos y la amantadina son auxiliares apropiados en el tratamiento dopamimético. Los anticolinérgicos son de utilidad para controlar el temblor en reposo y la distonía y la amantadina reduce las discinesias inducidas por fármacos hasta en 70%. Los mecanismos de acción de la amantadina se desconocen, aunque hay pruebas de que tiene propiedades anticolinérgicas y dopamiméticas. Recientemente se ha demostrado que la amantadina tiene propiedades antagonistas débiles del glutamato, un mecanismo que se considera responsable de reducir las discinesias inducidas por el fármaco. Los efectos secundarios de la amantadina son náusea,cefalalgia,edema,eritema y *livedo reticularis*. En los pacientes de edad avanzada, pueden agravar la confusión y la psicosis. Es necesario ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal.

**TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS NO MOTORES.** Los pacientes con despertares nocturnos frecuentes a consecuencia de acinesia nocturna o los temblores se pueden tratar con dosis suplementarias de carbidopa/levodopa por las noches. Una dosis de agonistas de la dopamina al acostarse mejora los síntomas de movilidad continua de las piernas y la sensación de urgencia urinaria. El tratamiento de otros síntomas vesicales mejora el sueño en muchos pacientes de edad avanzada. La depresión típicamente responde a los antidepresivos (p. ej., tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI]). Como ya se dijo, la combinación de SSRI y selegilina conlleva un riesgo excesivamente bajo de un síndrome hipersetotoninérgico (delirio con mioclonia e hiperpirexia). El tratamiento electroconvulsivo (*electroconvulsive therapy*, ECT) es muy eficaz en los casos resistentes a medicamentos o en pacientes que no toleran los antidepresivos orales. En varios informes se señala que esta modalidad de tratamiento, además, tiene un beneficio a corto plazo en lo referente a los síntomas motores parkinsonianos.

En sujetos con síntomas psicóticos o confusión, en primer lugar se eliminan a los anticolinérgicos y la amantadina. Despues, habrá que disminuir la dosis o interrumpir el uso de inhibidores de MAO-B y agonistas dopamiméticos si es necesario, para controlar los síntomas. Finalmente, se disminuirán poco a poco y según sea necesario, las dosis nocturnas y después las diurnas de Sinemet CR y por último las de carbidopa/levodopa. Si el paciente mejora después de únicamente una modesta reducción en el tratamiento antiparkinsoniano, será insignificante el impacto global sobre los síntomas motores parkinsonianos. Si en el proceso se exacerbaban los síntomas parkinsonianos, la mayoría de los especialistas iniciaran el tratamiento con un antipsicótico atípico que se acompaña de una baja frecuencia de efectos secundarios extrapiroamilares, en vez de continuar con el tratamiento dopamimético en dosis más baja. La clozapina (12.5 a 100 mg/día) es el más aceptado para tratar síntomas psicóticos en la PD. A veces se utiliza en primer término la quetiapina (12.5 a 100 mg) porque no conlleva un riesgo pequeño de ocasionar agranulocitosis, como ocurre con la clozapina. Los dos fármacos son administrados por la noche para estimular el sueño y llevar al mínimo la sedación diurna y la hipotensión ortostática. Su empleo y el de todos los antipsicóticos en la PD, es frenado por los síntomas que dependen de la dosis como sedación, hipotensión ortostática, mareo y confusión. Otros antipsicóticos atípicos como la risperidona, la olanzapina y en fecha más reciente el aripiprazol no son tolerados satisfactoriamente por muchos pacientes con PD, debido a la mayor incidencia de parkinsonismo fármaco-inducido (*drug-induced parkinsonism*, DIP) y acatisia que generan.

Los inhibidores de acción central de la acetilcolinesterasa mejoran los síntomas de demencia en la PD y permiten la misma estabilización del deterioro cognitivo que se observa en la AD. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de rivastigmina para tratar la demencia en la PD y al parecer también es eficaz el donepezil. Los dos fármacos son tolerados de modo satisfactorio por muchos pacientes

con PD y pueden ser útiles para tratar los síntomas psicóticos como alucinaciones y delirios organizados.

Oada la complejidad de la polifarmacia mencionada, es mejor llevar a cabo el tratamiento de los síntomas no motores en un medio interdisciplinario, coordinado por un neurólogo especializado en enfermedad de Parkinson, un psiquiatra y el médico que brinda cuidados primarios al paciente.

**TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR.** El reducir el avance de la enfermedad de Parkinson por medio del tratamiento neuroprotector o restaurador es un foco importante de investigación. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos o la reposición de estrógenos en mujeres posmenopáusicas retarda o previene el inicio de la enfermedad de Parkinson por un mecanismo que todavía no se ha esclarecido. En forma semejante, en grandes poblaciones el consumo a largo plazo de nicotina y cafeína se ha vinculado con un mayor riesgo de aparición de enfermedad de Parkinson.

Desde el punto de vista farmacológico, las estrategias actuales implican interrumpir la secuencia de eventos bioquímicos que lleva a la muerte de las células dopaminérgicas (fig. 366-3). El primero de estos estudios clínicos en la enfermedad de Parkinson fue el extenso estudio multicéntrico DATATOP en el cual la monoterapia con selegilina retardó la necesidad del tratamiento con levodopa de nueve a 12 meses en pacientes recién diagnosticados. La mayor parte de los datos indican que esta demora se debió a un efecto sintomático leve de la selegilina. La vitamina E, un antioxidante, no tuvo efecto. El tratamiento a largo plazo de la cohorte de DATATOP reveló que aquéllos que se mantenían con selegilina durante siete años experimentaban un deterioro motor más lento que aquéllos a los que se les cambió a placebo después de cinco años. El grupo de pacientes tratados por siete años tuvo mayor probabilidad de desarrollar discinesias, pero menos posibilidades de desarrollar marcha congelada.

Se ha demostrado que la coenzima Q<sub>10</sub>, antioxidante y cofactor del complejo I de la cadena oxidativa de la mitocondria posee efectos protectores contra muchas sustancias tóxicas *in vitro* y en modelos animales con PD. En un estudio grande comparativo de fase 2, en sujetos con PD, al parecer una dosis de 1 200 mg/día dirigió la evolución de la discapacidad en sujetos no tratados. La coenzima Q<sub>10</sub> fue tolerada satisfactoriamente y no originó efectos tóxicos. En una investigación de fase 3 se explorará el efecto modificador de este compuesto sobre la enfermedad, en sujetos no tratados que recibirán incluso 2 400 mg/día. Otros fármacos neuroprotectores en investigación son el monohidrato de creatina y la acetil-levo-carnitina. La investigación de fase 2 de la creatina al inicio de la PD mostró resultados promisorios y por ello está en marcha la fase 3.

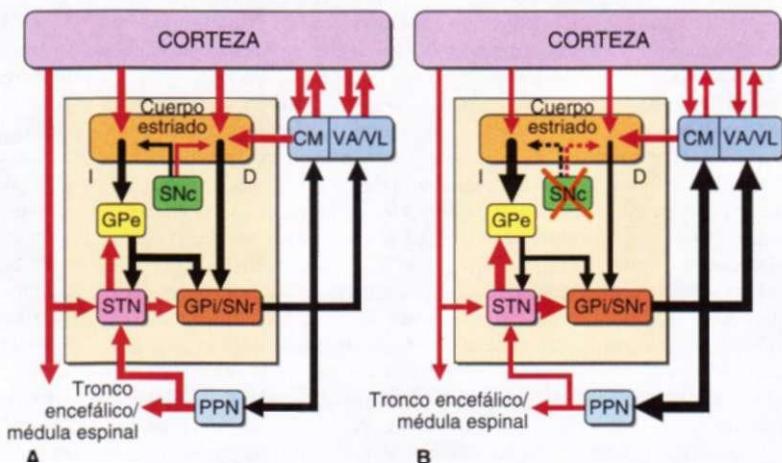
Los agonistas de dopamina también están en estudio como supuestos fármacos para lenticular la evolución de PD, con base en sus posibles propiedades antioxidantes, consecuencia en parte de su capacidad *in vitro* de disminuir el recambio dopamínico, "fagocitar" radicales libres e interferir en las señales proapoptóticas en las células. Otros fármacos promisorios son los inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico y fármacos antiapoptóticos como los inhibidores de la cinasa Jun-N-terminal y la desmetileselegilina. Se ha demostrado experimentalmente que esta última, un metabolito de la selegilina, posee efectos neuroprotectores en las neuronas dopamínicas quizás por la modulación de mecanismos antiapoptóticos celulares, incluidos Bcl-2, de gliceralehído-3-fosfato deshidrogenasa (*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*, GAPDH), activación del complejo de proteasoma-ubiquitina; y al evitar la activación de la caspasa 3. En la actualidad se realizan investigaciones en humanos para los supuestos efectos nuevos de los agonistas dopamínicos.

**TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS.** En el último decenio ha habido un resurgimiento en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Si bien tanto la palidotomía como la talamotomía se realizaron ampliamente en el decenio de 1950, el advenimiento de la levodopa en 1960 condujo al abandono virtual del tratamiento quirúrgico. El resurgimiento de la cirugía ha sido motivado por el hecho de que después de cinco años o más de tratamiento, muchos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias importantes inducidas por los fármacos. Los adelantos en el conocimiento de la organización funcional de los ganglios básculos y la base fisiopatológica del parkinsonismo han proporcionado un fundamento más claro para la eficacia de estos procedimientos y una guía sobre la orientación a estructuras específicas (fig. 366-5). Las indicaciones más comunes para la intervención quirúrgica en la PD incluyen temblor resistente al tratamiento y fluctuaciones motoras o discinesias farmacoinducidas. Los mejores candidatos son personas con parkinsonismo que reacciona en forma clara a la levodopa, que no muestran demencia notable ni patologías psiquiátricas coexistentes. En términos generales, es poco o nulo el beneficio que obtienen los pacientes con parkinsonismo atípico o demencia. En la actualidad el blanco preferido es el núcleo subtalámico, pero están por finalizar

investigaciones comparativas entre el globo pálido y las zonas subtalámicas. La estimulación encefálica profunda (*deep brain stimulation*, DBS) se realiza en ambos lados de modo simultáneo, pero en casos asimétricos puede ser muy eficaz la DBS unilateral. Esta técnica en las áreas mencionadas reduce los signos motores parkinsonianos particularmente durante los períodos "de inactividad farmacológica" y disminuye la discinesia, distonía y las molestas fluctuaciones motoras que son consecuencia de la administración de fármacos. Se ha demostrado que los dos métodos mejoran en forma notable la calidad de vida de los enfermos y que son más eficaces que el tratamiento médico en la población destinataria con PD avanzada. Los signos y los síntomas que no mejoran con la levodopa como serían la inestabilidad postural, caídas, hipofonía, micrografía, el babeo y la disfunción autonómica posiblemente no mejoran con la cirugía. En forma empírica es posible que los beneficios de la cirugía no rebasen los mejores resultados obtenidos con antiparkinsonianos, pero brinde alivio contra fluctuaciones motoras, discinesias y distonía. En términos generales, la decisión de realizar una cirugía debe tomarla un neurólogo especialista en cinetosis que sea parte del grupo clínico, que incluirá un neurocirujano, un neuropsicólogo y un programador.

Sigue siendo controvertido el mecanismo de acción de la DBS. Ya que desde el objetivo clínico parece que la ablación y la estimulación de un determinado punto tienen un efecto similar, se ha asumido que la estimulación produjo un bloqueo funcional. Sin embargo, es probable que intervengan múltiples factores. La base para la mejoría puede ser la restitución de la actividad neural anormal por un patrón de actividad más tolerable. Cualquiera que sea el mecanismo, está claro que estos métodos ofrecen resultados impresionantes en pacientes seleccionados de manera apropiada.

**Neurotrasplante y otros métodos quirúrgicos.** Pese a los estudios piloto tan alentadores de indicaciones abiertas sobre el trasplante de células fetales, este método ha sido muy desalentador con la reciente publicación de los resultados de dos estudios clínicos extensos, bien controlados. El primero, en el que se recurrió también a cirugía simulada, demostró únicamente un beneficio modesto en pacientes de menos de 60 años de edad y ningún beneficio en los mayores de 60 años. Una complicación inesperada en varios enfermos fue el desarrollo de discinesias sintomáticas, que se presentaron cuando no estaban recibiendo medicamentos. El segundo estudio demostró datos similares con respecto al beneficio y el desarrollo de las discinesias. Una característica desconcertante de estos estudios es el injerto exitoso aparente observado por medio de PET y necropsia. En virtud de estos resultados desalentadores, los obstáculos para obtener suficiente tejido fetal y la oposición al uso de este tejido con base en razones éticas, este método se considera únicamente de investigación. Se espera que estos problemas se puedan abordar con el desarrollo de otras estrategias para mejorar la función de la célula dopamínérgeca (p. ej., células del cuerpo carotideo, células madre;



**FIGURA 366-5. Diagrama esquemático del circuito de ganglios básculos-tálamo cortical en condiciones normales (A) y en enfermedad de Parkinson (PD) (B).** Se muestran las conexiones inhibitorias con flechas negras y las conexiones excitatorias con flechas rojas. Advírtase que en la enfermedad de Parkinson, la desnervación estriatal de dopamina produce un mayor tránsito en la vía indirecta y menor tránsito en la vía directa. La consecuencia de esto es una mayor actividad en los estímulos eferentes estriatales que provienen de la mayor actividad de STN y al final de neuronas del GPI y la SNr. Debido a que las descargas estriatales son inhibitorias para el tálamo (principal neurotransmisor = ácido aminobutírico gamma), hay una menor capacidad del tálamo para activar la corteza frontal y esto lleva a signos de parkinsonismo. Según se describió, los cambios en el patrón de descarga también son un factor importante. D, vía directa; I, vía indirecta; GPe, segmento externo del globo pálido; GPI, segmento interno del globo pálido; SNr, porción reticulada de la sustancia negra; SNC, parte compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*); VAVL, tálamo ventral anterior y ventrolateral (*ventral anterior and ventrolateral thalamus*); CM, núcleo centromediano; PPN, núcleo pedunculopontino (*pedunculopontine nucleus*). (Cortesía de T Wichmann, MD, Emory University School of Medicine.)

células encapsuladas y sujetas a ingeniería genética capaces de producir levodopa, dopamina o factores tróficos o las tres cosas a la vez). Existe un tratamiento con células del epitelio retiniano modificadas genéticamente en cápsulas de gelatina para asegurar que vivirán después del implante, típicamente se implantan en el putamen. Estas células generan levodopa, que se difundirá en el microentorno cerebral y así permitirá la reinervación dopamínica al tejido vecino. Está en marcha un estudio comparativo en humanos para explorar el beneficio de este tratamiento en la PD, después de la obtención de resultados positivos en un pequeño estudio abierto.

La respuesta favorable a la administración directa en el putamen del factor neurotrópico de células gliales [*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF] en pequeños estudios abiertos en individuos con PD despertó esperanzas de que esta técnica pudiera brindar neuroprotección. Sin embargo, en otro estudio comparativo en que se utilizó la administración bilateral de GDNF en el putamen no se obtuvo mejoría significativa. En la actualidad se ha hecho un receso respecto a nuevas investigaciones con GDNF por la aparición de anticuerpos que neutralizan al factor neurotrópico en cuatro pacientes y también por datos de un estudio toxicológico que indicó degeneración cerebelosa en un primate expuesto. Sin embargo, están en marcha estudios que utilizan otros vehículos para estas neurotrópinas y otras más con acciones semejantes a GDNF. Los vehículos incluyen dependovirus obtenidos por ingeniería genética, lentivirus o seudovirus de rabia. El trasplante de hemocitoblastos en casos de PD, necesita que en otras áreas de medicina se obtengan buenos resultados con la aplicación de la tecnología moderna.

## DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La frecuencia de demencia en la enfermedad de Parkinson puede ser hasta seis veces mayor que en la población general sin enfermedad de Parkinson. Cerca de 25% de los pacientes desarrollarán demencia de tipo Alzheimer simplemente debido a la superposición de estos dos trastornos relacionados con la edad. Desde el punto de vista anatómopatológico, la frecuencia de datos de AD en el tejido *post mortem* de pacientes que mueren por enfermedad de Parkinson es de hasta 40%. A la inversa, 25% de los pacientes con AD tienen por lo menos manifestaciones parkinsonianas clínicas leves como rigidez y bradicinesia y >60% tienen alteración concomitante en la sinucleína alfa en la corteza. Las personas con demencia en la PD (*PD dementia*, PDD) tienen mayor posibilidad de tener un fenotipo PD de ascinesia/rigidez y no el fenotipo en que predomina el temblor. En esta población, la presencia de demencia dificulta aún más el tratamiento de los síntomas motores de PD, por la elevada incidencia de efectos adversos que en la esfera cognitiva ejercen los antiparkinsonianos, particularmente los anticolinérgicos y la amantadina. Los efectos dopamiméticos centrales tóxicos pueden surgir en muchas formas, desde la perturbación del sueño con somnolencia diurna, cambios de la personalidad, depresión y disfunción ejecutiva (como en casos de organización, planificación y tareas múltiples) hasta llegar a la confusión episódica, a las alucinaciones y comportamientos perturbadores.

La DLB es una forma de demencia que se reconoce cada vez más y que tiene manifestaciones parkinsonianas destacadas. La demencia puede anteceder o seguir al síndrome parkinsoniano. En pacientes que presentan manifestaciones parkinsonianas, la demencia suele ser presagiada por sedación inducida con levodopa, mioclonia y alucinaciones. En las primeras etapas, el fenotipo puede ser indistinguible de la PD. Las manifestaciones que ayudan a diferenciar esta entidad de la enfermedad de Parkinson incluyen la presencia de un temblor de acción más que de reposo, una respuesta rápidamente desvaneciente a la levodopa y problemas de inmediato fluctuantes, espontáneos e inducidos por fármacos con el despertar. Otra característica de la DLB es la mayor frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos que en la enfermedad de Parkinson idiopática. Estos síntomas incluyen apatía, cambios en la personalidad, depresión, delirios fijos y alucinaciones. Por último, los pacientes con DLB muestran una acentuada sensibilidad al parkinsonismo inducido por fármacos (DIP) cuando están expuestos a algún bloqueador de la dopamina. El avance de los síntomas en la DLB es intermedia entre la enfermedad de Parkinson y la imbricación de PD/AD. En el capítulo 365 se describe en detalle la demencia cortical con cuerpos de Lewy.

## OTROS TRASTORNOS PARKINSONIANOS

### TRASTORNOS PARKINSONIANOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO ANORMAL DE SINUCLEÍNA ALFA (ALFA-SINUCLEINOPATÍAS)

**Atrofia de múltiples sistemas.** La atrofia de múltiples sistemas (MSA) representa un grupo esporádico de trastornos caracterizados por grados variables de parkinsonismo y disfunción cerebelosa, corticoespinal y autónoma. La edad promedio de inicio es de 50 años (antes que en la enfermedad de Parkinson) y la mediana de supervivencia es de seis a nueve años. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden comenzar con cualesquiera de los signos clínicos antes mencionados. El rasgo anatómopatológico distintivo

unificador es la presencia de inclusiones positivas para sinucleína alfa situadas en diversas regiones del cerebro.

**FENOTIPOS CLÍNICOS.** Con el avance de la enfermedad, 90% de los pacientes muestran signos parkinsonianos, 80% signos de insuficiencia autonómica y un porcentaje igualmente alto muestra signos de motoneurona superior. El temblor es común, pero a diferencia de la enfermedad de Parkinson, es más factible que éste y otros signos parkinsonianos se presenten de forma simétrica. Es típico que los síntomas parkinsonianos no respondan bien al tratamiento dopamínergico, aunque algunos pacientes pueden responder favorablemente por años. Es típico que las discinesias inducidas por fármacos afecten a la cara y el cuello más que al tronco y las extremidades, como es el caso en la enfermedad de Parkinson. Los signos corticoespinales consisten en espasticidad, que afecta a las piernas más que a los brazos y parálisis seudobulbar. Este aspecto de la enfermedad puede imitar a la esclerosis lateral primaria y en ocasiones resultan afectadas las motoneuronas inferiores. Algunos pacientes desarrollan mioclonia.

Los signos de insuficiencia autonómica incluyen hipotensión ortostática, edema de la pierna no debido a farmacoterapia, cambios en los patrones de sudoración y crisis autonómicas con diaforesis y bochornos. La hipotensión ortostática se puede presentar con desvanecimiento, vahído o síncope. Una vez que se trata satisfactoriamente a los pacientes que han sufrido un síncope, a menudo presentan fatiga y laxitud. Esto se debe en parte a hipoperfusión crónica de los tejidos causada por presiones arteriales marginales mientras el paciente está sentado o de pie. El tratamiento agresivo de la presión arterial es necesario, pero no siempre da resultado. Los síntomas urinarios incluyen urgencia, retención e incontinencia urinaria. En los varones, la impotencia es uno de los signos iniciales más notorios. La disfunción autonómica puede preceder o seguir al desarrollo de otros signos neurológicos por un periodo de varios años. La demencia puede no ser tan frecuente como en la enfermedad de Parkinson.

El fenotipo clínico de MSA se puede dividir en dos grandes categorías que han sido llamadas *MSA-p* (parkinsonismo sobresaliente desde el inicio) y *MSA-c* (afección cerebelosa sobresaliente, en el inicio). Los trastornos que han sido reclasificados como parte de este nuevo esquema definitorio incluyen la *degeneración estriatonigral* (*striatonigral degeneration*, SND), la *atrofia olivopontocerebelosa* (*olivopontocerebellar atrophy*, OPCA), y la *insuficiencia autonómica progresiva* (*progressive autonomic failure*, PAF), con parkinsonismo o sin él (síndrome de Shy-Drager). La sintomatología inicial, que incluye una forma relativamente pura de parkinsonismo rígido acinético y una respuesta escasa a la levodopa, es casi calificada como *MSA-p*. Es difícil diferenciar las patologías mencionadas de la PD y otras, particularmente en las etapas iniciales de la enfermedad. Quedan dentro de la categoría *MSA-c* las personas con otros signos como ataxia, afección de motoneurona superior y zonas corticobulbares, mioclonia, anormalidades oculomotoras, neuropatía periférica y sordera. El fenotipo en estos casos es notablemente heterogéneo e incluye formas esporádica y hereditaria. La primera tiende a formar parte del espectro que hemos expuesto en esta sección, en tanto que la segunda (hereditaria) por lo general representa una de las ataxias espinocerebelosas (cap. 368). Las categorías de MSA son clínicamente útiles, pero al evolucionar la enfermedad surge un mayor traslape clínico y patológico sin separación entre las enfermedades.

El espectro de la enfermedad en la atrofia de sistemas múltiples está determinado por la localización y la densidad de la anatómopatología de los cuerpos de Lewy. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, los cuerpos de Lewy están confinados a las neuronas en el tronco encefálico y en la DLB en el tronco encefálico, corteza e hipocampo. En la atrofia de sistemas múltiples, estos depósitos adoptan la forma de inclusiones intracitoplásMICAS gliales con presencia de sinucleína alfa (sinucleína alfa-positiva) en la sustancia negra, putamen, olivas inferiores, núcleos pontinos, núcleos pigmentados del tronco encefálico, núcleo intermedio lateral de la médula espinal y cerebro. Además, en la atrofia de sistemas múltiples, hay degeneración de mielina y oligodendroglia que contiene inclusiones citoplásMICAS gliales argirofilas que son inmunorreactivas para la ubiquitina y la sinucleína alfa. Se pueden encontrar inclusiones similares en cuerpos celulares y procesos neuronales.

Varias pruebas diagnósticas ayudan a diferenciar la MSA de la PD y otros síndromes parkinsonianos. En la *MSA-c*, las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan una atrofia notoria del cerebelo, la protuberancia anular y la eminencia olivar del bulbo raquídeo. En la *MSA-p* puede haber una pérdida importante del volumen e hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T2 de putamen, globo pálido y sustancia blanca. Los estudios electrodiagnósticos pueden revelar anormalidades en el esfínter anal con signos de degeneración con reinervación debida a la pérdida de células del asta anterior. Existen pruebas genéticas disponibles comercialmente para muchas de las ataxias espinocerebelosas (cap. 368) que se manifiestan por características que se superponen a la atrofia olivopontocerebelosa.

## TRASTORNOS PARKINSONIANOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO ANORMAL DE SINUCLEÍNA ALFA

En las primeras etapas de la enfermedad, las manifestaciones parkinsonianas pueden responder a los fármacos dopamínergicos. Éstos se deben utilizar con precaución por su tendencia a provocar hipotensión ortostática. El tratamiento de la hipotensión ortostática y otros síntomas autonómicos se describen en el capítulo 370.

### TRASTORNOS PARKINSONIANOS RELACIONADOS CON ANORMALIDADES DEL METABOLISMO DE TAU (TAUOPATÍAS)

Al igual que en las sinucleopatías, el descubrimiento de un grupo de trastornos familiares y esporádicos con alteraciones que afectan la proteína tau relacionada con el microtúbulo ha ayudado a clasificar un grupo de afecciones caracterizadas por parkinsonismo atípico y demencia. En las formas familiares menos comunes, las mutaciones en el gen *tau* se han relacionado con formas raras de parkinsonismo y con demencia frontotemporal (cap. 365). Las dos entidades que se consideran enseguida se suelen manifestar por trastornos del movimiento. La primera, PSP, no se ha relacionado con mutaciones en el gen *tau* pero sí con la sobrerepresentación del haplotipo H1 del gen *tau*. Estos y otros datos apoyan el punto de vista de que el procesamiento anormal de tau puede estar ligado directamente con la patogenia de las tauopatías esporádicas y familiares.

**Parálisis Supranuclear progresiva.** Se trata de un trastorno neurodegenerativo esporádico de causa desconocida que tiene relación con alteraciones en la proteína tau. Se presenta durante el sexto a séptimo decenios de vida y avanza con mayor rapidez que la enfermedad de Parkinson, con muerte de los pacientes en cinco a 10 años. Los factores de riesgo incluyen traumatismo craneoencefálico, enfermedades vasculares, exposición dietética a benzil-tetrahidroisoquinolinas (TIQ, reticulina) y carbolinas beta (informes de las Antillas).

La PSP se caracteriza por parkinsonismo rígido acinético, desvanecimiento, inestabilidad, lentitud, caídas y disartria seudobulbar. Los temblores son poco frecuentes. Ocurren primero las anormalidades supranucleares en el movimiento de los ojos que afectan a la mirada hacia abajo y le siguen las limitaciones variables del movimiento ocular hacia arriba y horizontal. Dado que permanecen ileos el reflejo ocular vestibular (maniobra de los "ojos de muñeca") y el reflejo de Bell (elevación y abducción de los ojos al intentar cerrar los párpados), estas anormalidades se denominan *supranucleares*. El examen neurológico a menudo revela mirada fija prominente y cejas con surcos, rigidez y distonía axial (en particular de la nuca) proximal y distal de las extremidades, así como signos de motoneurona superior y en ocasiones cerebelosos. Prácticamente todos los pacientes desarrollan una disfunción cognitiva de tipo frontal (cap. 365) y un número importante de ellos puede desarrollar demencia con manifestaciones subcorticales distintivas (p. ej., abulia, inflexibilidad mental y defectos en la recuperación de la memoria). Las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan atrofia del mesencéfalo (colículo superior) y los estudios de PET demuestran hipometabolismo frontal y estriatal simétrico. El diagnóstico se hace sobre bases clínicas. Aunque puede existir cierta respuesta a la levodopa y otros medicamentos antiparkinsonianos, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad, el tratamiento en general no es muy eficaz.

Desde el punto de vista anatómopatológico, la PSP se caracteriza por depósito de tramas de neurofibrillas que desde el punto de vista histoquímico son positivas para tau (principalmente tau de cuatro repeticiones) y negativas para amiloide o sinucleína alfa. Los depósitos se relacionan con grados variables de degeneración en el tronco encefálico, los ganglios básculos y el cerebelo. Hay pérdida de la dopamina y de los receptores a la dopamina debido al daño estriatal intrínseco. Se considera que esto contribuye a la deficiente respuesta al tratamiento.

**Degeneración corticobasal.** La degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD), otra tauopatía esporádica, es menos común y tiene una gama más amplia de manifestaciones clínicas que la PSP. Al igual que sucede con la mayor parte de las formas atípicas de parkinsonismo, comienza de manera insidiosa en el sexto o séptimo decenio de la vida con grados variables de apraxia progresiva asimétrica, rigidez, distonía, bradicinesia y sacudidas mioclónicas con o sin pérdida sensorial cortical. El fenómeno de "miembro extraño" consiste en movimientos involuntarios de intención de una mano o de una extremidad y es un signo característico. El trastorno avanza y se vuelve bilateral al cabo de dos a cinco años, lo que origina una incapacidad total que,

tarde o temprano, produce paraplejía en flexión. En un número importante de casos se manifiesta demencia frontotemporal o afasia progresiva, después de lo cual ocurren signos sensoriales corticales asimétricos, incluidas las anomalías denominadas grafestesia y astereognosis (cap. 365). Las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan pérdida cortical focal en la zona superior de los lóbulos frontal y parietal contrilaterales y se observan los cambios hipometabólicos correspondientes en la tomografía por emisión de positrones, al igual que anomalías de señal hiperintensas en la sustancia blanca y, a veces, atrofia del cuerpo caloso. El tratamiento en su mayor parte es ineficaz.

Desde el punto de vista macroscópico, la CBD (degeneración corticobasal) es un proceso degenerativo cortical focal con anatomopatología asimétrica y pérdida de volumen en las regiones parietal y frontal. La mayor parte del daño se localiza en las corteza perirrínica dorsal, frontal superior y parietal superior, en tanto que los casos con afasia muestran anormalidades en las regiones perisilvianas. Desde el punto de vista histológico, la gliosis y las neuronas acromáticas hinchadas (balonadas) y la pérdida neuronal se presentan en estas regiones corticales así como en la sustancia negra, núcleo caudado, putamen y tálamo. Pruebas clinicopatológicas recientes indican que el síndrome se puede presentar aun cuando no haya degeneración de los ganglios básculos o de la sustancia negra.

### PARKINSONISMO SECUNDARIO

**Parkinsonismo farmacoinducido (DIP).** Esta enfermedad a parece de manera típica en forma bilateral, con bradiscinesia o temblor. La asimetría es menos notable que en el caso de la PD. Se suele deber a neurolépticos, algunos antipsicóticos atípicos, carbonato de litio y antieméticos (sobre todo metoclopramida). Las causas menos comunes incluyen ácido valproico y más recientemente, fluoxetina. El parkinsonismo inducido por fármacos se puede deber a la administración crónica de antihipertensivos como reserpina y alfa metildopa. La exposición a manganeso, monóxido o disulfuro de carbono, cianuro y metanol también originan un estado parkinsoniano. La gravedad de los síntomas parkinsonianos por lo general se correlaciona con la dosis o la exposición a un medicamento o toxina. Si se debe a medicamentos, los síntomas tienden a desaparecer a los pocos días a semanas después de suspender la sustancia agresora, pero suelen ser permanentes. Los pacientes con síntomas permanentes se pueden haber encontrado en el proceso de desarrollar parkinsonismo. El parkinsonismo inducido por fármacos en ocasiones responde a anticolinérgicos, amantadina y levodopa.

**Parkinsonismo vascular.** El concepto de parkinsonismo ateroesclerótico sigue siendo un tema controvertido. En general, los pacientes con parkinsonismo vascular muestran un síndrome asimétrico-rígido con pasos cortos amanerados, sin temblor. La mayoría presenta signos neurológicos distinguibles de los que acompañan a la enfermedad de Parkinson, como signos de motoneurona superior, parálisis seudobulbar o demencia. Una respuesta deficiente al tratamiento con levodopa es característica. Los estudios de imágenes son heterogéneos y pueden revelar lagunas en los ganglios básculos o múltiples infartos. La microangiopatía hipertensiva, diabética y la enfermedad difusa de la sustancia blanca (cap. 364) típicamente se presenta con sustancia blanca en parches, confluentes o difusa, en el centro semiovado. Otras causas excepcionales de microangiopatía también pueden ser el origen del problema. El diagnóstico *postmortem* de estos trastornos es difícil de establecer con certeza por la falta de marcadores de la enfermedad.

### LECTURAS ADICIONALES

- DEUSCHL G et al: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355:896, 2006
- FACTOR S, WEINER W (eds): *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management*, 2d ed. New York, Demos Medical Publishing, 2007
- HARDY J et al: Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Neurol* 60:389, 2006
- LIPPA CF et al: DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 68:812, 2007
- SAVITT JM et al: Diagnosis and management of Parkinson's disease: Molecules to medicine. *J Clin Invest* 116:1744, 2006
- SCHADE R et al: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29, 2007
- TARNOPOLSKY MA, BEAL MF: Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurologic disorders. *Ann Neurol* 49:561, 2001
- WILLIAMS-GRAY CH et al: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130:1787, 2007

## 367

## Trastornos del movimiento con hipercinesia

C. Warren Olanow

## TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS

Los trastornos del movimiento con hipercinesia se caracterizan por la presencia de diversos movimientos involuntarios (cuadro 367-1). En este capítulo se consideran los principales trastornos del movimiento hipercinéticos y las enfermedades con las que se relacionan.

V

## TEMBLOR ESENCIAL

**Manifestaciones clínicas.** El temblor esencial (*essential tremor*, ET) es el trastorno por movimiento involuntario más frecuente, afecta a cerca de cinco a 10 millones de personas tan sólo en Estados Unidos. Es un trastorno progresivo que puede presentarse en la infancia, pero cuya prevalencia aumenta en forma drástica después de los 70 años de edad. El ET se caracteriza por temblor de alta frecuencia (hasta 11 Hz) que afecta sobre todo las extremidades superiores. El temblor se intensifica cuando se intenta mantener una postura (temblor postural) o realizar una acción, como tocar un objeto con el dedo (temblor cinético). Por lo general es bilateral y simétrico, aunque puede haber predominio de un lado. El temblor también puede afectar la cabeza (horizontal o vertical) y es factible que el habla sea trémula. El temblor suele mejorar con el alcohol y se agrava con el estrés. En ocasiones hay alteración sutil de la coordinación o marcha en tandem, pero no hay más alteraciones en la exploración neurológica. El ET puede diferenciarse de la enfermedad de Parkinson (*Parkinson disease*, PD) por la ausencia de temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, micrografía y otras manifestaciones del parkinsonismo. El temblor puede observarse además en presencia de varios fármacos, esclerosis múltiple, trastornos degenerativos y alteraciones metabólicas.

**Etiología y fisiopatología.** No se conocen la etiología y fisiopatología específicas del temblor esencial. Cerca de 50% de los casos tienen un antecedente familiar, con patrón hereditario autosómico dominante. Los estudios de enlace han detectado loci en el cromosoma 3q13 (*ETM-1*) y 2p22-25 (*ETM-2*), y es probable que haya muchos otros loci no descubiertos. El cerebro y las olivas inferiores se han considerado como posibles sitios de un "marcapasos de temblor" por la presencia de signos cerebelares en algunos pacientes, junto con aumento en la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en estas regiones.

## TEMBLOR ESENCIAL

Muchos casos son leves y no requieren tratamiento aparte de la información tranquilizadora del médico. En ocasiones, el temblor es intenso e interfiere con la alimentación, escritura y actividades de la vida diaria. El tratamiento farmacológico estándar es con primidona (25 a 1 000 mg/día) y propranolol (20 a 80 mg/día), pueden administrarse solos o combinados. La primidona a menudo produce sedación y debe

CUADRO 367-1 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO CON HIPERCINESIA

Trastornos	Características del movimiento
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos, distales, contorsionados, con propensión a afectar los brazos y manos
Corea	Movimientos involuntarios rápidos, con cierta finalidad, graciosos, similares a una danza, sin patrón, que afectan grupos musculares distales o proximales
Distorción	Contracciones musculares involuntarias con patrón, sostenidas o repetidas, que a menudo causan movimientos de torsión y postura anormal
Mioclonia	Sacudidas musculares súbitas, breves (< 100 ms), parecidas a un choque, arrítmicas
Tics	Contracciones musculares breves, repetidas, estereotipadas, a menudo posibles de suprimir. Pueden ser simples y afectar un solo grupo muscular, o complejas y afectar varias actividades motoras
Temblor	Oscilación rítmica de una parte del cuerpo a causa de contracciones musculares intermitentes

iniciarse en dosis bajas (12.5 mg) para aumentar en forma gradual hasta una dosis efectiva. El propranolol y otros bloqueadores beta están contraindicados en pacientes con arritmias cardíacas o asma. Con estos fármacos se obtienen beneficios en cerca del 50% de los pacientes, pero es probable que no se mantengan. Hay informes de que alprazolam, gabapentina, topiramato, clonazepam, clozapina y nimodipina mejoran el temblor en algunos pacientes. Las inyecciones de toxina botulínica son útiles para el temblor de las extremidades o el vocal, pero su empleo se acompaña a veces de debilidad muscular. Las estrategias quirúrgicas enfocadas en el núcleo VM del tálamo pueden ser muy efectivas en varios casos graves y resistentes a los fármacos.

## DISTONÍA

**Manifestaciones clínicas.** La distonía consiste en contracciones musculares involuntarias sostenidas o repetidas, que a menudo causan sacudidas con posturas anormales. La distonía varía desde contracciones menores en un grupo muscular individual hasta el compromiso grave y discapacitante de múltiples grupos musculares. La frecuencia estimada es de 300 000 casos en Estados Unidos, pero es probable que sea mayor porque muchos casos no se reconocen. La distonía a menudo se desencadena por movimientos voluntarios (distonía de acción), más tarde puede volverse sostenida y extenderse a otras regiones del cuerpo. Se agrava con el estrés y la fatiga, se atenúa con la relajación y trucos sensitivos, como tocar la parte afectada del cuerpo. La distonía puede clasificarse según la edad de inicio (infancia o del adulto), la distribución (focal, multifocal, segmentaria o generalizada) o la etiología (primaria o secundaria).

**Distonías primarias.** La distonía de torsión idiopática (*idiopathic torsion dystonia*, ITD), o distonía de Oppenheim, es una forma que suele aparecer en la infancia, con patrón hereditario autosómico dominante y que afecta sobre todo a familias de judíos asquenazíes. En la mayoría de los pacientes la enfermedad aparece antes de los 26 años de edad (14 años en promedio). En los pacientes con inicio en la juventud, la distonía suele comenzar en un pie o brazo y progresa hasta afectar las otras extremidades, así como la cabeza y cuello. En los casos graves, los enfermos sufren deformidades posturales discapacitantes. La gravedad varía incluso en una misma familia, algunos parientes afectados presentan distonía leve, tal vez incluso desapercibida. La ITD se relaciona con varias mutaciones génicas. Casi todos los casos se relacionan con una mutación en el gen *DYT1*, situado en el cromosoma 9q34, que produce una delección de un triunclótido GAG con pérdida de uno o un par de residuos de ácido glutámico en la proteína torsina A. Las mutaciones *DYT1* se identifican en 90% de los pacientes judíos asquenazíes con ITD y es probable que se relacione con un efecto de fundador ocurrido hace unos 350 años. La penetrancia es variable, sólo alrededor de 30% de los portadores del gen *DYT1* expresa el fenotipo clínico. No se conoce la función de la torsina A, pero es integrante de la familia de proteínas AAA<sup>+</sup> (trifosfatasa de adenosina [*adenosine triphosphatase, ATPase*]), semejantes a las proteínas de golpe de calor, por lo que quizás estén relacionadas con la regulación proteica. De hecho, estudios *post mortem* muestran agregados proteicos e inclusiones en la región del núcleo pedunculopontino (*pedunculopontine nucleus*, PPN). Los ratones transgénicos portadores de la mutación de distonía *DYT1* expresan un fenotipo hipercinético y distónico, así como rasgos patológicos similares a los de la distonía *DYT1* humana.

La distonía con respuesta a dopa (*dopa responsive dystonia*, DRD), o variante de Segawa (*DYT5*), es una forma hereditaria dominante de distonía de inicio infantil causada por una mutación en el gen que codifica la ciclohidrolasa I del trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate, GTP*), la enzima limitante de velocidad en la síntesis bioquímica de la hidroxilasa de tirosina y la dopamina. Por lo general, la DRD se presenta en la infancia temprana (uno a 12 años) y se caracteriza por distonía del pie que interfiere con la marcha. Los pacientes a menudo presentan fluctuaciones diurnas, con agravación de la marcha conforme avanza el día y mejoría con el sueño. La DRD se tipifica por una respuesta excelente y sostenida a pequeñas dosis de levodopa. Algunos pacientes presentan manifestaciones de parkinsonismo, pero puede descartarse la enfermedad de Parkinson juvenil porque en la tomografía por emisión de positrones se observa captación normal de fluorodopa en el núcleo estriado y por la ausencia de discinesias inducidas con levodopa. En ocasiones, los pacientes con DRD presentan espasticidad, hiperreflexia y respuestas de Babinski, por lo que se establece el diagnóstico erróneo de parálisis cerebral. También se identificó una mutación en el gen de sarcoglucano épsilon en el cromosoma 7q21. Por lo general, estos pacientes sufren distonía mioclónica, muchas veces acompañada de trastornos psiquiátricos.

**OÍstonías focales.** Éstas son las formas más frecuentes de distonía. Por lo general se presentan en el cuarto a sexto decenios de la vida y afectan más a menudo a las mujeres que a los varones. Los tipos principales son los siguientes.

1. **Blefaroespasmo:** contracciones distónicas de los párpados con aumento del parpadeo que puede interferir con la lectura, el ver televisión y conducir un vehículo.
2. **Distonía bucomandibular (oromandibular dystonia, OMD):** contracciones de los músculos de la parte inferior de la cara, labios, lengua y mandíbula (abrir o cerrar). El síndrome de Meige es una combinación de OMD con blefaroespasmo que afecta sobre todo a las mujeres mayores de 60 años.
3. **Distonía espasmódica:** contracciones distónicas de las cuerdas vocales durante la fonación, lo que altera el habla. En la mayoría de los casos se afectan los músculos aductores, lo que hace que el habla tenga una calidad de atragantamiento o esfuerzo. Con menor frecuencia se afectan los abductores, lo que produce voz de tipo susurrante o susurrante.
4. **Distonía cervical:** contracciones de los músculos del cuello, lo que hace que la cabeza se desvíe a un lado (*torticollis*), hacia el frente (*anterocolis*) o en sentido posterior (*retrocolis*). Las contracciones musculares pueden ser dolorosas y acompañarse de temblor distónico, así como de radiculopatía cervical secundaria.
5. **Distonías de extremidades:** pueden presentarse en brazos o piernas y a menudo se desencadenan por actividades específicas, como escribir (calambre de escritor), tocar un instrumento musical (calambre de músico) o por un golpe suave para la bola de golf entre al hoyo ("yips").

Las distonías focales pueden extenderse hasta afectar a otras regiones del cuerpo (casi 30% de los casos) y a menudo se diagnostican mal como problemas psiquiátricos y ortopédicos. Se desconoce su causa, pero se han implicado factores genéticos, autoinmunitarios y traumatismo repetido.

**Distonías Secundarias.** Estos trastornos ocurren como consecuencia de fármacos u otros problemas neurológicos. La distonía inducida por fármacos se observa más a menudo con los agentes neurolépticos o después del tratamiento crónico con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (véase más adelante en este capítulo). La distonía secundaria también puede presentarse después de una lesión discreta en el núcleo estriado, el pálido, tálamo, corteza y tallo encefálico a causa de un infarto, anoxia, traumatismo, tumor, infección, toxinas como el manganeso o monóxido de carbono. En estos casos, la distonía muchas veces asume una distribución segmentaria. Más rara vez, la distonía aparece después de la lesión en un nervio periférico.

**Síndromes más distonía.** La distonía puede ocurrir como parte de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Huntington (*Huntington disease, HD*), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, la forma Lubag de la distonía-parkinsonismo (DYT3) y encefalopatías mitocondriales. En contraste con las distonías primarias, en estos síndromes la distonía no suele ser la manifestación neurológica dominante.

**Fisiopatología de la distonía.** La base fisiopatológica de la distonía se desconoce. El fenómeno se caracteriza por oleadas de contracción en grupos musculares agonistas y antagonistas. Esto se acompaña de pérdida de la inhibición en múltiples niveles del sistema nervioso, así como aumento en la excitabilidad y reorganización corticales. Se ha enfocado la atención en los ganglios básales como el sitio de origen de al menos algunos tipos de distonía, ya que hay alteraciones en el flujo sanguíneo y el metabolismo en estructuras de los ganglios básales. Además, la ablación o estimulación del globo pálido puede inducir y aminorar la distonía. También se ha implicado al sistema de la dopamina en la patogenia de la distonía, ya que los agentes dopaminerigicos pueden tanto inducir como tratar algunas formas de distonía. Estudios recientes demostraron cambios patológicos en el PPN y la estimulación eléctrica en esta región induce contracciones musculares distónicas, lo que sugiere que también podría participar el núcleo pedunculopontino.

## Q DISTONÍA

El tratamiento casi siempre es sintomático, excepto en los casos raros en los que hay un tratamiento disponible para un trastorno primario subyacente. Hay que descartar la

enfermedad de Wilson en los pacientes jóvenes con distonía, así como en cualquier paciente joven con un trastorno del movimiento. Se debe hacer una prueba con levodopa en todos los casos de distonía con inicio infantil. Las dosis altas de anticolinérgicos (p. ej., trihexifenidilo 20 a 120 mg/día) pueden ser benéficas en los niños, pero tienen menor utilidad en los adultos, que rara vez toleran dosis tan altas porque presentan alteración cognitiva con alucinaciones. El baclofén oral (25 a 120 mg) puede ser útil, pero los beneficios casi siempre son modestos, además que los efectos secundarios de sedación, debilidad y pérdida de memoria son problemáticos. Es más probable que sea útil la infusión intratecal de baclofén, sobre todo en la distonía de piernas y tronco, aunque los beneficios no son sostenidos y las complicaciones pueden ser graves, incluyen infección, convulsiones y coma. En ocasiones, la tetrabenazina (12.5 a 200 mg/día) es efectiva, pero el fármaco no es muy accesible en Estados Unidos. En general, no se recomiendan los neurolépticos por el riesgo de efectos colaterales extrapiramidales. El clonazepam y el diazepam rara vez son efectivos. En general, los pacientes distónicos no obtienen un control adecuado con los fármacos, sobre todo si presentan distonía generalizada.

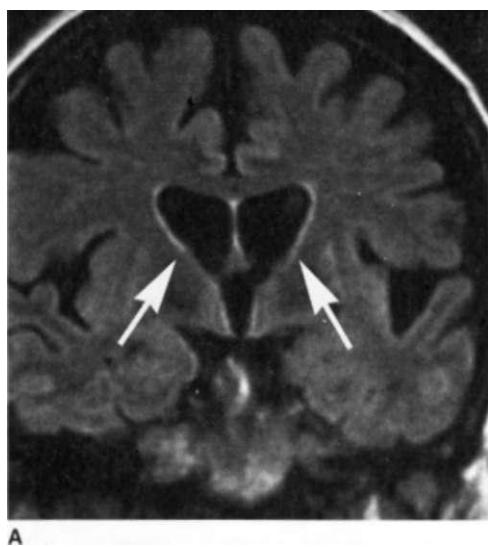
Por otro lado, la toxina botulínica puede ser de gran ayuda para pacientes con distonía focal, en especial si el compromiso se limita a pequeños grupos musculares, como en el blefaroespasmo, torticollis y disfonía espasmódica. La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que causa debilidad muscular y disminución de la distonía. Existen dos serotipos de toxina botulínica (A y B). Ambos son efectivos y aún no queda claro si alguno tiene ventajas sobre el otro. No se observan efectos colaterales sistémicos con las dosis típicas, pero la mejoría es transitoria y se requieren inyecciones a intervalos de dos a cinco meses. Algunos pacientes no responden después de una recuperación inicial. Esto se atribuye a la inducción de anticuerpos, pero deben descartarse la selección errónea del músculo, una técnica de inyección inadecuada y la dosis incorrecta.

El tratamiento quirúrgico es una alternativa para pacientes con distonía grave que no responden a otros tratamientos. Antes se usaban procedimientos periféricos, como la rizotomía y la miotomía, para tratar la distonía cervical, pero sólo se usan raras veces desde la introducción del tratamiento con toxina botulínica. La estimulación cerebral profunda bilateral [*deep brain stimulation, DBS*] del globo pálido puede tener efectos drásticos en pacientes con distonía primaria (DYT1). Esto representa un avance terapéutico importante, ya que antes no había un tratamiento con efectividad consistente para estos pacientes. Los sujetos con distonía secundaria tienen menor probabilidad de beneficiarse con la DBS. El valor de esta técnica en pacientes con distonía focal está en estudio. Los tratamientos de apoyo, como la terapia física y la educación son importantes y deben formar parte del régimen terapéutico para todos los pacientes con distonía.

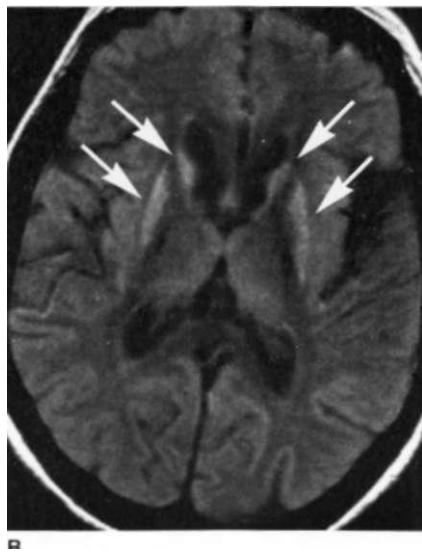
Los médicos deben tener presente la tormenta distónica, un trastorno potencialmente letal que casi siempre ocurre como respuesta a una situación de estrés, como una intervención quirúrgica, en pacientes con antecedente de distonía. Consiste en el inicio agudo de contracciones distónicas generalizadas y persistentes que pueden afectar las cuerdas vocales o los músculos laringeos, lo que obstruye la vía respiratoria. Es probable que haya rabdomiolisis con insuficiencia renal. Estos pacientes deben tratarse en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit, ICU*) con uno o varios anticolinérgicos, difenhidramina, baclofén, benzodiazepinas o bloqueadores de la dopamina. Los espasmos pueden ser difíciles de controlar y a veces es necesaria la anestesia con parálisis muscular.

## COREAS

**Enfermedad de Huntington (HD).** Esta enfermedad es un trastorno auloso dominante, progresivo, letal caracterizado por disfunción motora, conductual y cognitiva. La enfermedad recibe el nombre de George Huntington, un médico familiar que describió casos en Long Island, Nueva York, a mediados del siglo xix. Por lo general, la enfermedad comienza entre los 25 y 45 años de edad (intervalo tres a 70 años), con prevalencia de dos a ocho casos por cada 100000. La HD se caracteriza por movimientos coreiformes involuntarios, rápidos, sin un patrón y sin una finalidad clara. En las etapas iniciales, la corea tiende a ser focal o segmentaria, pero progresa hasta afectar múltiples regiones del cuerpo. Son frecuentes la disgracia, trastorno de la marcha y anomalías oculomotoras. Conforme avanza la enfermedad, disminuye la corea y surge la distonía, rigidez, bradicinesia, mioclonia y espasticidad. En los pacientes más jóvenes (cerca de 10% de los casos), la HD puede presentarse como un síndrome acinético rígido o de parkinsonismo (variante de Westphall). Al final, los pacientes con HD desarrollan trastornos del comportamiento y cognitivos que pueden ser causa importante de discapacidad. La depresión con tendencias suicidas, comportamiento agresivo y psicosis pueden ser marcados; la mayoría de los enfermos desarrollan demencia. Debe mantenerse una fuerte sospecha del diagnóstico en casos de corea con antecedente familiar positivo. En cuanto a los rasgos neuropsiquiátricos, la enfermedad afecta sobre todo al cuerpo estriado. En los estudios de neuroimágenes puede observarse atrofia de los



A



B

**FIGURA 367-1. Enfermedad de Huntington.** A. La MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) coronal muestra crecimiento de los ventrículos laterales, reflejo de atrofia típica del caudado (flechas). B. La imagen FLAIR axial muestra una señal alta anormal en el caudado y el putamen (flechas).

núcleos caudados, que forman las márgenes de los ventrículos laterales, en las etapas intermedia y avanzada de la enfermedad (fig. 367-1). En la fase tardía del trastorno existe atrofia cortical más difusa. Puede usarse la prueba genética para confirmar el diagnóstico y detectar a los individuos afectados de la familia, pero esto debe hacerse con cautela y en conjunto con terapeutas entrenados, ya que los resultados positivos pueden conducir a reacciones depresivas y suicidas.

**ETILOGÍA.** La enfermedad de Huntington se debe al aumento en el número de repeticiones de glutamina (CAG) (más de 40) en la secuencia codificadora para el gen de Huntington situado en el brazo corto del cromosoma 4. Mientras mayor sea el número de repeticiones, más pronto se manifiesta la enfermedad. Existe anticipación, sobre todo en los varones, las generaciones subsiguientes tienen mayores cantidades de repeticiones y menor edad de inicio de la enfermedad. El gen codifica la proteína citoplásmica altamente conservada huntingtina, que tiene una distribución muy amplia en las neuronas en todo el sistema nervioso central (SNC), pero cuya función se desconoce. Es posible inducir modelos de HD con patología del estriado con agentes excitotóxicos, como ácido ciánico y ácido 3-nitropiropiónico, que fomentan la entrada de calcio a la célula y producen citotoxicidad. En la HD existe disfunción mitocondrial y se estableció la teoría de que promueve la "excitotoxicidad débil" mediante la disminución de la síntesis del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) necesario para mantener el bloqueo con magnesio dependiente del voltaje sobre los canales del calcio. La evidencia reciente indica que los fragmentos de la proteína huntingtina mutante pueden ser tóxicos, tal vez por translocación hacia el núcleo e interferencia con las proteínas reguladoras de la transcripción. Existen inclusiones intraneuronales que contienen agregados de ubiquitina y la proteína mutante huntingtina en los núcleos de las neuronas del cuerpo estriado y la corteza cerebral. Las inclusiones neuronales que se encuentran en las regiones afectadas en la HD podrían representar un mecanismo protector dirigido a separar y facilitar la eliminación de estas proteínas tóxicas.

## ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El tratamiento implica un abordaje multidisciplinario con asesoría médica, neuropsiquiátrica, social y genética para los pacientes y sus familias. Los bloqueadores de la dopamina pueden controlar la corea, pero casi nunca se recomiendan por su perfil de efectos colaterales y la posibilidad de agravar los síntomas motores, además que la corea tiende a autolimitarse y no suele ser discapacitante. La depresión y la ansiedad pueden ser problemas mayores, los pacientes deben tratarse con un antidepresivo apropiado y agentes ansiolíticos; también deben mantenerse bajo vigilancia para detectar manía e ideación suicida. La psicosis puede tratarse con neurolépticos atípicos, como clozapina

(50 a 600 mg/día), quetiapina (50 a 600 mg/día) y risperidona (2 a 8 mg/día). No existe un tratamiento adecuado para el deterioro cognitivo y motor. Un recurso terapéutico que disminuye la velocidad o detenga la progresión de la enfermedad es la principal necesidad médica no cubierta en la enfermedad de Huntington. Los agentes contra el glutamato, la bioenergética, inhibidores de la caspasa, inhibidores de la agregación proteica, administración intracerebral de factores neurotrópicos y trasplante de células fetales del cuerpo estriado son áreas de investigación activa, pero ninguna demuestra todavía un efecto modificador de la enfermedad.

**Otras (Oreas).** La corea puede encontrarse en varios trastornos. La corea de Sydenham (al principio llamada baile de San Vito) es más frecuente en las mujeres y casi siempre se presenta en la infancia (cinco a 15 años). A menudo se relaciona con la exposición previa a una infección por estreptococo del grupo A y se cree que es resultado de un trastorno inflamatorio autoinmunitario. Con la disminución en la incidencia de la fiebre reumática, también ha descendido la incidencia de la corea de Sydenham, pero todavía se presenta en países en vías

de desarrollo. Se caracteriza por inicio agudo de movimientos coreiformes, trastornos del comportamiento y a veces otras disfunciones motoras. La corea casi siempre responde a bloqueadores de la dopamina, ácido valproico y carbamazepina, pero tiende a autolimitarse y por lo general el tratamiento se limita a los pacientes con corea intensa. La corea puede recurrir más adelante en la vida, sobre todo en relación con embarazo (corea gravídica) o tratamiento con hormonas sexuales. La neuroacantocitosis es un trastorno autosómico recesivo progresivo y casi siempre fatal que se caracteriza por corea aunada con alteraciones eritrocíticas en el frotis de sangre periférica (acantocitos). La corea puede ser grave y se acompaña de comportamiento de automutilación, distonía, tics, convulsiones y polineuropatía. Se desconoce la causa, pero se ha descrito una relación con el cromosoma 9q21. Hay descripciones de una forma del trastorno ligada a X con fenotipo similar en personas de mayor edad que tienen reactividad a los antígenos del grupo sanguíneo Kell (síndrome de McLeod).

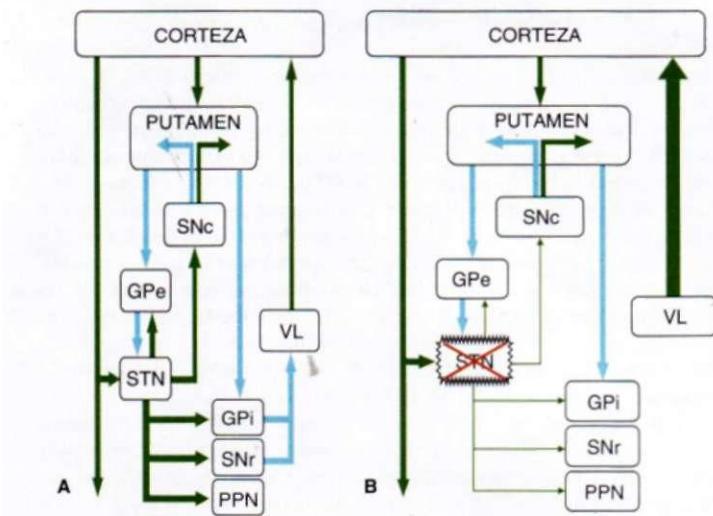
Existen informes de formas paroxísticas de corea relacionadas con enfermedades vasculares, hipoglucemia, hiperglucemia, diversas infecciones y trastornos degenerativos. La discinesia cinesigénica paroxística es rara, se caracteriza por episodios breves de corea iniciados por movimientos voluntarios súbitos. También se han descrito una corea senil benigna en personas mayores y una corea hereditaria benigna en niños. Estos trastornos son causa de cierta controversia y es importante asegurar que los pacientes no tienen enfermedad de Huntington.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 313) es el trastorno sistémico que causa corea con mayor frecuencia; la corea puede durar días a años. También se observa corea en pacientes con hipertiroidismo, diversos trastornos autoinmunitarios, infecciones incluido VIH, alteraciones metabólicas, policitemia vera rubra, después de cirugía a corazón abierto en población pediátrica y en relación con una gran variedad de medicamentos (en especial anticonvulsivos, cocaína, estimulantes del SNC, estrógenos y litio).

## COREA

La mayor prioridad es el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad subyacente, cuando es posible. La tetrabenazina (no disponible en Estados Unidos), neurolépticos, bloqueadores de la dopamina, propranolol, clonazepam y baclofen pueden ser útiles. El tratamiento no está indicado si el trastorno es leve y autolimitado.

**Discinesia inducida por levodopa.** El tratamiento crónico con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson muchas veces se acompaña de discinesias coreiformes que afectan la cabeza, cuello, tronco y extremidades. Por lo general, se relacionan con el nivel plasmático máximo de levodopa y el efecto clínico máximo (discinesia de dosis máxima), aunque pueden presentarse al inicio y con el descenso del efecto de la levodopa (discinesia difá-



**FIGURA 367-2. Diagrama esquemático del circuito normal de ganglios básales-tálamo-corteza (izquierda) y sus condiciones en el hemibalismo (derecha).** Las conexiones inhibitorias se muestran como flechas azules y las conexiones excitatorias como flechas verdes. **A.** En condiciones normales, el putamen se conecta con el GPI/SNr por las vías directa e indirecta. Las neuronas eferentes del globo pálido emiten señales inhibitorias al tálamo VL y modulan su efecto excitatorio en las neuronas motoras corticales. **B.** En el hemibalismo, la lesión del STN reduce la señal excitatoria al GPI/SNr y a su vez, disminuye la inhibición de las neuronas talamocorticales, lo que conduce a la activación excesiva de la corteza y al desarrollo de movimientos coreiformes. Los agonistas de la dopamina pueden ser útiles en el hemibalismo o la corea porque bloquean la excitación de neuronas inhibitorias en la vía directa (putamen → GPI/SNr) y porque previenen la inhibición de las neuronas restantes en la vía excitatoria indirecta (putamen → GPe → STN → GPI/SNr), lo que aumenta la actividad neuronal en GPI y la inhibición de la excitación talámica de la corteza. Las lesiones quirúrgicas del GPe también son beneficiosas, lo que sugiere que los patrones anormales de descarga neuronal en la eferencia de los ganglios básales son un factor contribuyente importante para el origen de la corea. GPe, segmento externo del globo pálido; GPI, segmento interno del globo pálido; SNr, sustancia negra, parte reticulada; SNC, sustancia negra, parte compacta; STN, núcleo subtalámico; VL, tálamo ventrolateral; PPN, núcleo pedunculopontino.

sica). Las discinesias pueden ser discapacitantes y también limitar la capacidad para utilizar al máximo la levodopa en el control de las manifestaciones de la PD. Se cree que las discinesias inducidas por levodopa se relacionan con cambios plásticos en las neuronas de los ganglios básales inducidos por la activación no fisiológica intermitente de los receptores para dopamina en el estriado debido a la vida media corta del fármaco. El tratamiento médico con manipulación de la dosis de levodopa, agonistas de la dopamina y amantadina puede ser útil, pero a menudo no logra un control satisfactorio. Los tratamientos quirúrgicos (ablación y estimulación) dirigidos al globo pálido y al núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus, STN*) pueden ser muy efectivos en los casos graves (cap. 366). Estudios recientes sugieren que las discinesias pueden prevenirse con la administración más continua de levodopa y otros agentes dopaminérgicos. La levodopa no causa discinesias en personas normales.

**Hemibalismo.** El hemibalismo es una forma violenta de corea que comprende movimientos bruscos, de lanzamiento, muy amplios en un lado del cuerpo. Tiende a haber compromiso predominante de los músculos proximales de las extremidades. Los movimientos pueden ser tan intensos que causen agotamiento, deshidratación, lesión local y en casos extremos, la muerte. La causa más frecuente es una lesión parcial (infarto o hemorragia) en el STN, aunque también hay casos con lesiones en el putamen (fig. 367-2). Por fortuna, el hemibalismo suele ser autolimitado y tiende a resolverse de manera espontánea en semanas o meses. Este trastorno es difícil de tratar con fármacos. Los agentes que producen mejorías más consistentes son la tetrabenazina (no disponible en Estados Unidos), haloperidol, propranolol, fenitoína, clonazepam y baclofeno. En casos extremos, la palidotomía es muy efectiva. Resulta interesante que las lesiones quirúrgicas del STN que se practican en la enfermedad de Parkinson casi nunca se relacionan con hemibalismo.

## TICS

**Síndrome de Gilles de la Tourette (TS).** Este síndrome es un trastorno neuroconductual llamado así en honor del neurólogo francés Georges Gilles de la Tourette. Afecta sobre todo a varones y se estima que la prevalencia es de 0.03 a 1.6%, aunque es probable que muchos casos leves no reciban atención médica. El síndrome de Gilles de la Tourette (*Tourette syndrome, TS*) se caracteriza por múltiples tics motores y vocalizaciones. Un *tic* es una contracción motora breve, rápida, recurrente, estereotipada y al parecer sin propósito. Los tics motores pueden ser "simples", con movimiento sólo en un grupo muscular (p. ej., parpadeo, fruncimiento de la nariz, sacudida del cuello), o "complejos", con compromiso coordinado de múltiples grupos musculares (p. ej., saltar, olfatear, sacudida de la cabeza y ecopraxia [movimientos copiados]). Los tics vocales también pueden ser simples (p. ej., gruñidos) o complejos (p. ej., ecolalia [repetición de las palabras de otros], palilalia [repetición de las propias palabras] y coprolalia [expresión de palabras obscenas]). También es posible que haya tics sensitivos, consistentes en sensaciones focales desagradables en la cara, cabeza o cuello. Algunos pacientes experimentan una urgencia irresistible de expresar los tics, pero pueden suprimirlos de manera voluntaria por cortos períodos. La intensidad de los tics es variable y es posible que desaparezcan por días o semanas para recurrir luego, a veces con un patrón distinto. Los tics tienden a presentarse entre los dos y 15 años de edad (siete años en promedio) y a menudo disminuyen o desaparecen en la edad adulta. Los trastornos conductuales relacionados incluyen ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno obsesivo-compulsivo. Algunos pacientes presentan trastornos de la personalidad, comportamientos autodestructivos, dificultades en la escuela y alteración de las relaciones interpersonales. Es factible que los tics se presenten en la edad adulta y se relacionan con diversos trastornos más, como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, traumatismo, distonía, fármacos (p. ej., levodopa, neurolepticos) y toxinas.

**Etiología y Fisiopatología.** Se cree que el síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno genético, pero todavía no se identifica un gen específico. La evidencia actual apoya un patrón hereditario complejo con uno o más genes mayores, múltiples loci, penetrancia baja e influencias ambientales. El riesgo de que una familia con un hijo afectado tenga un segundo hijo con el problema es cercano a 25%. Se desconoce la fisiopatología del TS, pero se han propuesto alteraciones en la neurotransmisión por dopamina, opioides y los sistemas de segundo mensajero.

## O SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Los pacientes con enfermedad leve a menudo requieren sólo educación y asesoría (para ellos mismos y para los familiares). El tratamiento farmacológico sólo está indicado cuando los tics son discapacitantes e interfieren con la calidad de vida. Por lo general, el tratamiento se inicia con el agonista alfa clonidina en dosis bajas e incremento gradual en la dosis y frecuencia hasta alcanzar el control satisfactorio. La guanaficina (0.5 a 2 mg/día) es un nuevo agonista alfa preferido por muchos médicos porque sólo se administra una vez al día. Si estos agentes no son efectivos, pueden usarse antipsicóticos. Se prefieren los neurolepticos atípicos (risperidona, 0.25 a 16 mg/día; olanzapina, 2.5 a 15 mg/día; zíprasidona 20 a 200 mg/día), ya que se acompañan de un menor riesgo de efectos colaterales extrapiramidales. Si no son efectivos, pueden intentarse los neurolepticos clásicos, como haloperidol, flufenazina o pimozida. Las inyecciones de toxina botulínica pueden controlar los tics focales que afectan pequeños grupos musculares. Las manifestaciones conductuales, en especial la ansiedad y las compulsiones, pueden ser una manifestación discapacitante del TS y deben tratarse. En este momento está en estudio el valor potencial de la DBS dirigida a la porción anterior de la cápsula interna.

## MIOCLONO

El mioclonio es un movimiento agitante breve, rápido (<100 ms), parecido a un choque que consiste en descargas musculares únicas o repetidas. Las sacudidas mioclónicas pueden ser focales, multifocales, segmentarias o generalizadas, y ocurren en forma espontánea, en relación con un movimiento voluntario (mioclonia de acción) o como respuesta a un estímulo externo (mioclonia reflejo o por sobresalto). El mioclonio negativo consiste en una sacudida debida a la pérdida breve de actividad muscular (p. ej., asterixsis en la insuficiencia hepática). Las sacudidas mioclónicas difieren de los tics en que interfieren con el movimiento normal y no pueden suprimirse. Pueden encontrarse en presencia de cambios patológicos en regiones cortical, sub-

cortical o medular; relacionadas con daño hipóxico (sobre todo después de paro cardíaco), encefalopatía y trastornos neurodegenerativos. El mioclonio reversible se encuentra con trastornos metabólicos (insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia), toxinas y muchos medicamentos. El mioclonio esencial es un trastorno familiar relativamente benigno caracterizado por movimientos multifocales semejantes a un relámpago. Las sacudidas mioclonicas pueden ser discapacitantes cuando interfieren con el movimiento normal. También es posible que sean inocuas y a menudo se observan en personas normales mientras despiertan o en tanto se quedan dormidas.

## O MIOCLONO

El tratamiento principal consiste en corregir el trastorno subyacente o eliminar algún agente agresor. El tratamiento farmacológico incluye uno o varios agentes GABA-érgicos, como ácido valproico (1 200 a 3 000 mg/día), Piracetam (8 a 20 g/día), clonazepam (2 a 15 mg/día) o primidona (500 a 1 000 mg/día). Estudios recientes sugieren que levetiracetam puede ser muy efectivo.

## TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Este importante grupo de trastornos del movimiento se relaciona sobre todo con fármacos que bloquean los receptores de dopamina (neurolepticos) o la transmisión dopaminérgica central. Estos medicamentos se usan sobre todo en psiquiatría, pero también son importantes en el tratamiento de la náusea y el vómito (p. ej., compazina) o trastornos gastroesofágicos (p. ej., metoclopramida). Los trastornos por movimiento hiperkinético secundarios a fármacos neurolepticos pueden dividirse en los que se presentan en forma aguda, subaguda o después de la exposición prolongada (síndromes tardíos). Los bloqueadores de la dopamina también pueden relacionarse con un síndrome reversible de parkinsonismo para el cual a menudo se prescriben anticolinérgicos al mismo tiempo, pero existe la preocupación de que esto aumente el riesgo de desarrollar un síndrome tardío.

**Agudos.** La distonía es la reacción farmacológica hiperkinética aguda más frecuente; casi siempre es generalizada en niños y focal en adultos (p. ej., blefaroespasio, torticolis o distonía bucomandibular). La reacción puede aparecer después de minutos de exposición y en la mayoría de los casos el tratamiento es exitoso con la administración parenteral de anticolinérgicos (benztropina o difenhidramina) o benzodiazepinas (lorazepam o diazepam). Además puede haber coreas, comportamientos estereotípicos y tics, sobre todo después de la exposición aguda a estimulantes del sistema nervioso central (SNC) como metilfenidato, cocaína o anfetaminas.

**Subagudos.** La acatisia es la reacción más frecuente en esta categoría. Consiste en inquietud motora con necesidad de moverse que se alivia con el movimiento. El tratamiento consiste en eliminar los agentes agresores. Cuando esto es imposible, los síntomas se aminoran con benzodiazepinas, anticolinérgicos, bloqueadores beta o agonistas de la dopamina.

**Síndromes tardíos.** Estos trastornos se desarrollan meses o años después de iniciar el agente neuroléptico. La discinesia tardía (*tardive dyskinesia*, TD) es la forma más frecuente y por lo general incluye movimientos coreiformes que afectan la boca, labios y lengua. En los casos graves se afectan el tronco, extremidades y músculos respiratorios. Los pacientes con trastornos afectivos tienen mayor probabilidad de presentar TD que aquellos con esquizofrenia. En cerca de un tercio de los casos, la TD remite en los tres meses siguientes a la suspensión del fármaco y la mayoría de los pacientes mejoran en el transcurso de varios años. Los movimientos a menudo son ligeros y más incómodos para la familia que para el paciente, pero pueden ser intensos y discapacitantes, sobre todo en presencia de un trastorno psiquiátrico subyacente. Los antipsicóticos atípicos (p. ej., clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) llevan un riesgo mucho menor de TD que los antipsicóticos tradicionales. Los pacientes jóvenes tienen menor riesgo de desarrollar TD inducida por neurolépticos, mientras que los ancianos, desdentados y los sujetos con disfunción cerebral orgánica subyacente tienen un riesgo más alto. Como la TD puede ser permanente y resistente al tratamiento, los antipsicóticos deben usarse con prudencia; hay que utilizar neurolépticos atípicos

siempre que sea posible, y la necesidad de su uso continuo debe revisarse en forma regular.

El tratamiento principal consiste en suspender el antipsicótico. Si el paciente recibe un antipsicótico tradicional y no es posible suspenderlo, debe intentarse sustituirlo por un antipsicótico atípico. El agente neuroléptico no debe suspenderse en forma súbita, ya que la abstinencia aguda puede inducir una agravación transitoria. A veces, la TD persiste después de suspender los antipsicóticos y es difícil de tratar. En ocasiones se obtiene mejoría con ácido valproico, anticolinérgicos o inyecciones de toxina botulínica. En los casos refractarios pueden ser útiles los agentes que agotan la catecolamina, como la reserpina y la tetrabenazina. La tetrabenazina se relaciona con sedación dependiente de la dosis e hipotensión ortostática. La reserpina es una alternativa, pero muchas veces se acompaña de depresión y no se usa con frecuencia. Otras alternativas incluyen baclofén (40 a 80 mg/día), clonazepam (1 a 8 mg/día) o ácido valproico (750 a 3 000 mg/día).

La exposición crónica a neurolépticos también se relaciona con distonía tardía, con compromiso preferencial de músculos axiales y movimientos de balanceo característicos del tronco y la pelvis. Con frecuencia, la distonía tardía persiste a pesar de suspender el medicamento y muchos pacientes son refractarios al tratamiento médico. En ocasiones son útiles el ácido valproico, los anticolinérgicos y la toxina botulínica. La acatisia tardía y el síndrome de Gilles de la Tourette tardío son raros, pero también ocurren después de la exposición a neurolépticos.

Los agentes neurolépticos además se relacionan con un síndrome neurológico maligno (*neuroleptic malignant syndrome*, NMS). Éste se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteración del estado mental, taquicardia, labilidad de la presión arterial y insuficiencia renal. Lo usual es que los síntomas se presenten días o semanas después de iniciar el fármaco. El NMS también puede desencadenarse por la abstinencia súbita de medicamentos contra el parkinsonismo en pacientes con PD. El tratamiento incluye cese inmediato del antipsicótico nocivo e introducción de un agente dopamínérgico (p. ej., agonistas de la dopamina, levodopa), dantroleno o benzodiazepinas. El tratamiento incluye además medidas de apoyo, como control de la temperatura corporal (antipiréticos y cobertores de enfriamiento), hidratación, reposición de electrólitos, control de la función renal y control de la presión arterial.

Los fármacos con actividad similar a la serotonina (triptófano, MDMA o "éxtasis", meperidina) o que bloquean la recaptación de la serotonina pueden inducir el síndrome por serotonina que es raro, pero potencialmente fatal. Se caracteriza por confusión, hipertermia, taquicardia y coma, así como rigidez, ataxia y temblor. El mioclonio a menudo es una manifestación importante, en contraste con el NMS, al cual se parece. Los pacientes pueden tratarse con propranolol, diazepam, difenhidramina, clorpromazina o ciproheptadina, además de medidas de apoyo.

Diversos fármacos más pueden relacionarse con trastornos por movimiento hiperkinético. Los ejemplos incluyen fenitoína (corea, distonía, temblor, mioclonio); carbamazepina (tics y distonía); antidepresivos tricíclicos (discinesias, temblor, mioclonio); fluoxetina (mioclonio, corea, distonía), anticonceptivos orales (discinesias); adrenérgicos (temblor); buspirona (acatisia, discinesias, mioclonio), y digoxina, cimetidina, diazóxido, litio, metadona y fentanilo (discinesias).

## TRASTORNOS PSICÓGENOS

Todos los trastornos del movimiento, incluidos temblor, tics, distonía, mioclonio, corea, balismo y parkinsonismo, pueden ser de origen psicógeno. El temblor que afecta las extremidades superiores es el trastorno del movimiento psicógeno más frecuente. Los movimientos psicógenos pueden ser resultado de un trastorno somatoformo o de conversión, de fingimiento (p. ej., búsqueda de una ganancia financiera), o un trastorno facticio (o sea, búsqueda de una ganancia psicológica). Los trastornos del movimiento de origen psicógeno son frecuentes (se estima que 2 a 3% de los pacientes en una clínica para trastornos del movimiento); más prominentes en las mujeres; discapacitantes para el paciente y su familia, y costosos para la sociedad (costo estimado de 20000 millones de dólares al año). Las manifestaciones clínicas sugestivas de un trastorno psicógeno del movimiento incluyen inicio agudo y un patrón de movimiento anormal inconsistente con un trastorno conocido. El diagnóstico se basa en la calidad no orgánica del movimiento, la ausencia de hallazgos de algún proceso patológico orgánico y las manifestaciones positivas que apuntan en forma específica a una enfermedad psicógena, como la variabilidad y la posibilidad de distraer al paciente del movimiento. Por ejemplo, la magnitud del temblor psicógeno aumenta con la atención y disminuye, incluso desaparece cuando el paciente se distrae, cuando se le pide que realice una tarea diferente o cuando no está consciente

de que es observado. Esto es lo opuesto a lo que ocurre con los trastornos orgánicos del movimiento, que tienden a agravarse cuando el paciente se distrae y se abaten con la atención. Otras manifestaciones positivas sugestivas de un problema psicógeno incluyen frecuencia del temblor variable o que se empata con la frecuencia del golpeteo en la extremidad contralateral, así como una respuesta positiva al placebo. Puede haber problemas psiquiátricos concomitantes, como la ansiedad, depresión y trauma emocional, pero no son necesarios para establecer el diagnóstico de un trastorno del movimiento psicógeno. Los trastornos del movimiento de origen psicógeno pueden ocurrir como entidad aislada o en presencia de algún problema orgánico subyacente. El diagnóstico a menudo puede hacerse con base en las meras manifestaciones clínicas, hay que evitar pruebas o medicamentos innecesarios. Es preciso identificar y tratar los problemas psiquiátricos de fondo. La psicoterapia y la hipnosis son valiosas en pacientes con una reacción de

conversión; la terapia cognitiva puede ser útil en personas con trastornos somatoformes. Los pacientes con hipocondriasis, trastornos facticios y fingimiento tienen mal pronóstico.

## LECTURAS ADICIONALES

- DENG H et al: Genetics of essential tremor. *Brain* 130:1456, 2007  
 GUSELLA JF, MACDONALD ME: Huntington's disease: Seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci* 31:533, 2006  
 LOUIS ED: Essential tremor. *Lancet Neurol* 4:100, 2005  
 TARSY D, SIMON DK: Dystonia. *N Engl J Med* 355:818, 2006  
 VIDALHET M et al: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352:459, 2005  
 WALKER FO: Huntington's disease. *Lancet* 369:218, 2007

# 368 Ataxias

Roger N. Rosenberg

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Ataxias

Los síntomas y signos de la ataxia son alteración de la marcha, habla poco clara (disartria silabeante), visión borrosa secundaria a nistagmo, incoordinación manual y temblor que aparece con el movimiento. Estos síntomas se deben a la afección del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes, incluidas las espinocerebelosas, y de las vías frontopontocerebelosas que se originan en la parte anterior del lóbulo frontal. Hay que distinguir la ataxia cerebelosa verdadera de la ataxia debida a una enfermedad del nervio vestibular o del laberinto, pues esta última provoca un trastorno de la marcha que se asocia a mareo, sensación de obnubilación leve o vértigo de cierta intensidad (cap. 22). La ataxia cerebelosa verdadera no se acompaña de estos síntomas vertiginosos y se manifiesta claramente por una marcha inestable secundaria al desequilibrio. En ocasiones, las perturbaciones sensitivas remedian el desequilibrio propio de enfermedades del cerebelo; con la ataxia sensitiva, el desequilibrio empeora de modo impresionante cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). En raras ocasiones, la debilidad de los músculos en la porción proximal del miembro pélvico remeda la enfermedad del cerebelo. En el paciente con ataxia, la velocidad de aparición y las características de estos síntomas cerebelosos son importantes para determinar los posibles diagnósticos diferenciales (cuadro 368-1). Un aumento progresivo, regular y lento de los síntomas, con afección bilateral y simétrica, sugiere que la causa de éstos puede ser de índole bioquímica, metabólica,

inmunitaria o tóxica. Por el contrario, una sintomatología unilateral y focal, con cefalea y alteración del nivel de conciencia, probablemente acompañada de parálisis de los pares craneales ipsolaterales y de pérdida de fuerza contralateral, apunta a la existencia de una lesión cerebelosa ocupante de espacio.

**ATAXIA SIMÉTRICA.** Una ataxia simétrica y progresiva puede clasificarse también, según su comienzo, en aguda (comienzo durante horas o días), subaguda (semanas o meses) o crónica (meses o años). Las formas reversibles y agudas de ataxia son las producidas por la intoxicación con alcohol, fenitoína (fenilhidantoína), barbitúricos y otros agentes. Son también causas de ataxia aguda o subaguda la intoxicación producida por la exposición al tolueno, la inhalación de gasolina, de pegamento, de pinturas en aerosol, la exposición al metilmercurio o al bismuto, o el tratamiento con quimioterápicos citotóxicos, como el fluorouracilo y el paclitaxel. Los pacientes que sufren un síndrome posinfeccioso (sobre todo después de la varicela) pueden presentar ataxia de la marcha y leve disartria, ambas reversibles (cap. 375). Otras causas infecciosas poco frecuentes de ataxia adquirida son los poliovirus, los virus coxsackie, los echovirus, el virus de Epstein-Barr, la toxoplasmosis, *Legionella* y la enfermedad de Lyme.

Una ataxia de la marcha subaguda que se presenta durante semanas o meses (degeneración cerebelosa aguda del vermis) puede ser consecuencia directa de la combinación de alcoholismo y desnutrición, sobre todo por la carencia de vitaminas B<sub>1</sub> y B<sub>12</sub>. También se ha vinculado con ataxia la hiponatriemia. La ataxia cerebelosa paraneoplásica acompaña a diversos tumores (y autoanticuerpos) como los cánceres de mama y ovario (anti-Yo), el cáncer microcítico pulmonar (anticuerpo de calcio regulado por voltaje, de tipo PQ) y enfermedad de Hodgkin (anti-Tr) (cap. 97). Otro síndrome paraneoplásico que se acompaña de mioclono y opsoclono se

CUADRO 368-1 CAUSAS DE LA ATAXIA CEREBELOSA

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focales e ipsolaterales		
Aguda (horas a días)	Subaguda (días a semanas)	Crónica (meses a años)	Aguda (horas a días)	Subaguda (días a semanas)	Crónica (meses a años)
Intoxicación: alcohol, litio, difenilhidantoína, barbitúricos (antecedentes y estudio toxicológico positivos)	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamentos; quimioterápicos citotóxicos	Síndrome paraneoplásico Síndrome de antícerberos contra gliadina Hípotiroidismo	Vasculares: infartos o hemorragia cerebelosos o hematoma subdural Infecciosas: absceso cerebeloso (presencia de una masa patológica en MRI/CT; antecedentes positivos prolesivos)	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (signos positivos de la neoplasia en MRI/CT) Cuadros desmielinizantes: esclerosis múltiple (los datos de la anamnesis, de LCR y MRI concuerdan)	Gliosis estable consecuencia de lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable detectada en MRI/CT que tiene más de algunos meses)
Cerebelitis vírica aguda (los datos del LCR apoyan la presencia de infección vírica aguda)	Alcohólica-nutricional (deficiencia de vitaminas B <sub>1</sub> y B <sub>12</sub> )	Enfermedades hereditarias Tabes dorsal (sífilis terciaria)		Leuconecefalopatía multifocal vinculada con el SIDA (positividad de VIH y del recuento de células CD4+ respecto a SIDA)	Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (la malformación se identificó en MRI/CT)
Síndrome posinfeccioso	Enfermedad de Lyme	Reacciones tóxicas por fenilhidantoína			

**Abreviaturas:** LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

observa en los cánceres de mama (anti-Ri) y pulmón, y el neuroblastoma. Los niveles altos de anticuerpos séricos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD) se relacionan con un síndrome atáxico progresivo que afecta el habla y la marcha. En lo que toca a todas estas ataxias paraneoplásicas, el síndrome neurológico puede ser el cuadro inicial con el que se manifiesta el cáncer. Otra ataxia progresiva mediada por mecanismos inmunitarios es la que aparece junto con anticuerpos contra gliadina (y contra endomisio) y el haplotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQB 1\*0201; en algunas personas afectadas, en la biopsia de intestino delgado se observa atrofia de vellosidades, compatible con la enteropatía sensible a gluten (cap. 288). Por último, la ataxia progresiva subaguda puede ser causada por una prionopatía, en particular si hay una causa infecciosa, como la que se transmite por la hormona del crecimiento humano contaminada (cap. 378).

La ataxia locomotora simétrica crónica sugiere un trastorno hereditario (que se expone más adelante en este capítulo), un trastorno metabólico o una infección crónica. Siempre hay que pensar en el hipotiroidismo como una forma de ataxia locomotora reversible y de tratamiento fácil. Las enfermedades infecciosas que se manifiestan originalmente por ataxia son la sífilis meningoangular y la tabes dorsal, por degeneración de las columnas posteriores y las vías espinocerebelosas en la médula espinal.

**ATAXIA FOCAL.** La ataxia focal aguda suele ser consecuencia de una enfermedad cerebrovascular, por lo general un infarto isquémico, o una hemorragia cerebelosa. Estas lesiones producen de manera característica síntomas cerebelosos ipsilaterales al cerebro lesionado, y pueden acompañarse de alteración del nivel de conciencia debido a la compresión del tallo encefálico o a hipertensión intracranal; pueden producirse signos de afección de la protuberancia ipsilateral, como la parálisis de los pares craneales VI y VII. La presencia de signos focales de ataxia aguda que empeoran de manera progresiva debe propiciar la sospecha cuanto antes de un hematoma subdural de la fosa posterior, un absceso bacteriano o un tumor cerebeloso primario o metastásico. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) revelarán la presencia de cualquier proceso de tal tipo. Muchas de estas lesiones representan verdaderas urgencias neurológicas, como una herniación repentina, sea en sentido rostral a través de la tienda del cerebelo o caudal, con herniación de las amigdalas cerebelosas a través del agujero occipital, que suele tener consecuencias devastadoras. A veces se necesita la descompresión quirúrgica inmediata (cap. 269). El cuadro inicial de un linfoma o de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) en una persona con SIDA puede incluir un síndrome cerebeloso focal agudo o subagudo. Entre las causas crónicas de la ataxia progresiva están la esclerosis múltiple (cap. 375) y lesiones congénitas como la malformación de Chiari (cap. 372) o un quiste congénito de la fosa posterior (síndrome de Dandy-Walker).

## ATAXIAS HEREDITARIAS

Pueden tener mecanismos de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o materno (mitocondrial). La clasificación genómica (cuadro 368-2) ha sustituido en gran medida a las anteriores basadas en la sola expresión clínica.

Aunque las manifestaciones clínicas y los hallazgos neurohistopatológicos de la enfermedad cerebelosa dominan el cuadro clínico, puede haber también cambios característicos en los ganglios bálsicos, el tallo encefálico, la médula espinal, los nervios ópticos, la retina y los nervios periféricos. En grandes familias con ataxia de herencia dominante, hay muchos grados de afección, desde las manifestaciones exclusivamente cerebelosas, hasta los trastornos mixtos cerebelosos y del tallo encefálico, o síndromes cerebelosos y de los ganglios bálsicos, o enfermedad conjunta de la médula espinal y de los nervios periféricos. Rara vez, puede haber también demencia. En una misma familia con ataxia de herencia dominante, el cuadro clínico suele ser constante, aunque en ocasiones la mayoría de los miembros de la familia afectados muestran un síndrome característico, en tanto que otros pocos tienen un fenotipo completamente diferente.

## ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Las ataxias espinocerebelosas (*spinocerebellar ataxias*, SCA) autosómicas incluyen desde SCA de tipo 1 hasta SCA28, la atrofia dentatorrubropalidolumiana (*dentatorubropallidoluysian atrophy*, DRPLA) y la ataxia episódica (*episodic ataxia*, EA) de tipos 1 y 2 (cuadro 368-2). Surge SCA1, SCA2, SCA3 [enfermedad de Machado-Joseph (*Machado-Joseph disease*, MJD)], SCA6, SCA7 y SCA17 por expansiones de repetición del triplete CAG en genes diferentes. SCA8 surge como una expansión de repetición de CTG no "traducida", SCA12 está vinculada a una repetición de CAG "no traducida" y SCA 10 es causada por una repetición de pentanucleótido no traducida. Hay superposición de los fenotipos clínicos de tales ataxias espinocerebelosas autosómicas. El genotipo se ha convertido en el parámetro para el diagnóstico y la clasificación de las SCA. El triplete CAG codifica la glutamina, y las expansiones de los tripletes CAG determinan la formación de proteínas con poliglutamina expandida, conocidas como *ataxinas*, que producen una ganancia de función tóxica que se hereda con carácter autosómico dominante. Aunque el fenotipo que determina cada gen de la enfermedad es variable, se produce un modelo de pérdida neuronal con gliosis que es relativamente característico de cada tipo de ataxia. Los estudios inmunohistoquímicos y bioquímicos han demostrado la existencia de un cúmulo de la poliglutamina mutante específica, que contiene las proteínas de la ataxina, de localización citoplasmática (SCA2), neuronal (SCA1, MJD, SCA7) o nucleolar (SCA7). Las ataxinas con poliglutamina expandida que contienen más de casi 40 glutaminas resultan potencialmente tóxicas para las neuronas por diversos motivos, entre ellos los siguientes: la presencia en las neuronas afectadas de niveles altos de expresión del gen de la ataxina con poliglutamina mutante; un cambio conformacional de la proteína agregada a una estructura con plegamiento beta; un transporte anormal de la ataxina al interior del núcleo (SCA1, MJD, SCA7); la unión a otras proteínas con poliglutamina, entre ellas la proteína

CUADRO 368-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

Nombre	Locus	Fenotipo
<b>SCA1 (autosómica dominante tipo 1)</b>	6p22-p23 con repeticiones CAG (exónicas), proteína nuclear acida rica en leucina (LANP), proteína de interacción con región específica Ataxina 1	Ataxia con oftalmoparesia, hallazgos piramidales y extrapiramidales
<b>SCA2 (autosómica dominante tipo 2)</b>	12q23-q24.1 con repeticiones CAG (exónicas) Ataxina 2	Ataxia con sacudidas oculares lentas, con hallazgos piramidales y extrapiramidales mínimos
<b>Enfermedad de Machado-Joseph/SCA3 (autosómica dominante tipo 3)</b>	14q24.3-q32 con repeticiones CAG (exónicas); codifica para proteasa de ubiquitina (inactiva con expansión de poliglutamina); recambio alterado de proteínas celulares por disfunción del proteosoma MJD-ataxina 3	Ataxia con oftalmoparesia y signos piramidales, extrapiramidales y amiotrópicos variables
<b>SCA4 (autosómica dominante tipo 4)</b>	16q22.1 -ter; proteína que contiene el dominio de homología con pleckstrina, familia G, miembro 4; (PLEKHG4; puratrofina 1: proteína 1 relacionada con atrofia de células de Purkinje; incluida repetición de espectrina y el factor de intercambio de guanina-nucleótido, GEF para Rho GTP-ases)	Ataxia con movimientos oculares normales, neuropatía axónica sensitiva y signos piramidales
<b>SCA5 (autosómica dominante tipo 5)</b>	11 p1 2-ql 2; mutaciones en espectrina beta III; (SPTBN2); estabiliza al transportador de glutamato EAAT4; descendientes del presidente Abraham Lincoln	Ataxia y disartria

(continúa)

CUADRO 368-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (CONTINUACIÓN)

Nombre	Locus	Fenotípo
SCA6 (autosómica dominante tipo 6)	19p13.2 con repeticiones CAG en gen del canal de calcio dependiente del voltaje $\alpha_1$ (exónico); proteína CACNA1A, subunidad del canal de calcio tipo P/Q	Ataxia y disartria, nistagmo, pérdida sensitiva propioceptiva leve
SCA7 (autosómica dominante tipo 7)	3p14.1-p21.1 con repeticiones CAG (exónico); ataxina 7; subunidad de GCN5, complejos con acetiltransferasa de histona; proteína de unión con ataxina 7; proteína relacionada con Cbl (CAP; SH3D5)	Oftalmoparesia, pérdida visual, ataxia, disartria, respuesta extensora parcial, degeneración pigmentaria de la retina
SCA8 (autosómica dominante tipo 8)	13q21 con repeticiones CTG; región no traducida 3' no codificadora del RNA transcripto	Ataxia de la marcha, disartria, nistagmo, espasticidad de piernas y menor sensibilidad a la vibración
SCA10 (autosómica dominante tipo 10)	22q13; repetición de pentanucleótido ATTCT; no codificadora, intrón 9	Ataxia de la marcha, disartria, nistagmo, convulsiones motoras complejas parciales y generalizadas, polineuropatía
SCA11 (autosómica dominante tipo 11)	15q14-q21.3 por enlace	Ataxia de la marcha y extremidades de progresión lenta, disartria, nistagmo vertical, hiperreflexia
SCA12 (autosómica dominante tipo 12)	5q31-q33 por enlace; repetición CAG; fosfatasa 2A de proteína; subunidad B reguladora (PPP2R2B); proteína PP2A, fosfatasa de serina/treonina	Tremor, disminución de movimiento, aumento de reflejos, distonía, ataxia, disautonomía, demencia, disartria
SCA13 (autosómica dominante tipo 13)	19q13.3-q14.4	Ataxia, piernas > brazos, disartria, nistagmo horizontal; retraso en el desarrollo motor; retraso en el desarrollo mental; aumento de reflejos tendinosos; MRI, atrofia de cerebro y protuberancia anular
SCA14 (autosómica dominante tipo 14)	19q13.4; proteincinasa Cy(PRKCG). mutaciones de sentido erróneo incluida eliminación en marco y una mutación en sitio de empalme entre otras; cinasa de serina/treonina	Ataxia de la marcha; ataxia piernas > brazos; disartria; ataxia pura con inicio tardío; mioclonia; temblor de cabeza y extremidades; aumento de reflejos tendinosos profundos en los tobillos; distonía y neuropatía sensitiva ocasional
SCA15 (autosómica dominante tipo 15)	3p24.2-3pter	Ataxia de marcha y extremidades; disartria, nistagmo, MRI, atrofia de parte superior de vermis, respeto de hemisferios y amígdalas
SCA16 (autosómica dominante tipo 16)	8q22.1-24.	Ataxia cerebelar pura y temblor de la cabeza, ataxia de la marcha y disartria; nistagmo evocado con mirada horizontal; MRI, atrofia cerebelar, sin cambios en tallo encefálico
SCA17 (autosómica dominante tipo 17)	6q27; expansión CAG en el gen ( <i>TBP</i> ) de la proteína de unión con TATA	Ataxia de la marcha, demencia, parkinsonismo, distonía, corea, convulsiones; hiperreflexia; disartria y disfagia; MRI, atrofia cerebelar y cerebral
SCA18 (autosómica dominante tipo 18)	7q22-q32	Ataxia; neuropatía motora y sensitiva; temblor de la cabeza; disartria; respuestas extensoras plantares en algunos pacientes; neuropatía axónica sensitiva; EMG, desnervación; MRI, atrofia cerebelar
SCA19 (autosómica dominante tipo 19)	1p21-q21	Ataxia, temblor, daño cognitivo, mioclonia; MRI, atrofia del cerebro
SCA20 (asignado)	Cromosoma 1	Disartria; ataxia de la marcha; sacudidas oculares evocadas con la mirada; temblor palatino; calcificación dentada en la CT; MRI, atrofia cerebral
SCA21 (autosómica dominante tipo 21)	7p21.3-p15.1	Ataxia, disartria, manifestaciones extrapiramidales de acinesia, rigidez, temblor, defecto cognitivo; disminución de reflejos tendinosos profundos; MRI, atrofia cerebelar, ganglios básales y tallo encefálico normal
SCA22 (autosómica dominante)	1p21-q23	Ataxia cerebelar pura; disartria; disfagia; nistagmo; MRI, atrofia cerebelar
SCA23 (autosómica dominante)	20p13-12.3	Ataxia de la marcha; disartria; ataxia de extremidades; nistagmo, dismetría; pérdida de sensibilidad a vibración en las piernas; respuestas plantares extensoras; MRI, atrofia cerebelar
SCA25 (autosómica dominante)	2p15-p21	Ataxia, nistagmo, pérdida de sensibilidad a vibración en algunos; dolor abdominal; la náusea y vómito pueden ser marcados; ausencia de reflejos en los tobillos; ausencia de potenciales de acción en nervios sensitivos; MRI, atrofia cerebelar, tallo encefálico normal
SCA26 (autosómica dominante)	19p13.3	Ataxia de la marcha; ataxia de extremidades, disartria; nistagmo; MRI, atrofia cerebelar
SCA27 (autosómica dominante)	13q34; proteína factor 14 de crecimiento de fibroblastos; mutación F145S; produce menor estabilidad de proteína	Tremor en extremidades y cabeza, discinesia bucofacial; ataxia de brazos > piernas, ataxia de la marcha; disartria; nistagmo; síntomas psiquiátricos; defecto cognitivo; MRI, atrofia cerebelar
SCA28 (autosómica dominante)	18p11.22-q1.12	Ataxia de extremidades y marcha; disartria; nistagmo; oftalmoparesia; hiperreflexia de piernas y respuestas plantares extensoras; MRI, atrofia cerebelar
Atrofia de núcleos dentado, rojo, pálido y cuerpo de Luys (autosómica dominante)	12p13.31 con repeticiones CAG (exónicas) Atrofina	Ataxia, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclonia, demencia
Ataxia de Friedreich (autosómica dominante)	9q13-q21.1 con repeticiones GAA intrónicas, en intrón al final del exón 1	Ataxia, arreflexia, respuestas plantares extensoras; defectos en la sensibilidad de posición, miocardiopatía; diabetes mellitus; escliosis; deformidades en los pies; atrofia óptica; forma de inicio tardío, hasta los 50 años con conservación de reflejos tendinosos profundos, progresión más lenta, menores deformidades esqueléticas, se relaciona con una cantidad intermedia de repeticiones GAA y mutaciones de sentido erróneo en un alelo de la frataxina
Ataxia de Friedreich (autosómica recesiva)	Frataxina defectuosa; regulación anormal del metabolismo mitocondrial del hierro; el hierro se acumula en las mitocondrias en las levaduras mutantes	Igual al fenotípo rastreado a 9q, pero se relaciona con deficiencia de vitamina E
Neuropatía atáxica sensitiva y oftalmoparesia (SANDO) con disartria (autosómica recesiva)	8q13.1-q13.3 (deficiencia de TTP-a)	Ataxia de inicio en el adulto joven, neuropatía sensitiva, oftalmoparesia, pérdida auditiva, síntomas gástricos; una variante de oftalmoparesia externa progresiva; MRI, anomalías cerebelares y talámicas; aumento ligero del lactato y creatininas
Síndrome de von Hippel-Lindau (autosómico dominante)	3p26-p25	Hemangioblastoma cerebelar; feocromocitoma
Mioclonia báltico (de Unverricht-Lundborg) (recesivo)	21q22.3; cistatina B; repeticiones adicionales de 12 pares de bases en tandem	Epilepsia con mioclonia; ataxia de inicio tardío; responde al ácido valproico, clonazepam, fenobarbital

(continúa)

CUADRO 368-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (CONTINUACIÓN)

Nombre	Locus	Fenotipo
Síndrome de Marinesco-Sjögren (recesivo)	5q31; proteína SIL 1, factor de intercambio de nucleótido para la proteína de golpe de calor 70 (HSP70); HSPAS de chaperona; duplicación de 4 nucleótidos homocigótica en exón 6; también heterocigoto compuesto	Ataxia, disartria; nistagmo; retraso en la maduración motora y mental; rabdomiolisis después de enfermedad vírica; debilidad; hipotonía; arreflexia; cataratas en la infancia; talla baja; cifoescoliosis; contracciones; hipogonadismo
Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	Cromosoma 13q1 2; gen SACS; pérdida de actividad del péptido Sacsina	Ataxia de inicio en la infancia, espasticidad, disartria, atrofia muscular distal, deformidad de pies, estriaciones en la retina, prolapsio de la válvula mitral
Síndrome de Kearns-Sayre (esporádico)	Eliminación en mtDNA y mutaciones por duplicación	Ptosis, oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, miocardiopatía, diabetes mellitus, sordera, bloqueo cardíaco, aumento de proteína en LCR, ataxia
Epilepsia mioclónica y síndrome de fibras deshilaciadas (MERRF) (herencia materna)	Mutaciones en mtDNA del tRNA <sup>+</sup> en 8344; también mutación en 8356	Epilepsia mioclónica, miopatía de fibras rasgadas, ataxia
Síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y apoplejía (MELAS) (herencia materna)	Mutación en tRNA <sup>+</sup> en 3243; también en 3271 y 3252	Cefalea, apoplejía, acidosis láctica, ataxia
Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)	ATPasaO (Complejo 5); mutación puntual en mtDNA en 8993	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa, demencia, convulsiones
Ataxia episódica, tipo 1 (EA-1) (autosómica dominante)	12p13; gen del canal de potasio activado por voltaje, KCNA1; mutación Phe249Leu; síndrome variable	Ataxia episódica por minutos, desencadenada por sobresalto o ejercicio, con mioquimia facial y manual; los signos cerebelares no son progresivos; movimientos coreoatetósicos; responde a fenitoína
Ataxia episódica, tipo 2 (EA-2) (autosómica dominante)	19p-13 {CACNA1A} (alélico con SCA6) (subunidad del canal de calcio dependiente de voltaje a <sub>1</sub> a <sub>2</sub> ); mutación puntual o pequeñas eliminaciones; alélico con SCA6 y migraña hemipléjica familiar	Ataxia episódica por días, desencadenada por estrés, fatiga; con nistagmo en la mirada hacia abajo; nistagmo; vértigo; vómito; cefalea; se produce atrofia cerebelar; signos cerebelares progresivos; responde a acetazolamida
Ataxia episódica tipo 3 (autosómica dominante)	1q42	Ataxia episódica; 1 min a más de 6 h; inducida por movimiento; vértigo y acúfenos; cefalea, responde a acetazolamida
Ataxia episódica tipo 4 (autosómica dominante)	No se ha realizado mapeo	Ataxia episódica; vértigo; diplopia; defecto ocular de búsqueda lenta; sin respuesta a acetazolamida
Ataxia episódica tipo 5 (autosómica dominante)	2q22-q23; proteína CACNB4P4	Ataxia episódica; horas a semanas; convulsiones
Ataxia episódica tipo 6	5p13; SLC1A3; transportador de glutamina en astrocitos	Ataxia episódica; convulsiones; daño cognitivo menos de 24 h
Ataxia episódica tipo 7 (autosómica dominante)	19q13	Ataxia episódica; vértigo; debilidad; menos de 24 h
Ataxia episódica con convulsiones, migraña y hemiplejía alternante • (autosómica dominante)	SLC1A3; 5p13; proteína EAAT1; mutaciones de sentido erróneo; transportador glial del glutamato (GLAST); 1047 C a G; prolina a arginina	Ataxia, duración 2-4 días; hipotonía episódica; retraso en hitos del desarrollo motor, convulsiones, migraña, hemiplejía alternada, ataxia leve del tronco, coma, enfermedad febril como desencadenante; MRI, atrofia cerebelar
Síndrome de temblor/ataxia por X frágil (FXTAS) dominante ligado aX	Xq27.3; expansión CGG previa a mutación en gen FMR1; expansiones de 55 a 200 repeticiones en 5UTR del mRNA FMR-1; supuesto efecto tóxico de RNA dominante	Ataxia de inicio tardío con temblor, daño cognitivo, parkinsonismo ocasional; varones afectados casi siempre, aunque también hay informes en mujeres; el síndrome es muy preocupante si el varón afectado tiene un nieto con retraso mental; la MRI muestra aumento de señal T2 en pedúnculos cerebelares medios, atrofia cerebelar y atrofia cerebral diseminada ocasional
Ataxia telangiectasia (autosómica recesiva)	11 q22-23; gen ATM para regulación del ciclo celular; transducción de señal mitogénica y recombinación meiótica	Telangiectasia, ataxia, disartria, infecciones pulmonares, neoplasias del sistema linfático; deficiencia de IgA e IgG; diabetes mellitus; cáncer mamario
Ataxia cerebelar de inicio temprano con conservación de reflejos tendinosos (autosómica recesiva)	13q11-12	Ataxia; neuropatía; conservación de reflejos tendinosos; daño cognitivo y de funciones visuoespaciales; MRI, atrofia cerebelar
Ataxia con apraxia oculomotora (AOA1) (autosómica recesiva)	9p13; la proteína es miembro de la superfamilia de triada de histidina, participa en la reparación del DNA	Ataxia; disartria; dismetría de extremidades; distonía; apraxia oculomotora; atrofia óptica; neuropatía motora; pérdida sensitiva tardía (vibración)
Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2) (autosómica recesiva)	9q34; proteína senataxina; participa en la maduración y terminación del RNA; superfamilia de helicasa 1	Ataxia de la marcha, coreoatetosis; distonía; apraxia oculomotora; neuropatía; pérdida de sensibilidad a la vibración; pérdida de sentido de posición y pérdida al tacto ligero; ausencia de reflejos tendinosos profundos, respuesta plantar extensora
Ataxia cerebelar con deficiencia de coenzima Q10 muscular (autosómica recesiva)	9p13	Ataxia; hipotonía; convulsiones; retraso mental; aumento de reflejos tendinosos profundos; respuestas plantares extensoras; niveles bajos de coenzima Q10 en cerca de 25% de los pacientes con bloqueo en la transferencia de electrones al complejo 3; puede responder a la coenzima 10
Síndrome de Joubert (autosómica recesiva)	9q34.3	Ataxia; ptosis; retraso mental; apraxia oculomotora; nistagmo; retinopatía protrusión rítmica de la lengua; hiperpnea o apnea episódica; hoyuelos en las muñecas y codos; telecanthus (distancia anormalmente grande entre los cantos mediales de los párpados); micrognathia
Anemia sideroblástica y ataxia espinocefálica (recesivo ligado a X)	Xq13; transportador del cásico 7 de unión con ATP (ABCB7; ABC7); membrana interna mitocondrial; homeostasis del hierro; exportación de la matriz al espacio intermembrana	Ataxia; aumento de niveles eritrocíticos de protoporfirina libre; sideroblastos anulares en médula ósea; las mujeres heterocigóticas pueden tener anemia leve, pero no ataxia
Ataxia espinocefálica de inicio infantil de Niikali era/ (autosómica recesiva)	10q23.3-q24.1; proteína (gen) de destello; homocigótico para mutaciones Tyr508Cys	Ataxia infantil, neuropatía sensitiva; atetosis, defecto auditivo, disminución de reflejos tendinosos profundos; oftalmoplejía, atrofia óptica; convulsiones; hipogonadismo primario en mujeres
Hipceruloplasminemia con ataxia y disartria (autosómica recesiva)	Gen de ceruloplasmina; 3q23-q25 (trp858ter)	Ataxia de la marcha y disartria; hiperreflexia; atrofia cerebelar en la MRI; depósito de hierro en el cerebelo, ganglios basales, tálamo e hígado; inicio en el cuarto decenio
Ataxia espinocefálica con neuropatía (SCAN1) (autosómica recesiva)	Fosfodiesterasa 1 de tiroxil-DNA (TDP-1) 14q31-q32	Inicio en el segundo decenio; ataxia de la marcha, disartria, convulsiones, atrofia del vermis cerebelar en la MRI, dismetria

Abreviaturas: MRI, imágenes por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo.

de la transcripción que fija TATA y la proteína que fija la unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico (*cyclic AMP response element binding*, CREB), alterando sus funciones; modificando la eficiencia del sistema de la ubiqutina-proteosoma del metabolismo de las proteínas, e induciendo apoptosis neuronal. La existencia de una edad de comienzo cada vez más temprana (anticipación) y de una enfermedad cada vez más agresiva en las generaciones siguientes se deben a la posterior expansión de la repetición del triplete CAG y una mayor cantidad de poliglutamina en la ataxina mutante. A continuación se comentan las principales características de los trastornos más frecuentes.

**SCA1.** Anteriormente se le denominaba *atrofia olivopontocerebelosa*, pero los datos genómicos han demostrado que esta entidad comprendía varios genotipos diferentes cuyas manifestaciones clínicas se solapan.

**SÍNTOMAS Y SIGNOS.** La SCA1 se manifiesta al comienzo o mediada la edad adulta y se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa progresiva del tronco y las extremidades, alteración del equilibrio y de la marcha, lentitud de los movimientos voluntarios, disgracia silabeante, movimientos oculares nistagmoides y temblor oscilatorio de la cabeza y del tronco. También puede cursar con disgracia, disfagia y parálisis oculomotor y facial. Los síntomas extrapiramidales comprenden rigidez, facies inexpresiva y temblor parkinsoniano. Los reflejos suelen ser normales, pero los rotulianos y los aquileos pueden estar abolidos y pueden aparecer respuestas plantares extensoras. Algunas veces también se asocia demencia, pero suele ser leve. Es frecuente la alteración de la función esfinteriana, con incontinencia urinaria y, a veces, fecal. En la MRI resulta evidente la atrofia del cerebelo y del tronco encefálico (fig. 368-1).

En el examen macroscópico *post mortem* del cerebro, resulta muy evidente la atrofia de la mitad anterior de la protuberancia, la desaparición de la eminencia olivar sobre la superficie anterior del bulbo raquídeo y la atrofia cerebelosa. En el examen histológico se aprecia una pérdida variable de células de Purkinje, disminución del número de células en las capas molecular y granulosa, desmielinización del pedúnculo cerebeloso medio y de los hemisferios cerebelosos, y una intensa pérdida de células en los núcleos de la protuberancia y en las olivas. En los casos que presentan signos extrapiramidales pueden encontrarse cambios degenerativos en el cuerpo estriado, en especial en el putamen, y pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra. Es frecuente encontrar una degeneración más extensa del sistema nervioso central (SNC), con afectación de los cordones posteriores y de las fibras espinocefelobosas.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** SCA1 codifica un producto génico llamado *Htr1a* ataxina 1, nueva proteína de función desconocida. El alelo mutante posee 40 p y i repeticiones CAG dentro de la región de codificación, en tanto que los alelos de personas no afectadas tienen 36 repeticiones o menos. Se han descrito los casos de algunos pacientes con 38 a 40 repeticiones de CAG. Se advierte una correlación directa entre un número mayor de repeticiones y la edad de comienzo más temprana de SCA1. Los pacientes juveniles tienen cifras mucho mayores de repeticiones y cabe prever que seguirán apareciendo en nuevas generaciones. Los ratones transgénicos que portaban SCA1 terminaron por mostrar ataxia y alteraciones de las células de Purkinje. Para la muerte celular desencadenada por una proteína mutante, al parecer se necesita la localización nuclear, pero no la agregación de ataxina 1.

**SCA2 . SÍNTOMAS Y SIGNOS.** Otro fenotipo clínico, la SCA2, ha sido descrito en cubanos e hindúes. Los primeros probablemente comparten un ancestro y esta población puede ser el grupo homogéneo más grande de pacientes atáxicos que se haya descrito. La edad de comienzo varía desde los dos a los 65 años y existe una considerable variabilidad clínica dentro de las distintas familias. Los signos neuropatológicos y clínicos son compatibles con el diagnóstico de SCA1, que incluyen sacudidas oculares lentas, ataxia, disgracia, rigidez parkinsoniana, palidez del disco óptico, espasticidad leve y degeneración retiniana, pero SCA2 es una forma peculiar de enfermedad degenerativa del cerebro.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** El gen en las familias con SCA2 también contiene expansiones de repeticiones CAG que codifican una proteína que contiene poliglutamina, la ataxina 2. Los alelos normales contienen 15 a 32 repeticiones y los mutantes, 35 a 77 de ellas.

**Enfermedad de Machado-Joseph/SCA3.** La enfermedad de Machado-Joseph (MJD) fue descrita por primera vez en Nueva Inglaterra y en California



**FIGURA 368-1. Plano sagital de resonancia magnética cerebral** de un varón de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disgracia debidas a una SCA1, que muestra atrofia cerebelosa (flechas).

entre portugueses y sus descendientes. Luego, se ha encontrado en familias procedentes de Portugal, Australia, Brasil, Canadá, China, Inglaterra, Francia, India, Israel, Italia, Japón, España, Taiwán y Estados Unidos. En la mayoría de las poblaciones, es la ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente.

**SÍNTOMAS Y SIGNOS.** La MJD se ha dividido en tres tipos clínicos. En la MJD tipo I (tipo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-distorfia), los déficit neurológicos aparecen en los dos primeros decenios de la vida y se manifiestan por debilidad y espasticidad de las extremidades, sobre todo de las inferiores, generalmente con distonía de la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Son frecuentes los cíones rotuliano y aquileo, y las respuestas plantares extensoras. La marcha es lenta y rígida, con un ligero aumento de la base de sustentación y tambaleo de un lado a otro; esta marcha está producida por la espasticidad y no por una verdadera ataxia. No hay titubeo del tronco. La debilidad y la espasticidad de la faringe producen dificultades para deglutar y hablar. Son destacables la presencia de nistagmo horizontal y vertical, de sacudidas oculares hipométricas o hipermetrías, la ausencia de sacudidas oculares rápidas, y la alteración de la mirada vertical superior. Son frecuentes como manifestaciones tempranas las fasciculaciones y miocimias faciales, las fasciculaciones lingüales sin atrofia, la oftalmoparesia y cierto exoftalmos.

En la MJD tipo II (tipo atáxico), aparecen verdaderos déficit cerebelosos, como disgracia y ataxia de la marcha y de las extremidades, que aparecen entre el segundo y el cuarto decenios de la vida, junto con signos corticoespinales y extrapiramidales de espasticidad, rigidez y distonía. El tipo II es la forma más frecuente de esta enfermedad. También cursa con oftalmoparesia, déficit de la mirada vertical superior y fasciculaciones faciales y lingüales. La MJD tipo II debe distinguirse de la SCA1 y de la SCA2, que comparten con ella algunas manifestaciones.

La MJD tipo III (tipo atáxica-amiotrófica) se manifiesta en el quinto o séptimo decenio de la vida por un trastorno pancerebeloso que comprende disgracia y ataxia de la marcha y de las extremidades. Es muy evidente la presencia de un déficit sensitivo distal, que afecta a las sensibilidades dolorosa, táctil, vibratoria y posicional, y de atrofia distal, que indica la presencia de una neuropatía periférica. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o abolidos y no aparecen signos de afectación corticoespinal ni extrapiramidal.

En la MJD, la edad media de comienzo de los síntomas es de 25 años. Los déficit progresan inexorablemente, hasta conducir a la muerte por debilitamiento en un plazo de 15 años a partir de su comienzo, sobre todo en los pacientes que sufren los tipos I y II de la enfermedad. Los pacientes conservan, en general, su función intelectual completa.

Los principales hallazgos anatómopatológicos consisten en una pérdida variable de neuronas y la sustitución de las células de la glia en el cuerpo estriado, así como una pérdida intensa de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra. Se produce una pérdida moderada de neuronas en el núcleo dentado del cerebelo y en el núcleo rojo. En la corteza cerebelosa, se aprecia una pérdida de células de Purkinje y de células granulosas. También se produce una pérdida neuronal en el núcleo dentado y en los núcleos motores de los

pares craneales. En la MJD no se afecta la porción inferior de las olivas, hecho que la distingue de otras ataxias hereditarias dominantes.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** El gen de la MJD se localiza en 14q24.3-p g I q32. En el gen de la MJD aparecen expansiones de repeticiones de CAG inestables, y él codifica una proteína que contiene poliglutamina, llamada ataxina 3 o ataxina de MJD. La edad más temprana de comienzo se acompaña de un número mayor de repeticiones. Los alelos de sujetos normales han tenido entre 12 y 37 repeticiones de CAG y los alelos de MJD, 60 a 84 repeticiones de CAG. Se han descrito en núcleos de neuronas en fase de degeneración, agregados que contienen poliglutamina de ataxina 3 (MJD-ataxina). La MJD ataxina codifica para una proteasa ubicuitina que está inactiva por la expansión de poliglutaminas. La función del proteosoma es anormal, lo que altera la eliminación de proteínas y causa pérdida neuronal en el cerebro.

**SCA6.** El estudio genómico para detectar repeticiones CAG en otras familias con ataxia autosómica dominante y déficit de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva ha conseguido encontrar otro locus. Resulta interesante que mutaciones diferentes en el mismo gen de la subunidad cx<sub>1</sub> del canal del calcio dependiente del voltaje (conocido también como gen CACNLIAA; igualmente denominado CACNA1A), localizado en 19p13, produzcan trastornos clínicos distintos. Las expansiones de repeticiones CAG (21 a 27 en los pacientes; cuatro a 16 tripletes en las personas normales) originan una ataxia progresiva de comienzo tardío con degeneración cerebelosa. Las mutaciones de sentido equivocado en este mismo gen son la causa de la jaqueca hemipléjica familiar. Las mutaciones sin sentido, que determinan la terminación de la síntesis de proteínas del producto del gen, dan lugar a la ataxia cerebelosa paroxística hereditaria o ataxia episódica. Algunos pacientes con jaqueca hemipléjica familiar presentan ataxia progresiva y tienen atrofia cerebelosa.

**SCA7.** El cuadro en cuestión se diferencia de todas las demás SCA por la presencia de degeneración pigmentaria de la retina. Las anomalías en la visión asumen en primer lugar la forma de ceguera a los colores azul-amarillo hasta llegar a la pérdida visual total con degeneración macular. En casi todos los demás aspectos, SCA7 se asemeja a otras SCA, en que la ataxia se acompaña de diversos signos no cerebelosos, que incluyen oftalmoparesias o respuestas plantares extensoras. El defecto genético incluye una repetición de CAG expandida, de tamaño muy variable, en el gen SCA7 situado en 3p14-p21.1. Como dato compatible con la situación anterior, la intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y agresiva en niños, con evolución rápida. Se ha registrado anticipación notable en particular con la transmisión materna. La proteína patológica ataxina 7 forma agregados en el núcleo de neuronas afectadas, situación que también se ha descrito en el caso de SCA1 y SCA3/enfermedad de Machado-Joseph.

**SCA8.** Esta forma de ataxia es causada por expansión de repeticiones CTG en una región no traducida de un gen en el cromosoma 13q21. Se advierte en la transmisión un error por sesgo de la madre, lo cual tal vez refleja contracciones de la repetición durante la espermatogénesis. La mutación no es totalmente penetrante. Los síntomas incluyen disartria y ataxia locomotora, ambas de evolución lenta, y comienzan alrededor de los 40 años, con límites entre los 20 y los 65 años. Otros signos son nistagmo, espasticidad de miembros pélvicos y disminución en la sensibilidad vibratoria. Las personas afectadas gravemente no caminan, si llegan al cuarto, quinto y sexto decenios de la vida. En la MRI se advierte atrofia cerebelosa. El mecanismo patológico puede incluir un efecto "tóxico" dominante que aparece a nivel del RNA, como se observa en la distrofia miotónica.

**Atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA).** Es un cuadro inicial variable que puede incluir ataxia progresiva, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclonos y demencia. Nace de repeticiones del triplete CAG inestables en un marco de lectura abierto del gen llamado *atrofina* situado en el cromosoma 12p12-ter. En individuos con comienzo más temprano se identifican expansiones más grandes. El número de repeticiones es de 49 en personas con atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA) y <26 en sujetos normales. Surge anticipación en generaciones sucesivas; la enfermedad comienza más temprano, y se vincula con un número de repeticiones de CAG cada vez mayor en niños que heredan la enfermedad de su padre. Una familia perfectamente estudiada en Carolina del Norte tuvo una variante fenotípica conocida como *síndrome de Haw River* que, hasta donde se sabe, proviene de una mutación de DRPLA.

**Ataxia episódica.** Los tipos 1 y 2 de ataxia episódica son dos trastornos hereditarios dominantes poco frecuentes que han sido cartografiados en los cromosomas 12p (un gen del canal del potasio) para el tipo 1 y 19p para el tipo 2. Los pacientes con EA-1 sufren crisis breves de ataxia con miocimias y nistagmo de tan sólo varios minutos de duración. Un sobresalto, un cambio repentino de postura o el ejercicio pueden desencadenar un ataque. Puede haber respuesta al tratamiento con acetazolamida o anticonvulsivos. Los pacientes con EA-2 sufren crisis de ataxia con nistagmo que pueden durar horas o días. El estrés, el ejercicio o el cansancio excesivo pueden actuar como desencadenantes. La acetazolamida puede ser un tratamiento eficaz e invertir la relativa alcalosis intracelular que se detecta mediante espectroscopia por resonancia magnética. Se han encontrado codones de parada, mutaciones sin sentido, que producen la EA-2 en el gen CACNA1A, que codifica la subunidad α<sub>1</sub> del canal de calcio dependiente del voltaje (véase antes "SCA6", en este capítulo).

## ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

**Ataxia de Friedreich.** Ésta es la forma más frecuente de ataxia hereditaria y representa la mitad de todas las ataxias hereditarias. Puede presentarse en su forma clásica o acompañada de un síndrome de carencia de vitamina E determinado genéticamente; las dos formas son clínicamente indistinguibles.

**SÍNTOMAS Y SIGNOS.** La ataxia de Friedreich se manifiesta antes de los 25 años de edad con una marcha tambaleante, caídas frecuentes y titubeos que empeoran de manera progresiva. Las extremidades inferiores se afectan con mayor frecuencia que las superiores. La disartria puede ser algunas veces el síntoma de comienzo y rara vez los primeros signos son la escoliosis progresiva, la deformidad de los pies, el nistagmo o la cardiopatía.

La exploración neurológica pone de manifiesto la presencia de nistagmo, pérdida de las sacudidas oculares rápidas, titubeo del tronco, disartria, dismetría y ataxia de las extremidades y de los movimientos del tronco. Suelen encontrarse respuestas plantares extensoras (con un tono normal en el tronco y en las extremidades), arreflexia y pérdida de fuerza (más distal que proximal). También hay una pérdida de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva. La mediana de la edad en el momento de la muerte es de 35 años. Las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor que los varones.

El 90% de pacientes con ataxia de Friedreich sufren cardiopatía. Se han descrito cardiomegalia, hipertrofia simétrica, soplos y defectos de la conducción. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta retraso mental moderado o síndromes psiquiátricos. Se ha encontrado una incidencia anormalmente alta de diabetes mellitus (20%) que se relaciona con resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas. Son frecuentes las deformidades musculosqueléticas, que comprenden el pie cavo, el pie equinovaro y la escoliosis. En las personas afectadas la resonancia magnética de la columna vertebral muestra una considerable atrofia medular (fig. 368-2).

Las principales lesiones anatopatológicas se localizan en la médula espinal, las células de los ganglios de las raíces dorsales y los nervios periféricos. Puede haber una ligera atrofia del cerebro y de las circunvoluciones cerebrales. Los signos de esclerosis y de degeneración predominan en las vías espino-cerebelosas, en las vías corticoespinales laterales y en los cordones posteriores. Se ha descrito la degeneración de los núcleos de los nervios glosofaríngeo, vago e hipogloso, así como de los núcleos cerebelosos profundos. La corteza cerebral es histológicamente normal, excepto por la pérdida de células de Betz en la circunvolución precentral. Los nervios periféricos se ven muy afectados, con pérdida de las grandes fibras mielínicas. La anatomía patológica del corazón muestra la presencia de hipertrofia miocítica y fibrosis, displasia fibromuscular vascular focal, con depósitos en la capa media o debajo de la íntima de material del ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) positivo, miocitopatía con núcleos pleomórficos, y degeneración focal de los nervios mielínicos y amielínicos y de los ganglios cardíacos.

**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La forma clásica de la ataxia de Friedreich se ha cartografiado en 9q13-q2LI, y el gen mutante, *frataxina*, contiene expansiones de la repetición del triplete GAA en su primer intrón. Más de 95% de los pacientes tienen un carácter homocigoto para la expansión de repeticiones GAA. Las personas normales tienen siete a 22 repeticiones GAA, en tanto que los enfermos tienen 200 a 900. Se ha descrito un síndrome clínico más variado en heterocigotos compuestos que tienen una copia de la expansión GAA y la otra con una mutación puntual en el gen de *frataxina*. Cuando dicha mutación está en la región del gen que codifica la mitad de la terminación amino de la frataxina, el fenotipo es menos intenso y suele comprender marcha espástica, conservación de reflejos o hiperreflexia, ningún signo de disartria y ataxia leve o ausente.



**FIGURA 368-2. Plano sagital de resonancia magnética cerebral y medular** de un paciente con ataxia de Friedreich, que muestra atrofia de la médula espinal.

Los pacientes con ataxia de Friedreich tienen niveles indetectables o extremadamente bajos del mRNA de la *frataxina*, en comparación con los portadores e individuos normales, de lo que se deduce que la enfermedad está originada por una pérdida de función de la proteína frataxina. Ésta es una proteína mitocondrial que interviene en la homeostasis del hierro. El cúmulo mitocondrial de hierro, debido a la pérdida del transportador de hierro codificado por el gen de la *frataxina* mutante, provoca la oxidación del hierro intramitocondrial. El exceso de hierro oxidado determina a su vez la oxidación de los componentes celulares y un daño celular irreversible.

Se han definido dos formas de ataxia hereditaria que se acompañan de anomalías en las interacciones de la vitamina E (tocoferol alfa) con la lipoproteína de muy baja densidad (*verylowdensitylipoprotein*, VLDL). Comprenden la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y la ataxia con deficiencia de vitamina E (*ataxia with vitamin E deficiency*, AVED). La abetalipoproteinemia es causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad de mayor tamaño de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas (*microsomal triglyceride transferprotein*, MTP). Los defectos en dicha proteína hacen que la formación y secreción de VLDL por el hígado sea deficiente; el defecto origina deficiencia en cuanto al aporte de la vitamina E a los tejidos que abarcan el sistema nervioso central y periférico dado que la VLDL constituye la molécula de transporte de la vitamina E, y otros sustitutivos liposolubles. La AVED proviene de mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de tocopherol alfa (*alpha-tocopherol transfer protein*, *α-TTP*). Los pacientes tienen una menor capacidad de ligar vitamina E al VLDL secretado por el hígado, de lo cual surge deficiencia de vitamina E en los tejidos periféricos. Por ello, la ausencia de VLDL (abetalipoproteinemia) o la menor unión de vitamina E a VLDL (AVED) produce un síndrome atáxico. Una vez más, se ha comprobado que la clasificación por genotipo es esencial para diferenciar las formas de síndrome de enfermedad de Friedreich que pueden ser clínicamente idénticas.

**Ataxia-telangiectasia . SÍNTOMAS Y SIGNOS.** Estos pacientes presentan en el primer decenio de la vida lesiones telangiectasias progresivas junto con déficit de la función cerebelosa y nistagmo. Las manifestaciones neurológicas son las mismas que las de la enfermedad de Friedreich y esta enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Puede cursar con ataxia del tronco y de las extremidades, disartria, respuestas plantares extensoras, sacudidas mioclónicas, arreflexia y déficit sensitivo distal. En los pacientes con ataxia-telangiectasia (AT), hay una incidencia alta de infecciones pulmonares recurrentes y de neoplasias de los sistemas linfático y reticuloendotelial. Se ha descrito la presencia de hipoplasia tímica con inmunodeficiencia celular y humoral (IgA e IgG2), envejecimiento prematuro y trastornos endocrinos como la diabetes mellitus tipo 1 ya descrita. Hay una mayor incidencia de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias agudas del tipo de células T y cáncer mamario.

Las alteraciones neurohistopatológicas más llamativas son la pérdida en la corteza cerebelosa de células de Purkinje, granulosas y en cesto, así como de neuronas en los núcleos cerebelosos profundos. La porción inferior de las olivas

del bulbo raquídeo puede presentar también pérdida de neuronas. Existe asimismo una pérdida de neuronas del asta anterior de la médula espinal y de células de los ganglios de las raíces dorsales, junto con desmielinización de los cordones posteriores de la médula. El defecto del sistema linfático más frecuente es la falta de desarrollo o la ausencia del timo.

**Episodios CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** El gen de AT (gen *ATM*) codifica una proteína similar a algunas fosfatidilinositol-3'-cinasas de levaduras y mamíferos, *P#Y1* que intervienen en la transducción de señales mitógenas, recombinación meiótica y control del ciclo celular. Se ha demostrado una reparación defectuosa del DNA en fibroblastos de AT expuestos a la luz ultravioleta. El descubrimiento del *ATM* hará posible la identificación de los heterocigotos que corren riesgo de presentar cáncer (p. ej., cáncer de mama) y permitirá realizar un diagnóstico precoz.

**Ataxias mitOCONDRIALES.** En algunos síndromes espinocerebelosos se han identificado mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Se conocen 30 mutaciones puntuales patógenas del mtDNA y 60 tipos diferentes de pérdidas del mtDNA, y algunas de estas mutaciones producen o se asocian con ataxia (cap. 382).

## O ATAXIAS

El objetivo más importante en el tratamiento de sujetos con ataxia es identificar identidades patológicas tratables. Es importante identificar con rapidez y tratar de modo apropiado a todas las masas patológicas. Los trastornos paraneoplásicos se identifican a menudo por sus perfiles clínicos de la enfermedad que producen, la medición de autoanticuerpos específicos y la detección del cáncer primario; los trastornos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran después de la extirpación del tumor o de inmunoterapia (cap. 97). La ataxia con anticuerpos contra gliadina y la enteropatía sensible al gluten pueden mejorar con una dieta sin dicho carbohidrato. Los síndromes de malabsorción que culminan en deficiencia de vitamina E pueden ocasionar ataxia. Hay que pensar en la forma por hipovitaminosis E de la ataxia de Friedreich y medir los niveles de la vitamina en cuestión en el suero. La administración de dicha vitamina está indicada en estos pacientes ocasionales. También hay que medir los niveles séricos de vitaminas A y B<sub>12</sub>, y administrarlas si se advierte deficiencia en sus niveles. El hipotiroidismo se trata con facilidad. Es importante estudiar el líquido cefalorraquídeo en busca de una infección sifilitica en individuos con ataxia progresiva y otras manifestaciones de la tabes dorsal. De manera semejante, también hay que medir los títulos de anticuerpos contra enfermedad de Lyme y *Legionella* y emprender antibioticoterapia apropiada en sujetos que tienen los anticuerpos mencionados. Las aminoacidopatías, las leucodistrofias, las anomalías en el ciclo de la urea y las encefalomielopatías mitocondriales pueden originar ataxia, y contra dichos trastornos se cuenta con algunos tratamientos a base de dietas o de tipo metabólico. Es un hecho conocido el efecto nocivo que tienen la difenilhidantoína y el alcohol en el cerebro y es mejor impedir la exposición a ellos en individuos con ataxia de cualquier causa.

No se cuenta con terapia probada contra ninguna de las ataxias autosómicas dominantes (SCA 1 a 28). Han surgido datos preliminares de que la idebenona, un antioxidante de radicales libres mejora la hipertrofia del miocardio en individuos con la clásica ataxia de Friedreich; sin embargo, ningún dato actual indica que mejore la función neurológica. Los quelantes de hierro y los antioxidantes pueden ser dañinos para los pacientes con ataxia de Friedreich, porque pueden agravar el daño al miocardio. La acetazolamida aminorá la duración de los síntomas de la ataxia episódica. En la actualidad, la identificación del genotipo de la persona en peligro, junto con la consulta familiar y genética apropiada, pueden aminorar la incidencia de estos síndromes cerebelosos, en generaciones futuras (cap. 64).

## LECTURAS ADICIONALES

- BERKE SJ et al: Defining the role of ubiquitin-interacting motifs in the polyglutamine disease protein. *J Biol Chem* 280:32026, 2005
- FOGEL BL, PERLMAN S: Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 6:245, 2007
- HADJIVASSILIOU M et al: Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 136:685, 2003
- ROSENBERG RN, PAULSON HL: The inherited ataxias, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, 3d ed, RN Rosenberg et al (eds). Philadelphia, Elsevier Science, and Boston, Butterworth-Heinemann, 2003

Robert H. Brown, Jr.

## ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de la neurona motora. Puede considerarse el prototipo de enfermedad neuronal y es, probablemente, el más devastador de todos los trastornos neurodegenerativos.

**Anatomía patológica.** En la anatomía patológica de los trastornos degenerativos de las neuronas motoras, el rasgo distintivo es la muerte de neuronas motoras inferiores (células del asta anterior de la médula espinal y sus homólogas del tallo encefálico que inervan la musculatura bulbar) y las neuronas motoras superiores o corticoespinales (cuyo cuerpo se encuentra en la quinta capa de la corteza motora y cuyas prolongaciones descenden a través de la vía piramidal para establecer sinapsis con las neuronas motoras inferiores, sea de manera directa o indirecta a través de interneuronas) (cap. 23). Aunque inicialmente la ALS puede suponer la pérdida de función selectiva sólo de las neuronas motoras superiores o sólo de las inferiores, con el transcurso del tiempo produce la pérdida progresiva de ambas clases de neuronas motoras. De hecho, si no hay una clara afección de ambos tipos de neuronas motoras, el diagnóstico de ALS puede ser cuestionable.

Otras enfermedades de la neurona motora afectan a subgrupos específicos de neuronas motoras (cuadros 369-1 y 369-2). Así, en la parálisis bulbar y en la atrofia muscular espinal (o atrofia muscular progresiva [*spinal muscular atrophy*, SMA]), se afectan sobre todo las neuronas motoras inferiores del tallo encefálico y de la médula espinal, respectivamente, en tanto que en la parálisis seudobulbar, en la esclerosis lateral primaria (*primary lateral sclerosis*, PLS) y en la paraplejía espástica familiar (*familial spastic paraparesis*, FSP) se afectan sólo las neuronas motoras superiores que inervan el tallo encefálico y la médula espinal.

En todas estas enfermedades, las neuronas motoras afectadas sufren una retracción, por lo general acumulando una excesiva cantidad de un lípido pigmentado, la lipofuscina, que normalmente aparece en ellas con el envejecimiento. En la ALS, tiene lugar una afección precoz del citoesqueleto de las neuronas motoras. Es frecuente la presencia de engrosamientos focales en la porción proximal de los axones motores; a nivel ultraestructural, estos "esferoides" están formados por cúmulos de neurofilamentos y otras proteínas. También se observa en la proliferación de la astroglia y la microglia, acompañamiento inevitable de todos los cuadros degenerativos en el sistema nervioso central (SNC).

La muerte de las neuronas motoras periféricas del tallo encefálico y de la médula espinal provoca la desnervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares correspondientes. Los estudios histoquímicos y electrofisiológicos indican que, en las primeras fases de la enfermedad, el músculo desnervado puede reinervarse gracias a la arborización de las terminaciones distales más próximas de los nervios motores, aunque la reinervación es siempre menos marcada en este trastorno que en la mayor parte de las enfermedades que afectan a las neuronas motoras (p. ej., la poliomielitis y la neuropatía periférica). A medida que progresa la desnervación se hace evidente la atrofia muscular, tanto en la biopsia muscular como en la exploración clínica. Este es el motivo por el que el término *amiotrofia* aparece en el nombre de la enfermedad. La pérdida de las neuronas motoras corticales provoca un adelgazamiento de los fascículos corticoespinales que descenden a través de la cápsula interna (fig. 369-1) y del tallo encefálico hasta los cordones laterales de la sustancia blanca de la médula espinal. La pérdida de fibras de los cordones laterales y la gliosis fibrilar secundaria proporcionan a la médula una mayor consistencia (*esclerosis lateral*). Una característica notable de la enfermedad es que el proceso de muerte neuronal afecta de manera muy selectiva a determinado tipo de células. Con el microscopio óptico, todos los sistemas sensitivos, los mecanismos de control y coordinación del movimiento y los componentes del cerebro implicados en los procesos cognitivos aparecen intactos. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica indican que en los sistemas no motores también se encuentran neuronas portadoras de ubiquitina, un marcador de degeneración. Además, los estudios del metabolismo de la glucosa realizados en fases tempranas de la enfermedad indican también la presencia de disfunción neuronal fuera del sistema motor. Dentro del sistema motor también se produce una afección selectiva: las neuronas motoras necesarias para la movi-

CUADRO 369-1 ORIGEN Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LOS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA

Categorías diagnósticas	Pruebas diagnósticas
Lesiones estructurales	MRI craneal (incluyendo al agujero occipital), columna cervical <sup>a</sup>
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o siringomielia	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR <sup>b</sup>
Bacterianas: tétanos, Lyme	Título de anticuerpos para la enfermedad de Lyme <sup>b</sup>
Víricos: poliomielitis, herpes zoster	Título de anticuerpos antivíricos
Mielopatía por retrovirus	Título frente al HTLV-1
Intoxicaciones, agentes físicos	
Toxinas: plomo, aluminio, otros metales	Metales pesados en orina de 24 h <sup>c</sup>
Fármacos: estricnina, fenilhidantoína	Suero para cuantificación de plomo <sup>b</sup>
Choque eléctrico: radiación por rayos X	
Mecanismos inmunitarios	Biometría hemática completa <sup>b</sup>
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de sedimentación <sup>b</sup>
Poli仁adiculoneuropatía autoinmunitaria	Immunolectroforesis de proteínas <sup>b</sup>
Neuropatía motora con bloqueo de conducción	Anticuerpos anti-GM1 <sup>b</sup>
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosa/linfoma	MRI, biopsia de médula ósea
Metabólicas	
Hipoglucemias	Glucometría en ayunas, bioquímica sistemática que incluya calcio <sup>b</sup>
Hiperparatiroidismo	Hormona paratiroidea, calcio y fosfato
Hipertiroidismo	Prueba de función tiroidea <sup>b</sup>
Déficit de folato, de vitaminas B <sub>12</sub> y E	Niveles de vitamina B <sub>12</sub> , vitamina E y folato <sup>b</sup>
Malabsorción	Grasa en heces de 24 h, carotenos, tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	En ayunas: lactato, piruvato, amoniaco Considerar análisis del DNA mitocondrial
Trastornos bioquímicos hereditarios	
Mutación de la dismutasa de superóxido 1	ANálisis del DNA leucocítico
Defecto del receptor de andrógenos (enfermedad de Kennedy)	Inserción anormal de CAG en el gen del receptor de andrógenos
Déficit de hexosaminidasa	Detección de enzimas lisosómicas
Infantil (déficit de glucosidasa alfa) (enfermedad de Pompe)	Concentración de glucosidasa alfa
Hiperlipidemia	Electroforesis de los lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en suero y orina
Metilcrotonilglicinuria	Aminoácidos en LCR

<sup>a</sup>Pruebas que deben realizarse en todos los casos.

<sup>b</sup>Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo; HTLV, virus linfotrópico de la leucemia de células T humana; MRI, imágenes por resonancia magnética.

lidad ocular no se afectan, como tampoco lo hacen las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz o de Onuf) que inervan los esfínteres del recto y la vejiga.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de la ALS pueden variar, según sean las neuronas corticoespinales o las neuronas motoras inferiores del tallo encefálico y de la médula espinal las que más se afecten. De manera característica, cuando se produce una disfunción de las neuronas motoras inferiores con desnervación temprana, el primer signo de la enfermedad es una pérdida de fuerza asimétrica de desarrollo gradual, que suele comenzar en la zona distal de una de las extremidades. A menudo, una anamnesis clínica detallada revela la reciente aparición de calambres al hacer movimientos voluntarios, sobre todo durante las primeras horas de la mañana (p. ej., al estirarse en la cama). La pérdida de fuerza secundaria a la desnervación se acompaña de una atrofia progresiva de los músculos y, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, a contracciones espontáneas de las unidades motoras o fasciculaciones. En las manos, es muy frecuente que la pérdida de fuerza sea mayor para la extensión que para la flexión. Cuando la desnervación inicial afecta más a la musculatura bulbar que a la de las extremidades, los primeros síntomas consisten en dificultad para deglutir, masticar y hacer movimientos con la cara y la lengua. La afección precoz de la musculatura respiratoria puede provocar la muerte antes que la enfermedad haya podido

## CUADRO 369-2 ENFERMEDADES ESPORÁDICAS DE LA NEURONA MOTORA

### Crónicas

- De las neuronas motoras superior e inferior
  - Eclerosis lateral amiotrófica
- Predominantemente de las neuronas motoras superiores
  - Eclerosis lateral primaria
- Predominantemente de las neuronas motoras inferiores
  - Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción
  - Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
  - Neuropatías periféricas predominantemente motoras
- Otras
  - Relacionadas con otros trastornos degenerativos
  - Trastornos secundarios de la neurona motora (véase cuadro 369-1)

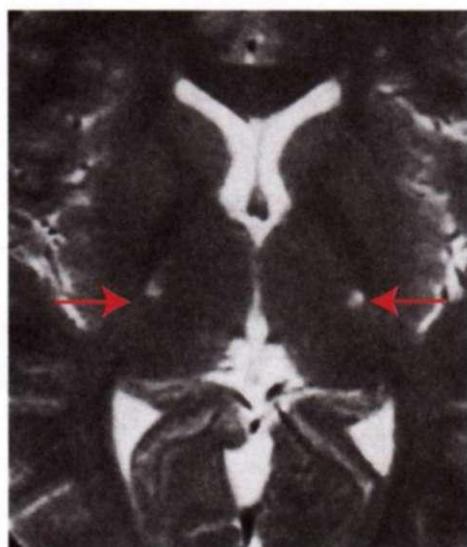
### Agudas

- Poliomielitis
- Herpes zoster
- Virus Coxsackie

progresar en otras zonas del cuerpo. Cuando predomina la afección corticoespinal, hay hiperreflexia y, a menudo, aparece una resistencia espástica a la movilidad pasiva de las extremidades afectadas. Los pacientes con hiperreflexia se quejan de rigidez muscular que no suele ser proporcional a la pérdida de fuerza. La degeneración de las proyecciones corticobulbares que inervan el tallo encefálico ocasiona disartria y una exacerbación de la expresión motora de la emoción. Esta última provoca la aparición involuntaria de llanto o risas exagerados (afección seudobulbar).

Cualquier grupo muscular puede ser el primero en mostrar los signos de la enfermedad pero, con el tiempo, cada vez se afectan más y más músculos hasta que el trastorno adopta una distribución simétrica en todas las regiones. En la ALS, es característico que, independientemente de que al principio se hayan afectado primero las neuronas motoras superiores o las inferiores, acabán afectándose ambos tipos. Las funciones sensitiva, intestinal, vesical y cognitiva se conservan incluso en las fases más avanzadas del proceso. De igual modo, incluidos casos de afección grave del tallo encefálico, la movilidad ocular está preservada hasta las últimas fases de la enfermedad. La demencia no suele constituir parte de la forma esporádica de la ALS. En algunas familias, la ALS se hereda al mismo tiempo que la demencia frontotemporal, que se caracteriza por la aparición precoz de anomalías de la conducta con manifestaciones del comportamiento indicativas de una disfunción del lóbulo frontal.

Un comité de la *World Federation of Neurology* ha fijado unas guías diagnósticas para la ALS. Resulta imprescindible para el diagnóstico la presencia simultánea de afección de las neuronas motoras superiores e inferiores, con la pérdida de fuerza progresiva resultante, siendo necesario descartar otros diagnósticos alternativos. La enfermedad se clasifica como ALS "definitiva".



**FIGURA 369-1. Esclerosis lateral amiotrófica.** La resonancia magnética axial con tiempo de relajación T2 a través de los ventrículos laterales del cerebro revela una hiperdensidad de señal anómala en los fascículos corticoespinales (*flechas*). Esto representa un aumento del contenido de agua en las vías mielinizadas que están sufriendo una degeneración walleriana secundaria a la pérdida de neuronas corticales motoras. Dicha información suele estar presente en la ALS, pero también puede observarse en la encefalopatía relacionada con el SIDA, el infarto y otros procesos que producen pérdida neuronal corticoespinal de forma simétrica.

"va" cuando hay afección de las neuronas motoras en tres de las siguientes cuatro estructuras: bulbo raquídeo, médula cervical, dorsal y lumbosacra. Cuando están afectadas dos estructuras, el diagnóstico es de "probable", y cuando sólo lo está una el diagnóstico es "posible". Una excepción viene dada por aquellos pacientes que tienen signos motores progresivos de neurona motora superior e inferior en una sola localización y una mutación en el gen que codifica la dismutasa de superóxido (*superoxide dismutase*, SOD1); véase más adelante en este capítulo).

**Aspectos epidemiológicos.** La enfermedad es inexorablemente progresiva y conduce a la muerte por parálisis respiratoria, siendo la supervivencia media de tres a cinco años. Se han publicado algunos casos raros de estabilización o incluso de regresión de una ALS. En la mayor parte de las sociedades hay una incidencia de uno a tres casos nuevos por 100 000 habitantes y una prevalencia de tres a cinco por 100 000 habitantes. Se han descrito focos endémicos de mayor prevalencia en el Pacífico occidental (p. ej., en determinadas regiones de Guam y Papua Nueva Guinea). En Estados Unidos y Europa, los varones se afectan con una frecuencia algo mayor que las mujeres. Los estudios epidemiológicos han señalado algunos factores de riesgo para esta enfermedad que incluyen la exposición a plaguicidas e insecticidas, tabaquismo y, en un reporte, servicio en el ejército. Aunque la ALS es un trastorno casi siempre esporádico, entre 5 y 10% de los casos se heredan como rasgo autosómico dominante.

**ALS familiar.** Existen varias formas hereditarias de enfermedad selectiva de la neurona motora (cuadro 369-3). Dos de ellas afectan tanto a las neuronas motoras corticoespinales como a las neuronas motoras inferiores. La más frecuente es la ALS familiar (*familial ALS*, EALS), que se hereda de forma autosómica dominante y es clínicamente indistinguible de la ALS esporádica. Los estudios genéticos han identificado la presencia de mutaciones en el gen que codifica la enzima citóslica dismutasa de superóxido (SOD1) fijadora de cobre y cinc, y que serían la causa de una forma de FALS. Sin embargo, tal mecanismo comprende sólo 20% de los casos hereditarios de esclerosis amiotrófica lateral.

## CUADRO 369-3 ENFERMEDADES GENÉTICAS DE LA NEURONA MOTORA

Enfermedad	Locus	Gen
I. Neuronas motoras superior e inferior (ALS familiar)		
A. Autosómica dominante	2p 9q 20q 21q 22q	Dinactina Senataxina Proteína B relacionada con vesícula Dismutasa de superóxido Cadena pesada de neurofilamento
B. Autosómica recesiva	2q	Aslina
C Mitocondrial	mtDNA mtDNA	Oxidasa c de citocromo tRNA-lsoleucina
II. Neuronas motoras inferiores		
A. Atrofias musculares espinales	5q	Proteína de supervivencia de la neurona motora
B. Atrofia muscular espinobulbar ligada a X	Xq	Receptor androgénico
C. Gangliosidosis GM2		
1. Enfermedad de Sandhoff	5q	Hexosaminidasa B
2. Variante AB	5q	Proteína activadora de GM2
3. Enfermedad de Tay-Sachs del adulto	15q	Hexosaminidasa A
III. Neurona motora superior (algunas FSP)		
A. Autosómica dominante	2p 11q 12q 14q 15q	Espastina BSCL2 Cadena pesada de cinesina KIF5A Atlastina NIPAI
B. Autosómica recesiva	13q 15q 16q	Espartina Maspardina Paraplegina
C Ligada a X	Xq Xq	Proteína de proteolípido L1-CAM
D. Adrenoleucodistrofia	Xq	Proteína de adrenoleucodistrofia
IV. ALS y síndromes		
Amiotrofia con trastorno del comportamiento y parkinsonismo	17q	Proteína tau

*Nota.* ALS, esclerosis lateral amiotrófica; BSCL2, lipodistrofia congénita de Bernadelli-Seip 2B (*Bernadelli'Seip congenital lipodystrophy, 2B*); FSP, paraplejia espástica familiar.

También se ha dicho que en trastornos similares a ALS intervienen mutaciones raras en otros genes. Por tanto, un trastorno motor familiar que se hereda en forma dominante y que en algunos individuos se parece mucho al fenotipo de ALS, se produce por mutaciones en un gen que codifica una proteína de unión con vesículas. Hay una enfermedad predominantemente en la neurona motora inferior con ronquera temprana secundaria a la disfunción laringea que se atribuye a mutaciones en el gen que codifica la proteína motora celular dinactina. Las mutaciones en senataxina, una helicasa, causan una variante de ALS de inicio en el adulto y evolución lenta. El síndrome de Kennedy es un trastorno ligado a X, de inicio en el adulto que puede simular ALS, como se explica más adelante.

Los análisis genéticos comienzan a esclarecer la patogenia de algunas enfermedades de neuronas motoras que inician en la infancia. Por ejemplo, una enfermedad de neurona motora predominantemente superior, degenerativa y lentamente discapacitante, que comienza en el primer decenio de la vida, es causada por mutaciones en un gen que expresa una nueva molécula de señales con propiedades del factor de intercambio de guanina, llamada **ahina**.

**Diagnóstico diferencial.** Puesto que en la actualidad la ALS carece de tratamiento, es imprescindible descartar todos los casos de disfunción de la neurona motora potencialmente tratables (cuadro 369-1). Esto es importante sobre todo en aquellos casos que son atípicos por presentar: 1) limitación de la enfermedad a la neurona motora superior o a la inferior, 2) afección de neuronas distintas de las neuronas motoras y 3) signos de bloqueo de la conducción nerviosa motora en el estudio electrofisiológico. La compresión de la médula espinal cervical o de la unión cervicobulbar por tumores de la región cervical o del agujero occipital, o por espondilosis cervical con osteofitos que protruyen hacia el conducto vertebral, pueden producir pérdida de fuerza, atrofia y fasciculaciones de las extremidades superiores y espasticidad en las inferiores, originando un cuadro muy parecido a la ALS. La ausencia de afección de los pares craneales facilita el diagnóstico diferencial, aunque algunas lesiones del agujero occipital pueden comprimir el XII par craneal (nervio hipogloso), con la consiguiente parálisis de la lengua. A favor del diagnóstico de ALS se encuentran: la ausencia de dolor y de alteraciones sensitivas, la función normal de los esfínteres anal y vesical, los resultados normales de los estudios radiográficos de la columna y la ausencia de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En caso de duda, debe realizarse una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) para ver la médula espinal cervical.

Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial de ALS es la *neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (multifocal motor neuropathy with conduction block, MMCB)*, que se expone más adelante. La neuropatía difusa de axones de neuronas motoras inferiores que remedian ALS a veces surge y evoluciona junto con trastornos hematopoyéticos como linfoma. En este marco clínico, la presencia de un componente M en el suero debe obligar a pensar en la necesidad de obtener médula ósea para biopsia. La enfermedad de Lyme (cap. 166) también puede causar neuropatía axónica de la neurona motora inferior, aunque casi siempre con dolor intenso en la parte proximal de la extremidad y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

Otros trastornos tratables que en ocasiones pueden parecerse a una ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis. Ambos pueden deducirse de los antecedentes sociales o laborales del paciente o por la presencia de signos clínicos no habituales. Cuando los antecedentes familiares son positivos, también deben descartarse trastornos enzimáticos como los déficit de SOD1, hexosaminidasa A o glucosidasa alfa (cap. 355). Todos ellos son fácilmente identificables mediante las oportunas pruebas de laboratorio. Las fasciculaciones benignas son a veces motivo de preocupación, porque en la inspección recuerdan las contracciones fasciculares que acompañan a la degeneración de las neuronas motoras. La ausencia de pérdida de fuerza, atrofia o desnervación en la exploración clínica y electrofisiológica permite descartar por lo general la ALS y otros trastornos neurológicos graves. Los pacientes que se han recuperado de una poliomielitis pueden presentar un deterioro tardío de las neuronas motoras que se manifiesta por pérdida de fuerza progresiva, atrofia y fasciculaciones. Su causa se desconoce, pero se cree que refleja una lesión previa, que no llega a ser subletal, de las neuronas motoras por el poliovirus (cap. 184).

Raras veces se observan en la ALS otras manifestaciones concurrentes que hagan suponer que la degeneración neuronal es más amplia. Así, algunos pacientes con una ALS, que por lo demás es típica, presentan trastornos del movimiento de tipo parkinsoniano y demencia. No se ha aclarado si ello es un reflejo de la poco probable ocurrencia simultánea de dos enfermedades o si se trata de un defecto primario que desencadena dos formas de degeneración neuronal. La observación de que hay enfermedades neurodegenerativas multi-diseminadas hereditarias apoya esta última posibilidad. Por ejemplo, en los pa-

cientes que sufren un trastorno del movimiento sugerente de parkinsonismo y alteración de la conducta se ha descrito la presencia de una amiotrofia notoria que se hereda con carácter dominante; hoy en día, muchos de estos casos se explican por mutaciones que alteran la expresión de isoformas de la proteína tau en el cerebro (cap. 365). En otros casos, la ALS se acompaña de una llamativa demencia frontotemporal. Estos trastornos pueden coheredarse con carácter dominante; en algunas familias, este rasgo aparece ligado a un locus del cromosoma 9p, aunque aún no se conoce el defecto genético subyacente.

**Patogenia.** No se ha identificado la causa de ALS esporádica. En ratones y ratas en que se ha inducido una enfermedad en neurona motora por medio de transgenes SOD1 con mutaciones vinculadas con ALS, se han identificado algunos mecanismos que menoscaban la viabilidad de las neuronas motoras. Se advierte que los neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato participan en la muerte de las neuronas motoras en ALS; ello pudiera ser consecuencia de una menor captación del glutamato en la sinapsis por parte del transportador astroglial del glutamato, EAAT2. Es un dato notable que una defensa celular contra dicha excitotoxicidad sea la enzima SOD1, que detoxifica el anión superóxido, que es un radical libre (cap. 360). No se ha definido con exactitud por qué las mutaciones de SOD1 son tóxicas para los nervios motores, si bien se advierte que tal efecto no entraña simplemente la pérdida de la capacidad de "fagocitar" normalmente el anión superóxido. La proteína mutante es inestable en su conformación y con facilidad presenta reacciones catalíticas aberrantes. A su vez, tales características culminan en la agregación de la proteína de la SOD1, deficiencia de su transporte axónico, menor producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate, ATP*) y otras perturbaciones de la función mitocondrial, activación de la ciclooxygenasa de la médula espinal en ALS y al final inducción de muerte neuronal por vías que dependen cuando menos en parte, de las caspasas. Múltiples estudios recientes han demostrado de manera convincente que las células no neuronales tienen una influencia importante en la evolución de la enfermedad, al menos en la ALS de ratones transgénicos.

### |3 ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ningún tratamiento detiene la evolución del cuadro patológico primario en la ALS. En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de riluzol (100 mg/día) contra dicha forma de esclerosis, porque prolonga moderadamente la supervivencia. En una investigación, el índice de supervivencia a los 18 meses con dicho fármaco fue semejante al del placebo a los 15 meses. No se conoce con certeza el mecanismo de tal efecto; el riluzol puede aplacar la excitotoxicidad al disminuir la liberación de glutamato. El fármaco suele ser tolerado de manera satisfactoria; en ocasiones surgen náusea, mareos, pérdida ponderal e incremento de los niveles de enzimas hepáticas. Los estudios fisiopatológicos de ALS relacionada con SOD1 mutante en ratones descubrieron varios blancos posibles para el tratamiento; por consiguiente, hoy existen múltiples tratamientos en estudios clínicos de ALS. Incluyen estudios del factor de crecimiento insulinoide I (*insulin-like growth factor I, IGF-I*), que produjo resultados inconsistentes en pacientes con ALS y ahora se somete a estudios clínicos adicionales, y ceftriaxona, que podría aumentar el transporte glial de glutamato, lo que inhibiría la excitotoxicidad. Las intervenciones como los oligonucleótidos antisentido (*antisense oligonucleotides, ASO*) o el RNA inhibidor que disminuyen la expresión de la proteína SOD1 mutante prolongan la supervivencia en ratones y ratas transgénicos con ALS. Con base en estos datos se planea un estudio de ASO en humanos con ALS mediada por dismutasa de superóxido.

Al no contar con una terapia primaria contra ALS, los pacientes pueden beneficiarse en grado importante de diversos dispositivos de rehabilitación. Las ortesis que se usan en el pie péndulo facilitan la ambulación al ahorrar al enfermo la flexión excesiva de la cadera y evitar que el pie laxo se mueva anormalmente. Las férulas para extensión digital pueden potenciar el acto de la prensión. Las medidas de apoyo respiratorio pueden conservar la vida. En el caso de personas que rechazan la traqueostomía para ventilación por largo tiempo, la ventilación a presión positiva por la boca o las vías nasales brinda alivio transitorio (semanas), de la hipercapnia y la hipoxia. El aparato respirador (*Cough Assist Device*) que produce tos artificial también es muy beneficioso en algunos enfermos; es muy eficaz para limpiar las vías respiratorias y evitar la neumonía por broncoaspiración. Si el ataque del bulbo raquídeo impide la masticación y la deglución normales, siempre será útil la gastrostomía para restaurar la nutrición y la hidratación normales. Por fortuna, en la actualidad se dispone de diversos sintetizadores de palabras habladas para intensificar la emisión fónica en la fase avanzada de la parálisis bulbar. Ellos facilitan la comunicación oral y pueden ser eficaces para el uso del teléfono.

A diferencia de la ALS, algunos trastornos (cuadros 369-1 y 369-3) que guardan cierta similitud clínica con la ALS son tratables; por este motivo, es obligatorio descartar adecuadamente tales formas de enfermedad de la neurona motora secundarias.

## OTRAS AFECCIONES DE NEURONA MOTORA

### TRASTORNOS PARTICULARES DE NEURONA MOTORA INFERIOR

En estas enfermedades de neurona motora, las de tipo periférico son afectadas sin que haya signos de ataque del sistema motor corticoespinal (cuadros 369-1 a 369-3).

**Atrofia muscular bulboespinal ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy).** La enfermedad de Kennedy es un trastorno de la neurona motora inferior ligado al cromosoma X, que se manifiesta por un cuadro de pérdida de fuerza y atrofia progresivas de los músculos de las extremidades y de los dependientes del bulbo raquídeo; afecta a los adultos de mediana edad y cursa con insensibilidad a los andrógenos, que se manifiesta por la aparición de ginecomastia y disminución de la fecundidad (cap. 340). Además de la ginecomastia, que puede ser de grado leve, dos características que permiten distinguir esta enfermedad de la ALS son la ausencia de signos de afección piramidal (espasticidad) y la presencia, en algunos pacientes, de una neuropatía sensitiva leve. El defecto molecular subyacente es una expansión de la repetición de un trinucleótido (CAG) del primer exón del gen del receptor de andrógenos, que se encuentra en el cromosoma X. Se dispone de ensayos de DNA. Parece haber una correlación inversa entre el número de repeticiones CAG y la edad de aparición de la enfermedad.

**Enfermedad de Tay-Sachs del adulto.** Se han descrito algunos casos de enfermedad con afección predominante de las neuronas motoras inferiores, que se manifiestan en el adulto y están producidas por un déficit de la enzima hexosaminidasa beta (hex A). Se diferencian de la ALS en que su curso tiene una progresión muy lenta y pueden cursar con disartria y atrofia cerebelosa evidente radiográficamente, muy manifiestas. En raros casos, también puede haber espasticidad, aunque lo habitual es que no esté presente (cap. 355).

**Atrofia muscular espinal (SMA).** Las SMA constituyen una familia de enfermedades de neurona motora inferior selectivas de comienzo temprano en la vida. A pesar de que hay moderada variabilidad fenotípica (predominante en la edad de comienzo), el defecto en la mayor parte de las familias con atrofia muscular espinal se sitúa en un locus del cromosoma 5 que codifica una supuesta proteína de supervivencia de neuronas motoras (*/survival motor neuron, SMN*], para dicha función) que es importante en la formación y "desplazamiento" de los complejos del RNA a través de la membrana nuclear. Desde el punto de vista neuropatológico, los trastornos referidos se caracterizan por la pérdida extensa de grandes neuronas motoras; en las biopsias de músculo se observan signos de atrofia por desnervación. Existen varias formas clínicas.

La *SMA infantil* (SMA I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma de presentación más precoz y la que sigue un curso más rápidamente fatal. En algunos casos es ya evidente incluso antes del nacimiento, como indica la disminución de los movimientos fetales al final del tercer trimestre del embarazo. Los lactantes afectados, aunque se mantienen conscientes, son débiles y flácidos (hipotónicos) y no tienen reflejos de estiramiento muscular. La muerte suele producirse en el primer año de vida. La *SMA infantil crónica* (SMA II) se manifiesta más tarde en la infancia y su curso progresiona con mucha más lentitud. La *SMA juvenil* (SMA III, enfermedad de Kugelberg-Welander) se manifiesta al final de la infancia y sigue un curso lento, indolente. A diferencia de la mayor parte de las enfermedades que producen desnervación, en este trastorno crónico la pérdida de fuerza es mayor en los músculos proximales; de hecho, el modelo de la pérdida de fuerza puede sugerir una miopatía primaria del tipo de la distrofia de cinturas. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan la presencia de desnervación, hecho que permite distinguir la SMA III de los síndromes miopáticos.

**Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción.** En este trastorno se produce una alteración crónica y localizada de la función de las neuronas motoras inferiores, debido a la presencia de bloqueos focales de la conducción nerviosa. Muchos pacientes presentan también elevación de los títulos séricos de anticuerpos monoclonales y policlonales contra el gangliósido GM1; se ha dicho que estos anticuerpos podrían producir una desmielinización selectiva paranodal local de las neuronas motoras. La MMCB no suele cursar con signos de afección corticoespinal. Al contrario que la ALS, en la MMCB puede haber una respuesta espectacular a tratamientos como la administración intravenosa de inmunoglobulinas o la quimioterapia; por tanto, es imprescindible descartar esta enfermedad cuando se esté considerando el diagnóstico de una esclerosis amiotrófica lateral.

**Otras formas de enfermedad de la neurona motora inferior.** En algunas familias, se han descrito otros síndromes caracterizados por alteraciones selectivas de la neurona motora inferior con un modelo similar al de las SMA. En estos raros trastornos similares a la SMA, se han encontrado formas ligadas al cromosoma X y autosómicas dominantes. También se ha descrito una variante de ALS de aparición juvenil, el síndrome de Fazio-Londe, que afecta sobre todo a la musculatura inervada por el tallo encefálico. En algunos pacientes con trastornos degenerativos multidiseminados, como la enfermedad de Machado-Joseph y las degeneraciones olivopontocerebelosas, existe también un componente de alteración funcional de la neurona motora inferior (cap. 368).

### ENFERMEDADES SELECCIONADAS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR

**Esclerosis lateral primaria (PLS).** Esta enfermedad extraordinariamente rara aparece de manera esporádica en adultos de edad media o avanzada. Se caracteriza por pérdida de fuerza y espasticidad progresivas de las extremidades, precedidas o seguidas de disartria y disfagia espásticas, lo que indica la existencia de una afección combinada de los fascículos corticoespinales y corticobulbares. No hay fasciculaciones, amiotrofia ni alteraciones sensitivas, ni signos de desnervación en la electromiografía ni en la biopsia muscular. En el estudio neuropatológico, se observa una pérdida selectiva de las grandes células piramidales de la circunvolución precentral y degeneración de las proyecciones corticoespinales y corticobulbares. Las neuronas motoras periféricas y otros sistemas neuronales no se ven afectados. La evolución de la esclerosis lateral primaria (PLS) es variable y, aunque se han descrito casos de supervivencia prolongada, puede ser tan agresiva como la ALS, con una supervivencia de unos tres años entre el comienzo de la enfermedad y la muerte. En las primeras fases de la enfermedad, la PLS plantea el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, como la adrenoleucodistrofia (cap. 375). En raras ocasiones puede encontrarse una mielopatía parecida a la PLS en casos de infecciones por el retrovirus denominado virus linfotrópico de la leucemia de células T humano (*human T cell lymphotropic virus, HTLV-I*) (cap. 372). La evolución clínica y las pruebas complementarias permiten diferenciar estas dos enfermedades.

**Paraplejía espástica familiar (FSP).** En su forma pura, esta enfermedad se transmite en la mayor parte de las familias como carácter autosómico dominante; una gran parte de los casos de comienzo en el adulto tiene una herencia dominante. Los síntomas casi siempre comienzan en el tercero o cuarto decenio de edad, se presenta con debilidad espástica progresiva que comienza en la parte distal de las extremidades interiores. Sin embargo, hay variantes con inicio tan temprano que el diagnóstico diferencial incluye parálisis cerebral. La supervivencia de estos pacientes suele ser larga, seguramente porque no afecta a la función respiratoria. En fases más avanzadas, suelen aparecer incontinencia y micción imperiosa, a veces acompañadas de incontinencia fecal, aunque la función sexual suele conservarse.

En las formas puras de paraplejía espástica familiar (FSP), la debilidad espástica de las piernas a menudo se acompaña de pérdida sensitiva del cordón posterior medular, así como trastornos en la función intestinal y vesical. Algunos integrantes de la familia presentan espasticidad sin síntomas clínicos.

Por otro lado, y sobre todo cuando se hereda en forma recesiva, la FSP puede de tener formas complejas o complicadas en las que la alteración funcional corticoespinal y del cordón dorsal se acompaña de compromiso significativo de otras regiones del sistema nervioso, como amiotrofia, retraso mental, atrofia óptica y neuropatía sensitiva.

Desde el punto de vista neurológico, en la FSP hay degeneración de los haces corticoespinales, que parecen normales en el tallo encefálico, pero muestran atrofia creciente en niveles más caudales de la médula. En efecto, el cuadro patológico es el de una axonopatía con anormalidad retrógrada o distal de las fibras neuronales largas dentro del sistema nervioso central.

Hay defectos en numerosos loci subyacentes a las formas dominantes y recesivas de FSP (cuadro 369-3). Ya se identificaron 11 genes de FSP. El implicado con mayor frecuencia en la FSP heredada en forma dominante es *espastina*, que codifica una proteína de interacción con los microtúbulos. La forma dominante de inicio en la infancia más frecuente se debe a mutaciones en el gen *atlastina*. La cinesina, una proteína de cadena pesada que según algunos autores interviene en la función motora de microtúbulos, muestra deficiencia en la familia con FSP heredada por mecanismos dominantes con una edad de comienzo variable.

Una forma recesiva ligada a X de FSP de inicio en la infancia se produce por mutaciones en el gen para la proteína del proteolípido mielina (cap. 360). Este es un ejemplo de variación alélica muy llamativa, ya que la mayor parte de las otras mutaciones en el mismo gen no causan FSP, sino enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, un trastorno difundido de la mielina del SNC. Otra variante recesiva se produce por defectos en el gen *paraplegina*. La paraplegina

tiene homología con las metaloproteínasas, importantes en la función mitocondrial de la levadura.

## SITIOS DE INTERNET

Varios sitios de Internet dan información útil sobre ALS e incluyen la *Muscular Dystrophy Association* ([www.mdausa.org](http://www.mdausa.org)), la *Amyotrophic Lateral Sclerosis Association* ([www.alsa.org](http://www.alsa.org)), y la *World Federation of Neurology and the Neuromuscular Unit at Washington University in St. Louis* ([www.neuro.wustl.edu/neuromuscular](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular)).

## LECTURAS ADICIONALES

- Boilée S et al:** ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 52:39, 2006  
**Brown RH et al:** *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2nd ed. London, Informa Healthcare, 2006
- Clement AM et al:** Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science*, 302:113, 2003  
**Digiorio et al:** Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nat Neurosci* 10:608, 2007  
**Fink JK:** Hereditary spastic paraparesis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6:65, 2006  
**Pasinelli P, Brown RH:** Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 7:710, 2006  
**Ralph GS et al:** Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. *Nat Med* 11:429, 2005  
**Smith RA et al:** Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 116:2290, 2006  
**Weisskopf MG et al:** Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 64:32, 2005

370

## Trastornos del sistema nervioso autónomo

Phillip A. Low, John W. Engstrom

El sistema nervioso autónomo (SNA) se distribuye en todo el neuroeje y llega a todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (*blood pressure*, BP), la frecuencia cardiaca, el sueño y las funciones de vejiga e intestino. Opera "silenciosamente", de modo que sólo se advierte su importancia absoluta cuando aparece alguna alteración de su función, que culmina en las llamadas disautonomías. Los trastornos hipotalámicos que perturban la homeostasia se exponen en los capítulos 17 y 333.

### ORGANIZACIÓN ANATOMICA

La actividad del sistema nervioso autónomo es regulada por neuronas del encéfalo y otras zonas que reaccionan a diversos estímulos aferentes. Después que en las estructuras centrales es integrada la información de ese tipo, se ajustan los impulsos eferentes ("centrífugos") del sistema autónomo para permitir la función de los grandes órganos y sistemas, con arreglo a las necesidades del organismo en su totalidad. Las conexiones entre la corteza cerebral y los centros del sistema autónomo en el tallo encefálico coordinan la salida de impulsos de dicho sistema y las funciones psíquicas superiores.

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático salen del sistema nervioso central (SNC) a través del III, VII, IX y X pares craneales y también a través del segundo y tercero nervios sacros, en tanto que las neuronas preganglionares del sistema simpático salen de la médula espinal entre el primer segmento torácico y el segundo lumbar (fig. 370-1). Las neuronas posganglionares situadas en ganglios fuera del SNC dan origen a los nervios posganglionares del sistema autónomo, que se distribuyen en órganos y tejidos de todo el cuerpo. Las respuestas a los estímulos simpáticos y parasimpáticos suelen ser antagonistas (cuadro 370-1) y reflejan interacciones finamente coordinadas dentro del SNC; los cambios resultantes en la actividad de los dos sistemas permiten el control más exacto de las respuestas de tipo autónomo, en comparación con lo que podría lograrse por la regulación de un sistema aislado.

La acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) es el neurotransmisor preganglionar de las dos divisiones del SNA y también es el neurotransmisor posganglionar de las neuronas parasimpáticas. La noradrenalina (*norepinephrine*, NE) es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares, excepto las de tipo colinérgico que envían su inervación a las glándulas sudoríparas ecrinas.

### EVALUACIÓN CLINICA

#### CLASIFICACIÓN

Los trastornos del SNA pueden ser consecuencia de alteraciones del SNC o del sistema nervioso periférico (SNP) (cuadro 370-2). Pueden surgir signos y síntomas con la interrupción del componente aferente, los centros de "regulación" en el SNC o el componente eferente de los arcos reflejos que controlan las respuestas de tipo autónomo. Por ejemplo, una lesión del bulbo producida por una neoplasia en la fosa posterior del cráneo puede alterar las reacciones de la presión arterial a cambios posturales y ocasionar hipotensión ortostática (*orthostatic hypotension*, OH). Esta última también puede ser causada por lesiones de la médula espinal o fibras de nervios vasomotores periféricos (como

en el caso de la neuropatía diabética del sistema autónomo). El sitio de interrupción del reflejo por lo común se identifica gracias al contexto clínico en que surge la disautonomía, en combinación con el uso juicioso de métodos propios del SNA y estudios de neuroimagen. La presencia o ausencia de signos del SNC (la fisiopatología y el pronóstico difieren), la relación con polineuropatía sensitiva y motora, enfermedades médicas, uso de medicamentos y antecedentes familiares a menudo son consideraciones importantes. Algunos síndromes no se adaptan con facilidad a ningún esquema de clasificación.

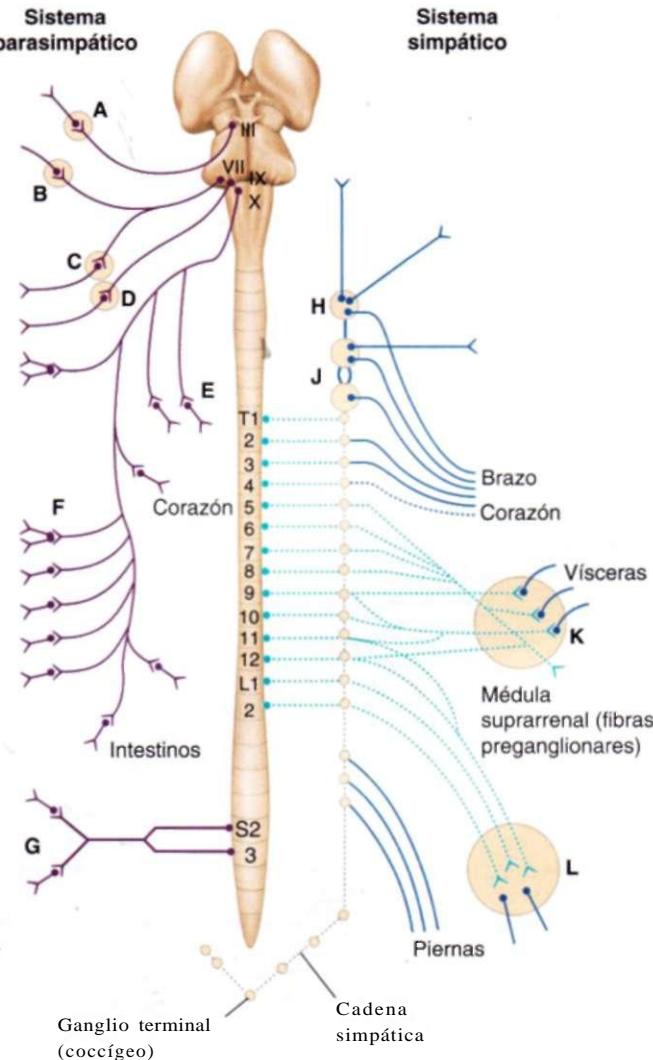
#### SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Algunas manifestaciones clínicas surgen como consecuencia de pérdida de la función (p. ej., la disminución de los barorreflexos, que culmina en OH); la hiperreactividad (es decir, hiperhidrosis, hipertensión o taquicardia) o la pérdida de la regulación (como el caso de las "tormentas" o la disreflexia del sistema autónomo) de los circuitos del sistema mencionado. La distribución de los síntomas puede ser muy extensa o regional. El interrogatorio en relación con el sistema autónomo se centra en las funciones de orden general (presión arterial, frecuencia cardiaca, sueño, termorregulación) y sistemas de órganos individuales (pupila, defecación y micción, función sexual). Es posible una evaluación más formal por medio de un instrumento estandarizado como el perfil de síntomas del sistema autónomo. También es relevante reconocer los efectos "reguladores" de la edad y del género (sexo). Por ejemplo, la hipotensión ortostática muy a menudo origina obnubilación pasajera en los jóvenes, en tanto que en el anciano es mucho más importante la lentificación cognitiva. Los síntomas específicos de la intolerancia ortostática son muy heterogéneos (cuadro 370-3). Las manifestaciones del sistema autónomo pueden variar de manera impresionante y reflejan la naturaleza dinámica del control que él tiene en la función homeostásica. Por ejemplo, la persona puede tener hipotensión ortostática sólo en las primeras horas de la mañana, después de una comida o con el ejercicio, según el lecho vascular regional afectado por la disautonomía.

Los síntomas incipientes pueden pasar inadvertidos. La impotencia, aunque no es un signo específico de insuficiencia del sistema autónomo, suele anticiparla en los varones y surgir años antes que lo hagan otros síntomas (cap. 49). La disminución en la frecuencia de erecciones espontáneas en las primeras horas de la mañana puede surgir meses antes que se pierda la tumescencia nocturna peniana y aparezca la impotencia total. La disfunción de la vejiga puede aparecer temprano en varones y mujeres, en particular los que tienen alguna afección del sistema nervioso central (SNC). Las enfermedades de encéfalo

**CUADRO 370-1 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ACTIVACIÓN NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

	Sistema simpático	Sistema parasimpático
Frecuencia cardiaca	Aceleración	Lentificación
Presión arterial	Incremento	Disminución leve
Actividad vesical	Mayor tono esfínteriano	Micción (menor tono)
Motilidad intestinal	Hipomotilidad	Intensificación
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Sudación	
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Glandulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glandulas lagrimales		Lagrimeo
Glandulas parótidas		Salivación

**Sistema parasimpático**

Desde los pares craneales III, VII, IX y X y de los nervios sacros 2 y 3

- A** Ganglio ciliar
- B** Ganglio esfenopalatino (pterigopalatino)
- C** Ganglio submandibular
- D** Ganglio óptico
- E** Neuronas ganglionares vagales de la pared del corazón
- F** Neuronas ganglionares vagales en la pared intestinal
- G** Ganglios pélvicos

**Sistema simpático**

Desde T1-L2  
Fibras preganglionares  
Fibras posganglionares

- H** Ganglio cervical superior
- J** Ganglio cervical medio y cervical inferior (estrellado) que incluye el ganglio T1
- K** Ganglios celíacos y otros de tipo abdominal
- L** Ganglios simpáticos abdominales inferiores

**FIGURA 370-1. Esquema del sistema nervioso autónomo.** (Con autorización de M Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.)

y médula espinal por arriba de la columna lumbar en primer lugar originan polaqueruria y expulsión de pequeños volúmenes de orina, y al final surgirá incontinencia (motoneurona superior o vejiga espástica). El ataque de las fibras de nervios de tipo autónomo en el sistema periférico que van a la vejiga y que salen de ella hace que este órgano acomode gran volumen de orina, muestre polaqueruria e incontinencia por rebosamiento (vejiga por motoneurona inferior o de tipo flácido). La medición del volumen vesical (volumen residual después de la micción) es un método útil directo para diferenciar entre la disfunción de las motoneuronas superior e inferior en las etapas incipientes de la disautonomía. De manera característica, la disfunción de vías gastrointestinales de origen autónomo tiene como cuadro inicial estreñimiento intenso. A veces aparece diarrea (como en la diabetes mellitus) por el tránsito rápido del contenido intestinal o incoordinación de la actividad motora del yeyunoileon. O tiene origen osmótico por la proliferación bacteriana excesiva que acompaña a la estasis del intestino delgado. La menor secreción glandular puede dificultar la ingestión de alimentos a causa de la hiposialorrea, o por irritación ocular al disminuir el volumen de lágrimas. En ocasiones, el incremento térmico y la vasodilatación son consecuencia de anhidrosis, porque el sudor constituye un elemento importante para la disipación de calor (cap. 17).

**CUADRO 370-2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS CLÍNICOS DEL SISTEMA AUTÓNOMO**

I. Trastornos del sistema autónomo con afección del encéfalo

- A. Acompañados de degeneración de múltiples órganos y sistemas
  1. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: es notable el cuadro clínico de la insuficiencia del sistema autónomo
    - a. Atrofia múltiple de órganos y sistemas (MSA)
    - b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia del sistema autónomo
    - c. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy
  2. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: por lo común no es notable clínicamente la insuficiencia del sistema autónomo
    - a. Enfermedad de Parkinson
    - b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Machado-Joseph)

- B. No acompañados de degeneración de múltiples órganos
  1. Trastornos causados más bien por ataque de la corteza cerebral
    - a. Lesiones de la corteza frontal que originan incontinencia urinaria y defecación
    - b. Convulsiones complejas parciales
  2. Trastornos de los circuitos límbico y parálímbico
    - a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
    - b. Convulsiones del sistema autónomo
  3. Trastorno del hipotálamo
    - a. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
    - b. Síndrome diencefálico
    - c. Síndrome neuroléptico maligno
    - d. Síndrome serotoniníco
    - e. Insomnio familiar letal
    - f. Síndromes de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida, ADH inapropiada)
    - g. Alteraciones de la regulación térmica (hipertermia, hipotermia)
    - h. Perturbaciones de la función sexual
    - i. Alteraciones del apetito
    - j. Perturbaciones de BP/HR y función gástrica
    - k. Síndrome de Horner
  4. Trastornos del tallo encefálico y el cerebro
    - a. Tumores de la fosa posterior
    - b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
    - c. Trastornos en el control de la BP (hipertensión, hipotensión)
    - d. Arritmias cardíacas
    - e. Apnea durante el sueño central
    - f. Insuficiencia de barorreflexos
    - g. Síndrome de Horner

II. Trastornos del sistema autónomo con afección de la médula espinal

- A. Tetraplejía traumática
- B. Siringomielia
- C. Degeneración combinada subaguda
- D. Esclerosis múltiple
- E. Esclerosis lateral amiotrófica
- F. Tétanos
- G. Síndrome del hombre rígido
- H. Tumores de médula espinal

III. Neuropatías del sistema autónomo

- A. Neuropatías agudas (subagudas)
  1. Neuropatía autoinmunitaria subaguda del sistema autónomo (neuropatía panautónoma, pandisautonomía)
    - a. Neuropatía paraneoplásica subaguda del sistema autónomo
    - b. Síndrome de Guillain-Barré
    - c. Botulismo
    - d. Porfiria
    - e. Neuropatías farmacoinducidas del sistema autónomo
    - f. Neuropatías tóxicas del sistema autónomo
  2. Neuropatías periféricas crónicas del sistema autónomo
    1. Neuropatía de fibras finas distales
    2. Combinación de insuficiencia simpática y parasimpática
      - a. Amiloide
      - b. Neuropatía diabética del sistema autónomo
      - c. Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (paraneoplásica e idiopática)
      - d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia del sistema autónomo
      - e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

**Nota:** BP, presión arterial; HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*).

tar la ingestión de alimentos a causa de la hiposialorrea, o por irritación ocular al disminuir el volumen de lágrimas. En ocasiones, el incremento térmico y la vasodilatación son consecuencia de anhidrosis, porque el sudor constituye un elemento importante para la disipación de calor (cap. 17).

La hipotensión ortostática (OH) (llamada también "postural") quizás constituya la manifestación más incapacitante de la disfunción del sistema autónomo.

### CUADRO 370-3 SÍNTOMAS DE INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA

Obnubilación leve (mareo)	88%
Debilidad o cansancio	72%
Dificultad en la esfera cognitiva (ideación/concentración)	47%
Visión borrosa	47%
Estado trémulo	38%
Vértigo	37%
Palidez	31%
Ansiedad	29%
Palpitaciones	26%
Piel pegajosa (fría y sudorosa)	19%
Náusea	18%

Fuente: tomado de PA Low et al: Mayo Clin Proc 70:617,1995.

mo. La prevalencia de OH es relativamente grande, en particular si se incluye la vinculada con el envejecimiento (cuadro 370-4). La OH puede originar síntomas muy diversos que incluyen disminución o pérdida de la visión, obnubilación leve, diaforesis, hipoacusia, palidez y debilidad. La persona muestra síncope cuando la disminución de la BP altera el riego cerebral. Otras manifestaciones de merma en los barorrelejos son la hipertensión con el sujeto en decúbito, frecuencia cardíaca fija, sea cual sea la postura del individuo, hipertensión posprandial y presión arterial nocturna excesivamente alta. Muchos pacientes con OH tienen un diagnóstico previo de hipertensión o presentan hipertensión supina concomitante, lo que refleja la gran importancia de los barorrelejos para el mantenimiento de la normotensión postural y supina. La aparición de OH en pacientes que reciben tratamiento antihipertensor podría indicar un exceso terapéutico o el inicio de un trastorno neurovegetativo. Las causas más frecuentes de OH no son de origen neurológico; éstas deben distinguirse de las causas neurógenas (cuadro 370-5). El síncope neurocardiogénico y cardiaco se consideran en el capítulo 21.

### ESTUDIO DEL PACIENTE:

#### Hipotensión ortostática y otros trastornos del sistema nervioso autónomo

El primer paso en la evaluación de la OH sintomática es la exclusión de causas tratables. El interrogatorio debe incluir una revisión de medicamentos que pueden afectar al sistema nervioso autónomo (cuadro 370-6). Las principales clases de fármacos que pueden producir OH son los diuréticos, antihipertensiones, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, agonistas de la dopamina, barbitúricos y bloqueadores de canales del calcio. Sin embargo, el hecho de que la hipotensión sea desencadenada por fármacos, puede ser el primer signo de algún trastorno oculto del sistema autónomo. Gracias al interrogatorio se puede identificar la causa fundamental de los síntomas (como diabetes, enfermedad de Parkinson) o algunos mecanismos básicos específicos (como la insuficiencia impelente del corazón o "falla de bomba", y el menor volumen intravascular). También hay que identificar si hay relación de los síntomas con los alimentos ("acumulación" de sangre en viscera); ponerse de pie al despertar a la mañana (merma del volumen intravascular), calentamiento ambiental (vasodilatación) o ejercicio (vasodilatación de arterias de músculos).

La exploración física incluirá la medición del pulso y la presión arterial con el sujeto en decúbito y también de pie. La OH se define como el descenso sostenido de la presión sistólica ( $>20$  mmHg) o diastólica ( $>10$  mmHg) en término de 3 min de haberse puesto de pie la persona. Entre las causas no neurógenas de OH (como la hipovolemia), el descenso tensional se acompaña de una aceleración compensatoria de la frecuencia cardíaca, mayor de 15 latidos por minuto (Ipm). Un signo clínico importante de que la persona tiene OH neurógena es la intensificación o el desencadenamiento de OH por elementos de estrés del sistema autónomo (como consumir una comida, bañarse con agua tibia en tina o regadera, y hacer ejercicio). La evaluación neurológica incluirá una exploración del

#### 3 PREVALENCIA DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN DIFERENTES TRASTORNOS

Trastorno	Prevalencia
Envejecimiento	14-20%
Neuropatía diabética	10%
Otras neuropatías del sistema autónomo	10-50 por 100 000
Atrofia de múltiples órganos y sistemas	5-15 por 100 000
Insuficiencia pura del sistema autónomo	10-30 por 100 000

### CUADRO 370-5 CAUSAS NO NEURÓGENAS DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Falla de la bomba cardíaca	Estancamiento venoso
Infarto miocárdico	Alcohol
Miocarditis	Dilatación posprandial de lechos vasculares esplácnicos
Pericarditis constrictiva	Ejercicio intenso sin dilatación de lechos vasculares de músculos estriados
Estenosis aórtica	Calor; ambiente caliente, duchas y baños calientes, fiebre
Taquiarritmias	Estar de pie o sentado por mucho tiempo
Bradiarritmias	Sepsis
Nefropatía perdedora de sal	Medicamentos
Insuficiencia suprarrenal	Antihipertensiones
Diabetes insípida	Diuréticos
Obstrucción venosa	Vasodilatadores: nitratos, hidralazina
Disminución del volumen intravascular	Bloqueadores alfa y beta
Esfuerzo o levantamiento de objetos pesados, micción, defecación	Sedantes del SNC: barbitúricos, opiáceos
Deshidratación	Antidepresivos tricíclicos
Diarrea, vómito	Fenotiazinas
Hemorragia	
Quemaduras	
Metabólicas	
Insuficiencia suprarrenal	
Hipoaldosteronismo	
Feocromocitoma	
Deficiencia grave de potasio	

estado mental (psíquico) (para descartar trastornos neurodegenerativos), el examen de pares craneales (se identifica torpeza de la mirada hacia abajo en caso de parálisis supranuclear progresiva); anormalidades de las pupilas (pupilas de Horner o síndrome de Adié), tono motor (enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos) y exploración sensitiva (polineuropatías). En individuos sin un diagnóstico inicial neto, el estudio neurológico de vigilancia y la repetición de evaluaciones de laboratorio en uno o dos años, podrían revelar la causa subyacente.

Es importante considerar la presencia de trastornos de la función del sistema autónomo en individuos con síntomas como alteración de la sudación (hiperhidrosis o hipohidrosis), gastroparesias (distensión del vientre, náusea, vómito de alimento viejo), estreñimiento, impotencia o disfunción vesical (polaquíuria, dificultad para la emisión del chorro o incontinencia).

**MÉTODOS PARA ESTUDIAR EL SISTEMA AUTÓNOMO.** Los métodos que se hacen con tal finalidad (cuadro 370-7) son útiles cuando no se llega a resultados concluyentes con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, para detectar participación subclínica o para seguir la evolución de un trastorno neurovegetativo.

**Variación en la frecuencia cardíaca con la respiración profunda.** Esta es una prueba de la acción parasimpática sobre los reflejos cardiovasculares mediante el nervio vago. En los resultados intervienen la postura del individuo, la frecuencia y profundidad de la respiración [seis respiraciones por minuto (rpm) y una capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC)  $>1.5$  L son óptimas], edad, medicamentos e hipocapnia. La interpretación de los resultados obliga a comparar los datos obtenidos en la prueba con

### CUADRO 370-6 ALGUNOS FÁRMACOS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN NEUROVEGETATIVA

Síntoma	Clase farmacológica	Ejemplos específicos
Impotencia	Opioides	Tylenol #3
	Esteroides anabólicos	
	Algunos antiarrítmicos	Prazosina
	Algunos hipertensivos	Clonidina
	Algunos diuréticos	Benazeprilo
Retención urinaria	Algunos SSRI	Venlafaxina
	Opioides	Fentanilo
Diaforesis	Descongestionantes	Bromfeniramina
	Algunos antihipertensiones	Difenhidramina
	Algunos SSRI	Amlodipina
Hipotensión	Opioides	Citalopram
	Algunos SSRI	Morfina
	Tricíclicos	Amitriptilina
	Bloqueadores beta	Propranolol
Hipotensión	Diuréticos	HCTZ
	CCB	Verapamilo

**Nota.** SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*); HCTZ, hidroclorotiazida; CCB, bloqueadores de canales del calcio (*calcium channel blockers*).

**CUADRO 370 7 VÍAS NERVIOSAS CUYA FUNCIÓN SE ESTUDIA EN ALGUNAS INVESTIGACIONES ESTANDARIZADAS DEL SISTEMA AUTÓNOMO**

Método de evaluación	Procedimiento	Función del sistema autónomo
HRBD Razón de Valsalva	6 respiraciones profundas/min Presión inspiratoria, 40 mmHg durante 10-15 s	Función cardiovagal Función cardiovagal
QSART	Prueba de reflejos axónicos en sitios de las cuatro extremidades	Función sudomotora posganglionar
BP <sub>BB</sub> a VM	Respuesta de BP <sub>BB</sub> a VM	Función adrenérgica: control adrenérgico de barorreflexos, de las funciones vagal y vasomotora
HUT	Respuesta de BP <sub>G</sub> y frecuencia cardiaca a HUT	Respuestas adrenérgica y cardiovagal a HUT

**Nota:** HRDB, respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda (*heart rate response to deep breathing*); BP<sub>BB</sub>, presión arterial latido a latido (*beat-to-beat blood pressure*); QSART, prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativa; VM, maniobra de Valsalva (*Valsalva maneuver*); HUT, prueba de flexión de la mitad del cuerpo para obtener la posición errecta (basculación) (*head-up tilt*).

los resultados de personas normales, conseguidos en las mismas circunstancias del estudio. Por ejemplo, el límite inferior de la variación normal de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda en personas menores de 20 años es mayor de 15 a 20 lpm, pero para las personas mayores de 60 años es de 5 a 8 lpm. La variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda (arritmia sinusal respiratoria) se elimina con atropina, pero permanece intacta con el bloqueo simpático (p. ej., propranolol).

**Respuesta de Valsalva.** Por medio de tal respuesta (cuadro 370-7) se valora la integridad del control de la frecuencia cardíaca por barorreflexos (parasimpática) y la presión arterial (adrenérgica). La respuesta se mide con la persona en decúbito dorsal. Se conserva durante 15 s una presión inspiratoria constante de 40 mmHg, en tanto se miden los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial latido a latido. Se conocen cuatro fases de la BP y de la respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva. Las fases I y III son mecánicas y dependen de cambios en la presión intratorácica e intraabdominal. En los comienzos de la fase II, la disminución del retorno venoso hace que aminore el volumen sistólico y la presión arterial, antagonizados por la combinación de taquicardia refleja y de una mayor resistencia periférica total; esta última variable frene el descenso de la BP casi 5 a 8 s después de haber comenzado la maniobra. La fase II tardía comienza con un incremento progresivo de la BP hasta la cifra inicial o por arriba de la misma. El retorno venoso y el gasto cardíaco se normalizan en la fase IV. La vasoconstricción arteriolar periférica persistente y la hipertensión adrenérgica cardíaca originan temporalmente un rebote de la presión arterial y bradicardia de fase IV (mediados por un reflejo barorreceptor).

La función del sistema autónomo durante la maniobra de Valsalva se mide por medio de los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, latido a latido. La *razón de Valsalva* se define como la taquicardia máxima en fase II, dividida entre la mínima en fase IV. Tal razón refleja la función cardiovagal.

**Función sudomotora.** La sudación es inducida por la liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares simpáticas. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (*quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART) es un índice de la función regional del sistema autónomo mediada por la sudación inducida por ACh. La respuesta menor o ausente denota lesión del axón sudomotor posganglionar. Por ejemplo, puede disminuir la sudación en los miembros pélvicos como consecuencia de neuropatía periférica (como en la diabetes), antes que se manifiesten otros signos de disfunción del sistema autónomo. La prueba de sudación termoreguladora (*thermoregulatory sweat test*, TST) es un índice cualitativo de la producción regional de sudor en respuesta al incremento de la temperatura corporal. El polvo indicador aplicado a la cara anterior del cuerpo cambia su color a medida que se produce sudor al aumentar la temperatura. El perfil de los cambios colorimétricos permite valorar la secreción regional de sudor. La combinación de los resultados de las dos pruebas (TST y QSART) permitirá identificar el sitio de la lesión. Se advierte una lesión posganglionar si en los dos estudios no hay producción de sudor. En la lesión preganglionar está intacta la respuesta en la QSART, pero en la TST se

observa anhidrosis. La medición de las respuestas cutáneas galvánicas en las extremidades después de aplicar un potencial eléctrico inducido es otro método cualitativo para detectar la presencia o ausencia de sudación.

**Registros de presión arterial ortostáticos.** Las mediciones de la presión arterial latido a latido hechas con el sujeto en decúbito dorsal en posiciones de 70° de flexión corporal y de flexión/extensión son útiles para cuantificar la incapacidad ortostática de control de la presión arterial. Es importante que la persona repose en decúbito durante 20 min antes de valorar los cambios en la presión arterial durante las maniobras de flexión y extensión. El cambio de la BP, en combinación con la medición de la frecuencia cardíaca, se puede utilizar para valorar a individuos en quienes se sospecha hipotensión ortostática, un síncope no explicado o para detectar el síncope mediado por mecanismos vagales.

**Prueba de inclinación de la mesa para síncope.** Casi ningún paciente con síncope tiene una falla neurovegetativa. La prueba con inclinación de la mesa es una herramienta sensible, específica y reproducible para hacer el diagnóstico de síncope vasovagal. Se emplea un protocolo estandarizado que especifica el aparato de inclinación; el ángulo y duración de la inclinación, y el procedimiento para inducir vasodilatación (p. ej., nitroglicerina sublingual o en aerosol). Una prueba positiva con estimulación de nitroglicerina predice la recurrencia del síncope. Las recomendaciones para la práctica del estudio para el síncope con inclinación se incorporaron en lincamientos de consenso.

**Pruebas farmacológicas.** Las evaluaciones farmacológicas pueden ser útiles para localizar algún defecto neurovegetativo en el SNC o el SNP. Un método útil para valorar la respuesta adrenérgica generalizada es la medición de la noradrenalina plasmática, primero con la persona en decúbito dorsal y después de pie durante 5 min, como mínimo. Las cifras en el decúbito disminuyen en los trastornos posganglionares (como la neuropatía o la insuficiencia pura del sistema autónomo), y quizás no aumenten en los trastornos preganglionares o posganglionares (como en la atrofia de múltiples órganos y sistemas).

La administración de tiramina (libera noradrenalina de terminaciones posganglionares) y de fenilefrina (supersensibilidad de desnervación agonista α<sub>1</sub> de acción directa) suele utilizarse para evaluar la función adrenérgica posganglionar. En una lesión posganglionar disminuye la respuesta a la tiramina y se advierte una reacción excesiva a dosis subumbras de fenilefrina. Otras estrategias incluyen el bloqueo ganglionar con trimetafán (hay una disminución todavía mayor en la presión arterial, en lesiones preganglionares) o administración de vasopresina de arginina (para evaluar las vías centrales aferentes).

## SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)

### ATROFIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Y SISTEMAS

La atrofia de múltiples órganos y sistemas (*multiple system atrophy*, MSA) es poco común e incluye insuficiencia del sistema autónomo (para el diagnóstico se necesita la presencia de hipotensión ortostática, vejiga neurógena o ambas entidades) en combinación con una degeneración estriatonigral (síndrome de Shy-Drager) o atrofia olivopontocerebelosa esporádica (cap. 366). El parkinsonismo por lo común no se acompaña de temblor en el reposo y no mejora con levodopa. También pocas veces se observa discinesia inducida por levodopa. Por medio de las pruebas de función del sistema autónomo se diferencian la MSA de la enfermedad de Parkinson, respecto a que en la primera es más intensa y generalizada la insuficiencia del sistema autónomo. Se observa deterioro extraordinario en la inervación adrenérgica posganglionar del corazón medida por la captación de metayodobencilguanidina (*metaiodobenzylguanidine*, MIBG) en la tomografía computadoraizada por emisión de fotón único o con fluorodopamina en la tomografía por emisión de positrones en la disautonomía de la enfermedad de Parkinson, pero tales variables son normales en la atrofia de múltiples órganos y sistemas.

La MSA por lo común evoluciona implacablemente hasta causar la muerte siete a 10 años después de comenzar el cuadro. Las alteraciones neurológicas incluyen degeneración neuronal primaria con pérdida de neuronas y gliosis en muchas regiones del SNC, incluidos el tallo encefálico, el cerebelo, el núcleo estriado y la columna intermediolateral de neuronas en la médula toracolumbar.

La disfunción neurovegetativa es una manifestación frecuente de la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 365); por lo general, la gravedad es menor que en la MSA o la enfermedad de Parkinson.

## MÉDULA ESPINAL

Las lesiones de la médula espinal de cualquier causa pueden originar déficit focales o hiperreflexia del sistema autónomo. La sección o la hemisección medular puede acompañarse de hiperreflexia del sistema autónomo, que afecta las funciones de defecación y micción (intestinos y vejiga), sexual, regulación térmica o cardiovascular. Los incrementos o decrementos peligrosos en la temperatura corporal a veces son consecuencia de que el sujeto no capta el acompañamiento sensitivo de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión. Los sujetos cuadriparésicos presentan hipertensión en decúbito dorsal e hipotensión ortostática después de asumir la posición errecta y quedar sentados, después de estar en decúbito dorsal. Se puede desencadenar la descarga notablemente mayor del sistema autónomo al comprimir la vejiga o por estimulación de la piel o los músculos; entre los elementos desencadenantes frecuentes y evitables están la palpación suprapúbica de la vejiga, la distensión de dicha visceras, la introducción de una sonda, la obstrucción de la misma, o la infección de vías urinarias. El fenómeno mencionado, llamado *disreflexia de tipo autónomo*, afecta a 85% de individuos con una lesión posttraumática de médula espinal por arriba del nivel de C6. En personas con hipertensión en decúbito dorsal, es posible disminuir la presión arterial al elevar la cabeza hacia arriba. Cabe utilizar los vasodilatadores para combatir los incrementos notables e inmediatos de la presión arterial. La clonidina se utiliza con fin profiláctico para aplacar la hipertensión que es consecuencia de estimulación de la vejiga. Los incrementos repentinos y extraordinarios de la BP pueden culminar en hemorragia intracranal y muerte.

## TRASTORNOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS Y DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuropatías periféricas (cap. 379) son las causas más frecuentes de insuficiencia crónica del sistema autónomo. Las que afectan fibras mielínicas y amielínicas finas de nervios simpáticos y parasimpáticos surgen en la diabetes mellitus, la amiloidosis, el alcoholismo crónico, la porfiria y el síndrome de Guillain-Barré. Los trastornos de la unión neuromuscular abarcan el botulismo y el síndrome de Lambert-Eaton.

**Diabetes mellitus.** De manera típica, la neuropatía del sistema autónomo comienza alrededor de 10 años de haber comenzado el cuadro de diabetes (cap. 338) y evoluciona con lentitud. Las anormalidades más tempranas de tipo autónomo, que de manera característica no generan síntomas, consisten en perturbaciones vagales que a veces se detectan en la forma de una menor variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda, y pérdida de la función sudomotora distal detectada por la QSART. Un dato característico es la pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas finas en la distribución visceral, el seno carotídeo y los nervios neumogástricos. En la etapa avanzada de la enfermedad, la neuropatía entérica más amplia origina alteraciones profundas en la motilidad intestinal (*gastroparesia*), náusea y vómito, desnutrición, aclorhidria e incontinencia intestinal. Otros síntomas son a veces impotencia, incontinencia urinaria, anormalidades pupilares e hipotensión ortostática. A veces no se detectan los síntomas y signos típicos de la hipoglucemias, porque el daño a la inervación simpática de la glándula suprarrenal puede hacer desaparecer la liberación de adrenalina. La insulina incrementa el flujo por los cortocircuitos arteriovenosos y también agrava a veces la OH. La disfunción del sistema autónomo puede hacer que se prolongue el intervalo QT y se agrave el peligro de muerte súbita por alguna arritmia. La hiperglucemia al parecer constituye un factor directo de riesgo de que en la diabetes haya afectación del sistema autónomo. Los estudios bioquímicos y farmacológicos en la neuropatía diabética son compatibles con la insuficiencia del sistema autónomo localizada en el sistema nervioso periférico.

**Amiloidosis.** La neuropatía del sistema autónomo se observa en las formas esporádica y familiar de la amiloidosis (cap. 324). El tipo AL (cadena ligera de inmunoglobulina) se vincula con la amiloidosis primaria, o con la que es consecuencia del mieloma múltiple. El tipo ATTR, en que se aprecia que el componente proteínico primario es la transtiretina, ocasiona la forma más frecuente de amiloidosis hereditaria. El cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal dolorosa acompañada de insensibilidad, pero la insuficiencia del sistema autónomo puede aparecer antes que lo haga la neuropatía, o surgir de manera aislada. El diagnóstico puede hacerse por electroforesis de proteínas en sangre y orina, por biopsia de tejido (tejido adiposo abdominal, mucosa rectal o nervio sural) para buscar depósitos amiloideos y mediante prueba genética para transtiretina en casos familiares. El tratamiento de los casos familiares con trasplante hepático puede tener éxito. Las respuestas de la amiloidosis primaria al melfalán y al trasplante de células primordiales han sido heterogéneas. La persona muere más bien por deficiencia de la función cardiaca o renal. Los estudios de necropsia indican depósito de amiloide en

muchos órganos, incluidos dos sitios que contribuyen a la insuficiencia del sistema autónomo: vasos intraneurales y ganglios del sistema autónomo. El estudio histopatológico revela pérdida de fibras amielínicas y mielínicas.

**Neuropatía de origen alcohólico.** Las anomalías en la función vagal parasimpática y simpática eferente por lo común son leves en individuos con neuropatía alcohólica. Se identifican cambios patológicos en las fibras parasimpáticas (neumogástrico) y simpáticas y en los ganglios. La hipotensión ortostática en general depende del ataque del tallo encefálico. La impotencia es un problema grave, pero las anomalías coexistentes en las hormonas gonadales pueden disimular el componente parasimpático. Surge síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke (cap. 269). El ataque del sistema autónomo puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo (cap. 387).

**Porfiria.** Cada una de las porfirias puede ocasionar disfunción del sistema autónomo, pero tal problema ha sido corroborado ampliamente en la porfiria de tipo intermitente agudo (cap. 352). Los síntomas nacidos del sistema autónomo incluyen taquicardia, sudación, retención urinaria e hipertensión y, con menor frecuencia, hipotensión. Otros síntomas notables son ansiedad, dolor abdominal, náusea y vómito. La función anormal del sistema autónomo se observa a veces durante los ataques agudos y durante las remisiones. El incremento de los niveles de catecolaminas en los ataques agudos guarda relación con la magnitud de la taquicardia y la hipertensión que estén presentes.

**Síndrome de Guillain-Barré.** (Cap. 380.) Las fluctuaciones de la presión arterial y las arritmias pueden ser intensas. Se ha calculado que 2 a 10% de individuos con un ataque grave por síndrome de Guillain-Barré sufrirán colapso cardiovascular letal. También hay afección neurovegetativa gastrointestinal, trastornos en esfínteres, transpiración anormal y disfunción pupilar. Hay descripciones de desmielinización de los nervios vago o glosofaríngeo, en la cadena simpática y las ramas comunicantes blancas. Resulta interesante que el grado de afección neurovegetativa parezca independiente de la gravedad en la neuropatía motora o sensitiva.

**Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo.** El cuadro inicial incluye la aparición subaguda de insuficiencia del sistema autónomo, con OH, neuropatía intestinal (gastroparesia, ileo, estreñimiento/diarrea) e insuficiencia colinérgica; esta última comprende anhidrosis (pérdida de sudor), complejo seco y pupila tónica. Los autoanticuerpos contra el receptor ganglionar de Ach (A, AChR) se encuentran en el suero de muchos pacientes y ahora se consideran diagnósticos de este síndrome. En términos generales, los títulos de anticuerpos guardan relación con la intensidad de la insuficiencia del sistema autónomo. Los síntomas de insuficiencia colinérgica también permiten anticipar que el título de anticuerpos será alto. El comienzo de la neuropatía se observa después de una infección vírica, en la mitad de los casos, en promedio. Algunos individuos al parecer reaccionan a la inmunoterapia. El espectro de neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (*autoimmune autonomic neuropathy*, AAN) es más amplio de lo que se pensaba originalmente, y algunos casos con positividad a anticuerpos han tenido un comienzo insidioso y evolución lenta con insuficiencia pura del sistema autónomo (véase más adelante). Un reporte reciente describe una respuesta clínica drástica ante el intercambio plasmático repetido combinado con inmunosupresión en un paciente con AAN de evolución prolongada.

La neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo puede tener una base paraneoplásica (cap. 97). Los signos clínicos de la neuropatía autónoma pueden ser idénticos a los de la forma no paraneoplásica, o puede coexistir un síndrome paraneoplásico, como el de afección cerebelosa o la demencia (véanse cuadros 97-2 y 97-3). La neoplasia puede estar verdaderamente oculta, quizás suprimida por los autoanticuerpos.

**Botulismo.** La toxina botulínica se liga en etapa presináptica a las terminaciones de nervios colinérgicos, y después de ser captada en el citosol, bloquea la liberación de acetilcolina. Sus manifestaciones comprenden parálisis graves y perturbaciones del sistema autónomo, que incluyen visión borrosa, xerostomía, náusea, pupilas no reactivas o que reaccionan lentamente, estreñimiento y retención de orina (cap. 134).

## INSUFICIENCIA PURA DEL SISTEMA AUTÓNOMO

El síndrome esporádico mencionado comprende hipotensión postural, impotencia, disfunción vesical y deficiencias en la sudación. El trastorno comienza en los decenios intermedios de la vida y afecta a mujeres con mayor frecuencia

que a varones. Los síntomas pueden ser incapacitantes, pero la enfermedad no acorta la esperanza de vida. Las características clínicas y farmacológicas sugieren ataque primario de las neuronas simpáticas posganglionares. Se advierte una disminución intensa en el número de neuronas en los ganglios simpáticos, de lo cual resultan bajas concentraciones de noradrenalina plasmática con el sujeto en decúbito dorsal, e hipersensibilidad noradrenérgica. Estudios recientes han cuestionado la especificidad de la insuficiencia pura del sistema autónomo (*pure autonomic failure*, PAF) como una entidad clínica propia. Algunos casos muestran la presencia de anticuerpos ganglionares y por ello representan un tipo de A AN. De 10 a 15% de los pacientes muestran una evolución que culmina en la atrofia de múltiples órganos y sistemas.

#### SÍNDROME DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA POSTURAL

El síndrome de taquicardia ortostática postural (*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS) se caracteriza por la intolerancia ortostática sintomática (no hipotensión ortostática), y por aceleración de la frecuencia cardíaca a más de 120 lpm o incremento de 30 lpm al ponerse de pie el sujeto, signo quecede al sentarse o acostarse. La frecuencia de ataque es cinco veces mayor en mujeres que en varones, y muchas de las personas presentan el síndrome por primera vez entre los 15 y 50 años de vida. Casi la mitad de los individuos afectados señala como antecedente una infección vírica. Es frecuente que surjan síntomas de síncope (obnubilación leve, debilidad, visión borrosa) en combinación con los de la hiperactividad del sistema autónomo (palpitaciones, estado trémulo, náusea). Se observan también crisis recurrentes e inexplicadas de disautonomía y fatiga. En muchos casos no se ha identificado la patogenia; pudieran intervenir hipovolemia, acumulación de sangre venosa, deficiente regulación del tallo encefálico o supersensibilidad del receptor beta. En un sujeto afectado, el cuadro provino de la mutación del transportador de noradrenalina, que disminuyó la eliminación de dicho neurotransmisor, desde la sinapsis. Algunos casos dependen de una neuropatía de tipo autónomo limitada y subyacente. A pesar de que mejoran alrededor de 80% de los pacientes, sólo 25% terminan por reanudar sus actividades diarias usuales (que incluyen ejercicios y deportes). Entre las estrategias iniciales de tratamiento están la expansión del volumen de líquidos y la rehabilitación postural (véase "Rx: Insuficiencia del sistema autónomo"). Cuando las estrategias mencionadas no han sido adecuadas, se han utilizado midodrina, fludrocortisona, fenobarbital, bloqueadores beta y clonidina, con buenos resultados (moderados).

#### TRASTORNOS HEREDITARIOS

Se conocen cinco neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo (*[Inherited sensory and autonomic neuropathies, HSAN] I-V*). Las más importantes son HSAN I y HSAN III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar). La HSAN I tiene un mecanismo dominante de herencia y el cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal de fibras finas (síndrome de pies ardorosos). El gen que origina el trastorno, que está en el cromosoma 9q, ha recibido el nombre de *SPTLC1*. El producto génico SPTLC es una enzima importante en la regulación de la ceramida. Las células de individuos con HSAN I afectados por mutación de *SPTLC1* producen niveles de glucosilceramida mayores de lo normal, y con ello quizás estimulan la apoptosis.

La HSAN III, un cuadro autosómico recesivo de lactantes y niños hijos de judíos asquenazíes, es mucho menos prevalente que la HSAN I. Puede observarse deficiencia en la lagrimación, hiperhidrosis, menor sensibilidad al dolor, arreflexia, ausencia de papillas fungiformes de la lengua y labilidad de la presión arterial. Frecuentemente surgen crisis abdominales episódicas y fiebre. El estudio histopatológico de los nervios indica pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas finas. El gen defectuoso, que ha recibido el nombre de *IKBAP*, también está en el brazo largo del cromosoma 9. Las mutaciones patógenas pueden impedir la transcripción normal de moléculas importantes en el desarrollo del sistema nervioso.

#### HIPERHIDROSIS PRIMARIA

El cuadro inicial de este síndrome incluye hiperhidrosis (exceso de sudor) de las palmas y las plantas. El trastorno afecta a 0.6 a 1.0% de la población; no se sabe su origen, pero pudiera tener un componente genético. El trastorno, a pesar de no ser peligroso, puede ser incómodo socialmente (como al saludar de mano) o incapacitante (imposibilidad de escribir a mano sin manchar el papel). Los síntomas por lo común comienzan en la adolescencia y el problema tiende a mejorar con la edad. A veces son útiles los antisudorales tópicos. Son más útiles los anticolinérgicos potentes como el glucopirrolato, a razón de 1 a 2 mg tres veces al día. En más de 90% de individuos con hiperhidrosis palmar se obtienen buenos resultados con la gangliectomía o la simpatectomía a nivel de T2. El advenimiento de la simpatectomía T2 transaxilar endoscópica ha disminuido el índice de complicaciones de tal método. La complicación más común después de realizado es la hiperhidrosis compensatoria, que me-

jora de manera espontánea con el transcurso de meses; otras complicaciones potenciales abarcan la hiperhidrosis recurrente (16%), el síndrome de Horner (menos de 2%), la sudación gustativa, la infección de heridas, el hemotorax y la neuralgia intercostal. Se ha utilizado la inyección local de toxina botulínica para bloquear fibras simpáticas posganglionares colinérgicas que van a las glándulas sudoríparas en individuos con hiperhidrosis palmar. La técnica anterior tiene como inconveniente la necesidad de inyecciones repetidas (el efecto suele durar cuatro meses), el dolor con la inyección, el costo alto de la toxina mencionada y la posibilidad de que de modo temporal surja debilidad de músculos intrínsecos de la mano.

#### SÍNDROMES NEUROVEGETATIVOS AGUDOS

En ocasiones, el médico se enfrenta a un síndrome neurovegetativo agudo, ya sea insuficiencia neurovegetativa aguda (síndrome de AAN aguda) o a un estado de reactividad simpática exacerbada. Una tormenta neurovegetativa es un estado agudo de estimulación simpática sostenida que causa combinaciones variables de anomalías en la presión arterial y frecuencia cardiaca, temperatura corporal, respiración y transpiración. Sus causas son lesiones cerebrales y medulares; toxinas y fármacos; neuropatía neurovegetativa y quimiodectomas (p. ej., feocromocitoma).

La lesión cerebral es la causa más frecuente de tormenta neurovegetativa después de un traumatismo encefálico grave (con lesión axónica difusa) y en la encefalopatía posterior a la reanimación luego de una lesión cerebral anóxica-isquémica. La tormenta tiroidea también puede presentarse con otras lesiones intracraneales agudas, como hemorragia, infarto cerebral, tumores de expansión rápida, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia o con menor frecuencia, una lesión aguda de la médula espinal. Las lesiones que afectan al diencéfalo tienen mayor tendencia a manifestarse con disautonomía, pero la situación más constante es la de una catástrofe intracraneal aguda de magnitud y rapidez suficientes para inducir una oleada catecolaminérgica masiva. Este embate puede causar convulsiones, edema pulmonar neurógeno y daño miocárdico. Las manifestaciones incluyen fiebre, taquicardia, hipertensión, taquipnea, hiperhidrosis, midriasis y rubor.

Otra causa posible son fármacos y toxinas, incluidos los simpatomiméticos, como fenilpropanolamina, cocaína, anfetaminas y antidepresivos tricíclicos; tétanos; y, con menor frecuencia, toxina botulínica. La fenilpropanolamina, que ahora está fuera del mercado, antes era causa importante de este síndrome. La cocaína, incluido el "crack", puede producir un estado hipertensor con hiperestimulación del sistema nervioso central. La sobredosis de agentes tricíclicos, como la amitriptilina, causa rubor, hipertensión, taquicardia, fiebre, midriasis, anhidrosis y psicosis tóxica. El síndrome neuroléptico maligno se refiere a un síndrome con rigidez muscular, hipertermia e hipertensión en pacientes psicóticos tratados con fenotiazinas.

El estado hiperadrenérgico presente en el síndrome de Guillain-Barré puede ocasionar una tormenta neurovegetativa moderada. El feocromocitoma produce un estado hiperadrenérgico paroxístico o sostenido, cefalea, hiperhidrosis, palpitaciones, ansiedad, temblor e hipertensión.

El tratamiento de la tormenta neurovegetativa incluye la exclusión de otras causas de inestabilidad neurovegetativa, incluida hipertermia maligna, porfiria y epilepsia. Es necesario descartar la epilepsia y encefalitis con los estudios apropiados. Debe hacerse un electroencefalograma (EEG) para detectar actividad epileptiforme; a menudo es necesaria la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cerebro y la médula espinal. El paciente debe manejarse en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento con sulfato de morfina (10 mg cada 4 h) y labetalol (100 a 200 mg dos veces al día) funciona relativamente bien. A veces es necesario mantener el tratamiento varias semanas.

#### CUADROS DIVERSOS

Otros cuadros que se acompañan de insuficiencia del sistema autónomo son infecciones, intoxicación (organofosforados), cánceres y envejecimiento. Las alteraciones del hipotálamo pueden afectar la función del sistema autónomo y originar anomalías en el control de la temperatura, la saciedad, la función sexual y los ritmos circadianos (cap. 333).

#### DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA Y CAUSALGIA

El hecho de no poder identificar la participación primaria del sistema nervioso autónomo en la patogenia de tales trastornos ha originado cambios en la nomenclatura. En vez de los términos distrofia simpática refleja (*reflex sympathetic dystrophy*, RSD) y causalgia, respectivamente, se utiliza la denominación de síndrome de dolor regional complejo (*complex regional pain syndrome*, CRPS) de tipos I y II.

El CRPS de tipo I es un síndrome de dolor regional que suele surgir después de traumatismo hístico (tisular). Ejemplos de situaciones traumáticas son el

infarto de miocardio, la lesión leve de hombro o extremidad y el accidente cerebrovascular. Se observan *alodinia* (percepción de un estímulo no doloroso, como doloroso); *hiperpatía* (respuesta demasiado intensa de dolor a un estímulo doloroso), y dolor espontáneo. Los síntomas no guardan relación con la intensidad del traumatismo inicial y no se circunscriben a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que aparece después de lesión de un nervio periférico, por lo común un tronco nervioso mayor. El dolor espontáneo en el comienzo surge dentro del territorio del nervio afectado, pero al final puede propagarse por fuera de dicha distribución.

El dolor es el signo clínico primario de CRPS. Pueden surgir solos o en combinación la disfunción vasomotora, las anormalidades sudomotoras o el edema focal, pero deben estar presentes para plantear el diagnóstico. Los síndromes dolorosos de extremidades que no cubren dichos criterios se clasifican mejor como "dolor de extremidad" por lo demás no especificado. En el CRPS, la sudación localizada (una mayor producción de sudor en el reposo) y los cambios en la corriente sanguínea pueden originar diferencias térmicas entre las extremidades afectadas y las indemnes.

De manera clásica, el CRPS de tipo I (RSD) se ha dividido en tres fases clínicas, aunque ahora se le concede mayor variabilidad. La fase I incluye dolor e hinchazón en la porción distal de la extremidad que aparecen en término de semanas a tres meses de haber actuado el hecho desencadenante. El dolor es difuso, espontáneo, ardoroso, pulsátil o sordo. La extremidad afectada está caliente y edematosas y las articulaciones son dolorosas al tacto. Aparece mayor sudación y proliferación capilar. En la fase II (tres a seis meses después del comienzo), surge piel fina, brillosa y fría. Despues de tres a seis meses más (fase III), la atrofia de la piel y del tejido subcutáneo y además las contracturas en flexión completan el cuadro clínico.

El curso natural de CRPS típico puede ser más benigno de lo que se señala en las publicaciones sobre el tema. Se han creado diversos tratamientos quirúrgicos y médicos y hay señalamientos antagónicos de eficacia. Las investigaciones en seres humanos sugieren que la movilización temprana junto con fisioterapia o un ciclo breve a base de glucocorticoides pueden ser útiles en CRPS de tipo I. Otros tratamientos médicos comprenden el uso de bloqueadores adrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de canales (conductos) de calcio, fenilhidantoina, opioides y calcitonina. Una técnica terapéutica cruenta muy usada es el bloqueo del ganglio estrellado con la que se obtiene a veces alivio temporal del dolor, pero no se sabe cuál es la eficacia de bloqueos repetitivos.

### |3 INSUFICIENCIA DEL SISTEMA AUTÓNOMO

En la insuficiencia del sistema autónomo, el tratamiento específico se orienta hacia la causa y el alivio de los síntomas. De importancia particular es eliminar fármacos, o buscar la mejoría de cuadros primarios que originan o agravan los síntomas del sistema comentado, en especial en ancianos. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede ser causada o agravada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de canales de calcio, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina. En el cuadro 370-6 se presenta un resumen de los fármacos que pueden causar OH por clase, mecanismo putativo y magnitud del descenso en la presión arterial.

**ENSEÑANZA DEL ENFERMO.** La hipotensión ortostática puede ser asintomática o sintomática. La forma neurógena obliga a emprender tratamiento, pero sólo una minoría de enfermos necesita fármacos. Habrá que orientar al paciente sobre los mecanismos de la normotensión postural (estado volumétrico, lechos de resistencia y capacitancia, autorregulación) y la naturaleza de los tensores ortostáticos (hora del día y la influencia de comidas, calor, bipedestación y ejercicio). Es importante que la persona aprenda a reconocer los síntomas de ortostatismo desde el comienzo de su evolución (en particular los síntomas cognitivos sutiles, debilidad y fatiga) y al modificar actividades que desencadenan los episodios. Otras medidas útiles pueden incluir llevar un registro diario de las mediciones de presión arterial, enseñanza respecto a alimentos (cloruro de sodio/líquidos), medición seriada del volumen de orina y de la excreción de sodio, o conocer los medicamentos y situaciones que debe evitar. Otras de las medidas útiles son aprender "contramaniobras" físicas que disminuyen la OH al ponerse de pie la persona; practicar rehabilitación postural y de resistencia y aprender a corregir el empeoramiento de la hipotensión en situaciones específicas.

**TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.** Las estrategias no farmacológicas se incluyen en el cuadro 370-8. Es esencial el ingreso adecuado de sodio y líquidos para producir un volumen de orina entre 1.5 a 2.5 L (que contendrá más de 170 meq de sodio) cada 24 h. Dormir con la cabecera elevada llevará al mínimo los efectos de la hipotensión nocturna en decúbito dorsal. Es importante evitar, en la medida de lo posible, dicha posición duradera. Se recomienda al paciente que se siente de modo que sus extremidades inferiores cuelguen del borde de la cama, algunos minutos, antes de

### HtDrg1

#### TRATAMIENTO INICIAL DE LA HIPERTENSIÓN ORTOSTÁTICA (OH)

Enseñanza del enfermo: mecanismos y elementos tensores de la OH

Dieta hipersódica (10-20 g/día)

Ingreso de abundantes líquidos (2 L/día)

Elevar la cabecera del lecho 10 cm

Conservar los estímulos posturales

Aprender contramaniobras físicas

Dispositivos personales de compresión

Corregir la anemia

intentar ponerse de pie por la mañana; es importante abordar de modo gradual otros elementos de estrés postural. Las contramaniobras físicas que aminoran la OH incluyen cruzar las piernas con contracción sostenida de los músculos de esa zona durante 30 s. Las maniobras referidas comprimen las venas de las extremidades pélvicas y mejoran la resistencia generalizada. Pueden ser útiles los dispositivos compresivos como las medias compresivas y las fajas abdominales, pero son incómodas. Debe corregirse la anemia con la administración subcutánea de eritropoyetina en dosis de 25 a 75 U/kg tres veces por semana. El valor hematocrítico aumenta después de dos a seis semanas. Por lo regular se necesita una dosis de sostén semanal. El mayor volumen intravascular que acompaña al incremento del valor hematocrítico exacerbaba a veces la hipertensión en decúbito dorsal.

Si no bastan las medidas mencionadas, quizás sea necesaria la farmacoterapia. La midodrina es eficaz, pero en dosis altas a veces agrava la hipertensión en decúbito dorsal. Actúa directamente en agonistas α, y no cruza la barrera hematoencefálica. Su acción dura 2 a 4 h. La dosis usual es de 5 a 10 mg ingeridos tres veces al día, pero algunos pacientes mejoran con dosis decrecientes (como 15 mg al despertar, 10 mg al medio día y 5 mg en la tarde). Es importante no consumir dicho fármaco después de las 18:00 horas. Entre sus efectos adversos están prurito, piloerección incómoda e hipertensión en decúbito dorsal. La piridostigmina al parecer mejora la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión en decúbito dorsal, al intensificar la transmisión ganglionar (es máxima en el ortostatismo y mínima con el decúbito dorsal). La fludrocortisona aplacará la OH, pero agravará la hipertensión en decúbito dorsal. En dosis de 0.1 mg/día y 0.3 mg ingeridas dos veces al día, intensifica la conservación de sodio por riñones y también la sensibilidad de las arteriolas a la noradrenalina. Las personas susceptibles a veces presentan sobrecarga hidrática, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión en el decúbito dorsal o hipopotasemia. A menudo se necesitan complementos de potasio si se administra la fludrocortisona por largo tiempo. Es mejor impedir los aumentos sostenidos de la presión arterial mayores de 180/110 mmHg con la persona en decúbito dorsal.

La OH posprandial puede reaccionar a diversas medidas. Las raciones pequeñas y frecuentes de alimentos con pocos carbohidratos pueden disminuir la "derivación" esplánica de sangre después de las comidas y aplacar la OH posprandial. A veces son útiles los inhibidores de prostaglandinas (ibuprofén o indometacina) ingeridos con los alimentos, o la midodrina (10 mg con cada alimento). El octreótido, análogo de somatostatina, puede ser útil en el tratamiento del síncope posprandial, al inhibir la liberación de péptidos gastrointestinales que poseen efectos vasodilatadores e hipotensores. Las dosis subcutáneas varían de 25 pg dos veces al día, a 100 a 200 pg tres veces al día.

Es importante enseñar al paciente a autotraratar el empeoramiento transitorio de la OH. Beber dos vasos de 250 ml de agua (8 onzas) incrementa la presión arterial en la bipedestación 20 a 30 mmHg durante 2 h, y tal efecto comienza aproximadamente 20 min después de la carga hidrática. La persona puede incrementar su ingestión de sodio y líquidos (tratamiento del "caldo" o consomé). Incrementar el uso de contramaniobras físicas, recurrir de modo temporal a un "leotardo" que le cubra todo el cuerpo (presión de compresión de 30 a 40 mmHg) o incrementar la dosis de midodrina. La hipertensión en decúbito dorsal (más de 180/110 mmHg) puede ser autotratada si la persona evita la posición de decúbito dorsal y disminuye la dosis de fludrocortisona. Si el paciente lo solicita, puede ingerir todos los días una copa de vino de mesa poco antes de acostarse. Si no bastan las medidas sencillas mencionadas, entre los fármacos por considerar están la hidralazina ingerida (25 mg a la hora de acostarse) y procardia oral (10 mg a la hora de acostarse) o un parche de nitroglicerina.

### LECTURAS ADICIONALES

SCHROEDER C et al: Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. N Engl J Med 353:1585, 2005

THAISETTAWATKUL P et al: Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. Neurology 62:1804, 2004

THIEBEN MJ et al: Postural orthostatic tachycardia syndrome: The Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 82:308, 2007

VINIK AI, ZIEGLER D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 115:387, 2007

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

Los síntomas y signos de afección de los pares craneales son frecuentes en la medicina interna. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el contexto de una enfermedad neurológica más extensa, pudiendo constituir la afección de los pares craneales la primera manifestación de la enfermedad. En otros trastornos, sólo se ven afectados uno o varios pares craneales; éstos son los que se revisan en este capítulo. Los trastornos de los movimientos oculares se exponen en el capítulo 29, los trastornos del olfato en el capítulo 30, y el vértigo y los trastornos de la función vestibular en el capítulo 22.

## DOLOR O INSENSIBILIDAD DE LA CARA

### CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El nervio trigémino (V par) es el encargado de transmitir la sensación de la piel de cara y mitad anterior de la cabeza (fig. 371-1) a centros superiores. Su componente motor inerva al masetero y al pterigoideo, músculos de la masticación.

### NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO)

**Manifestaciones clínicas.** La neuralgia del trigémino se caracteriza por paroxismos de dolor intensísimo de los labios, las encías, los carrillos y el mentón y, en raras ocasiones, por afección de la división oftálmica del V par. El dolor rara vez dura más de unos segundos o 1 o 2 min, pero puede ser tan intenso que el individuo gesticule, razón por la cual se le ha llamado *tic*. Los paroxismos, en la forma de crisis aisladas o en grupos, tienden a reaparecer a menudo noche y día, varias veces por semana. En ocasiones surgen de manera espontánea o con movimientos de las áreas afectadas desencadenados por el habla, la masticación o la sonrisa. Otro signo característico es la presencia de zonas "desencadenantes" o gatillo, típicamente en la cara, los labios o la lengua, que originan los ataques; los pacientes pueden indicar que los estímulos táctiles, como lavarse la cara, cepillarse los dientes o quedar expuestos a una corriente de aire, generan dolor intensísimo. *Un signo esencial de la neuralgia del trigémino es que en la exploración no se identifican signos objetivos de pérdida sensitiva.*

La neuralgia mencionada es relativamente frecuente y se ha calculado que en Estados Unidos su incidencia anual es de 4.5 casos por 100 000 personas. Afecta sobre todo a sujetos en etapa media de la vida y ancianos, y alrededor de 60% de los casos se observa en mujeres. El comienzo de manera típica es repentino y las crisis tienden a persistir semanas o meses antes de mostrar remisión espontánea. Las remisiones pueden durar largo tiempo, pero en muchos pacientes el trastorno reaparece al final.

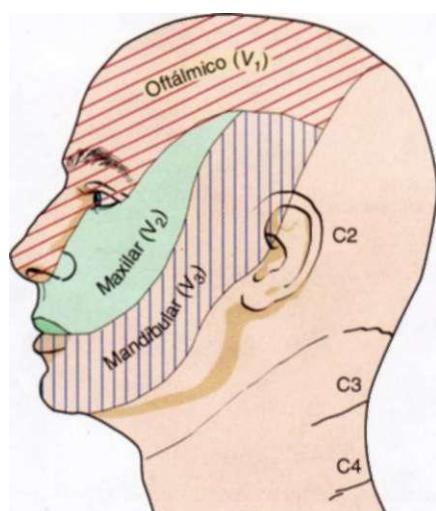


FIGURA 371-1. Las tres divisiones sensitivas principales del nervio trigémino son los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.

**Fisiopatología.** Los síntomas son consecuencia de la generación ectópica de potenciales de acción en fibras aferentes sensibles al dolor, de la raíz del V par craneal, antes que penetren en la cara lateral de la protuberancia. La compresión o cualquiera otra alteración del nervio causa desmielinización de gruesas fibras mielínicas que por sí mismas no transportan la sensación de dolor, pero se tornan hiperexcitables y eléctricamente acopladas con fibras nociceptoras más finas amielínicas u oligomielínicas muy cercanas; ello puede explicar por qué los estímulos táctiles, transportados por gruesas fibras mielínicas, estimulan paroxismos de dolor. La compresión de la raíz del nervio trigémino por un vaso sanguíneo, muy a menudo la arteria cerebelosa superior o a veces una vena flexuosa, es el origen de la neuralgia del trigémino en una proporción importante de pacientes. En casos de compresión vascular, el combamiento encefálico por el envejecimiento y el mayor espesor de la pared de vasos y su flexuosidad pueden explicar la prevalencia de neuralgia del trigémino en etapas ulteriores de la vida.

**Diagnóstico diferencial.** La neuralgia del trigémino debe diferenciarse de otras causas de dolor en cara y cabeza (cap. 15), y del dolor que surge de enfermedades del maxilar inferior, dientes o senos paranasales. El dolor por jaqueca o cefalea en "brotes" tiende a ser profundo y constante, a diferencia de la neuralgia del trigémino, que genera una sensación transactiva y superficial; en raras ocasiones, la cefalea en brotes acompaña a la neuralgia del trigémino, síndrome conocido como *agrupamiento*. En la arteritis temporal aparece dolor superficial de la cara, pero no es similar al choque típicamente, y la persona suele quejarse de mialgias y otros síntomas generalizados, y también suele haber incremento de la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) (cap. 319). Si la neuralgia del trigémino aparece en un adulto joven o es bilateral, una de las entidades que deben considerarse de manera decidida es la esclerosis múltiple, y en tales casos proviene de una placa desmielinizante en la zona de penetración de la raíz del V par en la protuberancia; a menudo se identifica en la exploración cuidadosa algún signo de pérdida sensitiva en la cara. Los casos que son consecuencia de masas patológicas, como aneurismas, neurofibromas o meningiomas, por lo común producen signos objetivos de pérdida sensitiva en la distribución del trigémino (neuropatía trigemina, véase más adelante en este capítulo).

**Evaluación por estudios de laboratorio.** Conviene medir la eritrosedimentación si se sospecha arteritis temporal. En casos típicos de neuralgia del trigémino, casi nunca son necesarios los estudios de imágenes, aunque pueden ser valiosos si la esclerosis múltiple es una posibilidad, así como para valorar lesiones vasculares suprayacentes a fin de planear el procedimiento quirúrgico para descompresión.

## 0 NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

El tratamiento con carbamazepina resulta eficaz en casi 50 a 75% de los pacientes. Debe iniciarse con una sola dosis de 100 mg con la comida, aumentándose de manera progresiva en 100 mg/día cada uno o dos días, hasta que se consiga un alivio notable (>50%) del dolor. La mayoría de los pacientes precisa una dosis de sostén de 200 mg cuatro veces al día. Las dosis superiores a 1 200 mg/día no resultan más eficaces. Los efectos adversos más importantes de la carbamazepina son mareo, inestabilidad, sedación y, en raras ocasiones, agranulocitos. Si el tratamiento resulta eficaz, suele mantenerse durante casi un mes, para retirarlo a continuación de modo escalonado según la respuesta del paciente. Si la carbamazepina no se tolera bien, o no es eficaz, puede sustituirse por fenilhidantoína (fenitoína), 300 a 400 mg/día; es posible que otros anticonvulsivos sean igualmente eficaces. También puede utilizarse el baclofén, solo o junto con la carbamazepina o la fenilhidantoína. La dosis inicial es de 5 a 10 mg tres veces al día que se incrementa según sea necesario hasta llegar a 20 mg cuatro veces al día.

Cuando falla el tratamiento farmacológico se debe ofrecer el tratamiento quirúrgico. El procedimiento más utilizado provoca una lesión por calor en el ganglio de Gasser o en el propio nervio trigémino, una técnica denominada *rizotomía térmica por radiofrecuencia*. Este procedimiento consigue mejorías en más de 95% de los pacientes; sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo revelan que el dolor reaparece hasta en un tercio de los pacientes tratados. Estos procedimientos causan entumecimiento parcial de la cara, a veces con disestesias desagradables. La debilidad del masetero (mandibular) es otra complicación potencial, sobre todo después de procedimientos bilaterales. Cuando se usa para la neuralgia de la primera rama del trigémino, también existe el riesgo de desnervación corneal, con queratitis secundaria.

También se utiliza la radiocirugía con bisturí gamma en el tratamiento y alcanza el alivio completo del dolor en más de dos tercios de los pacientes; a menudo la res-

ta es duradera. En comparación con la rizotomía térmica, la cirugía con bisturí gamma parece ser un poco menos efectiva, pero conlleva un menor riesgo de complicaciones graves.

Un tercer tratamiento, la descompresión microvascular, obliga a practicar una eranotomía suboccipital. El índice de eficacia de tal técnica es mayor de 70% y hay una cifra pequeña de reaparición del dolor en quienes reaccionan a dicha técnica; en un pequeño número de casos se observa lesión perioperatoria del VIII o VII par o del cerebro. Por medio de la angiografía por resonancia magnética de alta resolución, en el preoperatorio se pueden visualizar las relaciones entre las raíces del V par craneal y los vasos cercanos.

## NEUROPATHÍA DEL TRIGÉMINO

Hay varios trastornos que pueden afectar al nervio trigémino (cuadro 371-1). La mayor parte de ellos provoca pérdida de sensibilidad en la cara o debilidad en los músculos mandibulares. La desviación de la mandíbula al abrir la boca indica debilidad de los músculos pterigoideos del mismo lado hacia el cual se desvía la mandíbula. Algunos casos provienen del síndrome de Sjögren o de alguna conjuntivopatía como el lupus eritematoso generalizado, la esclerodermia o la enfermedad mixta de tejido conjuntivo. Entre las causas infecciosas hay que pensar en herpes zoster y lepra. Los tumores de la fosa craneal media (meningiomas), del nervio trigémino (schwannomas) o de la base del cráneo (metástasis) pueden producir una combinación de signos motores y sensitivos. Las lesiones del seno cavernoso pueden afectar a la primera y segunda ramas del nervio trigémino, y las lesiones de la hendidura esfenoidal pueden afectar a la primera rama (oftálmica). La anestesia corneal que se produce incrementa el riesgo de ulceración de la córnea (neuroqueratitis).

Una pérdida de sensibilidad sobre la barbilla (neuropatía mentoniana) puede ser la única manifestación de un cáncer diseminado. En raras ocasiones se observa una forma idiopática de neuropatía trigémina, que cursa con sensación de acoramiento, parestesias (a veces bilaterales), y pérdida de sensibilidad en el territorio del nervio trigémino, pero sin debilidad de la mandíbula. La norma es la recuperación gradual. Un síntoma del tétanos (cap. 133) es el espasmo tónico de los músculos de la masticación, conocido como *trismo* o puede aparecer en individuos que reciben fenotiazinas.

## DEBILIDAD DEL NERVIO FACIAL

### CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

(Fig. 371-2.) El VII par craneal inerva todos los músculos implicados en la expresión facial. Su componente sensitivo es pequeño (nervio intermediario); transporta la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua y, probablemente, los impulsos cutáneos de la pared anterior del conducto auditivo externo. El núcleo motor del VII par craneal está situado por delante y lateralmente respecto al núcleo del motor ocular externo. Tras abandonar la protuberancia, el VII par se introduce en el conducto auditivo interno junto con el nervio acústico. El nervio continúa su trayecto en su propio conducto óseo, el conducto del facial, y sale del cráneo a través del agujero estilomastoideo. Luego, pasa a través de la parótida y se subdivide para inervar a los músculos faciales.

La interrupción completa del nervio facial en el agujero estilomastoideo paraliza todos los músculos de la expresión facial. La comisura bucal queda flácida, se borran los pliegues y los surcos cutáneos, la frente pierde sus arrugas y el paciente no puede cerrar el ojo. Al intentar cerrar los párpados, el ojo del lado paralizado se ve desplazado hacia arriba (*fenómeno de Bell*). El párpado inferior pierde su tono y se aleja de la conjuntiva, de suerte que las lágrimas caen sobre la mejilla. La comida se acumula entre los dientes y los labios, y la saliva puede escaparse por la comisura bucal. El paciente presenta una sensación de pesadez o entumecimiento en la cara, aunque no suele poder demostrarse déficit sensitivo alguno, y el sentido del gusto permanece intacto.

Cuando la lesión ocurre en el trayecto que atraviesa el oído medio se pierde el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del mismo lado. Si se interrumpe la rama que inerva al músculo del estribo se produce hiperacusia (sensibilidad dolorosa para los sonidos fuertes). Las lesiones en el segmento que discurre por el conducto auditivo interno también pueden afectar a los nervios auditivo y vestibular adyacentes, produciendo sordera, acúfenos o mareo. Las lesiones protuberanciales que causan parálisis de la cara suelen afectar al núcleo del motor ocular externo y con frecuencia a las vías corticoespinales y sensitivas.

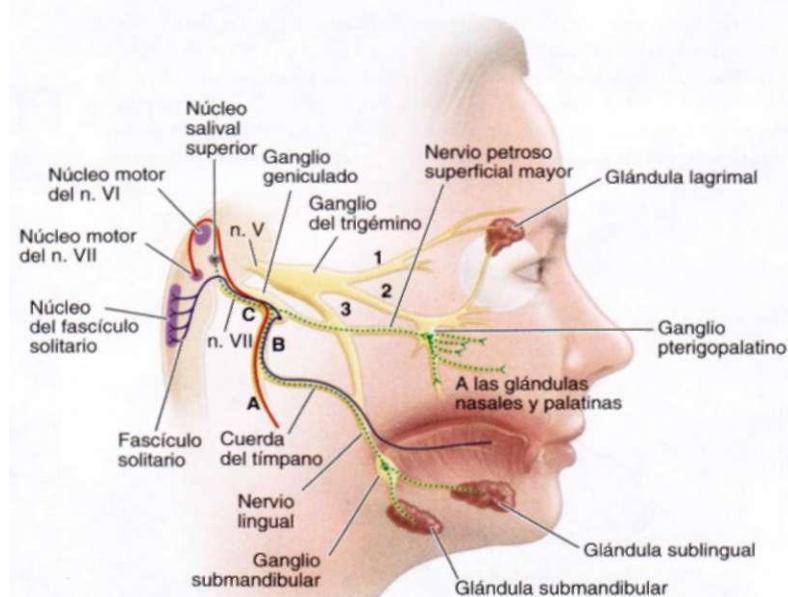
## CUADRO 371-1 TRASTORNOS DEL NERVIO TRIGÉMINO

Lesiones nucleares (de tallo encefálico)	Lesiones del nervio periférico
Esclerosis múltiple	Cáncer nasofaríngeo
Accidente cerebrovascular	Traumatismo
Siringobulbia	Síndrome de Guillain-Barré
Glioma	Síndrome de Sjögren
Linfoma	Colagenosis vasculares
Lesiones preganglionares	Sarcoidosis
Neurinoma del estatoacústico (neurinoma del VII par)	Lepra
Meningioma	Fármacos (estilbamidina, tricloroetilenó)
Metástasis	Neuropatía trigémina idiopática
Meningitis crónica	
Aneurisma carotídeo cavernoso	
Lesiones del ganglio de Gasser	
Neurinoma del trigémino	
Herpes zoster	
Infección (extensión de una otitis media o de una mastoiditis)	

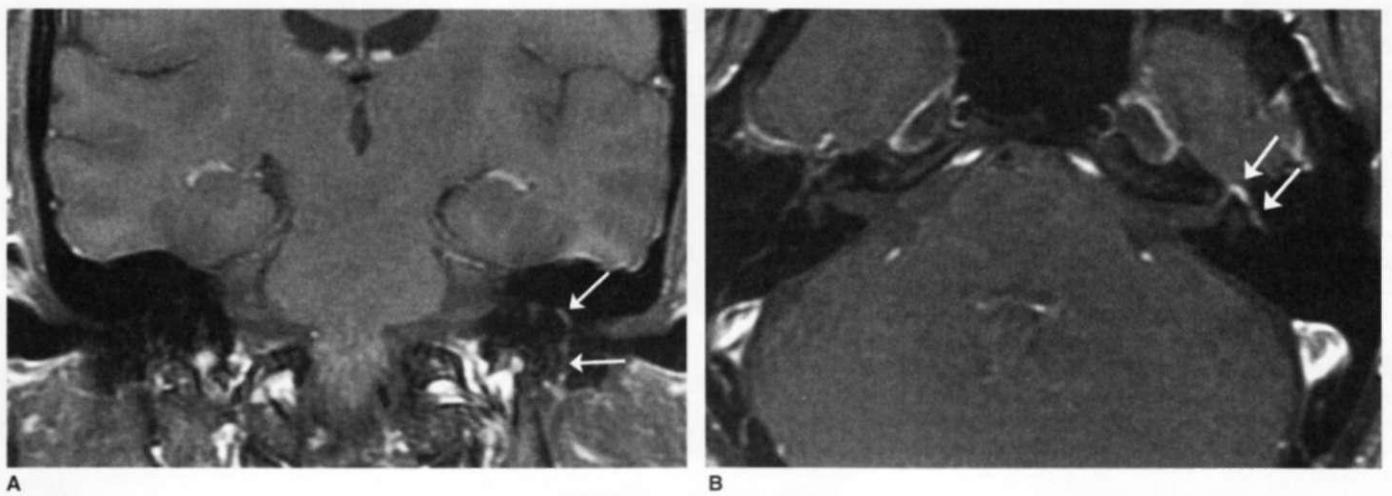
Si la parálisis facial periférica ha persistido durante algún tiempo y la recuperación de la función motora es incompleta, se puede producir una especie de contractura difusa continua de los músculos faciales. La hendidura palpebral se estrecha y los pliegues nasolabiales aparecen hundidos. Los intentos para mover un grupo de músculos faciales provocan la contracción de todos ellos (movimientos asociados o *sincinesia*). Pueden aparecer espasmos faciales, iniciados por movimientos faciales (*espasmo hemifacial*). La regeneración anómala de las fibras del VII par puede ocasionar otros trastornos molestos. Si las fibras que originalmente conectaban con el músculo orbicular de los ojos terminan inervando al músculo orbicular de los labios, el cierre de los párpados puede provocar la retracción de la boca; o bien, si las fibras que antes inervaban a los músculos de la cara terminan inervando a la glándula lagrimal, tras la realización de cualquier actividad con los músculos faciales, como el comer, se produce un lagrimo anormal ("lágrimas de cocodrilo"). Otra sincinesia facial poco frecuente consiste en que al abrir la boca se cierran los párpados del lado de la parálisis facial (guiño mandibular).

### PARÁLISIS DE BELL

La forma más común de la parálisis facial es la llamada *parálisis de Bell*. La incidencia anual de este trastorno idiopático se sitúa en aproximadamente



**FIGURA 371-2. Nervio facial.** A, B y C señalan lesiones del nervio en el orificio estilomastoideo, en sentido distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las líneas verdes señalan las fibras parasimpáticas, las rojas indican las fibras motoras y la violeta señalan fibras aferentes viscerales (gusto). (Adaptada de Carpenter.)



**FIGURA 371-3.** Imágenes axial y coronal T1 después de inyección de gadolinio con supresión de grasa que demuestran intensificación lineal uniforme difusa del nervio facial izquierdo, que abarca la rodilla del nervio, y los segmentos timpánico y mastoideo dentro del hueso temporal (flechas). No hay evidencia de alguna masa.

Aunque son muy sugestivos de parálisis de Bell, puede haber hallazgos similares en otros trastornos, como enfermedad de Lyme, sarcoidosis y diseminación maligna perineural.

25 casos por 100 000 personas al año o en promedio una de 60 personas durante toda la vida.

**Manifestaciones clínicas.** El comienzo de la parálisis de Bell es bastante brusco y como norma general alcanza el nivel máximo de debilidad pasadas 48 h. Uno o dos días antes de la parálisis, el paciente puede presentar dolor detrás del oído. Suele haber pérdida unilateral de la sensibilidad gustativa e hiperacusia. En algunos casos se observa una ligera linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) puede poner de manifiesto un aumento de tamaño y un refuerzo uniforme del ganglio geniculado y del nervio facial y, en algunos casos, atrapamiento del nervio hinchado dentro del hueso temporal. Alrededor de 80% de los pacientes se recuperan al cabo de unas cuantas semanas o meses. La electromiografía puede tener algún valor; si aparecen signos de desnervación al cabo de 10 días, éstos indican que se ha producido una degeneración axónica y que pasará mucho tiempo (tres meses, como regla) antes que se produzca la regeneración, que en todo caso puede ser incompleta. La presencia de una parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable.

**Fisiopatología.** La parálisis de Bell acompaña a la presencia del DNA del virus de herpes simple (*herpes simplex virus, HSV*) tipo 1 en el líquido endoneurial y el músculo auricular posterior, lo cual sugiere que la reactivación del virus en el ganglio geniculado pudiera ser la causa del trastorno. Sin embargo, no se ha corroborado la participación causal del virus recién mencionado, en la parálisis de Bell. También se reportó una mayor incidencia de parálisis de Bell entre los receptores de la vacuna intranasal desactivada para influenza, se formuló la hipótesis de que esto podría deberse a la enterotoxina de *Escherichia coli* usada como coadyuvante o a la reactivación del virus latente.

**Diagnóstico diferencial.** Hay muchas otras causas de parálisis facial aguda que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la parálisis de Bell. La enfermedad de Lyme puede causar parálisis facial unilateral o bilateral; en áreas endémicas es probable que 10% o más de los casos de parálisis facial se deban a la infección con *Borrelia burgdorferi* (cap. 166). El *síndrome de Ramsey-Hunt*, causado por la reactivación de herpes zoster en el ganglio geniculado, consiste en parálisis facial grave acompañada de una erupción vesicular en el conducto auditivo externo, a veces también en la faringe y otras regiones tegumentarias craneales; a menudo se afecta también el octavo par craneal. En la sarcoidosis (cap. 322) y en el *síndrome de Guillain-Barré* (cap. 380) hay parálisis facial, a menudo bilateral. La lepra afecta con frecuencia al nervio facial, y también puede haber neuropatía facial en la diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, incluido el *síndrome de Sjögren*, y en la amiloidosis. El raro *síndrome de Melkersson-Rosenthal* consiste en parálisis facial recurrente; edema facial (sobre todo labial) recurrente, al final permanente, y un elemen-

to menos constante, el plegamiento de la lengua. Se desconoce su causa. Los *neurinomas estatoacústicos* (o del VIII par craneal) con frecuencia comprimen al nervio facial. Los infartos, las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple y los tumores son las lesiones pontinas frecuentes que interrumpen las fibras del nervio facial; por lo general hay otros signos de afección del tallo encefálico. Los tumores que invaden el hueso temporal (cuerpo carotídeo, colestetoma, dermoide) pueden causar parálisis facial, pero el inicio es insidioso y la evolución es progresiva.

Todas estas formas de parálisis facial periférica o nuclear deben diferenciarse de la forma supranuclear. En esta última, los músculos frontal y orbicular del ojo se afectan con menos intensidad que los músculos de la parte inferior de la cara, debido a que los músculos faciales superiores están inervados por vías corticobulbares procedentes de ambas cortezas motoras, en tanto que los músculos de la parte inferior de la cara están inervados sólo por el hemisferio opuesto. En las lesiones supranucleares puede haber una dissociación entre los movimientos faciales voluntarios y los emocionales, y con frecuencia se asocia un cierto grado de parálisis del brazo y de la pierna, o es posible que haya un cuadro afásico (en las lesiones del hemisferio dominante).

**Evaluación de laboratorio.** Por lo general, el diagnóstico de parálisis de Bell puede establecerse clínicamente en aquellos pacientes con: 1) presentación típica, 2) ausencia de factores de riesgo y de síntomas previos de otras causas de parálisis facial, 3) ausencia de lesiones cutáneas de herpes zoster en el conducto auditivo externo y 4) una exploración neurológica, con excepción del nervio facial. Es importante prestar atención al VIII par craneal, que discurre próximo al nervio facial en la unión bulboprotuberancial y en el hueso temporal, y a los otros pares craneales. En casos atípicos o inciertos están indicados la medición de ESR, prueba para diabetes mellitus, título de Lyme, estudios de enzima convertidora de angiotensina y imágenes torácicas para descartar sarcoidosis, una punción lumbar en caso de posible síndrome de Guillain-Barré o resonancia magnética (MRI). A menudo, la MRI muestra inflamación e intensificación del nervio facial en la parálisis de Bell idiopática (fig. 371-3).

## O PARÁLISIS OE BELL

El tratamiento sintomático incluye: 1) la oclusión del ojo durante el sueño para impedir que se seque la córnea, y 2) el masaje de los músculos debilitados. Un ciclo de glucocorticoides, como prednisona en dosis de 60 a 80 mg/día durante los cinco primeros días, disminuyendo luego la dosis durante los cinco días siguientes, parece que acorta el período de recuperación y mejora de manera modesta el pronóstico funcional. Un estudio aleatorio publicado en fecha reciente no encontró un beneficio adicional con aciclovir (400 mg cinco veces al día por 10 días) en comparación con prednisolona sola para el tratamiento de la parálisis aguda de Bell; se desconoce el valor de valaciclovir (dosis usual 1 000 mg/día por cinco a siete días), solo o combinado con glucocorticoides.

## OTROS TRASTORNOS MOTORES DE LA CARA

El *espasmo hemifacial* consiste en las contracciones involuntarias, irregulares e indoloras de la mitad de la cara. Los síntomas llegan a surgir como secuela de la parálisis de Bell, pero también pueden ser producidos por una lesión irritativa del nervio facial (como un neurinoma estatoacústico, una arteria aberrante que comprima el nervio o un aneurisma del tronco basilar). Sin embargo, en la forma más común de dicho espasmo se desconoce su causa y cuadro histopatológico. Los casos leves pueden tratarse con carbamazepina, gabapentina o, si estos fármacos fallan, con baclofén. Las inyecciones locales de toxina botulínica en los músculos afectados alivia los espasmos durante tres a cuatro meses y las inyecciones pueden repetirse. Los casos rebeldes causados por compresión vascular suelen mejorar con la descompresión quirúrgica del nervio facial. El *blefaroespasio* es el espasmo recurrente involuntario de ambos párpados que se observa en ancianos como fenómeno aislado, o con grados variables de espasmo de otros músculos de la cara. Los casos graves y

persistentes de blefaroespasio se pueden tratar por la inyección local de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados. La *miocimia facial* denota los sacudimientos finos de los músculos de la cara; puede ser causada por esclerosis múltiple o surgir después del síndrome de Guillain-Barré (cap. 380).

La *hemiatrofia facial* afecta principalmente a las mujeres y se caracteriza por la desaparición del tejido adiposo en la dermis y tejido celular subcutáneo de un lado de la cara. Comienza habitualmente en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta y tiene un carácter lentamente progresivo. En sus etapas más avanzadas, el lado afectado de la cara aparece demacrado, la piel es delgada, arrugada y de coloración más bien oscura. El vello facial puede aparecer blanquecino, se desprende con facilidad y las glándulas sebáceas se atrofian. Puede haber compromiso bilateral. En algunos casos, la causa puede ser una forma limitada de esclerosis sistémica (esclerodermia). No existe otro tratamiento más que el trasplante de piel y grasa subcutánea con fines estéticos.

## TRASTORNOS DE OTROS PARES CRANEALES

### NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

La neuralgia referida abarca el **IX** par craneal (glosofaríngeo) y a veces segmentos del **X** (neumogástrico). Se asemeja a la neuralgia del trigémino en algunos aspectos, aunque es mucho menos frecuente. El dolor es intenso y paroxístico; nace en una mitad de la faringe, aproximadamente en la fosa amigdalina. En algunos pacientes, el dolor se localiza en el oído o puede irradiar de la faringe al oído, al haber ataque de la rama timpánica del glosofaríngeo. Los espasmos dolorosos pueden ser desencadenados por la deglución o la tos. No se detecta déficit motor o sensitivo alguno; por las fibras del nervio glosofaríngeo cursan las sensaciones del gusto al tercio posterior de la lengua y junto con el neumogástrico, las sensaciones a la retrofaringe. Se han señalado síntomas cardíacos, como bradicardia, hipotensión o lipotimia. Las medidas médicas son similares a las que se siguen contra la neuralgia del trigémino y la carbamazepina por lo común es el fármaco de primera línea. Si la farmacoterapia es ineficaz, a menudo se obtienen buenos resultados con procedimientos operatorios que incluyen la descompresión microvascular en caso de que sea evidente la compresión por un vaso, o la rizotomía de las fibras del glosofaríngeo y el neumogástrico a nivel del globo de la yugular.

Muy rara vez, el herpes zoster puede afectar al nervio glosofaríngeo. La neuropatía glosofaríngea junto con la parálisis de los nervios vago y raquídeo puede deberse a un tumor o a un aneurisma situado en la fosa posterior o en el agujero rasgado posterior. Disfonía por parálisis de una cuerda vocal, dificultades en la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado intacto, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo constituyen el síndrome del agujero rasgado posterior (cuadro 371-2).

### DISFAGIA Y DISFONÍA

Si se interrumpe el segmento intracranial de un neumogástrico (**X** par) hay descenso del paladar blando del mismo lado y no se eleva con la fonación. Se produce una pérdida del reflejo nauseoso del mismo lado, así como del "mo-

### CUADRO 371-2 SÍNDROMES DE LOS PARES CRANEALES

Localización	Pares craneales	Causa habitual
Hendidura esfenoidal (orbitaria superior)	II, IV, primera división del V VI	Tumores invasores del hueso esfenoidal; aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	II, IV, primera división del V, VI, generalmente con proptosis	Infección, trombosis, aneurisma o fistula del seno cavernoso; tumores invasores con origen en los senos paranasales y la silla turca; granuloma benigno que responde a los glucocorticoides
Espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Tumores de gran tamaño de la fosa craneal media
Punta del peñasco	V, VI	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	Tumores del peñasco (dermoides, etc.); procesos infecciosos; neurinoma del VIII par
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y algunas veces el IX	Neurinoma del VIII par; meningioma
Agujero rasgado posterior	IX, X y XI	Tumores y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo y tumores metastásicos
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Horner	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo, de los ganglios linfáticos; tumores metastásicos, adenitis tuberculosa

vimiento de cortina" de la pared lateral de la faringe, donde los pilares del velo del paladar se mueven medialmente a medida que el paladar se eleva al decir "ah". La voz es ronca, ligeramente nasal, y la cuerda vocal permanece inmóvil en posición intermedia entre la abducción y la aducción. También se puede producir una pérdida de sensibilidad en el conducto auditivo externo y en la parte posterior del pabellón auricular.

En la difteria se pueden afectar las ramas faríngeas de ambos nervios vagos; la voz es nasal y durante la deglución se produce la regurgitación de líquidos a través de la nariz.

El nervio vago puede afectarse en las meninges por la presencia de procesos neoplásicos e infecciosos, y a nivel intramedular por tumores y lesiones vasculares (p. ej., en el síndrome bulbar lateral de Wallenberg) y en los casos de enfermedad de la neurona motora. Este nervio puede resultar afectado en caso de infección por el virus del herpes zoster. La poliomiositis y la dermatomiositis, que causan ronquera y disfagia por afección directa de los músculos laríngeos y faríngeos, pueden confundirse con una afección del nervio vago. La disfagia también es un síntoma en algunos pacientes con distrofia miotónica. Véanse en el capítulo 38 las formas no neurológicas de disfagia.

Los nervios laríngeos recurrentes, especialmente el izquierdo, se lesionan con mayor frecuencia por procesos intratorácicos. Los aneurismas del cayado aórtico, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y los tumores mediastínicos y bronquiales son causas mucho más frecuentes de parálisis aislada de una cuerda vocal que los procesos intracraeales. Sin embargo, no se conoce el origen de un número importante de casos de parálisis laríngea recurrente.

Cuando el médico se enfrenta a un caso de parálisis laríngea, conviene que el médico intente determinar el sitio de la lesión. Si la situación de la lesión es intramedular, suele haber otros signos como disfunción cerebelosa ipsolateral, pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara ipsolateral y en el brazo y pierna contralaterales, y síndrome de Horner ipsolateral. Si la lesión es extramedular, con frecuencia se afectan los nervios glosofaríngeo y espinal (síndrome del agujero rasgado posterior). Cuando la afección extracraeal se produce en el espacio laterocondíleo posterior o en el retroparotídeo, se puede producir una combinación de parálisis de los pares craneales **IX**, **X**, **XI** y **XII**, junto con un síndrome de Horner (cuadro 371-2). Cuando no hay una pérdida sensitiva en el paladar y en la faringe y no se produce debilidad del paladar ni disfagia, la lesión está situada por debajo del origen de las ramas faríngeas, que abandonan el nervio vago en la región cervical alta; en estos casos, la localización habitual de la lesión es el mediastino.

### DEBILIDAD DE LOS MÚSCULOS DEL CUELLO

La afección aislada del nervio espinal o accesorio (**XI** par craneal) puede producirse en cualquier punto de su trayecto, dando lugar a una parálisis parcial o completa de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Ocurre con mayor frecuencia que la afección de este nervio se relaciona con déficit de los pares craneales **IX** y **X**, ocurriendo a la altura del agujero rasgado posterior o tras su salida del cráneo (cuadro 371-2). Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía del nervio raquídeo, similar a la parálisis de Bell, que en ocasiones puede ser recurrente. La mayoría de los pacientes, aunque no todos, se recuperan.

## **PARÁLISIS DE LOS MÚSCULOS DE LA LENGUA**

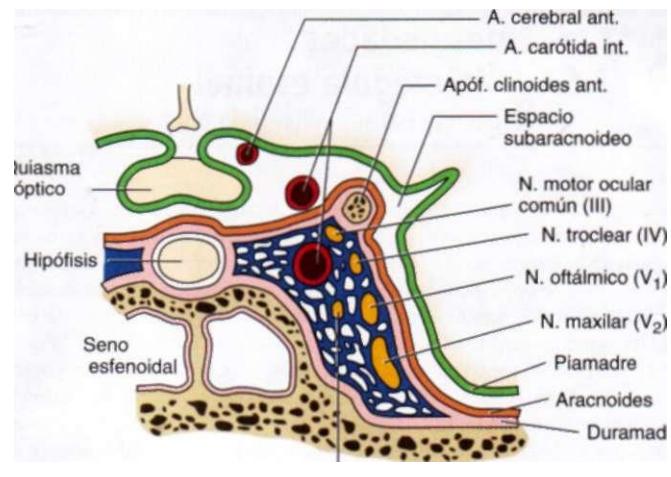
El nervio hipogloso (XII par craneal) inerva a los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio y los axones que de él salen pueden verse afectados por lesiones intramedulares, como tumores, poliomielitis o, más a menudo, por enfermedad de la neurona motora. Las lesiones de las meninges báslas y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extramedular, o en el conducto hipogloso. Se producen a veces lesiones aisladas de causa desconocida. Semanas o meses después de la lesión del nervio, la lengua presenta atrofia y fasciculaciones.

## **PARÁLISIS DE VARIOS PARES CRANEALES**

Un mismo proceso patológico puede afectar a varios pares craneales. En esta situación, el principal problema clínico es determinar si la lesión se sitúa en el tallo encefálico o fuera de él. Las lesiones situadas en la superficie del tallo encefálico producen una afección (con frecuencia de manera consecutiva) de los pares craneales contiguos, y más tarde una ligera afección de las vías sensitivas y motoras largas y de las estructuras segmentarias del interior del tallo encefálico. Ocurre lo contrario en las lesiones primarias dentro del tallo encefálico. Es más probable que una lesión extramedular provoque erosión ósea o aumento del tamaño de los orificios de salida de los pares craneales. La lesión intramedular que afecta a pares craneales suele producir una parálisis motora o sensitiva cruzada (signos de pares craneales en un lado y signos de vías largas en el lado opuesto del cuerpo).

La afección de múltiples pares craneales fuera del tallo encefálico suele ser resultado de diabetes o traumatismo, infecciones localizadas como el herpes zoster, causas infecciosas y no infecciosas de meningitis (en particular carcinomatosas) (caps. 376 y 377), enfermedades granulomatosas como la granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, aneurismas sacciformes en fase de agrandamiento o tumores. Entre estos últimos, los cánceres nasofaríngeos, los linfomas, neurofibromas, meningiomas, cordomas, colestomatomas, carcinomas y sarcomas afectan a la sucesión de los pares craneales más bajos. Por las relaciones anatómicas que tienen, las parálisis de múltiples pares forman una serie de síndromes característicos señalados en el cuadro 371-2. La sarcoidosis es la causa de algunos casos de neuropatía múltiple de pares craneales y la tuberculosis ganglionar crónica la causa de otros más. Causas adicionales son la platibasia, la invaginación de la base del cráneo y la malformación de Chiari del adulto. Un trastorno totalmente motor sin atrofia siempre plantea la duda de miastenia grave (cap. 381). Como se comentó, el síndrome de Guillain-Barré suele afectar ambos nervios faciales. En la variante de Fisher del síndrome mencionado, surge paresia oculomotora con ataxia y arreflexia de las extremidades (cap. 380). La encefalopatía de Wernicke puede originar una oftalmoplejía grave combinada con otros signos del tallo encefálico.

El síndrome del seno cavernoso (fig. 371-4) es un cuadro característico y a menudo fatal. El cuadro inicial es el de dolor orbitario o facial; surge edema de la órbita y quemosis por oclusión de las venas oftálmicas; fiebre; neuropatía oculomotora que afecta el III, IV y VI pares craneales, así como neuropatía del trigémino que abarca las ramas oftálmica ( $V_1$ ) y a veces la maxilar superior ( $V_2$ ) de dicho nervio. La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso que suele ser consecuencia de infección por celulitis orbitaria (a menudo por *Staphylococcus aureus*), alguna infección de la piel en la cara o sinusitis (en particular por mucormicosis en los diabéticos); otras causas comprenden el aneurisma de la arteria carótida, una fistula carotidocavernosa (puede haber soplo orbital), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). Los dos senos cavernosos se comunican directamente a través de conductos intercavernosos, de suerte que el ataque de una mitad puede extenderse a la contraria y el cuadro ser bilateral. El diagnóstico temprano es esencial, sobre todo en casos causados por infección, y el tratamiento depende de la causa subyacente. En casos infecciosos son esenciales medidas como la administra-



te, motor ocular externo (VI)

**FIGURA 371-4. Anatomía del seno cavernoso en una sección coronal que ilustra la localización de los pares craneales en relación con el seno venoso, la arteria carótida interna (que desde este plano se acoda hacia delante) y las estructuras circundantes.**

ción inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualesquiera cavidades con abscesos y la identificación del microorganismo patógeno. Los anticoagulantes pueden ser beneficiosos en casos de trombosis primaria. A veces se necesita reparar u ocluir la arteria carótida, para tratar fistulas o aneurismas. El síndrome de Tolosa-Hunt suele mejorar con los glucocorticoides. Casi siempre se obtiene una mejoría drástica en el dolor en unos cuantos días; por lo general, la prednisona oral (60 mg/día) se continúa varias semanas para reducirla luego en forma gradual.

A veces se observa una forma idiopática de afección de múltiples pares craneales en uno o ambos lados. El síndrome comprende dolor facial tenebrante, seguido de parálisis de nervios motores craneales. El cuadro clínico se traslada con el del síndrome de Tolosa-Hunt y al parecer se debe a la inflamación idiopática de la duramadre, alteración que a veces se visualiza en la resonancia magnética. El síndrome suele mejorar con glucocorticoides.

### **AGRADECIMIENTO**

Los autores agradecen las contribuciones a este capítulo en ediciones anteriores del Dr. Joseph B. Martin.

### **LECTURAS ADICIONALES**

- ALBERTON DL, ZED PJ: Bell's palsy: A review of treatment using antiviral agents. Ann Pharmacother 40:1838, 2006
- GILDEN DH: Clinical practice. Bells Palsy. N Engl J Med 351:13, 2004
- GROGAN PM, GRONSETH GS: Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:830, 2001
- HATON N et al: Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: A randomized, placebo-controlled study. Otol Neurotol 28:408, 2007
- LOVE S, COAKHAM HB: Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. Brain 124:2347, 2002
- PEARCE JMS: Glossopharyngeal neuralgia. Eur Neurol 55:49, 2006
- SULLIVAN FM et al: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. N Engl J Med 357:1598, 2007
- SWEENEY CJ, GILDEN DH: Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:149, 2001

Las enfermedades de la médula espinal con frecuencia tienen consecuencias devastadoras. Pueden producir tetraplejía, paraplejía y déficit sensitivos mucho más intensos que los que producirían en cualquier otra parte del sistema nervioso; esto se debe a que la médula espinal contiene, en un área de superficie relativamente pequeña, casi la totalidad de los sistemas motores eferentes y de los sistemas sensitivos aferentes del tronco y las extremidades. Muchas enfermedades de la médula espinal son reversibles si se reconocen y tratan con oportunidad (cuadro 372-1); por ello, constituyen una de las urgencias neurológicas más críticas. El uso racional de los procedimientos diagnósticos, guiado por un buen conocimiento de la anatomía y de las manifestaciones clínicas de las enfermedades medulares más frecuentes, suele ser la mejor forma de obtener un buen resultado.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Enfermedad de la médula espinal

**ANATOMÍA DE LA MÉDULA ESPINAL RELACIONADA CON LOS SIGNOS CLÍNICOS.** La médula espinal es una prolongación fina y tubular del sistema nervioso central que queda albergada dentro del conducto óseo vertebral. Tiene su origen en el bulbo raquídeo y continúa caudalmente hasta terminar en el *filum terminale*, una prolongación fibrosa del cono medular que termina en el cóccix. La médula espinal en el adulto mide casi 46 cm de largo, tiene un contorno oval o redondo que aparece ensanchado en las regiones cervical y lumbar, donde se localizan las neuronas que inervan a las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Los haces de sustancia blanca que contienen las vías sensitivas ascendentes y motoras descendentes se disponen en la periferia, en tanto que los cuerpos de las células nerviosas se agrupan en una región más interna, en forma de trébol de cuatro hojas que rodea el conducto central (anatómicamente, una extensión del IV ventrículo). Las membranas que cubren la médula espinal (la piamadre, la aracnoides y la duramadre) son continuación de las del encéfalo.

La médula espinal tiene 31 segmentos, definido cada uno por una raíz motora ventral de salida y una raíz sensitiva dorsal de entrada. En el desarrollo embrionario, el correspondiente a la médula muestra retraso respecto al de la columna vertebral, y por ello en el adulto los segmentos del cono medular terminan a nivel del cuerpo de la primera vértebra lumbar. Los nervios raquídeos más inferiores siguen un trayecto cada vez más descendente para salir por los agujeros intervertebrales. Los primeros siete pares de nervios cervicales salen por arriba del cuerpo de la vértebra del mismo nivel o número, en tanto que los siguientes salen por debajo del cuerpo de la vértebra de igual número; tal situación se debe a la presencia de ocho segmentos en la médula cervical, pero sólo siete vértebras en esa región. La relación entre los segmentos medulares y los cuerpos de las vértebras correspondientes se presenta en el cuadro 372-2. Tales relaciones asumen importancia particular para localizar lesiones que originan compresión de la médula espinal; por ejemplo, a nivel del segmento décimo de la médula torácica, la situación denotará la afección de la médula que está junto al cuerpo de la séptima y octava vértebras torácicas (figs. 25-2 y 25-3). Además, en todos los niveles, los fascículos ascendentes y descendentes principales están organizados de manera somatotópica, con una distribución laminar que refleja el origen o destino de las fibras nerviosas.

**Determinación del nivel de la lesión.** Uno de los signos definidores de cualquier trastorno de la médula espinal es la presencia de un nivel horizontal definido, por debajo del cual hay daño o deficiencia de las funciones sensitiva, motora y autónoma. El *nivel sensitivo* se investiga al solicitar a la persona que identifique el pinchazo de un alfiler o un estímulo frío (como sería un diapasón seco después de sumergirlo en agua fría) y que se aplique a la zona lumbar para ser desplazado poco a poco hacia el cuello en cada lado. El nivel sensitivo denota daño al fascículo espinotalámico, pero la lesión está situada uno a dos segmentos por arriba del nivel percibido de una lesión medular unilateral, y a nivel de la propia lesión cuando es bilateral. Lo anterior es resultado del ascenso de las fibras sensitivas de segundo or-

## CUADRO 372-1 TRASTORNOS TRATABLES DE LA MÉDULA ESPINAL

### Por compresión

- Neoplasias epidurales, intradurales o intramedulares
- Absceso epidural
- Hemorragia epidural
- Espondilosis cervical
- Hernia discal
- Compresión postraumática por fractura o desplazamiento de vértebras o hemorragia

### Origen vascular

- Malformación arteriovenosa
- Síndrome antifosfolípidos y otros estados de hipercoagulación

### Causas inflamatorias

- Esclerosis múltiple
- Neuromielitis óptica
- Mielitis transversa
- Sarcoidosis
- Vasculitis

### Origen infeccioso

- Virus: VZV, HSV-1 y -2, CMV, VIH, HILV y otros más
- Bacterias y micobacterias: *Borrelia*, *Listeria*, *sífilis* y otros
- Mycoplasma pneumoniae*
- Parásitos: esquistosomosis, toxoplasmosis

### Factores propios del desarrollo

- Siringomielia
- Meningocele
- Síndrome de compresión medular

### Metaboliopatías

- Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (degeneración combinada subaguda)
- Deficiencia de cobre

**Nota:** VZV, virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*); HSV, virus de herpes simple; CMV, cimegalovirus; HTLV, virus linfotrópico de células T humano.

den que nacen en el asta dorsal, se cruzan por delante del conducto central (epéndimo) y se unen al fascículo espinotalámico contrario. Las lesiones que seccionan los fascículos corticoespinales descendente y otros de tipo motor originan paraplejía o cuadriplejía, que intensifican el tono muscular y los reflejos tendinosos profundos, así como los signos plantares extensores (síndrome de neurona motora superior). De manera típica, las lesiones referidas originan perturbaciones del sistema autónomo, que consisten en alteración de la sudación y de las funciones vesical, rectal y sexual.

El nivel más alto de una lesión medular también puede localizarse si se presta atención a los *signos segmentarios* que corresponden a la inervación motora o sensitiva alterada, según cada segmento individual de la médula. Puede observarse una "franja" de alteraciones de la sensación (hiperalgesia o hiperpatía) en el extremo superior de las perturbaciones sensitivas; fasciculaciones o atrofia en músculos inervados por uno o varios segmentos, o disminución o falta del reflejo tendinoso profundo a este nivel. Los signos mencionados también se observan cuando hay trastornos de raíces focales o nervios periféricos; por tal motivo, los signos segmentarios asumen su máxima utilidad cuando aparecen junto con manifestaciones de lesión de un fascículo largo. En el caso de lesiones transversas intensas y agudas, en el comienzo los miembros pueden estar flácidos y no espásticos. Dicho estado de "choque espinal" dura días, y en ocasiones semanas, y es importante no aceptar equivocadamente que se trata de daño extenso de muchos segmentos de la médula, o una polineuropatía aguda.

Los signos principales del daño transverso en cada nivel de la médula se resumen en párrafos siguientes.

**Médula cervical.** Las lesiones en la porción superior de la médula cervical producen cuadriplejía y debilidad del diafragma. Las lesiones a nivel de C4 a C5 producen cuadriplejía; en C5 a C6 se pierden potencia y reflejos en los bíceps; a nivel de C7 aparece debilidad en los extensores de dedos y muñeca y el tríceps; y a nivel de C8, hay deficiencia en la flexión de dedos y muñeca. La lesión de la médula cervical en cualquier nivel puede acompañarse del síndrome de Horner (miosis, ptosis e hipohidrosis facial).

## CUADRO 372-2 NIVELES MEDULARES EN RELACIÓN CON LOS CUERPOS VERTEBRALES

Nivel medular	Cuerpo vertebral correspondiente
Cervical superior	El mismo que el medular
Cervical inferior	Un nivel por encima
Dorsal superior	Dos niveles por encima
Dorsal inferior	Dos o tres niveles por encima
Lumbar	T10-T12
Sacro	T12-L1

**Médula torácica.** Las lesiones en esta zona (médula torácica o dorsal) se localizan con base en el nivel sensitivo en el tronco y la dorsalgia en la línea media, si acompaña al síndrome. Entre los puntos marcadores útiles están los pezones (T4) y el ombligo (T10). La parálisis se acompaña de debilidad de extremidades pélvicas y perturbaciones de la función vesical e intestinal. Las lesiones de T9 a T10 paralizan los músculos de la mitad inferior del abdomen, pero no los de la mitad superior, por lo cual el ombligo se desplaza hacia arriba cuando se contrae la pared abdominal (*signo de Beever*).

**Médula lumbar.** Las lesiones a nivel de L2 a L4 paralizan la flexión y la aducción del muslo, debilitan la extensión de la pierna a nivel de la rodilla y anulan el reflejo rotuliano. Las lesiones a nivel de L5 a S1 paralizan los movimientos del pie y el tobillo, la flexión en la rodilla y la extensión del muslo, y anulan el reflejo del tendón de Aquiles (S1).

**Médula sacra/cono medular.** El cono medular es la terminación de la médula espinal en sentido caudal y de forma cónica, que comprende los últimos segmentos sacros y el único segmento coccígeo. El síndrome del cono es un cuadro peculiar que consiste en anestesia bilateral "en silla de montar" (S3 a S5), disfunción intensa de la vejiga y el recto (retención urinaria e incontinencia con atonía del esfínter anal) e impotencia. Desaparecen los reflejos bulbocavernoso (S2 a S4) y anal (S4 a S5) (cap. 361). En gran medida se conserva la potencia muscular. En contraste, las lesiones de la cola de caballo, el conjunto de raíces nerviosas que nacen de la porción inferior de la médula, se caracterizan por lumbalgia o dolor radicular, debilidad asimétrica de extremidades pélvicas y pérdida sensitiva, arreflexia variable en las extremidades mencionadas e indemnidad relativa de la función rectal y vesical. Las masas patológicas en la porción inferior del conducto raquídeo suelen producir un cuadro mixto en que coexisten elementos de los síndromes de la cola de caballo y del cono medular. Los síndromes de la cola de caballo se exponen en el capítulo 16.

**Características especiales de las mielopatías.** En la figura 372-1 se señala el sitio de las principales vías ascendentes y descendentes de la médula espinal. Casi todos los fascículos, incluidas las columnas posteriores y los fascículos espinocerebeloso y piramidal, están situados en la mitad lateral del cuerpo que inervan. Sin embargo, las fibras aferentes que transportan los estímulos de dolor y temperatura al neuroeje ascenden por el fascículo espinotalámico en sentido contralateral al sitio en que se captaron las sensaciones. Las relaciones anatómicas de estos fascículos producen síndromes clínicos característicos que aportan datos que orienten en el cuadro patológico primario.

**Síndrome de Brown-Séquard hemimedular.** Consiste en la debilidad ipsolateral (fascículo corticoespinal), pérdida del sentido de posición articular y la vibración (columna posterior) con desaparición contralateral del sentido del dolor y la temperatura (fascículo espinotalámico), uno o dos niveles por debajo de la lesión. Los signos segmentarios como el dolor radicular, la atrofia muscular o la arreflexia tendinosa profunda son unilaterales. El síndrome clásico es raro y por lo común se detectan las formas parciales.

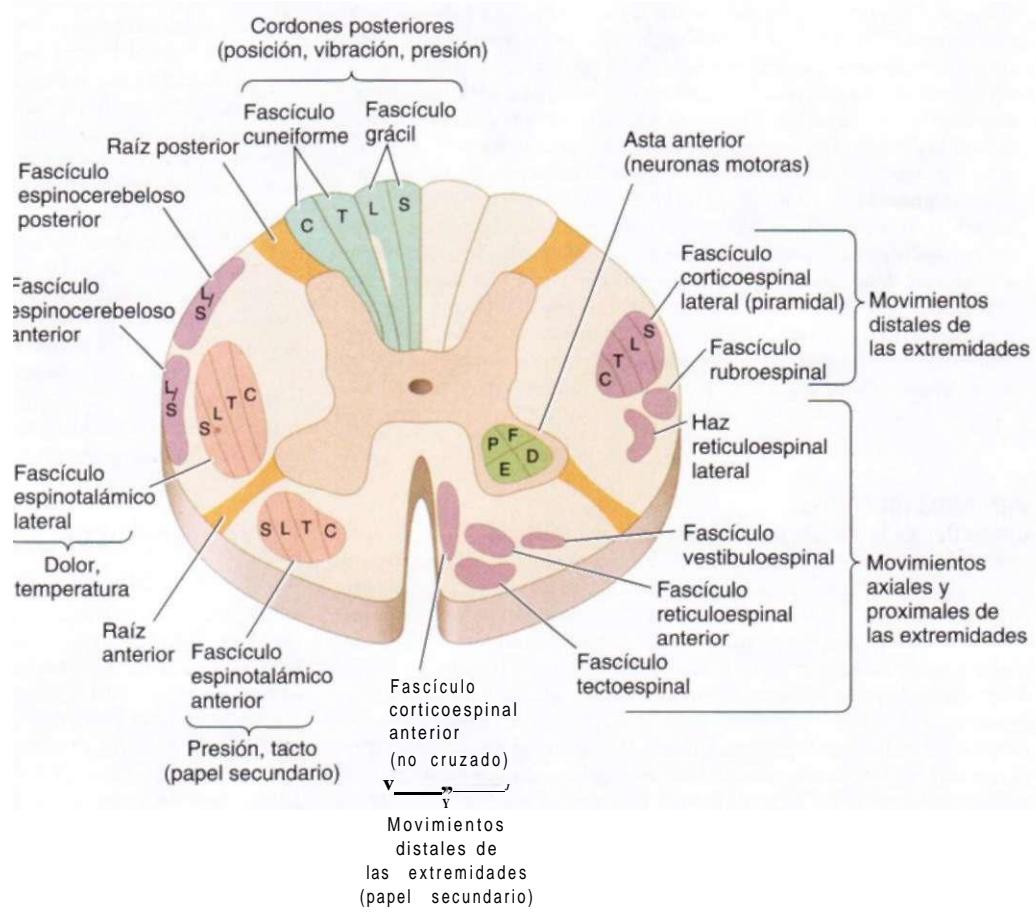
**Síndrome medular central.** Este síndrome es consecuencia del daño de las neuronas de la sustancia gris y que cruzan los fascículos espinotalámicos cerca del conducto central (epéndimo). En la médula cervical, el síndrome central origina debilidad de los miembros escápulares, que no guarda proporción con la que se observa en los miem-

bros pélvicos, y una pérdida sensitiva "disociada" que denota la pérdida del sentido de la temperatura y el dolor en una distribución en "manto o capa" sobre los hombros, mitad inferior del cuello y superior del tronco, a diferencia de los sentidos de tacto ligero, posición articular y vibración que quedan intactos en dichas regiones. Las causas principales del cuadro son traumatismos, siringomielia, tumores e isquemia de la arteria espinal anterior de Adamkiewicz (incluida disección aórtica).

**Síndrome de la arteria espinal anterior (de Adamkiewicz).** El infarto de la médula por lo común es consecuencia de la oclusión o disminución del flujo de la arteria mencionada. Como consecuencia, surge destrucción extensa en ambos lados, aunque quedan indemnes las columnas posteriores. Se pierden todas las funciones medulares (motoras, sensitiva y del sistema autónomo) por debajo del nivel de la lesión, con excepción del sentido de la vibración y la posición, que no se pierde.

**Síndrome del agujero magno.** Las lesiones en esta zona interrumpen la decusación de los haces piramidales destinados a las extremidades inferiores, que cruzan en dirección caudal a las de las extremidades superiores, lo que produce debilidad de las piernas (*paresia crural*). Las lesiones compresivas cerca del agujero occipital pueden originar debilidad del hombro y el brazo ipsolateral, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral, para seguir con la contralateral y por último el brazo contralateral (un perfil "que sigue las manecillas del reloj" y que puede comenzar en cualquiera de las cuatro extremidades). De manera típica, el dolor suboccipital se propaga al cuello y a los hombros.

**Síndromes intramedulares y extramedulares.** Para el clínico es útil diferenciar entre los cuadros patológicos *intramedulares* que nacen del parénquima de la médula, de los *extramedulares*, que comprimen la médula o los vasos que en ella se distribuyen. Las manifestaciones diferenciales son relativas solamente y sirven como orientación clínica. En el caso de las lesiones extramedulares, el signo más notable es el dolor radicular, y tempranamente hay pérdida de la sensibilidad sacra (fascículo espinotalámico lateral) y debilidad espástica de los miembros inferiores (fascículo corticoespinal); ello se debe a la localización superficial de las fibras que



**FIGURA 372-1. Representación esquemática de una sección transversal de la médula espinal, ilustrando las principales vías ascendentes (izquierda) y descendentes (derecha). Los haces espinotalámicos lateral y anterior ascienden por el lado opuesto al sitio del cuerpo que inervan. C, cervical; T, torácico o dorsal; L, lumbar; S, sacra; R, proximal; D, distal; F, flexores; E, extensores.**

van a los miembros pélvicos en el fascículo corticoespinal. Las lesiones intramedulares tienden a originar un dolor ardoroso poco localizado y no dolor radicular, y no se pierde la sensación en las zonas perineal y sacra ("zonas sacras indemnes"), lo cual refleja la configuración laminada del fascículo espinotalámico, en donde están más hacia fuera las fibras mencionadas; los signos del fascículo corticoespinal aparecen más adelante. En lo que se refiere a las lesiones extramedulares, hay que hacer una diferenciación más entre las masas extradurales y las intradurales: las primeras son cancerosas, las segundas no (el neurofibroma constituye la causa más común). En consecuencia, si los síntomas han durado largo tiempo, se trata de un trastorno de origen intradural.

## ENFERMEDADES AGUDAS Y SUBAGUDAS DE LA MÉDULA ESPINAL

El síntoma inicial suele ser cervicalgia o dorsalgia focal, seguido de combinaciones de parestesias, pérdida sensitiva, debilidad motora y perturbaciones esfinterianas que evolucionan en horas o días. Pueden surgir sólo síntomas sensitivos mínimos o los correspondientes a una sección funcional devastadora de la médula. Las formas parciales pueden abarcar de modo selectivo las columnas posteriores, los fascículos espinotalámicos o una hemimédula. Las parestesias o la insensibilidad pueden comenzar en los pies y ascender de manera simétrica o asimétrica. Tales síntomas pueden originar la incertidumbre de que el cuadro se trate de un síndrome de Guillain-Barré, pero la afección del tronco con un nivel medular perfectamente definido indica la naturaleza mielopática del trastorno. En casos graves puede haber arreflexia que denota choque espinal, pero pronto surgirá la hiperreflexia; la parálisis arrefléctica persistente indica que ha habido necrosis de múltiples segmentos de la médula.

### ESTUDIO DEL PACIENTE:

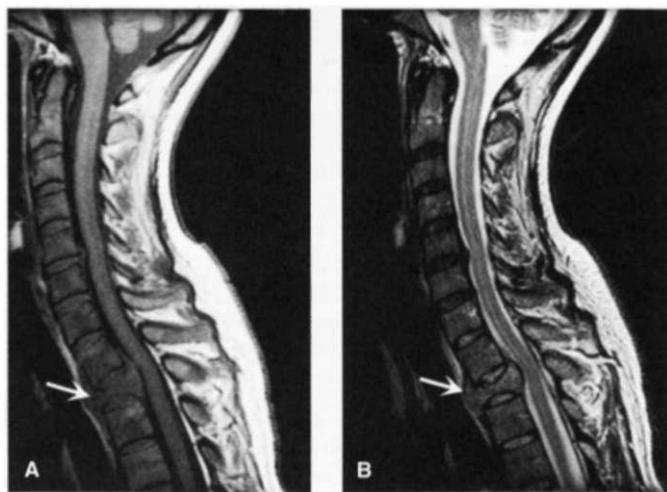
#### Mielopatías compresivas y no compresivas

**DIFERENCIACIÓN ENTRE LAS MIELOPATÍAS COMPRESIVAS Y LAS NO COMPRESIVAS.** La prioridad original es excluir la compresión de la médula por alguna masa patológica tratable. Las causas más comunes dentro de esta categoría son tumores, abscesos o hematoma epidurales, hernia discal u otras alteraciones vertebrales. La compresión epidural por un cáncer o un absceso suele ocasionar signos "prodrómicos" como cervicalgia o dorsalgia, alteraciones de la función vesical, y síntomas sensitivos que anteceden a la aparición de la parálisis. Hay mayor probabilidad de que la subluxación espinal, la hemorragia y causas no compresivas como el infarto originen mielopatías sin síntomas premonitorios. El método diagnóstico que se empleará en un principio lo constituyen las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con gadolinio como medio de contraste en el nivel de la lesión sospechada clínicamente; en algunos casos, conviene practicar el método en toda la columna (desde la región cervical a la sacra) para buscar más lesiones clínicamente asintomáticas. Una vez descartadas las lesiones compresivas se pensará en las causas no compresivas de la mielopatía aguda, intrínsecas de la médula: predominantemente factores de tipo vascular, inflamatorios e infecciosos.

### MIELOPATÍAS COMPRESIVAS

**Compresión de la médula por neoplasias.** En los adultos, gran parte de las neoplasias proviene de la zona epidural, como consecuencia de metástasis en los huesos de la columna vecinos. La propensión de los tumores sólidos para enviar metástasis a la columna vertebral quizás refleja el alto porcentaje de médula ósea situado en el esqueleto axial. Casi todos los cánceres envían metástasis a la columna vertebral, y tal situación es muy frecuente en las neoplasias de mama, pulmón, próstata, riñones, linfoma y discrasia de plasmacitos. La zona más atacada es la médula dorsal (torácica); las excepciones son las metástasis de cánceres de próstata y ovario, que aparecen de manera desproporcionada en las vértebras sacras y lumbares, quizás como consecuencia de la propagación a través del plexo de Batson, red de venas en el espacio epidural anterior. Las neoplasias retroperitoneales (en particular linfomas o sarcomas) se propagan al conducto raquídeo a través de los agujeros intervertebrales; originan dolor radicular y otros signos de afección de raíces antes de compromir la médula.

El dolor es el síntoma inicial; puede ser sordo y localizado o agudo e "irradiado". Típicamente empeora por los movimientos, la tos o el estornudo y de manera característica despierta al paciente de su sueño nocturno. La



**FIGURA 372-2. Compresión medular epidural debida a un carcinoma de mama.** Las imágenes sagitales de resonancia magnética con tiempo de relajación TI (A) y T2 (B) a nivel de la unión cervicodorsal revelan la presencia de una fractura del cuerpo de la segunda vértebra dorsal con desplazamiento posterior y compresión de la médula dorsal alta. En A, la señal hipodensa de la médula espinal significa que ha sido sustituida por un tumor.

dorsalgia persistente de comienzo reciente, en particular si se localiza en la columna torácica (zona que pocas veces es afectada por espondilosis), debe obligar al clínico a pensar en metástasis vertebrales. En raras ocasiones no hay dolor o es mínimo. Las radiografías simples de la columna y los gammagramas con radionúclidos tienen escasa utilidad en el diagnóstico, porque no identifican 15 a 20% de las lesiones metastásicas vertebrales y no detectan masas paravertebrales que llegarían al espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales. La MRI proporciona excelente resolución anatómica de la extensión de los tumores de la médula espinal (fig. 372-2) y es capaz de diferenciar entre lesiones malignas y otras tumoraciones (abcesos epidurales, tuberculoma, hemorragia epidural, entre otras) que se presentan en forma similar. Las metástasis vertebrales muestran una imagen hipointensa en relación con la señal normal de médula roja en la resonancia magnética con tiempo de relajación TI; después de administrar gadolinio, el contraste logrado puede "normalizar" la imagen del tumor al conferirle mayor intensidad que la de la médula ósea normal. Las infecciones de la columna vertebral (osteomielitis o cuadros similares) tienen como característica principal que (a diferencia de los tumores) pueden cruzar el espacio discal para afectar el cuerpo vertebral adyacente.

Si se sospecha compresión de la médula espinal deben obtenerse estudios de imagen con rapidez. Si hay síntomas radiculares pero ningún signo de mielopatía, por lo común es una estrategia segura (si es necesario) practicar el método después de 24 a 48 h. En caso que haya sólo dorsalgia o cervicalgia es posible practicar en término de días los estudios de imagen. Se ha sabido que incluso 40% de individuos que acuden por primera vez al médico por enfermedad sintomática en un nivel, tendrán en otros ataque epidural asintomático; de este modo, si hay sospecha de un cáncer epidural habrá que hacer un estudio de imagen de toda la columna.

### 0 COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL POR NEOPLASIAS

El tratamiento de la compresión espinal comprende el uso de glucocorticoides para reducir el edema intersticial, la aplicación de radioterapia local (iniciándola tan pronto como sea posible) en la lesión sintomática y el tratamiento específico del tumor subyacente. Pueden administrarse glucocorticoides (dexametasona, hasta 40 mg/día) antes de la realización del estudio de imagen si la sospecha clínica es fuerte; el medicamento se continúa a dosis más baja hasta completar la radioterapia (por lo general se administran 3000 cGy en 15 fracciones diarias). La radioterapia parece ser tan eficaz como la cirugía, incluso para las metástasis tradicionalmente radioresistentes. En aquellos pacientes en los que se conoce la existencia de un cáncer previo, la biopsia de la masa epidural suele ser innecesaria, pero está indicada si no hay antecedentes de cáncer. Hay que considerar la posibilidad de la cirugía, tanto de descompresión como de resección del cuerpo vertebral, cuando ya se ha administrado en esa misma localización una dosis máxima tolerada de radioterapia, o cuando la fractura de una vértebra contribuye también a la compresión medular. Puede esperarse una buena respuesta a la radioterapia en aquellos pacientes que al comienzo del tratamiento son capaces de caminar. Casi en la mitad de los pacientes tratados consigue evitarse



**FIGURA 372-3. Resonancia magnética de un meningioma dorsal.** Imagen coronal con tiempo de relajación TI después de la administración de contraste, a nivel de la médula dorsal, que muestra el refuerzo intenso de una masa extra-medular bien delimitada (flechas) que desplaza a la médula espinal hacia la izquierda.

la progresión de la pérdida de fuerza y recuperar algo la función motora. Una vez establecidos por más de 12 h, los déficit motores fijos (paraplejia o cuadriplejia) por lo común no mejoran, y después de 48 h es insatisfactorio el pronóstico de que haya recuperación motora sustancial.

A diferencia de los tumores del espacio epidural, gran parte de las lesiones ocupantes de espacio intradural son de crecimiento lento y de naturaleza benigna. La mayor parte de estas lesiones son meningiomas o neurofibromas, siendo mucho menos frecuentes los cordomas, los lipomas, los dermoides o los sarcomas. Los meningiomas (fig. 372-3) suelen localizarse por detrás de la médula torácica o cerca del agujero occipital, aunque pueden originarse en las meninges de cualquier parte del conducto vertebral. Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio que nacen típicamente cerca de la raíz posterior; cuando son múltiples, su origen más probable es la neurofibromatosis. La sintomatología suele comenzar con síntomas sensitivos radiculares a los que se añade un síndrome medular, progresivo y asimétrico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Los tumores intramedulares primarios de la médula espinal son poco frecuentes. Se manifiestan por un síndrome hemimedular o por un síndrome medular central, generalmente en la región cervical; pueden producir un dolor quemante poco localizado en las extremidades, sin afectar a la sensibilidad sacra. En los adultos, la mayoría de estas lesiones son ependimomas, hemangioblastomas o astrocitomas de bajo grado (fig. 372-4). Es posible conseguir la resección completa de un ependimoma intramedular utilizando técnicas de microcirugía. La resección de un astrocitoma intramedular también puede ser útil, pues suele tratarse por lo general de lesiones de crecimiento lento; no está claro el valor que puede tener la radioterapia asociada. Los tumores intramedulares secundarios (metastásicos) también son comunes, en especial en pacientes con enfermedad metastásica avanzada (cap. 374).

**Absceso epidural espinal.** El absceso con dichas características tiene como manifestación inicial la tríada clínica de dolor, fiebre y debilidad de evolución rápida. La identificación inmediata de este cuadro peculiar y tratable en muchos casos evitará que surjan secuelas permanentes. Casi siempre el paciente señala dolor sordo, sobre la columna o con un perfil radicular. El dolor antes de acudir al médico por lo común ha durado dos semanas o menos, pero en ocasiones duró meses o más tiempo. La fiebre es usual y se acompaña de leucocitosis y mayor eritrosedimentación. Conforme se expande el absceso, se produce daño adicional a la médula espinal por congestión venosa y trombosis. Una vez que aparecen signos de debilidad y otros datos de mielopatía, la progresión puede ser rápida. También se conoce una forma más crónica, granulomatosa estéril, la cual suele ocurrir después del tratamiento de una infección epidural aguda.

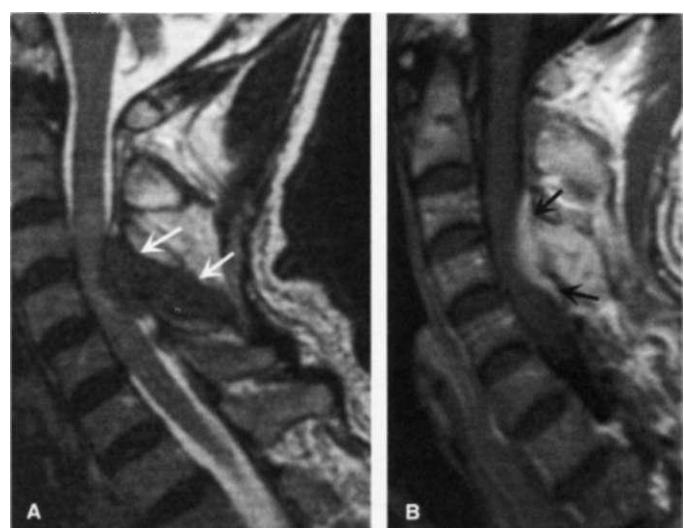
Son factores de riesgo del absceso epidural la alteración del estado inmunitario (diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, cáncer), el consu-



**FIGURA 372-4. Resonancia magnética de un astrocitoma intramedular.** Imagen sagital con tiempo de relajación TI tras la administración de contraste a nivel de la columna cervical que muestra un ensanchamiento de la médula cervical alta por una lesión ocupante de espacio que se origina dentro de la médula espinal a la altura de la unión cervicomédula. Dentro de la lesión hay un refuerzo periférico irregular (flechas).

mo de drogas intravenosas y las infecciones de la piel o de otros tejidos. Dos terceras partes de todas las infecciones epidurales se producen por diseminación hematogena a partir de la piel (furunculosis), de los tejidos blandos (abscesos faríngeos o dentales), o de las viscera (endocarditis bacteriana). El resto resulta de la extensión directa de la infección local hacia el espacio subdural; los factores locales predisponentes son, por ejemplo, la osteomielitis vertebral, las úlceras por decubito o las complicaciones yatrógenas de la punción lumbar, de la anestesia epidural, o de la cirugía vertebral. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*; los bacilos gramnegativos, *Streptococcus*, los anaerobios y los hongos también pueden originar abscesos epidurales. En los países subdesarrollados, la tuberculosis procedente de una vértebra contigua, o enfermedad de Pott, continúa siendo una causa importante de abscesos epidurales.

Por medio de resonancia magnética (fig. 372-5) se localiza el absceso y se descartan otras causas de la mielopatía. No se necesita la punción lumbar, pero puede convenir su práctica si la presencia de la encefalopatía u otros signos clínicos plantea la duda de que también haya meningitis, signo que aparece en menos de 25% de los pacientes. Hay que planear el nivel en que se hará la punción, para llevar al mínimo el peligro de inducir meningitis por introducción de la aguja a través de tejido infectado o hernia por descompresión por debajo del área de obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). El método más seguro suele ser la punción cervical alta. Las anomalías en el LCR en caso de absceso subdural consisten en pleocitosis con predominio



**FIGURA 372-5. Resonancia magnética de un absceso vertebral epidural debido a una tuberculosis.** **A.** Imagen sagital con tiempo de relajación T2 sin espín-eco. Una masa hipointensa sustituye a los elementos posteriores de C3 y se extiende epiduralmente hasta comprimir la médula espinal (flechas). **B.** Imagen sagital con tiempo de relajación TI tras la administración de contraste que revela un refuerzo difuso del proceso epidural (flechas) con extensión hacia el espacio epidural.

de polimorfonucleares, mayor nivel de proteína y disminución del nivel de glucosa, pero no se identifica en cultivo al microorganismo patógeno, salvo que coexista meningitis. Los cultivos de sangre son positivos en menos de 25% de los casos.

## 0 ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

El tratamiento consiste en laminectomía descompresiva con desbridamiento, junto con un tratamiento antibiótico prolongado. La evacuación quirúrgica evitará la aparición de parálisis y puede mejorar o revertir una parálisis en evolución, aunque es muy poco probable que mejore los déficit neurológicos de más de varios días de evolución. La antibioticoterapia debe comenzarse de manera empírica antes de la cirugía, modificándose luego según los resultados de los cultivos; en general, se continúa durante al menos cuatro semanas. Si la cirugía está contraindicada, o hay una paraplejia o tetraplejia estable que es poco probable que mejore con la cirugía, debe recomendarse un tratamiento antibiótico prolongado por vía diseminada y oral; en estos casos, la elección de los antibióticos debe basarse en los resultados de los hemocultivos. Sin embargo, puede surgir parálisis o evolucionar durante la antibioticoterapia, en consecuencia, el tratamiento quirúrgico inicial sigue siendo el más indicado, salvo que el absceso tenga un diámetro muy pequeño y no origine signos neurológicos.

**Hematoma epidural espinal.** La hemorragia en el espacio epidural (o subdural) origina dolor focal o radicular de comienzo agudo, seguido por signos variables de algún trastorno de la médula o del cono medular. Entre los cuadros predisponentes están el uso terapéutico de anticoagulantes, los traumatismos, tumores o discrasias sanguíneas. Algunos casos raros complican la punción lumbar o la anestesia epidural, a veces con el uso coexistente de heparina de bajo peso molecular. Por medio de MRI y tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) se confirma la sospecha clínica y se puede definir la magnitud de la hemorragia. El tratamiento incluye la corrección inmediata de cualquier coagulopatía primaria y la descompresión operatoria. Después de la operación puede surgir recuperación sustancial, sobre todo en individuos que han conservado algún grado de función motora antes de la operación. Ante el peligro de hemorragia, será mejor no practicar punción lumbar siempre que sea posible, en personas con trombocitopenia u otras coagulopatías.

**Hematomielia.** La hemorragia al interior del parénquima de la médula es resultado raro de traumatismos, malformaciones vasculares intraparenquimatosas (véase más adelante en este capítulo), vasculitis por poliarteritis nudosa o lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus, SLE*), trastornos hemorrágicos o neoplasias de médula espinal. El cuadro inicial de la hematomielia es el de una mielopatía transversa dolorosa y aguda. En el caso de grandes lesiones, puede haber extensión al espacio subaracnoideo, de lo cual surge una hemorragia subaracnoidea (cap. 269). El diagnóstico se corrobora por MRI o CT. El tratamiento incluye medidas de sostén y por lo común no es útil la intervención quirúrgica. Una excepción sería la hematomielia por alguna malformación vascular primaria, en la cual pudiera convenir la práctica de angiografía espinal selectiva, y después practicar una operación para evacuar el coágulo y extraer la lesión vascular primaria.

## MIELOPATÍAS NO COMPRESIVAS

Las causas más frecuentes de mielopatía transversa aguda (*acute transverse myelopathy, ATM*) no compresiva son el infarto de la médula espinal, trastornos inflamatorios sistémicos lo que incluye lupus eritematoso generalizado y sarcoidosis, enfermedades con desmielinización lo que incluye esclerosis múltiple (*multiple sclerosis, MS*) y neuromielitis óptica, mielitis transversal idiopática o posinfecciosa que se supone es una enfermedad inmunitaria relacionada con encefalomielitis aguda diseminada (cap. 375) y causas infecciosas (sobre todo de origen vírico). Después de que se excluyó la compresión de la médula espinal, suele ser necesaria la valoración con punción lumbar y la búsqueda de una enfermedad sistémica subyacente (cuadro 372-3).

**Infarto medular.** La médula espinal está irrigada por tres arterias que discurren en sentido vertical sobre su superficie: una única arteria espinal anterior y dos arterias espinales posteriores. Además de las arterias vertebrales, la arteria espinal anterior recibe alimentación de los vasos radiculares que se originan en C6, en un nivel torácico superior y, de manera más consistente, al nivel de T1-L2 (arteria de Adamkiewicz). En cada segmento un par de vasos penetrantes que son ramas de la arteria espinal anterior irrigan los dos tercios anteriores de la médula espinal; las arterias espinales posteriores, que a menudo provienen de un nivel inferior por debajo del nivel mesotorácico irrigan las columnas posteriores.

## KinUÜ'tMSi EVALUACIÓN DE LA MIELOPATÍA TRANSVERSA AGUDA

1. **MRl de médula espinal con medio de contraste o sin él (para descartar causas compresivas).**
2. **Estudios en LCR:** recuento celular, niveles de proteína y glucosa, índice de IgG/rapidez de síntesis, bandas oligoclonales. VDRL; tinción de Gram, coloración en busca de bacilos acidoresistentes y coloración con tinta china; práctica de PCR para detectar VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus, VHF; anticuerpos contra *HIV-1*, *B. burgdorferi*, *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; cultivos para identificar virus, bacterias, micobacterias y hongos.
3. **Estudios hemáticos para detectar infección:** VHF; RPR; anticuerpos de tipo IgG e IgM contra enterovirus; IgM de parotiditis, sarampión, rubéola, arbovirus del grupo B, *Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Bartonella henselae* y esquistosomas; cultivos para identificar *B. melitensis*. También considerar la posibilidad de hacer cultivos de material nasal, faringeo/anal en busca de enterovirus; buscar huevecillos y parásitos de *Schistosoma* en excrementos.
4. **Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios:** ESR; ANA; ENA; dsDNA; factor reumatoide; anticuerpos contra SSA y SSB; niveles de complemento; anticuerpos antifosfolípidos y cardiolipina; p-ANCA; anticuerpos contra microsomas y tiroglobulina; si se sospecha síndrome de Sjogren, prueba de Schirmer, gammagrafía de glándulas salivales y biopsia de glándulas salivales/lagrímeas.
5. **Sarcoidosis:** enzima convertidora de angiotensina en suero; calcio en suero; calcio en orina de 24 h; radiografías y CT de tórax; gammagrama corporal total con galio; biopsia de ganglio linfático.
6. **Enfermedades desmielinizantes:** MRI de encéfalo, potenciales evocados, bandas oligoclonales de LCR, anticuerpo de neuromielitis óptica (acuaporina 4).
7. **Causas vasculares:** mielograma por CT; angiograma espinal.

**Nota:** VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. PCR, reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction); VZV, virus de varicela-zoster; HHV, virus de herpes humano (human herpes virus); RPR, prueba de reagina plasmática rápida (rapid plasma reagent); ESR, velocidad de eritrosedimentación (erythrocyte sedimentation rate); ANA, anticuerpos antinucleares (antinuclear antibodies); ENA, actividad de neutrófilos epiteliales (péptido) (epithelial neutrophil activity).

La isquemia medular puede surgir en cualquier nivel; sin embargo, la presencia de la arteria de Adamkiewicz origina un "parteaguas" del flujo sanguíneo marginal en los segmentos torácicos superiores. En la hipotensión generalizada se puede producir un infarto medular en la zona de mayor riesgo isquémico, que generalmente es T3 a T4, y también en las zonas limítrofes entre los territorios de las arterias espinales anterior y posterior. Esto último puede producir un síndrome rápidamente progresivo en unas cuantas horas con debilidad y espasticidad con poco cambio sensorial.

El infarto agudo en el territorio de la arteria espinal anterior origina paraplejia o cuadriplejia, pérdida sensorial disociada que afecta el sentido del dolor y la temperatura, pero deja indemne el de la vibración y la posición, y se pierde el control de los esfínteres ("síndrome de la parte anterior de la médula"). El comienzo puede ser repentino e impresionante, pero de manera típica es progresivo en cuestión de minutos u horas, muy diferente de lo que ocurre en el accidente cerebrovascular en los hemisferios cerebrales. Con frecuencia hay dolor transitorio en la línea media o en el dorso "irradiado", que se localiza en la zona de isquemia. A menudo inicialmente hay arreflexia por el choque espinal; con el paso del tiempo surgen hiperreflexia y espasticidad. Menos común es el infarto en el territorio de la arteria espinal posterior, lo que produce pérdida de la función de la columna posterior.

El infarto medular puede acompañar a la ateroesclerosis aórtica, a la disección del aneurisma en aorta (dolor retroesternal o dorsalgia con disminución de pulsos en extremidades pélvicas) o a la hipotensión de cualquier causa. Otro de los cuadros causales son émbolos cardíogenos; vasculitis que surge en conjuntivopatías, en particular lupus eritematoso generalizado y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (véase más adelante en este capítulo), y la interrupción quirúrgica de aneurismas aórticos. Surgen casos ocasionales por mecanismos desconocidos que terminan por originar un *émbolo del material del núcleo pulposo*, a los vasos de la columna, por lo común a causa de traumatismo local de la columna. En un número importante de casos no se identifica causa alguna y se sospecha tromboembolia en las arterias nutricias. En la MRI tal vez no se demuestren infartos limitados de la médula, pero más a menudo la zona es anormal en el nivel afectado.

En el infarto por probable tromboembolia, tal vez no esté indicada la anticoagulación aguda con excepción de la isquemia cerebral transitoria o infarto incompleto con evolución intermitente o progresiva. El síndrome de anticuerpos contra fosfolípidos se trata con anticoagulantes. Se ha reportado éxito con el drenaje del líquido espinal en algunos casos de infarto medular, pero no se han realizado estudios sistemáticos.

**Mielopatías inflamatorias e inmunitarias (mielitis).** Esta amplia categoría incluye MS y mielitis posinfecciosa, las dos de naturaleza desmielinizante

(véase más adelante), así como collagenopatías. En casi 25% de los casos de mielitis no puede identificarse alguna causa. En algunos casos más tarde se desarrollarán síntomas adicionales de enfermedad inmunitaria sistémica como lupus eritematoso generalizado o, más a menudo, MS. Los episodios de mielitis recurrente por lo general son ocasionados por trastornos inmunitarios como una enfermedad desmielinizante, lupus eritematoso generalizado o sarcoidosis, o bien, la infección por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 2 (véase más adelante).

**TRASTORNOS INFLAMATORIOS SISTÉMICOS.** Ocurre mielitis en un pequeño número de pacientes con lupus eritematoso generalizado (cap. 313), muchos de los cuales se asocian con anticuerpos antifosfolípidos. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal o muestra pleocitosis linfocítica leve; las bandas oligoclonales son un dato variable. Se ha reportado respuesta a los glucocorticoides, ciclofosfamida o ambos, pero no hay evidencia sistemática de su beneficio. Otras mielitis por mecanismos inmunitarios son los casos vinculados con síndrome de Sjögren (cap. 317), enfermedad mixta de tejido conjuntivo (cap. 316), síndrome de Behcet (cap. 320) y vasculitis con anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos (*perinuclear antineutrophilic cytoplasmic, p-ANCA*) (cap. 319).

Otra entidad importante por considerar es la mielopatía sarcoide (cap. 322) en la que una zona edematosa de la médula espinal puede semejar una neoplasia; casi siempre hay intensificación de la lesión y la superficie vecina de la médula. El perfil del LCR comprende pleocitosis variable por linfocitos y aparecen bandas oligoclonales en 33% de los enfermos. Es muy difícil hacer el diagnóstico de sarcoide de la médula espinal cuando son escasas o faltan las manifestaciones generalizadas de la enfermedad (alrededor de la mitad de los casos), o cuando no se detectan otras manifestaciones neurológicas de la misma, como neuropatía de pares craneales, ataque hipotalámico o intensificación meníngea visualizada por resonancia magnética. El examen oftalmológico con lámpara de hendidura en busca de uveítis, la radiografía y CT torácicas para valorar afección pulmonar y linfadenopatía mediastínica, medición de enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme, ACE*) en suero (positiva en 25% de los casos), calcio sérico y gammagrafía con galio pueden ayudar en el diagnóstico. Se desconoce la utilidad de ACE en líquido cefalorraquídeo. El tratamiento inicial consiste en glucocorticoides orales; los fármacos inmunodepresores se utilizan para casos resistentes al tratamiento.

**MIELOPATÍAS DESMIELINIZANTES.** La esclerosis múltiple (cap. 375) puede manifestarse con mielitis, en particular en individuos descendientes de asiáticos o africanos. En individuos caucásicos, MS rara vez causa mielopatía transversa completa (es decir, signos bilaterales agudos) pero se encuentra entre las causas más comunes de síndrome parcial. La neuromielitis óptica (NMO) es un síndrome desmielinizante que consiste de mielopatía grave asociada con neuritis óptica; la neuritis óptica a menudo es bilateral y puede preceder o seguirse de mielitis por semanas o meses (cap. 375). Se dispone de una prueba específica de anticuerpos séricos. La NMO se asocia con lupus eritematoso generalizado y anticuerpos antifosfolípidos (véase antes en este capítulo) así como con otras collagenopatías.

Los datos en la MRI en la mielitis asociada con MS por lo común consisten de hinchazón leve y edema de la médula espinal con áreas difusas o multifocales de señal anormal en las secuencias con reforzamiento T2. El reforzamiento con medio de contraste indica rotura de la barrera hematoencefálica asociada con inflamación, la cual está presente en muchos casos agudos. La MRI encefálica es de gran utilidad para establecer la probabilidad de que la causa de la mielitis represente un ataque inicial de MS. Un estudio normal indica que el riesgo de evolución a MS es bajo, cercano a 10 a 15% en cinco años; en cambio, el encontrar múltiples lesiones periventriculares con reforzamiento T2 indica un riesgo mucho más alto, superior a 50% en cinco años y >90% en 14 años. El líquido cefalorraquídeo puede ser normal, pero más a menudo se observa pleocitosis leve, en ocasiones hasta varios cientos de células mononucleares por microlitro, con cifras normales o ligeramente incrementadas de proteínas en líquido cefalorraquídeo; las bandas oligoclonales son variables, pero cuando dichas bandas están presentes es más probable el diagnóstico de MS. Estas bandas suelen estar ausentes en la neuromielitis óptica.

No hay estudios clínicos adecuados de tratamiento para MS relacionada con uveítis transversa. Se ha utilizado como tratamiento inicial metilprednisolona intravenosa (500 mg una vez al día por tres días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día por varias semanas, con reducción gradual de la dosis). Un ciclo terapéutico con intercambio de plasma está indicado para casos graves si el tratamiento con glucocorticoides es ineficaz. Datos preliminares sugieren que el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra CD20 (contra células B) puede proteger contra recaídas en pacientes con neuromielitis óptica.

**MIELITIS POSINFECCIOSA.** Muchos casos de mielitis, denominados *posinfecciosos* o posvacunales aparecen después de una vacuna o infección. Se han implicado a numerosos microorganismos, lo que incluye el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus, EBV*), citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma*, influenza, sarampión, varicela, rubéola y parotiditis. Al igual que en el trastorno relacionado de encefalomielitis diseminada aguda (cap. 375), la mielitis posinfecciosa a menudo inicia conforme el paciente parece recuperarse de una infección febril aguda o, en los días o semanas subsiguientes, pero el agente infeccioso no puede aislarlo del sistema nervioso central o de líquido cefalorraquídeo. Se supone que la mielitis constituye un trastorno autoinmunitario desencadenado por una infección y que no es ocasionado de manera directa por infección de la médula espinal. El tratamiento suele ser con glucocorticoides o, en casos fulminantes, con intercambio de plasma. No hay estudios que juzguen de manera adecuada estos tratamientos.

**MIELITIS INFECCIOSA AGUDA.** Muchos virus se han asociado con mielitis aguda de naturaleza infecciosa más que posinfecciosa. No obstante, los dos procesos a menudo son difíciles de diferenciar. Herpes zoster es la mielitis vírica mejor identificada, pero existen otras causas bien descritas como HSV de los tipos 1 y 2, EBV, CMV y virus de la rabia. HSV-2 (y con menor frecuencia HSV-1) produce un síndrome característico de mielitis sacra recurrente asociado con brotes de herpes genital que simulan MS. La poliomielitis es la mielitis vírica prototípica, pero está más o menos restringida a la materia gris de la médula espinal. La mielitis vírica crónica, como la ocasionada por VIH, se revisa a continuación.

La mielitis bacteriana y micobacteriana (en esencia, los abscesos) son causas mucho menos comunes que las víricas. Casi cualquier bacteria puede causar la enfermedad, lo que incluye *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Treponema pallidum* (sífilis). *Mycoplasma pneumoniae* puede causar mielitis, pero su estado es incierto porque muchos casos se clasifican de manera más apropiada como posinfecciosos.

La esquistosomosis (cap. 212) es una causa importante de mielitis parasitaria en áreas endémicas. Es un proceso inflamatorio y granulomatoso intenso causado por una respuesta local a las enzimas de los huevecillos de los parásitos que digieren tejidos. La toxoplasmosis (cap. 207) en ocasiones puede causar mielopatía focal y debe sospecharse este diagnóstico, en particular en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En casos de sospecha de mielitis vírica podría ser apropiado iniciar el tratamiento específico dependiendo de la confirmación de laboratorio. La mielitis por herpes zoster, HSV y EBV se trata con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h) o valaciclovir oral (2 g cada 8 h) por 10 a 14 días; CMV con ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h) más foscarnet (60 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) o cidofovir (5 mg/kg/semana por dos semanas).

## MIELOPATÍAS CRÓNICAS

### MIELOPATÍA ESPONDILÍTICA

Esta mielopatía es una de las causas más notables de la dificultad en la locomoción en los ancianos. Los síntomas tempranos son dolor de cuello y hombro con rigidez; la compresión de las raíces nerviosas por parte de huesos y del exceso de partes blandas originan dolor radicular en las extremidades escapulares que suele seguir la distribución de C5 o C6. La compresión de la médula cervical produce paraparesia espástica de evolución lenta, a veces asimétrica y a menudo acompañada de paraparesias de pies y manos. El sentido de la vibración disminuye en las extremidades pélvicas, se presenta el signo de Romberg, y a veces hay un nivel sensitivo para la vibración en la mitad superior del tórax. En algunos casos, la tos o la maniobra de Valsalva (pujar) ocasiona debilidad de extremidades inferiores o dolor que irradia a brazos u hombros. Es frecuente observar pérdida sensitiva en dermatomas de las extremidades escapulares, atrofia de músculos intrínsecos de la mano, hiperreflexia tendinosa profunda en los miembros pélvicos y respuestas plantares extensoras. La urgencia o incontinencia urinaria ocurre en casos avanzados, pero existen muchas otras causas para estos problemas en individuos de edad avanzada. El reflejo tendinoso en los brazos suele disminuir en algún nivel; el bíceps es el músculo más afectado (C5 a C6). Pueden predominar en casos particulares signos radiculares, mielopáticos o en combinación. Hay que pensar en la posibilidad de mielopatía espondilíctica en casos de mielopatía cervical progresiva, parestesias de pies y manos o consunción muscular de las manos.

El diagnóstico se hace mejor por resonancia magnética o mielografía. En las proyecciones axiales se identifica compresión extrínseca de la médula y en las secuencias con tiempo de relajación T2 se pueden advertir zonas de señales de alta intensidad dentro de la médula, muy junto al sitio de la compresión. En los casos más leves suele ser útil un collarín cervical, pero el tratamiento definitivo comprende la corrección quirúrgica de la compresión. Se

necesita a veces la laminectomía posterior o una vía de acceso anterior con extirpación del material discal que ha sobresalido. La espondilosis cervical y enfermedades degenerativas similares de la columna se exponen en el capítulo 16.

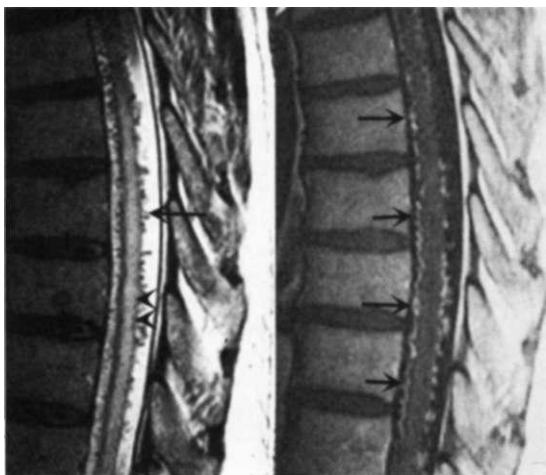
#### MALFORMACIONES VASCULARES DE LA MÉDULA Y LA DURAMADRE

Aunque poco frecuentes, estas lesiones tienen importancia porque representan una causa tratable de mielopatía progresiva. Las malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformations, AVM*) verdaderas suelen tener una localización posterior a lo largo de la superficie de la médula o dentro de la duramadre, donde se clasifican más correctamente como fistulas. La mayoría se encuentran a mitad de la región dorsal o por debajo de este nivel. La presentación típica es un varón de edad madura con mielopatía progresiva que empeora con lentitud o de manera intermitente y que puede tener períodos de aparente remisión que simulan MS. El deterioro agudo por hemorragia en la médula espinal o en el espacio subaracnoidal también pueden ocurrir, pero son poco comunes. Una progresión intermitente es más común y es consecuencia de isquemia local y edema por congestión venosa. La mayoría de los pacientes tienen sensibilidad incompleta con trastornos motores y vesicales. Los trastornos motores pueden predominar y producir una mezcla de signos de neurona motora superior e inferior restringidos, simulando esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis, ALS*). Puede haber dolor sobre la médula espinal, disestesias o dolor radicular. Otros síntomas que sugieren una AVM son la claudicación intermitente (síntomas que aparecen con el ejercicio y remiten en reposo), o cambio de los síntomas con postura, menstruación o fiebre. Un síndrome muy poco frecuente de AVM es el que se manifiesta por una mielopatía dorsal progresiva, con paraparesia que evoluciona durante varias semanas o meses, y que se asocia a la presencia de vasos anormalmente gruesos y hialinizados (síndrome de Foix-Alajouanine).

A veces se perciben soplos rauquideos, pero hay que buscarlos en el reposo y el ejercicio en casos sospechosos. Muchas de las AVM se detectan por MRI de alta resolución con administración de medio de contraste (fig. 372-6). Un corto número de casos de AVM que no son detectados por MRI pueden ser visualizados por la mielografía por CT en la forma de vasos agrandados en la superficie de la médula. El diagnóstico definitivo obliga a practicar angiografía espinal selectiva, que permitirá delinear los vasos nutricios y la magnitud de la malformación. La embolización endovascular de las principales arterias que proporcionan irrigación puede estabilizar un déficit neurológico progresivo o permitir la recuperación gradual.

#### MIELOPATÍAS VINCULADAS CON RETROVIRUS

La mielopatía que ha sido vinculada con el ataque del virus linfotrópico de células T humano de tipo I (*human T cell lymphotropic virus type I, HTLV-I*)



**FIGURA 372-6. Malformación arteriovenosa.** Imágenes sagitales de resonancia magnética de la médula espinal dorsal: T2 con espín-eco rápido (izquierda) e imagen en TI poscontraste (derecha). En la imagen con tiempo de relajación T2 (izquierda) se observa una intensidad anormal alta en la parte central de la médula espinal (puntas de flecha). Numerosas emisiones puntiformes de flujo indentan las caras dorsal y ventral de la médula espinal (flecha). Éstas representan los plexos venosos anormalmente dilatados nutridos por una fistula arteriovenosa dural. Después de la administración de contraste (derecha) se ven múltiples imágenes venosas con refuerzo, de aspecto arroso (flechas) en las caras ventral y dorsales de la médula espinal dorsal, diagnósticas de una malformación arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedentes de paraparesia progresiva de cuatro años.

llamada anteriormente paraparesia espástica tropical, tiene como manifestación inicial paraparesia espástica de evolución lenta con trastornos variables de la función sensitiva y de la vejiga (cap. 181). Casi 50% de los pacientes tienen dolor leve en la región dorsal o en las piernas. Los signos neurológicos pueden ser asimétricos, y a menudo no se detecta un nivel sensorial bien definido; el único signo en los brazos puede ser la hiperreflexia después de varios años de enfermedad. El cuadro comienza por lo común de manera insidiosa y el ritmo de evolución es variable, pero en casi todos los enfermos en término de 10 años del comienzo de su trastorno se perdió la locomoción. El cuadro inicial mencionado puede simular MS progresiva primaria o AVM torácica. El diagnóstico se hace al demostrar el anticuerpo específico contra HTLV-I en el suero, por la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*), confirmada por radioinmuno precipitación o el análisis de inmunoelectrotransferencia. No existe tratamiento eficaz, pero son útiles las medidas sintomáticas contra la espasticidad y los síntomas vesicales.

La mielopatía progresiva también puede ser consecuencia de la infección por VIH (cap. 182). Se caracteriza por degeneración vacuolar de los haces posteriores y bilaterales, simulando degeneración subaguda combinada (véase más adelante).

#### SIRINGOMIELIA

La siringomielia es el desarrollo de expansión cavitaria de la médula espinal cervical con propensión a incrementar de tamaño y producir mielopatía progresiva. Los síntomas inician de manera insidiosa en la adolescencia o en edad adulta temprana, avanzan de manera irregular y pueden sufrir interrupción espontánea por varios años. Muchos pacientes jóvenes adquieren escoliosis cervical-torácica. Más de 50% de los casos se asocian con malformación de Chiari tipo 1, en la cual las amigdalas cerebelosas protruyen a través del agujero magno hacia el conducto medular cervical. La fisiopatología de la expansión de las cavidades es tema de controversia, pero quizás haya cierta interferencia con el flujo normal de líquido cefalorraquídeo, tal vez por la malformación de Chiari. Las cavitaciones adquiridas de la médula espinal en áreas de necrosis también se denominan *siringocavidades*; éstas aparecen después de traumatismos, mielitis, tumores necróticos de la médula espinal y aracnoiditis crónica por tuberculosis y otras causas.

El cuadro clásico inicial es el de un síndrome medular central con disociación de la pérdida sensitiva y debilidad arreflexica en las extremidades superiores. El déficit sensitivo comprende pérdida de la sensación de dolor y temperatura, con indemnidad de la del tacto y la vibración, que está en forma "suspendida" en la nuca, los hombros y brazos en distribución en "capa o manto" o en las manos. La mayor parte de los casos inician de manera asimétrica con pérdida sensorial unilateral en las manos que conduce a lesiones y quemaduras que no son apreciadas por el paciente. Aparece desgaste muscular en la porción inferior del cuello, hombros, brazos y manos con reflejos asimétricos o ausentes en los brazos, que refleja la expansión de la cavidad hacia la sustancia gris de la médula espinal. Conforme la cavidad aumenta de tamaño y comprime aún más los haces largos, aparece espasticidad y debilidad de piernas, vejiga y disfunción intestinal con síndrome de Horner. Algunos pacientes desarrollan parestesias faciales y pérdida de sensibilidad por daño en los haces descendentes del nervio trigémino (nivel C2 o superior). En casos con malformaciones de Chiari se han reportado cefalea inducida por la tos y dolor en cuello, brazos o cara. La extensión de la enfermedad hacia la médula oblongada, conocida como siringobulbia, causa parálisis palatina o de las cuerdas vocales, disartria, nistagmo horizontal o vertical, mareo episódico y debilidad de la lengua.

Por medio de la resonancia magnética se identifican con exactitud las cavidades nacidas durante el desarrollo o adquiridas y la mielomegalia acompañante (fig. 372-7). Es importante practicar MRI del encéfalo y toda la médula, para definir la extensión longitudinal completa de la siringomielia, estudiar las estructuras de la fosa posterior del cráneo en busca de una malformación de Chiari y saber si existe hidrocefalia.

#### 0 SIRINGOMIELIA

El tratamiento de la siringomielia es insatisfactorio en términos generales. Suele realizarse descompresión de la herniación amigdalina de Chiari, por lo común a través de una craneotomía suboccipital, laminectomía cervical superior y colocación de injerto de duramadre. Se restablece la obstrucción del flujo al cuarto ventrículo con este procedimiento. Si la cavidad es grande, algunos cirujanos recomiendan la descompresión directa o el drenaje por alguno de varios métodos, pero el beneficio adicional de este procedimiento es incierto y la morbilidad es común. Con la malformación de Chiari, la derivación de la hidrocefalia suele preceder a todo intento de corregir la siringocavidad. La cirugía puede estabilizar el déficit neurológico y mejorar a algunos pacientes.



**FIGURA 372-7. Resonancia magnética de una siringomielia asociada con una malformación de Chiari. Imagen sagital con tiempo de relajación TI a nivel de la columna cervical y torácica alta, que muestra un descenso de las amígdalas cerebelosas y del vermis por debajo del agujero occipital (flechas negras). Dentro de la médula cervical y torácica, una recolección de líquido cefalorraquídeo dilata el conducto central (flechas blancas).**

La siringomielia secundaria a traumatismo o infección se trata con descompresión y drenaje en el cual se introducen pequeñas derivaciones entre la cavidad y el espacio subaracnoidal; otro método consiste en la fenestración de la cavidad. Los casos por tumor de médula espinal intramedular por lo general se tratan con resección del tumor.

#### MIELOPATÍA CRÓNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Una mielopatía progresiva crónica es la causa más frecuente de incapacidad en las formas progresivas primaria y secundaria de MS. La afección por lo común es bilateral, pero asimétrica y produce trastornos motores, sensoriales, y vesicales/intestinales. La incapacidad motora fija parece ser consecuencia de la pérdida amplia de axones en los haces corticoespinales; así, los síntomas no son consecuencia de la simple desmielinización. El diagnóstico se facilita por la identificación de ataques previos en forma de neuritis óptica. La MRI, análisis de líquido cefalorraquídeo y pruebas de respuestas evocadas confirman el diagnóstico. Esta indicado el tratamiento con interferón beta, acetato de glatirámero o natalizumab para pacientes con mielopatía progresiva que también tienen recaídas de MS. En ocasiones se ofrecen estos tratamientos a pacientes sin recaídas, pese a la falta de evidencia que apoye su utilidad en dicha situación. La MS se revisa en el capítulo 375.

#### DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA (CARENCE DE VITAMINA B<sub>12</sub>)

Esta forma tratable de mielopatía se manifiesta por parestesias en las manos y en los pies, pérdida temprana de las sensibilidades vibratoria y posicional, y pérdida de fuerza con espasticidad y ataxia. Un dato diagnóstico importante es la arreflexia secundaria a una neuropatía periférica sobreañadida, que está presente en muchos casos en pacientes que presentan los signos de Babinsky. La atrofia óptica y la irritabilidad y otras alteraciones mentales pueden ser muy marcadas en los casos avanzados y en raras ocasiones representan los síntomas de presentación. La mielopatía de la degeneración combinada subaguda suele ser difusa más que focal; los signos son casi siempre simétricos y reflejan la afección predominante de los fascículos posteriores y laterales de la médula, incluyendo el signo de Romberg. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de una concentración sérica baja de vitamina B<sub>12</sub>, concentraciones altas de homocisteína y ácido metilmalónico en casos dudosos y una prueba de Schilling positiva (cap. 288). El tratamiento consiste en sustitución, iniciando con 1000 pg de vitamina B<sub>12</sub> intramuscular, con dosis repetidas a intervalos regulares o con tratamiento oral subsiguiente.

#### MIELOPATÍA HIPOCÚPRICA

Esta mielopatía descrita en fechas recientes es prácticamente idéntica a la degeneración subaguda combinada (descrita antes) y probablemente explica muchos casos ya explicados bajo concentraciones séricas normales de B<sub>12</sub>. Se encuentran bajas concentraciones de cobre sérico y a menudo hay concentraciones bajas de ceruloplasmina. Algunos casos aparecen después de trastornos gastrointestinales que producen alteraciones en la absorción de cobre, pero muchos casos son idiopáticos. Es de esperarse la mejoría o al menos la

estabilización con reconstitución de las reservas de cobre mediante la administración de complementos orales. Se desconoce la anatomía patológica y la fisiopatología.

#### TABES DORSAL

Son raros los síndromes clásicos de tabes dorsal y sífilis meningoarterial de la médula, pero hay que pensar en su presencia e incluirlos en el diagnóstico diferencial de las mielopatías. Los síntomas característicos de la tabes son los dolores lancinantes repetitivos y fugaces que afectan predominantemente los miembros pélvicos y con menor frecuencia el dorso, el tórax, el abdomen, los brazos y la cara. En la mitad de los enfermos se observa ataxia de extremidades pélvicas y de la marcha, por la pérdida del sentido de la posición. En 15 a 30% de los pacientes aparecen parestesias, perturbaciones vesicales y dolor abdominal agudo con vómito (crisis visceral). Los signos cardinales de la tabes son la arreflexia de extremidades pélvicas, disminución del sentido de la posición y la vibración, signo de Romberg, y en ambos lados, pupilas de Argyll Robertson, en el cual la pupila no se contrae con la luz pero reacciona con la acomodación. La polirradiculopatía de origen diabético puede simular el cuadro de tabes.

#### PARAPLEJIA ESPÁSTICA FAMILIAR

Muchos casos de mielopatía progresiva tienen origen genético (cap. 369). Se han identificado más de 20 loci, que incluyen las formas autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al X. El cuadro inicial en muchos pacientes incluye la espasticidad y la debilidad progresivas de las extremidades pélvicas; el síndrome suele ser simétrico, aunque no siempre. Por lo común no hay síntomas y signos sensoriales o bien, son leves, pero puede haber trastornos de los esfínteres. En algunas familias hay signos neurológicos adicionales prominentes, lo que incluye nistagmo, ataxia o atrofia óptica. El inicio puede ser desde el primer año de vida o hasta la edad adulta en la edad madura. A la fecha sólo se cuenta con tratamiento sintomático para la espasticidad.

#### ADRENOMIELONEUROPATÍA

Este trastorno ligado al cromosoma X es una variante de la adrenoleucodistrofia. Los varones afectados por lo común tienen antecedente de insuficiencia suprarrenal que inicia en la infancia y más tarde desarrollan paraparesia espástica (o atáxica) progresiva que inicia en la edad adulta; algunos pacientes pueden tener neuropatía periférica leve. Las mujeres heterocigotas pueden desarrollar una mielopatía espástica progresiva más lenta, insidiosa, que inicia en etapas avanzadas de la edad adulta y ocurre sin insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico suele establecerse al demostrar aumento de las concentraciones de ácidos grasos de cadena muy pesada en plasma y en fibroblastos cultivados. El gen causal codifica a ADLP, un transportador de membrana peroxisómico que es miembro de la familia transportadora de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) (*ATP-binding cassette*, ABC). Está indicado el tratamiento de sustitución con esteroides si hay hiposuprarrenismo; se han intentado el trasplante de médula ósea y la administración de complementos nutricionales para este trastorno, sin una evidencia clara de eficacia.

#### OTRAS MIELOPATÍAS CRÓNICAS

La esclerosis lateral primaria (cap. 369) es un trastorno degenerativo que se caracteriza por espasticidad progresiva con debilidad, que en algún momento se acompañará de disartria y disfonía; ocurren síntomas vesicales en casi 50% de los pacientes. Se conserva la función sensorial. El trastorno simula ALS y se considera una variante de las degeneraciones de neurona motora, pero sin los trastornos característicos de la neurona motora inferior. Algunos casos constituyen paraplejia espástica familiar, en particular las variedades autosómicas recesivas ligadas al X, donde puede carecerse de antecedentes heredofamiliares.

Hay varias causas tóxicas poco comunes de mielopatía espástica, lo que incluye latirismo por el consumo de garbanzo que contiene la excitotoxina P-N-oxalilaminoalanina (BOAA), observada sobre todo en países pobres; la inhalación de óxido nítrico produce una mielopatía idéntica a la degeneración combinada subaguda. El lupus eritematoso generalizado (cap. 313), síndrome de Sjögren (cap. 317) y sarcoidosis (cap. 322) pueden causar una mielopatía sin evidencia de enfermedad sistémica. Las causas de mielopatía crónica relacionadas con el cáncer, además de la mielopatía neoplásica por compresión, revisada antes, incluyen una mielopatía paraneoplásica poco común (cap. 97) o lesiones por radiación (cap. 374). Es notable que las metástasis a la médula espinal sean probablemente más comunes que cualquiera de estas lesiones. En casos de duda a menudo puede identificarse el trastorno mediante la valoración periódica.

#### CUADRO 372-4 FUNCIÓN NEUROLÓGICA ESPERADA DESPUÉS DE LAS LESIONES MEDULARES COMPLETAS

Nivel	Cuidados de uno mismo	Cambio de ubicación	Movilidad máxima
Tetraplejía alta (C1-C4)	Depende de otros; precisa respiración asistida	Depende de otros	Silla de ruedas motorizada
Tetraplejía baja (C5-C8)	Parcialmente independiente con equipamiento de adaptación	Puede ser dependiente o independiente	Puede utilizar una silla de ruedas manual, conducir un automóvil con equipamiento de adaptación
Paraplejía (por debajo de TI)	Independiente	Independiente	Camina distancias cortas con ayuda

Fuente: adaptado con autorización de JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550,1994

### REHABILITACIÓN DE TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Las posibilidades de recuperación después de una lesión aguda de la médula espinal prácticamente desaparecen después de casi seis meses de ocurrida. En la actualidad no se cuenta con medios eficaces para estimular la reparación del tejido lesionado de la médula; entre las estrategias experimentales y promisorias están el uso de factores que influyen en la reinervación por parte de los axones de fascículos corticoespinales; injertos de nervios que "actúan a manera de puentes" y estimulan la reinervación en lesiones medulares, y la inyección local de citoblastos. La incapacidad que se asocia a una lesión medular irreversible viene determinada principalmente por el nivel de la lesión y por el grado, completo o incompleto, de alteración de la función (cuadro 372-4). Incluso las lesiones medulares cervicales altas pueden ser compatibles con una vida productiva. Los fines primordiales del tratamiento comprenden la creación de un plan de rehabilitación guiado por unas expectativas realistas, y el cuidado de las complicaciones neurológicas, médicas y psicológicas que suelen aparecer.

Por lo regular, faltan muchos de los síntomas comunes propios de enfermedades médicas, en particular el dolor somático y el visceral, porque han sido destruidas las vías aferentes del dolor. La aparición de fiebre de origen desconocido, el empeoramiento de la espasticidad y el deterioro de la función neurológica obligan a descartar rápidamente causas subyacentes como las infecciones, la tromboflebitis, o alguna alteración intraabdominal. La pérdida de la termoregulación normal y la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal pueden producir fiebre recurrente (*fiebre tetrapléjica*), aunque la mayor parte de los ataques de fiebre se deben a una infección de vías urinarias, del pulmón, de la piel o del hueso.

La disfunción vesical suele obedecer a una pérdida de la inervación supra-medular del músculo detrusor de la pared de la vejiga y de la musculatura del esfínter. La espasticidad del músculo detrusor se trata con anticolinérgicos (oxibutinina, 2.5 a 5 mg cuatro veces al día) o con antidepresivos tricíclicos con propiedades anticolinérgicas (imipramina, 25 a 200 mg/día). La incapacidad del esfínter vesical para relajarse durante el vaciado de la vejiga (disinergia urinaria) puede tratarse con hidrocloruro de terazósina, un bloqueador adrenérgico alfa (1 a 2 mg tres o cuatro veces al día), con sondeo vesical intermitente o, si esto no es posible, mediante el uso de un colector de orina en forma de preservativo en los varones o de un sondeo permanente. Las opciones quirúrgicas incluyen la creación de una vejiga artificial, aislando un segmento de intestino que puede sondarse de modo intermitente (enterocitoplastia) o drenando continuamente a un colector externo (canalización de la orina). La arreflexia vesical producida por un choque medular agudo o por las lesiones del cono medular se debe tratar mediante sondeo vesical. En la mayoría de los pacientes son necesarias las dietas que favorecen el tránsito intestinal y la retirada de las heces impactadas, para asegurarse al menos una evacuación cada dos semanas y evitar la obstrucción o distensión del colon.

Los pacientes que sufren una lesión medular aguda corren un alto riesgo de presentar trombosis venosas y embolias pulmonares. Durante las dos primeras semanas se recomienda el uso de medidas de compresión de la pantorrilla y anticoagulación con heparina (5000 U por vía subcutánea cada 12 h) o warfarina (índice Internacional Normalizado [International Normalized Ratio, INR], 2 a 3). En los casos de una parálisis prolongada, la anticoagulación probablemente deba prolongarse durante tres meses.

La profilaxis de las úlceras por decúbito debe incluir cambios frecuentes de postura en la silla o la cama, el uso de colchones especiales, y el acolchado de las superficies donde suelen aparecer las úlceras por presión, como en la prominencia sacra y en los talones.

El tratamiento oportuno de las úlceras mediante una cuidadosa limpieza, el desbridamiento quirúrgico o enzimático del tejido necrótico y el vendaje y drenaje apropiados, pueden prevenir la infección del tejido blando adyacente o del hueso.

La espasticidad se puede tratar por medio de ejercicios de estiramiento para conservar la movilidad de las articulaciones. El tratamiento farmacológico es eficaz aunque puede disminuir la función, pues algunos pacientes se valen de su espasticidad como una ayuda para permanecer de pie, cambiar de sitio o caminar. El baclofeno (15 a 240 mg/día en varias dosis) es el fármaco más eficaz; actúa facilitando la inhibición mediada por el ácido aminobutyrico gamma (*gamma-aminobutyric acid, GABA*) de los arcos reflejos motores. El diazepam actúa por un mecanismo similar y alivia los espasmos de las piernas que interrumpen el sueño (2 a 4 mg en el momento de acostarse). Otra opción es la tizanidina (2 a 8 mg cada 8 h), un agonista adrenérgico α-, que incrementa la inhibición presimétrica de las neuronas motoras. En los pacientes que no logran caminar puede utilizarse el dantroleno, un inhibidor muscular directo (25 a 100 mg cuatro veces al día), pero es potencialmente hepatotóxico. En los casos rebeldes, para controlar la espasticidad se precisa la administración, mediante una bomba implantada, de baclofén intratecal, las inyecciones de toxina botulínica o la rizotomía dorsal.

Puede surgir hiperreflexia paroxística del sistema autónomo, después de lesiones por arriba de la corriente simpática esplácnica mayor a nivel de T6. Los síntomas principales son cefalea, congestión facial y diaforesis por arriba del nivel de la lesión e hipertensión con bradicardia y taquicardia. El factor desencadenante, de manera típica, es un estímulo nocivo (p. ej., distensión de vejiga o recto, o una infección de vías urinarias o úlcera por decúbito), por debajo del nivel de la lesión medular. El tratamiento comprende eliminar los estímulos nocivos; en algunos pacientes son útiles bloqueadores ganglionares (mecamillina, a razón de 2.5 a 5 mg) u otros antihipertensivos de acción breve.

La atención a los detalles mencionados permite que en casos de mielopatía la persona viva más tiempo y lleve una vida productiva.

### LECTURAS ADICIONALES

- DE SEZE I et al: Acute myopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. Brain 124:1509, 2001
- KALB RG: Getting the spinal cord to think for itself. Arch Neurol 60:805, 2003
- KAPLIN AI et al: Diagnosis and management of acute myopathies. Neurologist 11:2, 2005
- KUMAR N: Copper deficiency myopathy (human swayback). Mayo Clin Proc 81:1371, 2006
- PRASAD D, SCHIFF D: Malignant spinal-cord compression Lancet Oncol 6:15, 2005
- TRANSVERSE MYELITIS CONSORTIUM WORKING GROUP: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 59:499, 2002
- TRAUL DE et al: Part I: Spinal-cord neoplasms—intradural neoplasms. Lancet Oncol 8:35, 2007

## 373 Concusión y otras lesiones craneoencefálicas

Allan H. Ropper

En Estados Unidos, cada año ocurren alrededor de 10 millones de lesiones craneoencefálicas, de las cuales 20 % es tan grave que lesionan el encéfalo. En los

varones menores de 35 años la causa principal de fallecimiento son los accidentes, por lo general colisiones en vehículos motorizados, y en más de 70 % se lesionan el cráneo y la cabeza. Además, las lesiones moderadas de esta región son tan frecuentes que prácticamente todos los médicos deberán atender a un paciente traumatizado en algún momento, ya sea inmediatamente después del accidente o por alguna secuela.

El personal médico que atiende a las personas con lesiones craneoencefálicas debe saber que: 1) las lesiones craneoencefálicas a menudo se acompañan de lesiones de la columna y es necesario evitar una compresión medular por

inestabilidad de la columna vertebral; 2) las lesiones encefálicas traumáticas a menudo se acompañan de alguna intoxicación y, cuando así convenga, se deben realizar análisis en busca de drogas o alcohol, y 3) las lesiones generalizadas concomitantes, incluso el estallamiento de vísceras abdominales, provocan colapso vascular o disfunción respiratoria que obligan a brindar atención inmediata.

## TIPOS DE LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

### CONCUSIÓN

Este término clásico se refiere a la pérdida inmediata y transitoria del conocimiento acompañada de un periodo corto de amnesia. Algunos pacientes no pierden el conocimiento después de un traumatismo encefálico leve y en su lugar se muestran aturdidos, confundidos o manifiestan sensación de "ver estrellitas". El mecanismo de la concusión que consta de un impacto directo crea desaceleración súbita de la cabeza y ocasiona un movimiento en dirección anterior-posterior del encéfalo en el cráneo. Una concusión grave puede precipitar una convulsión breve o bien manifestaciones autonómicas como palidez facial, bradicardia, debilidad con hipotensión leve y reacción pupilar lenta, pero la mayoría de los pacientes padece manifestaciones neurológicas focales. Al parecer, la pérdida del conocimiento en una concusión consta de disfunción electrofisiológica transitoria del sistema reticular activador en la porción superior del mesencéfalo por la rotación de los hemisferios cerebrales en relación con el tallo cerebral, que es relativamente fijo (cap. 268).

Después de una concusión no se suelen observar cambios macroscópicos y microscópicos en el encéfalo, pero aparecen modificaciones bioquímicas y ultraestructurales como el agotamiento de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) mitocondrial y rotura de la barrera hematoencefálica, que sugieren la presencia de anomalías pasajeras. Los signos en la tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) suelen ser normales; sin embargo, un pequeño número de enfermos exhibe hemorragia intracraneal de algún tipo.

La concusión se acompaña de un periodo breve de amnesia retrógrada y anterógrada que desaparece con rapidez en los pacientes que recuperan el conocimiento. La pérdida de la memoria incluye los momentos previos al impacto, pero en las lesiones graves la pérdida de la memoria abarca días o semanas previas (rara vez meses). La extensión de la amnesia retrógrada es directamente proporcional a la gravedad de la lesión. La memoria se recupera a partir de los recuerdos más antiguos hasta los más recientes y algunas veces quedan lagunas persistentes de amnesia. El mecanismo de la amnesia peritraumática se desconoce. Algunas veces se acompaña de amnesia histérica posttraumática, que se debe sospechar cuando surgen anomalías inexplicables de la conducta, como recordar hechos que no se pueden recordar al aplicar nuevas pruebas, afectos extraños, olvidar el propio nombre o una deficiencia anterógrada persistente excesiva en relación con la magnitud de la lesión. Para mayores informes sobre la amnesia, consulte el capítulo 27.

Una concusión aislada y sin complicaciones rara vez genera cambios neuroconductuales permanentes en los sujetos sin problemas psiquiátricos previos o abuso de estupefacientes. No obstante, algunos problemas residuales menores de la memoria y concentración tienen una correlación anatómica con ciertas lesiones cerebrales microscópicas (véase más adelante en este capítulo).

### CONTUSIÓN, HEMORRAGIA CEREBRAL Y LESIONES POR DESGARRO AXONAL

La contusión o equimosis superficial del encéfalo comprende diversos grados de hemorragia petequial, edema y destrucción hística. Las contusiones y hemorragias profundas son consecuencia de la acción de fuerzas mecánicas que desplazan con fuerza a los hemisferios dentro del cráneo al desacelerar el encéfalo contra la cara interna del cráneo, bajo el punto de impacto (lesión por golpe) o al retroceder el encéfalo en el área antipolar (lesión por contragolpe). Un traumatismo tan intenso que provoca pérdida prolongada del conocimiento por lo general causa algún grado de contusión. El impacto contra un objeto no penetrante, como el tablero de un automóvil o el piso en el caso de un borracho que cae hacia delante, provoca contusiones de las superficies orbitarias de los lóbulos frontales y las porciones anterior y basal de los lóbulos temporales. En los impactos laterales, como contra la puerta de un automóvil, las contusiones se ubican en la convexidad lateral del hemisferio. Los signos clínicos dependen de la ubicación y tamaño de la contusión; a menudo no hay anomalías neurológicas focales. La hemiparesia o desviación preferencial de la mirada es frecuente en las contusiones moderadas. Las contusiones bilaterales intensas generan coma con postura en extensión, en



**FIGURA 373-1. Contusión cerebral traumática.** La tomografía sin medio de contraste muestra una región hemorrágica hiperdensa en la porción anterior del lóbulo temporal.

tanto que las que se limitan a los lóbulos frontales provocan un estado tónico. Las contusiones del lóbulo temporal originan delirio o un síndrome de agresividad.

Las contusiones se ven con facilidad en la CT o MRI y se caracterizan por aumento homogéneo de la densidad en la CT o como hiperintensidad en la MRI; los cambios en las señales reflejan áreas pequeñas dispersas de sangre cortical y subcortical con edema cerebral circunscrito (fig. 373-1); casi siempre se acompañan de cierto grado de hemorragia subaracnoidea que se observa en los estudios imagenológicos o la punción lumbar. La sangre que aparece en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por un traumatismo provoca en ocasiones una reacción inflamatoria leve. Unos días después, las contusiones adquieren un reforzamiento del contraste circundante y edema que pueden confundirse con tumores o abscesos. Las reacciones gliales y de macrófagos originan depresiones cicatriciales manchadas con hemosiderina en la superficie (*placas amarillas*) y constituyen el origen principal de la epilepsia posttraumática.

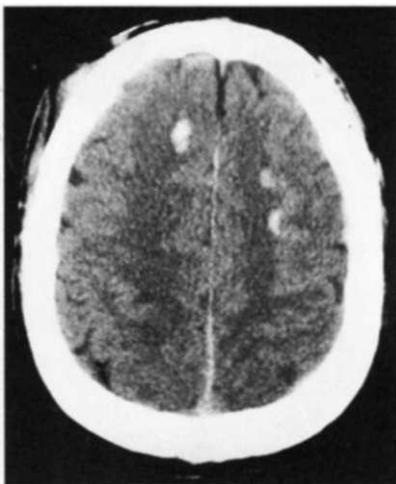
Las fuerzas de torsión o de desgarro en el encéfalo generan hemorragias de los núcleos básales y de otras regiones profundas. Una hemorragia abundante después de un traumatismo menor sugiere la presencia de una diátesis hemorrágica o amiloidosis cerebrovascular. Por razones que se desconocen, la hemorragia cerebral profunda no siempre aparece sino hasta varios días después de la lesión. Por lo tanto, en un sujeto comatoso es necesario investigar de inmediato por medio de tomografía computadoraizada el deterioro neurológico repentino o la elevación repentina de la presión intracranal (*intracranial pressure*, ICP).

Otro tipo de lesión de la sustancia blanca profunda es el desgarro agudo y extendido de los axones en el momento del impacto. Uno de los signos más característicos es la presencia de zonas pequeñas de lesión hística en el cuerpo caloso y la porción dorsolateral de la protuberancia. Se cree que la lesión axonal dispersa en ambos hemisferios, situación conocida como *lesión axonal difusa*, provoca el coma persistente y el estado vegetativo después de un traumatismo craneoencefálico cerrado (cap. 268), aunque con frecuencia la causa es una lesión isquémica-hemorrágica pequeña del mesencéfalo y tálamo. En la CT se observan únicamente las lesiones grandes que contienen sangre, por lo general en el cuerpo caloso y el centro semioval (fig. 373-2); sin embargo, ciertas secuencias MRI exhiben estas lesiones en la sustancia blanca.

### FRACTURAS DE CRÁNEO

Un golpe en el cráneo causa fractura si rebasa la tolerancia elástica de los huesos. Alrededor de 66% de las fracturas de cráneo se acompañan de una lesión intracranal y si se pierde la continuidad del hueso la probabilidad de que se forme un hematoma subdural o epidural en el plano más profundo aumenta considerablemente. En consecuencia, las fracturas son básicamente indicadoras del sitio y la magnitud de la lesión; también son puertas para la penetración de bacterias (meningitis) o aire (neumocefalia) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y para la salida de líquido a través de la duramadre.

La mayor parte de las fracturas es de tipo lineal y se extiende desde el punto de impacto hasta la base del cráneo. Las fracturas de la base del cráneo a menudo son extensiones de fracturas lineales adyacentes sobre la convexidad



**FIGURA 373-2.** Múltiples zonas pequeñas de hemorragia y desorganización histica en la sustancia blanca de los lóbulos frontales en la CT sin medio de contraste. Al parecer reflejan un desgarro axónico difuso que se observa en las lesiones craneoencefálicas no penetrantes.

del cráneo, pero en ocasiones son independientes si el piso de la fosa craneal media y el occipucio es sometido a una carga excesiva. Las fracturas bálsicas son paralelas a la porción petrosa o pasan sobre el esfenoides y se dirigen hacia la silla turca y el surco etmoidal. La mayor parte de las fracturas bálsicas no se complican, pero algunas provocan salida de líquido cefalorraquídeo, neumoencéfalo o fistulas cavernoso-carotídeas. Otros signos concomitantes son hemotímpano (sangre por detrás de la membrana timpánica), equimosis tardía sobre las apófisis mastoides (signo de Battle) y equimosis periorbitaria ("ojos de mapache"). Las radiografías tradicionales no siempre permiten identificar las fracturas de la base del cráneo, por lo que se debe sospechar en caso de manifestaciones clínicas.

Algunas veces el líquido cefalorraquídeo sale a través de la placa cribiforme o los senos adyacentes y en estos casos una secreción acuosa fluye a través de la nariz (rinorrea de LCR). La rinorrea persistente y la meningitis recurrente son indicaciones para reparar por medio de cirugía un desgarro de fondo de la duramadre en una fractura. A menudo es difícil establecer el sitio de la fuga, pero dos pruebas útiles son la administración de medio de contraste hidrosoluble en el líquido cefalorraquídeo seguida de una CT con el paciente en varias posiciones o bien la inyección de radionúclidos o fluoresceína en el líquido cefalorraquídeo con la inserción de tapones nasales absorbentes. El origen de una fuga intermitente rara vez se puede encontrar, pero muchas de ellas se resuelven espontáneamente.

Las fracturas en la silla turca, incluso las que se acompañan de disfunción neuroendocrina grave, no siempre son visibles en las radiografías ni se manifiestan por un nivel hidroáereo en el seno esfenoidal. Las fracturas del dorso de la silla turca causan parálisis del sexto o séptimo par craneal o daño al nervio óptico.

Algunas fracturas de la porción petrosa, en especial aquellas orientadas a lo largo del eje mayor del hueso, se acompañan de parálisis facial, rotura de los huesecillos del oído y otorrea de LCR. Las fracturas petrosas transversales son menos frecuentes; siempre dañan la cóclea o el laberinto y a menudo al nervio facial. La hemorragia del oído externo por lo general proviene de abrasiones locales del conducto auditivo externo, pero puede ser consecuencia de una fractura de la porción petrosa.

Las fracturas del hueso frontal suelen ser cóncavas y abarcan a las órbitas y los senos frontales y paranasales; cuando se rompen los filamentos olfatorios en la placa cribiforme se acompañan de anosmia permanente. Las fracturas cóncavas de cráneo por lo general son compuestas, pero muchas veces son asintomáticas si el impacto de energía se disipa por la desaceleración en el hueso; sin embargo, unos cuantos casos se acompañan de contusión cerebral de fondo. Es necesario realizar un desbridamiento y exploración de las fracturas compuestas a fin de evitar la infección; las fracturas simples no requieren de cirugía.

#### LESIONES DE LOS PARES CRANEALES

Los pares craneales que con más frecuencia se lesionan en los traumatismos craneoencefálicos son olfatorio, óptico, motor ocular común y troclear; la primera y segunda ramas del nervio trigémino y las ramas facial y auditiva del facial. La anosmia con pérdida del gusto figurada (que en realidad correspon-

de a la pérdida de la percepción de los sabores aromáticos conservando la percepción del gusto) tiene una frecuencia aproximada de 10% de las lesiones craneoencefálicas graves, especialmente al caer de espaldas y golpearse la cabeza. Este mecanismo provoca el desplazamiento del encéfalo con lesión de los filamentos olfatorios, lo cual puede ocurrir en ausencia de fractura. Con frecuencia se recuperan al menos parcialmente el olfato y el gusto, pero si la anosmia es bilateral y persiste durante varios meses el pronóstico es sombrío. Las lesiones parciales del nervio óptico por traumatismos cerrados generan visión borrosa, escotomas centrales o paracentrales o defectos visuales sensitivos. La lesión directa a la órbita provoca visión borrosa de corta duración para objetos cercanos por iridoplejía reversible. La presencia de diplopía circunscrita a la mirada descendente que se corrige cuando la cabeza se inclina hacia el lado contrario de la lesión indica daño del nervio troclear. Es un fenómeno aislado frecuente después de un traumatismo craneoencefálico menor o bien aparece varios días después sin una explicación fisiopatológica clara. La lesión directa del nervio facial por una fractura de la base del cráneo se manifiesta de inmediato y hasta en **3%** de las lesiones graves; en ocasiones aparece después de cinco a siete días. Las fracturas a través de la porción petrosa, en especial las transversales, que son menos comunes, generan parálisis facial. La parálisis tardía, cuyo mecanismo se desconoce, tiene buen pronóstico. La lesión del octavo par craneal por fractura de la porción petrosa causa pérdida de la audición, vértigo y nistagmo inmediatamente después del traumatismo. La sordera por lesión del octavo par craneal debe distinguirse de la que es secundaria a rotura del tímpano, presencia de sangre en el oído medio o rotura de los huesecillos por una fractura a través del oído medio. La concusión coclear directa se acompaña de mareo e hipoacusia para tonos altos.

#### CONVULSIONES

Inmediatamente después de un traumatismo craneoencefálico es raro observar *convulsiones*, pero en seguida del impacto algunas veces se observa brevemente una postura tónica en extensión o unos cuantos movimientos clónicos de las extremidades. Sin embargo, las cicatrices de la corteza encefálica que se forman después de las contusiones constituyen focos epileptogénos que posteriormente generan convulsiones incluso varios años más tarde (cap. 363). El riesgo de padecer convulsiones en el futuro depende de la magnitud de la lesión. Se calcula que 17% de los sujetos que sufren una contusión craneoencefálica, un hematoma subdural o pérdida prolongada del conocimiento exhibirá un cuadro convulsivo y este riesgo persiste por tiempo indefinido, en tanto que el riesgo es de < **2 %** después de una lesión leve. En general, las convulsiones en este último grupo ocurren en los cinco años siguientes a la lesión, pero pueden aparecer después de varios decenios. Las lesiones penetrantes tienen índices mucho más elevados de epilepsia ulterior.

#### HEMATOMAS SUBDURALES Y EPIDURALES

Las hemorragias por debajo de la duramadre (subdurales) o entre la duramadre y el cráneo (epidurales) tienen características clínicas y radiográficas distintivas. Acompañan a contusiones y otras lesiones, lo que enmascara la contribución relativa de cada componente al estado clínico. El efecto de masa y la hipertensión intracraneal por los hematomas ponen en riesgo la vida, por lo que es imperativo identificarlos con rapidez por medio de una CT o MRI y eliminarlos cuando corresponda.

**Hematoma subdural agudo.** (Fig. 373-3.) Alrededor de **33%** de los pacientes tienen un intervalo lúcido con duración de minutos a horas antes de caer en estado de coma, pero la mayoría manifiesta somnolencia o incluso estado de coma en el momento del traumatismo. Algunos traumatismos craneales directos son menores y no son necesarios para producir una hemorragia subdural aguda, especialmente en ancianos e individuos que toman anticoagulantes. Las fuerzas de aceleración aisladas, por ejemplo el latigazo, en ocasiones bastan para producir una hemorragia subdural. Con frecuencia se acompaña de cefalea unilateral y miosis pupilar ipsilateral, pero no siempre. El estupor o coma, la hemiparesia y la miosis unilateral son signos de hematomas grandes. En los pacientes con deterioro agudo algunas veces es necesario perforar orificios (para drenaje) o realizar una craneotomía de urgencia. Los hematomas subdurales pequeños son asintomáticos y no suelen evacuarse.

Existe un síndrome de evolución subaguda por hematoma subdural que ocurre días o semanas después de la lesión y se manifiesta por somnolencia, cefalea, confusión o hemiparesia leve; por lo general se observa en alcoholicos y ancianos, a menudo después de un traumatismo menor.

En los estudios imagenológicos los hematomas subdurales tienen aspecto de acumulaciones semilunares sobre la convexidad de uno o ambos hemisferios, de preferencia en las regiones temporales y con menos frecuencia en la

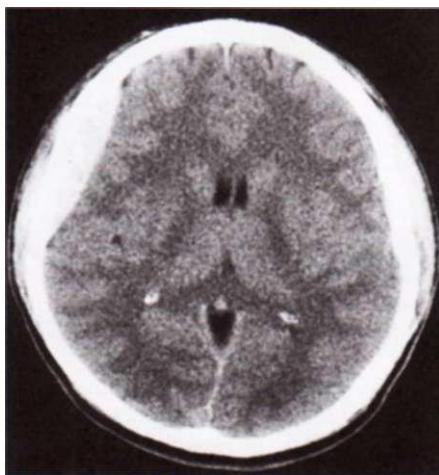


**FIGURA 373-3.** Hematoma subdural agudo. La CT sin medio de contraste revela un coágulo hiperdenso con bordes irregulares en el encéfalo que provoca un mayor desplazamiento horizontal (efecto de masa) del que se esperaría por su grosor. El efecto de masa desproporcionado es consecuencia de la extensión rostrocaudal de estos hematomas grandes. Compárese con la figura 373-4.

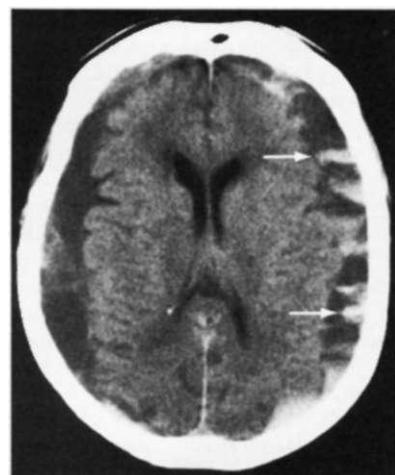
fosa media o sobre el polo occipital (fig. 373-3). Los hematomas hemisféricos, de la fosa posterior, o bilaterales sobre la convexidad son menos frecuentes y su diagnóstico por medio de métodos clínicos es difícil, aunque se pueden detectar somnolencia y signos de daño en la región sospechada. La hemorragia que genera un gran hematoma es principalmente de origen venoso, aunque en ocasiones se descubren sitios de hemorragia arterial adicional durante la cirugía y unos cuantos hematomas grandes tienen origen exclusivamente arterial.

**Hematoma epidural.** (Fig. 373-4.) Estos hematomas avanzan con mayor rapidez que los subdurales y, por lo tanto, son más engañosos. Aparecen hasta en 10% de los traumatismos craneoencefálicos graves pero se acompañan con menos frecuencia de lesión cortical de fondo que los hematomas subdurales. Al ser atendidos por primera vez, muchos de los pacientes se encuentran inconscientes. El signo más característico de la hemorragia epidural es la presencia de un intervalo lúcido de minutos u horas que precede al estado de coma, aunque no es muy frecuente; la hemorragia epidural no es la única causa de esta sucesión cronológica de hechos. En estos casos está indicada la evacuación quirúrgica rápida con ligadura o cauterización del vaso dañado que causa la hemorragia, por lo general la arteria meníngea media, que fue lacerada por una fractura de cráneo.

**Hematoma Subdural crónico.** En estos hematomas no siempre existe un antecedente traumático. Algunas veces la lesión causal es tan insignificante que se pasa por alto; alrededor de 20 a 30% de los pacientes no recuerda haberse golpeado la cabeza, especialmente los ancianos y pacientes con trastornos de coagulación. La cefalea es común, pero no invariable. Otras características son



**FIGURA 373-4.** Hematoma epidural agudo. La duramadre firmemente adherida se desprende de la tabla interna del cráneo, de modo que se forma una hemorragia característica de contornos lenticulares en la CT. Por lo general, los hematomas epidurales son causados por rotura de la arteria meníngea media después de una fractura del hueso temporal.



**FIGURA 373-5.** Tomografía computadorizada de hematomas subdurales bilaterales crónicos con tiempos de evolución diferentes. Las acumulaciones comenzaron en la forma de hematomas agudos y se han transformado en hipodensos en comparación con el encéfalo vecino después del período en el cual fueron isodensos y difíciles de identificar. La acumulación de la izquierda, recién formada, abarca algunas zonas de sangre en fase de resolución (flechas).

pensamiento lento, cambios vagos de la personalidad, convulsiones o hemiparesia leve. La intensidad de la cefalea es variable, algunas veces al cambiar la posición de la cabeza. Los hematomas subdurales bilaterales generan síndromes clínicos poco comunes. Cuando la somnolencia, falta de atención e incoherencia de los pensamientos predominan más que los signos focales como hemiparesia la impresión clínica inicial es de apoplejía, tumor cerebral, efectos adversos de medicamentos, depresión o enfermedad mental. Los pacientes con hematomas subdurales bilaterales no detectados tienen una tolerancia reducida a la cirugía, la anestesia y los fármacos que deprimen el sistema nervioso central y permanecen con somnolencia o confusión por períodos prolongados. Los hematomas crónicos rara vez generan episodios breves de hemiparesia o afasia que son idénticos a la isquemia cerebral transitoria; algunas acumulaciones crónicas se extienden a lo largo de varios días o semanas y las manifestaciones son similares a las de un tumor cerebral.

Las radiografías de cráneo suelen ser normales, con excepción del desplazamiento de la glándula pineal calcificada hacia un lado o una fractura ocasional inesperada. En los casos más antiguos se observa una calcificación irregular de las membranas (meninges) que rodean al hematoma. La tomografía computadorizada poco después de la lesión (sin medio de contraste) exhibe una masa poco densa sobre la convexidad del hemisferio (fig. 373-5), pero entre dos y seis semanas después de la hemorragia inicial la acumulación de sangre adquiere aspecto isodenso en comparación con el encéfalo vecino y por ello no es evidente. Muchos hematomas subdurales de una semana de evolución o más contienen áreas de sangre adyacente al líquido seroso interpuso. Algunos hematomas crónicos bilaterales no se detectan por la ausencia de lateralización de los tejidos; esta circunstancia se sospecha ante una CT "hipernormal" con surcos corticales y ventrículos superiores ocupados en un paciente de edad avanzada. La administración de material de contraste resalta la cápsula vascular fibrosa que rodea a la acumulación de líquido. La MRI permite identificar con fiabilidad los hematomas subagudos y crónicos.

Los sujetos con pocos síntomas y pequeñas acumulaciones subdurales crónicas se deben mantener bajo observación realizando estudios seriados de imagen. Algunos hematomas de mayor tamaño responden a los glucocorticoides aislados, pero en general se obtienen mejores resultados con la evacuación quirúrgica. Las membranas fibrosas que proliferan desde la duramadre y encapsulan a la región se deben extirpar por medio de cirugía para evitar que se repita la acumulación de líquido. Los hematomas pequeños se reabsorben en gran medida dejando únicamente membranas organizadas. En los estudios imagenológicos, los hematomas subdurales muy crónicos son difíciles de distinguir de los higromas, los cuales son acumulaciones de líquido cefalorraquídeo secundarios a un desgarro en la aracnoides. Como se mencionó, la lesión cortical de fondo de un hematoma crónico constituye el origen de las convulsiones.

## SÍNDROMES CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

### LESIONES LEVES

La persona que se encuentra alerta y atenta después de un traumatismo craneoencefálico pero que muestra uno o más síntomas como cefalea, lipotimias,

náusea, un acceso aislado de vómito, dificultad para concentrarse o visión borrosa leve, tiene un pronóstico satisfactorio y pocas posibilidades de deteriorarse posteriormente. Estos pacientes a menudo sufrieron una concusión y cabe esperar que tengan un periodo breve de amnesia. Los niños manifiestan fácilmente somnolencia, vómitos e irritabilidad, en ocasiones varias horas después de sufrir un traumatismo aparentemente insignificante. El síncope vasovagal que ocurre después de un traumatismo genera preocupaciones injustificadas. Es común la cefalea constante, generalizada o frontal, en los días siguientes al traumatismo. Puede ser de tipo migrañoso (pulsátil y circunscrita a un hemicráneo) o continua y bilateral. Despues de varias horas de observación, los pacientes con lesiones menores se trasladan a su domicilio y algún miembro de la familia o amigo los observará durante un día; se entregan instrucciones por escrito explicando que deben regresar si los síntomas empeoran.

La cefalea intensa persistente y el vómito repetido en un individuo alerta y sin signos neurológicos focales suelen ser manifestaciones benignas, pero se deben solicitar estudios radiográficos y mantenerlo bajo observación en el hospital. La decisión de realizar estudios imagenológicos depende en gran medida de las manifestaciones clínicas que indican que el traumatismo fue intenso (p. ej., concusión prolongada, hematoma periorbitario o sobre la mastoides, vómito repetido, fractura palpable en el cráneo), de la presencia de otras lesiones corporales graves y del tipo de vigilancia que se anticipa después de la baja. Dos estudios prospectivos sugieren que los individuos de edad avanzada, con dos o más episodios de vómito, amnesia anterógrada persistente o de más de 30 min de duración, convulsiones y alguna adicción son indicadores sensibles (pero inespecíficos) de hemorragia intracranal que justifica la realización de una CT. En los niños se recomienda realizar una CT en ausencia de estos datos, puesto que en un pequeño número, incluso sin pérdida de conciencia, se forman lesiones intracraneales.

**Concusión en actividades deportivas.** En ausencia de información suficiente, el sentido común dictará cuándo se debe restablecer la actividad deportiva en un individuo que ha sufrido una concusión. En términos generales se recomienda evitar los deportes de contacto durante varios días y durante varias semanas después de una concusión grave o moderada o si aparecen síntomas neurológicos prolongados (cuadro 373-1). Estos principios fueron diseñados para evitar la alteración cognitiva y una complicación extremadamente rara de los traumatismos craneoencefálicos recurrentes que se conoce como *síndrome de segundo impacto*, donde aparece edema cerebral después de un traumatismo craneoencefálico relativamente insignificante. Existe cierta evidencia de que las concusiones repetidas en jugadores de fútbol se acompañan de deficiencias cognitivas acumuladas, pero éste es un tema de controversia.

### LESIONES DE GRAVEDAD INTERMEDIA

Los pacientes con confusión persistente, cambios conductuales, alteraciones de la vigilia, mareo intenso o signos neurológicos focales como hemiparesia deben ser hospitalizados y sometidos a una CT tan pronto como sea posible. Casi siempre se diagnostica un hematoma o contusión cerebral. Los síndromes clínicos en este grupo comprenden: 1) delirio con aversión a ser explorado o cambiado de sitio, lenguaje obsceno y resistencia si se le incomoda (contusiones del lóbulo temporal anterior); 2) un estado psíquico lento, indiferente y tranquilo (abulia) con escasa expresión facial e irritabilidad (contusión de los lóbulos frontal inferior y frontopolar); 3) deficiencia focal como afasia o hemiparesia leve (por hematoma subdural o contusión en la convexidad o, con menor frecuencia [aunque a menudo no se le detecta] disección de la arteria carótida); 4) confusión con falta de atención, ineptitud en las tareas psíquicas sencillas y orientación fluctuante o moderadamente errónea (situación que surge en algunos tipos de lesiones como las dos descritas antes y también en el caso de contusiones del lóbulo frontal medial y hematoma subdural interhemisférico); 5) vómito repetido, nistagmo, somnolencia e inestabilidad (por lo general por concusión laberíntica, pero a veces por hematoma subdural en la fosa posterior o disección de la arteria vertebral), y 6) diabetes insípida (daño de la Eminencia media o del infundibulo hipofisario). Las lesiones de esta magnitud a menudo se complican por alcoholismo o drogadicción y algunas veces se acompañan de una lesión en la columna cervical que no se manifiesta en la clínica.

La mayoría de los pacientes de esta categoría mejora en cuestión de días o semanas después del tratamiento quirúrgico apropiado. En la primera semana a menudo aparecen fluctuaciones de la vigilia, la memoria y otras funciones cognitivas y se acompañan de irritabilidad o agitación. Los cambios conductuales empeoran por la noche, al igual que otras encefalopatías, pero mejoran con dosis pequeñas de antipsicóticos. Las anomalías sutiles de la atención, el intelecto, la espontaneidad y la memoria se normalizan varias semanas o meses después del traumatismo (a veces de modo sorprendente-

### CUADRO 373-1 NORMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA CONCUSIÓN EN DEPORTISTAS

#### Magnitud de la concusión

**Primer grado:** confusión transitoria, sin pérdida del conocimiento (LOC) y síntomas que se resuelven en 15 min

**Segundo grado:** confusión transitoria, sin LOC, pero los síntomas de concusión o las anomalías del estado psíquico persisten durante más de 15 min

**Tercer grado:** cualquier tipo LOC, breve (segundos) o prolongada (minutos)

#### Evaluación inmediata

##### 1. Valoración del estado psíquico

- Orientación: tiempo, lugar, persona, circunstancias de la lesión
- Concentración: señalamiento retrógrado de dígitos o meses del año
- Memoria: nombres de equipos deportivos, detalles de las competencias, hechos recientes, recordar tres palabras y objetos al minuto cero y a los 5 min

2. Tocar con la yema del dedo la punta de la nariz, con los ojos abiertos y cerrados

3. Simetría y reacción pupilar

4. Signo de Romberg y marcha en línea recta

5. Estudios de estimulación: sprint de 35 m, 5 lagartijas, 5 sentadillas, 5 flexiones de rodillas (la aparición de mareo, cefalea u otros síntomas se considera anormal)

#### Normas para el tratamiento

**Primer grado:** retirar al deportista de la competencia. Examinar inmediatamente y a intervalos de 5 min. Se puede reintegrar al deporte si a los 15 min la exploración física es normal. En una concusión de segundo grado el jugador debe retirarse durante una semana y se reincorporará al equipo cuando la exploración neurológica normal en el reposo y con el esfuerzo sea normal en varias ocasiones.

**Segundo grado:** retirar al deportista de las competencias cuando menos durante una semana. Explorarlo a intervalos frecuentes en actividades complementarias. Al día siguiente, practicar un examen neurológico formal. Si la cefalea u otros síntomas persisten durante una semana o más, está indicado realizar una CT o MRI. Una vez que permanece asintomático durante una semana se repite la evaluación neurológica en el reposo y con ejercicio antes que se le permita reanudar sus actividades deportivas. Una segunda concusión de segundo grado aleja al jugador de sus actividades cuando menos durante dos semanas después de la resolución completa de los síntomas durante el reposo o con el esfuerzo. Si los estudios imagenológicos muestran anomalías, el jugador evitará las actividades deportivas por el resto de la temporada.

**Tercer grado:** transportar en ambulancia al servicio de urgencias si aún se encuentra inconsciente o exhibe signos preocupantes; en algunos casos es necesario estabilizar la columna cervical. Los datos de la exploración neurológica y, si están indicadas, la CT o MRI encaminarán el tratamiento ulterior. Está indicada la hospitalización si aparecen signos de anomalías o el estado psíquico sigue siendo anormal. Si los hallazgos son normales durante la primera evaluación médica, el deportista puede volver a su casa, pero conviene revisarlo diariamente como paciente ambulatorio. La concusión breve (LOC de segundos) de tercer grado aleja al deportista de sus actividades durante una semana y la concusión prolongada tercer grado (LOC durante minutos) lo aleja durante dos semanas después de la resolución completa de los síntomas. Una segunda concusión de tercer grado aleja al jugador de su actividad deportiva cuando menos durante un mes después de la resolución de los síntomas. Cualquier anomalía de los signos en la CT o MRI obliga a interrumpir la temporada para el deportista y se le debe aconsejar para que abandone sus actividades deportivas para siempre.

**Nota:** LOC, sin pérdida del conocimiento (*toss of consciousness*).

**Fuente:** modificado de Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: *The American Academy of Neurology Practice Handbook*. The American Academy of Neurology, St. Paul, MN, 1997.

mente repentino). Los trastornos persistentes de las funciones cognitivas se describen más adelante.

### LESIÓN GRAVE

La persona que se encuentra en coma desde el principio necesita atención neurológica inmediata y medidas de reanimación. Después de intubarla y emprender medidas que eviten la deformación de la columna cervical se valoran la profundidad del coma, el diámetro y reactividad pupilares, los movimientos de las extremidades y los reflejos de Babinski. Tan pronto lo permitan las funciones vitales y después de evaluar los signos radiográficos de la columna cervical y una CT, el paciente se transporta a una unidad de cuidados intensivos que permita la evaluación seriada de la presión intracranal y tratar las complicaciones generalizadas que surgen después de lesión encefálica grave.

**CUADRO 373-2 ESCALA DEL COMA DE GLASGOW EN CASO DE TRAUMATISMO LESIÓN CRANEOENCEFÁLICA**

Abre los ojos (E)	Respuesta verbal (V)	
Espontáneamente	5	Persona orientada
Con una voz intensa	4	Paciente confundido y desorientado
Con un estímulo doloroso	3	Emite palabras inapropiadas
Ninguna	2	Emite sonidos incomprendibles
Mejor respuesta motora (M)	1	Ninguna
El paciente obedece	6	
Ubica	5	
Retira la extremidad (flexión)	4	
Postura en flexión anormal	3	
Postura en extensión	2	
Ninguna	1	

**Nota:** puntuación del coma = E + M + V. Los pacientes con una puntuación de 3 o 4 tienen 85% de posibilidades de fallecer o quedar en estado vegetativo, en tanto que las puntuaciones mayores de 11 indican que existen sólo 5 a 10% de probabilidades de muerte o estado vegetativo y 85% de posibilidades de quedar con discapacidad moderada o que la recuperación sea satisfactoria. Las puntuaciones intermedias corresponden a posibilidades proporcionales de recuperación. E: abre los ojos (*eyeopening*).

Es importante corregir la hipoxia y se prefiere utilizar solución salina normal para la reanimación. El hallazgo de un hematoma epidural o subdural o una hemorragia intracerebral grande es determinante para operar de inmediato o bien para realizar una descompresión intracraneal en un paciente que puede ser salvado. Algunos neurocirujanos recomiendan administrar antibióticos profilácticos, pero la información sustentando su uso es escasa. En el capítulo 269 se describe el tratamiento de la hipertensión intracraneal, característica frecuente del traumatismo craneoencefálico grave.

#### CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

En los traumatismos craneoencefálicos graves se ha observado que ciertas características clínicas como la respuesta ocular, la respuesta motora de las extremidades y la respuesta verbal son de gran utilidad para establecer el pronóstico. Estas tres características se resumen en la escala del coma de Glasgow; se asigna una calificación entre tres y 15 con base en las respuestas (cuadro 373-2). Más de 85% de los pacientes con calificaciones inferiores a cinco fallecen en las primeras 24 h. No obstante, varios pacientes con calificaciones ligeramente más elevadas y con mal pronóstico inicial sobreviven, incluso unos cuantos casos sin respuesta pupilar al estímulo luminoso; esto indica que está justificado ofrecer tratamiento intensivo a la mayoría de los pacientes. Los pacientes menores de 20 años de edad, especialmente los niños, se recuperan de manera espectacular después de haber mostrado signos neurológicos graves al inicio. En un estudio extenso sobre traumatismos craneoencefálicos graves, 55% de los niños obtuvo un buen pronóstico al año, comparado con 21% de los adultos. La edad avanzada, la hipertensión intracraneal, la hipoxia o hipotensión temprana y la evidencia de compresión de las cisternas que rodean el tallo cerebral o desplazamiento de las estructuras de la línea media en los estudios imagenológicos son signos de mal pronóstico. El retraso en la

evacuación de las hemorragias intracerebrales grandes también se acompaña de un mal pronóstico.

#### SÍNDROME POSCONCUSIONAL

El término *síndrome posconcursal* se refiere a un estado de inestabilidad nerviosa después de un traumatismo craneoencefálico leve o moderado. Las características principales son fatiga, mareo, cefalea y dificultad para la concentración. En ocasiones es difícil de distinguir de la astenia y la depresión. Basados principalmente en modelos experimentales se ha propuesto que las lesiones axonales sutiles con desgarro o ciertas alteraciones bioquímicas indefinidas intervienen en la aparición de estos síntomas cognitivos. En el caso de un traumatismo moderado o intenso siempre aparecen cambios neuropsicológicos como dificultad en la atención, en la memoria y otras deficiencias cognitivas que algunas veces son graves, pero muchas de las deficiencias identificadas en las pruebas formales carecen de importancia para las funciones diarias del individuo. Las puntuaciones de los estudios tienden a mejorar con rapidez durante los primeros seis meses después del traumatismo y posteriormente mejoran con mayor lentitud durante años.

#### CONCUSIÓN

Para corregir los diversos síntomas del síndrome posconcursal es necesario identificar y tratar la depresión, somnolencia, ansiedad, cefalea persistente y mareo. Se ha demostrado que la explicación clara de los problemas que ocurren después de una concusión reduce las molestias subsiguientes. Se debe tener cuidado de evitar el uso prolongado de fármacos que causan dependencia. Cuando el principal problema es el mareo conviene recurrir a los ejercicios vestibulares (cap. 30) y la administración de dosis pequeñas de supresores vestibulares como prometacina. Asimismo, es importante informar a los pacientes que después de un traumatismo menor o moderado manifiestan alteraciones de la memoria o dificultad para realizar tareas cognitivas poco complejas que estos problemas suelen mejorar en un lapso de seis a 12 meses. Es útil solicitar pruebas neuropsicológicas seriadas y ponderadas a fin de ajustar el entorno laboral del paciente a sus habilidades actuales y documentar las mejorías con el paso del tiempo. Se desconoce si los ejercicios cognitivos son de utilidad, pero los pacientes suelen reportar que sí lo son. Los individuos que con anterioridad eran muy activos tienen las mejores recuperaciones. Cuando los síntomas persisten se debe descartar la posibilidad de simulación o prolongación de los síntomas por razones legales.

#### LECTURAS ADICIONALES

- LOVELL MR et al: Recovery from concussion in high school athletes. *J Neurosurg* 98:296, 2003  
 ROPPER AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004  
 —, GORSON KC: Concussion. *N Engl J Med* 356:166, 2007  
 SAVOLA O, HILBLOM M: Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. *Eur J Neurol* 10:175, 2003

## 374 Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso

Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

En Estados Unidos, cada año los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC) afectan aproximadamente a 16500 personas y causan unas 13 000 muertes, con un índice de mortalidad de seis por 100000. Al parecer la incidencia ajustada por edad es aproximadamente la misma en todo el mundo. Se diagnostica una cifra similar de tumores benignos, con índice de mortalidad mucho menor. Los tumores giales constituyen 50 a 60% de todos los tumores cerebrales primarios, los meningiomas suponen 25%, los neurinomas alrededor de 10%, y todos los demás tumores del SNC, el resto.

Los metástasis cerebrales y vertebrales de los tumores del resto del cuerpo tienen mayor prevalencia que los tumores primarios del SNC. Alrededor de 15% de los pacientes que mueren de cáncer (80 000 al año en Estados Unidos) tienen metástasis cerebrales sintomáticas; otro 5% adicional sufre afección de la médula espinal. Por tanto, los tumores encefálicos y raquídeos plantean un problema importante en el tratamiento del cáncer diseminado.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Tumores cerebrales

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los tumores cerebrales suelen manifestarse por uno de tres síndromes: 1) déficit neurológico focal de progresión subaguda; 2) convulsiones, o 3) trastorno neurológico no focal como cefalea, demencia, cambios de personalidad o trastorno de la marcha. La presencia de síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, anorexia o fiebre sugiere más un tumor metastásico que un tumor cerebral primario.

Los déficit neurológicos focales progresivos se producen por la compresión que el tumor en expansión y el edema acompañante ejercen sobre las neuronas y las vías de la sustancia blanca. Con menor frecuencia, un tumor cerebral puede manifestarse inicialmente con un déficit neurológico focal que simula un accidente cerebrovascular. Aunque esta forma de presentación puede deberse a una hemorragia dentro del tumor, es frecuente que no se demuestre la presencia de hemorragia alguna y que no se aclare la causa. Los tumores que más a menudo se asocian con hemorragia suelen ser los astroцитomas de alto grado y los melanomas y coriocarcinomas metastásicos.

Las convulsiones pueden deberse a la alteración de los circuitos corticales. Los tumores que invaden o comprimen la corteza cerebral, incluso

los meningiomas de menor tamaño, se asocian a convulsiones con mayor probabilidad que las neoplasias subcorticales. La disfunción neurológica no focal suele reflejar aumento de la presión intracranal (*intracranial pressure*, ICP), hidrocefalia o propagación difusa del tumor. Los tumores que se originan en ciertas áreas del cerebro pueden producir déficit muy sutiles; por ejemplo, los tumores del lóbulo frontal suelen manifestarse por cambios de personalidad, demencia o depresión.

La cefalea puede deberse a irritación focal, desplazamiento de las estructuras sensibles al dolor (cap. 15) o aumento generalizado de la presión intracranal. Una cefalea que en vez de mejorar empeora al acostarse, sugiere la presencia de una lesión ocupante de espacio. Las cefaleas por hipertensión intracranal suelen ser holocefálicas y episódicas y ocurren varias veces al día. Por lo común el dolor se instaura con rapidez en unos minutos, persiste 20 a 40 min y remite también de manera rápida. Puede despertar al paciente de un sueño profundo, por lo general 60 a 90 min después de acostarse. Las cefaleas intensas pueden acompañarse de vómito. A medida que el aumento de la presión intracranal se mantiene de manera constante, la cefalea se vuelve continua, aunque de intensidad variable. La hipertensión intracranal puede producir edema de papila (cap. 29), aunque no suele aparecer en los pacientes mayores de 55 años de edad.

La escala de Karnofsky es útil para valorar y controlar a los pacientes con tumores cerebrales (cap. 77). Una puntuación de 70 o superior indica que el paciente es ambulatorio e independiente para sus actividades cotidianas; este valor suele tomarse como un nivel funcional que justifica un tratamiento intensivo.

**PRUEBAS DE NEUROIMAGEN.** La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) ponen de manifiesto la presencia de un efecto de masa y de refuerzo con el medio de contraste. El efecto de masa refleja el volumen de tejido neoplásico y el edema circundante. Los tumores cerebrales producen un patrón típico de edema vasogénico, con acumulación de un exceso de agua en la sustancia blanca. El refuerzo con el medio de contraste se debe a la rotura de la barrera hematoencefálica dentro del tumor, lo que permite la salida del material de contraste intravascular hacia el parénquima. Los astrocitomas de bajo grado no suelen presentar refuerzo con el medio de contraste.

Las técnicas de tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y de tomografía computadorizada por emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) tienen un cometido auxiliar en los estudios de imagen de los tumores cerebrales; sirven principalmente para distinguir entre la recurrencia de un tumor y el tejido necrótico que puede aparecer después de la radioterapia (véase más adelante en este capítulo). Las pruebas funcionales con PET, MRI o magnetoencefalografía pueden emplearse en los estudios previos a la cirugía o la radiocirugía para definir las relaciones anatómicas existentes entre el tumor y ciertas regiones críticas del cerebro, como la corteza motora primaria o del lenguaje.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Los tumores cerebrales primarios no suelen producir anomalías serológicas, como aumento de la velocidad de sedimentación o antígenos específicos de tumor que producen otros cánceres. Por el contrario, las metástasis en el sistema nervioso, según el tipo y extensión del tumor primario, pueden asociarse con manifestaciones disemnadas del cáncer (cap. 77). La punción lumbar no suele ser de utilidad para el diagnóstico de tumores cerebrales. Rara vez el líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene células malignas, con las importantes excepciones de metástasis leptomeníngreas; linfoma primario del SNC y tumores neuroectodérmicos primitivos, lo que incluye al meduloblastoma. El uso principal de la punción lumbar en la valoración de tumores cerebrales es excluir otros diagnósticos como infección o enfermedades desmielinizantes. Además, la punción lumbar puede precipitar herniación encefálica en pacientes con efecto de masa y debe realizarse sólo en pacientes en quienes los estudios de imagen han demostrado que las cisternas básculas están permeables.

El tratamiento de la epilepsia asociada con tumores cerebrales es idéntico al de otras formas de epilepsia parcial. Los fármacos de primera línea como difenilhidantoinato, carbamazepina y ácido valproico tienen la misma eficacia; leviracetam y oxcarbazepina también son de uso amplio (cap. 363). Es práctica común administrar fármacos antiépilepticos en forma profiláctica a todo paciente con tumores cerebrales supratentoriales, aunque no hay datos que apoyen esta práctica.

Los gliomas y los linfomas primarios del SNC se acompañan de un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, quizás porque esos tumores secretan factores procoagulantes en la circulación general. La hemorragia dentro de los gliomas es un dato histopatológico frecuente, aunque los pacientes no parecen correr un riesgo mayor de hemorragia intracranal después de la anticoagulación. En los pacientes con gliomas e incapacidad de mover las extremidades inferiores debe valorarse la anticoagulación con dosis bajas de heparina subcutánea, por el riesgo que corren de sufrir trombosis venosas profundas.

## TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

### ETILOGÍA

La exposición a radiaciones ionizantes es el único factor ambiental de riesgo bien documentado para la formación de gliomas. Algunos síndromes hereditarios se asocian con un riesgo mayor de tumores cerebrales (cuadro 374-1). Los genes que contribuyen a la formación de los tumores cerebrales, así como de otros tumores, pueden dividirse en dos categorías generales: los genes *supresores de tumores* y los *protooncogenes* (cap. 79). Las mutaciones de la línea germinativa de tales genes ocurren en pacientes con síndromes de predisposición hereditaria (cuadro 374-1), pero la mayor parte de tumores cerebrales no ocurren en pacientes con tales síndromes identificables. Como el caso de los otros tipos de tumores, las mutaciones somáticas se presentan de manera casi invariable en el tejido tumoral encefálico maligno. En casi 33% de los casos de glioblastoma multiforme (GBM) ocurre amplificación del gen **EGFR**; este tumor es el astrocitoma más maligno. Además, los análisis citogenéticos a menudo revelan cambios característicos que señalan la alteración en los genes relacionados con el cáncer en estas regiones cromosómicas. En los tumores astrocíticos, por lo común se pierde el DNA en los cromosomas 10p, 17p, 13q y 9. Los oligodendrogliomas con frecuencia presentan eliminaciones de 1p y 19q, lo que ocasiona transposiciones centroméricas y pérdida de uno de los cromosomas que sufrió transposición. En los meningiomas a menudo se pierde la porción 22q, la cual contiene el gen de la neurofibromatosis (NF) tipo 2.

La constelación específica de alteraciones genéticas varía de un glioma individual a otro, incluso en los que son histológicamente idénticos. Aún más, los gliomas son inestables en sus aspectos genéticos. Las anomalías genéticas tienden a acumularse con el paso del tiempo y tales cambios guardan correspondencia con un fenotipo cada vez más maligno. Existen cuando menos dos vías genéticas para que surja un GBM (fig. 374-1). La primera entraña la evolución, por lo común durante años, desde un astrocitoma de baja gradación con eliminaciones del cromosoma 17 y activación del gen **p53**, hasta un glioma maligno con más alteraciones cromosómicas. La segunda vía se caracteriza por la aparición *de novo* de un glioma maligno que muestra amplificación del gen **EGFR**, pero con el gen **p53** intacto junto con otras anomalías genéticas.

### ASTROCITOMAS

Las neoplasias intracraneales primarias más frecuentes son los tumores con signos citológicos astrocíticos (fig. 374-2). El sistema de estadificación histológica más usado es el de cuatro partes, creado por la Organización Mundial de la Salud. El grado I se reserva para variantes histológicas especiales del astrocitoma que llevan pronóstico excelente después de extirpación quirúrgica; comprenden el **astrocitoma pilocítico juvenil**, el **subependimario de células gigantes** (que afecta sujetos con esclerosis tuberosa) y el **xantoastrocitoma pleomórfico**. En el otro extremo de la escala está el grado IV, glioblastoma multiforme, un tumor clínicamente agresivo. El **astrocitoma** (grado II) y el **astrocitoma anaplásico** (grado III) tienen niveles intermedios de manifestaciones histológicas y clínicas. Los signos histológicos que son propios de un estadio más alto son hipercelularidad, atipias en núcleo y citoplasma, proliferación endotelial, actividad mitótica y necrosis. La proliferación y la necrosis endotelial son elementos que predicen o anticipan un comportamiento agresivo.

La medición cuantitativa de la actividad mitótica también se correlaciona con el curso clínico. El índice de proliferación puede determinarse mediante tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra los antígenos nucleares de las células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA), o mediante un anticuerpo monoclonal denominado **Ki-67**, que reconoce una proteína histona que sólo se expresa en las células que proliferan.

## 0 TUMORES CEREBRALES

**SINTOMÁTICOS.** Los glucocorticoides disminuyen el volumen del edema que rodea a los tumores encefálicos y mejora la función neurológica; se utiliza dexametasona (dosis inicial de 12 a 20 mg/día en dosis divididas por vía oral o intravenosa) por su actividad mineralocorticoide relativamente escasa. Debido a la toxicidad de los glucocorticoides empleados por largo tiempo, la dosis de dexametasona se ajusta con rapidez a la más baja que alivie los síntomas.

CUADRO 374-1 SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE SE ASOCIAN CON TUMORES ENCEFÁLICOS

Síndrome	Gen (locus)	Producto genético (función)	Neoplasias del SNC
Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen) <sup>a</sup>	NF1 (17q)	Neurofibromina (proteína activadora de GTPasa)	Neuroma, schwannoma, meningioma, glioma del nervio óptico
Neurofibromatosis de tipo 2 <sup>a</sup>	NF2 (22q)	Merlina (proteína del citoesqueleto)	Schwannoma, glioma, ependimoma, meningioma
Esclerosis tuberosa	TSC1 (9q)	Hamartina (función desconocida)	Astrocitoma
	TSC2 (16p)	Tuberina (proteína activadora de GTPasa)	
von Hippel-Lindau <sup>a</sup>	VHL (3p)	pVHL (modulador de la respuesta hipóxica celular)	Hemangioblastoma de retina, cerebro y médula espinal; feocromocitoma
Li-Fraumeni <sup>a</sup>	p53 (17p)	TP53 (regulador del ciclo celular y de la transcripción)	Glioma maligno
Retinoblastoma <sup>a</sup>	RB1 (13q)	RB (regulador del ciclo celular)	Retinoblastoma, pineoblastoma, glioma maligno
Turcot	APC (5q) (poliposis adenomatosa del colon)	APC (adhesión celular)	Meduloblastoma, glioma maligno
Gorlin (del nevo basoocular)	PTCH (9q) (parcelario)	PTH (regulador del desarrollo)	Meduloblastoma
Neoplasia endocrina múltiple 1 (síndrome de Werner) <sup>a</sup>	MEN1 (11q13)	Menina (cofactor de la transcripción)	Adenoma hipofisario, schwannoma maligno

<sup>a</sup>Pruebas genéticas disponibles.

El pronóstico de los pacientes con tumor encefálico tiene una asociación estrecha con el grado histológico del tumor. En una población de Finnish re-

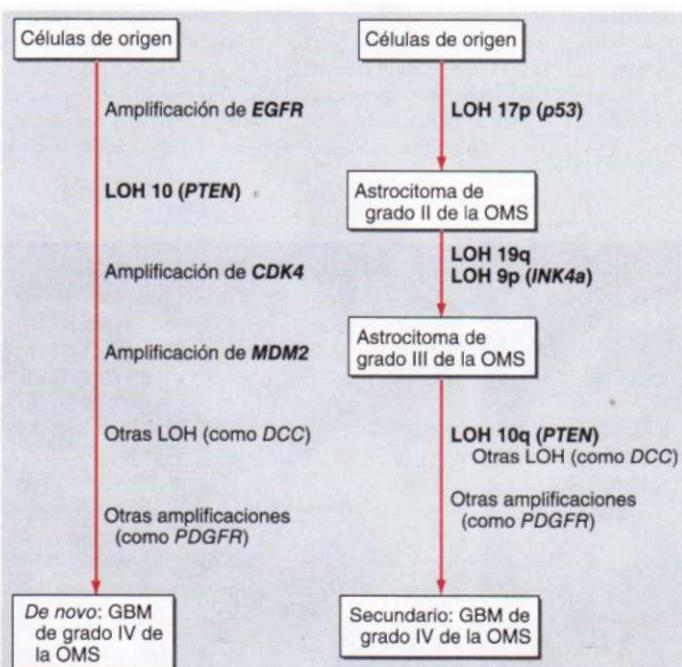
presentativa, la media de sobrevida fue de 93.5 meses para pacientes con tumores de grado I o II, 2.4 para pacientes con tumores de grado III (astrocitoma anapásico) y de 5.1 meses para enfermos con tumores de grado IV (GBM). Aunque tales cifras de sobrevida son algo menores que las informadas en general, representan una experiencia basada en una población y no están influidas por sesgos de selección. Los signos clínicos que guardan relación con un mal pronóstico incluyen tener más de 65 años y un estado funcional deficiente, como lo define la escala de rendimiento de Karnofsky.

**Astrocitoma de baja malignidad.** Los astrocitomas de baja malignidad son más comunes en niños que en adultos. El astrocitoma pilocítico, denominado así por sus células ahusadas características, es el tumor encefálico más común en niños y suele ser benigno. Con frecuencia aparece en el cerebelo y está bien delimitado del tejido encefálico adyacente. La ablación quirúrgica completa por lo común produce supervivencia a largo plazo sin enfermedad.

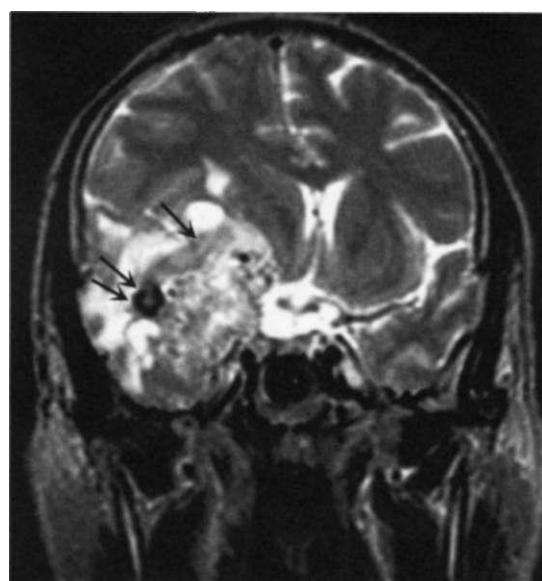
La mediana de supervivencia general para el astrocitoma grado II es de cinco a seis años. El momento óptimo para la intervención quirúrgica y radioterapia para estos pacientes se desconoce. Los astrocitomas infiltran el tejido encefálico circundante y por tanto es imposible la ablación quirúrgica total. Además, son inestables desde el punto de vista genético y acumulan mutaciones con el paso del tiempo, lo que conduce a conductas más agresivas. Para pacientes que se encuentran sintomáticos por el efecto de masa y por epilepsia mal controlada, la ablación quirúrgica puede aliviar los síntomas. Para pacientes asintomáticos o con pocos síntomas al momento del diagnóstico,

debe realizarse una biopsia diagnóstica y, cuando sea factible desde el punto de vista quirúrgico, puede extirparse el tumor. La aplicación de radioterapia poco después de la operación o al momento de la progresión tumoral no parece afectar la supervivencia general, pero la radioterapia inmediata retrasa la progresión del tumor. No se ha definido la participación de la quimioterapia en el tratamiento del astrocitoma de baja malignidad.

**Astrocitoma de alta malignidad.** La mayor parte de los astrocitomas en adultos son de alta malignidad, supratentoriales y no tienen márgenes bien definidos entre el tejido sano y el neoplásico. Las células neoplásicas migran



**FIGURA 374-1. Modelo para la patogenia del astrocitoma del ser humano.** El glioblastoma multiforme (GBM) aparece típicamente sin manifestaciones de una lesión precursora, por lo que se le llama GBM *de novo*, y a menudo se acompaña de amplificación del gen para el receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). Con menor frecuencia, el GBM surge con alteraciones genéticas progresivas después del diagnóstico de astrocitoma de baja gradación. Se ha calificado a dichos tumores como GBM secundarios. Las alteraciones descritas más comúnmente son mutaciones de *p53* e *INK4a*. Otros genes que intervienen en la génesis de estos tumores encefálicos primarios incluyen *CDK4*, *MDM2*, *DCC* y *PDGFR*. LOH, pérdida de la heterocigosis (*loss of heterozygosity*); OMS, Organización Mundial de la Salud.



**FIGURA 374-2. Astrocitoma maligno (glioblastoma).** Imagen coronal de resonancia magnética (MR) ponderada en densidad protónica a nivel de los lóbulos temporales que demuestra la presencia de una masa heterogénea en el lóbulo temporal derecho (*flechas*) que comprime el tercer ventrículo y los ventrículos laterales. La zona de señal hipodensa (*flechas dobles*) indica hemorragia o calcificación. Una señal de intensidad heterogénea en la MRI es típica de los glioblastomas.

lejos de la masa tumoral principal e infiltran el tejido cerebral normal, con frecuencia siguiendo el trayecto de las fibras de la sustancia blanca. Los estudios de imagen no demuestran la extensión total del tumor. Estos tumores casi siempre son letales. La supervivencia promedio de pacientes con astrocitoma grado III es menor de tres años y para aquellos con tumores de grado IV es inferior a un año. La mayor supervivencia se relaciona con edad menor, mejor situación neurológica y mayor grado de resección quirúrgica. Los gliomas en fases avanzadas, sobre todo los que se encuentran en la fosa posterior, pueden metastatizar a través de las vías del LCR en la columna vertebral. Las metástasis fuera del SNC son excepcionales.

Los astrocitomas de grado alto se tratan con glucocorticoides, cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento con dexametasona suele iniciarse en el mismo momento del diagnóstico y continúa mientras dura la radioterapia. Tras concluir ésta, la dosis se reduce progresivamente hasta fijarla en la mínima posible.

Los astrocitomas infiltran el tejido encefálico adyacente normal y por tanto no es posible la ablación quirúrgica total. No obstante, estudios retrospectivos indican que la extensión de la resección tumoral se correlaciona con la supervivencia en pacientes jóvenes. Por tanto, los astrocitomas con acceso quirúrgico por lo general se extirpan en forma energética. Está indicada la operación para obtener tejido para diagnóstico histopatológico y para controlar el efecto de masa.

La radioterapia posoperatoria prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida. Los individuos menores de 65 años de edad tratados con dexametasona sola después de la operación tienen una supervivencia promedio de siete a nueve meses. La supervivencia se prolonga a 11 a 13 meses con radioterapia. Para tumores primarios de la glía suele administrarse radioterapia a la masa tumoral, definida por CT con medio de contraste o MRI con un margen de 2 cm. Se administra una dosis total de 5 000 a 7 000 cGy en 25 a 35 fracciones iguales, cinco días por semana.

La participación de la radiocirugía estereotáctica y de la braquiterapia intersticial en el tratamiento de los gliomas no es clara. La *radiocirugía estereotáctica* consiste en administrar una dosis única de radiación, muy enfocada, en un volumen de tejido calculado con gran precisión. Potencialmente, por este método se puede conseguir, sin craneotomía, la ablación de un tumor dentro del volumen tratado. Una de las principales limitaciones de la radiocirugía estereotáctica es que sólo puede utilizarse en tumores relativamente pequeños, por lo general menores de 4 cm de diámetro mayor. La *braquiterapia intersticial* o implantación estereotáctica de perlas radiactivas dentro de la masa tumoral, suele reservarse para el tratamiento de las recidivas tumorales debido a que produce toxicosis, sobre todo necrosis del tejido cerebral normal.

La quimioterapia tiene eficacia marginal y a menudo se utiliza como tratamiento auxiliar después de la intervención quirúrgica y radioterapia. La temozolomida es un agente alquilante de administración oral que ha sustituido a las nitrosoureas entre las que se incluyen carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU) como los quimioterápicos más utilizados para los gliomas de alta malignidad. La temozolomida es mejor tolerada en términos generales que las nitrosoureas, produce menor fatiga y menos toxicidad pulmonar y tiene la ventaja de la administración oral. Además, un estudio clínico con asignación al azar de radioterapia más temozolomida para el tratamiento auxiliar del glioblastoma multiforme comparado con radioterapia sola fue el primer estudio clínico en demostrar una ventaja clara de la quimioterapia auxiliar para esta enfermedad. Los pacientes que recibieron radioterapia más temozolomida tuvieron una mediana de supervivencia de 2.5 meses mayor que aquellos que recibieron sólo radioterapia. La leve mejoría en la supervivencia parece restringirse a subgrupos de pacientes con metilación e inactivación del promotor para el gen *MGMT* que codifica la metiltransferasa de O<sup>6</sup>-metilguanina-ácido desoxirribonucleico (DNA).

Un método alternativo a la quimioterapia para gliomas de alta malignidad que ha mostrado beneficios en la supervivencia en estudios clínicos con grupo testigo consiste en la implantación quirúrgica directa en la cavidad de resección del tumor de una pieza de polímero

que libera BCNU local en los tejidos encefálicos circundantes. La eficacia de este método es similar a la que se obtiene con temozolomida, aunque sin los efectos tóxicos sistémicos de la quimioterapia.

Los métodos experimentales para la quimioterapia de tumores encefálicos incluyen esfuerzos para evitar la barrera hematoencefálica con el empleo de inyecciones locales de quimioterápicos en el tejido tumoral o la inyección intraarterial de quimioterapia seguido de interrupción osmótica de la barrera hematoencefálica. Los tratamientos moleculares también se han probado en pacientes con glioblastoma multiforme. La mutación o la expresión excesiva de EGFR es común en pacientes con glioblastoma multiforme, y por tanto los antagonistas de EGFR o los inhibidores de sus vías de señalización se están valorando en pacientes con glioblastoma multiforme.

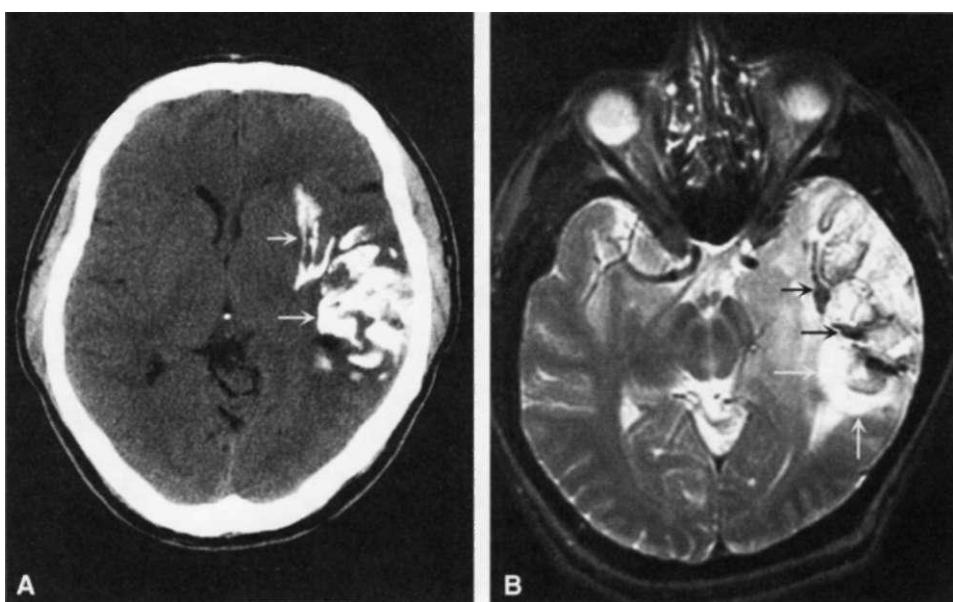
La *gliomatosis cerebral* es una forma poco común de astrocitoma en la cual hay infiltración difusa del encéfalo con astrocitos malignos sin una masa focalizada. En general se manifiesta como síndrome multifocal del SNC o como un trastorno más generalizado que incluye demencia, cambios en la personalidad o convulsiones. Los estudios de neuroimagen a menudo son inespecíficos, y es necesaria la biopsia para establecer el diagnóstico. La gliomatosis cerebral se trata con radioterapia a todo el encéfalo o con temozolomida en pacientes selectos se emplea radiación a la totalidad del neuroeje.

### OLIGODENDROGLIOMAS

Los oligodendrogliomas, que comprenden casi 15% de los gliomas en los adultos, siguen una evolución más benigna y reaccionan mejor a la administración de agentes citotóxicos que los astrocitomas. Para oligodendrogliomas de grado II la mediana de supervivencia es de siete a ocho años y existe un número sustancial de pacientes con supervivencia prolongada (más de 10 años). Para los oligodendrogliomas anaplásicos de grado III la mediana de supervivencia es cercana a cinco años. Los oligodendrogliomas ocurren sobre todo en regiones supratentoriales; en adultos casi 30% contiene áreas de calcificación (fig. 374-3).

En términos generales, los oligodendrogliomas son menos infiltrantes que los astrocitomas, y por ello permiten una resección quirúrgica más completa. Los datos histológicos de mitosis, necrosis y atipia nuclear se asocian con un curso clínico más agresivo. Si estas características son muy intensas, al tumor se le denomina *oligodendrogloma anaplásico*. Algunos gliomas contienen mezclas de células con características astrocíticas y oligodendrogliales. Si esta característica histopatológica mixta es prominente, el tumor se denomina *glioma mixto u oligoastrocitoma*. Mientras mayor sea el componente oligodendroglial, más benigna será la evolución clínica.

Es necesaria la intervención quirúrgica, al menos una biopsia estereotáctica, para establecer el diagnóstico. Muchos oligodendrogliomas son susceptibles de resección quirúrgica total macroscópica. Además, los oligodendrogliomas



**FIGURA 374-3.** Oligodendrogloma. **A.** CT sin contraste que muestra una lesión calcificada que afecta el lóbulo temporal izquierdo (*flechas*) asociada a un moderado efecto de masa con poco edema, fl. Una imagen de MR ponderada en T2 demuestra una lesión heterogénea de señal hipodensa (*flechas negras*) rodeada por una zona de señal más intensa (*flechas blancas*), compatible con una masa del lóbulo temporal calcificada. El tumor se extiende hacia la parte interna del lóbulo temporal y comprime el mesencéfalo.

pueden responder de manera espectacular a la quimioterapia generalizada combinada con procarbazina, lomustina y vincristina (PCV) o a temozolomidna, que aunque no ha sido aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación, se está empleando mucho más que la combinación PCV. Los oligodendroglomas con eliminaciones del cromosoma 1p responden a la quimioterapia, pero sólo alrededor de 25% de estos tumores que carecen de la eliminación 1p muestra respuesta. La eliminación simultánea de 1p y 19q, que resultan de una transposición centromérica de los cromosomas 1 y 19, predicen una respuesta duradera a la quimioterapia (más de 31 meses en promedio) y una supervivencia mucho más prolongada. Parece que la transposición cromosómica identifica un subgrupo de oligodendroglomas anaplásicos con evolución natural menos agresiva y la respuesta a la quimioterapia es otro marcador de fenotipo favorable.

## V

### EPENDIMOMAS

En adultos, el tipo histológico más frecuente es el ependimoma mixopapilar, que por lo común se origina del filum terminal de la médula espinal y aparece en la región lumbosacra. El término *mixopapilar* se refiere a la disposición papilar de las células tumorales, las cuales producen mucina. Los ependimomas en adultos también pueden ocurrir en el interior del cráneo o en niveles altos de la médula espinal. En la CT o MRI, los ependimomas por lo común aparecen como tumoraciones difusas relativamente bien demarcadas del tejido nervioso adyacente. Después de una resección macroscópica total, el pronóstico es bueno con supervivencia sin enfermedad a cinco años superior a 80%. Los ependimomas que no pueden ser extirados por completo se tratan con radiocirugía estereotáctica o con un ciclo de radioterapia de haz externo.

### MEDULOBLASTOMAS Y TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS (PNET)

Estos tumores malignos parecen originarse de células precursoras neurales. Los meduloblastomas ocurren en la fosa posterior y, junto con los astrocitomas, son los tumores cerebrales malignos más frecuentes en niños. El término tumor neuroectodérmico primitivo (*primitive neuroectodermal tumor*, PNET) se aplica a aquellos tumores que son histológicamente indistinguibles del meduloblastoma, pero que ocurren en adultos, o en niños pero en una localización supratentorial. En los adultos, más de 50% aparecen en la fosa posterior, pero estos tumores se diseminan con frecuencia por las vías del líquido cefalorraquídeo.

Si es posible, estos tumores deben ser extirados por medios quirúrgicos; mientras menor sea el tumor residual, mejor es el pronóstico. En adultos, la resección quirúrgica de un PNET debe ir seguida del tratamiento con quimioterapia y la irradiación de todo el neuroeje, con una irradiación extra para el tumor primitivo. Si en la consulta inicial no se ha producido diseminación del tumor, el pronóstico por lo regular es favorable. El tratamiento intensivo puede prolongar la supervivencia, aunque la mitad de los pacientes adultos recayen dentro de los cinco años postratamiento. La quimioterapia se utiliza de manera amplia en el meduloblastoma y PNET en niños, pero no se ha definido su utilidad en adultos.

### LINFOMA DEL SNC

**Linfoma primario del SNC.** Se trata de neoplasias de las células B de grado intermedio a elevado que se presentan dentro del neuroeje sin que haya signos de un linfoma diseminado. Ocurren con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, sobre todo en receptores de trasplante o en pacientes con SIDA (cap. 182). En los pacientes inmunodeprimidos, los linfomas del SNC se asocian invariablemente con una infección de las células tumorales por el virus de Epstein-Barr.

En individuos con buena respuesta inmunitaria los estudios de neuroimagen más a menudo muestran una lesión tumoral de aspecto uniforme. Puede utilizarse la aguja de biopsia estereotáctica para establecer el diagnóstico. No hay beneficio con la resección quirúrgica a menos que exista la necesidad de descompresión inmediata para un efecto de masa que pone en riesgo la vida. Cuando se manifiesta el tumor hay afección leptomenígea en aproximadamente 15% de los pacientes, y en 50% en algún momento del curso de la enfermedad. Además, hasta en 15% de los casos la enfermedad se extiende a los ojos. Por este motivo, antes de iniciar la radioterapia es necesario realizar un examen con lámpara de hendidura y, si está indicada, una paracentesis de la cámara anterior del ojo o una biopsia del humor vitreo para definir los puertos de radiación.

El pronóstico del linfoma primario del SNC es adverso si se compara con el de los linfomas de histología semejante que se producen fuera del SNC. Muchos pacientes presentan una respuesta clínica y radiográfica favorable, y

a veces impresionante, a los glucocorticoides; pero casi siempre ocurren recidivas en el plazo de semanas. La base del tratamiento definitivo es la quimioterapia. Por lo general se administra una dosis de rituximab antes de la quimioterapia citotóxica en tanto se carezca de un efecto de masa sobre la barrera hematotumoral. La quimioterapia incluye metotrexato en dosis altas, pero la quimioterapia con múltiples fármacos, por lo general vincristina y procarbazina, parece ser más eficaz que el metotrexato solo. La quimioterapia se continúa en pacientes menores de 60 años de edad con radioterapia encefálica total (*whole-brain radiation therapy*, WBRT), la cual se pospone tanto como sea posible o se administra en dosis reducidas en pacientes mayores de 60 años de edad por el riesgo de demencia, trastornos de la marcha e incontinencia como manifestación de la toxicidad tardía por la radiación. El tratamiento de consolidación por lo común es con citarabina en dosis altas. La quimioterapia intraarterial, con o sin alteración de la barrera hematoencefálica es una alternativa. Puede añadirse quimioterapia intratecal con metotrexato si hay enfermedad leptomenígea, pero no ha demostrado su utilidad adicional si se utiliza metotrexato en dosis altas. Pese al tratamiento intensivo, más de 90% de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente del SNC. La mediana de supervivencia para pacientes que toleran el tratamiento con metotrexato en dosis altas es de más de tres años.

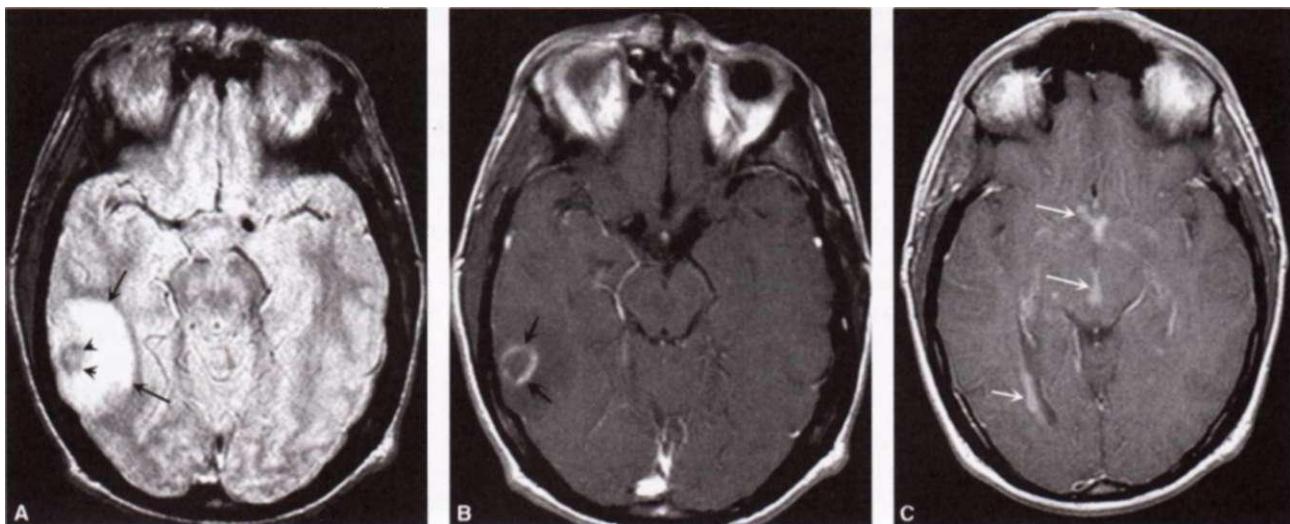
En pacientes con inmunodeficiencia, el linfoma primario del SNC puede representar un reforzamiento anular más que uno difuso en la CT o MRI (fig. 374-4). Por tanto, es imposible distinguir con base en criterios de imagen entre linfoma primario del SNC y cánceres metastásicos o infecciones, en particular toxoplasmosis. El método estándar para este dilema en un paciente estable desde el punto de vista neurológico es administrar antibióticos para el tratamiento de la toxoplasmosis por dos a tres semanas y después repetir el estudio de neuroimagen. Si los estudios muestran una mejoría clara se continúa el tratamiento con antibióticos. De no ser así, se realizará una biopsia estereotáctica, la cual conlleva un riesgo sustancialmente mayor en un individuo con inmunodeficiencia que en una persona con buena respuesta inmunitaria. Cuando la situación clínica permite una punción lumbar segura, si se encuentra un examen de líquido cefalorraquídeo con resultados positivos para DNA del virus de Epstein-Barr en un paciente con inmunodeficiencia, con datos en los estudios de neuroimagen compatibles con linfoma, el diagnóstico es linfoma primario de SNC. En individuos que recibieron trasplante de órganos, la corrección del estado de inmunodepresión puede mejorar los resultados. La supervivencia con linfoma primario de SNC relacionado con SIDA es muy malo, por lo general tres meses o menos; el estado previo al tratamiento, el grado de inmunodepresión, la extensión de la diseminación al SNC al momento del diagnóstico parecen ser factores que influyen en el resultado.

**Linfoma secundario del SNC.** Este tumor es manifestación de una enfermedad diseminada y casi siempre ocurre en adultos con linfoma o leucemia progresivos de células B, en los que el tumor afecta huesos, médula ósea, testículos o senos craneales. Las leptomeninges constituyen el sitio más frecuente de metástasis del SNC. El linfoma leptomenígeo se detecta mediante CT con contraste o MRI con gadolinio del encéfalo y la columna vertebral, y mediante el análisis del LCR. El tratamiento consiste en la aplicación de quimioterapia general, quimioterapia intratecal y radiación del SNC. Suele ser posible eliminar la enfermedad leptomenígea, aunque el pronóstico global es determinado por el curso del linfoma diseminado. Las metástasis de linfoma en el parénquima pueden tratarse con radioterapia o quimioterapia sistémica.

### MENINGIOMAS

Los meningiomas derivan del mesodermo, probablemente de las células que dan origen a las granulaciones aracnoideas. Estos tumores, que generalmente son benignos, están unidos a la duramadre y pueden invadir el cráneo, aunque casi nunca invaden el cerebro. Suelen formarse a lo largo del seno sagital, sobre las convexidades cerebrales, en el ángulo pontocerebeloso, y a lo largo de la parte dorsal de la médula espinal. Son más frecuentes en mujeres que en varones, con un máximo de incidencia en la edad media de la vida.

Los meningiomas pueden encontrarse casualmente en una CT o en una MRI, o manifestarse por una convulsión focal, un déficit focal lentamente progresivo o por síntomas de hipertensión intracraneal. La imagen radiológica de una masa extraaxial, con su base en la duramadre y que presenta un refuerzo uniforme con el contraste suele ser diagnóstica, aunque también debe considerarse la posibilidad de una metástasis dural (fig. 374-5). Los meningiomas pueden presentar una "cola dural", una línea de refuerzo dural que bordea a la masa tumoral principal; no obstante, este dato puede aparecer en otros tumores durales.



**FIGURA 374-4. Linfoma del SNC.** **A.** Imagen de MR ponderada en densidad protónica a través del lóbulo temporal que muestra un nódulo con intensidad de señal baja (*flechas pequeñas*) rodeado por un anillo de edema con intensidad de señal elevada (*flechas grandes*). **B.** Imagen axial de MR ponderada en TI tras la administración de contraste que muestra un refuerzo anular rodeado por un anillo de edema sin refuerzo. En este paciente con SIDA, una lesión solitaria de este tipo

sugiere linfoma o toxoplasmosis; la presencia de múltiples lesiones orienta hacia la toxoplasmosis. **C.** En otro paciente con meningitis linfomatosa, una MRI axial a través del mesencéfalo ponderada en TI tras la administración de contraste muestra múltiples áreas de refuerzo anormal en las regiones periventricular y subependimaria (*flechas*). El linfoma tiende a diseminarse hacia la región subependimaria en las interfasas entre el LCR y el parénquima cerebral.

La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos es curativa. Si no puede conseguirse una resección total, la radioterapia externa local disminuye el índice de recurrencias a menos de 10%. En los meningiomas que no son accesibles quirúrgicamente, la radiocirugía es el tratamiento de elección. El seguimiento de los pequeños meningiomas asintomáticos que se encuentran de manera casual en personas de edad avanzada puede hacerse mediante controles radiológicos; estos tumores crecen a una velocidad promedio de unos pocos milímetros de diámetro por año y casi nunca llegan a ser sintomáticos.

Excepcionalmente, algunos meningiomas muestran signos histológicos de malignidad, como pleomorfismo nuclear y atipia celular, e invaden el cerebro. Un índice mitótico alto también es indicativo de un comportamiento agresivo. El **hemangiopericitoma**, aunque por lo general no es un meningioma, es un tumor meníngeo con comportamiento especialmente agresivo. Los meningiomas con signos de desarrollo agresivo y los hemangiopericitomas, incluso aunque la resección quirúrgica parezca completa a simple vista, reaparecen

con frecuencia y deben recibir radioterapia posquirúrgica. La quimioterapia no aporta beneficio alguno.

#### SCHWANNOMAS

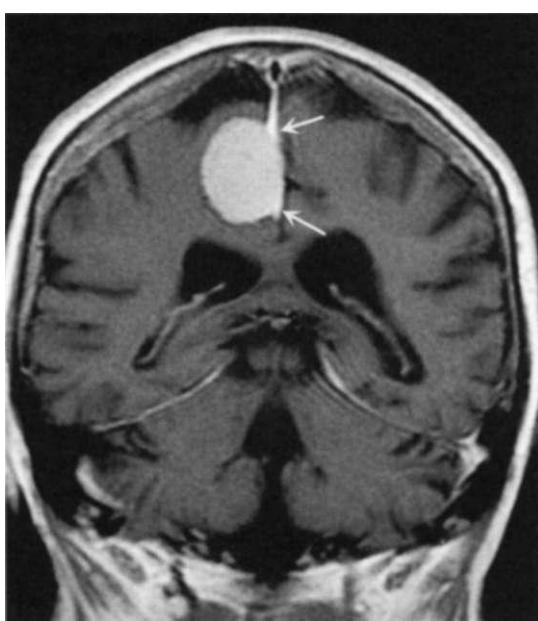
Estos tumores se denominan también **neuromas**, **neurinomas** o **neurolemomas**. Tienen su origen en las células de Schwann de las raíces nerviosas, con mayor frecuencia en el octavo par craneal (**neurinoma del nervio vestibular**, antes denominado **schwannoma del nervio acústico** o **neuroma acústico**). El quinto par craneal es la segunda localización en orden de frecuencia; sin embargo, los schwannomas pueden originarse en cualquier par craneal o raíz espinal, excepto en los nervios óptico y olfatorio, que están mielinizados por la oligodendroglia y no por células de Schwann. La neurofibromatosis (NF) tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) predispone fuertemente a los schwannomas vestibulares. Estos pacientes, al igual que los que padecen NF de tipo 1, también pueden presentar schwannomas de las raíces nerviosas espinales.

Los schwannomas del octavo par aparecen típicamente en la rama vestibular del nervio. Son neoplasias con una imagen de intensificación densa y uniforme en la resonancia magnética (fig. 374-6). Los schwannomas vestibulares agrandan el conducto auditivo interno, signo que permite diferenciarlos de otras masas patológicas en el ángulo pontocerebeloso. Como el sistema vestibular se adapta a la lenta destrucción del octavo par, los schwannomas vestibulares suelen manifestarse por pérdida de audición unilateral progresiva más que por mareo u otros síntomas vestibulares. Una pérdida de audición unilateral sin motivo siempre debe estudiarse por audiometría y con MRI (cap. 30). Como el schwannoma vestibular crece puede comprimir el cerebelo, la protuberancia o el nervio facial. Los schwannomas, excepto en raras ocasiones, son tumores histológicamente y clínicamente benignos.

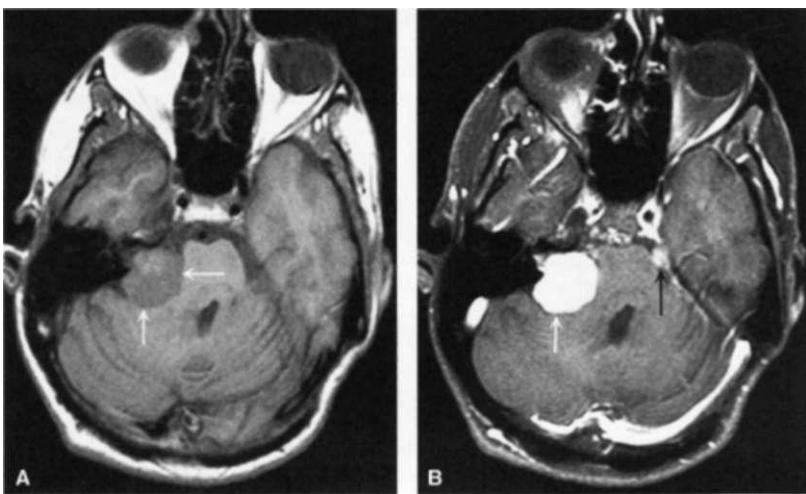
Siempre que sea posible, los schwannomas deben extirparse quirúrgicamente. Cuando los tumores son pequeños suele ser posible preservar la audición del oído afectado. En el caso de tumores grandes, el paciente ya suele presentar sordera cuando se diagnostica el tumor; no obstante, la cirugía sigue estando indicada para evitar una mayor compresión de las estructuras de la fosa posterior. La radiocirugía estereotáctica también es un tratamiento eficaz contra el schwannoma y el índice de complicaciones que origina equivale al de la cirugía ordinaria.

#### OTROS TUMORES CEREBRALES BENIGNOS

Los **tumores epidermoides** son tumores quísticos que contienen células epidérmicas proliferativas en su periferia y células epidérmicas más maduras en la parte central del quiste. Las células maduras se descaman en el centro líquido del quiste. Los tumores epidermoides parecen tener su origen en restos epidérmicos embrionarios dentro del cráneo. Suelen ocupar una posición extraaxial cerca de la línea media, en la fosa craneal media, la región encima de la silla turca o el ángulo pontocerebeloso. Estas lesiones bien delimitadas son suscep-



**FIGURA 374-5. Meningioma.** Imagen coronal de resonancia magnética ponderada en TI después de uso de material de contraste, donde se observa una masa extraaxial de mayor intensidad que nace de la hoz del cerebro (*flechas*). Se advierte que el contraste mayor sigue una "cola dural" que se extiende hacia arriba, siguiendo el tabique interhemisférico.



**FIGURA 374-6. Schwannoma vestibular.** A. Imagen axial de MR sin contraste a nivel del ángulo pontocerebeloso, que demuestra la presencia de una masa extraaxial que se extiende dentro del conducto auditivo interno, que está dilatado, desplazando la protuberancia (*flechas*). B. Imagen de MR ponderada en TI tras la administración de contraste, que demuestra un refuerzo intenso del schwannoma vestibular (*flecha blanca*). Refuerzo anormal del quinto par craneal (*flecha negra*), que probablemente representa otro schwannoma en este paciente con una neurofibromatosis de tipo 2.

tibies de resección quirúrgica completa. Después de la cirugía no es necesario aplicar radioterapia.

Probablemente los *quistes dermoides* se originen en los restos embrionarios de tejido cutáneo que quedan atrapados dentro del SNC durante el cierre del tubo neural. Sus localizaciones más frecuentes son la línea media a nivel supratentorial o el ángulo pontocerebeloso. Histológicamente están compuestos por todos los elementos de la dermis, como epidermis, folículos pilosos y glándulas sudoríparas; se calcifican con frecuencia. El tratamiento consiste en su escisión quirúrgica.

Se piensa que los *craneofaringiomas* se originan en los restos de la bolsa de Rathke, la estructura mesodérmica de la que deriva la hipófisis anterior (cap. 333). Los craneofaringiomas suelen presentarse como masas de localización encima de la silla turca. Debido a su localización pueden producir retraso del crecimiento en niños, disfunción endocrina en adultos y pérdida de la visión en ambos grupos. Histológicamente, se parecen a los tumores epidermoides; suelen ser quísticos y en 80% de los adultos están calcificados. Su tratamiento es quirúrgico; si no se consigue una resección quirúrgica completa se administran radioterapia externa o radiocirugía estereotáctica.

Los *quistes coloides* son tumores benignos de origen celular desconocido que se desarrollan en el tercer ventrículo y que pueden obstruir el flujo del LCR. Otros *tumores cerebrales primarios benignos infrecuentes* son neurocitomas, subependimomas y xantoastrocitomas pleomórficos. El tratamiento primario es la escisión quirúrgica, que puede ser curativa.

Los tumores hipofisarios se consideran en el capítulo 333.

## SÍNDROMES NEUROCUTÁNEOS

Este grupo de trastornos genéticos, también conocidos como *facomatosis*, producen diversas anomalías del desarrollo cutáneo junto con un mayor riesgo de padecer tumores del sistema nervioso (cuadro 374-1). Estos trastornos se heredan con carácter autosómico dominante con penetrancia variable.

### NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

La NF1 se caracteriza por la presencia de tumores benignos de los nervios periféricos que se denominan *neurofibromas*, lesiones pigmentadas de la piel denominadas *manchas café con leche*, pecas en áreas no expuestas como las axilas, hamartomas del iris denominados *nódulos de Lisch* y seudoartrosis de la tibia. Los neurofibromas son tumores benignos de los nervios periféricos compuestos por la proliferación de células de Schwann y fibroblastos. Se presentan como múltiples tumores cutáneos, palpables y de consistencia gomosa. Suelen ser asintomáticos; sin embargo, si crecen dentro de un espacio cerrado, por ejemplo en un agujero intervertebral, pueden producir radiculopatía o neuropatía compresiva. También puede cursar con hidrocefalia por estenosis del acueducto, escoliosis, estatura corta, hipertensión, epilepsia y retraso mental.

Los individuos con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) están más expuestos a sufrir neoplasias del sistema nervioso, que incluyen neurofibromas plexiformes, gliomas de vías ópticas, ependimomas, meningiomas, astrocitomas y feocromocitomas. Los neurofibromas pueden experimentar degeneración cancerosa como fenómeno secundario y terminar siendo sarcomatosos.

La enfermedad de von Recklinghausen es producida por una mutación del gen *NF1* del cromosoma 17. Se trata de un gen supresor de tumores que codifica una proteína, la *neurofibromina*, la cual modula la transducción de señales a través de la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase, GTPasa*) de *ras*.

### NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La NF2 se caracteriza por el desarrollo de schwannomas vestibulares bilaterales, hecho que ocurre en más de 90% de los portadores del gen. Los pacientes con NF2 tienen predisposición a padecer meningiomas, gliomas y schwannomas de los nervios craneales y raquídeos. Además, en la NF2 ocurre un tipo característico de catarata, una opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil. Las manchas café con leche múltiples y los neurofibromas periféricos se presentan raras veces.

En los pacientes con NF2 los schwannomas vestibulares suelen manifestarse por una sordera unilateral progresiva al comienzo del tercer decenio de la vida. Los schwannomas vestibulares bilaterales suelen ser detectables por MRI en esas fechas (fig. 374-6). El tratamiento operatorio tiene como finalidad atacar el tumor primario y conservar la audición el mayor tiempo posible.

El síndrome es causado por mutación del gen *NF2* en el cromosoma 22q; dicho gen codifica una proteína llamada *neurofibromina 2, schwannomin* o *merlina*, que muestra homología con una familia de proteínas del citoesqueleto que incluyen moesina, ezrina y radixina.

### ESCLEROSIS TUBEROSA (ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE)

La esclerosis tuberosa se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, convulsiones y retraso mental. Las lesiones cutáneas comprenden adenomas sebáceos (angiofibromas faciales), manchas hipopigmentadas en forma de hoja de fresno (se ven mejor con la iluminación ultravioleta de una lámpara de Wood), placas de piel de zapa (engrosamientos de aspecto amarillento de la piel sobre la región lumbosacra de la espalda) y nevos despigmentados. En los estudios de neuroimagen es característica la presencia de nódulos subependimarios, que pueden estar calcificados. Los pacientes con esclerosis tuberosa tienen un riesgo mayor de padecer ependimomas y astrocitomas de la infancia, de los cuales >90% son *astrocitomas subependimarios de células gigantes*. Estos tumores son neoplasias benignas que pueden aparecer en la retina o a lo largo del borde de los ventrículos laterales. Pueden obstruir el agujero de Monro y producir hidrocefalia. Son posibles también rabdomiomas del miocardio y angiomiomas renales, hepáticos, suprarrenales y pancreáticos.

El tratamiento es sintomático y se basa en la utilización de anticonvulsivos para las crisis epilépticas, derivaciones para la hidrocefalia y programas educativos y de comportamiento para el retraso mental. Los pacientes con mayor afectación suelen fallecer antes de los 30 años de edad.

Las mutaciones en el gen *TSC-1* en 9q o del gen *TSC-2* en 16p se asocian con esclerosis tuberosa. Estos genes codifican *tuberinas*, que son proteínas que modulan la actividad de la GTPasa de otras proteínas de señalización celular.

### SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Este síndrome se manifiesta por la presencia de hemangioblastomas retinianos, cerebelosos y medulares que son tumores quísticos de crecimiento lento. También pueden aparecer hipernefromas, carcinomas de células renales, feocromocitomas y quistes renales, pancreáticos, hepáticos o del epidídimo. Los hemangioblastomas pueden producir eritropoyetina y provocar una policitemia. La mutación del gen de von Hippel-Lindau (*VHL*) en el cromosoma 3p, un gen supresor de tumor, causa este trastorno. El *VHL* codifica una proteína con múltiples funciones, lo que incluye la modulación de la transducción de señales en respuesta a la hipoxia celular.

## TUMORES CEREBRALES METASTÁSICOS

### MECANISMOS DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales se originan por diseminación hematogena. Su distribución anatómica suele ser paralela a la del flujo sanguíneo cerebral regional,

**CUADRO 374-2 FRECUENCIA DE LOS TUMORES PRIMARIOS QUE METASTATIZAN EN EL SISTEMA NERVIOSO**

Origen del tumor primario	Metástasis cerebrales, %	Metástasis leptomenígeas, %	Compresión medular, %
Pulmón	40	24	18
Mama	19	41	24
Melanoma	10	12	4
Tubo digestivo	7	13	6
Aparato genitourinario	7		18
Otros	17	10	30

con cierta predilección por la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y por la zona limítrofe entre los territorios irrigados por la arteria cerebral posterior y la arteria cerebral media. El pulmón es el punto de partida más frecuente de metástasis al encéfalo; pueden enviar células tumorales a este último el cáncer primario de pulmón (adenocarcinoma y cáncer pulmonar microcítico) y las metástasis cancerosas que llegan a los pulmones. El cáncer mamario (en particular el carcinoma de conductos galactóforos) muestra propensión a enviar metástasis a cerebro y neurohipófisis. Otros puntos comunes de origen de las metástasis al encéfalo son los cánceres de vías gastrointestinales y el melanoma (cuadro 374-2). Algunos tumores menos frecuentes muestran propensión especial a enviar metástasis al encéfalo, e incluyen los tumores de células germinales y el cáncer de tiroides. A diferencia de ello, rara vez envían células cancerosas al encéfalo los cánceres de próstata y ovario y la enfermedad de Hodgkin.

#### EVALUACIÓN DE LAS METÁSTASIS PROCEDENTES DE UN CÁNCER CONOCIDO

En la MRI, las metástasis cerebrales aparecen como lesiones más o menos esféricas, bien delimitadas, que en las imágenes ponderadas en TI son hipodensas o isodensas en relación con el parénquima cerebral y brillantes en las imágenes ponderadas en T2. Se refuerzan siempre con gadolinio, lo que refleja la extravasación del elemento que se produce en los vasos tumorales que carecen de barrera hematoencefálica (fig. 374-7). Las metástasis pequeñas con frecuencia se refuerzan uniformemente. Las metástasis más grandes suelen producir un refuerzo en forma de anillo que rodea una masa central de tejido necrótico que no se refuerza y que se desarrolla a medida que la metástasis crece más que su aporte sanguíneo. Las metástasis están rodeadas por un grado variable de edema. También puede observarse la presencia de sangre, como reflejo de hemorragia desde vasos tumorales anormales.

El aspecto radiológico de las metástasis cerebrales no es específico. El diagnóstico diferencial de las lesiones que se refuerzan en anillo comprende absceso cerebral, necrosis por radiación, toxoplasmosis, granulomas, tuberculosis, sarcoidosis, lesiones desmielinizantes, tumores cerebrales primarios,

linfomas primarios del SNC, infartos cerebrales, hemorragias y traumatismos. La CT con contraste es menos sensible que la MRI para detectar las metástasis cerebrales. No es necesario el estudio citológico del LCR, puesto que las metástasis cerebrales intraparenquimatosas casi nunca siembran células en él.

#### METÁSTASIS CEREBRALES SIN UN TUMOR PRIMARIO CONOCIDO

En las poblaciones atendidas en un hospital general, hasta en una tercera parte de los pacientes que presentan metástasis cerebrales no se llega a encontrar el tumor subyacente. El paciente suele comenzar presentando una crisis convulsiva o un déficit neurológico progresivo. Las pruebas de neuroimagen demuestran la presencia de una o varias lesiones con refuerzo en anillo. En aquellos pacientes que no están inmunodeprimidos y sin factores de riesgo para presentar un absceso cerebral, lo más probable es que este patrón radiológico se deba a metástasis cerebrales.

La evaluación diagnóstica comienza con la búsqueda del tumor primario. Los análisis de sangre deben incluir antígeno carcinoembriionario y pruebas de función hepática. Debe realizarse una exploración de la piel en busca de melanomas y de la glándula tiroidea en busca de lesiones ocupantes de espacio. La búsqueda del tumor primario descubre con mucha frecuencia un tumor pulmonar, sobre todo microcítico o un melanoma. Hasta en 30% de los pacientes no se detecta el tumor primario, incluso después de un estudio exhaustivo. Debe realizarse una CT de tórax, de abdomen y de la pelvis. Si estas pruebas son todas negativas, será improbable que sean positivas otras pruebas de imagen como la gammagrafía ósea, otras pruebas con radioisótopos o las series con bario de las partes superior e inferior del tubo digestivo.

El diagnóstico histológico es fundamental. Si se ha localizado el tumor primario, éste suele ser más accesible a la biopsia que cualquier lesión cerebral. Si se encuentra una lesión cerebral única en un punto accesible quirúrgicamente, si no se ha encontrado el tumor primario, o si la localización de éste es de difícil acceso para la biopsia, debe someterse a biopsia o extirparse la metástasis cerebral.

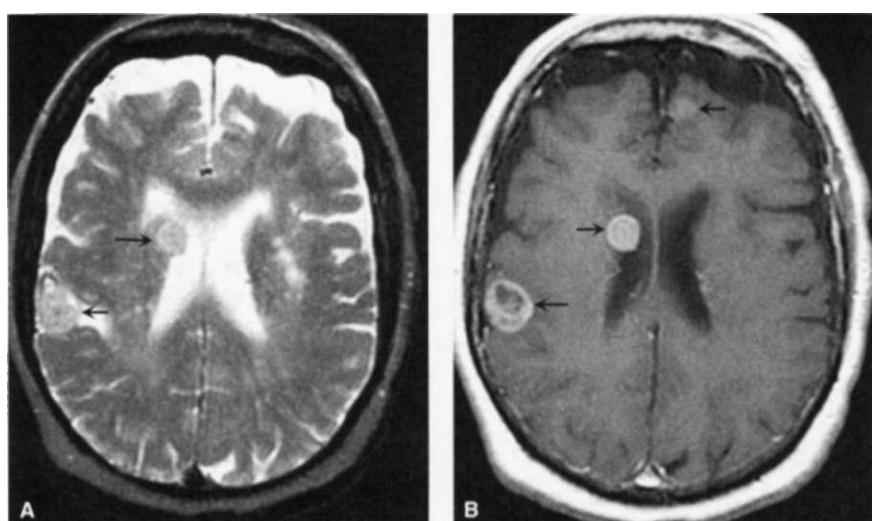
#### METÁSTASIS AL CEREBRO

Una vez que un cáncer diseminado metastatiza en el cerebro es, con raras excepciones, incurable. El tratamiento es por tanto paliativo, dirigido a prevenir la invalidez y el sufrimiento y, en lo posible, a prolongar la vida. Los estudios que se han publicado sobre el pronóstico se han centrado en la supervivencia, dejando sin responder preguntas fundamentales sobre la calidad de vida. Existe, no obstante, un acuerdo general de que glucocorticoides, anticonvulsivos, radioterapia y cirugía (véase más adelante) contribuyen al tratamiento de estos pacientes.

**MEDIDAS GENERALES.** Los glucocorticoides suelen mejorar los síntomas de las metástasis cerebrales. La mejoría es a menudo impresionante, se produce en 24 h y se mantiene con un tratamiento continuo, aunque la toxicidad de los glucocorticoides es acumulativa. Por este motivo, si es posible debe añadirse un tratamiento más definitivo para las metástasis, con el fin de permitir la suspensión de los glucocorticoides. Una tercera parte de los pacientes con metástasis cerebrales sufren una o más convulsiones; se utilizan anticonvulsivos en forma empírica para prevenir las crisis convulsivas.

**MEDIDAS ESPECÍFICAS. Radioterapia.** Éste es el principal tratamiento de las metástasis cerebrales. Se da por sentado que existen múltiples depósitos microscópicos de células tumorales en todo el cerebro, además de las metástasis que se ven en las pruebas de imagen, por lo que se recomienda una radiación cerebral total. Su efecto beneficioso ha quedado demostrado en estudios controlados, aunque no se ha aclarado cuál es la dosis óptima. Suele administrarse un total de 30 a 37.5 Gy en 10 a 15 fracciones; es posible administrar también una dosis adicional ("de refuerzo") de radiación focal sobre una metástasis única o de gran tamaño. La radiocirugía estereotáctica es beneficiosa en individuos con cuatro o cinco metástasis demostrables por resonancia magnética. La adición de WBRT a la radiocirugía estereotáctica retrasa la recurrencia de tumor en el cerebro pero no prolonga la supervivencia.

**Cirugía.** Hasta 40% de los pacientes con metástasis cerebrales tienen una única lesión cerebral identificada por CT. Las metástasis únicas accesibles quirúrgicamente suelen extirparse como una medida paliativa. Si la enfermedad diseminada está



**FIGURA 374-7. Metástasis cerebrales.** A. Imagen axial de MR ponderada en T2 a nivel de los ventrículos laterales, que revela la presencia de dos lesiones isodensas, una en la región subependimaria y otra cerca de la corteza cerebral (flechas). B. Imagen ponderada en TI poscontraste a la misma altura de A, que muestra cómo se refuerzan las dos lesiones que se veían en T2, así como una tercera lesión en el lóbulo frontal izquierdo (flechas).

bajo control, la resección total de una lesión cerebral puede mejorar la supervivencia y disminuir la invalidez. Parece que mejora la supervivencia si la cirugía va seguida de radiación cerebral total.

**Quimioterapia.** Algunos tumores sólidos que metastatizan, como el cáncer de mama, el cáncer pulmonar microcítico y los tumores de células germinales, pueden responder a la quimioterapia generalizada. Aunque las metástasis no suelen responder tan bien como el tumor primario, en algunos casos ocurre una respuesta impresionante a la quimioterapia generalizada o al tratamiento hormonal. En los pacientes estables desde el punto de vista neurológico se pueden administrar inicialmente dos a cuatro ciclos de quimioterapia generalizada, para reducir la masa tumoral y permitir que el tumor residual sea más susceptible al tratamiento con radioterapia. Incluso cuando con la quimioterapia se consigue una remisión radiológica completa, debe realizarse una radiación cerebral total. A la fecha se encuentran en investigación la genoterapia, inmunoterapia, quimioterapia intraarterial y quimioterapia después de la alteración osmótica de la barrera hematoencefálica.

### METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

Las metástasis leptomeníngicas se denominan también *meningitis carcinomatosa*, *carcinomatosis meníngea* y, en los casos de tumores específicos, *meningitis leucémica* y *meningitis linfomatosa*. En 8% de los pacientes con tumores sólidos metastásicos existen datos clínicos de metástasis leptomeníngicas; en la autopsia, la prevalencia llega a 19%. De los tumores sólidos, los que con mayor frecuencia producen metástasis leptomeníngicas son los adenocarcinomas de mama y pulmón, así como el melanoma (cuadro 374-2). En una cuarta parte de los pacientes el cáncer diseminado está bajo control; por tanto, el control eficaz de la enfermedad leptomeníngica puede mejorar la calidad y la duración de la vida.

Los cánceres suelen metastatizar a las meninges a través del torrente sanguíneo. De manera alterna, las células pueden invadir el espacio subaracnoidal directamente a partir de una metástasis cerebral parenquimatosa ubicada en posición muy superficial. Algunos tumores, como el carcinoma escamoso de la piel y algunos linfomas no hodgkinianos, tienen cierta propensión a crecer a lo largo de los nervios periféricos, y pueden sembrar las meninges a través de esta ruta.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las metástasis leptomeníngicas se manifiestan clínicamente por signos y síntomas producidos en distintos niveles del sistema nervioso, por lo general en un contexto de cáncer diseminado conocido. Es frecuente la encefalopatía, y son típicas la neuropatía de pares craneales o la radiculopatía medular producida por la compresión nodular de las raíces nerviosas. Se puede producir hidrocefalia por la obstrucción del flujo de LCR. Los déficit neurológicos focales reflejan metástasis intraparenquimatosas coexistentes.

### PRUEBAS DE LABORATORIO E IMÁGENES

Las metástasis leptomeníngicas se diagnostican mediante el examen citológico de las células malignas en el LCR, demostrando por MRI la presencia de depósitos tumorales nodulares en las meninges o de un refuerzo meníngeo difuso (fig. 374-8), o mediante una biopsia meníngea. Los resultados del LCR suelen ser los de una meningitis inflamatoria, con pleocitosis linfocítica, aumento de las proteínas y glucosa normal o baja. Un estudio citológico positivo de líquido cefalorraquídeo es evidencia inequívoca de diseminación tumoral al espacio subaracnoidal. Es más probable que el análisis de líquido cefalorraquídeo proporcione información cuando se envían grandes cantidades de dicho líquido para estudio citológico y cuando se realizan tres análisis citológicos del mismo. Está indicado un examen completo del neuroeje con MRI en todos los casos en que se sospechan metástasis leptomeníngicas; además de las lesiones meníngicas nodulares puede encontrarse hidrocefalia por obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo.

## O METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

Aunque el pronóstico de las metástasis leptomeníngicas es adverso, alrededor de 20% de los pacientes tratados de manera intensiva por metástasis leptomeníngicas pueden esperar una respuesta sostenida de seis meses o más. La terapia intratecal expone al tumor meníngeo a altas concentraciones de quimioterapia con toxicidad generalizada mínima. El metotrexato puede administrarse por vía intratecal sin riesgo, y es eficaz contra las metástasis leptomeníngicas de diferentes tumores sólidos y de linfomas; la citarabina y la tiotepa son fármacos alternativos. La citarabina liposómica proporciona concentraciones citotóxicas prolongadas de citarabina en el líquido cefalorraquídeo,



**FIGURA 374-8. Meningitis carcinomatosa.** MRI sagital tras la administración de contraste a nivel de la región dorsal inferior que demuestra un refuerzo difuso de la piámadre en toda la superficie medular (flechas), característico de la diseminación de una neoplasia por el líquido cefalorraquídeo.

siendo necesaria la administración cada dos semanas, a diferencia de la administración de otros fármacos una o dos veces por semana. La quimioterapia intratecal puede administrarse mediante punciones lumbares repetidas o a través de un reservorio de Ommaya, que consiste en la colocación en un ventrículo lateral de un catéter que va unido a un reservorio que se implanta debajo del cuero cabelludo. Si existen dudas sobre la permeabilidad de las vías del LCR puede realizarse un estudio de flujo con radioisótopos.

Es bastante improbable que los depósitos extensos de tumor localizados en las meninges o sobre las raíces nerviosas respondan a la quimioterapia intratecal, pues la barrera que encuentran los fármacos para su difusión es demasiado grande. Por tanto, se emplea la radioterapia de haz externo y estos pacientes también pueden beneficiarse de la quimioterapia sistémica. La hidrocefalia se trata mediante una derivación ventriculoperitoneal, aunque la siembra del tumor en el peritoneo es un posible riesgo.

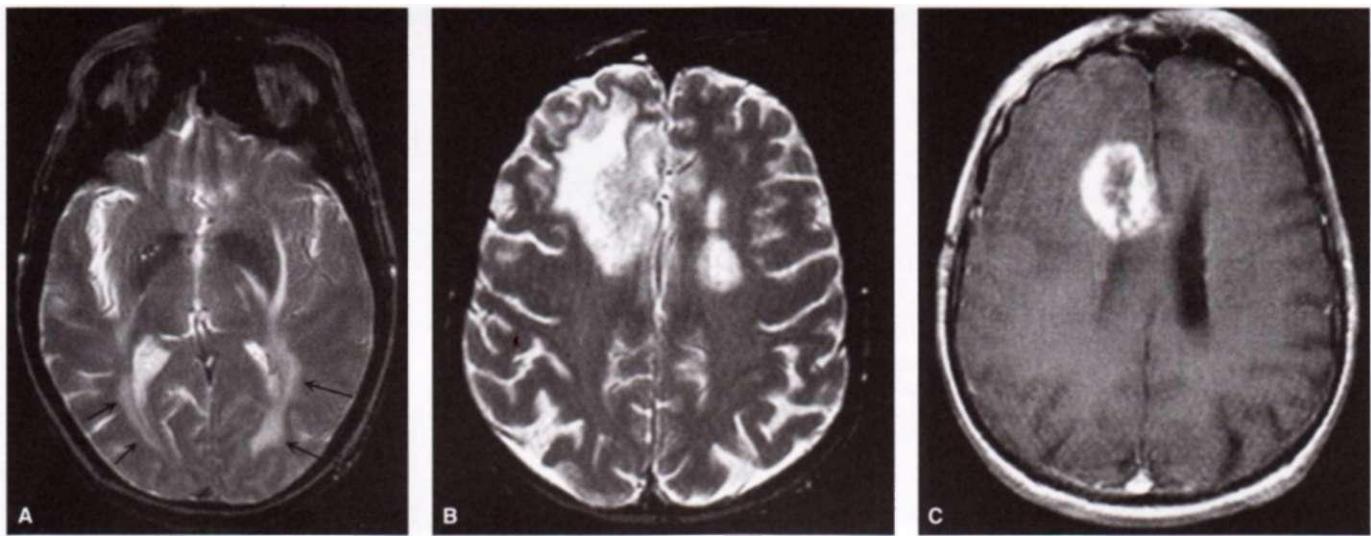
### COMPRESIÓN MEDULAR DE CAUSA TUMORAL

La compresión de la médula espinal por metástasis de un tumor sólido suele ser consecuencia de la expansión de alguna metástasis vertebral hacia el espacio epidural. Los tumores primarios que metastatizan con frecuencia en el hueso son los de pulmón, mama y próstata. El dolor de espalda suele ser el primer síntoma y en 90% de los pacientes constituye un síntoma destacado de presentación. El dolor es típicamente sordo, continuo y puede asociarse con dolor a la palpación localizado. Si se comprime una raíz nerviosa también hay dolor radicular. La médula dorsal es la que se afecta con mayor frecuencia. Las manifestaciones principales son pérdida de fuerza, déficit sensitivo y disfunción autónoma (urgencia e incontinencia urinarias, incontinencia fecal e impotencia sexual en varones). Una vez que los signos de compresión medular hacen su aparición, tienden a avanzar rápidamente. Es por tanto esencial reconocer y tratar lo antes posible esta complicación devastadora de los tumores, para evitar la aparición de déficit neurológicos irreversibles. El diagnóstico y tratamiento se exponen en el capítulo 372.

### METÁSTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El cáncer generalizado puede comprimir o invadir los nervios periféricos. La compresión del plexo braquial suele ocurrir por extensión directa de tumores de Pancoast (cáncer del vértice pulmonar), por linfoma o por extensión de metástasis de ganglios linfáticos locales en el cáncer mamario o pulmonar. El plexo lumbosacro puede verse comprimido por la diseminación retroperitoneal de un cáncer de próstata o de ovario, o de un linfoma. Las metástasis craneales pueden comprimir las ramas de los nervios craneales cuando atraviesan el cráneo, y es posible que las metástasis hipofisarias se extiendan hacia el seno cavernoso.

El epineuro suele proporcionar una barrera eficaz contra la invasión de los nervios periféricos por tumores sólidos, pero algunos tumores muestran una



**FIGURA 374-9.** Lesión por radiación. **A.** Lesión tardía ulterior por radiación un año después de la radiación cerebral total (5 500 cGy). Imagen de MR ponderada en T2 a nivel de los lóbulos temporales que muestra una señal hiperdensa anómala en la sustancia blanca periventricular (flechas). **B** y **C.** Necrosis por irradiación focal tres años después de la radioterapia (7 000 cGy) de un carcinoma nasofaríngeo.

especial propensión a invadir y diseminarse a lo largo de los nervios periféricos. El carcinoma escamoso de la piel puede diseminarse por las ramas del nervio trigémino y extenderse dentro del cráneo. Los linfomas no hodgkinianos a veces son neurotrópicos y producen un síndrome similar a la mononeuropatía múltiple (cap. 379). La radiación externa focal a menudo reduce el dolor, impide la pérdida irreversible de la función del nervio periférico y probablemente restaure la función.

En los pacientes con cáncer que presentan una plexopatía braquial o lumbosacra, a veces es difícil distinguir entre una recidiva tumoral y una lesión posradiación. La aplicación de dosis altas de radioterapia o la presencia de miocimia (contracciones ondulantes del músculo) sugiere que se trata de una lesión por radiación, mientras que la presencia de dolor sugiere un tumor. Las pruebas radiológicas de imagen pueden ser equívocas y algunas veces resulta necesaria la exploración quirúrgica.

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

### TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA

El sistema nervioso es vulnerable a las lesiones tardías inducidas por la radioterapia. Histológicamente, se produce desmielinización, degeneración hialina de las pequeñas arteriolas y, con el tiempo, infarto y necrosis cerebrales.

Las *lesiones agudas por radiación* aparecen durante la radioterapia o inmediatamente después. Es raro verlas, en virtud de los protocolos habituales de radioterapia externa, aunque pueden producirse después de la radiocirugía estereotáctica. Se manifiestan clínicamente por cefalea, somnolencia y empeoramiento de déficit neurológicos previos.

Las *primeras lesiones tardías por radiación* aparecen cuatro meses después de la radioterapia. En las imágenes de MRI ponderada en T2 producen un aumento de señal en la sustancia blanca. En los niños, una forma frecuente de primera lesión tardía (lesión tardía precoz) por radioterapia es el *síndrome de la somnolencia*, en el que después de radiación cerebral total se presentan somnolencia y ataxia. La radiación de la médula espinal cervical puede producir el fenómeno de Lhermitte, una sensación en forma de descarga eléctrica al flexionar el cuello. Los síntomas ocasionados por la lesión aguda y temprana tardía por la radiación a menudo responden a la administración de glucocorticoides, cede de manera espontánea y por lo general se resuelven sin déficit residual. Estas lesiones no incrementan el riesgo de lesión tardía por radiación.

Las *lesiones tardías ulteriores por radiación* dañan de modo permanente el sistema nervioso. Ocurren más de cuatro meses (por lo general ocho a 24 meses) después de haberse completado el tratamiento radioterapéutico; se ha descrito su comienzo hasta 15 años después de la radioterapia. Después de la radiación encefálica focal puede ocurrir necrosis por radiación en el campo radiado, lo que produce una tumoración con reforzamiento del contraste (a menudo anular) con anomalías en las señales de la sustancia blanca circundante (fig. 374-9). Con MRI o CT repetidas ocasiones no es posible diferenciar la necrosis por radiación de un tumor recurrente, pero los estudios

**B.** Imagen de MR axial ponderada en T2 que demuestra una lesión en el lóbulo frontal derecho rodeada de edema vasogénico. En el hemisferio izquierdo también existen anomalías de la señal. **C.** Imagen de MRI ponderada en TI tras la administración de contraste, que muestra una lesión con refuerzo heterogéneo localizada en la circunvolución derecha del cíngulo.

PET o SPECT pueden demostrar incremento del metabolismo de la glucosa, típico de los tejidos tumorales, o disminución del metabolismo del tejido necrótico. La espectroscopia por resonancia magnética puede demostrar una elevada concentración de lactato con una cantidad relativamente pequeña de colina en áreas de necrosis. A menudo se necesita extraer un fragmento para biopsia y así definir el diagnóstico preciso. Los nervios periféricos, incluidos los plexos braquial y lumbosacro, pueden presentar lesión tardía posradiación.

Sin tratamiento, la necrosis por radiación del SNC puede actuar como una masa patológica en expansión. Es posible la resolución espontánea de los síntomas o después de administrar glucocorticoides. La necrosis posradiación progresiva se trata mejor con la extirpación quirúrgica si la esperanza de vida del enfermo es de seis meses, como mínimo, y la puntuación funcional de Karnofsky es mayor de 70. Existen informes anecdóticos de beneficio con anticoagulantes como heparina o warfarina. Despues de WBRT puede ocurrir demencia progresiva, a menudo acompañada por apraxia de la marcha e incontinencia urinaria. La lesión por radiación también acelera la ateroesclerosis en arterias de gran calibre, pero un incremento en el peligro de accidente cerebrovascular asume importancia sólo años después de la radioterapia.

Después de la exposición del hipotálamo o de la hipófisis a la radiación terapéutica con frecuencia sobreviene disfunción endocrina. La hormona del crecimiento es la hormona hipofisaria más sensible a la radioterapia, y la estimulante de la tiroideas la menos sensible. Corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), prolactina y gonadotropinas tienen sensibilidad intermedia.

La aparición de una segunda neoplasia es otro riesgo de la radioterapia que suele manifestarse muchos años después del tratamiento inicial. Dependiendo del campo radiado, aumenta el riesgo de padecer gliomas, meningiomas, sarcomas o cáncer de tiroides.

### EFFECTOS TÓXICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Los protocolos de quimioterapia que se utilizan para tratar los tumores cerebrales primarios suelen basarse en el uso de alquilantes, tanto temozolomida como nitrosoureas y se toleran bien. De forma esporádica, otros fármacos utilizados en el tratamiento de las neoplasias del SNC producen estados de alteración mental (p. ej., confusión, depresión), ataxia y convulsiones. La quimioterapia para cáncer sistémico es una causa más frecuente de toxicidad del sistema nervioso central y a menudo es más tóxica para los tejidos periféricos que para el sistema nervioso central. El cisplatino suele producir acúfenos y pérdida de audición bilateral para las frecuencias altas, sobre todo en los pacientes más jóvenes. Con una dosis acumulada de cisplatino superior a los 450 mg/m<sup>2</sup> puede producirse una neuropatía axónica y simétrica de grandes fibras y de predominio sensitivo; el paclitaxel (Taxol) produce un cuadro similar. El fluorouracilo y el arabinósido de citosina en altas dosis pueden producir una disfunción cerebelosa que remite tras suspender el tratamiento. La vinristicina, que suele utilizarse en el tratamiento del linfoma, a veces provoca

un fíleo agudo que se asocia frecuentemente con la aparición de una neuropatía sensitivomotora, simétrica y distal progresiva, que causa un pie péndulo y parestesias.

## LECTURAS ADICIONALES

BATCHELOR T, LOEFFLER JS: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24:1281, 2006

- DEANGELIS L: Chemotherapy for brain tumors—a new beginning. *N Engl J Med* 352:1036, 2005  
FRIEDMAN HS, BIGNER DD: Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med* 335:1997, 2005  
KEIME-GUILBERT F et al: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527, 2007  
MCKUSICK VA (ed): *Online Mendelian Inheritance in Man*. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/). Washington, DC, National Library of Medicine, 2007

# 375 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

Los trastornos desmielinizantes se caracterizan por inflamación y destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso periférico (SNP) queda indemne y muchos pacientes no tienen manifestaciones de enfermedades diseminadas coexistentes.

## ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (*multiples sclerosis*, MS) se caracteriza por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial); su evolución incluye recidivas-remisiones, o sea progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio). La esclerosis afecta alrededor de 350 000 estadounidenses y 2.5 millones de personas en el mundo. En sociedades occidentales, ocupa el segundo lugar en frecuencia después de los traumatismos como causa de discapacidad neurológica en las etapas temprana a media de la vida adulta. Las manifestaciones de la enfermedad varían de un cuadro benigno a otro de afección incapacitante y evolución rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida.

## PATOGENIA

**Anatomía.** Las lesiones (placas) varían de 1 o 2 mm a varios centímetros. Las lesiones agudas se caracterizan por un "manguito" perivenular con mononucleares inflamatorios, predominantemente linfocitos T y macrófagos, que también infiltran la sustancia blanca circundante. En los sitios de la inflamación queda interrumpida la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) pero, a diferencia de lo que ocurre en la vasculitis, se conserva la pared de los vasos. En más de la mitad de los enfermos los autoanticuerpos específicos de mielina estimulan la desmielinización y activan a los macrófagos y las células de microglia (fagocitos del SNC derivados de médula ósea) que fagocitan los restos de mielina. Al avanzar las lesiones proliferan los astrocitos (gliosis). Los oligodendrocitos supervivientes o los que se diferencian a partir de neuroblastos pueden remielinizar parcialmente los axones "desnudos" y así producir las llamadas placas de sombra. En muchas lesiones existen precursores de oligodendrocitos en grandes cantidades, pero fracasa la remielinización. Los estudios ultraestructurales de las lesiones de la MS sugieren que de un paciente a otro pueden variar los mecanismos patológicos subyacentes. Se ha observado heterogeneidad en cuanto a: 1) si el infiltrado de células inflamatorias se acompaña de depósitos de anticuerpos y activación del complemento y 2) si el objetivo del ataque inmunopatológico es la propia vaina de mielina o el pericario (cuerpo celular) del oligodendrocto. Aunque la conservación relativa de los axones es típica de la MS puede ocurrir destrucción axonal total o parcial, en especial en lesiones con proceso inflamatorio importante. La evidencia también sugiere que la pérdida axonal es el principal factor para la incapacidad neurológica irreversible en la MS (véase "Neurodegeneración", más adelante en este capítulo).

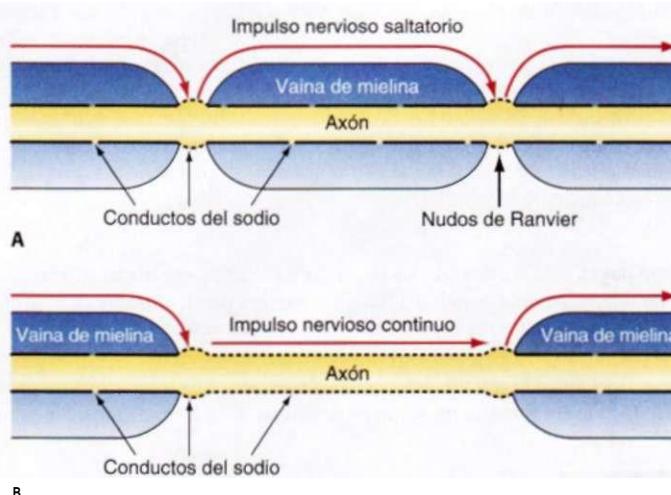
**Fisiología.** La conducción nerviosa en los axones mielinizados se realiza de manera "saltatoria", en la cual el impulso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente sin despolarizar la membrana axónica sobre la cual está la vaina de mielina en la zona internodal (fig. 375-1). Esto hace posible velocidades de conducción considerablemente mayores (casi 70 m/s) que las bajas velocidades (más o menos 1 m/s) generadas en la propagación continua en nervios amielinicos. Ocurre bloqueo de la conducción cuando el impulso nervioso no

puede atravesar el segmento desmielinizado; esto se observa cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de los conductos (cañales) del potasio dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. El fenómeno desmielinizante a menudo origina un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos del sodio (concentrados originalmente en los nudos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón "desnudo" (sin mielina) (fig. 375-1). Al final, la redistribución permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado. A veces el bloqueo de conducción es incompleto y afecta las series de impulsos de alta frecuencia, pero no los de baja frecuencia. Es posible un bloqueo de conducción variable cuando hay hipertermia corporal o alteraciones metabólicas y puede explicar algunas fluctuaciones (típicas de la MS) de una hora a otra, o en caso de fiebre o ejercicio. Ocurre lentificación de la conducción cuando los segmentos desmielinizados permiten sólo la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta).

**Epidemiología.** La MS es tres veces más frecuente en mujeres que en varones. La edad de inicio por lo general se encuentra entre 20 y 40 años de edad (un poco más tardía en varones que en mujeres), pero la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Casi 10% de los casos inicia antes de los 18 años de edad, pero se han descrito casos extremos con inicio desde el primero o segundo año de vida o hasta el octavo decenio.

 Se ha observado de manera repetida distribuciones geográficas para MS, con frecuencia más elevada en latitudes muy altas. La frecuencia más elevada conocida para MS (250 casos por 100 000 habitantes) ocurre en las islas Orkney, ubicadas al norte de Escocia con tasas igualmente elevadas en toda la región norte de Europa, norte de Estados Unidos y Canadá. Por el contrario, la prevalencia es baja en Japón (seis casos por 100 000 habitantes) en otras partes de Asia, África ecuatorial y en el Medio Oriente.

Una explicación propuesta para el efecto de la latitud sobre la MS es que existe un efecto protector por la exposición al sol. La radiación ultravioleta del sol es la fuente más importante de vitamina D en la gran mayoría de los individuos y las bajas concentraciones de esta vitamina son comunes en muchas latitudes, donde la exposición al sol es reducida, en particular durante los



**FIGURA 375-1. Conducción nerviosa en axones mielinizados y desmielinizados.** **A.** Conducción saltatoria en axones mielinizados que ocurre cuando el impulso nervioso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente. Los conductos del sodio (puntos negros en la línea negra) están concentrados en los nudos en donde se realiza la despolarización axónica. **B.** Después de la desmielinización, conductos del sodio adicionales se redistribuyen en el axón y con ello permiten la propagación continua del potencial de acción nervioso en esa zona a pesar de la ausencia de mielina.

meses de invierno. Estudios prospectivos han confirmado que la deficiencia de vitamina D se vincula con mayor riesgo de MS. Los efectos inmunorreguladores de la vitamina D pueden explicar esta posible relación.

Los estudios de migración e identificación de sitios epidémicos proporcionan apoyo adicional para lograr un efecto ambiental del riesgo de MS. Los estudios de migración sugieren que ocurre cierta exposición relacionada con la MS en la infancia y en los años previos a que la MS se torne evidente desde el punto de vista clínico. En algunos estudios, la migración en etapas tempranas de la vida de áreas de bajo a alto riesgos parece incrementar la posibilidad de adquirir MS y por el contrario, la migración de regiones de alto a bajo riesgos disminuye la posibilidad de adquirir la enfermedad. Con respecto a posibles sitios epidémicos, el ejemplo más convincente ocurrió en las islas Fároe, ubicadas al norte de Dinamarca después de la ocupación británica durante la Segunda Guerra Mundial.

La prevalencia de MS se incrementó de manera uniforme en el último siglo; además, este incremento ocurrió sobre todo en mujeres. Los datos epidemiológicos recientes sugieren que el efecto de la latitud sobre la MS puede estar disminuyendo actualmente por razones desconocidas.

El riesgo de MS también se correlaciona con el nivel socioeconómico alto, lo que puede reflejar la mejoría del estado sanitario y el retraso de la exposición a los microorganismos infecciosos. Por analogía, algunas infecciones víricas (p. ej., poliomielitis y sarampión) producen secuelas neurológicas con mayor frecuencia cuando la infección inicial se presenta en etapas tardías. Algunos reportes ocasionales parecen implicar un microorganismo infeccioso específico, como el virus del herpes humano tipo 6 (*human herpes virus type 6*, HHV-6) o *Chlamydia pneumoniae*, aunque, en general, los reportes disponibles han sido inconsistentes.

Es sorprendente la evidencia que sugiere que la infección distante por virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) tiene cierta participación en la MS, lo que se apoya por el número de estudios epidemiológicos y de laboratorio. La MS se asocia con mayor riesgo de mononucleosis infecciosa (asociada con infecciones relativamente tardías por EBV) y títulos de anticuerpos contra antígenos nucleares más elevados, relacionados con EBV; por el contrario, los individuos que nunca han sufrido infección con EBV tienen riesgo más bajo de MS. No obstante, actualmente la participación causal del EBV o de un microorganismo infeccioso específico en casos de MS es incierto.

**I^B CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** La evidencia también apoya una importante influencia genética en la MS. Los caucásicos tienen un mayor riesgo para MS que los africanos o asiáticos, incluso cuando residen en entornos ambientales similares. También hay presentación de MS en algunas familias; estudios en individuos adoptados, medios hermanos, mellizos y cónyuges indican que la presentación familiar es ocasionada por factores genéticos y no por factores ambientales (**cuadro 375-1**).

La susceptibilidad a la MS es poligénica y cada gen contribuye con una cantidad relativamente pequeña al riesgo general. El complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) en el cromosoma 6 es la región de susceptibilidad más potente para MS en el genoma. Los estudios de mapeo fino implican sobre todo a la región de clase II del MHC (que codifica las moléculas del HLA que participan en la presentación de antígenos peptídicos a las células T) y en específico al alelo DR2 (designación molecular DR6T1501). Otros genes de susceptibilidad identificados recientemente para MS codifican receptores para dos citocinas proinflamatorias, la cadena alfa del receptor de IL-7 (CD127) y la cadena alfa del receptor de IL-2 (CD25); la variante asociada de MS del receptor de IL-7 incrementa la cantidad de receptor soluble en comparación con el receptor unido a la membrana. También es probable que exista heterogeneidad genética en la MS, lo que significa que existen diferentes genes causales en diferentes individuos.

**Inmunología.** El modelo de encefalomielitis alérgica experimental (*experimental allergic encephalomyelitis*, EAE) y los estudios del sistema inmunitario en pacientes de MS refuerzan el posible origen autoinmunitario de la enfermedad.

**LINFOCITOS TAUTORREACTIVOS.** La proteína mielínica básica (*myelin basic protein*, MBP) es un importante antígeno de células T en EAE y probablemente

también en seres humanos con MS. Se han identificado células T activadas, reactivas contra MBP en la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el interior de las lesiones de MS. Además, DR2 puede influir en la respuesta autoinmunitaria porque se une con gran afinidad al fragmento de MBP (constituido por 89 a 96 aminoácidos), una proteína que estimula la respuesta de las células T.

**AUTOINMUNIDAD HUMORAL.** También parece ser necesaria la activación de las células B y la respuesta de anticuerpos para el desarrollo pleno de las lesiones de desmielinización, tanto en modelos de experimentación como en seres humanos con MS. En lesiones de MS y en el líquido cefalorraquídeo hay un gran número de células B con expansión clonal y propiedades de memoria del centro germinativo o de linfocitos productores de anticuerpos. Se ha detectado que los autoanticuerpos específicos contra la mielina, algunos dirigidos contra la glucoproteína de mielina de los oligodendrocitos (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG), se unen a los restos de mielina en vesículas en placas de esclerosis múltiple. En la MS también hay incremento en el LCR de las concentraciones locales de inmunoglobulinas de síntesis local y de anticuerpos oligoclonales derivados de la expansión de células plasmáticas con restricción clonal. El patrón de las bandas oligoclonales es único para cada individuo y no se ha tenido éxito en identificar el destinatario de estos anticuerpos, aunque algunos reportes recientes indican que algunas bandas reconocen抗ígenos del virus de Epstein Barr.

**CITOCINAS.** Las citocinas y quimiocinas parecen regular muchas de las interacciones celulares que suceden en la MS. Las citocinas proinflamatorias Tu1, como la interleucina (IL) 2, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa e interferón (IFN) gamma participan en la activación y mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria, y TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  pueden inducir lesión directa de los oligodendrocitos o de la membrana mielínica.

**DESENCADENANTES.** Los estudios revelan que en pacientes con MS remitente con recaída precoz, las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) seriadas han demostrado brotes de enfermedad inflamatoria focal con mucha más frecuencia de lo que se esperaría con base en la frecuencia de las recaídas. Así, en la MS inicial, la mayor parte de la actividad de la enfermedad es asintomática. Se desconocen los elementos que desencadenan estos episodios, aunque el hecho de que algunos pacientes experimenten recaídas de infecciones inespecíficas de vías respiratorias altas sugiere que en la patogenia de la MS quizás intervenga un mimetismo molecular entre virus y antígenos mielínicos o superantígenos víricos, que activan linfocitos T patógenos (cap. 312).

**Neurodegeneración.** En cada nueva lesión de MS ocurre daño a los axones; la pérdida acumulativa de axones parece ser la principal causa de incapacidad neurológica progresiva e irreversible en la MS. Hasta 70% de los axones se pierden en los haces corticoespinales laterales en pacientes con paraparesia avanzada por MS; los estudios longitudinales con MRI sugieren que hay pérdida axonal progresiva con el paso del tiempo en lesiones establecidas, inactivas. El conocimiento de los mecanismos causales de la lesión axonal es incompleto e incluso es poco claro si la desmielinización es un prerequisito para la lesión axonal en la MS. La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de los potenciales de acción de membrana. Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada. Por tanto, el favorecer la remielinización temprana y la conservación de los oligodendrocitos permanece como el objetivo terapéutico más importante en la MS. Cierta evidencia sugiere que el daño a los axones está regulado de forma directa por células inflamatorias residentes e invasoras y por los productos tóxicos, en particular de la microglia, macrófagos y linfocitos T CD8. Es probable que la microglia cause daño a los axones a través de la liberación de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y radicales de oxígeno así como a través del glutamato, que es tóxico para los oligodendrocitos y neuronas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis múltiple puede comenzar en forma repentina o insidiosa. Los síntomas pueden ser acentuados o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años. De hecho, en la necropsia de algunas personas que no tuvieron síntomas durante toda su vida se ha descubierto de manera inesperada que tenían MS. En otros casos, un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con la enfermedad puede revelar signos de MS asintomática. Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC en que se encuentren las lesio-

### I RIESGO DE DESARROLLAR MS

1 en 3	Sí hay un gemelo idéntico que tenga MS
1 en 15	Si hay un mellizo heterocigoto que tenga MS
1 en 25	Si un hermano tiene MS
1 en 50	Si un padre o medio hermano tiene MS
1 en 100	Si un primo tiene MS
1 en 1 000	Si el cónyuge tiene MS
1 en 1 000	Si ningún miembro de la familia tiene MS

## | SÍNTOMAS INICIALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Síntoma	Porcentaje de casos	Síntoma	Porcentaje de casos
Pérdida sensitiva	37	Signo de Lhermitte	3
Neuritis óptica	36	Dolor	3
Debilidad	35	Demencia	2
Parestesias	24	Pérdida visual	2
Diplopía	15	Parálisis facial	1
Ataxia	11	Impotencia	1
Vértigo	6	Micromia	1
Ataques paroxísticos	4	Epilepsia	1
Síntomas vesicales	4	Caídas	1

Fuente: tomado de W B Matthews et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991.

nes (cuadro 375-2). En la exploración por lo general se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas.

La *debilidad de las extremidades* se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga o trastornos de la marcha. La debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica de la MS. Esta manifestación corresponde al tipo de motoneurona superior (cap. 23) y se acompaña a menudo de otros signos piramidales como espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski. En ocasiones se pierde un reflejo tendinoso (lo que parece ser alguna lesión de motoneurona baja) si una lesión de la MS interrumpe las fibras reflejas aferentes en la médula espinal.

La *espasticidad* (cap. 23) se acompaña a menudo de espasmos musculares espontáneos e inducidos por movimiento. Más de 30% de los sujetos con MS tienen espasticidad que va de moderada a acentuada, particularmente en las extremidades pélvicas. Se suele acompañar de espasmos dolorosos e interfiere en la capacidad de deambulación, trabajo o cuidado personal del enfermo. En ocasiones, la espasticidad brinda apoyo no voluntario del peso corporal durante la deambulación. En estos casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio.

La sintomatología inicial de la *neuritis óptica* (*optic neuritis*, ON) incluye disminución de la agudeza visual, "penumbra visual" o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Los síntomas pueden ser leves o evolucionar hasta la pérdida visual grave. En raras ocasiones se pierde del todo la percepción lumínica. Por lo general los síntomas visuales son monoculares, pero pueden afectar ambos ojos. Antes de la pérdida visual o al mismo tiempo, suele haber dolor periorbitario (agravado por movimientos de los ojos). Se puede identificar un defecto pupilar aferente (cap. 29). Los datos del examen del fondo de ojo pueden ser normales o señalar edema del disco óptico ("papilitis"). La palidez de éste (atrofia óptica) a menudo es consecuencia de la ON. La uveítis es rara y debe plantear la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en el diagnóstico.

La *visión borrosa* en la MS puede ser consecuencia de la neuritis óptica o de la diplopía; si el síntoma se resuelve con la oclusión de un ojo, la causa es diplopía.

La *diplopía* puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (*internuclear ophthalmoplegia*, INO) o de parálisis del sexto par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto). La INO consiste en dificultad para la aducción de un ojo, por lesión en el fascículo longitudinal medial ipsolateral (cap. 29). En el ojo en aducción se observa nistagmo acentuado y con una pequeña desviación asimétrica. La presencia de INO en ambos ojos sugiere fuertemente esclerosis múltiple. Otras perturbaciones frecuentes de la mirada en casos de MS incluyen: 1) parálisis en la visión horizontal; 2) síndrome de "uno y medio" (parálisis de la visión horizontal y además INO), y 3) nistagmo pendular adquirido.

Los *síntomas sensitivos* son diversos e incluyen parestesia (como punzadas, comezón, hormigueo, prurito o ardor doloroso) e hipestesia (disminución de la sensación, insensibilidad o una sensación de que la zona está "muerta"). Son comunes también sensaciones desagradables (p. ej., que algunas partes del cuerpo están edematosas o húmedas, cruentas o envueltas apretadamente). Las deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal en el tronco (nivel sensitivo) sugieren que la médula espinal es el punto de origen de la perturbación sensitiva. Se suele acompañar de una sensación "en banda" y constricción alrededor del tronco. El dolor es un síntoma frecuente de la MS y lo presentan más de 50% de los pacientes. Puede surgir en cualquier sitio del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otros sitios.

La *ataxia* por lo general se manifiesta como temblores cerebelosos (cap. 368). También puede abarcar la cabeza y el tronco o la voz, produciendo una disartria cerebelosa característica (lenguaje entrecortado).

La *disfunción vesical* se presenta en más de 90% de los pacientes con MS y, hasta en 33% de los pacientes sobreviene disfunción con episodios de incontinencia semanales o más frecuentes. Durante la micción refleja normal, la relajación del esfínter vesical (con inervación adrenérgica alfa) se coordina con la contracción del músculo detrusor en la pared vesical (inervación colinérgica muscarínica). La *hiperreflexia del detrusor* por alteración de la inhibición suprasegmentaria causa polaquiuria, urgencia, nicturia y vaciamiento vesical incontrolado. La *disinergia esfintérica del detrusor* es ocasionada por pérdida de la sincronización entre los músculos detrusor y del esfínter, lo que causa dificultad para iniciar, o interrumpir (o ambos) el chorro de la orina, lo que produce titubeo urinario, retención urinaria, incontinencia por rebosamiento e infecciones recurrentes.

En más de 30% de los enfermos se observa *estreñimiento*. Con menor frecuencia (15%) ocurre urgencia para la defecación o *incontinencia rectal* pero puede ser un factor socialmente adverso.

La *disfunción cognitiva* puede incluir amnesia, disminución de la atención, dificultad para la solución de problemas, lentitud en la "modulación" de la información (transformación) y problemas de desplazamiento entre las tareas cognitivas. Se pensó alguna vez que la euforia era característica de la MS, pero en realidad es poco común y sólo se observa en menos de 20% de los enfermos. Ocasionalmente se ha observado disfunción cognitiva lo suficientemente acentuada para entorpecer las actividades de la vida diaria.

La *depresión*, que presenta alrededor de 50% de los pacientes, puede ser reactiva, endógena o ser parte de la propia enfermedad y contribuir a la fatiga. El suicidio en personas con MS es 7.5 veces más frecuente que en testigos de igual edad.

Casi 90% de los pacientes experimentan *fatiga*; este síntoma es la razón más frecuente para la incapacidad laboral en la MS. La fatiga se puede exacerbar por el incremento de la temperatura, depresión, esfuerzo excesivo para realizar actividades cotidianas o por trastornos del sueño (p. ej., si el individuo se despierta con frecuencia por las noches para orinar).

La *disfunción sexual* se puede manifestar con disminución de la libido, disminución de la sensibilidad en genitales, impotencia en varones y disminución de la lubricación vaginal o espasmo de los aductores en mujeres.

La *debilidad facial* es consecuencia de la lesión en la protuberancia anular y puede tener manifestaciones similares a la parálisis de Bell idiopática (cap. 371). A diferencia de la parálisis de Bell, la debilidad facial en la MS no se asocia con pérdida de la sensibilidad ipsolateral del gusto o con dolor retroauricular.

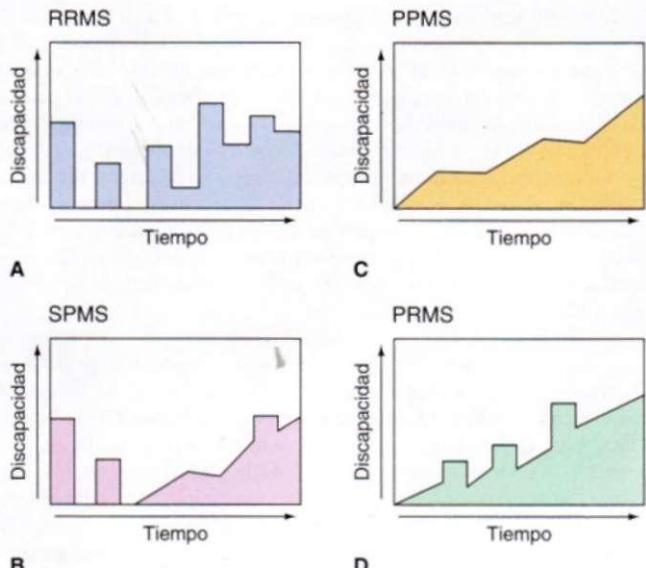
El *vértigo* puede aparecer de manera súbita por lesiones en el tronco del encéfalo, que de manera superficial parece una laberintitis aguda (cap. 22). Puede ocurrir *hipoacusia* en la MS, pero es poco común.

**Síntomas complementarios.** La *sensibilidad al calor* se refiere a los síntomas del sistema nervioso producidos por el aumento de la temperatura central del cuerpo. Por ejemplo, durante una ducha caliente o con el ejercicio físico puede haber visión borrosa total o parcial transitoria en un solo lado (*síntoma de Uhthoff*). También es frecuente que los síntomas de MS empeoren de manera transitoria y a veces en forma impresionante durante las enfermedades febriles (véase más adelante "Ataques agudos o episodios desmielinizantes iniciales" bajo tratamiento). Estos síntomas relacionados con el calor quizás son consecuencia de un bloqueo de conducción transitorio (véase antes en este capítulo).

El *síntoma de Lhermitte* es una sensación similar a un choque eléctrico (por lo general inducida por flexión u otros movimientos del cuello) que se irradia hacia la región dorsal y las piernas. En raras ocasiones lo hace en las extremidades escapulares. Por lo generalcede por sí solo, aunque puede persistir años. También se observa en otros trastornos de la columna cervical (p. ej., espondilosis cervical).

Los *síntomas paroxísticos* se diferencian por ser breves (10 s a 2 min), por la gran frecuencia con que aparecen (cinco a 40 episodios al día), o por el hecho de que no alteran la conciencia ni originan cambios en el electroencefalograma "de fondo" durante los episodios y siguen una evolución autolimitada que culmina en la desaparición espontánea (por lo general duran semanas o meses). Pueden ser desencadenados por la hiperventilación o el movimiento. Los síndromes incluyen signo de Lhermitte; contracciones tónicas de una extremidad, la cara o el tronco (crisis tónicas); disgracia-ataxia paroxística; perturbaciones paroxísticas de la sensibilidad y otros síndromes menos definidos. Los síntomas paroxísticos quizás se originan de descargas espontáneas que se originan en los bordes de placas desmielinizadas y se propagan a fascículos de sustancia blanca vecinos.

Cuando la lesión desmielinizante abarca el punto de entrada (o salida) de la raíz de los pares craneales quinto, séptimo y noveno, surge a veces *neuralgia del trigémino*, *espasmo hemifacial* y *neuralgia del glosofaríngeo* (cap. 371), res-



**FIGURA 375-2. Evolución clínica de la esclerosis múltiple (MS).** **A.** MS recidivante-remitente. **B.** MS progresiva secundaria. **C.** MS progresiva primaria. **D.** MS progresiva-recidivante.

pectivamente. La neuralgia del trigémino (*tic dououreux*) es un dolor facial muy breve y lancinante desencadenado a menudo por un impulso aferente que llega de la cara o los dientes. La mayor parte de los casos de neuralgia del trigémino no tienen relación con la MS; sin embargo, características atípicas como el inicio antes de los 50 años de edad, síntomas bilaterales, pérdida sensorial objetiva o dolor no paroxístico deben hacer sospechar que la causa es esclerosis múltiple.

La *miocimia facial* son contracciones rápidas y persistentes de los músculos de la cara (en particular la mitad inferior del orbicular de los ojos) o una contracción que se propaga lentamente por la cara. Es consecuencia de lesiones de los fascículos corticobulbares o el trayecto del nervio facial en el tallo encefálico.

#### EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple (fig. 375-2):

1. *Esclerosis múltiple recidivante-remitente* (*relapsing/remitting multiple sclerosis*, RRMS), que comprende 85% de los casos de MS al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas). A menudo se produce la recuperación completa en las semanas o meses siguientes (fig. 375-2A). Sin embargo, si se afecta gravemente la deambulación durante un ataque, alrededor de la mitad de los enfermos no mejorarán. En el lapso intercrítico están estables las funciones neurológicas.
2. *Esclerosis múltiple progresiva secundaria* (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), que siempre comienza en la misma forma que la RRMS (fig. 375-2B). Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recidivante cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). La SPMS origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la RRMS. Para pacientes con RRMS, el riesgo de desarrollar SPMS es cercano a 2.5% por año, lo que significa que la mayor parte de RRMS finalmente evolucionarán a SPMS. Esta última parece representar una etapa tardía de la misma enfermedad subyacente en forma de esclerosis múltiple recidivante-remitente.
3. *Esclerosis múltiple progresiva o primaria* (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS), que explica alrededor de 15% de los casos. Las personas no experimentan ataque sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad (fig. 375-2C). Comparada con la RRMS, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana de edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico). Se desconoce si la PPMS es una forma poco común de la misma enfermedad subyacente en forma de RRMS o si es una enfermedad distinta.
4. *Esclerosis múltiple progresiva-recidivante* (*progressive/relapsing multiple sclerosis*, PRMS), que se sobreañade a PPMS y SPMS y que comprende alrededor de 5% de los casos de MS. A semejanza del paciente con PPMS, los que sufren PRMS tienen un deterioro incesante en su evolución desde que comienza la enfermedad. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la SPMS, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva (fig. 375-2D).

#### CUADRO 375-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. La exploración debe revelar anomalías *objetivas* del sistema nervioso central.
2. El ataque debe reflejar predominantemente enfermedad de los fascículos largos de sustancia blanca, que por lo general afecta: a) una vía piramidal; b) vías cerebelosas; c) fascículo longitudinal medial; d) nervio óptico, y e) columnas posteriores.
3. Los datos de exploración o anamnesis deben implicar el ataque de dos o más áreas del sistema nervioso central.
- a. Se puede utilizar MRI para corroborar una segunda lesión cuando en la exploración se ha demostrado sólo un sitio de anormalidad. La MRI confirmatoria debe incluir cuatro lesiones que abarquen la sustancia blanca o tres lesiones si la localización es perivenricular. Las lesiones aceptables deben tener más de 3 mm de diámetro. En personas mayores de 50 años hay que satisfacer dos de los criterios siguientes: a) lesión de más de 5 mm de diámetro; b) lesiones junto al "cuerpo" de los ventrículos laterales, y c) lesiones presentes en la fosa posterior.
- b. Se pueden utilizar datos de respuestas evocadas para corroborar una segunda lesión que no se identifique en la exploración clínica.
4. El perfil clínico debe consistir en: a) dos o más episodios separados de empeoramiento de sitios diferentes en el SNC, con duración mínima cada uno de 24 h y que ocurrían con una diferencia mínima de un mes o b) evolución gradual o escalonada en un lapso mínimo de seis meses, si se acompaña de incremento en la síntesis de IgG o dos o más bandas oligoclonales. Se puede utilizar MRI para corroborar la disseminación en el tiempo, si se advierte una nueva lesión ponderada en T2 o que se intensifica con gadolinio tres meses o más después de un síndrome clínico aislado.
5. El estado neurológico del enfermo no puede ser atribuido mejor a otra enfermedad.

#### Categorías diagnósticas

1. *MS definida*: cumple los cinco criterios.
2. *MS probable*: cumple los cinco criterios excepto: a) sólo se corrobora una anormalidad objetiva a pesar de dos episodios sintomáticos o b) solamente hay un episodio sintomático a pesar de dos o más anormalidades subjetivas.
3. *Riesgo de MS*: se cumplen los criterios 1,2, 3 y 5; la persona tiene solamente un episodio sintomático y una anormalidad objetiva.

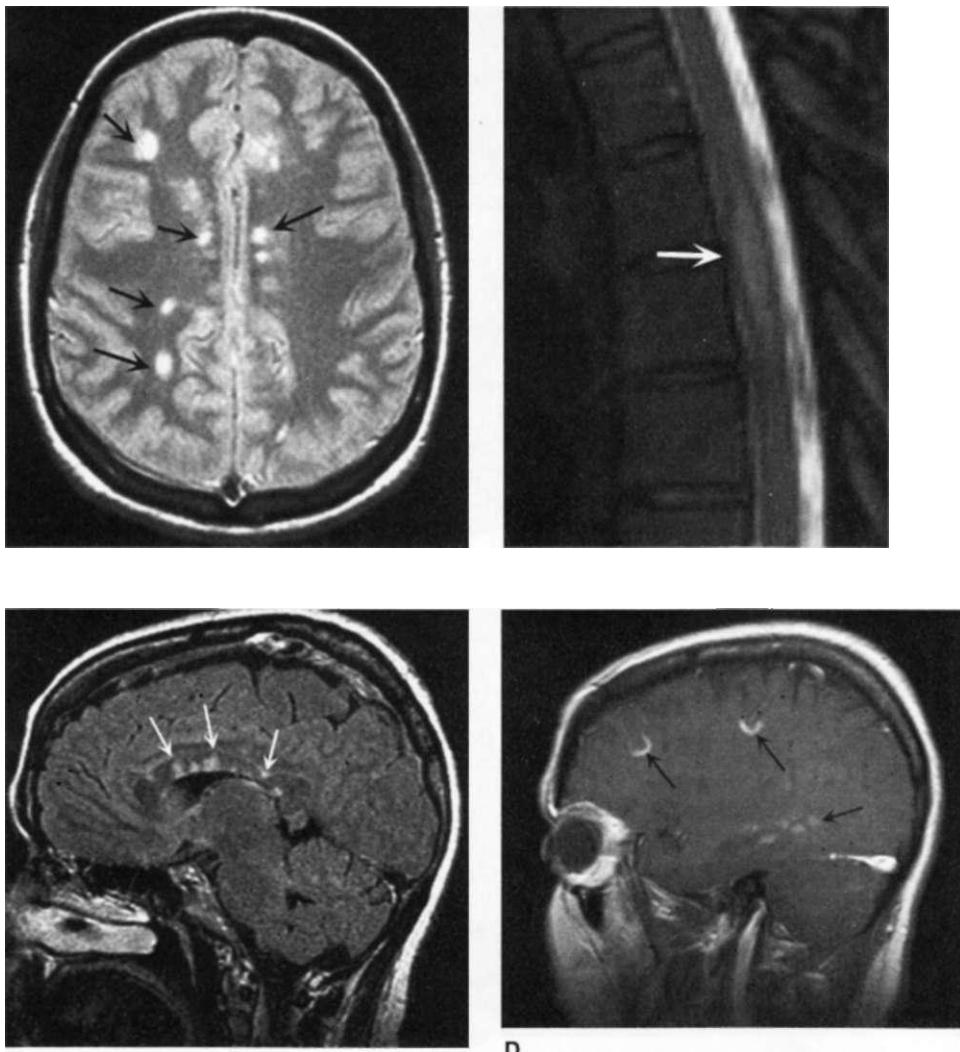
**Nota:** SNC, sistema nervioso central; MRI, imagen resonancia magnética.

#### DIAGNÓSTICO

No se dispone de un método definitivo para diagnosticar MS. Los criterios diagnósticos de MS clínicamente definida exigen documentar dos o más episodios de síntomas y dos o más signos que reflejen alteraciones en los fascículos de sustancia blanca anatómicamente no vecinos del SNC (cuadro 375-3). Los síntomas deben durar más de 24 h y surgir como episodios separados por un mes o más. Cuando menos debe estar presente en la exploración neurológica uno de los dos signos requeridos. El segundo puede ser corroborado por algunos métodos paraclínicos que muestran anormalidades, como MRI o potenciales evocados (*evoked potentials*, EP). De la misma forma, en el esquema diagnóstico más reciente, el segundo evento clínico (en tiempo) se puede apoyar solamente en información paraclínica, por lo general con el desarrollo de nuevas lesiones focales en la sustancia blanca detectadas en la MRI. En personas que experimentan evolución gradual de su discapacidad durante seis meses o más sin recidivas sobreañadidas, se puede recurrir a la cuantificación de IgG intrarráquídea y métodos visuales de EP para corroborar el diagnóstico.

#### ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

**Resonancia magnética.** La MRI ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de las esclerosis múltiples (fig. 375-3); en más de 95% de los enfermos se detectan anormalidades características. Hay un incremento en la permeabilidad vascular por interrupción de la barrera hematoencefálica, que se identifica por la fuga del gadolinio (Gd) intravenoso al interior del parénquima cerebral. Esta fuga aparece tempranamente en la evolución de una lesión por MS y es un marcador útil de inflamación. El contraste por gadolinio persiste alrededor de un mes, y la placa residual de MS se torna visible por períodos indefinidos en la forma de un área focal de hipointensidad (lesión) en el estudio de espín-eco (ponderado en T2) y de densidad protónica. A menudo las lesiones están orientadas en sentido perpendicular a la superficie ventricular y corresponden a un perfil patológico de desmielinización perivenosa ("dedos" de Dawson). Las lesiones son multifocales en encéfalo, tallo encefálico y médula espinal. Lesiones de más de 6 mm ubicadas en el cuerpo caloso, sustancia blanca perivenricular, tronco del encéfalo, cerebro o médula espinal son de particular utilidad para el diagnóstico. Se han propuesto diferentes criterios para el uso de MRI en el diagnóstico de MS (cuadro 375-3).



**FIGURA 375-3.** Signos de MS detectados por MRI. **A.** Imagen del primer eco axial obtenida de la secuencia ponderada en T2 que muestra múltiples anomalidades con señales brillantes en la sustancia blanca, signo típico de MS. **B.** Imagen sagital FLAIR (recuperación de inversión atenuada por líquido [*fluid attenuated inversion recovery*]), ponderada en T2 donde se ha suprimido la señal acentuada del líquido cefalorraquídeo (LCR). Este líquido genera una imagen oscura, en tanto que las zonas de edema o desmielinización del cerebro generan una señal acentuada, como se muestra aquí en el cuerpo caloso (*flechas*). Las lesiones en la porción anterior de este cuerpo son frecuentes en la MS y raras en las vasculopatías. **C.** Imagen espín-eco rápida sagital ponderada en T2 de la columna torácica, que muestra una lesión fusiforme de gran intensidad en la porción media de la médula torácica. **D.** Imagen sagital ponderada en T1 obtenida después de administrar ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA)-gadolino por vía endovenosa, en la que se observan zonas focales en que se ha transgredido la barrera hematoencefálica, que se identifica por regiones con gran intensidad de señal (*flechas*).

El volumen total de las anomalidades en las señales ponderadas en T2 ("el grueso de la enfermedad") muestra una correlación significativa (aunque pequeña) con la discapacidad clínica, al igual que las medidas de la atrofia cerebral. Alrededor de 33% de las lesiones ponderadas en T2 tienen el aspecto de zonas hipointensas (agujeros negros) en los estudios ponderados en TI. Los "agujeros negros" pueden constituir un marcador mejor de la desmielinización irreversible y la pérdida axónica que las hiperintensidades T2, aunque incluso este índice cuantitativo depende del momento en que se captura la imagen (adquisición); por ejemplo, la mayoría de las lesiones agudas ponderadas en T2 con contraste de gadolinio muestran oscurecimiento en TI.

Algunas características nuevas en la MRI como la atrofia encefálica, las imágenes de relación de transferencia de magnetización (*magnetization transfer ratio*, MTR) y la espectroscopía por resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopic imaging*, MRSI) protónica pueden servir como marcas indirectos de discapacidad clínica. Por ejemplo, la MRSI puede cuantificar moléculas como N-acetilaspartato, un marcador de la integridad axónica y por medio de MTR se puede diferenciar entre desmielinización y edema.

**Potenciales evocados.** La cuantificación de los potenciales evocados (o provocados) permite conocer la función en las vías aferentes (visual, auditiva y somatosensitiva) o eferentes (motoras). La técnica utiliza un promedio por

computadora para medir los potenciales eléctricos del SNC provocados por la estimulación repetitiva de nervios periféricos escogidos o del encéfalo. El procedimiento aporta abundante información cuando las vías estudiadas no están afectadas clínicamente. Por ejemplo, en la persona con un síndrome medular remitente y recidivante con deficiencia sensitiva en las extremidades inferiores, los EP somatosensitivos anormales después de estimulación del nervio tibial posterior aportan escasa información nueva. En contraste, en esta circunstancia la anormalidad en un EP visual permitiría diagnosticar MS clínicamente definida (cuadro 375-3). En 80 a 90% de las personas con MS se identifican anormalidades en una o más de las modalidades de los potenciales evocados. Las anormalidades en este estudio no son específicas de la esclerosis múltiple, aunque un dato que sugiere desmielinización es el retraso prolongado en la latencia de un componente EP específico (contrario a una amplitud menor).

**Líquido cefalorraquídeo (LCR).** Las anomalías en el LCR que se identifican en la MS incluyen pleocitosis de mononucleares y mayor concentración de IgG sintetizada de forma intratecal. La proteína total del LCR por lo general es normal o un poco más elevada. Varias fórmulas permiten diferenciar la IgG sintetizada de manera intratecal de la que ha penetrado pasivamente en el SNC desde el suero. Una fórmula (índice de IgG del LCR) expresa la relación de IgG/albumina en el LCR, dividida entre la misma relación en el suero. La tasa de síntesis de IgG utiliza cuantificaciones de IgG y albúmina en suero y líquido cefalorraquídeo para calcular la tasa de síntesis de IgG por el SNC. La cuantificación de las bandas oligoclonales (*oligoclonal banding*, OCB) en el LCR también valora la producción intrarráquídea de IgG. Esas bandas se detectan por medio de electroforesis en gel de agarosa. En 75 a 90% de las personas con MS se detectan dos o más de estas bandas. Éstas pueden no aparecer al inicio de la MS y en ciertos pacientes aumenta el número de bandas con el paso del tiempo. Es importante estudiar pares de muestras de suero para descartar un origen periférico (fuera de SNC) de cualquier OCB detectada en el líquido cefalorraquídeo.

Aparece pleocitosis leve en el LCR (más de 5 células/pl) en alrededor de 25% de los enfermos, por lo general sujetos jóvenes con RRMS. La pleocitosis que excede de 75 células/pl, la presencia de leucocitos polimorfonucleares o una concentración proteínica mayor de 1.0 g/L (mayor de 100 mg/100 ml) en el LCR debe sugerir que la persona quizás no tenga esclerosis múltiple.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ningún signo o prueba clínica aislados confirmarán el diagnóstico de esclerosis múltiple. El diagnóstico se corrobora fácilmente en un adulto joven con síntomas recidivantes y remitentes que abarcan áreas de la sustancia blanca del SNC. Hay que pensar siempre en la posibilidad de que exista otra patología (cuadro 375-4), en particular cuando: 1) los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal; 2) el paciente tiene <15 o >60 años de edad; 3) el trastorno clínico avanza desde el comienzo; 4) la persona nunca experimentó síntomas de la vista, sensitivos o de la vejiga, o 5) los datos de métodos de laboratorio (MRI, LCR o EP) son atípicos. En forma semejante, los síntomas poco comunes o raros en casos de MS (como afasia, parkinsonismo, corea, demencia aislada, atrofia muscular acentuada, neuropatía periférica, pérdida episódica de la conciencia, fiebre, cefalea, convulsiones o coma) deben intensificar la sospecha de que quizás existe otra entidad patológica. El diagnóstico suele ser difícil en personas cuyo comienzo fue rápido o "explosivo" (similar a una apoplejía) o con síntomas

## **WMil:MHq| TRASTORNOS QUE PUEDEN PARECER ESCLEROSIS MULTIPLE**

**Aguda, encefalomielitis diseminada (ADEM)**

**Antifosfolípidos, síndrome de anticuerpos**

**Behcet, enfermedad de**

**Cerebral autosómica dominante, arteriopatía, infartos subcorticales y leuocencefalopatía (CADASIL)**

**Cerebrovasculares isquémicas, accidente y enfermedad**

**Congénitas, leucodistrofias (como adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)**

**Generalizado, lupus eritematoso, y enfermedades similares del tejido conjuntivo Humana, infección por virus de la inmunodeficiencia (VII)**

**Isquémica, neuropatía óptica (arterítica y no arterítica)**

**Lyme, enfermedad de**

**Mitocóndrica, encefalopatía, con acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS)**

**V**

**Neoplasias (como linfoma, glioma, meningioma)**

**Sarcoide**

**Sífilis**

**Sjogren, síndrome de**

**Tropical, paraparesia espástica (infección por HILVI o II)**

**Vasculares, malformaciones (en particular fistulas AV en la duramadre de la columna)**

**Vasculitis (primarias del SNC o de otro tipo)**

**Vitamina B<sub>12</sub>, deficiencia de**

**Nota:** HTLV, virus linfotrópico de células T del ser humano (*human Tcell lymphotropic virus*); AV, arteriovenosa; SNC, sistema nervioso central; CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos subcorticales y leuocencefalopatía (*cerebral autosomal dominant arteriopathy, subcortical infarcts, and leukoencephalopathy*); MELAS, encefalopatía mitocóndrica con acidosis láctica y accidente cerebrovascular (*mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke*).

leves y datos normales en la exploración neurológica. En raras ocasiones la inflamación y el edema acentuado producen una tumoración que semeja un tumor primario o metastásico. Los métodos específicos necesarios para descartar otros diagnósticos (enfermedades alternativas) variarán en cada situación clínica; sin embargo, probablemente sea necesario medir la velocidad de eritrosedimentación, la concentración de B<sub>12</sub> en suero, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos treponémicos, en todos los individuos en quienes se sospeche esclerosis múltiple.

### **PRONÓSTICO**

La mayoría de los enfermos con MS presentan discapacidad neurológica progresiva. Quince años después del inicio, sólo 20% de ellos no tendrán limitaciones funcionales; la mitad habrán avanzado hasta SPMS y necesitarán auxilio en la deambulación. Se sabe que 25 años después del inicio, casi 80% de los pacientes con MS habrán alcanzado este grado de discapacidad. En 1998 se calculó que el costo económico anual total de la MS en Estados Unidos rebasaba los 6 800 millones de dólares.

No obstante, incluso si el pronóstico de incapacidad es grave para el paciente promedio, el pronóstico en un individuo es difícil de establecer. Ciertas características clínicas sugieren un pronóstico más favorable, como neuritis óptica o síntomas sensoriales como manifestaciones iniciales; menos de dos recaídas en el primer año de la enfermedad y mínima alteración después de cinco años. Por el contrario, los pacientes con ataxia del tronco, temblor con la actividad, síntomas piramidales o enfermedad de evolución progresiva tienen una mayor probabilidad de sufrir incapacidad.

Es importante mencionar que algunos pacientes con MS tienen una forma benigna de la enfermedad y nunca sufren discapacidad neurológica. Se piensa que la posibilidad de MS benigna es menor de 20%. Los pacientes con MS benigna que 15 años después del inicio tienen exploración neurológica normal, probablemente seguirán igual.

En pacientes con el primer trastorno desmielinizante (es decir, un síndrome clínicamente aislado), la resonancia magnética del encéfalo aporta información pronostica. Si hay tres o más lesiones típicas con tiempos de relajación T2, el riesgo de que surja MS después de 10 años es de 70 a 80%. Por el contrario, si la MRI del encéfalo es normal, la posibilidad de que ocurra MS es menor de 20%. De manera semejante, dos o más lesiones intensificadas con Gd en la evaluación inicial son fuertemente predictivas de MS futura, lo mismo que la aparición de nuevas lesiones ponderadas en T2 o nueva intensificación por gadolinio tres meses o más después del episodio.

La muerte como consecuencia directa de la MS es poco frecuente, si bien se ha calculado que la supervivencia a los 25 años es sólo 85% de lo esperado. El sujeto puede fallecer durante un ataque agudo de MS, pero esta situación es muy rara. Con mayor frecuencia la persona muere por alguna complicación de la esclerosis (como neumonía en una persona debilitada). También se produce la muerte por suicidio.

**Efectos del embarazo.** Las mujeres embarazadas que tienen MS experimentan menos ataques de los previstos durante la gestación (especialmente en el último trimestre), pero más ataques de los esperados en los primeros tres meses posparto. Al considerar en su totalidad el año del embarazo (nueve meses de embarazo y tres meses posparto) no se modifica la evolución global de la enfermedad. Por ello, las decisiones en cuanto al procrear hijos se deben hacer con base en: 1) el estado físico de la mujer; 2) la capacidad de cuidar a su hijo, y 3) la disponibilidad de apoyo social. El tratamiento que modifica la enfermedad por lo general se interrumpe en el embarazo, aunque al parecer es pequeño el riesgo real que conlleva el empleo de interferones y acetato de glatiramer (véase más adelante en este capítulo).

## **0 ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

El tratamiento de la esclerosis múltiple se divide en varias categorías: 1) el tratamiento de los ataques agudos a medida que ocurren, 2) la administración de fármacos que modifican la enfermedad y que reducen la actividad biológica de la MS, y 3) medidas sintomáticas. No existen tratamientos que estimulen la remielinización y la reparación de los nervios, pero sería muy conveniente disponer de ellos.

La Clasificación Expandida de Kurtzke del Estado de Discapacidad (*Kurtzke Expanded Disability Status Score, EDSS*) es un índice que refleja las deficiencias neurológicas en la MS (cuadro 375-5). Muchos individuos con valores de EDSS menores de 3.5 tienen RRMS, caminan normalmente y no están discapacitados; en cambio, quienes tienen puntuaciones EDSS mayores de 5.5 tienen la forma progresiva de la enfermedad (SPMS o PPMS), deficiencias de la locomoción y discapacidad ocupacional.

### **ATAQUES AGUDOS O EPISODIOS DESMIELINIZANTES INICIALES.**

Al mostrar la persona un deterioro agudo es importante analizar si refleja actividad nueva de la enfermedad o una "seudeacerbación" que es consecuencia de incremento en la temperatura ambiental, fiebre o una infección. En esos casos no es adecuada la corticoterapia. Los glucocorticoides se utilizan para tratar los primeros ataques o exacerbaciones agudas. Con ellos se obtiene beneficio clínico a breve plazo al reducir la intensidad y acortar la duración de los episodios. No se ha esclarecido si el tratamiento brinda beneficio a largo plazo en la evolución de la enfermedad. Como resultado, a menudo no se tratan los ataques leves. La fisioterapia y la ergoterapia pueden ser útiles en la movilidad y la destreza manual.

El tratamiento con glucocorticoides consiste en metilprednisolona por vía endovenosa a dosis de 500 a 1 000 mg/día durante tres a cinco días, sin una fase de disminución progresiva o seguida de un ciclo de prednisona por vía oral que comienza con dosis de 60 a 80 mg/día, para disminuirla poco a poco en el curso de dos semanas. Es posible el tratamiento ambulatorio. Si no se dispone de la terapéutica intravenosa o es incómoda se puede recurrir a los glucocorticoides orales.

Algunos efectos adversos de la administración de glucocorticoides por lapsos breves son retención de líquidos, pérdida de potasio, incremento ponderal, trastornos estomacales, acné y labilidad emocional. Es conveniente utilizar de manera simultánea una dieta hiposódica con abundante potasio y evitar el uso de diuréticos que causan la pérdida de éste. Puede ser útil el carbonato de litio (300 mg dos veces al día por vía oral) para combatir la labilidad emocional y el insomnio que acompañan a la corticoterapia. Los individuos con el antecedente de ulceropatía péptica necesitan cimetidina (400 mg dos veces al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día).

La plasmáferesis (siete intercambios: 40 a 60 ml/kg por intercambio, cada 48 h durante 14 días) puede beneficiar a sujetos con crisis fulminantes de desmielinización (no sólo MS) que no mejoran con los glucocorticoides. A pesar de ello, su costo es alto y la información de su eficacia es apenas preliminar.

### **TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD EN FORMAS RECIDIVANTES DE MS (RRMS Y SPMS CON EXACERBACIONES).**

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de cinco fármacos de ese tipo: 1) IFN-p-la (Avonex); 2) IFN-p-la (Rebif); 3) IFN-fMb (Betaseron); 4) acetato de glatiramer (Copaxona), y 5) natalizumab (Tysabri). Cada uno de estos tratamientos también se utiliza en personas con SPMS que aún experimentan crisis, porque es difícil diferenciar entre SPMS y RRMS y los estudios clínicos sugieren que los pacientes referidos también obtienen beneficios terapéuticos. En investigaciones clínicas de fase III los enfermos que han recibido IFN-p-b, IFN-p-la, acetato de glatiramer y natalizumab presentaron menos exacerbaciones clínicas y menos lesiones nuevas en la MRI, en comparación con quienes recibieron placebo (cuadro 375-6). En Estados Unidos se ha aprobado el uso de mitoxantrona (Novantrone), un inmunosupresor, aunque por sus posibles efectos tóxicos por lo general se le reserva para individuos con discapacidad progresiva en quienes han sido ineficaces otros tratamientos.

**Interferón beta, acetato de glatiramer y natalizumab.** El IFN-p es un interferón de clase I identificado originalmente por sus propiedades antiviricas. Su eficacia en la esclerosis múltiple quizás es consecuencia de propiedades immunomoduladoras como: 1) expresión minusreguladora de moléculas de MHC en las células presentadoras

**Puntuación expandida de Kurtzke del estado de discapacidad (EDSS)**

- 0.0 = Exploración neurológica normal [todos los componentes de la prueba están en el grado 0 de estado funcional (FS)]  
 1.0 = No hay discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, grado 1)  
 1.5 = No hay discapacidad, signos mínimos en varios FS (más de un grado 1)  
 2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros de grado 0 o 1)  
 2.5 = Mínima discapacidad en dos FS (dos FS de grado 2, otros en 0 o 1)  
 3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS de grado 3, otras en 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS de grado 2; otros en 0 o 1) aunque la persona es totalmente ambulatoria  
 3.5 = Persona totalmente ambulatoria, pero con discapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS de grado 2; o dos FS de grado 3, o cinco FS de grado 2 (otros en 0 o 1)  
 4.0 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en un tramo >500 m  
 4.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en una distancia >300m  
 5.0 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en una distancia >200m  
 5.5 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en una distancia >100m
- 6.0 = Se necesita auxilio unilateral para caminar 100 m con lapsos de reposo o sin ellos  
 6.5 = Se necesita auxilio bilateral constante para caminar 20 m sin reposar  
 7.0 = Imposibilidad de caminar más de 5 m incluso con auxilio; persona en silla de ruedas obligadamente; conduce por sí mismo la silla y cambia de sitio solo  
 7.5 = No puede caminar más que pocos pasos; obligadamente requiere de silla de ruedas; puede necesitar auxilio para cambios de sitio o transferencia  
 8.0 = Persona confinada esencialmente a la cama o silla de ruedas o que apenas se desplaza en esta última, pero fuera del lecho la mayor parte del día; aún es autosuficiente en muchas de las funciones de atención personal; por lo general usa eficazmente los brazos  
**15 = Persona confinada esencialmente a la cama gran parte del día; retiene todavía parte del uso eficaz de los brazos y puede desempeñar algunas funciones de cuidado personal**  
 9.0 = Persona en cama, totalmente dependiente; se puede comunicar y comer  
 9.5 = Individuo en cama, totalmente dependiente que no puede comunicarse ni comer  
 10.0 = Fallecimiento por MS

**Puntuación del estado funcional (FS)****A. Funciones piramidales**

- 0 = Normal  
 1 = Signos anormales sin discapacidad  
 2 = Discapacidad mínima  
 3 = Paraparesias o hemiparesias leves o moderadas o monoparesia acentuada  
 4 = Paraparesias o hemiparesias acentuadas, cuadriparesias moderadas o monoplejía  
 5 = Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia acentuada  
 6 = Cuadriplejía

**B. Funciones cerebelosas**

- 0 - Normal  
 1 = Signos anormales sin discapacidad  
 2 = Ataxia leve  
 3 = Ataxia troncal o de extremidades moderada  
 4 = Ataxia acentuada de todas las extremidades  
 5 = Incapaz de realizar movimientos coordinados a causa de la ataxia

**C. Funciones del tallo encefálico**

- 0 = Normal  
 1 = Signos únicamente  
 2 = Nistagmo moderado u otra discapacidad leve  
 3 = Nistagmo acentuado, debilidad acentuada de músculos extraoculares o discapacidad moderada de otros pares craneales  
 4 = Disartria u otra discapacidad acentuada  
 5 = Incapacidad de deglutar o hablar

**D. Funciones sensitivas**

- 0 = Normal  
 1 = Disminución únicamente del sentido de la vibración o el dibujo de figuras en una o dos extremidades  
 2 = Disminución leve en el sentido del tacto, del dolor o del sentido de la posición, y/o disminución moderada del sentido de la vibración en una o dos extremidades, o disminución sola del sentido de vibración en tres o cuatro extremidades  
 3 = Disminución moderada del sentido del tacto, el dolor o la posición, y/o pérdida esencial del sentido de vibración de una o dos extremidades o disminución leve del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en tres o cuatro extremidades  
 4 = Disminución acentuada del sentido del tacto o el dolor o pérdida de la propiocepción, sola o combinada en una o dos extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución acentuada de la propiocepción en más de dos extremidades

**Nota:** FS, estado funcional (*functional status*).

**Fuente:** tornado de JF Kurtzke: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444,1983.

del antígeno; 2) inhibición de los valores de citocinas proinflamatorias e incremento de las citocinas reguladoras; 3) inhibición de la proliferación de linfocitos T, y 4) limitación del movimiento de células inflamatorias en el SNC. El acetato de glatiramer es un polipeptido sintético "aleatorio" compuesto de cuatro aminoácidos (ácido i-glutámico, i-lisina, L-alanina y i-tirosina). Su mecanismo de acción consiste en: 1) inducción de la actividad de linfocitos T supresores específicos de antígeno; 2) unión a moléculas de MHC y con ello, desplazamiento de MBP ligado, o 3) modificación del equilibrio entre citocinas proinflamatorias y reguladoras. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad α de la integrina α<sub>4</sub>β<sub>1</sub> en la molécula de adhesión celular expresada en la superficie de los linfocitos. Evita que los linfocitos se unan a las células endoteliales, con lo que se previene que los linfocitos penetren la barrera hematoencefálica y penetren al sistema nervioso central.

El IFN-β reduce la tasa de ataques y mejora los marcadores de gravedad de la enfermedad como la progresión a EDSS y la carga de la enfermedad documentada por

- 5 = Pérdida (esencialmente) de la sensación en una o dos extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o el dolor, y/o pérdida de la propiocepción en casi todo el cuerpo por debajo de la cabeza  
 6 = Se pierde esencialmente la sensación por debajo de la cabeza

**E. Defecación y micción**

- 0 = Normal  
 1 = Urgencia, dificultad para el inicio de la micción o retención leve

- 2 = Urgencia, dificultad para iniciar la micción, retención fecal o urinaria leve o incontinencia urinaria rara  
 3 = Incontinencia urinaria frecuente  
 4 = Necesidad de sonda vesical casi constante  
 5 = Pérdida de la función vesical  
 6 = Pérdida de las funciones vesical y rectal

**F. Funciones visuales (u ópticas)**

- 0 = Normal  
 1 = Escotoma con agudeza visual (corregida) mayor de 20/30

- 2 = Ojo peor con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59  
 3 = Ojo peor con gran escotoma o disminución moderada de los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99

- 4 = Ojo peor con notable disminución de campos visuales y agudeza máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 y además agudeza máxima del mejor ojo de 20/60 o menor  
 5 = Ojo peor con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 y además agudeza máxima del ojo mejor de 20/60 o menos  
 6 = Grado 5 y además agudeza visual máxima del ojo mejor de 20/60 o menos

**G. Funciones cerebrales (o mentales)**

- 0 = Normal  
 1 = Sólo alteraciones del estado de ánimo (no afectan la puntuación EDSS)

- 2 = Disminución leve en los procesos mentales

- 3 = Disminución moderada de los procesos mentales

- 4 = Disminución acentuada de los procesos mentales

- 5 = Síndrome encefálico crónico: profundo o persona incompetente

MRI. Hay que pensar en el uso de IFN-β en individuos con RRMS o SPMS con recidivas sobreañadidas. En pacientes de SPMS pero sin recidivas no se ha definido su eficacia. Al parecer, dosis de IFN-β mayores tienen eficacia ligeramente mayor, pero también presentan mayor posibilidad de inducir anticuerpos neutralizantes, lo que pudiera mermar su beneficio clínico (véase más adelante en este capítulo).

El acetato de glatiramer también reduce el índice de ataques (medido sobre bases clínicas o por MRI) en la RRMS. También suele mejorar los índices de gravedad del trastorno, si bien esto no se ha demostrado tan claramente como en el caso de la frecuencia de recidivas. Por ello hay que considerar el uso de este fármaco en enfermos de RRMS. Sin embargo, no se conoce en detalle su utilidad en la forma progresiva de la enfermedad.

El natalizumab reduce de manera espectacular la frecuencia de ataques y mejora en forma significativa todos los indicadores de gravedad de la enfermedad. No obstante, por el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal*

**CUADRO 375-6 RESULTADOS A DOS AÑOS DE TRATAMIENTOS APROBADOS POR LA FDA PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE<sup>1</sup>**

Dosis, vía de administración y esquema	Resultados clínicos*		Resultados de MRI	
	Tasa de ataque, promedio	Cambio en la gravedad de la enfermedad	Nuevas lesio- nes J2 <sup>b</sup>	Carga total de la enfer- medad
IFN- $\beta$ 1 b, 250 pg SC cada tercer día	-34%*	-29% (ns)	-83%	-17%*
IFN- $\beta$ -la, 30 ug/L una vez por semana	-18%*	-37%*	-36%	^1% (ns)
IFN- $\beta$ -la, 44 pg SC tres veces por semana	-32%*	-30%*	-78%*	-15%*
GA, 20 mg SC una vez al día	-29%*	-12% (ns)	-38%	-8%
MIX, 12 mg/m <sup>2</sup> IV cada tres meses	-66%*	-75%*	-79% <sup>c</sup>	nr
NIZ, 300 mg IV una vez al mes	-68%*	-42%*	-83%*	-18%*

\* Los porcentajes de reducciones (o incrementos) se calcularon al dividir las tasas reportadas en el grupo tratado entre tasas comparables en el grupo testigo, con excepción de la carga de la enfermedad con MRI, la cual se calculó como la diferencia en la mediana de cambio (%) entre los grupos tratado y el testigo con placebo.

<sup>a</sup> Gravedad = un punto de progresión EDSS, sostenida por tres meses (en el estudio con IFN- $\beta$ -la con 30 pg una vez por semana, este cambio se sostuvo por seis meses; en el estudio con IFN- $\beta$  1 b tuvo tres años de duración).

<sup>b</sup> Diferentes estudios cuantificaron estas mediciones de MRI de manera diferente, haciendo comparaciones de dificultad (las cifras para T2 nuevas representan el mejor escenario para cada estudio).

<sup>c</sup> Nuevas lesiones observadas en la MRI con reforzamiento T<sub>2</sub>.

\*p = 0.001.

<sup>d</sup>p = 0.01.

<sup>e</sup> p = 0.05.

**Abreviaturas:** IFN- $\beta$ , interferón beta; GA, acetato de glatiramer (*glatiramer acetate*); MTX, mitoxantrona; NTZ, natalizumab; IM, vía intramuscular; SC, subcutáneo; IV, intravenoso; ns, no significativo; nr, no reportado

**leukoencefalopatía, PML)** en dos pacientes tratados con natalizumab en combinación con IFN- $\beta$ -la (Avonex) y un tercer caso en un paciente tratado por enfermedad de Crohn (en combinación con otros fármacos inmunodepresores), el natalizumab se recomienda sólo para pacientes en quienes han fracasado otros tratamientos o que tienen presentaciones en particular agresivas. No se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad progresiva.

La eficacia a largo plazo de estos tratamientos es incierta, aunque varios estudios recientes sugieren que estos fármacos pueden mejorar los resultados a largo plazo en la MS cuando se administran en la etapa de RRMS de la enfermedad. Los efectos bene-

ficiosos que se observan en etapas tempranas de la MS son reducción en la tasa de recaídas y en la inflamación del SNC valorada con MRI. Por desgracia, los síntomas progresivos ya establecidos no responden a estos tratamientos modificadores de la enfermedad. Ya que es probable que los síntomas progresivos de la esclerosis se deban a los efectos tardíos de episodios de desmielinización focal previos, en la actualidad muchos expertos consideran que el tratamiento en fecha muy temprana a base de un fármaco que modifique la enfermedad sería adecuado en casi todos los individuos con MS. Es razonable no iniciar de inmediato el tratamiento en personas con: 1) datos normales en las exploraciones neurológicas; 2) un solo ataque o poca frecuencia de ataques, y 3) una "carga" pequeña de la enfermedad valorada por MRI de encéfalo. Los sujetos no tratados deben ser vigilados muy estrechamente por medio de la práctica periódica de MRI del encéfalo. Se revalorará la necesidad de tratamiento si los estudios de resonancia aportan signos de enfermedad subclínica progresiva.

Muchos de los pacientes tratados que tienen las formas recidivantes de MS reciben como fármaco de primera línea IFN- $\beta$  o acetato de glatiramer. Sea cual sea el fármaco que se elija como primera opción, quizás haya necesidad de modificar el tratamiento en individuos que siguen teniendo ataques frecuentes o discapacidad progresiva (fig. 375-4). Se desconoce la utilidad de las combinaciones terapéuticas.

El IFN- $\beta$ -la (Avonex) en dosis de 30 pg se administra por inyección intramuscular una vez por semana. Su similar (Rebif) en dosis de 44 pg se aplica por inyección subcutánea

tres veces por semana. El IFN- $\beta$ -lb (Betaseron) en dosis de 2.50 pg se aplica por la misma vía cada 48 h. El acetato de glatiramer en dosis de 20 mg se aplica por inyección subcutánea todos los días. El natalizumab (300 pg) se administra cada mes por infusión IV. Los efectos adversos frecuentes de la administración de IFN- $\beta$  incluyen síntomas similares a los de la gripe (como fiebre, escalofríos y migraña) y anomalías leves en los estudios ordinarios de laboratorio (p. ej., elevación en los estudios de función hepática o linfopenia). En raras ocasiones puede haber hepatotoxicidad más acentuada. La aplicación subcutánea de IFN- $\beta$  también origina reacciones en el sitio de la inyección (como dolor, rubor, induración o en raras ocasiones necrosis de la piel). Los efectos

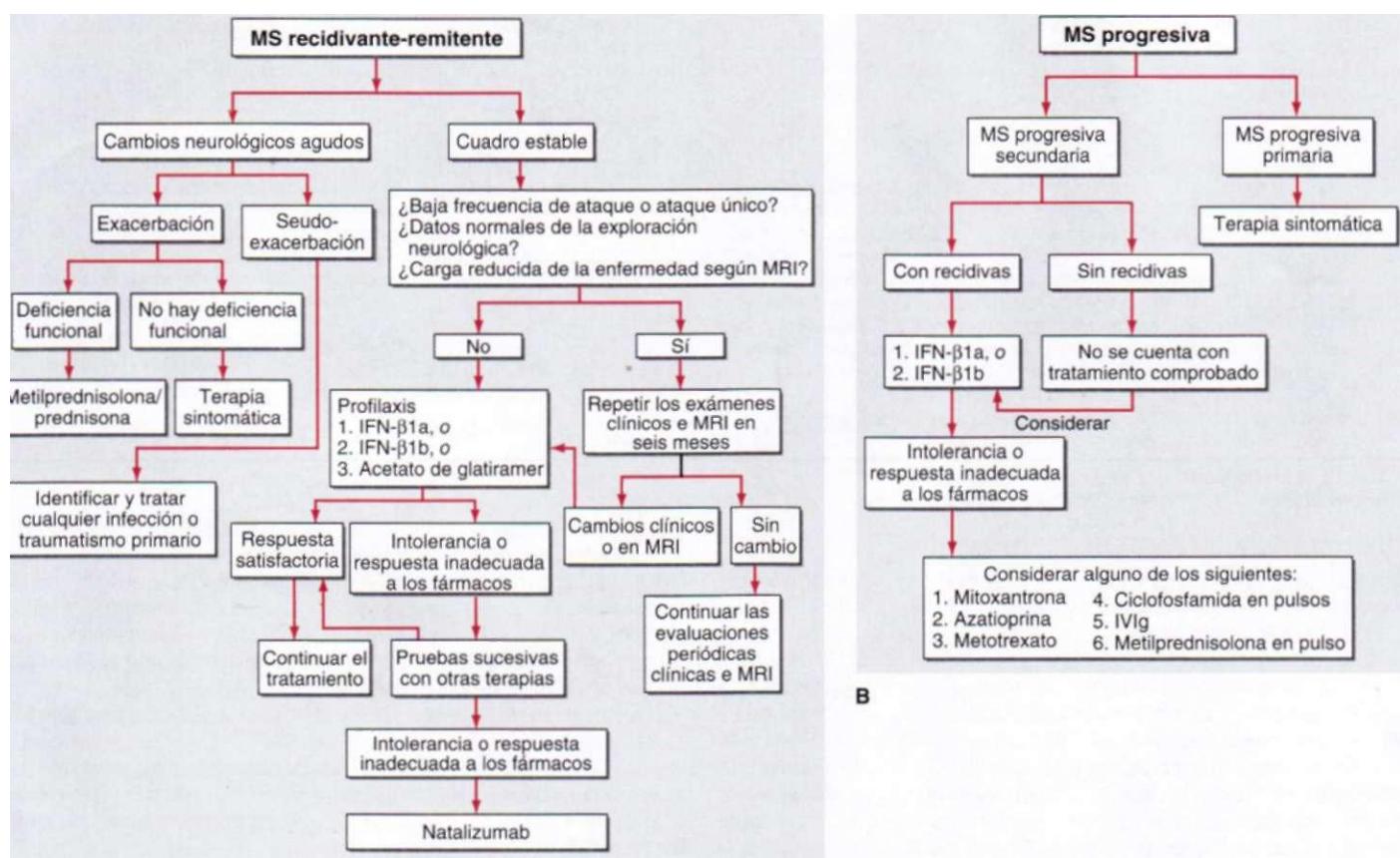


FIGURA 375-4. Algoritmo de decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple.

adversos por lo general se combaten con antiinflamatorios no esteroideos concomitantes y con el uso de un autoinyector. Se ha informado depresión, mayor espasticidad y cambios cognitivos, aunque los síntomas pueden provenir también de la enfermedad primaria. Independientemente, los efectos adversos de la administración de IFN-p suelen ceder con el tiempo.

Alrededor de 2 a 10% de los pacientes que reciben IFN-p-1a (Avonex), 15 a 25% de quienes reciben IFN-p-1a (Rebif) y 30 a 40% de los que reciben IFN-p-Tb (Betaferon) desarrollan anticuerpos neutralizantes contra IFN-p, que suelen desaparecer con el tiempo. Algunos datos sugieren que los anticuerpos neutralizantes disminuyen la eficacia, en particular en los puntos finales detectados por MRI. No obstante, los datos clínicos actuales son antagónicos. Aún más, son muy pocas las situaciones en que se necesita medir anticuerpos. Por esta razón, en el caso del enfermo que evoluciona satisfactoriamente con el tratamiento, la presencia de anticuerpos no debe afectar este último. Por el contrario, en caso de no obtener resultados satisactorios con la terapia, habrá que pensar en otros tratamientos incluso si no se detectan anticuerpos.

Con el acetato de glatiramer aparecen reacciones en el sitio de la inyección, pero son menos intensas que con IFN-p-1b. Alrededor de 15% de los enfermos presentan uno o más episodios de congestión facial, sensación de opresión torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad después de la inyección. Esta reacción generalizada es impredecible, breve (menos de 1 h) y tiende a no reaparecer.

El tratamiento con natalizumab es bien tolerado en términos generales. Un pequeño porcentaje de pacientes (<10%) experimentan reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia) y alrededor de 6% desarrollan anticuerpos neutralizantes contra la molécula. Como se mencionó antes, la principal preocupación fue la aparición de PML en tres pacientes.

**Clorhidrato de mitoxantrona.** La mitoxantrona (Novantrone), una antracenediona, ejerce su acción antineoplásica al: 1) intercalarse en el DNA y producir roturas catenarias y enlaces cruzados intercatenarios; 2) interferir en la síntesis de RNA, y 3) inhibir la topoisomerasa II, que participa en la reparación del DNA. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso con base en un solo estudio (relativamente pequeño) de fase III en seres humanos realizado en Europa, además de los datos de otro estudio de fase II todavía más pequeño terminado antes. La mitoxantrona, según la FDA, está indicada más ampliamente que cualquier tratamiento actual de MS. Por esa razón, está indicado su empleo en SPMS, PRMS y en individuos con RRMS en fase de empeoramiento (se definen como aquellos sujetos cuyo estado neurológico permanece significativamente anormal en la fase intercrítica). A pesar de estas indicaciones amplias, los datos que refuerzan su eficacia son más débiles que en el caso de otras terapias aprobadas.

La mitoxantrona puede producir problemas en el corazón (como miocardiopatía, decremento de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca congestiva irreversible). Como resultado, no se recomienda llegar a la dosis acumulativa mayor de 140 mg/m<sup>2</sup>. En las dosis aprobadas (12 mg/m<sup>2</sup> cada tres meses), la duración máxima del tratamiento puede ser de sólo dos a tres años. Asimismo, más de 40% de las mujeres presentarán amenorrea que puede ser permanente. Por último, existe el riesgo de leucemia aguda, complicación que ya ha sido notificada en varios pacientes de MS tratados con mitoxantrona.

Debido a estos riesgos, será mejor no usar mitoxantrona como fármaco de primera línea contra RRMS o SPMS recidivante. Es razonable considerar su uso en individuos seleccionados con evolución progresiva después de que han sido ineficaces otras terapias aprobadas.

**TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD CONTRA SPMS.** Es probable que las dosis altas de IFN-p ejerzan un efecto beneficioso en individuos con SPMS que aún sufren recidivas agudas. Quizá el IFN-p sea ineficaz en personas con SPMS que no presentan en ese momento ataques agudos. El acetato de glatiramer y el natalizumab no se han estudiado en estos pacientes.

La mitoxantrona ha sido aprobada para individuos con MS progresiva, pero ésta no es la población estudiada en la investigación fundamental. Por ello es imposible hacer alguna recomendación basada en pruebas en cuanto a su empleo en esta situación.

**PPMS.** En la actualidad ningún tratamiento disponible ha sido promisorio para combatir la PPMS. En fecha reciente se interrumpió un estudio de fase III con acetato de glatiramer en pacientes con PPMS porque al parecer fue ineficaz. Está en marcha una investigación de mitoxantrona y rituximab en esta enfermedad.

**USO DE OTROS PRODUCTOS EN CASOS DE RRMS Y SPMS.** Se ha utilizado la *azatioprina* (2 a 3 mg/kg al día) predominantemente en SPMS. Los metaanálisis de investigaciones publicadas sugieren que apenas es eficaz para disminuir los índices de recidiva, aunque no se ha demostrado su beneficio para frenar la evolución de la discapacidad.

En un estudio se demostró que el *metotrexato* (7.5 a 20 mg/semana) lenta la evolución de la función de la extremidad escapular en la SPMS. Debido a la posibilidad de hepatopatía irreversible, algunos expertos recomiendan después de dos años de tratamiento hacer una biopsia ciega de hígado.

La *ciclofosfamida* (700 mg/m<sup>2</sup> cada 60 días) puede ser útil en individuos refractarios a las terapias que: 1) tienen buena salud; 2) son ambulatorios, y 3) tienen menos de 40 años de edad. Debido a que la ciclofosfamida se puede usar por períodos mayores de tres años, suele ser preferible a la mitoxantrona.

El *concentrado de inmunoglobulina intravenosa* (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) aplicado en pulsos mensuales (hasta 1 g/kg) por dos años como máximo, al parecer reduce los índices de exacerbación anuales. Sin embargo, su empleo es limitado debido a su alto costo, las dudas acerca de la dosis óptima e incertidumbre en cuanto a su efecto en el pronóstico a largo plazo de discapacidad.

En un estudio en que la *metilprednisolona* se administró en pulsos intravenosos de dosis altas mensuales, redujo el avance de la discapacidad (véase antes en este capítulo).

**OTROS TRATAMIENTOS PROBABLEMENTE ÚTILES.** Muchos tratamientos propuestos contra la MS nunca han sido sometidos a escrutinio científico; entre ellos están las dietas (como la dieta de Swank, además de otras), megadosis de vitaminas, bajas dosis de naltrexona, orotato de calcio, veneno de abejas, calostro de vaca, oxígeno hiperbárico, procaina (combinación de histamina y cafeína), quelación, acupuntura, acupresión, algunos productos fitoterápicos chinos y la eliminación de amalgamas de mercurio en piezas dentales. Es importante que los pacientes no intenten tratamientos costosos, no probados o potencialmente peligrosos. Muchos de ellos no tienen factibilidad biológica. Por ejemplo, nunca se ha descrito algún caso fiable de intoxicación por mercurio que se asemeje a la esclerosis múltiple típica.

En la MS se ha sugerido la participación de virus herpético humano 6, EBV, clamidias o ambos, pero no han sido confirmados y no se ha probado el uso de antivíricos ni antibióticos con ese fin.

**TERAPIA SINTOMÁTICA.** Los bloqueadores de canales del potasio (como 4-aminopiridina, 10 a 40 mg/día; y 3,4-diaminopiridina, 40 a 80 mg/día) pueden ser útiles para combatir la *debilidad*, en particular los síntomas termosensibles. En dosis altas pueden originar convulsiones. Los dos fármacos no han sido aprobados por la FDA, pero se pueden obtener en farmacias que preparan productos en algunas zonas de Estados Unidos.

La *ataxia-temblor* menudo es intratable. En este sentido a veces son útiles productos como clonazepam, 1.5 a 20 mg/día; misoline, 50 a 250 mg/día; propranolol, 40 a 200 mg/día, u ondansetrón, 8 a 16 mg/día. Las "muñequeras" a veces reducen el temblor de la mano o brazo. Se ha probado la talamotomía o la estimulación cerebral profunda, con resultados ambivalentes.

La *espasticidad* y los *espasmos* pueden mejorar con fisioterapia, ejercicio regular y distensión. Es de enorme importancia evitar los factores desencadenantes (como infecciones, impacciones fecales o úlceras de decúbito). Algunos medicamentos que pueden ser eficaces son lioresal (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día). En caso de espasticidad acentuada es posible obtener alivio sustancial con la bomba de lioresal (que aplica directamente el fármaco en el líquido cefalorraquídeo).

El *dolor* se trata con anticonvulsivos (carbamazepina, 100 a 1 000 mg/día; fenilhidantoína, 300 a 600 mg/día; o gabapentina, 300 a 3 600 mg/día o pregabalina, 50 a 300 mg/día); antidepresivos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día; nortriptilina, 25 a 150 mg/día, -desipramina, 100 a 300 mg/día; o venlafaxina, 75 a 225 mg/día), o con antiarrítmicos (mexiletina, 300 a 900 mg/día). Si los fármacos son ineficaces habrá que enviar al paciente para que se someta a un programa integral de tratamiento del dolor.

El tratamiento de la *disfunción vesical* se orienta mejor por pruebas urodinámicas. La restricción de líquidos durante la noche o la micción voluntaria frecuente suelen ser útiles en la *hiperreflexia del detrusor*. Si estos métodos son ineficaces, tal vez sea útil el bromuro de propantelina (10 a 15 mg/día), oxibutinina (5 a 15 mg/día), sulfato de hiosciamina (0.5 a 0.75 mg/día), tartrato de tolteridina (2 a 4 mg/día) o solifenacina (5 a 10 mg/día). La administración simultánea de seudoefedrina (30 a 60 mg) a veces es beneficiosa.

La *disinergia del detrusor* o el *esfínter* puede mejorar con la fenoxibenzamina (10 a 20 mg/día) o el clorhidrato de terazosina (1 a 20 mg/día). La pérdida de la contracción refleja de la pared vesical puede mejorar con betanecol (30 a 150 mg/día). Sin embargo, en ambas patologías suele ser necesario colocar una sonda vesical.

Las *infecciones de vías urinarias* deben ser tratadas inmediatamente. Los individuos con grandes volúmenes residuales de orina posmictorial están predisponentes a ellas. La acidificación de la orina (con jugo de arándano o vitamina C) es una medida preventiva que inhibe la proliferación de algunas bacterias. A veces se necesita administrar antibióticos con fines profilácticos, pero puede originar colonización por gérmenes resistentes. La colocación de una sonda intermitente es útil a veces para evitar las infecciones recurrentes.

El tratamiento del *estreñimiento* consiste en dietas con fibra vegetal y abundantes líquidos. Son útiles los laxantes naturales o de otro tipo. La *incontinencia fecal* puede mejorar con disminución de la cantidad de fibra vegetal en los alimentos.

La *depresión* debe ser tratada y los fármacos útiles para ese fin son los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, 20 a 80 mg/día, o sertralina, 50 a

200 mg/día); los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día, nortriptilina, 25 a 150 mg/día o desipramina, 100 a 300 mg/día) y los antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina, 75 a 225 mg/día).

La **fatiga** mejora con dispositivos de auxilio, ayuda en el hogar o tratamiento satisfactorio de la espasticidad. Los individuos con nicturia frecuente se pueden beneficiar del consumo de anticolinérgicos a la hora de acostarse. La fatiga primaria por MS puede mejorar con amantadina (200 mg/día), metilfenidato (5 a 25 mg/día) o modafinil (100 a 400 mg/día).

Los **problemas cognitivos** mejoran con clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de colinesterasa (10 mg/día).

Los **síntomas paroxísticos** mejoran en forma impresionante con dosis pequeñas de anticonvulsivos (acetazolamida, 200 a 600 mg/día; carbamazepina, 50 a 400 mg/día; fenilhidantoína, 50 a 300 mg/día, o gabapentina, 600 a 1 800 mg/día).

La **termosensibilidad** mejora a veces si se evita el calor o con el uso de aire acondicionado o dispositivos de enfriamiento.

La **disfunción sexual** puede mejorar con lubricantes para facilitar la estimulación genital y la estimulación erótica. También es útil corregir el dolor, la espasticidad, la fatiga y la disfunción vesical y rectal. El sildenaíl (50 a 100 mg) 1 o 2 h antes del coito es el tratamiento habitual para conservar las erecciones.

**TERAPIAS EXPERIMENTALES PROMISORIAS.** Están en estudio innumerables estudios clínicos como: 1) terapias combinadas, 2) dosis de IFN- $\beta$  mayores de las que se prescriben actualmente, 3) anticuerpos monoclonales contra CD20 para reducir el número de células B, contra los receptores de IL-2 o contra CD52 para inducir un agotamiento global de linfocitos; 4) un antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato para secuestrar linfocitos en los órganos linfoides secundarios; 5) uso de MBP o de un ligando peptídico alterado similar a MBP para inducir tolerancia específica al antígeno; 6) un inhibidor oral de la enzima deshidrogenasa de dihidroorotato que participa en la síntesis de pirimidinas; 7) uso de estatinas como inmunomoduladores; 8) estriol para inducir un estado similar al embarazo, y 9) trasplante de médula ósea.

#### VARIANTES CLÍNICAS DE MS

La **neuromielitis óptica** (NMO) o síndrome de Devic consiste en crisis aisladas de neuritis óptica (ON) aguda y mielitis. La ON puede ser unilateral o bilateral y anteceder o seguir a un ataque de mielitis en días, meses o años. A diferencia de lo que se observa en la MS, en la NMO no ocurre afección de tallo encefálico, cerebro ni esfera cognitiva, y en la MRI los signos del encéfalo son normales. En la MRI se suele advertir una región focal de mayor contraste como turbiedad y cavitación que se extiende por tres o más segmentos de médula espinal. El estudio histopatológico de estas lesiones puede revelar engrosamiento de las paredes vasculares con depósito de anticuerpos y complemento. En ocasiones los pacientes con aparente NMO también tienen cambios en la MRI de encéfalo lo que indica la afección de los hemisferios cerebrales.

La NMO, menos frecuente en sujetos de raza blanca que en asiáticos y africanos, se puede visualizar mejor como un síndrome de causas diversas. Algunos individuos tienen un trastorno autoinmunitario generalizado, a menudo lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, vasculitis con p-ANCA (anticuerpo citoplasmico antineutrófilos perinuclear [*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*]) o una enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En otros enfermos el inicio se vincula con una infección aguda por virus de varicela-zoster, EBV, VIH o tuberculosis. Sin embargo, con mayor frecuencia la NMO es idiopática y tal vez represente una variante de la MS; en estos casos la evolución puede ser monofásica, pero a menudo es recurrente.

Un anticuerpo muy específico dirigido contra la proteína acuaporina 4 de los conductos de agua, está presente en el suero de más de 50% de los pacientes con diagnóstico clínico de NMO. La acuaporina 4 se ubica en los podocitos del astrocito en estrecha aposición con la superficie endotelial. Sin embargo, se desconoce cuál sea la participación de los anticuerpos contra acuaporina 4 en la fisiopatología de la neuromielitis óptica.

Los tratamientos modificadores para MS no se han estudiado de manera rigurosa en la NMO. Los ataques agudos por lo general se tratan con glucocorticoides en dosis elevadas, al igual que las exacerbaciones de MS (véase antes en este capítulo). Por la posibilidad de que la NMO sea una enfermedad regulada por anticuerpos, se ha utilizado de manera empírica la plasmaférésis para episodios agudos que no responden al tratamiento con glucocorticoides. Los inmunodepresores (ciclofosfamida o azatioprina con glucocorticoides) en ocasiones se utilizan con la esperanza de evitar recaídas adicionales. Recientemente, en una serie pequeña de casos abiertos, la reducción de las células B con anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituxan) parece ser promisoria para evitar las recaídas de *neuromielitis óptica*.

La **MS aguda** (*variante de Marburgo*) es un proceso de desmielinización fulminante que en algunos casos progresó de forma inexorable a la muerte en uno o dos años. Por lo general no hay remisión. Cuando la MS aguda se manifiesta como una lesión única, por lo general cavitaria, a menudo se sos-

pecha tumor cerebral. En estos casos es necesaria la biopsia de cerebro para establecer el diagnóstico. Un trastorno regulado por anticuerpos parece ser el causante en la mayor parte de los casos. Al parecer la variante de Marburgo no es consecuencia de una infección o vacunación y no se sabe si este síndrome constituye una forma extrema de MS u otra enfermedad. No se han hecho investigaciones comparativas de fármacos; se han probado glucocorticoides en dosis altas, plasmaférésis y ciclofosfamida, pero con beneficio incierto.

#### ENCÉFALO/MIELITIS DISEMINADA AGUDA

La encefalomielitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) sigue un curso monofásico y se vincula a menudo con el antecedente de vacunación (encefalomieltis posvacunal) o infección (encefalomieltis posinfecciosa). El signo definitorio de ADEM es la presencia de pequeños focos muy diseminados de inflamación perivenular y desmielinización. En su forma más explosiva, la leucoencefalitis hemorrágica aguda, las lesiones son vasculíticas y hemorrágicas y la evolución clínica es devastadora.

La encefalomielitis posvacunal se puede presentar después de administrar vacunas antivariolosas y algunas antirrábicas. La forma posinfecciosa muy a menudo se vincula con los exantemas víricos de la niñez. El antecedente más común es la infección por virus de sarampión (uno en 1 000 casos). A nivel mundial, la encefalomielitis por sarampión aún es frecuente, aunque el empleo de vacuna con el virus vivo ha reducido de manera impresionante su incidencia en países desarrollados. Rara vez surge un cuadro similar a ADEM después de aplicar la vacuna con virus del sarampión vivo (uno a dos casos en 10<sup>6</sup> vacunaciones). La ADEM se vincula más a menudo con infecciones por varicela (un caso en 4 000 a 10 000 personas). Puede ocurrir después de la infección por los virus de rubéola, paperas, influenza, parainfluenza, mononucleosis infecciosa y también por *Mycoplasma*. Algunas personas tienen una infección inespecífica de las vías respiratorias altas o ninguna enfermedad previa.

Todas las formas de ADEM probablemente sean consecuencia de respuestas inmunitarias cruzadas a microorganismos infecciosos o a vacunas que más tarde desencadenan una respuesta inflamatoria con desmielinización. Los autoanticuerpos contra MBP y contra otros antígenos de la mielina se han detectado en el líquido cefalorraquídeo en muchos pacientes con ADEM. No han tenido éxito los intentos para demostrar la invasión vírica directa del sistema nervioso central.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo es repentino y la evolución rápida (horas o días), en casos graves. En la ADEM posinfecciosa el síndrome neurológico suele comenzar en fase tardía de la evolución de un cuadro vírico, a medida que desaparece el exantema. La fiebre reaparece y pueden ocurrir cefalea, meningismo y letargo que culmina en coma. Las convulsiones son frecuentes. Siempre aparecen signos de enfermedad neurológica diseminada (como hemiparesia o cuadriparesia), respuestas plantares extensoras (Babinski), hiporreflexia o hiperreflexia tendinosa, pérdida de la sensibilidad y afección del tallo encefálico. En la ADEM por varicela por lo general se advierte afección del cerebelo. Hay incremento leve del valor de proteínas en LCR [0.5 a 1.5 g/L (50 a 150 mg/100 ml)]. En 80% de los enfermos se identifica pleocitosis linfocítica, por lo general de 200 linfocitos/pl. Algunos pacientes tienen cifras mayores o un cuadro mixto de polimorfonucleares-linfocitos en los primeros días de la enfermedad. Se han señalado bandas oligoclonales transitorias en el LCR. En la MRI se puede advertir una intensificación acentuada por gadolinio de la sustancia blanca en encéfalo y médula espinal.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma con facilidad si existe el antecedente de vacunación o alguna enfermedad exantemática reciente. En casos graves en que predomina la afección cerebral es difícil descartar la encefalitis aguda por infección por herpes simple u otros virus. En la ADEM es frecuente que los síntomas y signos diseminados comiencen de manera simultánea, pero es raro en la MS. De modo similar, el meningismo, somnolencia, coma o convulsiones sugieren ADEM y no MS. A diferencia de lo observado en la MS, en la ADEM el ataque del nervio óptico suele ser bilateral y la mielopatía transversa, completa. Los signos en la MRI que pueden reforzar el diagnóstico de ADEM comprenden anormalidades extensas y relativamente simétricas de la sustancia blanca e intensificación por gadolinio (Gd) de todas las zonas anormales, lo cual denota enfermedad activa y evolución monofásica.

#### 0 ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

El tratamiento inicial es con glucocorticoides en dosis elevadas, al igual que para la exacerbación de la MS (véase antes en este capítulo); dependiendo de la respuesta,

podría ser necesario continuar el tratamiento por cuatro a ocho semanas. Los enfermos que no mejoran se pueden beneficiar de un ciclo de plasmaférésis o inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico refleja la gravedad del cuadro agudo primario. La encéfalomyelitis postsarampionosa conlleva un índice de mortalidad de 5 a 20% y casi todas las personas que sobreviven quedan con secuelas neurológicas permanentes. Los niños que se recuperan pueden sufrir convulsiones persistentes y trastornos conductuales y del aprendizaje.

## LECTURAS ADICIONALES

- CREE BA et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64:1270, 2005
- GOODIN DS et al: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 58:169, 2002
- HAUSER SL, OKSENBERG JR: The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52:61, 2006
- KAPPOŞ L et al: Effect of early vs delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: A 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 370:389, 2007
- LENNON VA et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106, 2004
- MILLER DH, LEARY SM: Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 6:903, 2007
- THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* July 29 2007, epub ahead of print
- RANSOHOFF RM: Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 356:2622, 2007
- TROIANO M et al: New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 61:300, 2007

# 376 Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

Las infecciones agudas del sistema nervioso constituyen algunos de los problemas más importantes en medicina, porque el paciente puede sobrevivir si se emprende la identificación oportuna, se llevan a cabo decisiones eficientes y el tratamiento se inicia pronto. Estos síndromes clínicos peculiares incluyen meningitis bacteriana aguda, meningitis vírica, encefalitis, infecciones focales como los abscesos encefálicos y el empiema subdural, y tromboflebitis infecciosa. Cada uno puede presentarse con un prólogo inespecífico de fiebre y cefalea, el cual en un sujeto que había estado sano puede considerarse en un principio benigno hasta que (con excepción de lo que ocurre en la meningitis vírica) aparecen alteraciones de la conciencia, signos neurológicos focales o convulsiones. Para el tratamiento oportuno es fundamental diferenciar de inmediato cada uno de los trastornos referidos, identificar el microorganismo patógeno y emprender la terapéutica con los antimicrobianos apropiados.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

(Fig. 376-1.) La medida inicial incluye dilucidar si la infección afecta predominantemente el espacio subaracnoideo (*meningitis*) o si hay signos de ataque generalizado o focal del tejido encefálico en los hemisferios cerebrales, el cerebro o el tronco encefálico. Si una infección vírica lesiona directamente el tejido encefálico se conoce al cuadro como *encefalitis*, en tanto que las infecciones focales por bacterias, hongos o parásitos que afectan ese tejido se clasifican como *cerebritis* o *abscesos*, según la presencia o ausencia de una cápsula.

La rigidez de la nuca ("cuello rígido") es el signo patognomónico de la irritación meníngea y aparece cuando el cuello resiste la flexión pasiva. Los signos de Kernig y Brudzinski son manifestaciones clásicas de irritación meníngea. El *signo de Kernig* se busca con el individuo en decúbito dorsal. El operador flexiona el muslo sobre el abdomen con la rodilla en flexión; los intentos de extensión pasiva de la rodilla desencadenan dolor en caso de haber irritación meníngea. El *signo de Brudzinski* se identifica con el paciente en decúbito dorsal; es positivo cuando la flexión pasiva del cuello origina flexión espontánea de las caderas y la rodilla. La sensibilidad y la especificidad de ambos signos no son seguras, si bien se les busca frecuentemente en la exploración física. Los dos pueden estar ausentes o ser mínimos en sujetos de muy corta edad o muy ancianos, en individuos inmunodeficientes o con depresión mental profunda. La elevada prevalencia de espondilopatía cervical en ancianos puede originar un resultado positivo falso en lo que toca a la rigidez de la nuca.

El tratamiento inicial se guía por algunas consideraciones: 1) Es necesario emprender lo más pronto posible el tratamiento empírico siempre que el clínico piense que una de las entidades diagnósticas importantes es la meningitis bacteriana. 2) Todos los individuos que en fecha reciente sufrieron traumatismo craneoencefálico tienen inmunodeficiencia, lesio-

nes cancerosas o neoplasias del sistema nervioso central (SNC) diagnosticadas o signos neurológicos focales que incluyan papiledema o menor nivel de conciencia deben ser sometidos a tomografía computadoraizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del encéfalo antes de emprender la punción lumbar (*lumbar puncture*, LP). En estos casos es importante no esperar los resultados de estudios y emprender de inmediato la antibioticoterapia sobre bases empíricas, pero se practicará antes de realizar estudios imagenológicos y punción lumbar. 3) Sólo raramente ocurren en la meningitis vírica (*aséptica*) depresión profunda del estado psíquico (somanolencia, coma), convulsiones o déficit neurológicos focales; los individuos con tales síntomas deben ser hospitalizados para una evaluación más detallada y para que reciban tratamiento empírico contra la meningoencefalitis bacteriana o vírica. 4) Los sujetos inmunocompetentes que tienen un nivel normal de conciencia, que no han recibido antimicrobianos y cuyo perfil de líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis vírica (pleocitosis linfocítica y concentración normal de glucosa) pueden ser tratados en consulta externa si hay seguridad de contacto y vigilancia apropiados. Si la persona en quien se sospecha meningitis vírica no mejora en 48 h habrá que revalorarla de inmediato por medio de un estudio neurológico y médico general de vigilancia, y se repetirán las investigaciones imagenológicas y de laboratorio, que a menudo incluirán una segunda punción lumbar.

## MENINGITIS BACTERIANAS AGUDAS

### DEFINICIÓN

La *meningitis bacteriana* es una infección supurativa aguda localizada dentro del espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede producir disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intracranal (*intracranial pressure*, ICP) y accidentes cerebrovasculares. La reacción inflamatoria afecta meninges, espacio subaracnoideo y parénquima cerebral (*meningoencefalitis*).

### EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis bacteriana es la forma más frecuente de infección intracraneal purulenta, con incidencia anual en Estados Unidos de más de 2.5 casos por 100 000 habitantes. La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado notablemente en años recientes y refleja una disminución impresionante de la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* y una disminución menor de los casos por *Neisseria meningitidis*, a consecuencia de la introducción y el uso cada vez más amplio de vacunas contra los dos microorganismos. En la actualidad los agentes patógenos que más a menudo causan meningitis bacterianas de origen comunitario son *Streptococcus pneumoniae* (aproximadamente 50%), *N. meningitidis* (casi 25%), estreptococos del grupo B (alrededor de 15%) y *Listeria monocytogenes* (casi 10%). En la actualidad *H. influenzae* provoca menos de 10% de los casos de meningitis bacteriana en casi todas las series.

### ETIOLOGÍA

*S. pneumoniae* (cap. 130) es el patógeno que más a menudo ocasiona meningitis en adultos mayores de 20 años, y es el microorganismo identificado en casi la mitad de los casos notificados (1.1 por 100 000 personas al año). Exis-

ten varios trastornos predisponentes que agravan el peligro de meningitis neumocócica, y el más importante es la neumonía por neumococos. Otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de sinusitis u otitis media aguda o crónica por neumococos, alcoholismo, diabetes, esplenectomía, hypogammaglobulinemia, deficiencia de complemento y traumatismo craneoencefálico con fractura de base de cráneo y salida de líquido cefalorraquídeo por las vías nasales (rinorrea de LCR). La mortalidad sigue siendo de alrededor de 20% a pesar del uso de antibióticos.

*Neisseria meningitidis* (cap. 136) origina 25% de los casos de meningitis bacteriana (0.6 casos por 100 000 personas al año) e incluso 60% de los casos en niños y adultos jóvenes de dos a 20 años de edad. La aparición de petequias o zonas purpúreas en la piel puede ser un signo importante que orienta hacia el diagnóstico de infección por meningococos. En algunos pacientes la enfermedad es fulminante y causa la muerte en término de horas de haber comenzado los síntomas. La infección puede ser iniciada por la colonización nasofaríngea, que origina el estado de portador asintomático o la enfermedad meningocócica invasora. El riesgo de enfermedad invasora después de la colonización nasofaríngea depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedador, entre ellos la capacidad de éste de producir anticuerpos antimeningocócicos y de lisar los meningococos, tanto por la vía clásica del complemento como por la alternativa. Las personas que sufren algún déficit de cualesquier de los componentes del complemento, incluida la properdina, tienen susceptibilidad muy alta a las infecciones meningocócicas.

Los bacilos entéricos gramnegativos constituyen una causa cada vez más frecuente de meningitis en individuos con enfermedades crónicas y debilitantes como diabetes, cirrosis o alcoholismo y en aquéllos con infecciones crónicas de vías urinarias. La meningitis por gramnegativos también complica intervenciones neuroquirúrgicas y en particular craneotomía.

En épocas pasadas el estreptococo del grupo B o *S. agalactiae* era el que causaba la meningitis predominante en neonatos, pero se le ha notificado con frecuencia cada vez mayor en personas mayores de 50 años, en particular las que tienen algún trastorno primario oculto.

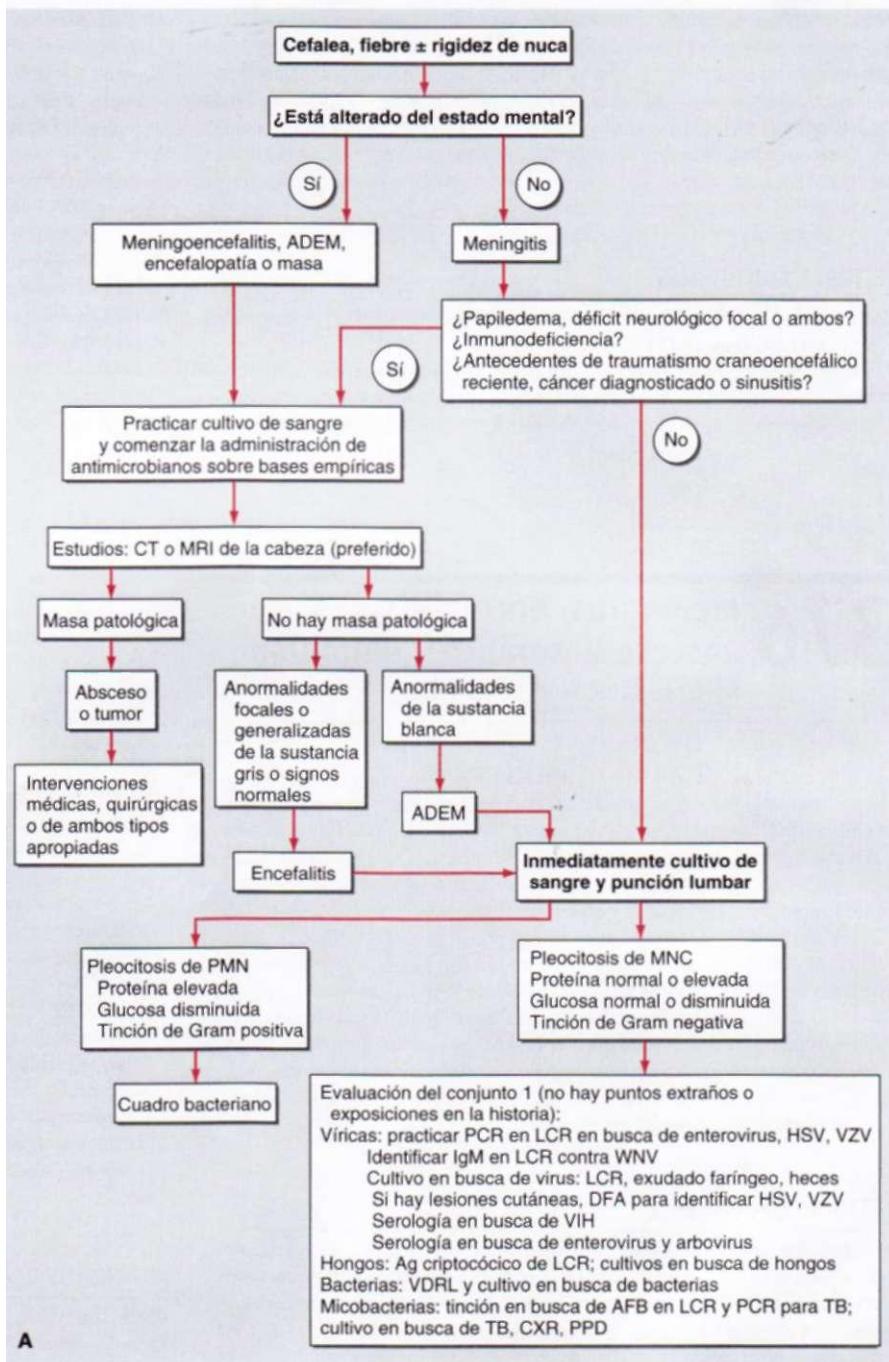
*Listeria monocytogenes* (cap. 132) ha sido una causa cada vez más importante de meningitis en neonatos (menos de un mes de vida), embarazadas, personas mayores de 60 años y sujetos inmunodeficientes de todas las edades. La infección se contagia al ingerir alimentos contaminados por *Listeria*. Se han informado casos de listeriosis humana de origen alimentario por la ingestión de ensalada de col, leche, quesos tiernos y algunos tipos de alimentos rápidos que comprenden carnes frías y salchichas crudas.

La frecuencia de meningitis por *H. influenzae* de tipo b (Hib) en niños ha disminuido de manera impresionante desde la aparición de la vacuna conjugada Hib, aunque se han comunicado casos raros de meningitis por Hib en niños vacunados. Más a menudo, *H. influenzae* produce meningitis en niños y adultos sin vacunar.

*Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasanegativos (cap. 129) son los microorganismos que con mayor frecuencia producen meningitis tras intervenciones neuroquirúrgicas, sobretodo de derivación de una hidrocefalia, o como complicación del uso de reservorios subcutáneos de tipo de Ommaya para la administración de quimioterapia intratecal.

#### FISIOPATOLOGÍA

Las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, colonizan inicialmente la nasofaringe uniéndose a las célu-



**FIGURA 376-1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de sujetos en quienes se sospechan infecciones del sistema nervioso central.** ADEM, encefalomielitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*); CT, tomografía computadoraizada; MRI, resonancia magnética; PMN, polimorfonucleares; MNC, mononucleares (*mononuclear cells*); LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HSV, virus de herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster; WNV, virus del Nilo occidental; DFA, anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody*); Ag, antígeno; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; AFB, bacilo acidorresistente; TB, tuberculosis; CXR, radiografía de tórax (*chest X-ray*); PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*); EBV, virus de Epstein-Barr; CTIFV, virus de la fiebre por garrapatas del Colorado (*Colorado tick fever virus*); HHV, virus herpético humano; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica.

las del epitelio nasofaríngeo. A continuación, las bacterias son transportadas a través de las células epiteliales en vacuolas de pared membranosa hacia el espacio intravascular, o invaden este espacio creando separaciones entre las uniones intercelulares herméticas apicales de las células del epitelio cilíndrico. Una vez que las bacterias acceden al torrente sanguíneo son capaces, gracias a su cápsula de polisacáridos, de eludir la fagocitosis de los neutrófilos y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento. Ya en el torrente sanguíneo, las bacterias pueden llegar a los plexos coroideos intraventriculares. La infección de las células epiteliales de los plexos coroideos permite a las bacterias el acceso directo al LCR. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, pueden adherirse directamente a las células endoteliales de los capilares cere-

Evaluación del conjunto 2 (si los resultados anteriores son negativos):

EBV: estudios serológicos, PCR en LCR

*Mycoplasma*: estudios serológicos, PCR en LCR

Influenza A, B: estudios serológicos, cultivo de material de vías respiratorias, PCR en LCR

Adenovirus: estudios serológicos, exudado faríngeo, PCR en LCR

Hongos: anticuerpos contra coccidioides en LCR y suero,抗ígenos y anticuerpos contra *Histoplasma*

son estimuladas por el TNF y la IL-1 también producen y secretan quimiocinas (citocinas que inducen la migración quimiotáctica de los leucocitos) y otras citocinas proinflamatorias. Además, la bacteriemia y las citocinas inflamatorias inducen la producción de aminoácidos excitadores, de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (radicales de oxígeno libre, óxido nítrico y peroxinitritos), y de otros mediadores que pueden provocar la muerte de las células cerebrales.

Gran parte de la fisiopatología de la meningitis bacteriana es consecuencia directa del aumento de los valores en el LCR de citocinas y quimiocinas. El TNF y la IL-1 actúan sinérgicamente aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que induce la formación de edema vasogénico y la salida de proteínas del suero hacia el espacio subaracnoideo (fig. 376-2). El exudado subaracnoideo compuesto de material proteináceo y de leucocitos obstruye el flujo del LCR a través del sistema ventricular y disminuye la capacidad reabsorbiva de las granulaciones aracnoides en los senos durales, produciendo hidrocefalia tanto obstructiva como comunicante y edema intersticial concomitante.

Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de las selectinas en las células endoteliales de los capilares cerebrales y en los leucocitos, lo que permite a estos últimos adherirse a las células endoteliales vasculares y, posteriormente, migrar hacia el LCR. La adherencia de los leucocitos a las células del endotelio capilar aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, permitiendo la salida de proteínas del plasma hacia el LCR, que se añaden al exudado inflamatorio. La desgranulación de los neutrófilos hace que se liberen metabolitos tóxicos que contribuyen al edema citotóxico y al daño y muerte celulares. Al contrario de lo que se pensaba en un principio, los leucocitos del LCR probablemente contribuyen poco a resolver la infección bacteriana del líquido cefalorraquídeo.

En las primeras fases de la meningitis se produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral, seguido de decrecimiento de dicho flujo junto con la pérdida de la autorregulación cerebrovascular (cap. 269). También ocurre angostamiento de las grandes arterias de la

base del encéfalo por la presión que ejerce el exudado purulento en el espacio subaracnoideo y la infiltración de células inflamatorias en la pared arterial con engrosamiento de la íntima (*vasculitis*), y puede ocurrir isquemia e infarto, obstrucción de ramas de la arteria cerebral media por trombosis, trombosis de los grandes senos venosos del cerebro y tromboflebitis de las venas de la corteza cerebral. La combinación de edemas intersticial, vasógeno y citotóxico hace que aumente la presión intracranal y cause coma. La hernia encefálica por lo común es consecuencia de los efectos del edema cerebral, focal o generalizado; también intervienen la hidrocefalia y la trombosis de senos de la duramadre o de venas corticales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La meningitis puede presentarse como una enfermedad aguda fulminante que avanza rápidamente en pocas horas, o como una infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La tríada clínica clásica consta de fiebre, cefalea y rigidez de nuca. En más de 75% de los pacientes ocurre una disminución del nivel de conciencia que puede variar desde letargo hasta el coma. Síntomas comunes también incluyen náusea, vómito y fotofobia.

Hasta en 20 a 40% de los pacientes las convulsiones forman parte del cuadro clínico inicial de una meningitis bacteriana. Las convulsiones focales suelen deberse a isquemia o infarto arterial focal, a trombosis hemorrágica de las venas corticales o a edema focal. La actividad convulsiva generalizada y el estado epiléptico pueden ser causados por hiponatremia, anoxia cerebral y, con menor frecuencia, los efectos tóxicos de antimicrobianos como la penicilina en dosis altas.

El aumento de la ICP es una complicación esperada de las meningitis bacterianas y es, en esta enfermedad, la causa principal de obnubilación y coma. En más de 90% de los pacientes la presión de abertura del LCR es > 180 mm H<sub>2</sub>O y en 20% es > 400 mm H<sub>2</sub>O. Los signos de aumento de la ICP son disminución o

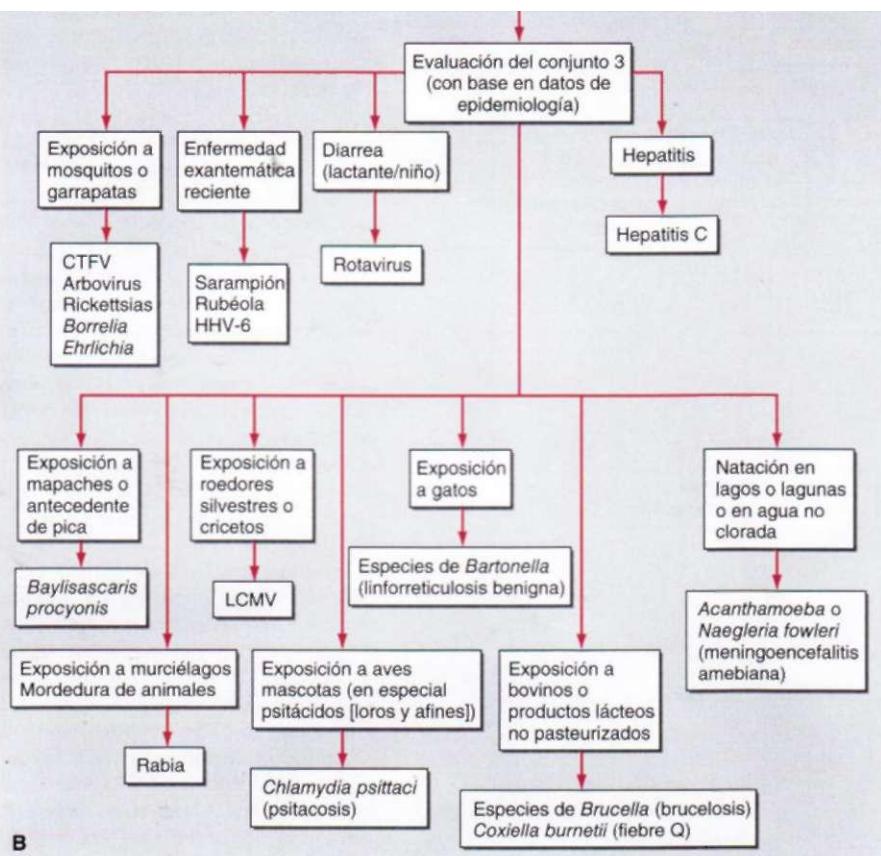


FIGURA 376-1. (Continuación.)

brales y, después, migrar a través de estas células o entre ellas hasta alcanzar el LCR. Una vez aquí, las bacterias pueden multiplicarse rápidamente debido a la ausencia de defensas inmunitarias eficaces del hospedador. El LCR normal contiene pocos leucocitos y cantidades relativamente pequeñas de proteínas del complemento y de inmunoglobulinas. La escasez de estas dos últimas impide la opsonización eficaz de las bacterias, un requisito imprescindible para que los neutrófilos las fagociten. La fagocitosis de las bacterias también se ve alterada por la naturaleza líquida del LCR, que es menos propicio para la fagocitosis que un sustrato hístico sólido.

Un paso fundamental en la patogenia de la meningitis bacteriana es la reacción inflamatoria que la invasión de las bacterias provoca. Muchas de las manifestaciones y complicaciones neurológicas de las meningitis bacterianas son consecuencia de la respuesta inmunitaria contra el patógeno invasor, más que de un daño hístico directo producido por las bacterias. En consecuencia, el daño neurológico puede avanzar incluso después de que el LCR haya sido esterilizado por el tratamiento antibiótico.

La lisis de las bacterias, con la consiguiente liberación en el espacio subaracnoideo de componentes de su pared celular, es el primer paso de la inducción de la respuesta inflamatoria y de la formación de un exudado purulento en el espacio subaracnoideo (fig. 376-2). Los componentes de la pared celular, como las moléculas de lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas y el ácido teicoico y los peptidoglucanos de *S. pneumoniae*, inducen la inflamación meníngea estimulando la producción de citocinas y de quimiocinas inflamatorias por la microglia, los astrocitos, los monocitos, las células endoteliales de los microvasos y los leucocitos del LCR. En los modelos experimentales de meningitis las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y la interleucina (IL) 1, aparecen en el LCR al cabo de 1 a 2 h tras la inoculación intracisternal de LPS. Esta respuesta de las citocinas va seguida rápidamente de aumento de la concentración de proteínas y de leucocitos en el LCR. Los leucocitos y las células hísticas que

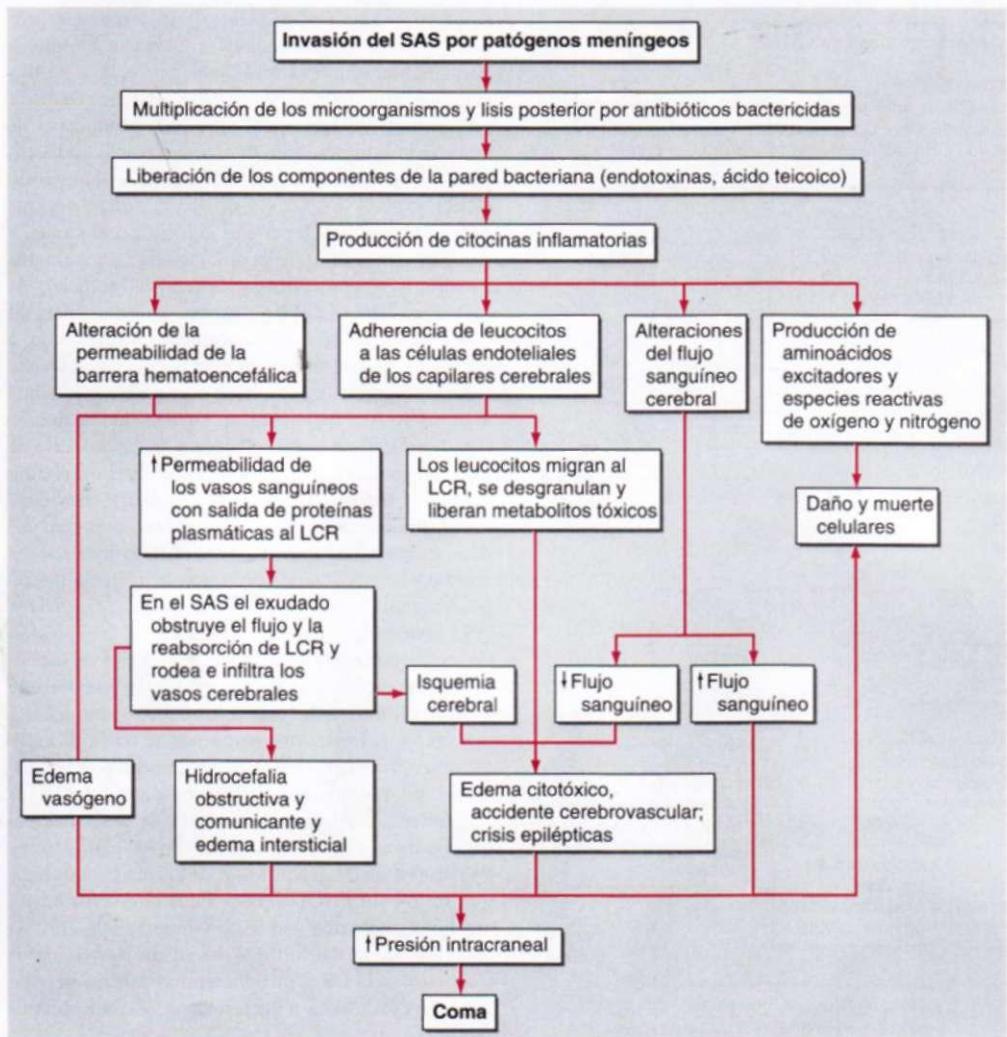


FIGURA 376-2. Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana. SAS, espacio subaracnoideo; LCR, líquido cefalorraquídeo.

deterioro del nivel de conciencia, edema de papila, pupilas dilatadas que reaccionan poco a la luz, parálisis del sexto par craneal, posturas de descerebración y reflejo de Cushing (bradicardia, hipertensión y respiraciones irregulares). La complicación más fatídica de la hipertensión intracraneal es la herniación cerebral. La incidencia de herniación en los pacientes con meningitis bacteriana se estima en 1 a 8% de los casos.

Algunos signos clínicos específicos pueden orientar el diagnóstico de microorganismos individuales y se exponen con mayor detalle en capítulos específicos dedicados a dichos agentes patógenos. El más importante de estos signos es la erupción de la meningococemia, que comienza en la forma de maculopápulas eritematosas difusas que se asemejan al exantema vírico, pero las lesiones cutáneas de la meningococemia rápidamente se transforman en petequias. Estas últimas aparecen en tronco y extremidades pélvicas, en las membranas mucosas y las conjuntivas, y a veces en las palmas y las plantas.

#### DIAGNÓSTICO

Si se sospecha meningitis bacteriana hay que obtener inmediatamente sangre para cultivo y emprender sin tardanza la antibioticoterapia sobre bases empíricas (cuadro 376-1). El diagnóstico de meningitis bacteriana se hace por estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) (cuadro 376-2). La decisión de practicar estudios neuroimágenes (tomografía computadorizada o resonancia magnética) antes de la punción lumbar exige buen juicio clínico. En la persona inmunocompetente sin antecedentes recientes de traumatismo craneoencefálico, que tiene un nivel normal de conciencia y ningún signo de papiledema o de déficit neurológicos focales, una maniobra segura es la punción lumbar sin practicar previamente estudios neuroimágenes. Si se retrasa la punción para la práctica de los estudios mencionados habrá que emprender antibioticoterapia sobre bases empíricas después de haber practicado los cul-

tivos de sangre. La antibioticoterapia inicial unas pocas horas antes de la punción lumbar no altera de manera significativa el recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo o la concentración de glucosa en el mismo y es probable que no impida la visualización de microorganismos en la tinción de Gram o la detección de ácido nucleico bacteriano por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

Las alteraciones típicas del LCR en la meningitis bacteriana (cuadro 376-2) son: 1) leucocitosis polimorfonuclear (PMN) ( $>100$  células/pl en 90% de los casos); 2) decremento de la concentración de glucosa [ $<2.2$  mmol/L ( $<40$  mg/100 ml), una tasa de LCR/glucosa sérica  $<0.4$ , o ambas cosas, en casi 60% de los pacientes]; 3) aumento de la concentración de proteínas [ $>0.45$  g/L ( $>45$  mg/100 ml) en 90% de los casos], y 4) aumento de la presión de abertura ( $>180$  mmH<sub>2</sub>O en 90% de los casos). Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en más de 80% de los pacientes, y la tinción de Gram del LCR demuestra la presencia de microorganismos en más de 60% de los casos.

Las concentraciones de glucosa en el LCR  $<2.2$  mmol/L ( $<40$  mg/100 ml) son anormales, y pueden llegar a verse valores de cero en la meningitis bacteriana. El empleo de la tasa de LCR/glucosa sérica corrige la hiperglucemía que puede enmascarar un decremento relativo de la concentración de glucosa en el LCR. La concentración de glucosa en el LCR está disminuida cuando la tasa de LCR/glucosa sérica es menor de 0.6. Una tasa de LCR/glucosa sérica menor de 0.4 es muy sugerente de meningitis bacteriana, aunque puede verse también en otros procesos, como la meningitis micótica, tuberculosa y carcinomatosa. La concentración de glu-

cosa en el LCR tarda de 30 min a varias horas en equilibrarse con el valor en sangre; por este motivo, la administración de 50 mi de glucosa a 50% (D50) antes de la punción lumbar, como es práctica habitual en los servicios de urgencia, probablemente no altera en grado significativo la concentración de glucosa en el LCR, a menos que hayan transcurrido varias horas entre la administración de glucosa y la punción lumbar.

Una PCR de espectro amplio puede detectar números pequeños de microorganismos viables y no viables en LCR y es de esperarse que se utilice para el diagnóstico de meningitis bacteriana en pacientes que han recibido tratamiento previo con antibióticos orales o parenterales o en quienes son negativos la tinción de Gram y el cultivo del LCR. Cuando una PCR de espectro amplio es positiva, puede obtenerse una PCR bacteriana específica para detectar ácido nucleico de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* y *S. agalactiae* con base en la sospecha clínica del patógeno meníngeo. La prueba de aglutinación con látex (*latex agglutination*, LA) para la detección de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B y cepas K1 de *E. coli* en LCR han sido de utilidad para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana, pero han sido sustituidas por los análisis para bacterias en LCR. La prueba de aglutinación de látex en LCR tiene *especificidad* de 95 a 100% para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, por lo que una prueba positiva para estos microorganismos es prácticamente diagnóstica de meningitis bacteriana. Sin embargo, la *sensibilidad* de esta prueba en el LCR es sólo de 70 a 100% para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, y de 33 a 70% para la detección de antígenos de *N. meningitidis*, por lo que una prueba negativa no excluye una infección por estos agentes. La prueba del Usado de amebocitos de Limulus (cacerola de mar) es una prueba diagnóstica rápida para la detección de endotoxinas de gramnegativos en el LCR, y por ello es útil para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos. Esta prueba tiene especificidad de 85 a 100% y sensibilidad cercana a 100%. Es decir, en prá-

I ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO  
DE MENINGITIS BACTERIANA E INFECCIONES FOCALES DEL SNC\*

## Indicación

**Productos pre témino o neonatos menores de un mes de vida**  
**Lactantes de 1-3 meses**

**Niños inmunocompetentes mayores de tres meses de vida y adultos menores de 55 años**

**Adultos >55 años y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes**

**Meningitis de origen nosocomial, meningitis posttraumática o después de cirugía neurológica, pacientes neutropénicos o sujetos con deterioro de la inmunidad de tipo celular**

## Antibióticos

**Ampicilina + cefotaxima**

**Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona**

**Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina**

**Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina**

**Ampicilina + ceftazidime + vancomicina**

## Dosis diaria total e intervalo entre una y otra dosis

## Niños (mayores de un mes de vida)

<b>Ampicilina</b>	<b>200 (mg/kg)/día, cada 4 h</b>	<b>12 g/día, cada 4 h</b>
<b>Cefepima</b>	<b>150 (mg/kg)/día, cada 8 h</b>	<b>6 g/día, cada 8 h</b>
<b>Cefotaxima</b>	<b>200 (mg/kg)/día, cada 6 h</b>	<b>12 g/día, cada 4 h</b>
<b>Ceftazidima</b>	<b>150 (mg/kg)/día, cada 8 h</b>	<b>6 g/día, cada 8 h</b>
<b>Ceftriaxona</b>	<b>100 (mg/kg)/día, cada 12 h</b>	<b>4 g/día, cada 12 h</b>
<b>Gentamicina</b>	<b>7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h<sup>a</sup></b>	<b>7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h</b>
<b>Meropenem</b>	<b>120 (mg/kg)/día, cada 8 h</b>	<b>3 g/día, cada 8 h</b>
<b>Metronidazol</b>	<b>30 (mg/kg)/día, cada 6 h</b>	<b>1 500-2 000 mg/día, cada 6 h</b>
<b>Nafcilina</b>	<b>100-200 (mg/kg)/día, cada 6 h</b>	<b>9-12 g/día, cada 4 h</b>
<b>Penicilina G</b>	<b>400 000 (U/kg)/día, cada 4 h</b>	<b>20-24 millones U/día, cada 4 h</b>
<b>Vancomicina</b>	<b>60 (mg/kg)/día, cada 6 h</b>	<b>2 g/día, cada 12 h<sup>b</sup></b>

\*Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis señaladas se usan en el supuesto de que la función de riñones e hígado es normal.

<sup>a</sup>Es importante ajustar las dosis con base en las concentraciones máxima y mínima de los antibióticos en suero; la concentración terapéutica de la gentamicina es: máxima: 5-8 ug/ml; mínima <2 pg/ml; la concentración terapéutica de la vancomicina es: máxima 25-40 pg/ml; mínima 5-15 (jg/millilitro).

ticamente todos los pacientes con meningitis bacterianas por gramnegativos la prueba del Usado de amebocitos de Limulus es positiva, aunque pueden producirse falsos negativos.

En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana es necesario practicar estudios neuroimagenológicos en el curso de su enfermedad. La MRI es preferible a la CT debido a su superioridad para demostrar la presencia de áreas de edema y de isquemia cerebrales. En los pacientes con meningitis bacteriana es frecuente que tras la administración de gadolinio se produzca un refuerzo meníngeo difuso, el cual sin embargo no es diagnóstico de meningitis, pues aparece en toda enfermedad del SNC asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Si existen lesiones cutáneas petequiales deben someterse a biopsia. El exantema de la meningococemia se origina por la siembra dérmica de microorganismos que lesionan el endotelio vascular y la biopsia de la piel puede revelar al microorganismo causante en la tinción de Gram.

**CUADRO 376-2 ANORMALIDADES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)  
EN LA MENINGITIS BACTERIANA**

<b>Presión de abertura</b>	<b>&gt;180 mmH<sub>2</sub>O</b>
<b>Número de leucocitos</b>	<b>10-10 000/pl; predominio de neutrófilos</b>
<b>Número de eritrocitos</b>	<b>Ausente en punción no traumática</b>
<b>Concentración de glucosa</b>	<b>&lt;2.2 mmol/L (&lt;40 mg/100 ml)</b>
<b>LCR/glucosa sérica</b>	<b>&lt;0.4</b>
<b>Concentración de proteína</b>	<b>&gt;0.45 g/L (&gt;45 mg/100 ml)</b>
<b>Tinción de Gram</b>	<b>Positiva en &gt;60%</b>
<b>Cultivo</b>	<b>Positivo en &gt;80%</b>
<b>Aglutinación de latex</b>	<b>El estudio puede ser positivo en individuos con meningitis por <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i> de tipo b, <i>E. coli</i>, y estreptococos del grupo B</b>
<b>Lisado de Limulus</b>	<b>Resultado positivo en caso de meningitis por gramnegativos</b>
<b>PCR</b>	<b>Detecta DNA bacteriano</b>

Nota: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningoencefalitis vírica, y en particular la causada por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV), puede remediar el cuadro inicial de la meningitis bacteriana (véase "Encefalitis vírica" más adelante en este capítulo). La encefalitis por HSV suele comenzar con cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, déficit neurológicos focales (como disfasia, hemiparesia) y convulsiones focales o generalizadas. Los resultados de los estudios con LCR, métodos neuroimagenológicos y trazos electroencefalográficos (EEG) permiten diferenciar entre la encefalitis por HSV y la meningitis bacteriana. El perfil típico en LCR en caso de infecciones víricas del sistema nervioso central es el de pleocitosis linfocítica con concentración normal de glucosa, a diferencia de la pleocitosis a base de polimorfonucleares y la hipoglucorraquia que es característica de la meningitis bacteriana. En la meningitis bacteriana no complicada no se identifican anomalías en la resonancia magnética (salvo el mayor contraste meníngeo). Por el contrario, en la encefalitis por HSV las imágenes de MR con reforzamiento T2 y recuperación de la inversión del líquido atenuado (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) se observan lesiones de gran intensidad en las regiones parietofrontal, anterior y medial del lóbulo temporal en la mayoría de los pacientes en las primeras 48 h a partir del inicio de los síntomas. Algunos pacientes con encefalitis por HSV tienen un modelo periódico distintivo en el EEG (véase más adelante en este capítulo).

Las rickettsiosis pueden asemejarse a las meningitis bacterianas (cap. 167). La fiebre moteada o exantemática de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF) se transmite por la picadura de una garrapata y es producida por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. Esta enfermedad con frecuencia se manifiesta por fiebre alta, postración, mialgias, cefalea, náusea y vómito. La mayoría de los pacientes presentan un exantema característico en las primeras 96 h desde el comienzo de los síntomas. Esta erupción es inicialmente un exantema maculopapular eritematoso, que puede ser difícil de distinguir del que produce la meningococemia. Esta erupción avanza a un exantema petequial, luego a un exantema purpúrico y, si no se trata, a necrosis de la piel o gangrena. El color de las lesiones cambia desde el rojo brillante al rojo muy oscuro y, a continuación, del verde amarillento al negro. La erupción comienza característicamente en las muñecas y los tobillos, para extenderse tanto distal como proximalmente en el transcurso de unas horas; llega a afectar las palmas y las plantas. El diagnóstico se confirma mediante la tinción con inmunofluorescencia de los especímenes de la biopsia cutánea. Las ehrliquiosis se transmiten por la picadura de la garrapata. Son cocobacilos pequeños, gramnegativos, de los cuales dos especies causan enfermedad en el ser humano. *Anaplasma phagocytophilum* causa ehrliquiosis granulocítica humana (*anaplasmosis*) y *Ehrlichia chaffeensis* causa ehrliquiosis monocítica humana. Las manifestaciones clínicas y por laboratorio de la infección son similares. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, náusea y vómito. Casi 20% de los pacientes tienen lesiones cutáneas maculopapulares o petequiales. En los exámenes de laboratorio hay evidencia de leucopenia, trombocitopenia y anemia con elevaciones moderadas en la aminotransferasa de alanina, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa de lactato. Los pacientes con RMSF y aquellos con ehrliquiosis pueden tener alteración del nivel de conciencia que va desde el letargo leve hasta el coma, confusión, signos neurológicos focales, parálisis de los pares craneales, hiperreflexia y convulsiones.

También hay que pensar en la presencia de infecciones focales supuradas del sistema nervioso central (véase más adelante en este capítulo), incluidos el empiema subdural y epidural y los abscesos encefálicos, en particular cuando se identifican signos neurológicos focales. Se realiza inmediatamente la resonancia magnética en todo individuo en quien se sospeche meningitis y que muestre signos focales, para detectar infección intracraneal y buscar áreas acompañantes de infección en los senos o las apófisis mastoides.

Diversos trastornos no infecciosos del SNC pueden parecerse a la meningitis bacteriana. La principal entidad en estos casos es la hemorragia subaracnoidal (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) (cap. 269). Otras posibilidades incluyen meningitis química al romperse el contenido de una neoplasia y pasar al LCR (p. ej., desde un glioma quístico, o un quiste epidermoide o dermoide o un craneofaringioma); meningitis por hipersensibilidad inducida por fármacos; meningitis carcinomatosa o linfomatosa; la que ocurre en trastornos inflamatorios como sarcoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y enfermedad de Behcet; apoplejía hipofisaria y síndromes uveomeningíticos (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

En algunas ocasiones hay que incluir la meningitis de evolución subaguda (cap. 377) entre las entidades que integran el diagnóstico diferencial de la meningitis aguda. Sus causas principales incluyen *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 158), *Cryptococcus neoformans* (cap. 195), *Histoplasma capsulatum* (cap. 192), *Coccidioides immitis* (cap. 193) y *Treponema pallidum* (cap. 162).

## 1 MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

**TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO.** (Cuadro 376-1.) La meningitis bacteriana es una urgencia médica. El objetivo es comenzar el tratamiento antibiótico en los primeros 60 min de la llegada del paciente al servicio de urgencias. En aquellos pacientes en quienes se sospeche una meningitis bacteriana debe comenzarse un tratamiento antimicrobiano empírico antes de conocer los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos del LCR. *S. pneumoniae* (cap. 128) y *N. meningitidis* (cap. 136) son los microorganismos que con mayor frecuencia producen las meningitis extrahospitalarias. Por el surgimiento de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana que se sospecha fue adquirida de manera extrahospitalaria en niños y adultos debe incluir una combinación de dexametasona, una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefotaxima) y vancomicina más aciclovir, porque la encefalitis por HSV es la principal enfermedad que debe incluirse en el diagnóstico diferencial, así como la administración de doxiciclina durante la temporada de garrapatas para tratar infecciones bacterianas transmitidas por dicho artrópodo. La ceftriaxona o cefotaxima proporciona buen espectro para *S. pneumoniae* susceptible, estreptococo del grupo B y *H. influenzae* así como espectro adecuado para *N. meningitidis*. La cefepima es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro con actividad *in vitro* similar a la de la cefotaxima o ceftriaxona contra *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* y mayor actividad contra el género *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*. En estudios clínicos se ha demostrado que la cefepima es equivalente a la cefotaxima en el tratamiento de la meningitis neumocócica sensible a penicilina y meningocócica y se ha utilizado con éxito en algunos pacientes con meningitis por *Enterobacter* y *P. aeruginosa*. Al tratamiento empírico debe añadirse ampicilina para cubrir *L. monocytogenes* en niños menores de tres meses de edad y en personas mayores de 55 años, o en aquéllas en quienes se sospeche una alteración de la inmunidad celular como consecuencia de enfermedad crónica, trasplante de órgano, embarazo, enfermedad neoplásica o tratamiento immunodepresor. En las meningitis intrahospitalarias, sobre todo en las que se producen tras las intervenciones neuroquirúrgicas, estafilococos y bacterias gramnegativas son los agentes etiológicos más frecuentes, incluida *P. aeruginosa*. En estos pacientes, el tratamiento empírico debería incluir una combinación de vancomicina y ceftazidima, cefepima o meropenem. En los pacientes neuroquirúrgicos y en los neutropénicos, ceftriaxona y cefotaxima deben sustituirse por ceftazidima, cefepima o meropenem, ya que ésta es la única cefalosporina con actividad aceptable contra *P. aeruginosa* en el SNC. El meropenem es un carbapenémico muy activo *in vitro* contra *L. monocytogenes*, y también se ha demostrado su eficacia en casos de meningitis causada por *P. aeruginosa*, posee actividad satisfactoria contra neumococos resistentes a penicilina. En la meningitis experimental por neumococos, la actividad del meropenem fue similar a la propia de la ceftriaxona, aunque inferior a la de vancomicina, para esterilizar los cultivos de LCR. No ha sido suficiente el número de pacientes de meningitis bacteriana que se incluyeron en las investigaciones clínicas del meropenem para evaluar definitivamente su eficacia.

**TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO. Meningitis meningocócica.** (Cuadro 376-3.) Aunque ceftriaxona y cefotaxima proporcionan empíricamente cobertura adecuada contra *N. meningitidis*, la penicilina G continúa siendo

**CUADRO 376-3 ANTIMICROBIOS CONTRA INFECCIONES DEL SNC POR BACTERIAS, SEGÚN CADA MICROORGANISMO PATÓGENO\***

Microorganismo	Antibióticos
<i>Neisseria meningitidis</i>	
Sensible a penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensible a penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Resistente a penicilina	(Ceftriaxona o cefotaxima) + vancomicina Ceftriaxona o cefotaxima Ceftazidima o cefepima o meropenem
Bacilos gramnegativos (excepto especies de <i>Pseudomonas</i> )	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nafcilina Vancomicina Ampicilina + gentamicina Ceftriaxona o cefotaxima Penicilina G o ampicilina
Especies de <i>Staphylococcus</i>	
Sensibles a meticilina	Nafcilina
Resistentes a meticilina	Vancomicina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G o ampicilina
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol
Especies de <i>Fusobacterium</i>	Metronidazol

\*Las dosis son las indicadas en el cuadro 376-1.

el antibiótico más adecuado para la meningitis meningocócica producida por cepas sensibles a él. Se han identificado cepas de *N. meningitidis* con moderada resistencia a la penicilina, pero los pacientes infectados con estas cepas han sido tratados con éxito con penicilina. Es necesario probar la susceptibilidad a la penicilina y a la ampicilina de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en el LCR, y si se encuentra resistencia, la penicilina debe sustituirse por cefotaxima o por ceftriaxona. Para la meningitis meningocócica no complicada basta con siete días de antibioticoterapia intravenosa. El caso inicial y todos los que han mantenido un contacto estrecho con él deberían recibir quimioprofilaxis, con un régimen de dos días de rifampicina (600 mg cada 12 h durante dos días en adultos y 10 mg/kg cada 12 h por dos días en niños mayores de un año). No se recomienda el uso de rifampicina en mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de ciprofloxacina (750 mg), una dosis de aztreomicina (500 mg), o una dosis intramuscular (IM) de ceftriaxona (250 mg). Se entiende por personas que han mantenido una relación estrecha con el paciente a aquéllas que han tenido contacto con las secreciones bucofaríngeas, sea por besos o por compartir juguetes, bebidas o cigarrillos.

**Meningitis neumocócica.** La terapia antimicrobiana de la meningitis por neumococos comienza con el uso de una cefalosporina (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina. En el caso de todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en LCR se evaluará la sensibilidad a penicilina y cefalosporinas. Una vez que se conocen los resultados del antibióticograma, el tratamiento puede modificarse conforme a esos resultados (cuadro 376-3). En el caso de la meningitis por *S. pneumoniae*, se considera que una cepa de este microorganismo es sensible a la penicilina cuando la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) es <0.06 pg/ml, que tiene resistencia intermedia cuando la MIC es de 0.1 a 1 pg/ml, y que la resistencia es muy alta cuando la MIC es >1 pg/ml. Las cepas de *S. pneumoniae* que tienen MIC para las cefalosporinas <0.5 pg/ml se consideran sensibles a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima). Aquellas cepas con MIC de 1 pg/ml se considera que tienen resistencia intermedia, y las que tienen una MIC >2 pg/ml son consideradas resistentes. En las meningitis por neumococo con MIC para la cefotaxima o la ceftriaxona <0.5 pg/ml, el tratamiento con cefotaxima o con ceftriaxona suele ser adecuado. Si la MIC es >1 pg/ml, el antibiótico que debe emplearse es la vancomicina. La rifampicina puede asociarse a la vancomicina debido a su acción sinérgica, pero no se recomienda su uso en monoterapia porque aparecen rápidamente resistencias. Para la meningitis neumocócica se aconseja un tratamiento de dos semanas con antibiótico intravenoso.

Para confirmar la esterilización del LCR, a los pacientes que sufren una meningitis por *S. pneumoniae* hay que repetirles la punción lumbar cuando hayan transcurrido 24 a 36 h desde el comienzo del tratamiento antibiótico. Si tras 24 a 36 h de tratamiento antibiótico el LCR no se ha esterilizado, esto debe interpretarse como un signo de resistencia al antibiótico. Los pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas que no responden al tratamiento intravenoso con vancomicina sola pueden beneficiarse de añadir vancomicina por vía intraventricular. Es preferible la vía de administración intraventricular a la intratecal, porque con esta última no siempre se consiguen unas concentraciones adecuadas de vancomicina en los ventrículos cerebrales.

**Meningitis por *L. monocytogenes*.** La meningitis producida por este microorganismo se trata con ampicilina durante al menos tres semanas (cuadro 376-3). Suele añadirse gentamicina (2 mg/kg de dosis de carga seguidos de 7.5 mg/kg/día administrados cada 8 h y ajustados según los valores séricos y la función renal). La combinación de trimetoprim (10 a 20 mg/kg/día) y sulfametoazol (50 a 100 mg/kg/día) administrados cada 6 h constituye una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina.

**Meningitis estafilocócica.** La meningitis por cepas sensibles de *S. aureus* estafilococos coagulasa-negativos se trata con nafcilina (cuadro 376-3). La vancomicina es el fármaco que debe emplearse contra los estafilococos resistentes a la meticilina y para aquellos pacientes alérgicos a la penicilina. En estos pacientes deben hacerse controles del LCR durante el tratamiento. Si después de 48 h de tratamiento con vancomicina intravenosa el LCR no se ha esterilizado, puede añadirse vancomicina intratecal o intraventricular, en una dosis de 20 mg diarios.

**Meningitis por bacilos gramnegativos.** En el tratamiento de las meningitis por bacilos gramnegativos resultan igual de eficaces las cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima, con la excepción de la meningitis producida por *P. aeruginosa*, que debe tratarse con ceftazidima, cefepima o meropenem (cuadro 376-3). Para el tratamiento de las meningitis por bacilos gramnegativos se recomiendan tres semanas de antibióticos intravenosos.

**TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO.** La liberación de componentes de la pared celular bacteriana por los antibióticos bactericidas da lugar a la producción de las citocinas inflamatorias IL-1 y TNF en el espacio subaracnoideo. La dexametasona ejerce su efecto beneficioso inhibiendo la síntesis de IL-1 y de TNF a nivel del mRNA, disminuyendo la resistencia a la reabsorción del LCR, y estabilizando la barrera hematoencefálica. El fundamento para administrar dexametasona 20 min antes del trata-

miento antibiótico se basa en que inhibe la producción del TNF por los macrófagos y la microglia, pero sólo si se administra antes de que estas células sean activadas por las endotoxinas. La dexametasona no altera la producción del TNF una vez que ésta ha sido ya inducida. Los resultados de los ensayos clínicos del tratamiento con dexametasona en niños, la mayoría con meningitis producidas por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, han demostrado su eficacia para disminuir la inflamación meníngea y secuelas neurológicas como la incidencia de pérdida de audición de tipo neurosensitivo.

En una investigación prospectiva hecha en Europa sobre el tratamiento complementario contra la meningitis bacteriana aguda en 301 adultos, se observó que la dexametasona disminuyó el número de resultados desfavorables (15 en comparación con 25%,  $p=0.03$ ) incluida la muerte (7 en comparación con 15%,  $p=0.04$ ). Los beneficios fueron más notables en sujetos con meningitis neumocócica. Se administraron 10 mg de dexametasona por vía intravenosa 15 a 20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y se repitió la misma dosis cada 6 h durante cuatro días. Los resultados fueron confirmados en una segunda investigación de dexametasona en adultos con meningitis neumocócica. En circunstancias óptimas la administración de dexametasona debe comenzarse 20 min antes de la primera dosis de antibióticos, o al menos no después de ésta. Es poco probable que se obtenga beneficio significativo si se emprende el uso del corticoesteroide después de 6 h de haberse iniciado la administración del antimicrobiano. La dexametasona puede disminuir la penetración de vancomicina en el líquido cefalorraquídeo y retrasa la esterilización de dicho líquido en modelos experimentales de meningitis por *S. pneumoniae*. Como consecuencia, es importante comparar con enorme cuidado los beneficios posibles cuando la vancomicina sea el antibiótico mas indicado. Como otra posibilidad se puede administrar vancomicina por vía intraventricular.

**HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL.** El tratamiento urgente de la hipertensión intracraneal comprende elevación de la cabeza del paciente 33 a 45°, hiperventilación con intubación ( $\text{PaCO}_2$  25 a 30 mmHg) y manitol. Los pacientes con hipertensión intracraneal deben tratarse en una unidad de cuidados intensivos: la medición exacta de la presión intracraneal se consigue mejor mediante un sistema intracraneal de control de la presión. **El tratamiento de la hipertensión intracraneal se expone detalladamente en el capítulo 269.**

## PRONÓSTICO

Las meningitis producidas por *H. influenzae*, *N. meningitidis* o estreptococos del grupo B tienen mortalidad de 3 a 7%; las producidas por *L. monocytogenes*, de 15%, y las debidas a *S. pneumoniae*, de 20%. En términos generales, el riesgo de muerte por una meningitis bacteriana aumenta con: 1) la disminución del nivel de conciencia en el momento del ingreso hospitalario, 2) la aparición de convulsiones en las primeras 24 h del ingreso, 3) los signos de hipertensión intracraneal, 4) la edad temprana (lactantes) o >50 años, 5) la presencia de otros trastornos simultáneos como choque, necesidad de ventilación asistida, o ambos factores a la vez y 6) el retraso en el comienzo del tratamiento. En algunas series se han considerado como factores predictivos de mayor mortalidad y de peor pronóstico el decremento de la concentración de glucosa en el LCR [ $<2.2 \text{ mmol/L} (<40 \text{ mg/100 mL})$ ] y un marcado incremento de la concentración de proteínas en el LCR [ $>3 \text{ g/L} (>300 \text{ mg/100 mL})$ ]. Casi 25% de los sobrevivientes de una meningitis bacteriana sufren secuelas de grado moderado a grave, aunque la incidencia exacta varía con el agente infeccioso causativo. Las secuelas más frecuentes consisten en disminución de la capacidad intelectual, alteración de la memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y trastornos de la marcha.

## MENINGITIS VÍRICA AGUDA

### CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con meningitis vírica por lo general presentan cefalea, fiebre y signos de irritación meníngea asociados con un perfil inflamatorio del LCR (véase más adelante en este capítulo). La cefalea de la meningitis vírica suele ser frontal o retroorbitaria y se le asocia con fotofobia y dolor con el movimiento de los ojos. En la mayor parte de los casos se observa rigidez de nuca pero ésta puede ser leve y presentarse sólo cerca del límite de la anteflexión del cuello. Las manifestaciones generales incluyen malestar, mialgias, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea o combinaciones de éstos. Los pacientes a menudo tienen letargo leve o somnolencia; sin embargo en la meningitis vírica es poco común la presencia de alteraciones profundas de la conciencia como estupor, coma o confusión notable y sugiere la presencia de encefalitis u otros diagnósticos alternativos. De la misma forma, las convulsiones o signos neurológicos focalizados o síntomas o anomalías de neuroimagen que indican la presencia de afección del parénquima no son típicos de la meningitis vírica y sugieren la presencia de encefalitis u otras infecciones del SNC, o bien de procesos inflamatorios.

## VIRUS QUE CAUSAN MENINGITIS Y ENCEFALITIS AGUDAS EN ESTADOS UNIDOS

### Meningitis aguda

#### Comunes

Enterovirus (virus Coxsackie, ecovirus y enterovirus humano 68-71)  
Virus del herpes simple tipo 2  
virus transmitidos por artrópodos  
VIH

#### Menos comunes

Virus de varicela-zoster  
virus de Epstein-Barr  
Virus de coriomeningitis linfocítica

### Encefalitis aguda

#### Comunes

Herpesvirus  
Virus del herpes simple tipo 1  
Virus de varicela-zoster  
Virus de Epstein-Barr  
Virus transmitidos por artrópodos  
Virus de La Crosse  
Virus del Nilo occidental  
Virus de la encefalitis de San Luis

#### Menos comunes

Rabia  
Virus de la encefalitis equina oriental  
Virus de la encefalitis equina occidental  
Virus Powassan  
Citomegalovirus<sup>\*</sup>  
Enterovirus<sup>\*</sup>  
Fiebre de la garrafa del Colorado  
Parotiditis

Hospedadores con inmunodepresión.

## CAUSAS

Empleando diversas técnicas diagnósticas, en que se incluye PCR de LCR, cultivo y estudios serológicos, puede encontrarse una causa vírica específica en 75 a 90% de los casos de meningitis vírica. Los agentes más importantes son los enterovirus, HSV tipo 2 (HSV-2) y arbovirus (cuadro 376-4). Los cultivos del LCR son positivos en 30 a 70% de los pacientes, dependiendo de la frecuencia del aislamiento de cada agente vírico. Alrededor de dos terceras partes de los casos de meningitis aséptica con cultivo negativo tienen etiología vírica específica que puede identificarse mediante las pruebas de PCR en el LCR (véase más adelante en este capítulo).

## EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis vírica no es una enfermedad de reporte obligado; sin embargo se calcula que la incidencia es cercana a 75 000 casos por año. En climas templados hay un incremento sustancial de los casos durante los meses de verano y la primera parte del otoño, lo que refleja el predominio estacional de las infecciones por enterovirus y arbovirus, con incidencia mensual máxima aproximada de un caso declarado por cada 100 000 habitantes.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

**Estudio del LCR.** La prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico de la meningitis es el examen del LCR. El perfil típico de la meningitis vírica consiste en pleocitosis linfocítica (25 a 500 células/pl), proteínas ligeramente elevadas [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80 mg/100 mL)], concentración normal de glucosa y presión de abertura normal o ligeramente elevada (100 a 350 mmH<sub>2</sub>O). Los microorganismos *no pueden* verse en las muestras teñidas con técnica de Gram o con tinción para bacilos acidorresistentes, ni con tinciones en fresco del LCR con tinta china. En raras ocasiones predominan los polimorfonucleares (PMN) en las primeras 48 h de la enfermedad, en particular en sujetos con infecciones por echovirus 9, o virus de la encefalitis equina oriental (*eastern equine encephalitis*, EEE) o las paperas. En 45% de los pacientes con meningitis por el virus del Nilo occidental (*West Nile virus*, WNV) ocurre pleocitosis con predominio de neutrófilos polimorfonucleares y puede persistir por una semana o más antes de modificarse a pleocitosis con predominio de linfocitos. A pesar de dichas excepciones, la presencia de pleocitosis por PMN en el LCR de un sujeto en quien se sospecha meningitis vírica debe hacer que el clínico piense inmediatamente en otra entidad diagnóstica, que incluya meningitis bacterianas o infecciones paramenígeas. En las meningitis víricas, el recuento total de células por microlitro en el LCR generalmente se sitúa entre 25 y 500, aunque a veces se ven recuentos celulares de varios miles, sobre todo en las infecciones producidas por el virus de la coriomeningitis linfocítica (*lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV) y por el de las paperas. En las infecciones víricas las cifras de glucosa en el LCR suelen ser normales, aunque pueden estar disminuidas en 10 a 30% de los casos debidos al virus de las paperas, así como en los casos de infección por el LCMV y, con menor frecuencia, en las infecciones por echovirus, otros enterovirus, virus del herpes simple de tipo 2 (HSV-2) o virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV). Como regla, una pleocitosis con predominio de linfocitos y con bajas concentraciones de glucosa sugiere meningitis micótica o tuberculosa,

meningoencefalitis por *Listeria* o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis y meningitis neoplásica).

Se ha planteado, como estudios que permiten diferenciar entre meningitis vírica y bacteriana o como marcadores de tipos específicos de infecciones víricas (p. ej., infección por VIH), la realización de métodos que miden en LCR los valores de proteínas, enzimas y mediadores, como proteína C reactiva, ácido láctico, deshidrogenasa láctica, neopterina, quinolínato, interleucinas 1 $\beta$  y 6, receptor soluble de IL-2, microglobulina P, y factor de necrosis tumoral, pero no hay certeza de su sensibilidad y especificidad y no se les utiliza ampliamente con fines diagnósticos.

**Amplificación del ácido nucleico vírico por la reacción en cadena de la polimerasa.** La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de DNA o RNA específicos de virus obtenidos de LCR se ha vuelto el método más importante para el diagnóstico de infecciones víricas en el sistema nervioso central. En las infecciones de dicho sistema por enterovirus y HSV, la PCR se ha tornado el método diagnóstico más indicado y es sustancialmente más sensible que los cultivos en busca de virus. La PCR del HSV también es un método diagnóstico importante en personas con episodios recurrentes de meningitis "aséptica", muchos de los cuales tienen DNA de HSV amplificables en el LCR, a pesar de la negatividad de los cultivos víricos. La PCR de LCR se ha empleado de manera sistemática para el diagnóstico de infecciones víricas del SNC causadas por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), VZV y virus de herpes humano 6 (*human herpesvirus 6*, HHV-6). Las pruebas de PCR en LCR se encuentran disponibles para el WNV, pero no son tan sensibles como la IgM en LCR. La PCR también es de utilidad en el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por *Mycoplasma pneumoniae* que puede simular meningitis y encefalitis vírica.

**Cultivo vírico.** La sensibilidad de los cultivos de LCR para el diagnóstico de meningitis y encefalitis víricas, a diferencia de su utilidad en las infecciones bacterianas, por lo general es mala. Además del LCR pueden aislarse virus específicos de faringe, heces, sangre y orina. Los enterovirus y adenovirus pueden encontrarse en las heces; los arbovirus, algunos enterovirus y el LCM V, en la sangre; el virus de las paperas y los citomegalovirus (CMV), en la orina, y los enterovirus, el virus de las paperas y los adenovirus, en lavados faríngeos. Durante las infecciones enterovíricas, la eliminación del virus en las heces persiste por varias semanas. La presencia de enterovirus en las heces no es diagnóstica y puede ser el resultado de siembra del virus a partir de una infección enterovírica previa, y también puede detectarse en algunos individuos asintomáticos durante epidemias por enterovirus.

**Estudios serológicos.** Para algunos virus, lo que incluye muchos arbovirus como WNV, los estudios serológicos aún son una herramienta diagnóstica fundamental. La medición de anticuerpos séricos es de menos utilidad para virus con altas tasas de seroprevalencia en la población general como los HSV, VZV, CMV y EBV. Para virus con bajas tasas de seroprevalencia, el diagnóstico de infección vírica aguda puede establecerse al documentar la seroconversión entre las fases aguda y de convalecencia (por lo común obtenida después de dos a cuatro semanas) o al demostrar la presencia de anticuerpos IgM específicos contra el virus. Corroborar la síntesis intrarraquídea de anticuerpos específicos contra virus, como se demuestra por un mayor índice de IgG o por la presencia de anticuerpos de tipo IgM en el LCR, suele ser muchísimo más útil que los estudios serológicos séricos solos, y puede aportar datos provisionales de infección del SNC. Los anticuerpos de tipo IgM en suero y LCR por lo común persisten sólo unos meses después de la infección aguda, aunque hay excepciones a la regla. Por ejemplo, se ha demostrado la persistencia de IgM contra WNV en algunos individuos durante más de un año después de la infección aguda. Por desgracia, el lapso que media entre el comienzo de la infección y la generación de anticuerpos específicos de un virus en el hospedador suele denotar que los datos serológicos son útiles más bien para la corroboración retrospectiva de un diagnóstico específico, y no para el diagnóstico o tratamiento urgente.

Las bandas de gammaglobulina oligoclonal en LCR aparecen en asociación con diversas infecciones víricas. Los anticuerpos asociados a menudo se dirigen contra proteínas víricas. Las bandas oligoclonales ocurren más a menudo en ciertas enfermedades neurológicas no infecciosas (p. ej., esclerosis múltiple) y pueden encontrarse en infecciones no víricas (p. ej., neurosífilis, neuroborreliosis de Lyme).

**Otros estudios de laboratorio.** A todos los pacientes con sospecha de meningitis vírica se les realiza biometría hemática completa con recuento diferencial, pruebas de función hepática y renal, tasa de eritrosedimentación

(erythrocyte sedimentation rate, ESR), proteína C reactiva, y mediciones en suero de electrólitos, glucosa, cinasa de creatina, aldolasa, amilasa y lipasa. No son necesarios los estudios de neuroimagen (MRI, CT) en pacientes con meningitis vírica no complicada, pero deben realizarse en aquellos con alteración del estado de conciencia, convulsiones, signos o síntomas neurológicos focales o perfiles atípicos en el análisis del líquido cefalorraquídeo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aspecto más importante en el diagnóstico diferencial de la meningitis vírica es considerar las enfermedades que pueden confundirse con meningitis vírica, lo que incluye: 1) meningitis bacteriana no tratada o con tratamiento parcial; 2) en etapas tempranas de meningitis causadas por hongos, micobacterias o *Treponema pallidum* (neurosífilis) en las cuales es común la pleocitosis con predominio de linfocitos, los cultivos pueden crecer con lentitud o ser negativos y podría no haber disminución de las concentraciones de glucosa en LCR en etapas iniciales; 3) meningitis causada por agentes como especies de *Mycoplasma*, *Listeria*, especies de *Brucella*, especies de *Coxiella*, especies de *Leptospira* y especies de *Rickettsia*; 4) infecciones paramenígeas; 5) meningitis neoplásica, y 6) meningitis secundaria a enfermedades inflamatorias no infecciosas, lo que incluye meningitis por hipersensibilidad, lupus eritematoso generalizado y otras enfermedades reumáticas, sarcoidosis, síndrome de Behcet y síndromes con uveomeningitis.

## CAUSAS VÍRICAS ESPECÍFICAS

Los *enterovirus* (cap. 184) son la causa más común de meningitis vírica, y representan más de 75% de los casos en los cuales puede identificarse una causa específica. La PCR de transcriptasa inversa (*reverse transcriptase PCR*, RT-PCR) de líquido cefalorraquídeo es el procedimiento diagnóstico preferido por su sensibilidad (>95%) y especificidad (>100%). Los enterovirus son la causa más probable de meningitis vírica en meses de verano, en especial en niños (<15 años), aunque ocurre en casos con baja frecuencia alrededor del año de edad. La incidencia de meningitis enterovírica disminuye con la edad, pero algunos brotes epidémicos afectan de manera preferente a niños mayores y adultos. La meningitis fuera del período neonatal suele ser benigna. Los pacientes presentan fiebre de inicio súbito, cefalea, rigidez de nuca y a menudo manifestaciones generales como vómito, anorexia, diarrea, tos, faringitis y mialgias. La exploración física debe incluir una búsqueda cuidadosa de estígmas de infección enterovírica, lo que incluye exantema, enfermedad de mano-pie-boca, herpangina, pleurodinia, miopericarditis y conjuntivitis hemorrágica. El perfil del LCR por lo común muestra pleocitosis con predominio de linfocitos (100 a 1 000 células/pl) con glucosa normal y concentración proteínica normal o ligeramente elevada. En casos poco frecuentes, puede haber predominio de PMN durante las primeras 48 h de la enfermedad. El tratamiento es de sostén y los pacientes por lo general se recuperan sin secuelas. Pueden ocurrir infecciones crónicas y graves en recién nacidos y en individuos con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia.

Las *infecciones por arbovirus* (cap. 189) ocurren de manera predominante en el verano y el principio del otoño. Las meningitis por arbovirus deben sospecharse cuando ocurren casos de meningitis y encefalitis en una región geográfica limitada durante el verano o el inicio del otoño. En las epidemias por WNV, las muertes de aves son resultado de infecciones premonitorias de la enfermedad en seres humanos. El antecedente de exposición a la garrapata o de viaje o residencia en áreas geográficas apropiadas sugiere la posibilidad de enfermedad vírica por picadura de garrapata del Colorado o infección por el virus de Powassan, aunque las enfermedades no víricas transmitidas por garrapata, incluida RMSF y neuroborreliosis de Lyme, pueden presentarse de la misma forma. La meningoencefalitis arbovírica por lo común se asocia con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con predominio de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas en LCR. Sin embargo, 40 a 45% de los pacientes con meningoencefalitis por WNV tienen neutrófilos en el SNC, la cual puede persistir por una semana o más. La poca frecuencia de la hipoglucorraquia en la infección por WNV así como la ausencia de tinciones de Gram positivas y los cultivos negativos ayudan a diferenciar a estos pacientes de los que sufren meningitis bacteriana. La presencia de un gran número de células plasmocitoides o de células mononucleares grandes similares a las células de Mollaret en LCR puede proporcionar un indicio para el diagnóstico de infección por WNV. El diagnóstico definitivo de meningoencefalitis por arbovirus se basa en demostrar la seroconversion en LCR con IgM específica para el virus. Las pruebas de PCR en líquido cefalorraquídeo están disponibles para algunos virus en laboratorios selectos y en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pero en el caso del WNV, la sensibilidad de la PCR en LCR (cerca de 70%) es inferior a los estudios serológicos en líquido cefalorraquídeo.

*La meningitis por HSV-2* (cap. 172) ocurre en aproximadamente 25% de las mujeres y 11% de los varones al momento del episodio inicial (primario) de herpes genital. De estos pacientes, 20% sufren ataques recurrentes de meningitis. El HSV-2 se ha identificado cada vez con mayor frecuencia como una causa importante de meningitis vírica en adultos, y en general tal vez sea la segunda en importancia entre los enterovirus como causa de meningitis vírica. El diagnóstico de meningitis por HSV suele establecerse con PCR para HSV en líquido cefalorraquídeo porque los cultivos pueden ser negativos, en especial en pacientes con meningitis recurrente. La demostración de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra HSV también puede ser de utilidad en el diagnóstico, aunque las pruebas de anticuerpos son menos sensibles y menos específicas que la PCR y podrían no ser positivas hasta después de la primera semana de infección. A diferencia de la encefalitis por HSV en adultos, en los cuales más de 90% de los casos son ocasionados por HSV-1, la mayor parte de los casos de meningitis por HSV son ocasionados por HSV-2. El antecedente de lesiones genitales de HSV o su presencia es un indicio diagnóstico importante, pero muchos pacientes con meningitis por HSV no tienen antecedentes y no hay evidencia de herpes genital activo al momento de la presentación. La mayor parte de los casos de meningitis recurrente, vírica o "aséptica", incluidos los de diagnóstico previo de meningitis de Mollaret, tal vez sean ocasionados por herpes de virus simple.

*La meningitis por VZV* debe sospecharse en presencia de varicela o de herpes zoster concurrentes. Sin embargo, es importante reconocer que en algunas series hasta 40% de las meningitis por el VZV se han presentado en ausencia de exantema. La frecuencia del VZV como causa de meningitis es muy variable, oscilando entre cifras tan bajas como 3% y tan altas como 20% en diferentes series. El diagnóstico suele basarse en PCR en LCR, aunque la sensibilidad de esta prueba podría no ser tan alta como para otros herpesvirus. En los pacientes en que la PCR en el LCR es negativa, el diagnóstico de infección del SNC por VZV puede establecerse demostrando la síntesis intratecal de anticuerpos específicos del VZV, o la presencia en el líquido cefalorraquídeo de anticuerpos IgM contra el VZV, o mediante cultivo del virus.

Las *infecciones por EBV* también pueden producir meningitis aséptica con o sin mononucleosis infecciosa asociada. La presencia de linfocitos atípicos en LCR o en sangre periférica sugiere infección por EBV, pero en ocasiones se observan en otras infecciones víricas. El EBV casi nunca se cultiva en LCR. Los estudios serológicos en suero y líquido cefalorraquídeo pueden ayudar a establecer la presencia de infección aguda, la cual se caracteriza por anticuerpos IgM contra la cápside vírica (*viral capsid antibodies*, VCA), anticuerpos contra antígenos tempranos (*early antigens*, EA) y la ausencia de anticuerpos contra antígenos nucleares relacionados con EBV (*EBV-associated nuclear antigen*, EBNA). La PCR en LCR es otra prueba diagnóstica importante, aunque resultados positivos pueden reflejar reactivación vírica relacionada con otras infecciones o procesos inflamatorios.

*La meningitis por VIH* debe sospecharse en todo paciente que acude con meningitis vírica sin factores de riesgo conocidos o sospechados para infección por VIH. La meningitis puede ocurrir después de la infección primaria con VIH en 5 a 10% de los casos y con menor frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad. En la meningitis por VIH son más comunes las parálisis craneales, sobre todo las que afectan al V, VII u VIII pares craneales en comparación con otras infecciones víricas. El diagnóstico puede confirmarse con la detección de genoma del VIH en sangre o LCR. La seroconversión puede presentarse de manera tardía y los pacientes con estudio serológico negativo para VIH que se sospecha tienen meningitis por dicho virus deben ser vigilados en busca de seroconversión tardía. Para una revisión más amplia de la infección por VIH, véase el capítulo 182.

*El virus de las paperas* (cap. 187) debe considerarse cuando la meningitis ocurre a finales de invierno o principios de la primavera, sobre todo en varones (proporción varón/mujer 3:1). Con el uso generalizado de la vacuna de las paperas con virus vivos atenuados en Estados Unidos desde 1967 la incidencia de meningitis por el virus de las paperas ha disminuido más de 95%. La presencia de orquitis, ooforitis, parotiditis, pancreatitis o elevaciones de lipasa y amilasa séricas sugiere este agente etiológico, pero su ausencia no excluye este diagnóstico. Hasta 30% de los pacientes con parotiditis presentan meningitis clínica, y >50% de los pacientes con meningitis presentan pleocitosis del LCR. La infección por el virus de las paperas confiere inmunidad para toda la vida, de manera que el antecedente de una infección demostrada excluye el diagnóstico. Los pacientes con meningitis tienen pleocitosis en LCR que rebasa 1 000 células/pl en 25% de los casos. Hay predominio de linfocitos en 75%, aunque ocurre neutrofilia en 25% de los casos. Ocurre hipoglucorraquia en 10 a 30% de los pacientes y puede ser un indicio para el diagnóstico cuando está presente. El diagnóstico por lo común se establece por el cultivo de virus en LCR o al detectar anticuerpos IgM o con la seroconversión. En algunos laboratorios de diag-

nóstico e investigación se encuentra disponible la PCR en líquido cefalorraquídeo. La frecuencia de meningitis por virus de la parotiditis ha disminuido de manera espectacular con el uso amplio de las vacunas de virus vivos atenuados contra la parotiditis. Se han reportado casos poco comunes de meningitis relacionada con la vacunación, con una frecuencia de 10 a 100 casos/100 000 dosis, por lo común dos a cuatro semanas después de la vacunación.

Debe sospecharse *infección por LCMV* (cap. 189) cuando ocurre meningitis aséptica a finales del otoño o en invierno y en individuos con antecedente de exposición al ratón casero (*Mus musculus*), roedores de laboratorio o como mascotas (p. ej., hámster, ratones, ratas) o a sus desechos. Algunos pacientes tienen manifestaciones asociadas como lesiones cutáneas, infiltrados pulmonares, alopecia, parotiditis, orquitis o miopericarditis. Los indicios de laboratorio para el diagnóstico de LCMV, además de las manifestaciones clínicas mencionadas antes, pueden incluir la presencia de leucopenia, trombocitopenia o pruebas de función hepática anormales. Algunos casos se manifiestan con pleocitosis notable en LCR (>1 000 células/pl) e hipoglucorraquia (<30%). El diagnóstico se basa en los estudios serológicos o en el cultivo del virus en líquido cefalorraquídeo.

## 0 MENINGITIS VÍRICA AGUDA

El tratamiento de casi todos los casos de meningitis vírica es sobre todo de tipo sintomático e incluye el uso de analgésicos, antipiréticos y antieméticos. Debe vigilarse el estado de líquidos y electrolitos. Los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana deben recibir tratamiento empírico apropiado dependiendo de los resultados del cultivo (véase antes en este capítulo). Podría no ser necesaria la hospitalización en individuos con buena respuesta inmunitaria con supuesta meningitis vírica y sin signos o síntomas focales, sin alteración significativa del nivel de conciencia y un perfil clásico en el LCR (pleocitosis con predominio de linfocitos, glucosa normal, tinción de Gram negativa) si puede asegurarse vigilancia médica y domiciliaria apropiada. Es necesario hospitalizar a los pacientes con inmunodepresión, aquellos con alteración significativa del estado de conciencia, con convulsiones o con la presencia de síntomas y signos focales que sugieran la posibilidad de encefalitis o de afección del parénquima cerebral y en aquellos pacientes que tienen perfil atípico del LCR. El aciclovir oral o intravenoso puede ser beneficioso en pacientes con meningitis causada por HSV-1 o HSV-2 y en casos de infección grave por EBV o VZV. Los datos con respecto al tratamiento de meningitis por HSV, EBV y VZV son muy limitados. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir aciclovir intravenoso (15 a 30 mg/kg/día en tres dosis divididas), lo cual puede continuarse con el fármaco oral con aciclovir (800 mg cinco veces al día), famciclovir (500 mg cada 8 h) o valaciclovir (1 000 mg cada 8 h) para un tratamiento total de siete a 14 días. Los pacientes con enfermedad menos grave pueden recibir tratamiento con fármacos orales solos. Los pacientes con meningitis por VIH deben recibir tratamiento antirretrovírico de gran actividad (cap. 182).

Los pacientes con meningitis vírica y una deficiencia de inmunidad humorral conocida (p. ej., agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) y que no estén recibiendo gammaglobulina por vía intramuscular o inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) deben ser tratados con estos productos. En algunos pacientes con meningitis crónica enterovírica que no han respondido al tratamiento con inmunoglobulinas intramusculares o intravenosas, se ha intentado la administración intraventricular de inmunoglobulinas mediante un reservorio de Ommaya.

Un fármaco experimental, el pleconarilo, ha demostrado ser eficaz frente a una variedad de infecciones por enterovirus, y tiene buena biodisponibilidad por vía oral y excelente penetración en el SNC. Los ensayos clínicos en pacientes con meningitis enterovírica indican que el pleconarilo reduce la duración de los síntomas comparado con un placebo. La mayor parte de los casos de infecciones del SNC por enterovirus son benignos y ceden en forma espontánea y no necesitan de tratamiento antivírico específico. No obstante, el tratamiento con pleconarilo puede ser beneficioso para pacientes con infecciones enterovíricas crónicas del SNC en casos de agammaglobulinemia o en aquellos que desarrollan poliomielitis como complicación de la administración de la vacuna contra la poliomielitis. Por desgracia, la disponibilidad de pleconarilo con fines benéficos es incierta a la fecha.

La vacunación es un método eficaz para evitar el desarrollo posterior de meningitis y otras complicaciones neurológicas asociadas a la infección por los virus de polio, paperas y sarampión. Se ha aprobado en Estados Unidos el uso de una vacuna de VZV vivos atenuados (Varivax). Los estudios clínicos indican un índice de eficacia de la vacuna de 70 a 90%, pero se necesita una dosis de refuerzo para conservar la inmunidad. Para quienes reciben algún órgano en trasplante, también se dispone de vacuna hecha de virus de varicela desactivado.

## PRONÓSTICO

En adultos, el pronóstico en cuanto a una recuperación completa de la meningitis vírica es excelente. Unos cuantos enfermos se quejan de cefalea persistente,

leve trastorno mental, incoordinación o astenia generalizada durante semanas o meses. La evolución en lactantes y neonatos (menos de un año de edad) es más incierta; en algunos estudios se ha comunicado la presencia de deterioro intelectual, problemas de aprendizaje, hipoacusia y otras secuelas persistentes.

## ENCEFALITIS VÍRICA

### DEFINICIÓN

A diferencia de la meningitis, en la cual la mayor parte del proceso infeccioso y de la respuesta inflamatoria asociada se limita a las meninges, en la encefalitis hay además afección del parénquima cerebral. Muchos pacientes con encefalitis también sufren una meningoencefalitis y, en algunos casos, afección de la médula espinal o de las raíces nerviosas (encefalomiélitis, encefalomielorradiculitis).

### CUADRO CLÍNICO

Además de la enfermedad febril aguda con signos de afección meníngea, característica de la meningitis, el paciente con encefalitis con frecuencia presenta confusión, trastornos conductuales o alteración del nivel de conciencia (confusión o alteraciones de la conducta) que va de letargo ligero a coma, e indicios de signos y síntomas neurológicos focales o difusos. Los sujetos con encefalitis pueden tener alucinaciones, agitación, cambios de personalidad, trastornos conductuales y a veces un estado psicótico franco. Las crisis epilépticas generalizadas o focales se dan en muchos pacientes con encefalitis grave. En la encefalitis vírica se han descrito casi todos los tipos de alteraciones neurológicas focales, y los signos y síntomas reflejan las regiones afectadas por la infección y la inflamación. Los datos focales más frecuentes son afasia, ataxia, hemiparesia (con reflejos tendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras), movimientos involuntarios (p. ej., mioclonías, temblores) y afección de pares craneales (p. ej., parálisis oculares, debilidad facial). La afección del eje hipotálamo-hipofisario puede producir trastornos en la regulación de la temperatura, diabetes insípida o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH*). A pesar de la existencia de pruebas neurohistopatológicas claras que demuestran que según el tipo de virus se lesionan regiones diferentes del SNC, a menudo es imposible distinguir de forma fidedigna y sólo sobre una base clínica un tipo de encefalitis vírica (p. ej., la causada por el HSV) de otro (véase "Diagnóstico diferencial" más adelante en este capítulo).

### ETILOGÍA

En Estados Unidos se notifican cada año unos 20 000 casos de encefalitis, aunque la cifra real quizás sea significativamente mayor. Cientos de virus son capaces de causar dicha enfermedad, si bien sólo un subgrupo limitado origina casi todos los casos en que se identifica una causa específica (cuadro 376-4). Los mismos microorganismos que ocasionan la meningitis aséptica también causan encefalitis, aunque difieren sus frecuencias relativas. Los virus más importantes que originan casos esporádicos de encefalitis en adultos inmunocompetentes son herpesvirus (HSV, VZV, EBV). Las epidemias de encefalitis son causadas por arbovirus, que pertenecen a grupos taxonómicos diferentes que incluyen *Alphavirus* (como los virus de las encefalitis equinas oriental y occidental), los *Flaviviruses* (como el virus del Nilo occidental, el de la encefalitis de San Luis, el de la encefalitis japonesa y el Powassan) y los *Bunyaviruses* (como el serogruppo del virus de la encefalitis de California y el virus LaCrosse). Desde la perspectiva histórica, el número mayor de casos de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos fue causado por el virus de San Luis y el serogruppo del virus de la encefalitis de California. No obstante, desde el año 2002, el WNV ha causado la mayor parte de meningitis y encefalitis por arbovirus en Estados Unidos. La epidemia del año 2003 fue la enfermedad con neuroinvasión epidémica por arbovirus más grande (encefalitis más meningitis) jamás registrada en Estados Unidos, con 2 860 casos y 264 defunciones. Desde 2003, el WNV ha causado aproximadamente 1 100 a 1 300 casos de enfermedad con neuroinvasión por año y 100 a 120 muertes por año en Estados Unidos. Las nuevas causas de infecciones víricas del SNC aparecen de manera constante, como se hace evidente por los brotes epidémicos recientes de encefalitis en el sureste asiático causadas por el virus Nipah, un miembro identificado recientemente de la familia de los Paramyxovirus y de meningitis en Europa causada por el virus de Toscana, un arbovirus que pertenece a la familia de los Bunyavirus.

### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

**Estudio del LCR.** El examen del LCR debe realizarse en todos los pacientes con presunta encefalitis vírica a no ser que esté contraindicado por la presencia de una presión intracranegal (ICP) muy elevada. El perfil característico del LCR es indistinguible del de la meningitis vírica, y consiste en pleocitosis linfocítica, elevación ligera de la concentración de proteínas y cifra normal de

glucosa. La pleocitosis del LCR (>5 células/pl) se produce en más de 95% de los pacientes con encefalitis vírica probada. En casos raros la pleocitosis está ausente en la primera punción lumbar pero se presenta después. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos por infección por el VIH, glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores, quimioterapia o ciertas neoplasias linforeticulares, a veces no muestran en el LCR una respuesta inflamatoria. Sólo en 10% de los pacientes con encefalitis el recuento celular supera las 500 células/pl. Las infecciones por ciertos arbovirus (la encefalitis equina oriental o la encefalitis de California), por el virus de las paperas y por el LCMV ocasionan a veces recuentos de más de 1 000 células/pl, aunque este grado de pleocitosis debe sugerir la posibilidad de infecciones no víricas u otros procesos inflamatorios. En el LCR pueden verse linfocitos atípicos en la infección por el EBV y también, aunque con menor frecuencia, en infecciones por otros virus, como CMV, HSV y enterovirus. En la encefalitis por WNV se ha informado incremento del número de células plasmocitoides o de células mononucleares grandes similares a las células de Mollaret. Ocurre pleocitosis a expensas de polimorfonucleares en casi 40% de los pacientes con encefalitis por WNV. Pueden encontrarse cifras elevadas de polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo en estos pacientes con encefalitis por virus EEE, ecovirus 9 y con menos frecuencia por otros enterovirus. No obstante, la neutrófilia persistente en el líquido cefalorraquídeo debe ser sospecha de infección bacteriana, leptospirosis, amebosis y procesos no infecciosos como leucoencefalitis hemorrágica aguda. Casi 20% de los pacientes con encefalitis tendrán un número significativo de eritrocitos (>500/pl) en el líquido cefalorraquídeo después de una punción no traumática. La correlación histopatológica de este dato puede incluir una encefalitis hemorrágica como las que se observan con el HSV; sin embargo, la presencia de eritrocitos en LCR ocurre con la misma frecuencia y en cifras similares en pacientes con variantes focales no herpéticas de la infección. Una concentración baja de glucosa en el LCR es muy rara en las encefalitis víricas y debe sugerir la posibilidad de meningitis por hongos, tuberculosis, parásitos, leptospirosis, sifilis, sarcoidosis o meningitis carcinomatosa. En raros casos de encefalitis por el virus de las paperas, el LCMV o el HSV se presentan concentraciones bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo.

### Reacción en cadena de la polimerasa en líquido cefalorraquídeo (PCR en LCR).

Esta técnica se ha vuelto el método primario para el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por CMV, EBV, VZV, HHV-6 y enterovirus (véase "Meningitis vírica aguda" antes en este capítulo). La sensibilidad y la especificidad de la PCR en LCR varían con el virus en estudio. La sensibilidad (casi 96%) y la especificidad (alrededor de 99%) de la reacción en cadena de la polimerasa en LCR de HSV son iguales o mayores que las de la biopsia de encéfalo. Es importante reconocer que los resultados de la PCR en LCR para detectar HSV deben ser interpretados tomando en consideración la posibilidad de tal enfermedad en el paciente en estudio, el momento en que se practica la prueba en relación con el comienzo de los síntomas, y el empleo previo de antiviricos. Los resultados negativos de la prueba en un sujeto con gran probabilidad de tener encefalitis por HSV con base en datos clínicos y de laboratorio disminuyen significativamente la posibilidad de que se trate en realidad de tal cuadro inflamatorio, pero no lo descartan del todo. Por ejemplo, en pacientes con una probabilidad de 35% antes de la prueba de tener encefalitis por HSV, una PCR para HSV en líquido cefalorraquídeo negativa reduce la probabilidad después de la prueba a cerca de 2% y para un paciente con probabilidad antes de la prueba de 60%, un resultado negativo reduce la probabilidad después de la prueba a casi 6%. En ambas situaciones, una prueba positiva establece el diagnóstico casi con certeza (98 a 99%). Hay varios reportes recientes de resultados negativos iniciales en la PCR para HSV en líquido cefalorraquídeo que se obtuvieron en etapas iniciales (72 h o menos) después del inicio de los síntomas y que se tornaron positivos cuando se repitieron uno a tres días después. La frecuencia de resultados positivos en PCR para HSV en LCR en pacientes con encefalitis herpética también disminuye en función de la duración de la enfermedad, y sólo aproximadamente 20% de los casos permanecen positivos después de 14 días o más. Los resultados de la PCR por lo general no se ven afectados por el tratamiento antivírico de una semana o menos de duración. En un estudio, 98% de las muestras de LCR permanecieron positivas para PCR durante la primera semana de inicio del tratamiento antivírico, pero el número se redujo a casi 50% después de ocho a 14 días y a casi 21% luego de 15 días de haber iniciado el tratamiento antivírico.

No se han definido con exactitud la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de PCR en líquido cefalorraquídeo para la detección de virus diferentes del herpes simple. La PCR en busca de enterovirus en LCR al parecer tiene sensibilidad y especificidad mayores de 95%. No se ha definido la especificidad de la reacción en cadena de la polimerasa en LCR para detectar EBV. Se ha reportado que la PCR para EBV en LCR se asocia con resultados positivos para otros patógenos y esto puede reflejar la reactivación de infección latente

por EBV en los linfocitos que penetran al SNC como consecuencia de una infección no relacionada o de un proceso inflamatorio. En pacientes con infección del SNC por VZV, los estudios de anticuerpos y PCR en LCR deben considerarse complementarios porque los pacientes pueden tener evidencia de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra VZV y un resultado negativo de la PCR en LCR. En el caso de infección por WNV, la PCR en LCR puede ser menos sensible (sensibilidad cercana a 70%) que la detección de IgM específica contra WNV en LCR, aunque la PCR no suele ser de utilidad en pacientes con inmunodepresión que no desencadenan una respuesta eficaz de anticuerpos contra virus del Nilo occidental.

**Cultivo del LCR.** Los intentos de cultivar los virus a partir del LCR en casos de encefalitis han sido a menudo decepcionantes. Los cultivos son negativos en >95% de los casos de encefalitis por virus del herpes simple tipo 1.

**Pruebas serológicas y detección de antígenos.** El método básico para el diagnóstico serológico de la encefalitis vírica es idéntico al expuesto antes para la meningitis vírica. En los pacientes con encefalitis por HSV, en el LCR se han detectado tanto anticuerpos contra las glucoproteínas del HSV-1 como glucoproteínas antigenicas. El mejor momento para la detección de aquellos anticuerpos y de los antígenos es después de la primera semana de enfermedad, lo cual limita la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de la fase aguda. Sin embargo, las pruebas de detección en el LCR de anticuerpos contra el HSV pueden ser útiles en determinados pacientes cuya enfermedad tiene más de una semana de evolución y en los que la PCR en LCR para el HSV ha sido negativa. La demostración de anticuerpos de tipo IgM contra WNV es un signo diagnóstico de encefalitis por dicho virus, porque esos anticuerpos no cruzan la barrera hematoencefálica y su presencia en LCR es señal de que hubo síntesis introrraquídea. El tiempo de recolección de anticuerpos puede ser importante porque la tasa de seropositividad de IgM contra WNV en LCR se incrementa en casi 10% por día durante la primera semana después del inicio de la enfermedad.

**MRI, CT, EEG.** Casi invariablemente habrá que practicar estudios neuroimágenes y a menudo EEG en todo individuo en quien se sospecha encefalitis. Esos estudios permiten identificar o descartar otras entidades diagnósticas, y ayudar a diferenciar entre un cuadro encefáltico focal y otro difuso. Los signos focales en personas con encefalitis deben plantear siempre la posibilidad de ataque por HSV. Son ejemplos de signos focales: 1) en la MRI de recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) ponderada en T2 o la MRI ponderada por difusión (fig. 376-3) surgen zonas con mayor intensidad de señal en las regiones frontotemporal, del cíngulo o de la ínsula en el encéfalo; 2) en la tomografía computadorizada aparecen áreas focales de poca absorción, un efecto de masa y mayor contraste, o 3) en el EEG hay picos focales periódicos del lóbulo temporal contra un fondo de actividad lenta o

de baja amplitud ("aplanada"). Casi 10% de los pacientes con encefalitis por HSV documentada con PCR tendrán MRI normal, aunque casi 80% tendrán anomalías en el lóbulo temporal y un 10% adicional fuera del lóbulo temporal. Estas lesiones suelen tener reforzamiento en las imágenes T2. La CT es menos sensible que la MRI y es normal incluso en 33% de los pacientes. La adición de imágenes FLAIR y ponderadas por difusión a las secuencias de MRI ordinarias mejora la sensibilidad. En más de 90% de los casos de encefalitis por HSV corroborados por PCR surgen anomalías en el EEG; típicamente abarcan los lóbulos temporales, pero a menudo son inespecíficas. Algunos pacientes de encefalitis por HSV tienen un perfil EEG característico que consiste en complejos de ondas agudas, lentas estereotipadas y periódicas que nacen en uno o ambos lóbulos temporales y que se repiten a intervalos regulares de 2 a 3 s. Los complejos periódicos suelen presentarse entre el segundo y el decimoquinto días de la enfermedad y se identifican en 66% de los casos de encefalitis por HSV corroborados en estudios histopatológicos.

En casi 50% de pacientes con encefalitis por WNV se encuentran anomalías significativas en la MRI, una frecuencia inferior a la de la encefalitis por HSV. Cuando están presentes, las anomalías a menudo incluyen estructuras cerebrales profundas, lo que incluye al tálamo, núcleos basales y tronco del encéfalo más que la corteza y puede ser aparente sólo en las imágenes FLAIR. Los EEG por lo común muestran reducción generalizada que puede ser más prominente en sentido anterior que en el modelo de las regiones temporales con predominio del tipo circular o con descargas periódicas más características de la encefalitis por HSV. Los pacientes con encefalitis por VZV pueden mostrar áreas multifocales de infarto hemorrágico e isquémico que refleja la tendencia del virus a producir vasculopatía en el SNC más que una verdadera encefalitis. Los adultos con inmunodepresión e infección por CMV a menudo tienen aumento de volumen de los ventrículos con áreas de incremento de la señal T2 en la MRI, delineando los ventrículos con reforzamiento subependimario en las imágenes con reforzamiento TI después de la administración de material de contraste. En el cuadro 376-5 se resaltan los resultados diagnósticos específicos en encefalitis que pueden ser de utilidad para la toma de decisiones.

## **MMMV/iU USO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ENCEFALITIS**

La mejor prueba para encefalitis por WNV es la prueba de *anticuerpos IgM en LCR*. La prevalencia de pruebas positivas de IgM en LCR se incrementa en casi 10% por día después del inicio de la enfermedad y alcanza 70 a 80% hacia el final de la primera semana. Las concentraciones séricas de IgM contra WNV pueden proporcionar evidencia de infección reciente por WNV, pero en ausencia de otras manifestaciones no se establece el diagnóstico de enfermedad con neuroinvasión (meningitis, encefalitis, parálisis flácida aguda).

Casi 80% de los pacientes con encefalitis demostrada por HSV tienen anomalías en la MRI que afectan a los lóbulos temporales. Este porcentaje parece incrementarse a más de 90% cuando también se utilizan las secuencias FLAIR y DWI de MR. La ausencia de lesiones en el lóbulo temporal en la MR reduce la probabilidad de encefalitis por HSV y hace surgir la sospecha de otras posibilidades diagnósticas.

La prueba de *PCR para HSV en LCR* puede ser negativa en las primeras 72 h a partir del inicio de los síntomas de encefalitis por HSV. Debe valorarse la repetición del estudio en pacientes con un resultado negativo de PCR en etapas iniciales cuando existe una alta sospecha de encefalitis por HSV y no se haya establecido un diagnóstico alternativo.

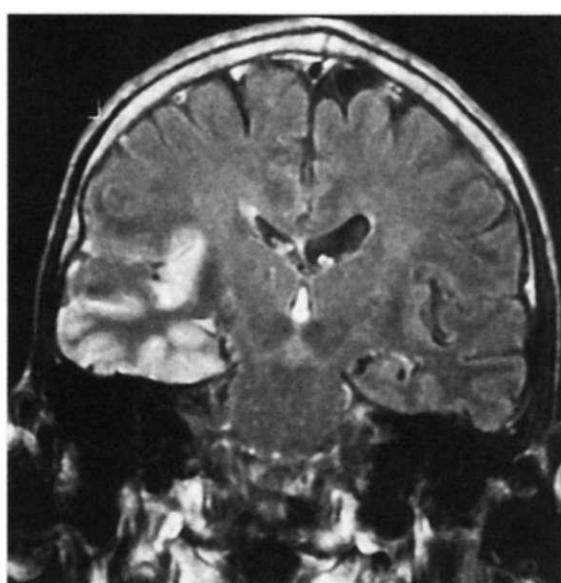
La detección de *síntesis intratecal* (incremento de la razón de anticuerpos en LCR/suero contra HSV corregida para el desdoblamiento que ocurre en la barrera hematoencefálica) de *anticuerpos específicos contra HSV* puede ser de utilidad en el diagnóstico de encefalitis por HSV en pacientes en los cuales sólo se dispone de muestras tardías (más de una semana partir del inicio) y los estudios de PCR son negativos. Los estudios serológicos en suero solos no son de utilidad para el diagnóstico de encefalitis por HSV por las altas tasas de seroprevalencia en la población general.

Los *cultivos víricos de LCR* negativos no son de utilidad para excluir el diagnóstico de encefalitis por HSV o EBV.

Los *anticuerpos IgM contra VZV en LCR* pueden encontrarse en pacientes con PCR para VZV negativa en LCR. Ambas pruebas deben realizarse en pacientes con sospecha de enfermedad del SNC por VZV.

Se desconoce la especificidad de la prueba *PCR para EVB en LCR* para el diagnóstico de infección del SNC. Puede encontrarse una prueba positiva en pacientes con pleocitosis del LCR por otras causas. La detección de IgM contra EBV en LCR o la síntesis intratecal de anticuerpos contra VCA apoyan el diagnóstico de encefalitis por EBV. Los estudios serológicos compatibles con infección aguda por EBV (p. ej., IgM de VCA, presencia de anticuerpos contra EA pero no contra EBNA) pueden ayudar en el diagnóstico.

*Nota:* LCR, líquido cefalorraquídeo; IgM, inmunoglobulina M; WNV, virus del Nilo occidental; HSV, virus del herpes simple; MRI, imagen por resonancia magnética; FLAIR, recuperación de la inversión del líquido atenuado; DWI, imágenes con reforzamiento de la difusión (*diffusion-weighted imaging*); PCR, reacción en cadena de la polimerasa; EBV, virus de Epstein-Barr; VZV, virus de la varicela-zoster; SNC, sistema nervioso central; VCA, anticuerpos de la cápside vírica; EA, anticuerpos tempranos; EBNA, antígeno nuclear asociado con virus de Epstein Barr.



**FIGURA 376-3. Imagen de resonancia magnética FLAIR de un plano coronal de un paciente con encefalitis por herpes simple.** Obsérvese el área hiperintensa en el lóbulo temporal (a la izquierda) que se circunscribe principalmente a la sustancia gris. Este paciente sufre una enfermedad de predominio unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes, pero pueden ser de intensidad muy asimétrica.

**Biopsia Cerebral.** En la actualidad, la biopsia cerebral suele reservarse para aquellos pacientes en quienes las pruebas de PCR en LCR no arrojan un diagnóstico específico, tienen anomalías focales en la MRI y continúan deteriorándose clínicamente a pesar del tratamiento con aciclovir y de las medidas de mantenimiento.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La infección por otros microorganismos puede simular encefalitis vírica. En estudios de encefalitis por HSV demostrada por biopsia, infecciones comunes que simulan encefalitis vírica incluyen micobacterias, hongos, *Rickettsias*, *Listeria* y otras bacterias (incluidas las especies de *Bartonella*) y *Mycoplasma*.

La infección por *Naegleria fowleri* por lo común origina un síndrome agudo (meningoencefalitis amebiana primaria), en tanto que las causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* más a menudo ocasionan meningoencefalitis amebiana granulomatosa subaguda o crónica. *Naegleria* prospera en acumulaciones de agua tibia en que abunda el hierro, como las que corren por drenes, canales y estanques naturales y artificiales al aire libre. De manera típica la infección ha ocurrido en niños inmunocompetentes con el antecedente de haber nadado en agua sospechosa. El líquido cefalorraquídeo, a diferencia del perfil típico que se observa en la encefalitis vírica, a menudo tiene las características de meningitis bacteriana con pleocitosis a expensas de neutrófilos e hipoglucorraquia. En una preparación húmeda de LCR fresco y tibio se identifican trofozoítos móviles. No se cuenta con un tratamiento eficaz, y el índice de mortalidad se acerca a 100 por ciento.

La encefalitis puede ser causada por el oxiuro del mapache *Baylisascaris procyonis*. Entre los datos que orientan hacia el diagnóstico está el antecedente de exposición a dicho animal y en especial de jugar con tierra (o comerla) que puede estar contaminada con sus excrementos. Muchos de los enfermos son niños y pueden tener también eosinofilia.

Una vez que se han excluido las causas no víricas de encefalitis, el principal esfuerzo diagnóstico debe dirigirse a distinguir el HSV de otros virus que causan encefalitis. La distinción reviste especial importancia porque en casi todos los demás casos el tratamiento es sólo de sostén, mientras que para el HSV se dispone de un tratamiento antivírico específico y eficaz, y su eficacia se potencia cuando se inicia en las primeras fases de la infección. La encefalitis por HSV debe sospecharse cuando existen manifestaciones clínicas que sugieren afeccción de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro, incluidas intensas alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, conductas extrañas o infrecuentes, alteraciones de la personalidad, o trastornos de la memoria. Debería sospecharse siempre una encefalitis por HSV en los pacientes con signos de focalidad en la exploración neurológica, en las pruebas de neuroimagen o en el EEG. En estos pacientes el procedimiento diagnóstico de elección es la PCR en LCR para el HSV. Una PCR positiva en el LCR confirma el diagnóstico, mientras que un resultado negativo reduce en grado significativo las probabilidades de una encefalitis por HSV (véase antes en este capítulo).

 La distribución anatómica de las lesiones puede ser un elemento adicional que oriente en el diagnóstico. Las personas con encefalitis progresiva rápida y signos intensos del tronco encefálico, síntomas o anormalidades en las técnicas neuroimágenes pueden estar infectados por flavivirus (WNV, virus de las encefalitis de San Luis y japonesa), HSV, rabia o *L. monocytogenes*. El ataque intenso de órganos de sustancia gris en plano profundo, que incluyen ganglios básales y tálamo, sugiere la posible infección por flavivirus. El cuadro inicial en tales casos incluye trastornos cinéticos notables (temblor, mioclonia) o un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson. Las personas con infección por virus del Nilo occidental también pueden tener inicialmente una parálisis arreflexica similar a la de la poliomielitis, al igual que los pacientes infectados por enterovirus 71, y con menor frecuencia por otros enterovirus. La parálisis clásica aguda se caracteriza por inicio súbito con debilidad similar a neurona motora inferior con flacidez, y por reflejos débiles o ausentes, así como conservación relativa de la sensibilidad. Pese a la enérgica iniciativa de la Organización Mundial de la Salud para la erradicación del poliovirus, en todo el mundo se reportaron en el año 2006 más de 1 200 casos de poliomielitis por poliovirus silvestre, de los cuales 88% ocurrieron en Nigeria y la India y más de 20 casos en cada uno de los siguientes países: Somalia, Afganistán y Namibia. Han habido brotes epidémicos recientes de poliomielitis asociados con cepas vacunales del virus que recuperaron su virulencia a través de mutación o recombinación con los enterovirus silvestres circulantes en la isla La Española, en China, Filipinas y Madagascar.

Los factores epidemiológicos pueden proporcionar indicios importantes para el diagnóstico de meningitis o encefalitis vírica. Debe ponerse particular atención a la temporada del año, región geográfica, antecedentes de via-

jes y posible exposición a arañazos o mordeduras por animales, roedores y garrapatas. La transmisión a través de la mordedura de un perro infectado es una causa más común de rabia en todo el mundo y en Estados Unidos ocurren pocos casos de rabia canina; el factor de riesgo más común es la exposición a murciélagos, aunque a menudo se carece del antecedente claro de una mordedura o arañazo. La presentación clínica clásica de encefalitis rágica consiste en fiebre, variaciones del estado de conciencia de hiperactividad autonómica. Los intentos de deglutar agua (*hidrofobia*) o la inspiración de aire (*aerofobia*) desencadenan espasmos fóbicos de laringe, faringe, músculos del cuello y diafragma. El cuadro inicial también puede incluir la rabia paralítica, que se caracteriza por parálisis ascendente aguda. La rabia por mordeduras de murciélagos tiene una presentación clínica diferente a la de la rabia clásica. Los pacientes inician con déficit neurológico focal, mioclonia, convulsiones y alucinaciones; los espasmos fóbicos no son la característica típica. El sujeto con rabia tiene pleocitosis del LCR por linfocitos y puede tener áreas con mayor intensidad de la señal T2 en tronco encefálico, hipocampo e hipotálamo. El diagnóstico por lo común se corrobora al detectar el antígeno del virus de la rabia en tejido encefálico o en las fibras nerviosas que llegan a los folículos pilosos en la nuca. El diagnóstico también se puede corroborar por la amplificación del ácido nucleico vírico en LCR y saliva o lágrimas, con la técnica de PCR. Los estudios serológicos suelen ser negativos en suero y LCR la primera semana después de comenzar la infección, lo cual menoscaba su utilidad diagnóstica inmediata. No se cuenta con tratamiento específico y la enfermedad casi siempre es letal, pero quienes sobreviven a ella presentan secuelas neurológicas devastadoras.

Las autoridades sanitarias estatales constituyen una fuente valiosa con respecto al aislamiento de agentes particulares en regiones individuales. En la US Geological Survey (USGS) de los CDC pueden encontrarse actualizaciones regulares con respecto al número, tipo y distribución de casos de encefalitis por arbovirus (<http://www.cdc.gov> y <http://diseasemaps.usgs.gov>).

Las principales causas no infecciosas que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis aguda son meningoencefalitis autoinmunitaria no vasculítica, la cual puede o no estar asociada con anticuerpos microsómicos antitiroideos y anticuerpos contra tiroglobulina; encefalitis límbica asociada con anticuerpos contra neuronas; encefalopatía límbica no asociada con cáncer; encefalomielitis diseminada aguda y trastornos relacionados con desmielinización fulminante (cap. 375); y linfoma. Por último, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 378) rara vez se manifiesta con un cuadro espectacular que simula encefalitis vírica.

#### ENCEFALITIS VÍRICA

El tratamiento antivírico específico debe iniciarse cuando esté indicado. Las funciones vitales, incluidas la respiración y la presión arterial, deben vigilarse continuamente y apoyarse cuando sea necesario. En los estadios iniciales de la encefalitis, muchos pacientes precisarán asistencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento básico y de mantenimiento debe comprender una cuidadosa vigilancia de la presión intracranal (ICP); la restricción de líquidos, evitando las soluciones hipotónicas intravenosas, y la reducción de la fiebre. Las crisis epilépticas deben tratarse con los tratamientos antiepilepticos habituales, y tal vez esté indicado el tratamiento preventivo debido a la gran frecuencia con que ocurren las crisis epilépticas en los casos graves de encefalitis. Como todos los pacientes graves e inmovilizados con alteración de la conciencia, los pacientes con encefalitis tienen riesgo de padecer neumonía por aspiración, úlceras por estasis y por decúbito, contracturas, trombosis venosa profunda y sus complicaciones, e infecciones de catéteres y vías intravenosas.

El aciclovir es un fármaco beneficioso contra HSV y habrá que comenzar su administración sobre bases empíricas en personas en quienes se sospecha el ataque de la encefalitis vírica, mientras llegan los resultados de los estudios diagnósticos. El tratamiento debería suspenderse en aquellos pacientes en quienes se demuestre ausencia de encefalitis por el HSV, con la posible excepción de los que sufren de encefalitis grave por VZV o EBV. Estos virus (VZV, HSV y EBV) codifican una enzima, la cinasa de desoxipirimidina (timidina), que fosforila el aciclovir para producir 5'-monofosfato de aciclovir. Entonces, las enzimas celulares del hospedador fosforilan este compuesto para formar un derivado trifosfato. Es el trifosfato el que actúa como antivírico al inhibir la polimerasa del DNA vírico y provocar la terminación prematura de las cadenas de DNA víricos que se están sintetizando. La especificidad de acción del aciclovir depende del hecho de que las células no infectadas no fosforilan cantidades significativas de aciclovir a 5'-monofosfato de aciclovir. Un segundo nivel de especificidad es determinado por el hecho de que el trifosfato de aciclovir es un inhibidor más potente de la polimerasa del DNA vírico que las enzimas análogas de la célula hospedadora.

Los adultos deben recibir una dosis de 10 mg de aciclovir intravenoso/kg de peso cada 8 h (dosis diaria total de 30 mg/kg de peso) en un mínimo de 14 días. La PCR en

LCR puede repetirse al completar 14 días de evolución con PCR positiva; los pacientes reciben siete días adicionales de tratamiento y en seguida la repetición de la prueba de PCR en LCR. La infección del sistema nervioso central de neonatos por HSV no reacciona tan adecuadamente a la administración de aciclovir como la encefalitis por ese mismo virus en adultos; es recomendable que los neonatos con encefalitis por dicha partícula reciban 20 mg de aciclovir/kg de peso cada 8 h (60 mg/kg de peso al día como dosis total) en un mínimo de 21 días.

Antes de su administración intravenosa el aciclovir debe diluirse, hasta una concentración de 7 mg/ml, o menos. (Una persona de 70 kg debe recibir una dosis de 700 mg, que debe diluirse en un volumen de 100 ml.) Cada dosis debe administrarse lentamente durante unos 60 min, y no de forma rápida ni en bolos, para reducir al mínimo el riesgo de disfunción renal. Hay que evitar la extravasación y la administración por vía intramuscular o subcutánea. El pH alcalino del aciclovir puede producir inflamación y flebitis local (9%). Es necesario el ajuste de la dosis en aquellos pacientes con trastorno de la filtración glomerular renal. La penetración en el LCR es excelente, con concentración media del fármaco de casi 50% de la concentración sérica. Las complicaciones del tratamiento son elevaciones del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina (5%), trombocitopenia (6%), toxicosis digestiva (náusea, vómito, diarrea) (7%) y neurotoxicidad (letargo u obnubilación, desorientación, confusión, agitación, alucinaciones, temblor, crisis epilépticas) (1%). La resistencia al aciclovir puede estar mediada por cambios en la cinasa de desoxipirimidina o en la polimerasa del DNA vírico. Hasta la fecha, la resistencia al aciclovir no ha supuesto un problema clínico importante en las personas inmunocompetentes; sin embargo, cada vez hay más informes de HSV clínicamente virulentos y resistentes al aciclovir en individuos inmunodeprimidos, incluidos los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los fármacos antiviricos efficaces contra HSV, VZV y EBV, como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, no han sido evaluados en el tratamiento de la encefalitis, ni como tratamiento principal o complementario tras completar un ciclo con aciclovir por vía intravenosa. Un estudio clínico de fase III patrocinado por el *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (*NIAID/National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) con administración de valaciclovir oral complementario (2 g cada 8 h por tres meses) después del tratamiento inicial por 14 a 21 días con aciclovir parenteral se está realizando en pacientes con encefalitis por HSV; esto puede ayudar a clarificar la utilidad del tratamiento antivírico oral prolongado.

Ganciclovir y foscarnet, solos o en combinación, a menudo se utilizan en el tratamiento de infecciones del SNC relacionadas con CMV, aunque aún no se ha demostrado su eficacia. El cidofovir (véase más adelante en este capítulo) podría ser un tratamiento alternativo en aquellos pacientes que no han respondido al ganciclovir y al foscarnet, aunque los datos sobre su empleo en las infecciones del SNC causadas por CMV son aún muy escasos.

El ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético de la 2'-desoxiguanosina. El fármaco es fosforilado de forma preferente por las cinasas celulares inducidas por el virus. El trifosfato de ganciclovir actúa como un inhibidor competitivo de la polimerasa del DNA del CMV, y su incorporación al DNA vírico naciente provoca la terminación prematura de su cadena. Tras su administración intravenosa, las concentraciones del ganciclovir en el LCR suponen 25 a 70% de las concentraciones simultáneas en plasma. La dosis habitual para el tratamiento de las enfermedades neurológicas graves es de 5 mg/kg cada 12 h administrados por vía intravenosa a velocidad constante durante 1 h. El tratamiento de inducción debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg/día durante un período indefinido. El tratamiento de inducción debe mantenerse hasta que en el LCR del paciente disminuyan la pleocitosis y el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Las dosis deben ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. Es común que la aparición de granulocitopenia y trombocitopenia (20 a 25% de los casos tratados) limite el tratamiento, lo que podría obligar a reducir o retirar la medicación. Los efectos digestivos adversos comprenden náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, y se producen en casi 20% de los pacientes. Algunos pacientes tratados con ganciclovir a causa de retinitis por CMV han presentado desprendimiento de retina, aunque no queda claro qué responsabilidad tiene el fármaco. Valganciclovir es un profármaco con biodisponibilidad oral que puede lograr concentraciones séricas elevadas de ganciclovir, aunque los estudios de su eficacia en el tratamiento de infecciones del SNC por CMV es limitada.

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que inhibe las polimerasas del DNA vírico fijándose al sitio de unión del pirofosfato. Después de administrarlo por vía intravenosa, las concentraciones que alcanza en el LCR son de 15 a 100% de las que simultáneamente tiene en el plasma. La dosis habitual para las enfermedades neurológicas graves relacionadas con el CMV es de 60 mg/kg cada 8 h, administrados mediante infusión continua durante 1 h. El tratamiento de inducción durante 14 a 21 días debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento (60 a 120 mg/kg/día). El tratamiento de inducción debe prolongarse si en el LCR del paciente no disminuyen la pleocitosis ni el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Alrededor de una tercera parte de los pacientes sufre durante el tratamiento una nefropatía, que en la mayor parte de los casos es reversible si se suspende el tratamiento. Esta nefropatía suele acompañarse de aumento de la creatinina sérica y de la proteinuria, y es menos frecuente en quienes conservan una hidratación adecuada.

Muchos pacientes presentan fatiga y náusea. Alrededor de 15% de los pacientes presentan descenso de calcio, magnesio y potasio séricos, lo que puede asociarse a síntomas de tetania, trastornos del ritmo cardíaco o crisis epilépticas.

El cidofovir es un análogo de nucleótido eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV, y similar o mejor que el ganciclovir en algunos modelos experimentales de encefalitis murina por CMV, aunque los datos sobre su eficacia en las infecciones humanas del SNC por CMV son aún escasos. La dosis intravenosa habitual es de 5 mg/kg una vez por semana durante dos semanas, siguiendo, según la respuesta clínica, con dos o más dosis con periodicidad bisemanal. Antes de cada dosis los pacientes deben ser hidratados con solución salina fisiológica (p. ej., 1 L en 1 a 2 h) y tratados con probenecid (p. ej., 1 g 3 h antes del cidofovir y 1 g 2 y 8 h después). Es frecuente la nefrotoxicidad, en cuyo caso es necesario reducir la dosis del cidofovir.

En algunos casos de encefalitis por virus de la encefalitis de California (LaCross) grave se ha comunicado que la ribavirina por vía intravenosa (15 a 25 mg/kg/día divididos en dosis cada 8 h) puede resultar eficaz. La ribavirina también podría ser útil en los raros casos de encefalitis por LCMV o por otros arenavirus, que generalmente afectan a recién nacidos o a niños pequeños, aunque no hay ensayos clínicos que avalen esta indicación. El principal efecto secundario que limita este tratamiento es la hemólisis y la consiguiente anemia.

En la actualidad no se dispone de antiviricos específicos de eficacia probada para combatir la encefalitis por WNV. Algunos pacientes han recibido tratamiento con interferón alfa, ribavirina, oligonucleótidos de sentido inverso específicos contra el WNV y una preparación israelí que contiene elevadas concentraciones de anticuerpos contra WNV (Omr-IgG-am). Las vacunas químicas para WNV, en las cuales la envoltura del WNV y las proteínas de premembrana se insertan en otro flavivirus, se están sometiendo a pruebas clínicas en seres humanos para valorar su seguridad e inmunogenicidad. Tanto las vacunas químicas como de virus inactivados se han reportado como seguras y eficaces para prevenir la infección equina por WNV, y ya se encuentran en uso en seres humanos varias vacunas eficaces contra flavivirus, lo que ha creado optimismo con respecto a la posibilidad de que puede desarrollarse una vacuna eficaz y segura contra virus del Nilo occidental.

## SECUELAS

La incidencia y gravedad de las secuelas de los pacientes que sobreviven a una encefalitis vírica son muy variables. En el caso de la infección por el virus de la encefalitis equina oriental, casi 80% de los supervivientes tiene secuelas neurológicas graves. En el otro extremo están las infecciones por EBV, virus de la encefalitis de California y virus de la encefalitis equina venezolana, en las cuales las secuelas son en extremo raras. Por ejemplo, alrededor de 5 a 15% de los niños infectados por el virus de LaCross sufre un trastorno epiléptico residual, y 1%, hemiparesia residual. A partir de los ensayos del NIAID-CASG se dispone de información detallada sobre las secuelas de los pacientes que sufren encefalitis por HSV y son tratados con aciclovir. De los 32 pacientes tratados con aciclovir, 26 sobrevivieron (81%). De los 26 supervivientes, 12 (46%) no tuvieron alguna secuela o sólo presentaron secuelas leves, tres (12%) mostraron un deterioro moderado (consiguieron trabajos remunerados pero no rendían como antes) y 11 (42%) experimentaron un deterioro grave (necesitaban tratamiento de apoyo continuo). La incidencia y la gravedad de las secuelas estaban directamente relacionadas con la edad del paciente y el nivel de conciencia en el momento de iniciar el tratamiento. Los pacientes con deterioro neurológico grave (puntuación de coma de Glasgow de seis) en el momento de iniciar el tratamiento murieron o sobrevivieron con secuelas graves. Los pacientes jóvenes (<30 años) con buena función neurológica en el momento de iniciar el tratamiento evolucionaron mucho mejor (100% de supervivencia, 62% sin secuelas o con secuelas leves) comparados con los mayores de 30 años (64% de supervivencia, 57% sin secuelas o con secuelas leves). Estudios recientes en que se han empleado pruebas cuantitativas de PCR para el HSV en el LCR indican que el pronóstico clínico después del tratamiento también guarda relación con la cantidad de DNA del HSV que está presente en el LCR cuando es diagnosticada la enfermedad. Muchos enfermos de la infección por WNV tienen secuelas agudas que incluyen deficiencias de la esfera cognitiva; debilidad; trastornos hipercinéticos o hipocinéticos que comprenden temblor, mioclonia y parkinsonismo. En los seis a 12 meses siguientes puede haber mejoría de tales manifestaciones, aunque no se cuenta con estudios detallados de la duración e intensidad de las secuelas de ataque por WNV en seres humanos.

## MENINGITIS SUBAGUDA

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los individuos con meningitis subaguda suelen presentar un cuadro persistente que incluye cefalea, rigidez de cuello, febrícula y letargía días o semanas

**2634** antes de acudir al médico para evaluación. Puede haber anomalías de pares craneales y sudación nocturna. Este síndrome se superpone al cuadro de meningitis crónica expuesto en detalle en el capítulo 377.

## ETOLOGÍA

Entre los microorganismos causales frecuentes están *A. tuberculosis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *C. immitis* y *T. pallidum*. La infección inicial por *A. tuberculosis* se contagia por inhalación de gotitas en aerosol (secas). La meningitis tuberculosa en adultos no tiene un cuadro de evolución agudo por propagación hematogena de los bacilos hasta las meninges; más bien se forman tubérculos pequeños (como semillas de mijo o forma miliar) en el parénquima del encéfalo durante la diseminación hematogena de los bacilos en la infección primaria. Los tubérculos se agrandan y por lo común presentan caseificación. La tendencia de una lesión caseosa a producir meningitis depende de su cercanía al espacio subaracnoidal (*subarachnoid space*, SAS) y la rapidez con que se produce la encapsulación fibrosa. Los focos caseosos subependimarios originan meningitis al descargar bacilos y antígenos de tuberculosis en el SAS. Los antígenos micobacterianos originan una reacción inflamatoria intensa que culmina en la producción de exudado espeso que llena las cisternas de la base del cráneo y rodea los pares craneales y grandes vasos en la base del encéfalo.

**J<^>** De manera típica, las micosis se contagian por inhalación de esporas de hongos que viajan en el aire. La infección pulmonar inicial

**M** puede ser asintomática o incluir fiebre, tos, producción de espuma y dolor retroesternal. Dicha infección por lo comúncede por sí sola. Después de esa fase la micosis pulmonar localizada puede permanecer inactiva en los pulmones hasta que surja una anormalidad en la inmunidad mediada por células que permita la reactivación del hongo y su diseminación al SNC. El patógeno que con mayor frecuencia origina meningitis micótica es *C. neoformans*; el hongo está distribuido a nivel mundial en suelo y excremento de aves. *H. capsulatum* está distribuido en forma endémica en los valles de Ohio y del río Mississippi en la zona central de Estados Unidos y en partes de América del Centro y del Sur. *C. immitis* tiene distribución endémica en las zonas desérticas del suroeste de Estados Unidos, norte de México y Argentina.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual que tiene como manifestación inicial un chancre indoloro en el sitio de la inoculación. *T. pallidum* invade tempranamente el SNC en la evolución de la enfermedad. Suele haber ataque de los pares craneales VII y VIII.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las clásicas anomalías del líquido cefalorraquídeo en la meningitis tuberculosa son: 1) mayor presión de abertura; 2) pleocitosis a base de linfocitos (10 a 500 células/pl); 3) mayor concentración de proteínas, en el intervalo de 1 a 5 g/L (10 a 500 mg/100 ml), y 4) menor concentración de glucosa, en el intervalo de 1.1 a 2.2 mmol/L (20 a 40 mg/100 ml). La combinación de cefalea, rigidez de cuello, fatiga, sudación nocturna y fiebre, todos ellos incesantes, con una pleocitosis a base de linfocitos en LCR y disminución leve de la concentración de glucosa en dicho líquido, hace que sea considerable la posibilidad de que exista meningitis tuberculosa. El último tubo de líquido obtenido en la punción lumbar es el mejor para realizar frotis en busca de bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*, AFB). Si se detecta una película en el líquido cefalorraquídeo o un coágulo a manera de tela de araña en su superficie, se podrá demostrar mejor la presencia de AFB en el frotis del material tomado de una u otro. Los frotis son positivos sólo en 10 a 40% de los casos de meningitis tuberculosa en adultos. Se necesita el transcurso de cuatro a ocho semanas para identificar el microorganismo en los cultivos de LCR, y éstos son positivos en alrededor de 50% de los adultos. El cultivo sigue siendo el método normativo para hacer el diagnóstico de meningitis tuberculosa. La PCR para detectar DNA de *AL tuberculosis* tiene sensibilidad de 70 a 80%, pero una de sus limitaciones actuales es la elevada cifra de resultados falsos que genera.

En el LCR las anomalías características de la meningitis micótica son pleocitosis de mononucleares o linfocitos, mayor concentración de proteínas y menor concentración de glucosa. En el caso de meningitis por *C. immitis* puede haber eosinófilos en el LCR. A menudo se necesitan grandes volúmenes de dicho líquido para identificar el microorganismo en un frotis con tinta china o para que prolifere en cultivo. Si en el líquido cefalorraquídeo estudiado en la punción lumbar en dos ocasiones separadas no se identifica algún microorganismo habrá que obtener LCR en una punción cervical alta o cisternal.

La identificación del antígeno polisacárido de criptococo es un método muy sensible y específico para detectar meningitis por dicho microorganismo. El diagnóstico se confirma por la reactividad del antígeno criptocócico en LCR. La detección del antígeno polisacárido de *Histoplasma* en LCR corrobora el diagnóstico de meningitis micótica, pero no es específica de la

inflamación causada por *H. capsulatum*. Puede mostrar positividad falsa en la meningitis por coccidioides. El método de anticuerpos que fijan complemento en LCR tiene especificidad de 100% y sensibilidad de 75% en el caso de meningitis por coccidioides.

El diagnóstico de meningitis sifilítica se confirma cuando algún método treponémico reactivo en suero [anticuerpo treponémico fluorescente de *T. pallidum* adsorbido (*fluorescent treponemal antibody, absorption test, FTA-ABS*) o por microhemaglutinación (*microhemagglutination-T. pallidum, MHA-TP*)] se acompaña de pleocitosis por linfocitos o mononucleares en LCR y mayor concentración de proteína en ese líquido, o cuando la prueba de los laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (*Venereal Disease Research Laboratory, VDRL*) en el líquido mencionado es positiva. El FTA-ABS en LCR reactivo no es prueba definitiva de neurosífilis. Esta última puede mostrar positividad falsa por contaminación con sangre. La negatividad de VDRL en LCR no descarta neurosífilis. La negatividad de FTA-ABS o MHA-TP en LCR descarta la posibilidad de neurosífilis.

## MENINGITIS SUBAGUDA

El tratamiento de la meningitis tuberculosa sobre bases empíricas suele emprenderse por la fuerte sospecha del clínico incluso sin que haya apoyo adecuado de técnicas de laboratorio. La terapia inicial incluye una combinación de isoniazida (300 mg/día); rifampicina (10 mg/kg/día); pirazinamida (30 mg/kg/día en fracciones), etambutol (15 a 25 mg/kg/día en fracciones) y piridoxina (50 mg/día). Si la respuesta clínica es satisfactoria habrá que interrumpir el uso de pirazinamida y etambutol después de ocho semanas y continuar con isoniazida y rifampicina solas en los seis a 12 meses siguientes. Es aceptable un ciclo de seis meses de tratamiento, pero éste debe prolongarse nueve a 12 meses en individuos que tienen resolución inadecuada de los síntomas de meningitis o cuyos cultivos de LCR durante el tratamiento revelan la presencia de micobacterias. La administración de dexametasona es recomendable en pacientes con hidrocefalia.

La meningitis por *C. neoformans* se trata con anfotericina B (0.7 mg/kg/día por vía intravenosa) o con anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día), más flucitosina (100 mg/kg/día en cuatro dosis divididas) por dos semanas hasta que los cultivos de LCR sean estériles. Este tratamiento se continúa con un ciclo de tratamiento de ocho a 10 semanas con fluconazol (400 a 800 mg/día por vía oral). Si el cultivo de LCR es estéril después de 10 semanas de tratamiento agudo, la dosis de fluconazol se disminuye a 200 mg/día por seis meses a un año. Los pacientes con infección por VIH pueden necesitar tratamiento de mantenimiento indefinido. La meningitis por *H. capsulatum* se trata con anfotericina B (0.7 a 1.0 mg/kg/día) por cuatro a 12 semanas. Se recomienda una dosis total de 30 mg/kg. El tratamiento con anfotericina B no se interrumpe hasta que los cultivos de hongos sean estériles. Después de completar un ciclo de anfotericina B se inicia un tratamiento de mantenimiento con itraconazol, 200 mg cada 12 h el cual se continúa por al menos seis meses o un año. La meningitis por *C. immitis* se trata con dosis altas de fluconazol (1 000 mg/día) como monoterapia o con anfotericina B intravenosa (0.5 a 0.7 mg/kg/día) por más de cuatro semanas. Se necesita a veces anfotericina B intratecal (0.25 a 0.75 mg/día tres veces a la semana) para erradicar la infección. Se recomienda seguir de por vida la administración de fluconazol (200 a 400 mg/día), para evitar recidivas. En vez de la anfotericina B se puede utilizar anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día) o anfotericina B en complejos lípidos (5 mg/kg/día) en personas que tienen o desarrollan disfunción renal significativa. La complicación más frecuente de la meningitis micótica es hidrocefalia, y en quienes la sufren se coloca un dispositivo de derivación de LCR. Cabe utilizar una ventriculostomía hasta que sean estériles los cultivos de LCR en busca de hongos; entonces se sustituye la ventriculostomía por una derivación ventriculoperitoneal.

La meningitis sifilítica se trata con penicilina G acuosa en dosis de 3 a 4 millones de U por vía intravenosa cada 4 h durante 10 a 14 días. Otro régimen sería aplicar por vía intramuscular diariamente 2.4 millones de U de penicilina G procaina con 500 mg de probenecid ingerido, cuatro veces al día durante 10 a 14 días. Después de uno u otro régimen se aplican 2.4 millones de U de penicilina G benzatínica por vía intramuscular una vez por semana durante tres semanas. El criterio actual de buenos resultados del tratamiento es volver a estudiar el LCR. Es importante analizar dicho líquido a intervalos de seis meses durante dos años. Se espera que el número de células se normalice en término de 12 meses y el título del VDRL disminuya dos diluciones y se revierta a una fase sin reactividad en término de dos años de completar el tratamiento. En caso de que la pleocitosis del LCR no muestre resolución o incluso aumente el título del VDRL en dicho líquido en dos o más diluciones, se necesita repetir el tratamiento.

## ENCEFALITIS CRÓNICA

### LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

**Manifestaciones clínicas y anatomía patológica.** Como su nombre lo indica, la leuкоencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leuco-*

*koencephalopathy*, PML) es una enfermedad progresiva caracterizada anatomo-patológicamente por áreas multifocales de desmielinización de tamaño muy variable y dispersas en todo el encéfalo salvo la médula espinal y los nervios ópticos. Además de la desmielinización existen alteraciones otológicas características en los astrocitos y oligodendrocitos. Los astrocitos están tremadamente aumentados de tamaño y contienen un núcleo hiperchromático, deformado y de aspecto extraño, y con frecuentes figuras de mitosis. Los oligodendrocitos están aumentados de tamaño, tienen un núcleo densamente teñido con inclusiones víricas formadas por arreglos cristalinos de partículas del virus JC (*/C virus*, JCV). Los pacientes a menudo presentan déficit visuales (45%), por lo común hemianopsia homónima; trastornos mentales (38%) (demencia, confusión, cambios de la personalidad); debilidad, lo que incluye hemiparesia o monoparesia, así como ataxia. Ocurren convulsiones en casi 20% de los pacientes, con predominio en aquellos con lesiones que afectan la corteza.

Casi todos los pacientes tienen inmunodepresión asociada. En series recientes, los trastornos asociados a menudo incluyeron SIDA (80%), cánceres hematológicos (13%), receptores de trasplante (5%) y enfermedades inflamatorias crónicas (2%). Se calcula que hasta 5% de los pacientes con SIDA desarrollarán PML. Se han encontrado tres casos de PML en pacientes tratados por esclerosis múltiple y enteropatía inflamatoria con natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el paso de linfocitos al SNC y a la mucosa intestinal al unirse a la integrina ct. Se ha calculado que el riesgo en estos pacientes para PML es de un caso por 1 000 pacientes tratados después de un tratamiento por 18 meses en promedio. Las características clínicas y diagnósticas básicas son similares a las de la PML asociada o no con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**Estudios diagnósticos.** El diagnóstico de PML con frecuencia se sospecha por MRI, la cual revela lesiones multifocales, asimétricas, coalescentes en la sustancia blanca ubicada cerca de las regiones de los ventrículos, en el centro semioval, en la región parietooccipital y el cerebelo. Estas lesiones tienen incremento en la señal en T2 y en las imágenes FLAIR y disminución de la señal TI. Las lesiones de PML no suelen presentar reforzamiento (90%) pero rara vez muestran reforzamiento anular, en especial en pacientes con buena respuesta inmunitaria. Las lesiones de PML no suelen asociarse con edema o efecto de masa. La CT, que es menos sensible que la MRI para el diagnóstico de PML a menudo muestra ausencia de reforzamiento con hipodensidad en las lesiones de la sustancia blanca.

El LCR suele ser normal, aunque puede encontrarse elevación leve en las concentraciones de proteínas, de IgG o de ambas. Ocurre pleocitosis en menos de 25% de los casos, con predominio de células mononucleares y rara vez exceden 25 células/pl. La amplificación por PCR del DNA del JCV en líquido cefalorraquídeo se ha tornado una herramienta diagnóstica importante. Un resultado positivo en esta prueba se ha asociado con lesiones típicas en la MRI y en el contexto clínico apropiado es diagnóstica de PML lo que refleja la especificidad relativamente alta del estudio (92 a 100%); sin embargo, su sensibilidad es variable. En pacientes negativos para VIH y en pacientes positivos para la infección que no reciben tratamiento antirretrovírico de alta actividad (*highly active antiviral therapy*, HAART), la sensibilidad se encuentra entre 70 y 90%. En pacientes sometidos a HAART, la sensibilidad puede ser muy cercana a 60%, lo cual refleja la más baja carga vírica de LCR en el JCV en este grupo relativamente más inmunocompetente. Los estudios con PCR en LCR de JCV indican que los pacientes con bajas cargas de JCV (<100 copias/pl) tienen un pronóstico por lo general mejor que aquellos con cargas víricas más elevadas. Los pacientes con estudios negativos de PCR en LCR pueden necesitar biopsia encefálica para el diagnóstico definitivo. En las muestras de biopsia o de necropsia del encéfalo pueden detectarse antígenos y ácido nucleico de JCV por análisis inmunocitoquímico, por medio de hibridación *in situ* o amplificación de PCR. La detección de antígeno JCV o de material genómico debe considerarse diagnóstico de PML si se acompaña de cambios anatomo-patológicos características, porque se han encontrado el antígeno y el material genómico en el encéfalo de pacientes sanos.

Los estudios serológicos no son de utilidad en el diagnóstico por el alto nivel de seroprevalencia basal (>80%).

## Q LEUCOENCEFALOPATÍA PROGRESIVA

No hay un tratamiento eficaz para la PML. La administración intravenosa, intratecal o ambas de citarabina no ha mostrado sus beneficios en estudios clínicos con asignación al azar en PML relacionada con VIH. Otros estudios aleatorios controlados de cidofovir en PML relacionada con VIH tampoco sirvieron para demostrar beneficio significativo. Algunos enfermos con PML relacionada con VIH mostraron estabilización de la enferme-

dad y, en casos aislados, mejoría cuando su estado inmunitario mejoró después de instaurar HAART. En pacientes positivos para VIH tratados con HAART, la supervivencia a un año es cercana a 50%, aunque hasta 80% de los supervivientes pueden tener secuelas neurológicas significativas. Los pacientes positivos para VIH con recuentos elevados de células CD4 (>300/mm<sup>3</sup>) y con cargas víricas bajas o indetectables de VIH tienen mejor pronóstico que aquellos con recuentos bajos de células CD4 y cargas víricas altas.

## PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA (SSPE)

La panencefalitis esclerosante subaguda (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) es una enfermedad crónica del SNC, poco común, con desmielinización progresiva asociada con infección crónica no permisiva del tejido cerebral con el virus del sarampión. La frecuencia se calcula en uno en 100 000 a 500 000 casos de sarampión. Se han reportado un promedio de cinco casos por año en Estados Unidos. La incidencia se redujo de manera espectacular por la introducción de la vacuna de sarampión. La mayoría de los pacientes tienen antecedente de infección primaria por sarampión en edades tempranas (dos años de edad), seguido de un intervalo latente de seis a ocho años con el desarrollo de trastorno neurológico progresivo. Casi 85% de los pacientes se encuentran entre los cinco y 15 años de edad al momento del diagnóstico. Las manifestaciones iniciales incluyen bajo desempeño escolar y cambios en la personalidad y en el estado de ánimo. No se observan los signos típicos de infección vírica del SNC como fiebre y cefalea. Conforme progresa la enfermedad, los pacientes desarrollan deterioro intelectual progresivo, convulsiones focales o generalizadas, mioclonia, ataxia y trastornos visuales. En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes no responden, presentan cuadriparexia y espasticidad con hiperreflexia osteotendinosa y respuesta plantar extensora.

**Estudios diagnósticos.** La MRI es normal en etapas iniciales, aunque se desarrollan áreas de incremento de la señal en T2 en la sustancia blanca del cerebro y en el tronco del encéfalo conforme progresa la enfermedad. El electroencefalograma puede mostrar al inicio sólo ondas lentas, inespecíficas, pero con la progresión de la enfermedad el paciente desarrolla un modelo periódico característico con irrupciones de alto voltaje, en espigas, ondas lentas de 3 a 8 s seguidas de períodos de actividad de fondo atenuada ("plana"). El LCR se encuentra acuilar con concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas e incremento notable de las concentraciones de gammaglobulina (>20% de las proteínas totales en el LCR). De forma invariable hay elevación de las concentraciones de anticuerpos contra sarampión en líquido cefalorraquídeo, y a menudo se encuentran anticuerpos oligoclonales contra sarampión. El virus del sarampión puede cultivarse de tejido encefálico con el empleo de técnicas especiales de cocultivo. Puede identificarse el antígeno vírico por estudios inmunocitoquímicos y puede detectarse en el genoma vírico por hibridación *in situ* o amplificación con reacción en cadena de la polimerasa.

## O PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

No se dispone de tratamiento definitivo para SSPE. Se ha informado que la administración de isoprinosina (100 mg/kg de peso al día) sola o en combinación con interferón alfa intratecal o intraventricular prolonga la supervivencia y logra la mejoría clínica en algunos enfermos, pero no se ha probado en estudios clínicos comparativos.

## PANENCEFALITIS PROGRESIVA POR RUBÉOLA

Se trata de un trastorno muy raro que afecta predominantemente a varones con síndrome de rubéola congénita, aunque se han notificado casos aislados después de rubéola de la niñez; después de un periodo de latencia de ocho a 19 años los pacientes terminan por mostrar deterioro neurológico progresivo. Las manifestaciones son similares a las observadas en la SSPE. En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis leve por linfocitos, incremento pequeño del valor de proteínas, aumento extraordinario del de globulina gamma y bandas oligoclonales específicas del virus de rubéola. No se cuenta con tratamiento alguno. La prevención universal de la rubéola congénita e infantil por medio del uso de vacuna de virus de la rubéola vivo atenuado podría eliminar la enfermedad.

## ABSCESO CEREBRAL

### DEFINICIÓN

El absceso cerebral es una infección supurada y focal dentro del parénquima encefálico, rodeada típicamente de una cápsula vascularizada. A menudo se utiliza el término *cerebritis* para describir el absceso no encapsulado.

## EPIDEMIOLOGÍA

El absceso encefálico bacteriano es una infección intracranal relativamente rara, con incidencia de casi 0.3 a 1.3 casos por 100 000 personas al año. Entre los trastornos o situaciones predisponentes están otitis media y mastoiditis, sinusitis paranasal, infecciones piógenas del tórax u otros sitios, traumatismo craneoencefálico penetrante, o procedimientos neurológicos e infecciones dentales. En individuos con buena respuesta inmunitaria, los patógenos más importantes incluyen especies de *Streptococcus* [anaerobios, aerobios y viridans (40%)], enterobacterias [especies de *Proteus*, *E. coli*, especies de *Klebsiella* (25%)], anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* (30%)] y estafilococos (10%). En hospedadores con inmunodeficiencia e inmunodepresión subyacente por infección por VIH, trasplante de órganos, cáncer o tratamiento inmunodepresor, la mayor parte de los abscesos encefálicos son causados por especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii*, especies de *Aspergillus*, especies de *Candida* y *C. neoformans*. En América Latina y en inmigrantes que llegan a Estados Unidos de esa región, la causa más frecuente de absceso cerebral es la neurocisticercosis por *Taenia solium*. En la India y el Lejano Oriente, la infección por micobacterias (tuberculosis) sigue siendo una causa importante de masas patológicas focales en el sistema nervioso central.

## ETILOGÍA

Un absceso cerebral puede formarse por: 1) propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, como sinusitis paranasal, otitis media, mastoiditis o infección dental; 2) después de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica, o 3) como resultado de la diseminación hematogena desde un foco infeccioso distante. Hasta en 25% de los casos no se encuentra algún foco primario de infección (absceso cerebral criptógeno).

Alrededor de un tercio de los abscesos cerebrales tiene como punto de partida otitis media y mastoiditis, a menudo con un colesteatoma acompañante. Los abscesos otogénicos predominan en el lóbulo temporal (55 a 75%) y en el cerebro (20 a 30%). En algunas series, hasta 90% de los abscesos en cerebro son otogénicos. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son estreptococos, especies de *Bacteroides*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y *Enterobacteriaceae*. Los abscesos que resultan de propagación directa de la infección desde los senos frontales, etmoidales o esfenoidales y los debidos a infecciones en piezas dentales por lo común se localizan en los lóbulos frontales. Alrededor de 10% de los abscesos cerebrales están vinculados con sinusitis paranasal, y tal relación es particularmente importante en varones jóvenes en su segundo y tercer decenios de vida. Los patógenos detectados con mayor frecuencia en abscesos cerebrales vinculados con sinusitis paranasal son estreptococos (en particular *S. milleri*), especies de *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Pseudomonas* y *S. aureus*. Las infecciones de piezas dentales se vinculan con casi 2% de abscesos encefálicos, aunque suele sugerirse que muchos abscesos criptogénicos de hecho provienen de las infecciones mencionadas. Los patógenos más comunes en tales situaciones son estreptococos, estafilococos y especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Los abscesos hematogénicos explican casi 25% de los abscesos cerebrales. Los abscesos hematogénicos más a menudo son múltiples y los abscesos múltiples a menudo (50%) tienen un origen hematogénico. Muestran predilección por el territorio de la arteria cerebral media (en los lóbulos frontal o parietal en su zona posterior). Los abscesos suelen estar situados en la unión de las sustancias gris y blanca, y a menudo no tienen una cápsula bien definida. Los aspectos microbiológicos de los abscesos hematogénicos dependen de la infección primaria y el sitio en que está. Por ejemplo, los abscesos encefálicos que ocurren como complicación de endocarditis infecciosa por lo común son causados por estreptococos viridans o *S. aureus*. Los abscesos asociados con infecciones pulmonares piógenas, como absceso pulmonar o bronquiectasias a menudo son ocasionados por estreptococos, estafilococos, especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* o enterobacterias. Los abscesos que aparecen después de traumatismo encefálico penetrante o procedimientos neurológicos, a menudo son causados *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA), *S. epidermidis*, enterobacterias, especies de *Pseudomonas* y especies de *Clostridium*. Las enterobacterias y *P. aeruginosa* son causas importantes de absceso asociado con infección urinaria. Las malformaciones congénitas del corazón que ocasionan cortocircuitos de derecha a izquierda como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y defectos de los tabiques interauricular e interventricular, permiten que las bacterias que viajan en la sangre esquiven el lecho capilar pulmonar y lleguen al encéfalo. Se observan fenómenos similares en el caso de malformaciones arteriovenosas pulmonares. La menor oxigenación arterial y la menor saturación causada por el cortocircuito de derecha a izquierda y la policitemia pueden ocasionar áreas focales de isquemia cerebral y así generar un nido para

microorganismos que esquiven la circulación pulmonar para multiplicarse y formar un absceso. En estas situaciones los estreptococos son los patógenos más comunes.

## PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

Los resultados de modelos experimentales de formación de abscesos cerebrales sugieren que es condición de la invasión bacteriana del parénquima encefálico la presencia de isquemia, necrosis o hipoxia en el tejido encefálico. El parénquima cerebral intacto es relativamente resistente a la infección. Una vez que las bacterias establecieron la infección, el absceso cerebral con frecuencia evoluciona a lo largo de diversas etapas, lo que se ve influido por la naturaleza del microorganismo infectante y por la respuesta inmunitaria del hospedador. La etapa de inflamación precoz (días uno a tres) se caracteriza por la presencia de un infiltrado perivascular de células inflamatorias que rodean un núcleo central de necrosis coagulante. En esta etapa la lesión está rodeada por edema intenso. En la etapa de inflamación tardía (días cuatro a nueve), la formación de pus origina el agrandamiento del centro necrótico, que aparece rodeado de un infiltrado inflamatorio de macrófagos y fibroblastos. Se forma progresivamente una delgada cápsula de fibroblastos y de fibras reticulares, y la zona circundante de edema cerebral se diferencia más que en la etapa anterior. La tercera etapa, o de formación de la cápsula (días 10 a 13), se caracteriza por la formación de una cápsula que se produce más en el lado cortical que en el lado ventricular de la lesión. Esta etapa se relaciona con la aparición de una cápsula que se refuerza en anillo en las pruebas de neuroimagen. La última etapa, o de formación tardía de la cápsula (día 14 y posteriores), se define por la presencia de un centro necrótico bien formado rodeado por una densa cápsula de colágeno. La zona circundante de edema cerebral ha regresado, pero por fuera de la cápsula ocurre una intensa gliosis con abundantes astrocitos reactivos. Este proceso gliótico puede contribuir a la aparición de convulsiones como secuela del absceso cerebral.

## CUADRO INICIAL

De manera típica el cuadro inicial en un absceso encefálico es el de una lesión patológica intracranal en expansión, y no el de un trastorno infeccioso. La evolución de signos y síntomas es muy variable y va de horas a semanas o incluso meses, pero la mayoría de los enfermos acuden al hospital 11 a 12 días después de haber comenzado sus síntomas. En menos de la mitad de los casos se advierte la clásica tríada clínica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal. El síntoma más frecuente en individuos con un absceso encefálico es la cefalea, que afecta a más de 75% de ellos. Ésta a menudo se presenta como dolor sordo y constante de la mitad del cráneo o generalizado, y se torna progresivamente más intenso y rebelde al tratamiento. Sólo en la mitad de los pacientes hay fiebre en el momento del diagnóstico, pero su ausencia no lo invalida. Un signo inicial en 15 a 35% de los enfermos es la actividad convulsiva focal o generalizada, de comienzo reciente. Parte del cuadro inicial en más de 60% de los pacientes son los déficit neurológicos focales que incluyen hemiparesia, afasia o defectos campimétricos visuales.

El cuadro inicial de un absceso encefálico depende de su sitio, la naturaleza de la infección primaria (si existe) y el nivel de ICP. La hemiparesia es el signo de localización más frecuente de un absceso en el lóbulo frontal. El cuadro inicial de un absceso en el lóbulo temporal puede ser de perturbaciones del habla (disfasia) o cuadranopsia homónima superior. El nistagmo y la ataxia son signos de abscesos cerebelosos. Los trastornos dominantes iniciales en algunos abscesos y en particular los del cerebro pueden ser algunas manifestaciones de hipertensión intracranal como papiledema, náusea y vómito y somnolencia o confusión. No ocurre meningismo, salvo que se haya roto el absceso y su material pase al ventrículo o la infección haya abarcado el espacio subaracnoideo.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con datos de estudios neuroimágenes. La resonancia magnética (fig. 376-4) es mejor que la tomografía computadoraizada para demostrar la presencia de abscesos en etapas incipientes (cerebritis) y detectar los que se sitúan en la fosa posterior. La cerebritis aparece en la MRI como un área de señal de baja intensidad en las imágenes con reforzamiento TI, con reforzamiento irregular después de la administración de gadolinio y como un área de incremento de la intensidad de la señal en las imágenes T2. La cerebritis a menudo no se visualiza en la CT, pero cuando se observa aparece como un área de hipodensidad. En una CT con medio de contraste un absceso cerebral maduro aparece como un área focal de hipodensidad rodeada por un reforzamiento anular con edema circundante (hipodensidad). En las imágenes de MR con reforzamiento TI los abscesos

cerebrales maduros tienen una cápsula que está rodeada por un centro hipodenso y por un área de edema con hipodensidad. En la MRI con reforzamiento T2 hay un área central de gran intensidad de pus rodeada por una cápsula de menor intensidad, bien definida rodeada por un área de edema. Es importante identificar que el aspecto en la CT y la MRI, en particular de la cápsula, puede alterarse mediante tratamiento con glucocorticoides. La diferenciación entre un absceso cerebral y otras lesiones focales como los tumores se puede facilitar con secuencias de imágenes por difusión en que los abscesos encefálicos suelen generar una señal más intensa y tienen un coeficiente de difusión aparente bajo.

El diagnóstico y la identificación del agente etiológico por métodos microbiológicos se hacen con mayor certeza con tinción de Gram y cultivo del material obtenido por aspiración con aguja del absceso, orientada con técnica estereotáctica. Deben solicitarse cultivos para

bacterias aerobias y anaerobias y cultivos para micobacterias y hongos. Incluso 10% de los pacientes también tendrán positividad en cultivos de sangre. La punción lumbar no debe realizarse en aquéllos en que se ha confirmado la sospecha de infecciones intracraneales focales como abscesos o empiema; el análisis del LCR no aporta dato útil alguno para el diagnóstico o el tratamiento, y la punción lumbar agrava el riesgo de hernia.

Estudios adicionales de laboratorio pueden generar información que oriente el diagnóstico de abscesos encefálicos en individuos con una masa patológica en el SNC. Alrededor de 50% de los pacientes tienen leucocitosis en sangre periférica; 60%, mayor velocidad de eritrosedimentación, y 80%, un nivel mayor de proteína C reactiva. Los hemocultivos son positivos en casi 10% de los casos pero pueden ser positivos en más de 85% de los pacientes con abscesos por *Listeria*.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

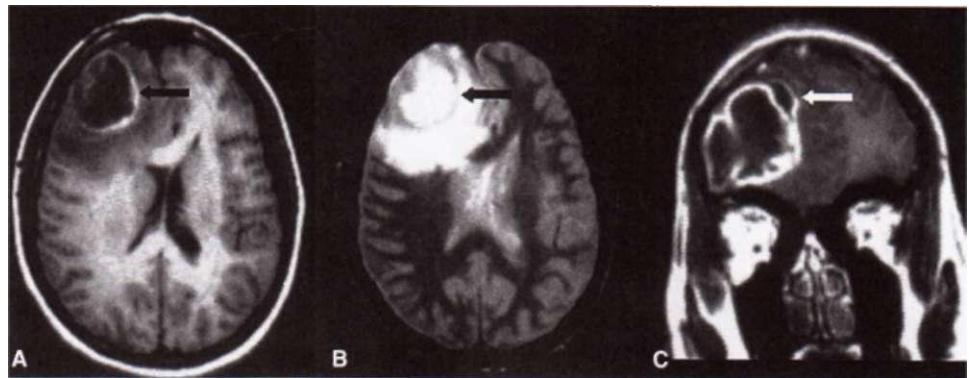
Entre los cuadros anormales que a veces originan cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva están absceso encefálico, empiema subdural, meningitis bacteriana y meningoencefalitis vírica, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. De no haber fiebre, la entidad patológica con la cual hay que hacer el diagnóstico diferencial son tumores encefálicos primarios o metástasis al cerebro. Con menor frecuencia el infarto o el hematoma cerebral puede producir una imagen en MR o CT que se asemeja a la del absceso cerebral.

#### ABSCESO CEREBRAL

La terapéutica óptima de los abscesos encefálicos comprende una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico. Las medidas empíricas para tratar un absceso encefálico producido por microorganismos de la comunidad en una persona inmunocompetente de manera típica comprenden alguna cefalosporina de la tercera generación (como cefotaxima o ceftriaxona) y metronidazol (véanse en el cuadro 376-1 las dosis de antibióticos). En individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o en aquéllos en quienes se han realizado en fecha reciente métodos neuroquirúrgicos, el tratamiento debe incluir la ceftazidima como cefalosporina de la tercera generación, para ampliar la protección contra especies de *Pseudomonas*, y vancomicina para proteger contra estafilococos. La combinación de meropenem y vancomicina también brinda protección satisfactoria en las situaciones mencionadas.

La aspiración y el drenaje del absceso bajo guía estereotáctica son útiles tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. El tratamiento antibiótico empírico puede modificarse según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del contenido del absceso. La resección completa de un absceso bacteriano mediante craneotomía o craniectomía por lo general se reserva para los abscesos multiloculados o para aquellos donde fracasa la aspiración estereotáctica.

El tratamiento médico solo no se considera adecuado para el absceso cerebral, y debe reservarse para aquellos pacientes cuyos abscesos no puedan aspirarse ni drenarse quirúrgicamente, para pacientes seleccionados con abscesos pequeños (<2 a 3 cm) o no encapsulados (cerebritis), y para los enfermos cuyo estado general es tan delicado que no permite una intervención neuroquirúrgica. Todos los pacientes deben recibir un mínimo de seis a ocho semanas de tratamiento antibiótico parenteral. Nunca se ha llegado a estudiar adecuadamente cuál es el cometido, si es que tiene alguno,



**FIGURA 376-4. Absceso cerebral neumocócico.** Obsérvese que la pared del absceso aparece hiperintensa en la sección axial ponderada en TI (**A**, flecha negra), hipointensa en las imágenes de densidad protónica axial (**B**, flecha negra), y se refuerza intensamente tras la administración de gadolinio en la sección coronal ponderada en T1 (**C**, O). El absceso aparece rodeado por una gran cantidad de edema vasogénico y tiene un pequeño absceso "hijo" (**C**, flecha blanca). (Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.)

del tratamiento complementario con antibióticos orales después de haber completado el curso habitual de tratamiento parenteral.

Además del drenaje quirúrgico y la antibioterapia, los pacientes deben recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico por el alto riesgo de convulsiones focales o generalizadas (cercano a 35%). El tratamiento antiepileptico se mantiene durante al menos tres meses después de la resolución del absceso, tomando la decisión de suspenderlo dependiendo del resultado del EEG. Si éste es anormal hay que retirar lentamente el tratamiento anticonvulsivo, realizando un seguimiento estrecho del paciente y repitiendo el EEG una vez que el tratamiento haya sido suspendido.

No deben administrarse glucocorticoides de manera sistemática a los pacientes con un absceso cerebral. El tratamiento con dexametasona intravenosa (10 mg cada 6 h) suele reservarse para aquellos pacientes que tienen un considerable edema en torno al absceso, con efecto de masa y aumento de la presión intracranal. Para evitar demora del proceso natural de encapsulamiento del absceso hay que comenzar en cuanto se pueda la retirada escalonada de la dexametasona.

Deben realizarse de forma seriada CT o MRI, con frecuencia mensual o bimensual, para documentar la resolución del absceso. En el grupo de pacientes que sólo reciben tratamiento antibiótico estas pruebas deben realizarse con mayor frecuencia (p. ej., semanalmente). Después de haber tratado con éxito un absceso cerebral puede persistir durante meses una imagen de ligero refuerzo.

#### PRONÓSTICO

La mortalidad por absceso encefálico ha disminuido en forma correspondiente a la creación de mejores técnicas neuroimágenes, la mejoría en los métodos neuroquirúrgicos para aspiración estereotáctica y el desarrollo de antibióticos más eficaces. En las series actuales la cifra típica de mortalidad es menor de 15%. En 20% o más de los supervivientes quedan secuelas notables que incluyen convulsiones, debilidad, afasia o deficiencias mentales persistentes.

#### CAUSAS NO BACTERIANAS DE LESIONES FOCALES INFECCIOSAS DEL SNC

##### ETIOLOGÍA

La neurocisticercosis es la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central en todo el mundo. Se contagia por la ingestión de alimentos contaminados con huevecillos del verme *T. solium*. La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria causada por *T. gondii* que se adquiere por la ingestión de carne mal cocida o por la manipulación de heces de gato.

##### CUADRO INICIAL

La manifestación más frecuente de la neurocisticercosis son las convulsiones parciales de comienzo reciente, con generalización secundaria o sin ella. Los cisticercos se pueden desarrollar en el parénquima encefálico y ocasionar convulsiones o déficit neurológicos focales. Si están en los espacios subaracnoideo o ventricular pueden incrementar la presión intracranal al interferir en el flujo de líquido cefalorraquídeo. La presencia de los cisticercos en la columna y en la médula pueden simular el cuadro inicial de algunos tumores intrarráquídeos. Si los parásitos se alojan primeramente en el encéfalo,

originarán pocos signos en lo que se refiere a la respuesta inflamatoria. Al degenerarse el quiste del cisticerco desencadena una respuesta inflamatoria que al principio puede traducirse clínicamente en una convulsión. Al final el quiste muere, lo cual puede ocurrir en el curso de años, y el cuadro suele acompañarse de resolución de la respuesta inflamatoria y a menudo cesación de las convulsiones.

La *Toxoplasmosis* primaria suele ser asintomática. Sin embargo, en esta fase los parásitos pueden propagarse al sistema nervioso central, en el que quedan en estado de latencia. La reactivación de la infección en el SNC ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeficientes, en particular en aquéllos con infección por VIH. En esta fase el cuadro inicial puede comprender cefaleas, fiebre, convulsiones y déficit neurológicos focales.

#### DIAGNÓSTICO

Las lesiones de la neurocisticercosis se identifican fácilmente por MRI o CT. Las lesiones con parásitos viables tienen el aspecto de lesiones quísticas. En la MRI a menudo se observa el escólex. Las lesiones pueden aparecer como áreas de reforzamiento de contraste rodeadas por edema. Un signo muy temprano de muerte del quiste es la presencia de hipointensidad de líquido vesicular en las imágenes con reforzamiento T2 cuando se comparan con el LCR. Las calcificaciones del parénquima cerebral son el dato más común e indicio de que el parásito ya no es viable. Los datos en la resonancia magnética comprenden lesiones múltiples en los planos profundos de la sustancia blanca, el tálamo, los ganglios basales y la unión de las sustancias blanca y gris en los hemisferios cerebrales. Si se administra medio de contraste, la mayor parte de las lesiones se tornan más visibles y siguen un perfil anular, nodular u homogéneo y están rodeadas de edema. Al surgir las anomalías neuroimágenes características de esta parasitosis, hay que identificar en el suero anticuerpos IgG contra *T. gondii*, en caso de existir, habrá que tratar al enfermo.

#### 0 LESIONES FOCALES INFECCIOSAS DEL SNC

Se emprende la administración de anticonvulsivos cuando el enfermo de neurocisticercosis tiene una convulsión. Ha surgido controversia en cuanto a si se deben administrar o no antihelmínticos a todos los pacientes. Dicho tratamiento no necesariamente reduce el riesgo de recurrencia de convulsiones. Los cisticercos que aparecen como lesiones quísticas o lesiones con reforzamiento en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo en la convexidad de los hemisferios cerebrales deben recibir tratamiento contra los cestodos. Los fármacos con acción contra los cestodos acelera la destrucción de los parásitos, lo que produce una resolución más rápida de la infestación. En el tratamiento de la neurocisticercosis se utilizan albendazol y praziquantel. Un solo ciclo de albendazol destruye alrededor de 85% de los quistes en el parénquima, y un solo ciclo de praziquantel destruye alrededor de 75% de ellos. La dosis del albendazol es de 15 mg/kg de peso al día en dos fracciones durante ocho días, en tanto que la de praziquantel es de 50 mg/kg de peso al día durante 15 días, aunque a menudo se citan otros regímenes posológicos. La administración de antiepilepticos se puede interrumpir una vez que las tomografías computadorizadas hechas como medio de vigilancia indican resolución de la lesión. Se recomienda administrar antiepilepticos por largo tiempo si persisten las convulsiones después de que cede el edema y se resorbe o calcifica el quiste en degeneración.

La toxoplasmosis del SNC se trata con una combinación de sulfadiazina a razón de 1.5 a 2.0 g por vía oral cuatro veces al día, y además 100 mg de pirimetamina ingeridos hasta una dosis de saturación, para seguir con 75 a 100 mg por vía oral diariamente y agregar por la misma vía y en la misma forma 10 a 15 mg de ácido folinico. Este último se agrega al régimen para evitar la anemia megaloblástica. El tratamiento se continúa hasta que no hay signos de enfermedad activa en los estudios neuroimágenes, lo que suele corroborarse en una a seis semanas, y después de esa fecha se disminuye la dosis de sulfadiazina a 2 a 4 g/día y la de pirimetamina a 50 mg/día. Otro esquema terapéutico para pacientes que no toleran la sulfadiazina es la combinación de clindamicina y pirimetamina, pero la de pirimetamina y sulfadiazina es más eficaz.

#### EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural (*subdural empyema*, SDE) es un cúmulo de pus entre la duramadre y la aracnoides (fig. 376-5).

#### EPIDEMIOLOGÍA

El SDE es un trastorno raro que comprende 15 a 25% de las infecciones supuradas focales del sistema nervioso central. La sinusitis es el cuadro predispo-

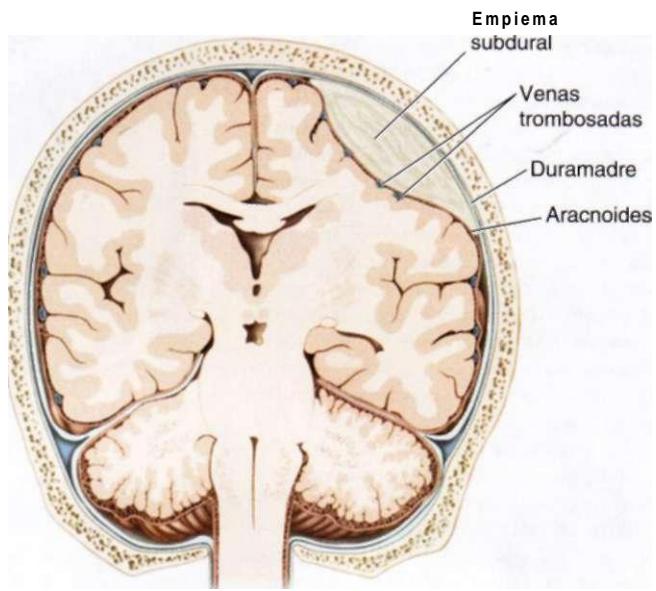


FIGURA 376-5. Empiema subdural.

nente más común, y suele afectar los senos frontales, solos o en combinación con los senos etmoidales y maxilares superiores. El empiema que acompaña a la sinusitis ataca predominantemente a varones jóvenes, lo cual se traduce en diferencias propias de cada sexo en la anatomía y el desarrollo de los senos paranasales. Se ha sugerido que el SDE puede complicar 1 a 2% de los casos de sinusitis frontal y tener suficiente gravedad para obligar a la hospitalización. Como consecuencia de este factor epidemiológico se observa que el SDE tiene predilección de alrededor de tres varones por una mujer, y 70% de los casos aparecen en el segundo y el tercer decenios de la vida. El SDE también puede surgir como complicación de traumatismo craneoencefálico o neurocirugía. La infección secundaria de un derrame subdural puede ocasionar empiema, aunque la infección secundaria de los hematomas es rara si no se practicó algún método neuroquirúrgico.

#### CAUSAS

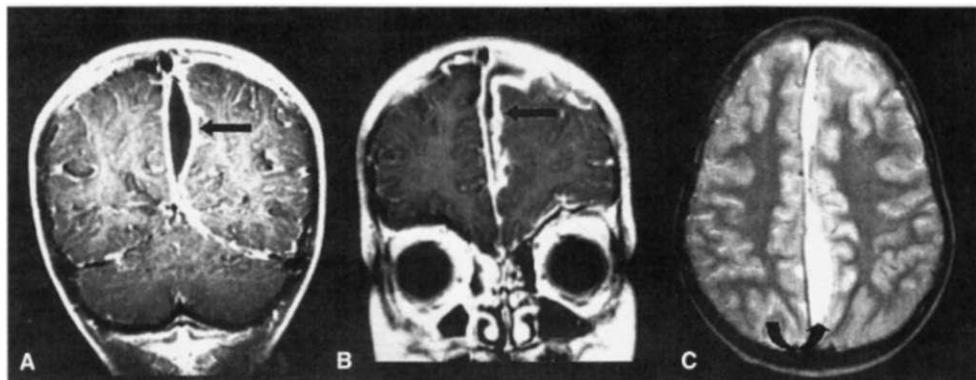
Los microorganismos patógenos más frecuentes en el SDE vinculado con sinusitis son estreptococos aerobios y anaerobios, estafilococos, Enterobacteriaceae y bacterias anaerobias. Los microorganismos causales más frecuentes son estafilococos y bacilos gramnegativos cuando ocurre SDE después de procedimientos neuroquirúrgicos o de traumatismo craneoencefálico. Hasta 33% de los pacientes no tienen microorganismos detectables en el cultivo, y ello quizás refleja la dificultad para lograr cultivos adecuados de anaerobios.

#### FISIOPATOLOGÍA

El empiema subdural que se asocia a la sinusitis se produce como consecuencia de la diseminación retrógrada de la infección de una tromboflebitis séptica de las venas mucosas que drenan los senos, o por la propagación al cerebro por contigüidad de la infección de una osteomielitis de la pared posterior del seno frontal o de otros senos. El SDE puede producirse también por la introducción directa de bacterias en el espacio subdural como complicación de una intervención neuroquirúrgica. La evolución del SDE puede llegar a ser muy rápida porque el espacio subdural es un amplio compartimiento que ofrece pocas barreras mecánicas a la propagación de la infección. En los pacientes con SDE asociado a sinusitis, la supuración comienza de forma característica en la parte superior y anterior de un hemisferio cerebral, para extenderse luego en sentido posterior. El SDE se asocia con frecuencia a otras infecciones intracraneales, como empiema epidural (40%), tromboflebitis cortical (35%) y cerebritis o absceso intracraneal (>25%). El infarto cortical venoso produce necrosis de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subyacentes, originando déficit neurológicos focales y convulsiones (véase más adelante en este capítulo).

#### CUADRO INICIAL

El cuadro inicial típico de SDE incluye fiebre y cefalea cada vez más intensa. La existencia de SDE se sospechará siempre en la persona con sinusitis diag-



**FIGURA 376-6. Empiema subdural.** Existe un refuerzo intenso de la duramadre y las leptomeninges (**A** y **B**, flechas rectas) en toda la cara interna del hemisferio izquierdo. El pus es hipointenso en las imágenes ponderadas en TI (**A**, **B**), pero muy hiperintenso en la imagen ponderada en densidad protónica (**C** flecha curva). (Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.)

nosticada que acude al médico con nuevos signos o síntomas del SNC. Las personas con sinusitis primaria a menudo tienen síntomas vinculados con tal infección. A medida que avanza la infección suelen producirse déficit neurológicos focales, convulsiones y signos de hipertensión intracranal. La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente; al principio se localiza en el lado donde se encuentra la infección subdural, pero luego se vuelve más intensa y generalizada. La hemiparesia o hemiplejia contralateral es el déficit neurológico focal más frecuente y puede producirse por la acción directa del SDE sobre la corteza cerebral, o como consecuencia de un infarto venoso. Las convulsiones comienzan siendo parciales motoras, pero posteriormente se generalizan. Las convulsiones se pueden deber al efecto irritativo directo del SDE sobre la corteza subyacente o a un infarto venoso (véase antes en este capítulo). Si el SDE no se trata, el efecto de masa cada vez mayor y el aumento de la presión intracranal provocan deterioro progresivo de la conciencia, que acaba conduciendo al coma.

#### DIAGNÓSTICO

La MRI (fig. 376-6) es superior a la CT en la identificación del SDE y de cualquier otra infección intracraneal asociada. La administración de gadolinio facilita el diagnóstico al reforzar el anillo del empiema y diferenciar el empiema del parénquima cerebral subyacente. La MRI craneal es también muy útil para identificar sinusitis, otras infecciones focales del SNC, infartos venosos corticales, edema cerebral y cerebritis. En la tomografía computadorizada se puede observar una lesión hipodensa semilunar sobre uno o ambos hemisferios o en la cisura interhemisférica. A menudo la magnitud del efecto de masa en expansión, identificado por desplazamiento de estructuras desde la línea media, compresión ventricular y borramientos de surcos, no guarda proporción con el volumen de la masa del empiema subdural.

Es mejor no estudiar el líquido cefalorraquídeo en individuos en quienes se ha confirmado o se sospecha SDE, porque no aporta datos útiles y su extracción se acompaña del peligro de hernia encefálica.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la combinación de cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva que evoluciona rápidamente hasta alteración del nivel de conciencia comprende algunas entidades como hematoma subdural, meningitis bacteriana, encefalitis vírica, absceso encefálico, trombosísis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. Pocas veces se detecta rigidez de la nuca en caso de absceso encefálico y empiema epidural, y si aparece, sugerirá la posibilidad de SDE cuando se acompaña de signos neurológicos focales y fiebre intensa. Las personas con meningitis bacteriana también tienen rigidez de la nuca, pero de manera típica no muestran déficit focales de la intensidad observada en el empiema subdural.

## O EMPIEMA SUBDURAL

El SDE es una urgencia médica. La evacuación neuroquirúrgica del empiema, ya sea mediante drenaje a través de un trépano o por craneotomía, es la medida definitiva en el tratamiento de esta infección. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima o cef-

triáxona), vancomicina y metronidazol (véase la dosificación en el cuadro 376-1). El tratamiento antibiótico parenteral deberá mantenerse durante al menos cuatro semanas. El diagnóstico etiológico específico del agente responsable se lleva a cabo mediante tinción de Gram y cultivo del líquido, que se obtiene mediante trepanación o craneotomía; el tratamiento antibiótico empírico inicial se modifica según estos resultados.

#### PRONÓSTICO

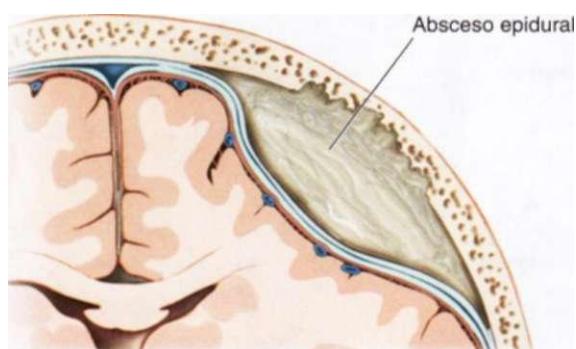
Algunos factores que influyen en el pronóstico son nivel de conciencia del paciente en el momento en que llega al hospital, tamaño del empiema y prontitud con que se instaure el tratamiento. Hasta 50% de los casos presentan secuelas neurológicas prolongadas, entre las que se encuentran crisis epilépticas y hemiparesia.

## ABSCESO EPIDURAL

El absceso craneal epidural es una infección supurativa que se produce en el espacio virtual que separa la cara interna del cráneo y la duramadre (fig. 376-7).

#### ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los abscesos epidurales son menos frecuentes que el absceso encefálico o el SDE y comprenden menos de 2% de las infecciones focales supuradas del SNC. Un absceso epidural craneal ocurre como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta, o como resultado de la propagación de una infección procedente de los senos frontales, el oído medio, la mastoides o la órbita. Un absceso epidural puede formarse en contigüidad con una zona de osteomielitis, cuando en una craneotomía se infecta la herida o el colgajo óseo, o como consecuencia de la infección directa del espacio epidural. Una infección en el seno frontal, el oído medio, la mastoides o la órbita puede alcanzar el espacio epidural a través de la diseminación retrógrada de la infección desde la tromboflebitis séptica en las venas emisarias que drenan estas áreas o mediante la propagación directa de la infección a través de las áreas de osteomielitis. A diferencia del espacio subdural, el espacio epidural es más un espacio virtual que real. En condiciones normales, la duramadre se encuentra íntimamente adherida a la tabla interna del cráneo, y la infección debe disecar, a medida que avanza, la duramadre de la tabla del cráneo. En consecuencia, los abscesos epidurales suelen ser más pequeños que los empíemias subdurales. Los abscesos epidurales craneales, a diferencia de los abscesos cerebrales, rara vez se producen como resultado de la diseminación hematogena de una infección procedente de un foco extracraneal. La microbiología de los abscesos epidurales craneales es similar a la de los empíemias subdurales (véase antes en este capítulo). Los microorganismos responsables de un absceso epidural que proceden de una sinusitis frontal, una infección del oído medio o una mastoiditis suelen ser estreptococos y anaerobios. Estaflíococos o bacterias gramnegativas son frecuentemente los agentes infecciosos responsables de los abscesos epidurales que ocurren como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta.



**FIGURA 376-7. El absceso craneal epidural consiste en un acumulo de pus entre la duramadre y la tabla interna del cráneo.**

## CUADRO INICIAL

El cuadro inicial incluye fiebre (60%), cefalea (40%), rigidez de la nuca (35%), convulsiones (10%) y déficit focales (5%). En alrededor de 40% de los enfermos se identifica edema periorbitario y tumor de Potts "hinchado", lo que refleja la osteomielitis subyacente asociada en el hueso frontal. En individuos en quienes se ha practicado una operación reciente en el sistema nervioso, invariablemente hay infección de la incisión, pero otros síntomas pueden ser sutiles e incluyen alteración del estado mental (45%), fiebre (35%) y cefalea (20%). También hay que pensar en dicha entidad diagnóstica cuando ha habido fiebre y cefalea después de traumatismo craneoencefálico reciente o dentro del marco de sinusitis frontal, mastoiditis u otitis media.

## DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética del cráneo es el método más indicado para visualizar un absceso epidural craneal. La sensibilidad de la tomografía computadorizada disminuye con la presencia de artefactos de señales que surgen del hueso de la tabla interna del cráneo. La imagen de un empiema epidural en la CT es la de una lesión extraaxial hipodensa de forma semilunar o "en lente". En la MRI, la imagen del empiema epidural es de un cúmulo de líquido leñitiforme o semilunar que es hiperintenso en comparación con el LCR en las imágenes ponderadas en T2. En las imágenes ponderadas en TI el acumulo de líquido tiene intensidad de señal intermedia entre las que generan el tejido encefálico y el LCR. Después de administrar gadolinio se observa en las imágenes ponderadas en TI una intensificación de la duramadre. A diferencia de lo que ocurre en el empiema subdural, pocas veces se observan signos de masa expansiva u otras anomalías en el parénquima.

## Q ABSCESO EPIDURAL

Está indicado el drenaje neuroquirúrgico inmediato. El tratamiento antimicrobiano empírico, a la espera de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del material purulento obtenido en la cirugía, debe incluir una combinación de una cefalosporina de tercera generación, vancomicina y metronidazol (cuadro 376-1). La ceftixona o la cefotaxima se debe sustituir por ceftazidima o meropenem en pacientes neuroquirúrgicos. Si se ha identificado el microorganismo habrá que modificar, con base en los cultivos, la terapia antimicrobiana. Se continúa el uso de antibióticos durante tres semanas, como mínimo, después del drenaje operatorio.

## PRONÓSTICO

La mortalidad en las series modernas es menor de 5% y en la mayoría de los supervivientes la norma es la recuperación total.

## TROMBOFLEBITIS SUPURADA

### DEFINICIÓN

La tromboflebitis supurada intracranal es la trombosis séptica de venas y senos de la corteza encefálica; puede aparecer como complicación de meningitis bacteriana; de SDE; de absceso epidural o de infección de piel de la cara, senos paranasales, oído medio o mastoides.

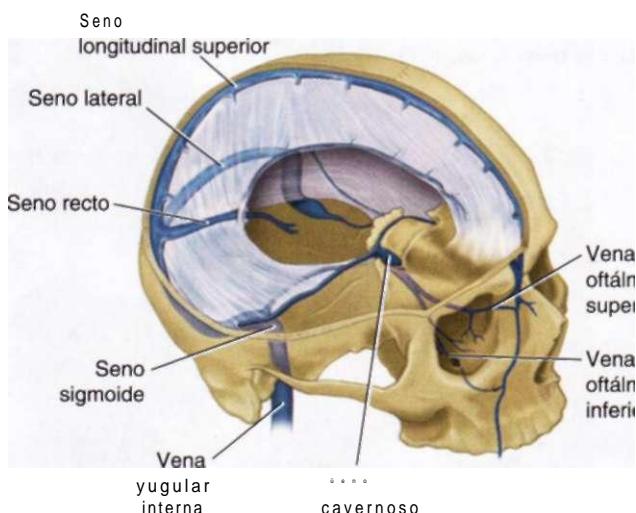


FIGURA 376-8. Anatomía de los senos venosos cerebrales.

## ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las venas cerebrales y los senos venosos no tienen válvulas; por tanto, la sangre que contienen puede circular en ambos sentidos. El seno longitudinal superior es el seno venoso más grande (fig. 376-8). Recibe sangre de las venas cerebrales frontales, parietales y occipitales superiores, y de las venas diploicas, que se comunican con las venas meníngeas. La meningitis bacteriana es un factor predisponente común de la trombosis séptica del seno longitudinal superior. Las venas diploicas, que drenan en el seno longitudinal superior, proporcionan una vía de diseminación de la infección desde las meninges, sobre todo en los casos en que existe un exudado purulento cerca del seno longitudinal superior. También pueden propagarse las infecciones al seno longitudinal superior desde un empiema subdural o un absceso epidural próximo. Contribuyen asimismo a que se produzca una trombosis de un seno venoso cerebral, la deshidratación por vómito, los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones inmunitarias, como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes. La trombosis puede extenderse desde un seno a otro, y es frecuente que en las necropsias se encuentren trombos de diferentes edades histológicas en varios senos. La trombosis del seno longitudinal superior suele asociarse con trombosis de las venas corticales superiores y con pequeñas hemorragias parenquimatosas.

El seno longitudinal superior drena en los senos laterales (fig. 376-8). Los senos laterales también reciben drenaje venoso de las pequeñas venas procedentes del oído medio y de las celdas mastoideas. El seno lateral se convierte en el seno sigmoide antes de drenar en la vena yugular interna. La trombosis aséptica del seno lateral-sigmoide puede representar la complicación de una otitis o una mastoiditis aguda o crónica. La infección se propaga desde el aire de las celdas mastoideas hasta el seno lateral a través de las venas emisarias o mediante invasión directa. Los senos cavernosos se sitúan en la base del cráneo, muy por debajo del seno longitudinal superior. Los senos cavernosos reciben sangre de las venas faciales a través de las venas oftálmicas superior e inferior. Las bacterias que pudieran encontrarse en las venas faciales acceden al seno cavernoso a través de dichas venas. Las bacterias de los senos esfenoidales y etmoidales pueden propagarse al seno cavernoso a través de las pequeñas venas emisarias. Los senos esfenoidales y etmoidales son los focos primarios de infección que con mayor frecuencia provocan trombosis séptica del seno cavernoso.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se manifiesta por cefalea, náusea y vómito, confusión y convulsiones parciales o generalizadas. Puede avanzar rápidamente a estupor y coma. Suele ocurrir pérdida de fuerza en las extremidades inferiores con signo de Babinski bilateral, o hemiparesia. Cuando la trombosis del seno longitudinal superior surge como complicación de una meningitis bacteriana puede haber rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski.

A través del seno cavernoso pasan el nervio motor ocular común, el nervio patético, el nervio motor ocular externo, las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino y la arteria carótida interna (fig. 371-4). Los síntomas de *trombosis séptica del seno cavernoso* son fiebre, cefalea, dolor frontal y retroorbitario y diplopía. Los signos típicos son ptosis, proptosis, quemosis y alteraciones de los movimientos oculares secundarias a la afeción de los pares craneales III, IV y VI. Puede detectarse la presencia de hiperestesia de las ramas oftálmica y maxilar del quinto par craneal, de venas retinianas dilatadas y tortuosas, y de edema de papila.

La cefalea y la otalgia son los síntomas más frecuentes de la *trombosis del seno transverso*. Ésta también puede ocurrir junto con otitis media, parálisis del sexto par y dolor retroorbitario o facial (*síndrome de Gradenigo*). Las trombosis del seno sigmoide y de la vena yugular interna pueden aparecer inicialmente con dolor del cuello.

### DIAGNÓSTICO

En las imágenes de MR, el diagnóstico de trombosis séptica de los senos venosos lo sugiere la ausencia de vacío de flujo dentro del seno venoso afectado, diagnóstico que se confirma mediante venografía por MRI, angiografía por CT o en la fase venosa de una angiografía cerebral. La presencia de una hemorragia intracerebral sugiere el diagnóstico de tromboflebitis de las venas intracerebrales y meníngeas, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante angiografía cerebral.

## Q TROMBOFLEBITIS SUPURATIVA

La trombosis séptica del seno venoso se trata con antibióticos, hidratación y eliminación del tejido y trombos infectados en los casos de trombosis del seno lateral o cavernoso.

La elección del tratamiento antibiótico depende de la bacteria responsable del proceso predisponente o asociado. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero por lo común se continúa el uso de antibióticos durante seis semanas o hasta que surgen signos radiográficos de resolución de la trombosis. Se ha informado que la anticoagulación a base de heparina con ajuste de dosis es beneficiosa en individuos con trombosis aséptica del seno venoso; también se usa en el tratamiento de trombosis séptica del seno venoso que complica la meningitis bacteriana en personas que empeoran a pesar de los antimicrobianos y las soluciones intravenosas. La presencia de hemorragias intracerebrales pequeñas por tromboflebitis séptica no constituye contraindicación absoluta para administrar heparina. Se ha reportado el tratamiento exitoso de la trombosis aséptica del seno venoso con tratamiento dirigido con catéter con urocinasa y una combinación de activador hístico del plasminógeno recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) y heparina intravenosa en el interior del trombo, pero no hay suficiente experiencia con estos tratamientos en la trombosis séptica del seno venoso para hacer recomendaciones con respecto a su uso.

## LECTURAS ADICIONALES

- DE GANS J, VAN DE BEEK D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347:1549, 2002
- BARTT RE: Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 19:341, 2006
- GLASER CA et al: In search of encephalitis etiologies: Diagnostic challenges from the California Encephalitis project, 1998-2000. *Clin Infect Dis* 36:731, 2003
- LU CH et al: Bacterial brain abscess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *QJM* 95:501, 2002
- ROSENSTEIN NE et al: Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344:1378, 2001
- SOLOMON T et al: West Nile encephalitis. *BMJ* 326:865, 2003
- STEPHENS DS et al: Epidemic meningitis, meningoceleaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196, 2007
- TUNKEL AR et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39:1267, 2004

## 377 Meningitis crónica y recurrente

Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) genera una disfunción neurológica pronunciada que a veces es fatal si no se trata adecuadamente. Este trastorno se suele diagnosticar cuando un síndrome neurológico característico se prolonga durante más de cuatro semanas y se acompaña de una reacción inflamatoria persistente del líquido cefalorraquídeo (LCR) (recuento de leucocitos >5/p1). Las causas son diversas y el tratamiento correcto depende de la causa. La mayor parte de los casos de meningitis crónica es producido por cinco grupos de enfermedades: 1) infecciones meníngeas, 2) cáncer, 3) trastornos inflamatorios no infecciosos, 4) meningitis químicas y 5) infecciones parameníngeas.

### FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de las meningitis crónicas (cuadro 377-1) dependen de la ubicación anatómica de la inflamación y sus consecuencias. Las manifestaciones principales son cefalalgia persistente, con o sin rigidez de nuca o hidrocefalia, neuropatías de los pares craneales, radiculopatías y alteraciones cognitivas o de la personalidad. Aparecen aisladas o combinadas. Cuando se combinan significa que el proceso inflamatorio se ha disseminado por las rutas del LCR. En algunos casos, la presencia de una enfermedad generalizada de fondo sugiere una causa específica o un grupo de causas más probables. El diagnóstico de meningitis crónica se establece cuando el cuadro clínico sugiere al médico experimentado que debe examinar el LCR en busca de signos inflamatorios. El LCR elaborado en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales sale a través de estrechos agujeros hacia el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo y la médula espinal, circula alrededor de la base del encéfalo y sobre los hemisferios cerebrales y es resorbido por las

CUADRO 377-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE MENINGITIS CRÓNICA

Síntomas	Signos
Cefalalgia crónica	+/- papiledema
Dolor de cuello o espalda	Signos de irritación meníngea de Brudzinski o Kernig
Cambios de personalidad	Alteraciones del estado psíquico: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de la memoria, signos de liberación frontal (aprehensión, chupeteo, hociqueo), perseverancia
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par
Diplopía	Parálisis de los pares III, IV y VI
Ceguera	Papiledema, atrofia óptica
Hipoacusia	Parálisis del VIII par
Debilidad de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Adormecimiento de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Disfunción de esfínteres	Mielopatía o radiculopatía
Torpeza de movimientos	Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia) Ataxia

vellosidades aracnoideas que se proyectan dentro del seno sagital superior. La circulación del LCR ofrece un camino para la difusión rápida de las infecciones y neoplasias en el encéfalo, la médula espinal y las raíces de los pares craneales y nervios raquídeos. La propagación desde el espacio subaracnoideo hasta el parénquima cerebral se realiza a través de las cubiertas aracnoideas que cubren a los vasos sanguíneos que penetran en el tejido cerebral (espacios de Virchow-Robin).

**Meningitis intracraneal.** Los procesos inflamatorios estimulan a las fibras nociceptivas de las meninges, provocando cefalalgia o dolor de cuello o espalda. La obstrucción de las rutas del LCR a nivel de los agujeros de comunicación o de las vellosidades aracnoideas genera *hidrocefalia* y síntomas de hipertensión intracraneal como cefalalgia, vómito, apatía y somnolencia, inestabilidad de la marcha, papiledema, pérdida de visión, alteración de la mirada vertical superior o parálisis del VI par craneal (*cranial nerve*, CN) (cap. 371). Durante una meningitis crónica las alteraciones cognitivas y del comportamiento también son secundarias al daño vascular, que de igual forma origina crisis epilépticas, enfermedad vascular cerebral o mielopatía. Los depósitos inflamatorios sembrados por la circulación del LCR son más pronunciados alrededor del tallo cerebral y de los pares craneales, principalmente sobre la superficie inferior de los lóbulos frontal y temporal. Estos casos, denominados *meningitis básculas*, se manifiestan en forma de neuropatías craneales múltiples con pérdida de visión (CN II), debilidad facial (CN VII), hipoacusia (CN VIII), diplopía (CN III, IV y VI), anomalías sensitivas o motoras de la bucofaringe (CN IX, X y XII), anosmia (CN I) o pérdida de sensibilidad en la cara y debilidad de los maseteros (CN V).

**Meningitis raquídea.** Las raíces sensitivas y motoras se pueden dañar cuando atraviesan el espacio subaracnoideo y penetran en las meninges. Estos casos se manifiestan en forma de radiculopatías múltiples con una combinación de dolor radicular, deficiencia sensitiva, debilidad motora y disfunción de esfínteres. La inflamación meníngea puede rodear como un anillo la médula espinal y provocar una mielopatía. Los pacientes con lesión progresiva y múltiple de los pares craneales, las raíces de los nervios raquídeos, o de ambas estructuras a la vez padecen una meningitis crónica. Las pruebas electrofisiológicas (electromiografía, estudio de las velocidades de la conducción nerviosa y pruebas de respuestas provocadas) son de utilidad para establecer si existe lesión de los pares craneales o de los nervios raquídeos.

**Manifestaciones generales.** En algunos pacientes la confirmación de una enfermedad diseminada ofrece pistas para identificar la causa de fondo de una meningitis crónica. La anamnesis detallada y la exploración física minuciosa son fundamentales antes de embarcarse en una serie de estudios diagnósticos que pueden resultar costosos, prolongados y que conllevan el riesgo de algunas de las pruebas cruentas. Se debe interrogar sobre los posibles viajes, la actividad sexual y el contacto con microorganismos infecciosos. Las causas infecciosas suelen acompañarse de fiebre, malestar general, anorexia y signos de infección diseminada o circunscrita fuera del sistema nervioso central (SNC). Las causas infecciosas son especialmente importantes en los pacientes inmunodeprimidos, principalmente en los enfermos de SIDA, en quienes una meningitis crónica puede cursar sin cefalalgia ni fiebre. Los trastornos inflamatorios no infecciosos por lo general producen manifestaciones generales, aunque la meningitis puede ser la primera manifestación. La meningitis carcinomatosa se acompaña o no de signos clínicos de la neoplasia primaria.

## ESTUDIO DEL PACIENTE:

### Meningitis crónica

La presencia de cefalalgie crónica, hidrocefalia, neuropatía de los pares craneales, radiculopatía o deterioro cognitivo obliga a considerar la necesidad de una punción lumbar inmediata en busca de signos de inflamación meníngea. Algunas veces el diagnóstico se establece cuando en un estudio imagenológico (tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] o resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI])

se detecta un mayor contraste de las meninges, que siempre es anormal, con excepción de los casos en que corresponde a una imagen acentuada de la duramadre después de una punción lumbar, neurocirugía o fuga espontánea de LCR. Una vez que se confirma la meningitis crónica por medio del análisis del LCR, los esfuerzos se encaminan a identificar su causa (cuadros 377-2 y 377-3) por medio de: 1) más análisis del LCR, 2) el diagnóstico de una infección diseminada o de una enfermedad inflamatoria no infecciosa de fondo o 3) el examen anatopatológico de una biopsia meníngea.

**CUADRO 377-2 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICAS**

Microorganismo causante	Ánalisis del LCR	Ánalisis complementarios para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
<b>Bacterianas frecuentes</b>			
Meningitis supurativa tratada parcialmente	Mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	Cultivo y tinción de Gram del LCR	Histórica clínica compatible con meningitis bacteriana aguda parcialmente tratada
Infección parameníngea	Mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	MRI o CT con medio de contraste para detectar infección parenquimatosa, subdural, epidural o sinusal	Otitis media, infección pleuropulmonar, cortocircuito cardiopulmonar de derecha a izquierda en el absceso cerebral; signos neurológicos focales; dolor a la palpación del cuello, espalda, oídos o senos paranasales
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mononucleares, excepto polymorfonucleares al principio de la infección (por lo general leucocitos <500/pl); glucosa reducida, proteínas elevadas	La prueba cutánea de la tuberculina puede ser negativa; cultivo del LCR para bacilos acidorresistentes (espuma, orina, contenido gástrico si es necesario); detección de ácido tuberculoestérico en el LCR; identificar los bacilos tuberculosos en la tinción acidorresistente del LCR o la proteína de su cubierta; PCR	Antecedente de exposición; tuberculosis previa; inmunodepresión o SIDA; niños pequeños; fiebre, meningismo, diaforesis nocturna, TBiliar en rayos X o biopsia hepática; enfermedad vascular cerebral por arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth); <i>Borrelia burgdorferi</i>	Mononucleares; proteínas elevadas	Anticuerpos séricos contra la enfermedad de Lyme; confirmación por transferencia Western (los pacientes con sífilis pueden dar resultados positivos falsos)	Antecedente de picadura o contacto con garrapatas; eritema crónico migratorio, erupción cutánea; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell, meningoencefalitis; síndrome similar a la esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria, terciaria); <i>Treponema pallidum</i>	Mononucleares; proteínas elevadas	VDRL en LCR; VDRL en suero (o RPR); prueba con fluorescencia de absorción de anticuerpos antiitreponémicos (FTA) o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedente de exposición; las personas VIH-positivas tienen mayor riesgo de padecer una infección agresiva, "demencia"; infarto cerebral por endarteritis
<b>Bacterianas poco frecuentes</b>			
<i>Actinomyces</i>	Células polymorfonucleares	Cultivo anaerobio	Absceso parameníngeo o fistula sinusal (foco bucal o dental); neumonitis
<i>Nocardia</i>	Células polymorfonucleares; en ocasiones mononucleares; por lo general glucosa reducida	Su aislamiento tarda varias semanas; tinción acidorresistente semanal	En ocasiones se acompaña de un absceso cerebral
<i>Brucella</i>	Mononucleares (rara vez polymorfonucleares); proteínas elevadas; por lo general glucosa reducida	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Ingesta de productos lácteos no pasteurizados; contacto con cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgias, mialgias, osteomielitis vertebral
Enfermedad de Whipple; <i>Tropherema whippelii</i>	Mononucleares	Biopsia de intestino delgado o ganglio linfático; PCR en LCR para <i>T. whippelii</i> ; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y examen con EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, paresias, oftalmoplejia, mioclónias oculomasticatorias
<b>Bacterianas raras</b>			
Leptospirosis (si no se trata puede durar 3-4 semanas)			
<b>Micosis</b>			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Mononucleares; recuento celular no aumentado en algunos enfermos de SIDA	Tinta china o montaje en fresco para hongos del LCR (levaduras en fase de gemación); cultivos de sangre y orina; detección de antígenos en LCR	SIDA e inmunodepresión; contacto con pichones; lesiones cutáneas y de otros órganos por infección diseminada
<i>Coccidioides immitis</i>	Mononucleares (algunas veces 10-20% de eosinófilos); con frecuencia glucosa reducida	Detección de antígenos en LCR y suero	Antecedente de exposición: sudeste de Estados Unidos, mayor virulencia en razas de piel oscura
Especies de <i>Candida</i>	Células polymorfonucleares o mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR	Uso de drogas IV; después de una cirugía; tratamiento intravenoso prolongado; candidosis diseminada
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Mononucleares; glucosa reducida	Tinción y cultivo de hongos en grandes volúmenes de LCR; detección de antígenos en LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedente de exposición: Ohio y valle central del río Mississippi; SIDA, lesiones de las mucosas
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR; biopsia y cultivo de la piel o lesiones pulmonares; detección de anticuerpos en suero	Región mediooccidental y sudoriental de Estados Unidos; por lo general infección diseminada; abscesos, fistula activa, úlceras
Especies de <i>Aspergillus</i>	Mononucleares o polymorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunodepresión
<i>Sporothrix schenckii</i>	Mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; uso de drogas IV; lesiones cutáneas ulceradas

(continúa)

CUADRO 377-2 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICAS (CONTINUACIÓN)

Microorganismo causante	Análisis del LCR	Ánalisis complementarios para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
<b>Micosis raras</b>			
<i>Xylohypha</i> (antes <i>Cladosporium</i> ) <i>trichoides</i> y otros hongos de pared oscura (demiáceos) como <i>Curvularia</i> , <i>Drechslera</i> , <i>Mucor</i> , <i>Pseudoallescheria boydii</i>			
<b>Protozoarios</b>			
<i>Toxoplasma gondii</i>	Mononucleares	Biopsia o respuesta a un tratamiento empírico en el contexto clínico apropiado (incluida la presencia de anticuerpos séricos)	Por lo general con abscesos cerebrales; frecuente en los pacientes seropositivos para el VIH
<b>Tripanosomosis</b> <i>Trypanosoma gambiense</i> , <i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Mononucleares, proteínas elevadas	IgM elevada en LCR; identificación de tripanosomas en frotis de LCR y sangre	Endémica en África; chancre, adenopatías; trastornos del sueño predominantes
<b>Protozoarios raros</b>			
Especies de <i>Acanthamoeba</i> , produce encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos immunodeprimidos y debilitados			
<b>Helmintos</b>			
Cisticercosis (infecciones con quistes de <i>Taenia solium</i> )	Mononucleares; algunas veces eosinófilos; la glucosa puede estar reducida	Hemaglutinación indirecta en LCR; inmunoanálisis absorbente en suero	Por lo general con múltiples quistes en las meninges báslas e hidrocefalia; quistes cerebrales, calcificaciones musculares
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Eosinófilos, mononucleares	Eosinofilia periférica	Antecedente de ingestión de pescado crudo; frecuente en Tailandia y Japón; hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Eosinófilos, mononucleares	Helmintos (gusanos) en el LCR	Antecedente de ingestión de mariscos crusos; frecuente en los países del Pacífico; en general benigna
<i>Baylisascaris procyonis</i> (ascárido del mapache)	Eosinófilos, mononucleares		Después de la ingestión accidental de huevos de <i>B. procyonis</i> en heces de mapache; meningoencefalitis fatal
<b>Helminticas raras</b>			
<i>Trichinella spiralis</i> (triquinosis); quistes de <i>Echinococcus</i> ; especies de <i>Schistosoma</i> . El primero origina una pleocitosis linfocítica, mientras que los dos siguientes provocan una respuesta eosinófila en el LCR por la presencia de quistes cerebrales ( <i>Echinococcus</i> ) o lesiones granulomatosas cerebrales o medulares.			
<b>Virus</b>			
Parotiditis	Mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin antecedente de parotiditis ni de vacunación; puede producir meningoencefalitis; persiste hasta 3-4 semanas
Coriomeningitis linfocítica	Mononucleares	Anticuerpos en suero	Contacto con roedores o sus excrementos; persiste hasta 3-4 semanas
Echovirus	Mononucleares; algunas veces glucosa reducida	Aislamiento del virus en el LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedente de meningitis recurrente
VIH (síndrome retrovírico agudo)	Mononucleares	Antígeno p24 en suero y LCR; viremia del VIH	Factores de riesgo para el VIH; erupción cutánea, fiebre, adenopatías; linfopenia en sangre periférica; el síndrome persistirá el tiempo suficiente como para ser considerado una meningitis; o bien aparece en fases más avanzadas del SIDA una meningitis crónica por el VIH
Herpes simple (HSV)	Mononucleares	PCR para el DNA del HSV, CMV; anticuerpos en LCR contra HSV, EBV	Meningitis recurrente por HSV-2 (rara vez el HSV-1), con frecuencia acompañada de recurrencias genitales; EBV con mielorradiculopatía, CMV con polirradiculopatía

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; EBV, virus de Epstein-Barr (Epstein-Barr virus); ELISA, análisis inmunoadsorbente ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay); EM, microscopio electrónico (electron microscopy); FTA, prueba fluorescente de la absorción de anticuerpos antitreponémicos (fluorescent treponemal antibody-absorbed test); HSV, virus del herpes

simple; MHA-IR microhemaglutinación de *Treponema pallidum* (microhemagglutination assay-*T. pallidum*); MRI, resonancia magnética; PAS, ácido peryódico de Schiff (periodic acid-Schiff); PCR, reacción en cadena de polimerasa; RPR, prueba rápida de reagins plasmáticas (rapid plasma reagent test); TB, tuberculosis; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas.

Existen dos variedades clínicas de meningitis crónica. En la primera los síntomas son crónicos y persistentes, mientras que la segunda se caracteriza por episodios leves pero recurrentes de la enfermedad. En este último grupo, los síntomas, signos y alteraciones inflamatorias del LCR desaparecen entre los episodios sin administrar tratamiento específico. En estos pacientes las causas más probables son: virus de herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 2; meningitis química por la salida de los componentes de un tumor epidermoide, craneofaringioma o colesteatoma hacia el LCR; procesos inflamatorios primarios como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behcet (cap. 320) y lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE); cap. 313), e hipersensibilidad medicamentosa por la administración repetida de determinado producto.

/ ^ ^ ^ Los antecedentes epidemiológicos son de gran importancia → puesto que ofrecen una guía para los análisis de laboratorio. Algunos datos importantes son el antecedente de tuberculosis o de contacto con un caso probable; viajes previos a zonas donde las infecciones por hongos son endémicas (el valle de San Joaquín en California y los estados sudoccidentales para coccidioidomicosis; los estados del medio oeste para histoplasmosis y los estados sudorientales para blastomicosis); viajes a la región mediterránea o ingestión de productos importados derivados de leche no pasteurizada (infección por *Brucella*); estancia en regiones endémicas para enfermedad de Lyme; exposición a enfermedades de transmisión sexual (sífilis); exposición de un hospedador immunodeprimido a pichones y a sus deposiciones (*Cryptococcus*); jardinería (*Sporothrix schenckii*); ingestión de carne cruda o contacto con gatos domésticos

CUADRO 377-3 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICA

Causa	Ánalisis del LCR	Estudios útiles para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Neoplasia maligna	Mononucleares, proteínas elevadas, glucosa reducida	Estudios citológicos seriados de grandes volúmenes de LCR; estudio del LCR con microscopio polarizante; marcadores de clones linfocíticos; presencia en la mielografía o MRI con medio de contraste de depósitos en las raíces nerviosas o las meninges; biopsia meníngea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral; melanoma meníngeo o linfoma de células B
Compuestos químicos (en ocasiones causan meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteínas elevadas, glucosa reducida; xantocromía por hemorragia subaracnoidea durante la semana anterior a su manifestación en forma de "meningitis"	CT o MRI con medio de contraste Angiografía cerebral para detectar aneurismas	Antecedente reciente de inyección en espacio subaracnoideo;cefalalgie de comienzo brusco; resección reciente de un neurinoma acústico o de un craneofaringioma; tumor epídermoide cerebral o medular, a veces con fistula de un quiste dermoide, apoplejía hipofisaria
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Mononucleares, proteínas elevadas, a menudo glucosa reducida	Concentración sérica y del LCR de la enzima convertidor de angiotensina; biopsia de tejidos extraneurales afectados o de la lesión cerebral o biopsia meníngea	Parálisis de pares craneales, principalmente del VII; disfunción hipotalámica, principalmente diabetes insípida; radiografía de tórax anormal; neuropatía periférica o miopatía
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis; desprendimiento de retina, alopecia, aclaramiento de las pestañas, cejas, disacusia, cataratas, glaucoma
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Mononucleares, proteínas elevadas	Angiografía o biopsia meníngea	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; herpes oftálmico reciente
Lupus eritematoso generalizado	Mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; crisis epilépticas; enfermedad vascular cerebral; mielopatía transversa, erupción cutánea, artritis
Síndrome de Behcet (meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteínas elevadas		Aftas bucales y genitales; iridocicitis; hemorragias retinianas; lesiones patérgicas en el sitio de la punción
Meningitis crónica linfocítica benigna	Mononucleares		Recuperación en 2-6 meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Grandes células endoteliales y PMN en las primeras horas, seguidas de mononucleares	PCR para herpes; MRI/CT para descartar tumor epídermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; hay que descartar HSV-2; casos raros debidos al HSV-1; casos ocasionales vinculados a quistes durales
Hipersensibilidad a fármacos	PMN; algunas veces veces mononucleares o eosinófilos		Tratamiento con ibuprofeno, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacina, fenazopiridina; mejoría tras suspender el tratamiento; episodios recurrentes si se repite el tratamiento
Granulomatosis de Wegener	Mononucleares	Radiografía de tórax y de senos; análisis de orina; ANCA en suero	Lesiones sinusales, pulmonares o renales concomitantes, parálisis de pares craneales; lesiones cutáneas, neuropatía periférica
Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, inflamación neonatal de aparatos y sistemas múltiples (NOMID) y variedades raras de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)			

**Abreviaturas:** ANCA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*); LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; HSV, virus del herpes simple; MRI, resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la

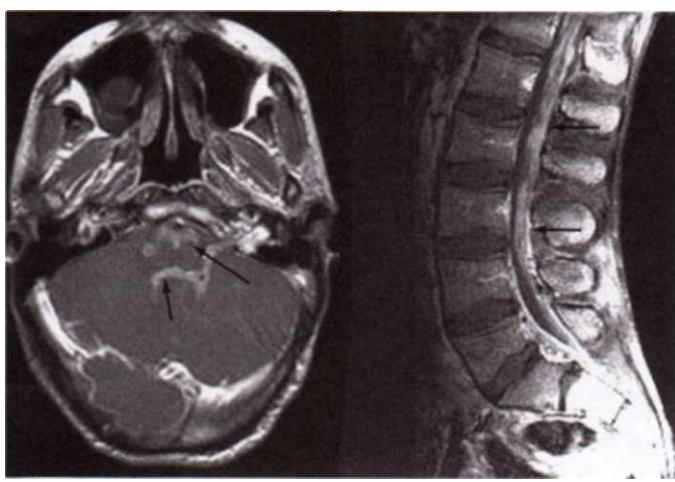
polimerasa; PMN, polimorfonucleares; NOMID, inflamación neonatal de aparatos y sistemas múltiples (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*).

(*Toxoplasma gondii*); residencia en Tailandia o (apon (*Gnathostoma spinigerum*)), América Latina (*Paracoccidioides brasiliensis*) o el sur del Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residencia rural y contacto con mapaches (*Baylisascaris procyonis*); y residencia en Latinoamérica, las Filipinas o el sudeste asiático (*Taenia solium*).

La presencia de signos cerebrales focales en un paciente con meningitis crónica sugiere la posibilidad de un absceso cerebral o de otra infección parameníngea; la identificación de un foco posible de infección (otitis supurativa crónica, sinusitis, cortocircuitos cardíacos pulmonares de derecha a izquierda, infección pleuropulmonar crónica) apoya este diagnóstico. En algunos casos, el diagnóstico se establece identificando y sometiendo a biopsia ciertas lesiones cutáneas raras (síndrome de Behcet, criptococosis, blastomicosis, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Lyme, drogadicción intravenosa, esporotricosis, tripanosomosis) o adenopatías (linfoma, tuberculosis, sarcoidosis, infección por el VIH, sífilis secundaria o enfermedad de Whipple). La exploración oftalmológica detallada revela la presencia de uveítis (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis o linfoma del SNC), queratoconjuntivitis seca (síndrome de Sjögren) o iridocicitis (síndrome de Behcet) y es fundamental valorar una posible pérdida de visión por edema papilar. La presencia de aftas bucales, úlceras

genitales e hipopión sugiere síndrome de Behcet. La hepatosplenomegalia indica linfoma, sarcoidosis, tuberculosis o brucellosis. El herpes genital o en los muslos sugiere HSV-2. Un nódulo en una mama, una lesión pigmentada de aspecto sospechoso o un tumor abdominal sugieren una posible meningomatosis.

**ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS.** Una vez que se establece que el síndrome clínico puede ser una manifestación de meningitis crónica se debe realizar el análisis correspondiente del LCR. Sin embargo, cuando existe sospecha de hipertensión intracraneal se debe realizar un estudio imagenológico del encéfalo antes de recurrir a la punción lumbar. Si la presión intracraneal (*intracranial pressure, ICP*) se ha elevado por un tumor o tumefacción patológica, edema cerebral o bloqueo de la salida del LCR a través de los ventrículos (hidrocefalia obstructiva), la punción lumbar puede provocar una hernia encefálica. En la hidrocefalia obstructiva por lo general es necesario drenar directamente el LCR de los ventrículos. En los pacientes con vías despejadas para la circulación del LCR la presión intracraneal se eleva cuando disminuye la resorción del líquido en las vellosidades aracnoides. En estos pacientes la punción lumbar suele ser inocua, pero algunas veces es necesario repetir la punción lumbar o drenar el líquido continuamente



**A**                    **B**

**FIGURA 377-1.** Linfoma primario del sistema nervioso. Varón de 24 años, con inmunodepresión por linfangiectasia intestinal, que presentó neuropatía de múltiples pares craneales. El análisis del líquido cefalorraquídeo reveló 100 linfocitos/pl y proteínas de 2.5 g/L (250 mg/100 mL); los estudios citológicos y cultivos resultaron negativos. En la MRI con ponderación TI y gadolinio como medio de contraste se advirtió realce meníngeo multifocal y difuso alrededor del tallo cerebral (A), la médula espinal y la cola de caballo (B).

para evitar la muerte relativamente repentina por hipertensión intracranal. En ciertos casos, especialmente en presencia de meningitis criptocócica, la hipertensión intracranal sin crecimiento ventricular es tal que pone en peligro la vida.

La CT y la MRI de cerebro y médula con y sin medio de contraste permiten identificar realce meníngeo, infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), realce de la médula espinal (cáncer, inflamación o infección) o depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (neoplasias malignas o sarcoidosis) (fig. 377-1). Los estudios imagenológicos también son útiles para ubicar zonas de meningitis antes de practicar una biopsia meníngea.

La angiografía cerebral está indicada en los pacientes con meningitis crónica y enfermedad vascular cerebral para descartar una arteritis cerebral (vasculitis granulomatosa y otras arteritis inflamatorias o infecciosas).

**ANÁLISIS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.** La presión del LCR se mide y se envían muestras para cultivo de bacterias, hongos y micobacterias; prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), biometría hemática con diferencial; tinción de Gram, glucosa y proteínas. Además se realizan preparaciones en fresco en busca de hongos y parásitos, preparación en tinta china y cultivos, cultivos para bacterias y hongos de crecimiento lento, análisis de antígeno criptocócico, búsqueda de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas y estudio citológico. Asimismo se solicitan otras pruebas específicas del LCR (cuadros 377-2 y 377-3) o análisis y cultivos de sangre si están indicados según la historia clínica, la exploración física o los resultados preliminares del LCR (p. ej., meningitis eosinófila, mononuclear o polimorfonuclear). El diagnóstico se facilita utilizando análisis serológicos y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para identificar secuencias de DNA en el LCR que sean específicas de los microorganismos patógenos sospechosos.

En la mayor parte de las meningitis crónicas (no recurrentes) en el LCR predominan las células mononucleares. Cuando después de tres semanas de enfermedad predominan los neutrófilos, los principales microorganismos patógenos causantes son: *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (sólo 5 a 10% de los casos precoces), diversos hongos (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii*, *Cladophialophora bantiana*) y causas no infecciosas (lupus eritematoso generalizado, meningitis química exógena). Cuando en el LCR predominan los eosinófilos o su número es limitado en una respuesta celular principalmente mononuclear, el diagnóstico diferencial comprende a las parasitosis (*A. cantonensis*, *G. spinigerum*, *B. procyonis*, o *Toxocara canis*, cisticercosis, esquistosomosis, equinococosis, *T. gondii*), micosis (6 a 20% de eosinófilos con pleocitosis con predominio linfocítico, principalmente en la meningitis por coccidioides), el cáncer (linfoma, leucemia, carcinoma metastásico) u otros procesos inflamatorios (sarcoidosis, síndrome hipereosinófilo).

Si en los estudios preliminares no es posible identificar la causa es necesario ampliar el número de pruebas diagnósticas. Además, en ciertos casos es necesario obtener grandes volúmenes de LCR para diagnosticar algunas causas infecciosas o neoplásicas de meningitis crónica. Por ejemplo, la meningitis linfomatosa o carcinomatosa se diagnostica analizando los cortes de un bloque celular formado al centrifugar el sedimento de una cantidad considerable de LCR. El diagnóstico de meningitis micótica requiere de grandes volúmenes de LCR para cultivar el sedimento. Si no es posible realizar una punción lumbar convencional se puede obtener LCR cerca de las meninges báslas por medio de una punción cervical de la cisterna.

**ANÁLISIS DE LABORATORIO.** Además de analizar el LCR, se debe hacer lo posible por descubrir la enfermedad de fondo. A menudo conviene realizar una cutirreacción con tuberculina, radiografías de tórax, examen general de orina y urocultivo, hematimetría con un diferencial, estudios de las funciones renal y hepática y concentración sérica de fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro y anti-La y enzima convertidora de angiotensina. Los datos de la biopsia hepática o medular confirman el diagnóstico en algunos casos de tuberculosis miliar, micosis diseminada, sarcoidosis o metástasis de una neoplasia. Las anomalías identificadas en la radiografía o la CT de tórax se corroboran con una broncoscopia o biopsia con aguja transtórica.

**BIOPSIA MENÍNGEA.** En los pacientes graves que necesitan una descompresión ventricular continua o cuya enfermedad avanza rápidamente se debe contemplar la posibilidad de tomar una biopsia meníngea. Es preciso coordinar las actuaciones del cirujano, el anatómopatólogo, el microbiólogo y el citólogo, de tal forma que se obtenga una muestra suficientemente grande y se lleven a cabo los cultivos y estudios histológicos y moleculares correspondientes, incluidos el estudio bajo microscopio electrónico y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia meníngea aumenta si se realiza en las regiones donde se aplicó medio de contraste en la MRI o la CT. Con las técnicas actuales de microcirugía es posible tener acceso a la mayor parte de las meninges báslas para obtener una biopsia a través de una pequeña craneotomía. En una serie de la Clínica Mayo publicada por Cheng *et al.*, la MRI demostró la presencia de realce meníngeo en 47% de los pacientes que fueron sometidos a una biopsia meníngea. La biopsia de una región realizada fue diagnóstica en 80% de los casos; la biopsia de las regiones sin realce sólo fue diagnóstica en 9%; las causas identificadas con mayor frecuencia fueron sarcoidosis (31%) y adenocarcinoma metastásico (25%). La tuberculosis es la enfermedad que se diagnostica con más frecuencia fuera de Estados Unidos.

**PASOS A SEGUIR EN UN CASO ENIGMÁTICO.** Aproximadamente en 33% de los casos no es posible identificar la causa pese al análisis exhaustivo del LCR y de otras causas posibles fuera del sistema nervioso central. Algunos microorganismos que causan meningitis crónica tardan varias semanas en crecer en cultivo. En estos casos enigmáticos existen varias opciones, que dependen del grado de deterioro clínico y de la rapidez con que avanza. Si el paciente se encuentra asintomático o si los síntomas son leves y no avanzan conviene esperar hasta que los cultivos hayan finalizado. Lamentablemente, en muchos casos el deterioro neurológico es progresivo, lo que exige la instauración rápida de tratamiento. Una opción es la derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hidrocefalia, pero se debe tener en cuenta el riesgo que existe de diseminar el proceso inflamatorio desconocido al abdomen.

**Tratamiento empírico.** Es fundamental diagnosticar el origen específico puesto que existen tratamientos eficaces para muchas de las causas de la meningitis crónica, pero sin tratamiento lo más probable es que se dañen gradualmente el SNC, los pares craneales y las raíces nerviosas. Si los intentos diagnósticos fracasan, es necesario empezar con un tratamiento empírico. En general, el tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en la administración de antimicobacterianos, anfotericina para las micosis o glucocorticoides para las causas inflamatorias no infecciosas. Es importante dirigir el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica contra tuberculosis, principalmente cuando se acompaña de glucosa reducida y parálisis del VI par craneal y otros pares, ya que sin tratamiento esta enfermedad es letal en un lapso de cuatro a ocho semanas. En las series de la Clínica Mayo, el tratamiento empírico más útil fue la administración

de glucocorticoides en lugar de los antituberculosos. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa es difícil de diagnosticar al principio, pero con el tiempo el diagnóstico resulta evidente.

#### EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Durante la infección por el VIH no es raro observar meningitis crónica. Al principio aparecen pleocitosis y algunos signos meníngeos leves y en ocasiones persiste una meningitis discreta. La toxoplasmosis se manifiesta por lo general en forma de abscesos intracraneales y también puede acompañarse de meningitis. Otras causas importantes de meningitis crónica en el SIDA son las infecciones por *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* y otros hongos; sífilis y linfoma (fig. 377-1). La toxoplasmosis, criptococcosis, nocardiosis y otras micosis constituyen posibilidades importantes en los pacientes inmunodeprimidos sin SIDA, como sucede en la inmunodepresión farmacológica. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer meningitis crónica y los signos meníngeos en ellos son atenuados, de manera que ante cualquier cefalalgia persistente o cambio inexplicable del estado psíquico se debe analizar el LCR.

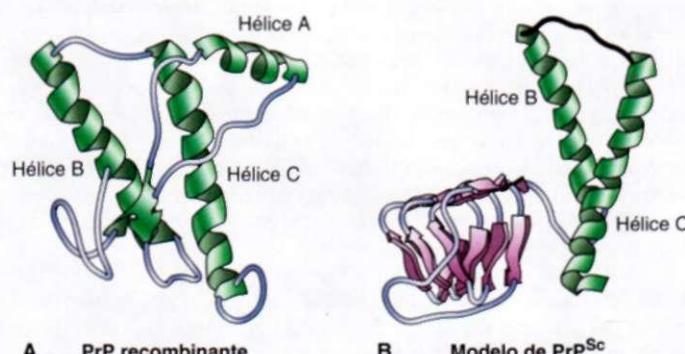
## 378 Enfermedades causadas por priones

Stanley B. Prusiner, Bruce Miller

Los priones son proteínas infecciosas que originan degeneración del sistema nervioso central (SNC). Las prionopatías son trastornos de la conformación de proteínas, y de ellas la más frecuente en seres humanos es la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). La CJD se manifiesta normalmente por demencia y mioclonías, es implacablemente progresiva y suele ocasionar la muerte en el plazo de un año. La mayoría de los pacientes con CJD tienen entre 50 y 75 años de edad, aunque se ha descrito en jóvenes de 17 años y ancianos de 83.

En los mamíferos los priones se reproducen al fijarse a la isoforma celular normal de la proteína priónica (*cellular isoform of the prion protein*, PrP<sup>C</sup>) y estimular la conversión (*stimulation conversion*) de la PrP<sup>C</sup> en la isoforma patógena (PrP<sup>Sc</sup>). La primera abunda en hélices alfa y tiene una pequeña estructura beta, en tanto que la PrP<sup>Sc</sup> tiene poca hélice alfa y una gran estructura beta (fig. 378-1). Esta transición estructural de alfa a beta en la proteína priónica (*prion protein*, PrP) es el hecho fundamental en que se basan las prionopatías (cuadro 378-1).

El estudio de los priones ha dado origen a cuatro nuevos conceptos. 1) Los priones son los únicos agentes patógenos infecciosos conocidos que carecen de ácido nucleico. Todos los demás agentes infecciosos poseen genomas compuestos de RNA o de DNA, que dirigen la síntesis de su descendencia. 2) Las



**FIGURA 378-1. Estructuras de las proteínas priónicas.** A. Estructura de la respuesta parpadeante de membrana (*nictitating membrane response*, NMR) de la PrP (90-231) recombinante (rec) del criceto de Siria. Probablemente la estructura de la forma helicoidal alfa de la recPrP (90-231) se parece a la de la PrP<sup>C</sup>. La recPrP (90-231) está vista desde la cara donde se piensa que la PrP<sup>Sc</sup> se une a la PrP<sup>C</sup>. Se muestran las hélices alfa A (residuos 144-157), B (172-193) y C (200-227). Las cintas aplanas representan las hebras beta S1 (129-131) y S2 (161-163). (A, reproducida con autorización de 55 Prusiner: *N Engl J Med* 344:1516, 2006.) B. Modelo estructural (teórico) de PrP<sup>Sc</sup>. La región 90-160 ha sido modelada en una arquitectura helicoidal beta, en tanto se conservaron las hélices B y C en la terminal COOH, como en la PrP<sup>C</sup>. (Imagen preparada por C. Govaerts.)

#### LECTURAS ADICIONALES

- CAWS M et al: Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 38(9):3150, 2000
- GILDEN DH et al: Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol* 3:82, 2007
- GLEISSNER B, CHAMBERLAIN MC: Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 5:443, 2006
- HALPERIN JI et al: Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 69:91, 2007
- LAN SH et al: Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *Q J Med* 94(5):247, 2001
- LILIANG PC et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis* 34(12):E64, 2002
- THURTELL MJ et al: Tuberculous cranial pachymeningitis. *Neurology* 68:298, 2007

enfermedades priónicas pueden manifestarse como trastornos infecciosos, genéticos o esporádicos. Ningún otro grupo de enfermedades de causa única presenta un espectro tan amplio de manifestaciones clínicas. 3) Las enfermedades priónicas se producen por la acumulación de PrP<sup>Sc</sup>, cuya conformación difiere sustancialmente de la de su precursora, la PrP<sup>C</sup>. 4) La PrP<sup>Sc</sup> puede existir bajo diferentes conformaciones, cada una de las cuales parece caracterizar a cada fenotipo específico de enfermedad. Sin embargo, no se sabe cómo se transmite la conformación específica de una molécula de PrP<sup>Sc</sup> durante la replicación de la isoforma celular normal de la proteína priónica para producir una nueva PrP<sup>Sc</sup> con idéntica conformación. Además, no queda claro qué factores determinan dónde se deposita en el SNC una molécula determinada de esta proteína priónica (PrP<sup>Sc</sup>).

#### ESPECTRO DE LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS

La forma esporádica de la CJD es la enfermedad priónica más frecuente en los seres humanos. La CJD esporádica (*sporadic CJD*, sCJD) es causa de casi 85% de los casos de enfermedad priónica humana, mientras que las enfermedades priónicas hereditarias suponen de 10 a 15% de todos los casos (cuadro 378-2). La CJD familiar (*familial CJD*, fCJD), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker (GSS) y el insomnio familiar fatal (*fatal familial insomnia*, FFI) son todos ellos enfermedades priónicas de herencia dominante que están producidas por mutaciones en el gen de la proteína priónica.

\* Aunque las enfermedades priónicas infecciosas suponen menos de &• 1% de todos los casos, y la transmisión infecciosa no parece desempeñar una función importante en la evolución natural de estas enfermedades, la transmisibilidad de los priones es una de sus características biológicas más importantes. El *kuru* de la tribu Fore de Nueva Guinea parece ser consecuencia del consumo de cerebros de parientes muertos que tenía lugar en rituales de canibalismo. Cuando dejaron de practicarse dichos

#### I GLOSARIO DE TERMINOLOGÍA

Prion	Partícula proteinácea infecciosa que no tiene ácido nucleico. Los priones están compuestos en gran parte (tal vez totalmente) de moléculas PrP <sup>Sc</sup> . Causan la encefalopatía espongiforme ovina en animales y enfermedades neurodegenerativas similares en seres humanos como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD).
PrP <sup>Sc</sup>	Isoforma patógena de la proteína priónica. Tal proteína ha sido la única molécula identificable en preparados purificados de priones de encefalopatía espongiforme ovina.
PrP <sup>C</sup>	Isoforma celular de la proteína priónica. La PrP <sup>C</sup> es la precursora de la PrP <sup>Sc</sup> .
PrP 27-30	Fragmento de PrP <sup>Sc</sup> generado al truncar la terminal NH <sub>2</sub> por digestión limitada con proteína K. La PrP 27-30 conserva la infectividad del prion y se polimeriza en amiloide.
PRNP	Gen de PrP situado en el cromosoma humano 20.
Cilindro prion	Aggregado de priones compuestos en gran parte de moléculas de PrP 27-30, creado por extracción con detergente y proteólisis limitada de la PrP <sup>Sc</sup> . Desde el punto de vista morfológico e histoquímico, idéntico a muchos amiloides.
Amiloide PrP	Amiloide que contiene la PrP en el cerebro de animales o humanos con prionopatías; suele acumularse en forma de placas.

## I LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Enfermedad	Hospedador	Mecanismo patógeno
Humana		
Kuru	Tribu Fore	Infección a través de rituales caníbales
iCJD	Humanos	Infección por hGH, duramadre, injertos, etcétera, contaminados por priones
vCJD	Humanos	Infección por priones de bóvidos
fCJD	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la <i>PRNP</i>
GSS	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la <i>PRNP</i>
FFI	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la <i>PRNP</i> (DI 78N, M129)
sCJD	Humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP <sup>C</sup> a PrP <sup>Sc</sup> ?
sFI	Humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP <sup>C</sup> a PrP <sup>Sc</sup> ?
Animal		
Encefalopatía espongiforme ovina	Ovejas, cabras	Infección en ovejas genéticamente predispuestas
BSE	Ganado vacuno	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados
TME	Visones	Infección por priones procedentes de ovejas o de ganado vacuno
CWD	Ciervos, alces	Desconocido
FSE	Gatos	Infección por carne de vacuno contaminada
Encefalopatía de los ungulados exóticos	Gran kudu, nyala, oryx	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados

**Abreviaturas:** BSE, encefalopatía espongiforme bóvida; GD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; sCJD, CJD esporádica; fGD, CJD familiar; iGD, CJD yatrógena; vCJD, GD variante; CWD, enfermedad crónica atrofianta; FFI, insomnio familiar fatal; sFI, insomnio fatal esporádico; FSE, encefalopatía espongiforme felida (*feline spongiform encephalopathy*); GSS, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; hGH, hormona del crecimiento humana; TME, encefalopatía transmisible del visón (*transmissible mink encephalopathy*).

rituales, a finales del decenio de 1950, el kuru prácticamente desapareció en ese pueblo, con la excepción de unos cuantos casos recientes que han tenido unos períodos de incubación de más de 40 años. La CJD yatrógena (*iatrogenic CJD*, iCJD) parece ser consecuencia de la inoculación accidental con priones de los pacientes. La CJD variante (*variant CJD*, vCJD) en adolescentes y adultos jóvenes que ha aparecido en Europa, es el resultado de la exposición a la carne de vaca contaminada procedente de ganado que padecía la encefalopatía espongiforme bóvida (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE).

Seis enfermedades de los animales están producidas por priones (cuadro 378-2). La encefalopatía espongiforme de las ovejas y cabras es el prototipo de enfermedad priónica de los animales. Tanto la encefalopatía del visón, como la encefalopatía espongiforme bóvida, la encefalopatía espongiforme (elida) y la encefalopatía de los ungulados exóticos parecen producirse después de haber consumido alimentos infectados por priones. Una epidemia de BSE surgió en Inglaterra a finales del decenio de 1980, y se demostró que provenía de canibalismo industrial. No se sabe si la BSE comenzó como un caso esporádico de la encefalopatía espongiforme bóvida en una vaca o con la encefalopatía espongiforme en ovejas. No hay certeza sobre el origen de la enfermedad crónica atrofianta (*chronic wasting disease*, CWD), una prionopatía que es endémica en los ciervos y alces en las regiones de América del Norte.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se encuentra en todo el mundo. Su incidencia es cercana a un caso por millón de habitantes, y causa casi una de cada 10 000 muertes. La sCJD es una enfermedad neurodegenerativa dependiente de la edad, y es de esperarse que su incidencia se incremente de manera estable en los segmentos de población de mayor edad, al tiempo que continúa su expansión tanto en países desarrollados como en los pobres. Aunque se han descrito muchos brotes geográficos de CJD, todos ellos han demostrado segregarse con una mutación del gen PrP. A pesar de haberse intentado, no se ha podido identificar, ni en los casos esporádicos ni en los familiares, la existencia de ninguna exposición habitual a determinados agentes causantes. No se ha podido demostrar mediante estudios epidemiológicos que la ingestión de carne de ovejas o de cabra infectada por la encefalopatía espongiforme produzca en los seres humanos la CJD, aunque aún continúa especulándose sobre esta posible ruta de contagio. De interés particular son los cazadores de ciervos que terminan por presentar CJD, porque incluso 90% de las piezas cobradas en algunos rebaños tienen priones de CWD. Se desconoce si la enfermedad por priones puede transmitirse de ciervos o alces enfermos a vacas y ovejas o directamente a los seres humanos. Los estudios en críctos sirios demuestran que es factible la infección con priones por vía oral, pero tal mecanismo no

resulta eficiente en comparación con la inoculación intracerebral.

## PATOGENIA

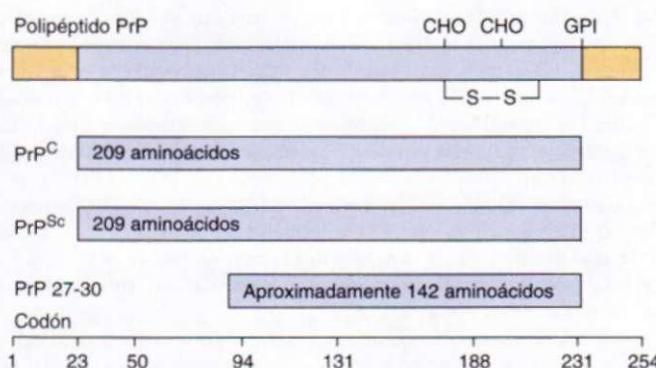
Las enfermedades priónicas en los seres humanos se clasificaron en un principio como trastornos neurodegenerativos de causa desconocida, basándose en que las alteraciones anatómopatológicas quedaban restringidas al SNC. Al demostrarse la transmisión del kuru y de la CJD a los monos, los investigadores comenzaron a contemplarlas como enfermedades infecciosas del SNC producidas por virus lentos. Aunque se describió perfectamente el carácter familiar de un grupo de casos de CJD, la demostración de la transmisión de la enfermedad a animales ocultó aún más el significado de esta observación. Con el tiempo se aclaró el significado de la CJD hereditaria al descubrirse mutaciones en el gen *PRNP* de tales pacientes. La naturaleza del prion explica cómo una enfermedad puede manifestarse tanto de forma hereditaria como infecciosa. Además, el sustrato común a todas las formas de enfermedad priónica, ya sean esporádicas, de herencia dominante o adquiridas por infección, es que en todas interviene un metabolismo aberrante de la proteína priónica.

Una de las características más importantes que distinguen a los priones de los virus es que ambas isoformas PrP están codificadas por un gen cromosómico. En los seres humanos, el gen PrP se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Una proteólisis incompleta de la PrP<sup>Sc</sup> origina una molécula de menor tamaño, resistente a las proteasas, de aproximadamente 142 aminoácidos y que se denomina PrP 27-30; en esas mismas condiciones, la PrP<sup>C</sup> se

hidroliza por completo (fig. 378-2). En presencia de detergente, la PrP 27-30 es polimerizada a amiloide. El amiloide priónico que se produce por la proteólisis incompleta y la extracción con detergente es indistinguible de los filamentos que se agregan para formar placas de amiloide PrP en el SNC. Tanto los cilindros como los filamentos de amiloide PrP que se encuentran en el tejido cerebral muestran una morfología ultraestructural y una birrefringencia verde-dorada con la tinción del rojo Congo similares.

**Cepas de priones.** La existencia de cepas de priones planteó el dilema de la forma en que podría cifrarse información biológica heredable en una molécula distinta del ácido nucleico. Se han definido varias cepas de priones según sus lapsos de incubación y la distribución de la vacuolación en neuronas. Más adelante se observó que los perfiles del depósito de PrP<sup>Sc</sup> guardaban relación con los perfiles de vacuolación y éstos también se utilizaron para caracterizar las cepas de priones.

Los datos inequívocos de que la conformación específica de cada cepa está cifrada en la estructura terciaria de la PrP<sup>Sc</sup> proceden de la transmisión de dos diferentes enfermedades priónicas humanas hereditarias a ratones que expresan un transgén híbrido hombre-ratón (homínido-múrido) de la PrP. En el insomnio familiar fatal, el fragmento de la PrP<sup>A</sup> resistente a las proteasas tiene, después de la desglucosilación, una masa molecular de 19 kDa, mientras que en la CJD familiar y en la mayor parte de las enfermedades priónicas espo-



**FIGURA 378-2. Isoformas de las proteínas priónicas.** Diagrama de barras de la PrP de los críctos sirios, que contiene 254 aminoácidos. Tras procesar los extremos NH<sub>2</sub> y COOH terminales, tanto la PrP como la PrP<sup>Sc</sup> contienen 209 residuos. Después de una proteólisis limitada, el extremo NH<sub>2</sub>-terminal de la PrP<sup>Sc</sup> queda truncado para formar la PrP 27-30, compuesta de aproximadamente 142 aminoácidos.

**CUADRO 378-3 DIFERENTES CEPAS DE PRIONES PRODUCIDAS EN PERSONAS CON ENFERMEDADES PRIÓNICAS HEREDITARIAS Y TRANSMITIDAS A RATONES TRANSGÉNICOS<sup>a</sup>**

Inoculo	Especie hospedadora	Genotipo de la PrP del hospedador	Tiempo de incubación (días ± SEM) (n/n.)	p..Sc (kDa)
Ninguno	Ser humano	FFI(D178N,M129)		19
FFI	Ratón	Tg(MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
FFI ->Tg(MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	136 ± 1 (6/6)	19
Ninguno	Ser humano	fCJD(E200K)		21
fCJD	Ratón	Tg(MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
fCJD -> Tg(MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

<sup>a</sup>Tg(MHu2M) ratones que expresan un gen de la PrP híbrido homínido-múrido.

**Nota:** el fenotipo clínico y anatopatológico viene determinado por Id conformación de la PrP<sup>sc</sup> de acuerdo con los resultados de la transmisión de prione\*humanos procedentes de pacientes con FFI a ratones transgénicos. FFI, insomnio familiar fatal; fCJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar.

radicas, tiene 21 kDa (cuadro 378-3). Esta diferencia en la masa molecular se debe a la existencia de puntos de escisión proteolítica diferentes en el extremo terminal NH, de las dos moléculas PrP<sup>sc</sup> humanas, lo que indica que poseen estructuras terciarias distintas. Estas diferentes conformaciones no sorprenden, porque las secuencias de aminoácidos de las dos PrP son distintas.

Los extractos de cerebros de pacientes con insomnio familiar letal transmiten la enfermedad a ratones que expresan un transgén híbrido homínido-múrido de la PrP e inducen la formación de PrP<sup>sc</sup> de 19 kDa, mientras que la CJD familiar y la esporádica producen una PrP<sup>sc</sup> de 21 kDa en ratones que expresan el mismo transgén. En una segunda transmisión se mantienen estas diferencias, lo que demuestra que la PrP<sup>sc</sup> químérica puede existir bajo dos conformaciones distintas según el tamaño de los fragmentos resistentes a las proteasas, aunque la secuencia de aminoácidos de la PrP<sup>sc</sup> permanezca invariable.

Este análisis se aplicó a pacientes diagnosticados de insomnio fatal esporádico (*sporadic fatal insomnia*, sFI). Aunque estos pacientes no eran portadores de la mutación del gen *PRNP*, el fenotipo clínico y anatopatológico era indistinguible del de los pacientes con FFI. Además, en sus cerebros se encontró p.pSc  $\beta$ .<sup>19</sup> y transmitir la enfermedad priónica al ratón que expresa un transgén híbrido homínido-múrido de la PrP también se encontró PrP<sup>sc</sup>- de 19 kDa. Estos resultados indican que el fenotipo de la enfermedad viene determinado por la conformación de la PrP<sup>sc</sup>- y no por la secuencia de aminoácidos. La PrP<sup>sc</sup>- actúa como una plantilla para la conversión de la PrP<sup>sc</sup>- en una nueva PrP<sup>sc</sup>. Al pasar los priones a ratones que expresaban el transgén químérico de PrP de criceto-ratón, el cambio en la conformación de PrP<sup>sc</sup>- estuvo acompañado de la aparición de una cepa nueva de priones.

También se han generado nuevas cepas de priones por PrP recombinante (rec) producidas en bacterias. En estos estudios, la PrP recombinante sufrió polimerización a fibras de amiloide y se inoculó en un ratón transgénico que expresaba altas concentraciones de PrP<sup>sc</sup> truncada; casi 500 días después, el ratón falleció por enfermedad priónica. Estos "priones sintéticos" fueron más estables que los priones previamente aislados de animales o de seres humanos con enfermedades naturales por priones. Es de sorprender que los estudios de priones sintéticos y naturales indicaron que el tiempo de incubación es directamente proporcional con la estabilidad del prion. Conforme se incrementa la estabilidad, el tiempo de incubación se prolonga; así, un prion menos estable se replica con mayor rapidez. Estos estudios también mostraron que la PrP<sup>sc</sup> puede adoptar un continuo de estados conformacionales, cada uno de los cuales posee un fenotipo diferente para el tiempo de incubación.

**La barrera entre especies.** Los estudios sobre la función de las estructuras primarias y terciarias de la PrP en la transmisión de la enfermedad priónica han proporcionado nuevos conocimientos sobre la patogenia de estas enfermedades. La secuencia de aminoácidos de la PrP codifica el tipo de prion, y éste obtiene su secuencia PrP<sup>sc</sup> del último mamífero por el que ha pasado. Así como la estructura primaria de la PrP es, probablemente, el determinante más importante, si no el único, de la estructura terciaria de la PrP<sup>sc</sup>, la PrP<sup>sc</sup> parece operar como una plantilla, determinando la estructura terciaria de las nuevas moléculas PrP<sup>sc</sup>- a medida que éstas se forman a partir de la PrP<sup>sc</sup>. A su vez, la diversidad priónica parece depender de la conformación de la PrP<sup>sc</sup>- y, por tanto, las diferentes cepas de prion parecen representar diferentes conformaciones de esta proteína priónica (PrP<sup>sc</sup>-).

En general, la transmisión de una enfermedad priónica de una especie a otra no resulta eficaz, ya que no todos los animales inoculados intracerebralmente adquieren la enfermedad, y los que caen enfermos lo hacen tras un largo periodo de incubación que puede aproximarse a la esperanza de vida del animal. Esta "barrera de especie" de la transmisión guarda relación con el grado de homología entre la secuencia de aminoácidos de la PrP<sup>sc</sup> del hospedador inoculado y la de la PrP<sup>sc</sup> del prion que se inocula. La importancia

de esta homología de secuencia entre la PrP del hospedador y del donante indica que la PrP<sup>sc</sup> interactúa directamente con la PrP<sup>sc</sup> en el proceso de conversión del prion.

## ENFERMEDADES POR PRIONES ESPORÁDICAS Y HEREDITARIAS

Diferentes situaciones podrían explicar el inicio de la enfermedad esporádica por priones: 1) una mutación somática podría ser la causa y así seguir una vía similar a la de las mutaciones en la línea germinativa en alguna enfermedad hereditaria. En tal situación la PrP<sup>sc</sup> mutante debe ser capaz de orientar su actividad hacia la PrP<sup>sc</sup> de tipo natural, lo cual se sabe es factible en el caso de algunas mutaciones, pero lo es menos en otras. 2) Dentro del contexto de una población, se necesita que la barrera de activación que separa la PrP<sup>sc</sup> de tipo natural, de PrP<sup>sc</sup>-, podría cruzarse en muy contadas ocasiones. De esta manera, estarían a salvo casi todas las personas, en tanto se observaría ataque en el anciano, con una incidencia aproximada de un caso por millón de personas. 3) La PrP<sup>sc</sup> podría estar en niveles bajísimos en algunas células normales, donde realizaría alguna función importante aunque no identificada. Según hipótesis, el nivel de PrP<sup>sc</sup>- en tales células tendría que ser lo bastante bajo como para no ser detectado por las biocuantificaciones. En algunos estados dismetabólicos disminuirían los mecanismos celulares para eliminar la PrP<sup>sc</sup>- y de esta manera el índice de formación de esta proteína comenzaría a rebasar la capacidad de eliminación por parte de las células. El tercer mecanismo posible es atractivo porque sugiere que la PrP<sup>sc</sup> no es simplemente una proteína mal plegada, como lo proponen el primer y el segundo mecanismos, sino una molécula plegada alternativamente que posee una función. Además, los múltiples estados conformacionales que puede adoptar la PrP<sup>sc</sup>-, como se describió antes, se originan en la posibilidad de que la PrP<sup>sc</sup>- u otra proteína similar a un prion pueda funcionar como un proceso de memoria a corto plazo donde ocurre almacenamiento de información en ausencia de síntesis de nuevas proteínas.

Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes que provocan sustituciones no conservadoras en el gen *PRNP* humano y que se segregan con las enfermedades priónicas humanas. Mutaciones de sentido erróneo y expansiones en la región de repetición del octapeptido del gen son la causa de las formas familiares de enfermedad priónica. Se han vinculado cinco mutaciones distintas del gen *PRNP* a la enfermedad priónica hereditaria.

Aunque dentro de una misma familia los fenotipos pueden variar de forma llamativa, fenotipos específicos tienden a asociarse con ciertas mutaciones. Con sustituciones en los codones 180, 183, 200, 208, 210 y 232 suele producirse un fenotipo clínicamente indistinguible de la forma esporádica típica de la CJD. Las sustituciones en los codones 102, 105, 117, 198 y 217 se asocian con la variante de enfermedad por priones denominada enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. La secuencia humana normal de la PrP contiene cinco repeticiones de una secuencia de ocho aminoácidos. La inserción de dos a nueve octarrepeticiones adicionales con frecuencia causa fenotipos variables que van desde sCJD indistinguible a demencia progresiva de lenta evolución de varios años de duración, hasta un trastorno de inicio en edad temprana que se comporta de manera similar a la enfermedad de Alzheimer. Una mutación en el codón 178 que origina la sustitución de aspartato por asparagina produce insomnio familiar fatal si se codifica en el mismo alelo una metionina en el residuo polimórfico 129. La CJD típica se presenta cuando en la posición 129 del mismo alelo se codifica una valina.

## POLIMORFISMOS DEL GEN PRNP HUMANO

Los polimorfismos influyen en la predisposición a padecer formas esporádicas, hereditarias o infecciosas de las enfermedades priónicas. El polimorfismo metionina-valina de la posición 129 no sólo regula la edad de comienzo de algunas enfermedades hereditarias por priones, sino que también determina su fenotipo clínico. El descubrimiento de que la homocigosidad en el codón 129 predispone a la sCJD apoya un modelo de producción de priones que depende de las interacciones de la PrP entre proteínas homólogas.

La sustitución del residuo básico Usina en la posición 218 en la PrP del ratón produjo la inhibición negativa-dominante de la réplica del prion en ratones transgénicos. Esta misma lisina en la posición 219 en la PrP humana se ha observado en 12% de la población japonesa, y tal grupo humano parece ser resistente a la prionopatía. También se observó una inhibición negativa-dominante de la réplica de priones al sustituir la arginina, residuo básico en la posición 171; las ovejas con arginina son resistentes a los priones de la encefalopatía espongiforme ovina, pero son susceptibles a los de BSE que fueron inoculados por vía intracerebral.

## **ENFERMEDADES PRIÓNICAS INFECCIOSAS**

### **CJO YATRÓGENA**

La transmisión accidental de la CJD al ser humano ha sido descrita en el trasplante de córnea, la implantación de electrodos de electroencefalograma (EEG) contaminados y en algunos procedimientos quirúrgicos. Se han transplantado córneas procedentes de donantes con CJD no manifiesta clínicamente a receptores sanos que han adquirido la CJD después de un prolongado periodo de incubación. Los mismos electrodos del electroencefalograma, mal esterilizados, que produjeron la CJD en dos pacientes jóvenes con epilepsia intratable, causaron la enfermedad a un chimpancé 18 meses después de haberseles implantado experimentalmente.

La inoculación accidental de priones a algunos pacientes durante los procedimientos quirúrgicos parece deberse al empleo de algunos instrumentos o aparatos en el área quirúrgica contaminados por haberse empleado al operar a algún paciente con CJD. Aunque la epidemiología de estos casos es muy significativa, no hay pruebas que puedan confirmar su origen.

**Injertos de duramadre.** Se han registrado más de 160 casos de CJD después de injertos de duramadre. Se piensa que todos los injertos procedían de un solo fabricante cuyos métodos de procesamiento no eran apropiados para inactivar los priones humanos. Un caso de CJD se produjo tras reparar una membrana timpánica con un injerto de pericardio.

**Hormona del crecimiento humana y tratamiento con gonadotropina hipofisaria.** Se ha contemplado la posibilidad de que la transmisión de la CJD se haya producido a partir de preparados de hormona del crecimiento humana (*human growth hormone*, hGH) obtenidos de hipófisis humanas, ya que se han producido más de 180 casos letales de enfermedad cerebelosa con demencia en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y 41 años. Estos pacientes habían recibido cada dos a cuatro días inyecciones de hGH durante períodos de cuatro a 12 años. Si se supone que estos pacientes adquirieron la CJD por la inyección de preparados de hGH contaminados con priones, los posibles períodos de incubación habrían oscilado entre los cuatro y los 30 años. Aunque varias investigaciones defienden la eficacia de la inactivación de los priones en la hGH preparada a partir de hipófisis humanas mediante el uso de urea 6 M, parece dudoso que se haya empleado este protocolo para purificar la hGH porque se cuenta con la hGH recombinante. Se han producido cuatro casos de CJD en mujeres que han sido tratadas con gonadotropina hipofisaria humana.

### **CJD VARIANTE**

La aparición de la vCJD en zonas geográficas restringidas y la evolución cronológica de la enfermedad plantean la posibilidad de que los priones de la BSE se transmitan a seres humanos por el consumo de carne contaminada. Se han detectado más de 190 casos de vCJD y de ellos más de 90% en Inglaterra. La vCJD también se ha reportado en personas originarias de Francia, Irlanda, Italia, Holanda, Portugal, España, Arabia Saudita, Estados Unidos, Canadá y Japón.

El número de tales casos es aún pequeño, de manera que resulta imposible saber si estamos ante el comienzo de una epidemia de la enfermedad por priones en Europa, similar a la observada con BSE y kuru, o si el número de casos de la vCJD seguirá siendo pequeño. Lo que se sabe es que la carne contaminada por priones no debe ser consumida por humanos.

Las pruebas de mayor peso de que la vCJD es causada por priones de BSE se lograron en experimentos hechos en ratones que expresaron el transgén PrP bóvido. Los priones de la BSE y la vCJD fueron transmitidos eficazmente a dichos ratones transgénicos y en lapsos similares de incubación. A diferencia de los priones de sCJD, los de la vCJD no transmitieron eficientemente la enfermedad a ratones que expresaron un transgén químico PrP humano-murino. Estudios anteriores con ratones no transgénicos sugirieron que la vCJD y la BSE podrían provenir del mismo origen porque ambos inóculos transmitieron enfermedad con períodos similares de incubación, aunque muy largos.

Los esfuerzos por identificar el origen de los priones de la BSE y la vCJD han dependido de estudios de paso o transferencia de partículas en ratones, algunos de los cuales se han descrito en párrafos anteriores, y también estudios sobre la conformación y la glucosilación de PrP<sup>A<sup>+</sup></sup>. Una situación sugiere que se seleccionó una conformación particular de PrP<sup>A<sup>+</sup></sup> para obtener resistencia al calor durante el proceso de extracción de grasas y elaboración de harina de carne y huesos, y después se le seleccionó de nuevo múltiples veces al sacrificar ganado infectado por haber ingerido harina de carne y huesos (*meat and bone meal*, MBM) contaminados por priones y así elaborar nueva harina de ese tipo con los restos de las reses sacrificadas.

### **NEUROHISTOPATOLOGÍA**

Es frecuente que los cerebros de los pacientes con CJD no presenten anomalías reconocibles macroscópicamente. Los pacientes que sobreviven varios años presentan un grado variable de atrofia cerebral.

Con el microscopio óptico, las características anatomopatológicas de la CJD son degeneración espongiforme y gliosis astrocítica. La falta, en la CJD y en otras enfermedades priónicas, de una reacción inflamatoria constituye una importante característica anatomopatológica de estos trastornos degenerativos. La degeneración espongiforme se caracteriza por la presencia en el neurópilo, entre los cuerpos neuronales, de abundantes vacuolas de 1 a 5 pm. En general, los cambios espongiformes se producen en la corteza cerebral, el putamen, el núcleo caudado, el tálamo y la capa molecular del cerebelo. La gliosis astrocítica es una manifestación constante, aunque inespecífica, de las enfermedades por priones. En los cerebros infectados por priones de la CJD se observa una proliferación difusa de los astrocitos fibrosos por toda la sustancia gris cerebral. Los procesos de los astrocitos llenos de filamentos gliales forman redes extensas.

Se han encontrado placas de amiloide aproximadamente en 10% de todos los casos de CJD. Los priones purificados de la CJD procedentes de seres humanos y animales muestran las características ultraestructurales e histoquímicas del amiloide cuando se tratan con detergentes durante una proteólisis limitada. En la primera transmisión a animales desde casos de CJD en japoneses, se han encontrado placas de amiloide en el cerebro de ratones. Estas placas se tiñen con antisueros dirigidos contra la proteína priónica.

Las placas de amiloide de la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) son morfológicamente distintas de las del kuru o la encefalopatía espongiforme ovina. Las placas de la enfermedad de GSS constan de un núcleo denso central de amiloide rodeado de pequeños glóbulos de amiloide. Ultraestructuralmente, están formados por una red fibrilar radiante de fibrillas de amiloide que presentan pocos o ningún signo de degeneración neurítica. Las placas pueden aparecer distribuidas por todo el cerebro, pero se encuentran con mayor frecuencia en el cerebelo. Suelen localizarse próximas a los vasos sanguíneos. En algunos casos de enfermedad de GSS se ha producido una angiopatía congénital.

En la variante de la CJD (vCJD), un dato característico es la presencia de "placas floridas". Estas placas están formadas por un núcleo central de amiloide de PrP rodeado de vacuolas, con una distribución que recuerda a los pétalos de una flor.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Cerca de 33% de los pacientes con CJD padecen síntomas prodrómicos inespecíficos, como fatiga, trastornos del sueño, pérdida de peso, cefalalgia, malestar y dolor mal definido. La mayoría de los pacientes con CJD presenta déficit de su función cortical. Estos déficit suelen avanzar casi siempre en un plazo de semanas o meses hasta llegar a un estado de demencia profunda caracterizada por pérdida de memoria, alteración de la capacidad de juicio y un deterioro de casi todas las funciones intelectuales. Unos pocos pacientes presentan alteraciones visuales o marcha atáxica cerebelosa y discoordinación. Es habitual que los déficit cerebelosos vayan seguidos pronto de una demencia progresiva. Los síntomas visuales suelen comenzar con visión borrosa y disminución de la agudeza visual, seguidas rápidamente de demencia.

Otros síntomas y signos consisten en disfunción extrapiramidal que se manifiesta por rigidez, facies de máscara o movimientos coreoatetoides; signos piramidales (por lo general leves); crisis epilépticas (generalmente crisis motoras generalizadas) y, con menor frecuencia, hipoestesia; parálisis supranuclear de la mirada; atrofia óptica; y signos vegetativos, como cambios en el peso corporal, la sudación o la menstruación.

**Mioclonías.** La mayoría de los pacientes (alrededor de 90%) con CJD tienen mioclonías que aparecen en diferentes momentos de la enfermedad. A diferencia de otros movimientos involuntarios, las mioclonías persisten durante el sueño. Son frecuentes las mioclonías provocadas por un sobresalto, como por sonidos fuertes o luces brillantes. Es importante recordar que las mioclonías no son específicas ni exclusivas de la CJD. También pueden asociarse demencia y mioclonías en enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) (cap. 365), demencia con cuerpos de Lewy (cap. 365), encefalitis criptococica (cap. 195) o la epilepsia mioclónica de la enfermedad de Unverricht-Lundborg (cap. 363).

**Evolución clínica.** En los casos publicados de transmisión accidental a humanos de la CJD, el comienzo de la enfermedad clínica fue precedido de un lapso de incubación de 1.5 a 12 años. En otros casos se ha sugerido que estos períodos han llegado hasta los 30 años. La mayoría de los pacientes con CJD viven un promedio de seis a 12 meses después del comienzo de los signos y síntomas clínicos, aunque algunas personas sobreviven hasta cinco años.

### **DIAGNÓSTICO**

La asociación de demencia, mioclonías y brotes periódicos en el EEG, en un paciente afebril de 60 años de edad, por lo general indica que se trata de CJD. En la CJD las anomalías clínicas quedan confinadas al SNC. La presencia de fiebre, aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis en sangre o leuco-

citosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) deberían alertar al médico para que busque otra causa que explique la disfunción del SNC que sufre el paciente.

En ciertas formas hereditarias y transmitidas de la CJD hay variaciones del curso típico de la enfermedad. La CJD familiar tiene una edad promedio de comienzo más temprana que la CJD esporádica. En la enfermedad de GSS, la ataxia suele ser una manifestación destacada desde el principio, apareciendo la demencia en etapas más avanzadas del proceso. La enfermedad de GSS puede presentarse antes que la CJD (edad promedio, 43 años) y avanza normalmente de forma más lenta; la muerte suele sobrevenir en un plazo de cinco años. El insomnio familiar fatal se caracteriza por insomnio y disautonomía, apareciendo la demencia sólo en la fase terminal de la enfermedad. Se han identificado algunos raros casos. La vCJD tiene un curso clínico inhabitual, con unos pródromos intensamente psiquiátricos y alucinaciones visuales y ataxia precoz, mientras que la demencia franca suele producirse en fases avanzadas.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos procesos pueden simular una CID. La demencia con cuerpos de Lewy (cap. 365) es el trastorno más común que suele confundirse con CJD. Puede manifestarse en forma subaguda con delirio, mioclonia y manifestaciones extrapiramidales. Otros trastornos neurodegenerativos que deben considerarse incluyen AD, demencia Irontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, lipofuscinosis cérea (cap. 365) y epilepsia mioclónica con cuerpos de Lafora (cap. 363). La ausencia de anomalías en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con difusión del contraste y con recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) por lo general permite la diferenciación entre estos trastornos con demencia y enfermedad de Creutzfeldt-)akob.

La encefalopatía de Hashimoto, que se presenta como una encefalopatía progresiva subaguda con mioclonia y complejos trifásicos periódicos en el EEG, debe excluirse en todos los casos en que se sospeche CJD. Es diagnosticada por el hallazgo de concentraciones elevadas de anticuerpos antitiroides o contra peroxidasa antitiroidea (antimicrosómica) en sangre, y mejora con terapéutica con glucocorticoides. A diferencia de la CJD, en la encefalopatía de Hashimoto son típicas las varicaciones de la gravedad.

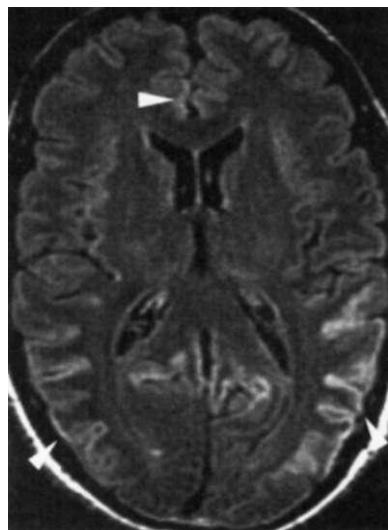
•Las vasculitis intracraneales (cap. 319) pueden producir casi todos los síntomas y signos de la CJD, algunas veces sin manifestaciones generales. Las mioclonías son excepcionales en las vasculitis cerebrales, pero la presencia de crisis epilépticas focales puede crear confusión. Manifestaciones como cefalea intensa, ausencia de mioclonia, déficit neurológico de establecimiento gradual, anomalías en el LCR y cambios focales en la sustancia blanca en la MRI o angiografía favorecen el diagnóstico de vasculitis.

Trastornos paraneoplásicos, en particular la encefalitis límbica y la encefalitis cortical, también simulan CJD. En muchos de estos pacientes aparece demencia antes de establecer el diagnóstico de tumor y en algunos casos no se encuentra tumor alguno. La detección de anticuerpos paraneoplásicos es a menudo la única forma de diferenciar estos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Otras enfermedades que pueden simular CJD incluyen neurosifilis (cap. 162), complejo de demencia por SIDA (cap. 182), leucoencefalopatía progresiva multifocal (cap. 376), panencefalitis esclerosante subaguda, panencefalitis progresiva por rubéola, encefalitis por herpes simple, tumor intracranial difuso (gliomatosis cerebral; cap. 374), encefalopatía anóxica, demencia por diálisis, uremia, encefalopatía hepática e intoxicación por litio o por bismuto.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los únicos métodos específicos para diagnosticar CJD y otras prionopatías de seres humanos son los de medición de la PrP<sup>sc</sup>. El procedimiento más utilizado consiste en una proteólisis limitada que genera PrP 27-30, detectada por inmunoanálisis después de desnaturalización. El inmunoanálisis que depende de la conformación (*conformation-dependent immunoassay*, CDI) se basa en epitopos immunorreactivos que se expresan en la PrP<sup>sc</sup>, pero ocultos en la PrP<sup>sc</sup>. El CDI es extraordinariamente sensible y cuantitativo y posiblemente tendrá una aplicación más amplia en la detección *post mortem* y *ante mortem* de los priones. En los seres humanos, el diagnóstico de CJD puede corroborarse por biopsia del encéfalo si se detecta la PrP<sup>sc</sup>. Si no se hace intento alguno de medir la PrP<sup>sc</sup> pero en la biopsia de encéfalo se identifica la constelación de cambios patológicos detectados con frecuencia en CJD, el diagnóstico en tal situación será razonablemente seguro (véase antes "Neurohistopatología" en este capítulo). La PrP<sup>sc</sup>- no se distribuye uniformemente en todo el sistema nervioso central, por lo cual la ausencia aparente de la PrP<sup>sc</sup> en una muestra limitada, como la que se obtiene para biopsia, no descarta la existencia de una prionopatía. En la necropsia hay que tomar suficiente cantidad de tejido encefálico para inmunoanálisis de PrP<sup>sc</sup>, de preferencia por CDI y también el estudio inmunohistoquímico de cortes de tejido.



**FIGURA 378-3.** MRI con reforzamientoT2 (FLAIR) que muestra hipointensidad en la corteza de un paciente con CJD esporádica. Esto se conoce como "orlado cortical", aunado a incremento en la intensidad en los núcleos básales en las imágenes T2 o en las imágenes con reforzamiento de la difusión, y puede ayudar a establecer el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Para corroborar el diagnóstico de sCJD o una prionopatía familiar, es necesario definir las secuencias del gen *PRNP*. La detección de la secuencia de dicho gen en estado natural permitirá el diagnóstico de sCJD si no hay antecedentes que sugieran exposición a un origen exógeno de los priones. La identificación de una mutación en la secuencia del gen *PRNP* que codifica una sustitución no conservadora de aminoácido, es un argumento que apoya la presencia de una prionopatía familiar.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) puede ser normal o mostrar atrofia cortical. La MRI es de utilidad para diferenciar sCJD de otros trastornos. En las secuencias FLAIR y en las imágenes con reforzamiento de la difusión, casi 90% de los pacientes muestran incremento de la intensidad en los núcleos básales e imagen orlada a nivel cortical (fig. 378-3). Esta configuración no se observa en otros trastornos neurodegenerativos, pero sí con poca frecuencia en casos de encefalitis vírica, síndromes paraneoplásicos o convulsiones. Cuando se presenta el patrón típico en la MRI y en la situación clínica apropiada, se facilita el diagnóstico. No obstante, en algunos casos de sCJD no se observa este patrón típico y es necesario realizar otros estudios diagnósticos en etapas iniciales.

El LCR casi siempre es normal, pero puede mostrar elevación en la concentración de proteínas y rara vez pleocitos leve. La proteína de fase aguda 14-3-3 se eleva en el LCR de algunos pacientes con CJD, pero se han encontrado elevaciones similares de dicha proteína en otros trastornos; así, esta elevación es inespecífica.

El EEG a menudo es de utilidad en el diagnóstico de CJD, aunque casi 60% de los individuos muestran la configuración típica. En las primeras fases de la CJD, el EEG suele resultar normal o sólo muestra una actividad theta dispersa. En la mayor parte de los casos avanzados aparecen descargas agudas repetitivas, de alto voltaje, trifásicas y polifásicas, aunque en muchos casos su presencia es transitoria. La presencia en estas descargas periódicas estereotípicas, de menos de 200 ms de duración, que aparecen cada 1 a 2 s, hacen el diagnóstico de CJD muy probable. Estas descargas por lo general, aunque no siempre, simétricas, pueden tener mayor amplitud en un lado. A medida que la CJD avanza, los ritmos normales de fondo se fragmentan y se vuelven más lentos.

#### ASISTENCIA A LOS PACIENTES CON CJD

No cabe afirmar que la CJD sea contagiosa, pero es una enfermedad transmisible. Es pequeño el peligro de inoculación accidental por aerosoles; sin embargo, cualquier técnica que genere dispersión de partículas diminutas en el aire, deberá practicarse en cabinas de bioseguridad certificada. En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* y los *National Institutes of Health* recomiendan seguir prácticas del nivel 2 de bioseguridad, equipo de contención e instalaciones especiales. El problema principal para atender a individuos con CJD es la infección inadvertida del personal asistencial por pinchazos de aguja o incisiones penetrantes. Nunca se ha corroborado la transmisión de los priones por el aire. Hay que descartar electrodos en aguja usados en electroencefalografía y electromiografía después de utilizarlos en estudios de sujetos con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

No hay motivo para que los anatómopatólogos o los operarios del depósito de cadáveres se resistan a realizar necropsias de los pacientes cuyo diagnóstico era CJD. Las prácticas microbiológicas habituales que se han descrito, junto con ciertas recomendaciones específicas de desinfección, parecen precauciones suficientes para el tratamiento de los pacientes con CJD y para la manipulación de las muestras infectadas.

#### DESINFECCIÓN DE LOS PRIONES DE LA CJD

Los priones son extremadamente resistentes a las técnicas habituales de inactivación, y no existe un acuerdo unánime sobre las condiciones óptimas de esterilización. Algunos investigadores recomiendan tratar los materiales contaminados con CJD una sola vez con NaOH 1 N a temperatura ambiente, pero los autores de este capítulo creen que este procedimiento puede ser apropiado para la esterilización. Para la esterilización de los priones se recomienda el autoclave a 134°C durante 5 h o el tratamiento con NaOH 2 N durante varias horas. El término *esterilización* implica la completa destrucción de los priones; cualquier capacidad infecciosa residual puede suponer un peligro. Estudios recientes muestran que los priones de sCJD se unen a las superficies del acero inoxidable y que son resistentes a la esterilización en autoclave a 134°C por 2 h; la exposición de los priones de superficie a una solución con detergente ácido antes del tratamiento en el autoclave hace susceptibles a los priones a la inactivación.

#### PREVENCIÓN Y TERAPÉUTICA

No se conoce un tratamiento eficaz para evitar o combatir la CJD. El dato de que las fenotiazinas y las acridinas inhibieron la formación de la PrP<sup>sc</sup> en células en cultivo fue el punto de partida de estudios de la quinacrina en enfermos de CJD. Se ha visto que este último fármaco disminuye el ritmo de deterioro en algunos pacientes, pero no ha logrado curar la enfermedad. En los ratones silvestres el tratamiento con quinacrina ha sido ineficaz. Estudios recientes indican que la inhibición del sistema de transporte de glucoproteína P (*P-glycoprotein*, PgP) produce un incremento sustancial en las concentracio-

nes de quinacrina en el cerebro de ratón. Aún debe establecerse si tal método puede utilizarse para el tratamiento de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

A semejanza de las acridinas, se ha demostrado que los anticuerpos contra la PrP eliminan a la PrP<sup>sc</sup> de las células cultivadas. Como dato adicional, en los ratones estos anticuerpos, sea aplicados por inyección o producidos a partir de un transgén, evitan la prionopatía cuando se introducen priones por una vía periférica, como sería la inoculación intraperitoneal. Por desgracia, los anticuerpos fueron ineficaces en los ratones inoculados con priones por vía intracerebral. Algunos fármacos retrasan el comienzo de la enfermedad en animales, incluidos el polisulfato de pentosan y derivados porfirínicos, inoculados por vía intracerebral con priones, si se administran en fechas cercanas a la inoculación.

El diseño de fármacos basado en estructuras, con el objetivo de inhibir en forma negativa-dominante la formación de priones, ha producido algunos compuestos promisorios. Se cuenta con ciertos compuestos de quinacrina modificados, que son más potentes que el producto original. No se sabe aún si al mejorar la eficacia de las pequeñas moléculas se contará con métodos generales para obtener terapéuticas nuevas contra otras enfermedades neurodegenerativas, incluidas AD y la enfermedad de Parkinson, así como contra la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS).

Declaración: SBP posee intereses financieros en InPro Biotechnology, Inc.

#### LECTURAS ADICIONALES

- PRUSINER SB: Prions, in *Fields Virology*, 5th ed., DM Knipe, PM Howley (eds.), Philadelphia, Pennsylvania, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 3059-3092  
SAFAR JG et al: Diagnosis of human prion disease. Proc Natl Acad Sci USA 102:3501, 2005  
WILL RG et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 47:575, 2000

## SECCIÓN 3k TRASTORNOS NERVIOSOS Y MUSCULARES

### 379 Neuropatía periférica

Vinay Chaudhry

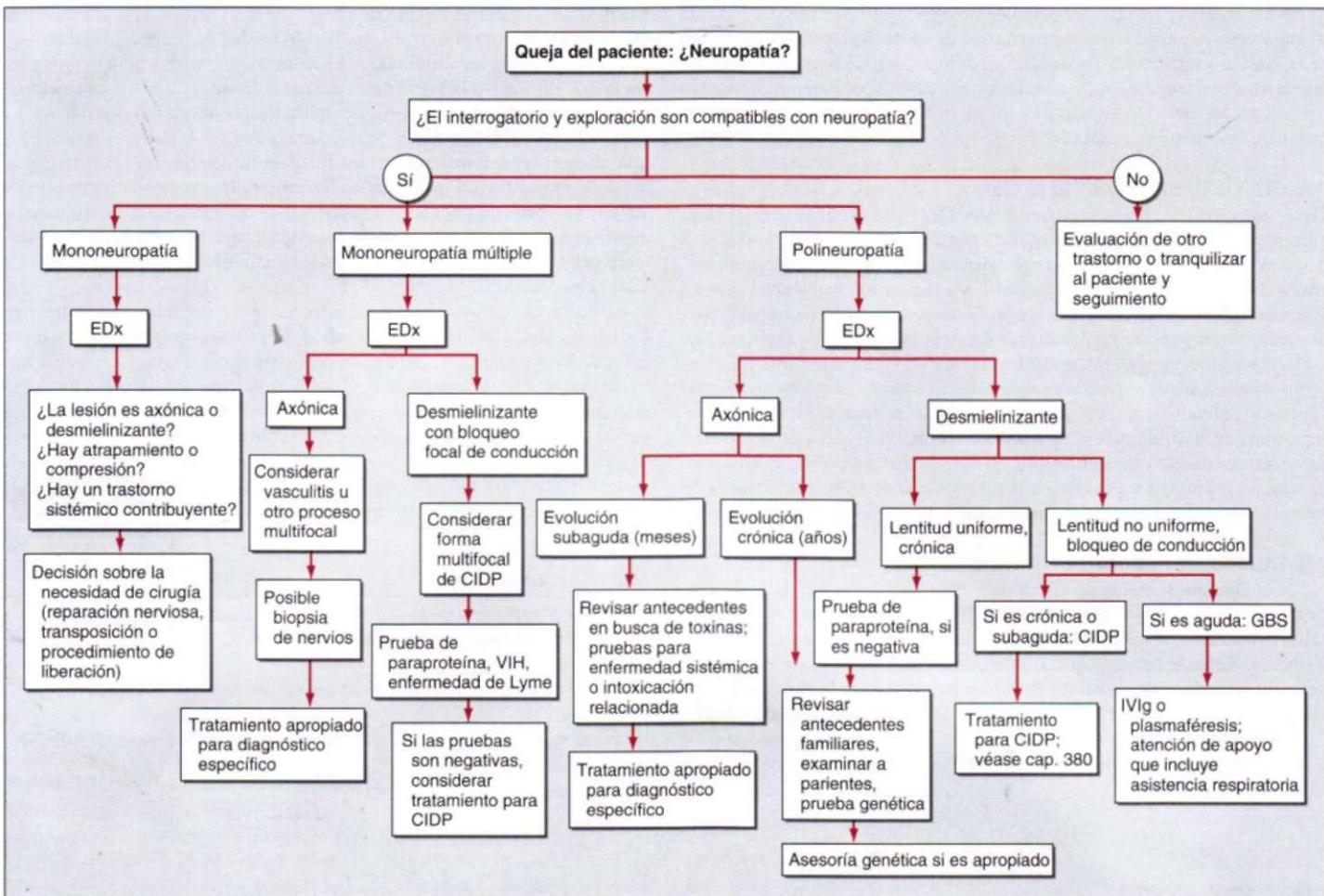
El término *neuropatía periférica* describe los trastornos de los nervios periféricos, incluidos los nervios radiculares dorsales y ventrales; ganglios de la raíz dorsal; plexo braquial o lumbosacro; pares craneales (excepto el I y II) y otros nervios sensitivos, motores, autónomos o mixtos. El término *periférico* indica que el trastorno está fuera del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). La neuropatía periférica tiene una frecuencia aproximada de 2 a 8% de los adultos y ésta aumenta con la edad. La evaluación comienza con un interrogatorio dirigido hacia la evolución de la enfermedad, los síntomas, las enfermedades que predisponen a la neuropatía (p. ej., diabetes mellitus, conjuntivopatías, deficiencia nutricional), las exposiciones tóxicas (fármacos o ambientales) y los antecedentes familiares. La exploración física valora la función de las fibras sensitivas pequeñas (dolor y temperatura), fibras sensitivas grandes (vibración, propiocepción, cambios en los reflejos) y nervios motores (debilidad). La distribución de los cambios sensitivos, motores y reflejos determina si la neuropatía es asimétrica o simétrica. Los estudios de electrodiagnóstico (*electrodiagnostic studies*, EDx) ayudan a clasificar a la neuropatía en una de tres categorías principales: axónica, desmielinizante o neuronal. Posteriormente se llevan a cabo análisis específicos con base en los resultados del interrogatorio, la exploración física y los estudios de electrodiagnóstico. Aproximadamente en 75% de las neuropatías es posible identificar una causa de fondo.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE: Neuropatía periférica

En la figura 379-1 se muestra un abordaje por pasos para el diagnóstico. Al principio se hacen las preguntas siguientes:

1. ¿Se trata de una neuropatía periférica? Los síntomas iniciales de la neuropatía periférica a menudo son intermitentes y es probable que la exploración tenga resultados normales. Los pacientes pueden presentarse con síntomas positivos o negativos (cuadro 379-1). En la mayor parte de las situaciones, los síntomas sensitivos preceden a los motores. Las neuropatías de fibras pequeñas muchas veces se manifiestan con disestesias y parestesias, términos usados de manera indistinta para describir sensaciones desagradables, inusuales o anormales, como dolor ardoroso o cortante, sensaciones parecidas a un choque eléctrico, hormigueo, sensación de pinchazos, formicación, sensación de pinchazos como cuando la extremidad se adormece o sensaciones parecidas a calambres (cap. 25). Las neuropatías de fibras grandes se presentan con entumecimiento, hormigueo o trastorno en la marcha (ataxia sensitiva). En la mayor parte de los casos, la sensación anormal se origina en los dedos de los pies y en los pies, asciende a la pierna con distribución en media. Sólo cuando la sensación llega al nivel de la rodilla o el muslo, aparecen síntomas en las manos, lo que genera un patrón superpuesto a la longitud o de media y guante. Las parestesias que aparecen en la mano sugieren neuropatía por atrapamiento, como síndrome del túnel del carpo.

Por lo general, los síntomas motores tienen un inicio más tardío que los sensitivos. En las neuropatías hereditarias de larga evolución, es posible que los pacientes se presenten con debilidad aislada de los pies sin síntomas sensitivos; la sacudida del tobillo, el reflejo tendinoso profundo más distal, siempre está ausente. Cuando se está frente a síntomas sensitivos con patrón superpuesto a la longitud, el diagnóstico de neuropatía periférica es fácil. Sin embargo, en casos con debilidad motora pura o atrofia, a veces es difícil hacer la ubicación; en estos casos, la presencia de debilidad distal ayuda a diferenciar la neuropatía periférica de trastornos musculares o de la unión neuromuscular, que casi siempre se presentan con debilidad proximal. La enfermedad de la neurona mo-



**FIGURA 379-1.** Abordaje para la evaluación de neuropatías periféricas. CIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; GBS, síndrome de Guillain-Barré.

tora también puede manifestarse con debilidad distal y atrofia, pero los hallazgos no tienen la distribución de un nervio individual.

2. *¿Cuál es la distribución?* La polineuropatía implica disfunción diseminada y simétrica de los nervios periféricos; la mononeuropatía afecta a un solo nervio periférico; la mononeuropatía múltiple afecta varios nervios periféricos individuales (cuadro 379-2 y fig. 379-1). Por lo general, las mononeuropatías se producen por compresión, traumatismo o causas vasculares. La mononeuropatía múltiple puede ser resultado de múltiples atrapamientos, infiltración o vasculitis. Las plexopatías (braquial o lumbosacra) también afectan varios nervios periféricos en forma asimétrica.

3. *¿Cuáles fibras están afectadas?* En una polineuropatía, las manifestaciones pueden clasificarse como sensitivas de fibras pequeñas, sensitivas de fibras grandes, motoras o autonómicas (cuadro 379-3). A menudo existe superposición, pero si hay daño predominante de un grupo de fibras, es posible reducir el diagnóstico diferencial y la evaluación. Por ejemplo, si un paciente tiene dolor ardoroso en los pies, es probable una neuropatía de fibras pequeñas y la diabetes mellitus es una causa posible. Si un individuo presenta ataxia sensitiva, es factible que estén comprometidas las fibras grandes y hay que considerar el síndrome de Sjögren o un proceso paraneoplásico.

4. *¿Cuál es el patrón anatómico?* La evaluación clínica a menudo ayuda a clasificar a una neuropatía como axónica, desmielinizante o neuronal [ganglio de la raíz dorsal (*dorsal root ganglion*, DRG)] (cuadro 379-4). La mayor parte de las

neuropatías axónicas se distribuyen en forma de media-guante, con predominio de síntomas y signos sensitivos (más de fibras pequeñas que de grandes) sobre las manifestaciones motoras; los reflejos distales desaparecen. Por el contrario, la mayor parte de las neuropatías desmielinizantes afectan por igual a las fibras motoras y sensitivas (más a las fibras grandes que a las pequeñas) y la arreflexia o hiporeflexia son más gene-

**CUADRO 379-1 SÍNTOMAS, SIGNOS Y PRUEBAS EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA**

Fibras grandes	Fibras pequeñas	Motora	Autonómica
<b>Síntomas</b>			
Entumecimiento Pinchazos Hormigueo Equilibrio deficiente	Dolor: urente, similar a choque eléctrico, penetrante, punzante, terebrante, lancinante Alodinia	Calambres Prensión débil Pie péndulo Sacudidas	Disminución o aumento de • transpiración Ojos y boca secos Disfunción erétil Gastroparesia, diarrea Lipotimia, mareo
<b>Signos</b>			
Disminución de la sensibilidad a la vibración y posición articular <b>Hiporreflexia</b>	Disminución de la sensibilidad al pinchazo y temperatura	Disminución de la fuerza y reflejos	Ortostasis Anisocoria
<b>Pruebas</b>			
NCS-EMG Biopsia de nervios LP	Biopsia cutánea QST Biopsia de nervios	NCS-EMG	QSART Mesa inclinada Intervalo RR Valsalva

**Nota:** NCS-EMG, estudios de la conducción nerviosa/electromiografía; QSART, prueba cuantitativa del reflejo axónico seudomotor (*quantitative seudomotor axon reflex testing*); QST, prueba sensitiva cuantitativa (*quantitative sensory test*); LP, punción lumbar (*lumbarpuncture*).

**CUADRO 379-2 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN SU UBICACIÓN**

<b>Polineuropatía</b>	<b>Mononeuropatía múltiple</b>
Bastante simétrica	En la distribución de cada nervio(s)
Distal en media-guante	Antecedente: diabetes, presión, vasculitis
Dolorosa o no	Dolorosa o no
Sensitivomotora	Hiporreflexia aislada
Hiporreflexia simétrica	
<b>Plexopatía</b>	<b>No es neuropatía</b>
Asimétrica	Signos de neurona motora superior (hiperreflexia)
Principio doloroso	Daño vesical e intestinal marcado
Múltiples nervios en una sola extremidad	Síntomas unilaterales (brazo, pierna, cara)
Inicio rápido de debilidad, atrofia	Nivel sensitivo
Arreflexia aislada	Hiperventilación

ralizadas. Las lesiones de la DRG afectan sólo a las fibras sensitivas independientes de la longitud; casi siempre existen ataxia sensitiva y pérdida generalizada de los reflejos. Los estudios de electrodiagnóstico también son importantes para definir los rasgos anatómicos de una neuropatía.

5. *¿Cómo evolucionan?* Las neuropatías periféricas que avanzan rápidamente casi siempre son de origen inflamatorio [síndrome de Guillain-Barré (*Guillain-Barré syndrome*, GBS)] o tóxico. La evolución subaguda sugiere una causa inflamatoria, tóxica o nutricional (cuadro 379-5). Las neuropatías crónicas, en especial aquellas que persisten durante varios años, suelen ser hereditarias, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

6. *¿Cuál es la causa probable?* Se recomienda considerar las causas potenciales por categoría: metabólicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal, amiloidosis, porfiria); infecciosas [VIH, enfermedad de Lyme, citomegalovirus (CMV), sífilis, lepra, difteria]; inmunitarias [GBS, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating neuropathy*, CIDP), neuropatía motora multifocal y neuropatía por antíglucoproteína de la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG)]; hereditarias (CMT); tóxicas (fármacos contra VIH, antineoplásicos, alcohol, metales pesados, mordedura de garrafa); vasculíticas (poliarteritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, crioglobulinemia; vasculitis aislada del sistema nervioso periférico); paraneoplásicas (principalmente cáncer pulmonar); nutricionales (deficiencia de vitaminas B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>) y por causas diversas (enfermedad celiaca, enfermedad de Fabry, hipotiroidismo).

7. *¿Cuáles pruebas están indicadas?* Glucemia en ayuno y hemoglobina Ajf (HbAjf-); vitamina B<sub>12</sub> sérica; pruebas para vasculitis generalizada o colagenopatía vascular; autoanticuerpos de la neuropatía; análisis de orina para metales pesados; análisis de líquido cefalorraquídeo; pruebas de la función autonómica (cap. 370) y pruebas genéticas para neuropatías hereditarias. La prueba de tolerancia a la glucosa se realiza en más de la mitad de pacientes con neuropatía sensitiva idiopática y es más sensible que la glucemia en ayuno o la HbAjf<sup>a</sup>. Las pruebas diagnósticas para caracterizar mejor la neuropatía comprenden pruebas sensitivas cuantitativas, estudios de electrodiagnóstico, biopsia del nervio safeno externo y biopsia muscular. Es más probable que las pruebas y procedimientos diagnósticos aporten información en los pacientes con neuropatías asimétricas, de predominio motor, de inicio rápido o desmielinizantes que en los sujetos con neuropatías supeditadas a la longitud, sensitivas más que motoras, de lenta evolución.

8. *¿Cuál es el tratamiento adecuado?* Se debe contemplar simultáneamente el tratamiento del problema de fondo, el tratamiento del dolor y las medidas de sostén para proteger y rehabilitar el tejido dañado. Los ejemplos de tratamientos dirigidos contra la causa de fondo comprenden la regulación de la glucemia en la neuropatía diabética, reposición de vitamina B<sub>12</sub>, inmunosupresión para vasculitis, cirugía en la neuropatía por atrapamiento, reposición enzimática en

**CUADRO 379-3 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN EL TIPO DE FIBRA**

<b>Sensitiva, fibras pequeñas</b> (neuropatías dolorosas y pérdida sensitiva disociada)
Neuropatías sensitivas hereditarias (tempranas)
Lepra lepromatosa
Neuropatía diabética de fibras pequeñas (incluye intolerancia a la glucosa)
Amiloidosis
Alipoproteína alfa (enfermedad de Tangier)
Enfermedad de Fabry (síndrome de Riley-Day)
Neuropatía por VIH y por tratamiento antirretrovírico
<b>Sensitiva de fibras grandes</b> (neuropatías atáxicas)
Síndrome de Sjögren
Neuropatía por hipovitamínosis B <sub>12</sub> (daño de la columna dorsal)
Neuropatía por cisplatino
Envenenamiento por piridoxina
Ataxia de Friedreich
<b>Fibras pequeñas y grandes</b> (pérdida sensitiva global)
Neuropatía sensitiva carcinomatosa
Neuropatías sensitivas hereditarias (recesivas y dominantes)
Neuropatía sensitiva diabética
Intoxicación por vacor
Neuropatía xantomatoso de la cirrosis biliar primaria (tabes dorsal)
<b>Neuropatías de predominio motor</b>
Neuropatías inmunitarias agudas (síndrome de Guillain-Barré); recidivantes
Neuropatías motoras-sensitivas hereditarias
Porfiria intermitente aguda
Neuropatía diférica
Neuropatía por plomo
Neuritis braquial
Neuropatía diabética del plexo lumbosacro (amiotrofia diabética)
<b>Autonómicas</b>
Aguda: neuropatía pandisautonómica aguda, botulismo, porfiria, GBS, vacor, amiodarona, víncristina
Crónica: amiloide, diabetes, síndrome de Sjögren, HSAN I y III (Riley-Day), Chagas, paraneoplásica

*Nota:* GBS, síndrome de Guillain-Barré; HSAN, neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria.

la enfermedad de Fabry, trasplante hepático o de médula ósea para la neuropatía amiloidea y tratamiento para las variedades mediadas por mecanismos inmunitarios (cap. 380).

Por lo general, el tratamiento del dolor comienza con antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA) como amitriptilina, imipramina y desipramina, los cuales reducen el ardor, la molestia y el dolor agudo, pulsátil y perforante (cuadro 379-6; véase también cuadro 12-1). El clorhidrato de duloxetina, inhibidor doble de la recaptación de serotonina y

**CUADRO 379-4 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN SU HISTOPATOLOGÍA**

	Desmielinizante	Axónica	Neuronal
<b>Patrón</b>	Proximal = distal	Distal > proximal; superpuesta a la longitud	No sujeto a la longitud, UE, LE, cara
<b>Inicio</b>	Agudo/subagudo	Evolución lenta	Rápido
<b>Síntomas</b>	Parestesia y debilidad	Disestesias y debilidad distal	Parestesias, ataxia de la marcha
<b>Signos sensitivos</b>	Vibración y propiocepción > dolor y temperatura	Dolor y temperatura afectados > vibración y propiocepción	Vibración y propiocepción > dolor y temperatura
<b>Motores</b>	Debilidad distal y proximal	Debilidad distal	Debilidad propioceptiva
<b>DTR</b>	Arreflexia	Arreflexia distal	Arreflexia
<b>NCS</b>	Velocidad afectada > amplitud	Amplitudes afectadas > velocidad	Amplitudes sensitivas afectadas; radial > safeno externo
<b>Biopsia de nervios</b>	Desmielinización y remielinización	Degeneración y regeneración axónica	Degeneración axónica pero sin regeneración
<b>Pronóstico</b>	Recuperación rápida	Recuperación lenta	Recuperación deficiente
<b>Causas</b>	GBS, difteria, CIDP, DM, MMN	Tóxica, metabólica, VIH, CMT2, DM	Sjögren, cisplatino, piridoxina

*Nota:* UE, extremidades superiores (*upper extremities*); LE, extremidades inferiores (*lower extremities*); DTR, reflejos tendinosos profundos (*deep tendon reflexes*); NCS, estudios de la conducción nerviosa; GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; DM, diabetes mellitus; MMN, neuropatía motora multifocal; CMT, Charcot-Marie-Tooth.

**CUADRO 379-5 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN SU EVOLUCIÓN TEMPORAL**

**Aguda**

GBS, porrina, tóxica (fosfato de triortocresilo, vacor, talio), difteria, neuritis bacteriana

**Subaguda**

Tóxica (hexacarbono, acrilamida), angiopática, nutricional, alcohólica

**Crónica**

Diabética, CIDP, paraneoplásica, paraproteína

**Hereditaria permanente**

CMT, ataxia de Friedreich

**Recurrente**

CIDP recidivante, porfiria, enfermedad de Refsum, HNPP

**Nota.** GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, Charcot-Marie-Tooth (enfermedad); HNPP, neuropatía hereditaria con parálisis por presión.

noradrenalina, se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático por diabetes. El tramadol también es efectivo para la neuropatía diabética dolorosa. Los anticonvulsivos como fenitoína, carbamazepina, clonazepam, gabapentina, topiramato, lamotrigina y pregabalina, son efectivos en los dolores lancinantes. Los anestésicos tópicos, como las cremas de lidocaína, mexiletina y capsaicina brindan alivio transitorio del dolor neuropático. En los casos graves de dolor neuropático refractario algunas veces es necesario recurrir a los narcóticos. El tratamiento del dolor se describe en el capítulo 12.

No se debe descuidar la contribución de la fisioterapia, la terapia ocupacional y los dispositivos auxiliares (como una ortesis de tobillo-pie). Los cambios tróficos de una extremidad desnervada/inmóvil, combinados con los traumatismos recurrentes, desapercibidos e indoloros predisponen a la formación de úlceras cutáneas, cicatrización deficiente, resorción hística, artropatía neurógena y mutilación; en ocasiones es necesario recurrir a la amputación. Esta desafortunada secuencia de fenómenos puede evitarse con la atención cuidadosa de las áreas desnervadas.

**CUADRO 379-6 TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DOLOROSA**

**Tratamiento de primera línea**

**Antidepresivos**

Tricíclicos

Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desimipramina, doxepina (10-150 mg cada 24 h)

Inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina

Duloxetina (60-120 mg cada 24 h)  
Venlafaxina (150-225 mg cada 24 h)

**Antiepilépticos**

Carbamazepina 100-800 mg cada 24 h

Oxcarbazepina 1 200-2 400 mg cada 24 h

Lamotrigina 200-400 mg cada 24 h

Topiramato 300-400 mg cada 24 h

Gabapentina 900-3 600 mg cada 24 h

Pregabalina 150-600 mg cada 24 h

Ácido valproico 1 000-1 200 mg cada 24 h

**Tratamiento de segunda línea**

**Opíaceos**

Oxicodona 40-160 mg cada 24 h

Morfina 90-360 mg cada 24 h PO

Tramadol 50-400 mg cada 24 h

Fentanilo (parche) 25-75 µg/h cada 3 días

**Antiarrítmicos**

Mexitelina 600-1 200 mg cada 24 h

**Tópicos**

Capsaicina 0.075% tres o cuatro veces al día

Lidocaína 5% parche dos veces al día

Dinitrato de isosorbide, aerosol 30 mg al acostarse

**Otros**

Clonidina 0.1-2.4 mg cada 24 h

Memantina 55 mg cada 24 h

Dextrometorfano 400 mg

Levodopa 100 mg tres veces al día

Ácido lipíco alfa (ácido tióctico) 600 mg

Estimulante medular

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

**Alternativos**

Acupuntura

Psicólogo/terapeuta del dolor

**ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS** (Véase cap. e31)

Los estudios electrofisiológicos sirven como extensión de la exploración neurológica, por lo que contribuyen considerablemente a la evaluación de las neuropatías periféricas (cap. e31). Es importante obtener la información siguiente de los estudios de la conducción nerviosa y la electromiografía (*Inerve conduction studies*, NCSJ-EMG).

1. ¿El problema es axónico o desmielinizante? Esta aclaración es uno de los objetivos principales de un estudio NCS-EMG, ya que las estrategias terapéuticas y el pronóstico dependen mucho de esta distinción. En general, los trastornos axónicos lesionan con más frecuencia las fibras sensitivas que las motoras, mientras que en la mayor parte de los problemas desmielinizantes se lesionan por igual ambos tipos de fibras.
2. ¿Los hallazgos son focales o generalizados, son simétricos o asimétricos?
3. ¿Se trata de una neuropatía supeditada a la longitud? Por lo general, una axonopatía distal produce manifestaciones supeditadas a la longitud. Por ejemplo, el orden con que se lesionan los nervios, evaluado por medio de NCS sensitiva, es safeno externo, cubital, mediano y radial. Por el contrario, una neuronopatía (o ganglionopatía) puede lesionar al nervio radial antes que al safeno externo o al cubital.
4. ¿Qué tan grave es la lesión? La ausencia completa de respuesta refleja la pérdida total de fibras o el bloqueo completo de la conducción.
5. ¿Cuál es la edad aproximada de la lesión? En los trastornos axónicos, la amplitud del potencial de acción muscular compuesto se pierde antes (siete días) que la amplitud sensitiva (10 días). En las lesiones desmielinizantes conviene vigilar el avance de las manifestaciones por medio de estudios seriados (cap. 380).
6. ¿Se trata de una neuropatía hereditaria o adquirida? La disminución uniforme en la velocidad de los NCS sugiere una neuropatía hereditaria, aunque existen excepciones como la CMT ligada a X y la neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por compresión (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP).
7. ¿Es una neuropatía subclínica? En los pacientes que reciben quimioterapia u otros fármacos con potencial neurotóxico, la exploración dirigida y los NCS limitados ayudan al médico a ajustar el tratamiento antes que la neuropatía sea significativa.
8. ¿Cuál es el pronóstico? Tanto para las neuropatías desmielinizantes como para las axónicas, el grado de pérdida axónica sirve como guía para el pronóstico.

Es importante reconocer que los estudios de electrodiagnóstico tienen limitaciones y no en todos los pacientes con síntomas neuropáticos se obtienen hallazgos útiles.

**MONONEUROPATÍAS** (Cuadro 379-7)

El término *mononeuropatía* se refiere a la enfermedad o lesión de un solo nervio. Las causas más frecuentes son compresión, atrapamiento y traumatismo. Por lo general, la compresión extrínseca ocurre cuando una extremidad se mantiene en una posición fija que comprime continuamente al nervio. La neuropatía suele ser reversible al cambiar de posición. Sin embargo, si el paciente es incapaz de moverse (p. ej., bajo anestesia o por intoxicación) la lesión puede ser permanente. Los factores intrínsecos, como artritis, retención de líquidos (embarazo), amiloidosis, tumores y diabetes mellitus predisponen a los nervios atrapados a este tipo de lesión. Con frecuencia los factores extrínsecos e intrínsecos contribuyen a la neuropatía; por ejemplo, una región estrecha desde el punto de vista anatómico que se combina con cierta actividad repetitiva, postura o posición incorrecta. Las neuropatías por atrapamiento más frecuentes son la del nervio mediano en la muñeca (túnel del carpo), el nervio cubital en el túnel cubital o en la hendidura cubital, el tronco inferior del plexo braquial en la salida torácica, el nervio peroneo común en la cabeza del peroné, el nervio tibial posterior en el túnel del tarso y el nervio femorocutáneo lateral en el ligamento inguinal. En el cuadro 379-7 se enumeran los síntomas y signos de varias neuropatías por atrapamiento. Los cambios histológicos de la compresión subaguda constan de una mezcla de desmielinización segmentaria y degeneración walleriana, reflejo de la lesión axónica retrógrada.

Puesto que la mayor parte de los nervios atrapados poseen tanto fibras motoras como sensitivas, se manifiestan ambos tipos de síntomas, casi siempre en la distribución del nervio lesionado. Los síntomas sensitivos comprenden entumecimiento, sensación de alfilerazos, hormigueo, sensaciones punzantes, ardor o sensación de choque eléctrico. La sensibilidad al roce fino se modifica con más frecuencia que la punzante y es posible descubrir alteraciones sensitivas sutiles al medir la discriminación entre dos puntos. Además, algu-

CUADRO 379-7 MONONEUROPATÍAS

	Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Síndrome del túnel del carpo	Entumecimiento, dolor o parestesias en los dedos	Sueño o actividad manual repetitiva	Pérdida sensitiva en pulgar, segundo y tercer dedos Debilidad muscular de región tenar, incapacidad para hacer un círculo con el pulgar e índice Signos de Tinel y Phalen	Lentitud de la conducción sensitiva y motora por el túnel del carpo	Radiculopatía C6	Férula Tratamiento quirúrgico definitivo
Atrapamiento del nervio cubital en el codo (UNE)	Entumecimiento o parestesias en la cara cubital de la mano V	Flexión del codo durante el sueño; codo reposado sobre un escritorio	Pérdida sensitiva en el meñique y mitad cubital del anular Debilidad de interóseos y aductor del pulgar; mano en garra	Lentitud focal de la conducción nerviosa en el codo	Síndrome de la salida torácica Radiculopatía C8-T1	Cojinetes de codo Evitar lesión adicional Cirugía cuando el tratamiento conservador falla
Atrapamiento del nervio cubital en la muñeca	Entumecimiento o debilidad en la distribución cubital de la mano	Actividades manuales inusuales con herramientas, ciclismo	Similar a UNE, pero la exploración sensitiva respeta el dorso de la mano, daño de ciertos músculos de la mano	Prolongación de latencia motora distal en la mano	UNE	Evitar actividades desencadenantes
Neuropatía radial en la muesca espiral	Muñeca péndula	Dormir sobre un brazo durante la embriaguez, "parálisis del sábado por la noche"	Muñeca péndula con conservación de la extensión del codo (tríceps intacto); parálisis de los extensores de los dedos y pulgar; pérdida sensitiva en la región radial de la muñeca	Temprana: bloqueo de la conducción por la hendidura espiral Tardía: desnervación en músculos radiales; disminución de SNAP radial	Lesión de cordón posterior, también debilidad del deltoides Nervio interóseo posterior (PIN); dedo péndulo aislado Radiculopatía C7	Férula Recuperación espontánea en ausencia de lesión constante
Síndrome de la salida torácica	Entumecimiento, parestesias en la cara medial del brazo, antebrazo, mano y dedos	Levantar objetos pesados con la mano	Pérdida sensitiva similar a la del nervio cubital y pérdida motora similar a la del nervio mediano	Ausencia de respuesta sensitiva cubital y disminución de respuesta motora del mediano	UNE	Cirugía si la lesión se puede corregir
Neuropatía crural	Rodilla trabada, entumecimiento u hormigueo en muslo, cara medial de la pierna	Histerectomía abdominal; posición de litotomía; hematomas, diabetes	Atrofia y debilidad de cuadríceps, ausencia del reflejo rotuliano, pérdida sensitiva en cara medial del muslo y pierna	EMG del cuadríceps, iliopsoas, músculos paravertebrales, aductores	Radiculopatía L2-4 Plexopatía lumbar	Fisioterapia para fortalecer cuadríceps y movilizar articulación de cadera Cirugía en caso necesario
Neuropatía del obturador	Debilidad de la pierna, entumecimiento del muslo	Estiramiento durante la cirugía de cadera, fractura pélvica, parto	Debilidad de aductores de cadera, pérdida sensitiva en cara medial superior del muslo	EMG: desnervación limitada a los aductores de cadera, cuadríceps intacto	Radiculopatía L3-4 Plexopatía lumbar	Tratamiento conservador Cirugía en caso necesario
Meralgia parestesia	Dolor o entumecimiento en la cara anterolateral del muslo	Permanecer de pie o caminar Aumento de peso reciente	Pérdida sensitiva en la distribución del bolsillo del pantalón	Algunas veces se observa lentitud de la respuesta sensitiva sobre el ligamento inguinal	Radiculopatía L2	Casi siempre se resuelve en forma espontánea
Atrapamiento del nervio peroneo en la cabeza del peroné	Pie péndulo	Casi siempre un episodio compresivo agudo identificable; pérdida de peso	Debilidad para dorsiflexión y evolución del pie Pérdida sensitiva en región anterolateral de pierna y dorso del pie	Lentitud focal de la conducción nerviosa sobre la cabeza del peroné Desnervación de músculos tibial anterior y peroneo largo	Radiculopatía L5	Ortesis para el pie; retirar fuente externa de compresión
Neuropatía ciática	Pie tembloroso y entumecimiento del pie	Lesión por inyección; fractura o luxación de cadera; presión prolongada sobre la cadera (paciente comatoso)	Debilidad de tendones de la corva, plantar y para dorsiflexión del pie; pérdida sensitiva en la distribución del nervio tibial y peroneo	NCS: amplitudes anormales del safeno externo, peroneo y tibial EMG: desnervación en distribución del nervio ciático sin lesión de glúteos ni paravertebrales	Radiculopatía L5-S1 Neuropatía del peroneo común (lesión parcial del nervio ciático) Plexopatías LS	Seguimiento conservador para lesiones parciales del nervio ciático Ortesis y fisioterapia Exploración quirúrgica en caso necesario
Síndrome del túnel del tarso	Dolor y parestesias en la planta, pero no en el talón	Al final del día después de permanecer de pie o caminar; nocturno	Pérdida sensitiva en planta Signo de Tinel en túnel del tarso	Amplitud reducida en componentes sensitivo y motor de nervios mediano y plantar	Polineuropatía, deformidad del pie, circulación deficiente	Cirugía si no se identifica causa externa

**Nota:** UNE, atrapamiento del nervio cubital (*ulnar nerve entrapment*); PIN, nervio interóseo posterior (*posterior interosseous nerve*).

ñas veces se acompaña de molestia y dolor inespecífico proximal al sitio de la compresión nerviosa. En los casos leves no hay síntomas motores evidentes, pero en los pacientes con una lesión más marcada aparecen debilidad, atrofia o fasciculaciones. Es importante conocer la anatomía de cada nervio para ubicar el sitio de la lesión en una raíz, plexo, nervio o sus ramas. La prueba sensitiva a veces produce parestesias. Casi nunca se dañan los reflejos puesto que la mayor parte de los nervios atrapados son distales a los reflejos tendinosos profundos que suelen examinarse. La percusión del nervio en el sitio afectado

induce parestesias (signo de Tinel), pero esto también ocurre en personas sanas y no es un signo confiable. La colocación de la extremidad en una postura que empeora la compresión acentúa los síntomas (p. ej., signo de Phalen por la flexión de la muñeca en caso de síndrome del túnel del carpo).

Los estudios de electrodiagnóstico confirmán el diagnóstico clínico y aportan información sobre la ubicación, gravedad y pronóstico. La desmielinización focal se traduce en reducción focal de la velocidad de la conducción nerviosa a lo largo de las fibras sensitivas y/o motoras. La degeneración walleriana

se manifiesta como descenso de las amplitudes distales y potenciales de desnervación. Esto último implica un pronóstico relativamente sombrío para la recuperación. Los defectos óseos o articulares y los tumores de tejidos blandos se descubren utilizando las técnicas imangenológicas apropiadas. La neurografía con resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) y la ecografía ayudan a identificar el engrosamiento de los nervios en los sitios de compresión; estos estudios son útiles en los atrapamientos proximales (plexo braquial, plexo lumbosacro, lesiones del nervio ciático o del nervio glúteo).

## 0 MONONEUROPATÍAS

El tratamiento de las neuropatías agudas y subagudas por compresión consiste en identificar y eliminar los factores extrínsecos que contribuyen, además de aplicar férulas para evitar la compresión adicional. En los pacientes con neuropatías crónicas por compresión, es necesario identificar los factores agravantes para tratarlos antes de considerar la corrección quirúrgica. También es de utilidad aplicar una férula, realizar cambios en los hábitos laborales para evitar actividades o movimientos que precipiten la neuropatía y administrar antiinflamatorios para tenosinovitis (véase más adelante en este capítulo).

En las neuropatías crónicas algunas veces es necesario operar, siempre y cuando medidas conservadoras hayan fracasado y el sitio de atrapamiento esté bien delimitado.

## MONONEUROPATÍA MÚLTIPLE

El término *mononeuropatía* se refiere al daño multifocal de cada nervio periférico. Varias neuropatías por compresión se pueden manifestar de esta forma, pero por lo general la causa es inflamatoria y en estos casos el trastorno se conoce como *mononeuropatía múltiple*. La vasculitis tanto generalizada (67%) como no generalizada (33%) puede manifestarse como mononeuritis múltiple; con menos frecuencia la neuropatía vasculítica se manifiesta como neuropatía distal asimétrica o simétrica. Algunas vasculitis generalizadas son poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y vasculitis por hipersensibilidad. Estos casos a menudo se acompañan de síntomas generales como fiebre y pérdida de peso (cap. 319). El nervio fibular común (antes llamado nervio peroneo común) se daña en casi 75% de los pacientes con neuropatía vasculítica; un síntoma es pie péndulo doloroso. También se pueden lesionar los nervios cubital, mediano y radial.

## 0 MONONEURITIS MÚLTIPLE

El tratamiento de las vasculitis generalizadas necrosantes estabiliza y algunas veces mejora la neuropatía. El tratamiento de elección es un glucocorticoide (prednisona, 1,5 mg/kg al día) combinado con un citotóxico (casi siempre ciclofosfamida oral, 2 mg/kg al día) (cap. 319). El tratamiento debe ser agresivo puesto que el pronóstico para la supervivencia de los pacientes que no reciben tratamiento es sombrío. Después de un mes, la prednisona se administra en días alternos para reducir al mínimo sus efectos colaterales. Una vez que se demuestra la respuesta clínica, la prednisona se reduce en forma gradual a razón de 5 mg cada dos a cuatro semanas. Por lo general el citotóxico se administra durante un año. La principal finalidad del tratamiento de la vasculitis por hipersensibilidad es eliminar el elemento nocivo desencadenante. El tratamiento de las vasculitis circunscritas al sistema nervioso periférico es menos agresivo que el de la vasculitis generalizada puesto que el riesgo de morir por falta de tratamiento es muy bajo. Quizá basta con la administración de glucocorticoides orales solos o un esquema corto de ciclofosfamida (tres a seis meses). Antes de comenzar el tratamiento es preciso establecer el diagnóstico hístico de vasculitis; un resultado positivo en la biopsia justifica el tratamiento prolongado con inmunosupresores y además es difícil obtener la confirmación patológica del diagnóstico después de iniciar el tratamiento.

## POLINEUROPATÍAS

### NEUROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes mellitus se acompaña de varias neuropatías que difieren en cuanto a su causa, evolución natural y tratamiento. La prevalencia general de las neuropatías es de 66% en la diabetes tipo 1 y de 59% en la tipo 2. En términos generales, la neuropatía se clasifica como simétrica y asimétrica, aunque existe una gran superposición entre estas categorías. Las neuropatías simétricas se manifiestan como daño de las fibras pequeñas (p. ej., disestesias en los pies) o disfunción autonómica (p. ej., impotencia sexual), pero a menudo coexisten

ambos cuadros; la exploración suele revelar evidencia adicional de daño de las fibras grandes y neuropatía generalizada de fondo.

Las neuropatías asimétricas se dividen en aquellas de inicio agudo y las de inicio gradual. Las neuropatías asimétricas de inicio abrupto comprenden a la radiculoneuropatía diabética troncal (*diabetic truncal radiculoneuropathy*, DTRN), la neuropatía diabética de raíces y plexo lumbosacral (*diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy*, DLSRPN) y la neuropatía cuolomotora (del III o VI par craneal). Se cree que estas alteraciones monofásicas tienen causas vasculares, como infarto. Las neuropatías de inicio más gradual casi siempre se deben a atrapamiento o compresión y comprenden a la neuropatía del mediano en la muñeca, neuropatía cubital en el codo, neuropatía peronea en la cabeza del peroné y neuropatía del cutáneo lateral del muslo, al nivel del ligamento inguinal (meralgia parestésica).

**Neuropatía diabética Simétrica.** Por mucho, la variedad más frecuente de neuropatía diabética es una polineuropatía sensitivomotora diabética supeditada a la longitud (*diabetic sensorimotor polyneuropathy*, DSPN). Su prevalencia es cercana a 55% en la diabetes tipo 1 y de 45% en la de tipo 2. La DSPN es una neuropatía mixta con daño de los nervios sensitivos de fibras pequeñas y grandes, autonómicos y motores en diversas combinaciones, aunque los síntomas sensitivos y autonómicos son más pronunciados que los motores (cuadro 379-1). Los criterios propuestos para el diagnóstico de DSPN son dos o más de los siguientes: síntomas o signos de neuropatía, resultados anormales en los estudios de electrodiagnóstico, anomalías cuantitativas en las pruebas de sensibilidad y descenso de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda o la maniobra de Valsalva.

La DSPN tiene una evolución insidiosa y progresiva. Los síntomas iniciales más frecuentes son entumecimiento, hormigueo, zumbido, ardor o pinchazos en los dedos de los pies y los pies. Las parestesias ascienden por las piernas y posteriormente aparecen en las manos, con una distribución de media-guante. Con el tiempo se acompañan de alteraciones de la marcha y debilidad distal. El dolor y la insensibilidad en las extremidades predisponen a la formación de úlceras en los pies; a veces es necesaria la amputación. La exploración muestra pérdida distal de la sensibilidad a los estímulos punzantes, a la temperatura, al contacto y a la vibración. Los reflejos del tobillo disminuyen o desaparecen. En caso de debilidad, ésta es discreta y abarca a los flexores y extensores de los dedos del pie. El patrón de la neuropatía supeditada a la longitud se manifiesta por pérdida sensitiva en media-guante y algunos pacientes también pierden la sensibilidad en la región abdominal anterior, con una distribución cuneiforme. Los síntomas autonómicos comprenden impotencia, diarrea nocturna, dificultad para orinar y diaforesis anormal; algunas veces se acompaña también de sensación anormal de plenitud después de comer e hipotensión ortostática.

El diagnóstico de DSPN casi siempre es sencillo, aunque se deben descartar otros factores que contribuyen a la neuropatía como causas nutricionales (deficiencia de folato, vitaminas B, y B<sub>12</sub>), tóxicas (alcohol, deficiencia de vitamina B<sub>1</sub>), inmunitarias (paraproteína) y hereditarias. Asimismo, se deben descartar otros diagnósticos en los pacientes con debilidad asimétrica o de avance rápido, antecedente familiar de neuropatía, exposición a toxinas o neoplasia maligna previa. La prueba de tolerancia a la glucosa está indicada en todos los pacientes que manifiestan una neuropatía. Los estudios de electrodiagnóstico muestran datos mixtos de pérdida axónica y desmielinización supeditada a la longitud. La biopsia de nervios y la punción lumbar son innecesarias, a menos que se consideren otros diagnósticos.

Se han postulado varias hipótesis para explicar la DSPN. El aumento en la concentración neuronal de glucosa induce la conversión de glucosa en sorbitol por acción de la reductasa de aldosa, con NADPH (forma reducida del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato) como coenzima. El sorbitol reduce la concentración de m/o-inositol y fosfoinositidas, lo que provoca descenso de diacilglicerol, cinasa de proteína C y actividad de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa). Esta secuencia de eventos genera la pérdida de axones y la desmielinización y es la base de los estudios que utilizan inhibidores de la reductasa de aldosa y una alimentación con abundante m/o-inositol. Una segunda hipótesis propone una circulación sanguínea insuficiente: la actividad acentuada de la reductasa de aldosa inhibe de manera competitiva a la sintetasa de óxido nítrico para NADPH, lo que reduce la concentración de óxido nítrico y el flujo de sangre en los *vasa nervorum*. Probablemente también contribuyen el metabolismo alterado de los ácidos grasos, la concentración reducida del factor de crecimiento nervioso y el estrés oxidativo.

## 0 POLINEUROPATÍA DIABÉTICA SENSITIVOMOTORA

El tratamiento consiste en regular de manera estricta la glucosa, lo que detiene el avance de la neuropatía, la neuropatía establecida casi nunca revierte. Los inhibidores

de la reductasa de aldosa para el tratamiento y prevención de la neuropatía diabética han sido investigados en más de 30 estudios clínicos. Si bien los estudios comparativos de los Inhibidores de la reductasa de aldosa, sorbinol y tolrestat, demuestran cierta recuperación en los marcadores electrofisiológicos y morfométricos de DSPN, la mejoría clínica del dolor o la sensibilidad es muy sutil. El tratamiento con factor de crecimiento nervioso recombinante fue inútil. Se demostró que el ácido lipoico alfa (ácido tióctico), un antioxidante, mejora la neuropatía diabética experimental y un metaanálisis de los estudios clínicos sugirió que este tratamiento (600 mg/día IV por tres semanas) es seguro y mejora las manifestaciones clínicas de la neuropatía. El trasplante pancreático detiene el avance de la DSPN, pero constituye una alternativa realista únicamente para los pacientes con insuficiencia renal que se someten al trasplante combinado de riñón y páncreas.

La regulación de la glucemia es indispensable para prevenir la neuropatía autonómica diabética. Una vez que la neuropatía se establece, es poco lo que puede hacerse.

**Neuropatía diabética asimétrica . . . neuropatías DE los pares craneales.** Los nervios oculomotores (en orden decreciente de frecuencia, VI, III y rara vez el IV) son los que se dañan con mayor frecuencia. En general, la neuropatía de los pares craneales ocurre en los pacientes mayores de 50 años de edad que ya muestran evidencia de DSPN. La parálisis del nervio abductor (VI) se manifiesta por una diplopía indolora repentina; la exploración muestra parálisis de la abducción ipsilateral (cap. 29). En un paciente con diabetes sin más manifestaciones clínicas, el diagnóstico es sencillo. Por lo general el paciente se recupera espontáneamente en un lapso de tres a cinco meses y no se necesita más tratamiento que un parche o prisma ocular. La parálisis diabética del III par craneal también es de inicio súbito, pero a menudo es precedida por dolor retroorbitario intenso que puede durar varios días. Los síntomas comprenden visión doble, ptosis unilateral y limitación de la mirada medial y superior. A diferencia de la neuropatía por compresión (p. ej., aneurisma de la arteria cerebelosa superior o la comunicante posterior), que se acompaña de midriasis ("pupila estallada"), la pupila casi siempre permanece íntegra en la parálisis diabética del III par craneal. La razón es que las fibras motoras pupilares yacen en las capas externas del fascículo del III par y la lesión isquémica tiende a dañar el centro del mismo. En los casos atípicos, como los que cursan con daño pupilar o sin dolor, se debe realizar algún estudio imagenológico, casi siempre una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o angiografía con MR (*MR angiography*, MRA) para descartar un aneurisma. La mayoría de los pacientes mejoran de manera espontánea en tres a seis meses sin tratamiento. Sin embargo, a menudo es útil el tratamiento sintomático con prismas oculares. La neuropatía idiopática del nervio facial (VII, parálisis de Bell) también es más frecuente en los adultos mayores diabéticos que en los no diabéticos. Las manifestaciones clínicas y el pronóstico son similares a la variedad no diabética (cap. 371).

**MONONEUROPATÍAS DE LAS EXTREMIDADES.** Los diabéticos también tienden a padecer neuropatías por atrapamiento, como la neuropatía del mediano en la muñeca (síndrome del túnel del carpo), neuropatía cubital en el codo, neuropatía del peroneo en la cabeza del perón y neuropatía del cutáneo lateral en el ligamento inguinal (meralgia parestésica). Esta predisposición de los nervios diabéticos quizás se debe al edema del endoneuro y a factores vasculares. Los pacientes suelen acudir luego de varias semanas o meses con dolor, entumecimiento o debilidad en la distribución del nervio dañado. La estrategia ante estos atrapamientos nerviosos es similar a la de las personas sin diabetes. Es necesario operar para descomprimir cuando el trastorno se acompaña de debilidad, entumecimiento o dolor en la distribución de los nervios afectados y no es posible identificar un origen extrínseco de la compresión (posición, hábitos).

**RADICULOPATÍAS Y PLEXOPATÍAS.** La radiculoneuropatía troncal diabética ocurre en los diabéticos en edad madura o avanzada, casi siempre en presencia de DSPN de fondo. El problema comienza repentinamente, por lo general en el transcurso de días a semanas, con dolor intenso en la columna dorsal, el flanco, la caja torácica o la porción superior del abdomen. El dolor se describe como ardoroso, penetrante o en cinturón. Se acompaña de hiperestesia al contacto con el área dolorosa. A menudo se describe pérdida de peso que en ocasiones es marcada; también se observa en la amiotrofia diabética (véase más adelante en esta capítulo). La exploración física puede ser normal o sólo revela pérdida sensitiva variable en la distribución de uno o varios nervios intercostales y sus ramas. La debilidad de la pared abdominal anterior se manifiesta en forma de abultamiento focal de la región debilitada cuando el paciente intenta sentarse. La EMG con aguja de los nervios daña-

dos confirma la desnervación de los músculos abdominales o intercostales; los músculos paravertebrales a menudo permanecen normales. Este hallazgo y la presencia de densidad reducida de las fibras en la biopsia cutánea de las regiones sintomáticas, sugiere que la lesión en la radiculoneuropatía troncal diabética se encuentra en el ganglio sensitivo o un poco después. El diagnóstico diferencial en esta población geriátrica comprende a la infección por herpes zoster (sin dermatosis) y a una neoplasia maligna abdominal. La mayoría de los pacientes mejoran en forma espontánea, aunque el dolor puede persistir durante semanas a meses. El tratamiento del dolor es difícil y consta de capsaicina tópica y narcóticos. El inicio súbito y la recuperación espontánea sugieren una causa vascular, aunque no se puede descartar una causa inflamatoria.

La *amiotrofia diabética* (neuropatía crural, neuropatía diabética proximal) ocurre en los ancianos, casi siempre con diabetes tipo 2. Estos pacientes manifiestan dolor intenso y repentino en la cara anterior del muslo. Algunas veces se acompaña de dolor en la región glútea y la región lumbar. El dolor aumenta durante la noche y es de naturaleza urente. La debilidad y la atrofia en los músculos del muslo dificultan el ascenso de escaleras y la marcha. Es más frecuente en el varón y siempre hay pérdida de peso, algunas veces drástica. Aunque los síntomas pueden ser bilaterales, un lado se daña más que el otro. La exploración revela atrofia unilateral marcada del cuadríceps con debilidad para la extensión de la rodilla y flexión de la cadera, así como debilidad variable para la dorsiflexión del tobillo; se acompaña de pérdida sensitiva en el muslo y la pierna en la distribución del nervio crural y disminución del reflejo de la rodilla ipsilateral. El síndrome avanza a lo largo de varios días o meses, posteriormente se estabiliza y mejora en forma gradual. Los estudios de electrodiagnóstico exhiben datos de radiculopatía (L2-L4), plexopatía lumbar o neuropatía crural, además de neuropatía sensitivomotora distal. Se debe realizar una MRI de columna lumbosacra y del plexo para descartar compresión por alguna causa. Ante cualquier duda en el diagnóstico, es importante contemplar la posibilidad de analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y tomar una biopsia del nervio. La concentración de proteína en el LCR a menudo es elevada y es probable que la biopsia del nervio femorocutáneo intermedio muestre microvasculitis. Este trastorno puede ser muy doloroso e incluso requiere de opiáceos para reducir el dolor. Se han publicado varios casos en los que el tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides o inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) ha sido efectivo, aunque los estudios comparativos no demuestran claramente ningún beneficio. La fisioterapia y las ortesis son de gran utilidad. El pronóstico casi siempre es favorable; prácticamente todos los pacientes que reciben medidas sintomáticas mejoran en varios meses. Existe un trastorno similar en los pacientes no diabéticos.

**Neuropatías diabéticas POCO frecuentes.** La *caquexia neuropática diabética* (neuropatía dolorosa aguda de la diabetes) es una neuropatía sensitiva dolorosa poco frecuente que ocurre en diabéticos tipo 1 con regulación deficiente de la glucemia y pérdida de peso. Se caracteriza por dolor intenso en los pies que asciende por las piernas y el tronco y alodinia concomitante. La exploración revela pérdida sensitiva distal a la prueba del pinchazo y a la vibración, además de disminución o ausencia del reflejo aquileo. La fuerza se conserva. Los estudios de electrodiagnóstico muestran neuropatía distal. A diferencia de la DSPN, el pronóstico es favorable si se regula la glucemia. Los síntomas dolorosos desaparecen a lo largo de varios meses a un año.

El término *neuritis por insulina* describe a una neuropatía dolorosa que se observa al principio del tratamiento de la diabetes con insulina. El cuadro clínico es similar al de la neuropatía dolorosa aguda de la diabetes y la mayoría de los pacientes mejoran.

Se ha informado sobre una polineuropatía sensitiva y motora reversible que acompaña a la cetoacidosis diabética. La mayoría de los pacientes también tienen signos de la neurona motora superior e inferior, así como neuropatía preexistente. No se conoce la causa, pero quizás se trata de enfermedad grave. Por último, la neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) ocurre en diabéticos; es similar a la que se observa en sujetos no diabéticos.

#### NEUROPATÍAS TÓXICAS, INCLUIDAS LAS INDUCIDAS POR QUIMIOTERAPIA

La mayor parte de las neuropatías tóxicas corresponden a degeneraciones axónicas distales de evolución gradual. Las causas son diversas y comprenden fármacos, metales pesados y sustancias industriales y ambientales (cuadro 379-8). Los antineoplásicos novedosos y los antirretrovíricos son los fármacos implicados con mayor frecuencia, aunque los medicamentos que se venden sin prescripción (sobre todo la piridoxina) también pueden causar neuropatía. Casi siempre se advierte una relación temporal entre la introducción de la sustancia tóxica y el comienzo de la neuropatía, al igual que una relación do-

CUADRO 379-8 NEUROPATÍAS TÓXICAS

	Circunstancias de la intoxicación	Neuropatía	Comentarios
<b>Axonopatía</b>			
<b>Toxinas no farmacológicas</b>			
Acrilamida, monómero de	Floculadores, sustancias para lechada	Ataxia sensitiva, fibras grandes	Entumecimiento, transpiración excesiva, dermatitis exfoliativa
Alilo, cloruro de Arsénico (inorgánico)	Resina epóxica, glicerina Fundición de cobre/plomo, contaminante en drogas recreativas, suicidio/homicidio (herbicida, insecticida)	Disestesia y debilidad distal S > M, dolorosa, casi siempre subaguda o crónica, puede ser aguda después de dosis elevadas	Piel: hiperqueratosis, pigmentación cutánea "en gotas de lluvia", líneas de Mees en uñas
Carbono, disulfuro de	Rayón viscoso, celofán, exposición industrial aérea	SM	NCS lentos
Dimetilaminopropionitrilo (DMAPN)	Espuma de poliuretano	SM	Neuropatía de fibras pequeñas, con síntomas vesiculares marcados e impotencia
Etileno, óxido de	Esterilización de sustancias biomédicas		
Hexacarbonos (axónica gigante paranodal)	Solventes, adhesivos Abuso de sustancias (pegamentos y solventes)	SM	Inflamación de neurofilamento de los axones, SNC
Mercurio (inorgánico)	Ambiental, laboral	SNC > SNP; neuropatía poco frecuente	Tremblor, insomnio, cambio conductual
Metilo, bromuro de	Fumigante, insecticida, refrigerante, extintor de incendios	Recuperación variable	Encefalitis, ataxia
Organofosforados, esteres	Insecticida, petróleo, plásticos	SM	La intoxicación aguda se acompaña de crisis colinérgica
Plomo	Baterías, fundición de mineral metálico, pinturas	M > S; muñeca péndula	Línea de Burton, anemia, punteado basófilo
Talio (raticida)	Raticidas, insecticidas	SM dolorosa	Talio (alopecia, líneas de Mees, hiperqueratosis)
Vacor	Raticida, suicidio	Inicio rápido de axonopatía grave y disfunción autonómica	La cetoacidosis diabética es manifestación de intoxicación aguda
<b>Sustancias farmacológicas</b>			
Cloranfenicol	Dosis acumulativa promedio 255 g, duración Administración prolongada de 1.2 mg/día, principalmente en caso de disfunción renal	S > M Parestesias distales y debilidad proximal	También neuropatía óptica También miopatía con CK sérica elevada
Colquicina	200-400 mg/día durante varios meses	Motora pura, principalmente en extremidades superiores	Simula enfermedad de neurona motora
Dapsoma		SM	Difícil de distinguir de neuropatía alcohólica
Disulfiram	200-500 mg/día después de varios meses para alcoholismo		
Etambutol	>20 mg/kg al día durante varios meses	Neuropatía sensitiva	También neuropatía óptica
Etionamida	>15 mg/kg	Neuropatía sensitiva	Limitado por efectos colaterales GI, dermatológicos y del SNC
Isoniazida	>5 mg/kg durante semanas o unos 6 meses, según capacidad de acetilación	Neuropatía SM sujeta a la dosis	Agregar piridoxina 50 mg/día cuando se use isoniazida
Metronidazol	Dosis acumulativa >30 g	Sensitiva (fibras pequeñas y grandes)	
Misonidazol	Dosis acumulativa > 18 g/m²	Axonopatía sensitiva	Efecto colateral limita la dosis
Nitrofurantoína	Dosis estándar de 200 mg/día durante unas cuantas semanas	Neuropatía SM leve	
Nitroso, óxido	Cirugía dental, anestesia, abuso de sustancias	S > M	Mieloneuropatía tóxica similar a deficiencia de cobalamina
Nucleósidos, análogos (ddC, ddl, d4T)	>12.5 mg/kg al día para ddI, 0.02 mg/kg al día para ddC y 0.5 mg/kg al día para d4T	Neuropatía sensitiva dolorosa	Difícil distinguir de neuropatía por VIH
Oro	Controversial, puesto que la artritis reumatoide puede causar neuropatía	S > M con mioquimia	Dermatosis, prurito
Piridoxina	No depende de la dosis		
Suramina	>200 mg al día durante varios meses Concentración sérica máxima de 350 pg/ml	Axonopatía sujeta a la longitud S > M, puede ser desmielinizante	Neuronopatía con dosis elevadas
Talidomida	100 mg/día durante 6 meses	S>M	Talidomida (uñas frágiles, eritema palmar)
Taxol	Dosis acumulativa >1 500 mg/m²	S>M	Las dosis únicas elevadas pueden causar neuropatía
Vincristina y otros alcaloides de la vinca	Casi todos los pacientes	S > M, pero también se dañan las fibras autonómicas	Miopatía vacuolar
<b>Mielinopatía</b>			
Amiodarona	400 mg/día por 6-36 meses, concentración sérica 2.4 mg/L	SM, sujeta a la dosis	Tremblor
Perhexilina	No sujeto a la dosis	S (fibras grandes) y M, facial autonómica	Hepatotóxica
Policlorados, bifenilos	Plasticizadores, aislantes eléctricos	SM	Acné, uñas cafés
Suramina	No sujeto a la dosis	¿Desmielinizante como GBS subagudo?	Rara vez se dañan las extremidades
Tricloroetileno	Lavado en seco, hule, desgrasante	Principalmente nervios craneales: trigémino, facial, oculomotor, óptico	
<b>Neuropatía sensitiva</b>			
Platino, compuestos de (p. ej., cisplatino)	Dosis acumulativa mayor de 900 mg/m²	Sensitiva fibras grandes	Irreversible
Piridoxina, dosis alta de	Dosis parenterales masivas en gramos durante días	Neuronopatía sensitiva; ataxia de marcha, seudoatetosis	Puede ser irreversible
Taxol	Dosis única £250 mg/m²	Ataxia sensitiva	Puede ser irreversible

**Nota:** S, sensitiva; M, motora; SM, sensitivomotora; NCS, estudios de la conducción nerviosa; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico; CK, creatincinasa (*creatine kinase*); GI, digestivo; GBS, síndrome de Guillain-Barré; EDx, electrodiagnóstico; LCR, líquido cefalorraquídeo; CMV, citomegalovirus; DSPN, polineuropatía sensitiva diabética.

sis-respuesta. En general, una dosis más baja por un periodo más prolongado es menos tóxica que una dosis más alta por un periodo corto, aun si las dosis acumuladas finales son similares. El mejor indicio de una neuropatía tóxica es su aparición al introducir el fármaco y su desaparición al suspenderlo, además de los síntomas y signos originados por la sustancia sospechosa. La neuropatía en ocasiones aparece o sigue avanzando una vez que se suspende la sustancia, fenómeno conocido como "costear" y ocurre con ciertos fármacos como el platino contra cáncer, hexacarbonos, análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa y piridoxina.

Una parte importante de la evaluación clínica es el interrogatorio dirigido hacia la relación temporal entre la exposición y el inicio de los síntomas sensitivos y motores, las enfermedades concomitantes que pueden causar neuropatía y los síntomas de los efectos secundarios. La biopsia de los nervios a veces muestra rasgos patognomónicos, como inclusiones eosinofílicas en las células de Schwann en la neuropatía por amiodarona, perhexilina o cloroquina, e inflamaciones axónicas paranodales gigantes en la neuropatía por hexacarbonos. La concentración de algunas toxinas se puede medir en ciertos tejidos: metales pesados como plomo, arsénico y talio en orina o arsénico en el pelo o uñas. También es de utilidad la concentración sanguínea de los fármacos.

El cuadro 379-8 enumera algunas de las sustancias neurotóxicas mejor conocidas. Es importante conocer los tipos de industrias en las que puede haber exposición tóxica para identificar el problema laboral. La exposición a dosis más bajas y por menos tiempo genera una neuropatía en las personas con predisposición, como aquellas con una neuropatía hereditaria de fondo. La neuropatía comienza de manera repentina con ciertos fármacos como paclitaxel, suramina y vacor, así como con otras sustancias biológicas como ciguatera, pez globo (tetrodotoxina) y espino cervical. Varias sustancias tóxicas que requieren de una exposición prolongada para causar una neuropatía crónica lo hacen repentinamente cuando se utilizan en dosis elevadas; algunos ejemplos son arsénico, talio y piridoxina. La combinación de dos fármacos tóxicos, como sucede frecuentemente en la quimioterapia contra el cáncer (p. ej., paclitaxel y cisplatino) tiene más efectos neurotóxicos que cualquiera de los fármacos administrados por separado. Los pacientes con enfermedades de fondo tienden a padecer la neuropatía cuando tienen contacto con ciertos compuestos, como los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, que reciben anestesia con óxido nitroso o las personas con porfiria que reciben barbitúricos. Sin embargo, la neuropatía tóxica casi siempre es de inicio subagudo y evoluciona a lo largo de varios meses. La vincristina, amiodarona, nitrofurantoina, isoniazida, dimetilaminopropionitrilo (DMAPN), mercurio inorgánico y talio generan una neuropatía subaguda. Una neuropatía crónica comienza de manera insidiosa cuando el paciente tiene contacto con ciertas toxinas industriales en dosis reducidas durante un periodo prolongado. Algunos ejemplos son acrilamida, cloruro de alilo, hexacarbonos, disulfuro de hidrógeno, óxido de etileno, plomo y arsénico. Además de la neuropatía preexistente, otros factores del hospedador como diabetes, daño hepático o renal y alcoholismo reducen el umbral para la neurotoxicidad. La neuropatía es de predominio motor en la intoxicación con plomo, mercurio inorgánico, organofosforados, coyotillo, dapsona y vincristina. El daño sensitivo de las fibras pequeñas predomina con DMAPN, talio, análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (didesoxicitidina, ddC; didesoxiinosina, ddl; estavudina, d4T), etionamida, metronidazol y taxano. El daño sensitivo de fibras grandes predomina con cisplatino, dosis altas de taxol, piridoxina o acrilamida. La vincristina, vacor, perhexilina, dosis elevadas de piridoxina y platino provocan disfunción autonómica. Otras sustancias que dañan a los nervios autonómicos son acrilamida (hiperhidrosis acral y de los pies), DMAPN (disfunción urológica y sexual) y hexacarbonos (hiperhidrosis e impotencia). Ciertas neuropatías tóxicas se extienden hasta los pares craneales. Por ejemplo: tricloroetileno, que causa disfunción aguda de los pares craneales V, VII, III y II; talio e intoxicaciones agudas fulminantes con vacor, que generan diplegia facial con neuropatía generalizada parecida al síndrome de Guillain-Barré; perhexilina, que causa diplegia facial y entumecimiento peribucal; vincristina y paclitaxel causantes de entumecimiento en la distribución del nervio trigémino y clorfenicol, etambutol y óxido nitroso, que provocan una neuropatía óptica. La neuropatía asimétrica o la mononeuritis múltiple son raras, pero pueden presentarse en la intoxicación con plomo, la cual provoca muñeca péndula unilateral o con DMAPN, que genera pérdida sensitiva en los dermatomas del sacro. En ciertos casos, los signos de los efectos nocivos renales, hepáticos o en otros órganos alertan al médico sobre la posibilidad de que una neuropatía sea de origen tóxico.

**Cisplatino.** El cisplatino (cis-diaminodicitroplatino) es un metal pesado utilizado en el tratamiento de diversos tumores sólidos. Es nocivo para las

neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, produce neuropatía sensitiva de fibras grandes supeditada a la dosis (*neuronopatia*). También daña las células vellosas de la cóclea y el resultado es pérdida auditiva. El efecto nocivo que limita la dosis de cisplatino es la neuropatía periférica. Una dosis acumulativa de cisplatino de por lo menos 300 mg/m<sup>2</sup> puede causar parestesias en extremidades y entumecimiento. El signo de Lhermitte, que es una sensación parecida a un choque eléctrico inducida por la flexión del cuello, es consecuencia de la degeneración retrógrada de los axones en las columnas posteriores de la médula espinal. Muchos pacientes con neuropatía preexistente y los que reciben quimioterapia combinada manifiestan síntomas después de recibir dosis acumulativas más bajas. En los pacientes con neuropatía grave la ataxia sensitiva a veces es incapacitante. Por lo general se conservan la sensibilidad de fibras pequeñas (p. ej., dolor y temperatura) y la fuerza.

**Oxaliplatin.** El oxaliplatin genera una neuropatía aguda temprana y otra crónica tardía. La neuropatía aguda comienza mientras se administra, luego de varios minutos u horas o después de uno a dos días del tratamiento. Los pacientes se quejan de parestesias en manos, pies, boca o faringe, además de mialgias, calambres o rigidez. En ocasiones se acompañan de disnea y dificultad para deglutir. Muchas veces los síntomas se desencadenan por la exposición al frío. En el EMG se observa neuromiotonía. Aunque este efecto nocivo agudo ocurre en más de 90% de los pacientes, a menudo se autolimita y se resuelve en unos días. Se cree que el mecanismo de fondo es la alteración de un canal iónico. La neuropatía crónica atáxica de fibras grandes, similar a la causada por cisplatino, aparece con dosis acumuladas de 780 mg/m<sup>2</sup> o más, casi siempre después de ocho o nueve ciclos de tratamiento. Aunque los signos y síntomas (parestesias, pérdida sensitiva distal y arreflexia) son similares a los del cisplatino, la neuropatía por oxaliplatin tiene más probabilidades de ser reversible.

**Paclitaxel.** El paclitaxel, alcaloide diterpeno, se utiliza mucho en la quimioterapia. Su efecto nocivo que limita la dosis es la neuropatía periférica, que puede ser grave. El cuadro típico es una neuropatía asimétrica, supeditada a la longitud, con manifestaciones sensitivas marcadas (más de fibras grandes que de pequeñas) y motoras menores. Un factor de riesgo es la neuropatía preexistente. La neuropatía es supeditada a la dosis y son importantes tanto la dosis única como la acumulativa. El fármaco daña el ensamblado de los microtúbulos, interrumpe el transporte axónico y causa una neuropatía axónica con "muerte retrógrada".

**Vincristina.** La vincristina, alcaloide derivado de la planta vincapervinca, *Vinca rosea*, causa una neuropatía sensitivomotora supeditada a la dosis. Las dosis acumulativas reducidas (4 a 19 mg) originan sólo cambios reflejos, mientras que las dosis más altas causan progresivamente parestesias, pérdida sensitiva (más en las extremidades superiores que en las inferiores), debilidad con pie péndulo, debilidad y torpeza manuales. La neuropatía autonómica se manifiesta con arritmias cardíacas, ortostasis, disfunción vesical, estreñimiento o íleo paralítico. También se han descrito neuropatías craneales.

**Suramina.** La suramina es una naftilurea polisulfonada que se ha utilizado como antineoplásico y como tratamiento de ciertas enfermedades parasitarias. Este compuesto provoca una neuropatía axónica distal supeditada a la longitud en más de la mitad de los pacientes y una neuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda en cerca de 15% de los individuos. La neuropatía ocurre con concentraciones plasmáticas máximas superiores a 300 pg/mlilitro.

**Talidomida.** El efecto nocivo que limita la dosis de la talidomida es la neuropatía periférica, puesto que causa neuropatía axónica sensitiva supeditada a la longitud; también se han publicado algunos casos de neuropatía sensitiva. La neuropatía periférica aparece hasta en 75% de los pacientes y es supeditada a la dosis, rara vez ocurre con dosis acumuladas menores de 20 g pero siempre se manifiesta con dosis acumuladas mayores de 100 g. El riesgo de neuropatía disminuye utilizando dosis de 150 mg/día o menos. Las mediciones en serie del potencial de acción sensitivo son importantes para la detección temprana de la neuropatía. Aunque no siempre, muchas veces los síntomas mejoran suspendiendo o reduciendo la dosis. La neuropatía se manifiesta con menores dosis y es más grave en los pacientes con neuropatía diabética preexistente.

**Bortezomib.** El bortezomib (Velcade) es un nuevo inhibidor de proteasoma que se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple e induce polineuropatía axónica supeditada a la longitud sensitiva más que motora, sujeta a la dosis, que aumenta conforme se acumulan ciclos terapéuticos. Provoca síntomas sensitivos de fibras pequeñas y grandes. En algunos casos los síntomas se estabilizan o mejoran después de suspender el tratamiento. También hay informes de una neuropatía desmielinizante adquirida tóxica.

## 0 NEUROPATÍAS TÓXICAS

*La medida más importante es suspender la sustancia nociva.* Existen tratamientos específicos para algunas neuropatías tóxicas. La terapéutica para el envenenamiento por metales pesados comprende fármacos quelantes: penicilamina o calcio-ácido etileniaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) para el envenenamiento con plomo, penicilamina o anti-Lewisita británica [*British anti-Lewisite*, BAL] para el envenenamiento con arsénico y cloruro de potasio o azul de Prusia para el envenenamiento con talio. La piridoxina (10 a 50 mg/día) se puede usar para prevenir y corregir los efectos neurotóxicos de la isoniazida. La niacina y la piridoxina se recomiendan para los efectos neurotóxicos de la etionamida. Las sustancias neuroprotectores quizás proporcionan ciertos beneficios. En un estudio pequeño se encontró que la vitamina E (tocoferol) tiene efectos neuroprotectores, pero estos resultados no se han confirmado. También se ha intentado con Org 2766, glutatión, dietilditiocarbamato y amifostina sin resultados concluyentes. Se están realizando estudios clínicos para evaluar la posible eficacia del factor de crecimiento nervioso.

El pronóstico para la recuperación depende tanto del sitio del daño como de la magnitud de la neuropatía. El daño del ganglio de la raíz dorsal conlleva un mal pronóstico. La axonopatía grave tarda varios años en recuperarse. Si los trastornos desmielinizantes se detectan temprano, casi siempre se logra una recuperación relativamente rápida. La mayor parte de las neuropatías tóxicas, incluso si están avanzadas, al menos se estabilizan y algunas mejoran cuando se elimina la sustancia tóxica.

## NEUROPATÍAS NUTRICIONALES

(Véase también cap. 71)

**Tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) (beriberi seco).** La deficiencia de tiamina es resultado del consumo insuficiente, como ocurre en el alcoholismo, la anorexia, los regímenes intencionales, la inanición o la bulimia. El vómito prolongado, como en pacientes que reciben quimioterapia o en embarazadas con hiperemesis gravídica, también provoca deficiencia de tiamina. La neuropatía por deficiencia de esta vitamina es de inicio agudo o subagudo con parestesias, disestesias y debilidad discreta de las piernas. En la exploración es típico encontrar pérdida sensitiva en media-guante, debilidad distal de las piernas y pérdida del reflejo aquileo. Las pruebas de la conducción nerviosa y la biopsia del nervio safeno externo muestran degeneración axónica. La actividad de la transacetolasa eritrocítica en sangre es reducida. El tratamiento se basa en la reposición oral de tiamina, 100 mg/día. La neuropatía alcohólica se manifiesta en algunos pacientes sin deficiencias nutricionales identificables, lo que sugiere que el alcohol mismo puede generar neuropatía sensitiva. Daña sobre todo a las fibras pequeñas y es dolorosa, pero quizás también se superpone a la neuropatía por deficiencia de tiamina.

**Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>).** Existe una neuropatía axónica supeditada a la longitud secundaria a la deficiencia de piridoxina. Las causas comprenden deficiencia alimentaria y fármacos como isoniazida, cicloserina y penicilamina, que actúan como antagonistas de la piridoxina al combinarse con la fracción aldehído de la vitamina. La deficiencia alimentaria de piridoxina es poco frecuente, aunque el requerimiento aumenta durante el embarazo. La medición de ácido xanturénico después de la impregnación con triptófano ayuda a confirmar el diagnóstico. El tratamiento consta de piridoxina oral, 30 mg/día. Se recomienda administrar complementos de piridoxina profilácticos durante el embarazo y en los pacientes que reciben isoniazida. Se debe evitar la administración excesiva de piridoxina, ya que las dosis elevadas causan una neuropatía sensitiva tóxica.

**Vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina).** La neuropatía periférica forma parte del síndrome de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; predomina la degeneración combinada subaguda de la médula espinal. La pérdida sensitiva distal afecta sobre todo funciones de las fibras grandes, con desequilibrio, signo de Lhermitte y la combinación de arreflexia en el tobillo y respuesta plantar extensora. Otros signos son pancitopenia, anemia megaloblástica y glositis. Las principales

fuentes alimentarias de vitamina B<sub>12</sub> son la carne y los lácteos; la transformación y absorción intestinales se llevan a cabo en la porción terminal del ileón. Las causas más frecuentes de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> son consumo insuficiente, malabsorción (también por gastrectomía) y anemia perniciosa. Existe una deficiencia limitrofe de vitamina B<sub>12</sub> que aparece al recibir óxido nitroso durante una anestesia o al utilizarlo en forma recreativa durante largo tiempo. El diagnóstico de hipovitaminosis B<sub>12</sub> se establece al encontrar una concentración reducida de cobalamina sérica, con concentración elevada de ácido metilmalónico y homocisteína. En la anemia perniciosa aparecen anticuerpos contra el factor intrínseco y las células parietales gástricas. El tratamiento es con cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) por vía parenteral (véase cap. 100).

**Riboflavina, ácido nicotínico y otras vitaminas del complejo B.** La deficiencia de riboflavina y ácido nicotínico es causa de neuropatías, casi siempre acompañadas de deficiencia de otras vitaminas hidrosolubles. La neuropatía periférica puede acompañarse de dermatitis, diarrea y demencia (pelagra). El diagnóstico se establece por el cuadro clínico y el tratamiento consiste en la administración de 40 a 250 mg de niacina al día. El *síndrome de Strachan* se caracteriza por neuropatía sensitiva dolorosa acompañada de dermatitis buco-genital, ambliopía y sordera. Este síndrome se reportó por primera vez en Jamaica y más tarde en trabajadores agrícolas desnutridos y prisioneros de guerra. La pérdida sensitiva distal con hiperreflexia en los tobillos (lesión del nervio periférico), combinada con hiperreflexia de las rodillas y marcha atáxica (daño medular), indican pérdida axónica combinada periférica y central que es característica de esta deficiencia. El tratamiento con vitaminas del complejo B muchas veces mejora los síntomas.

**Deficiencia de vitamina E.** La deficiencia de esta vitamina es secundaria a malabsorción de grasa o de alipoproteinemia beta. Las manifestaciones clínicas de la hipovitaminosis E se parecen a las de la ataxia de Friedreich (cap. 368), con pérdida de fibras grandes y reducción independiente de la longitud de los potenciales de acción de los nervios sensitivos, lo que sugiere ganglionopatía de la raíz dorsal. El diagnóstico se confirma midiendo el tocoferol alfa en suero y la proporción entre vitamina E y lípidos séricos totales. El tratamiento consiste en la administración de tocoferol alfa (400 mg cada 12 h), que invierte o previene el avance de la neuronopatía sensitiva.

## INFECCIONES Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA

**Infección por VIH.** (Véase también cap. 182.) Esta infección por VIH se acompaña de polirradiculopatías, polineuropatías simétricas distales, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, mononeuropatías multifocales, neuropatías craneales y neuropatías por antirretrovíricos (cuadro 379-9).

Por lo general, las polirradiculopatías lumbosacras se deben a infección por CMV y ocurren con la enfermedad avanzada por VIH/SIDA. Se manifiestan por dolor, incontinencia y debilidad simétrica de las extremidades inferiores de avance rápido que degenera en paraplejia. Siempre hay anestesia en silla de montar. A menudo se conservan los reflejos tendinosos profundos. La EMG revela datos de neuropatía periférica y radiculopatía lumbosacra. El análisis del LCR muestra pleocitosis con polimorfonucleares; la reacción en cadena de la polimerasa para CMV es positiva. El diagnóstico diferencial comprende GBS; otras infecciones como herpes, treponematosis o tuberculosis y meningoradiculitis carcinomatosa por linfoma. El tratamiento debe ser agresivo y rápido con ganciclovir, foscarnet o cidofovir.

**POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL POR VIH.** La polineuropatía simétrica sensitiva distal por VIH se manifiesta por neuropatía dolorosa, sobre todo de fibras pequeñas. No hay forma confiable de distinguir entre este síndrome y la neuropatía por antirretrovíricos (nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa); a menudo el único indicio es su comienzo vinculado con la exposición a los fármacos agresores. Se calcula que cerca de 30% de los pacientes hospitalizados con SIDA y 100% de las personas que mueren con SIDA tienen evidencia de neuropatía. La prevalencia es menor en la infección por VIH menos avanzada y ocurre sólo en 3% de los enfermos con células CD4 mayores de 200/pl. La edad avanzada, las deficiencias nutricionales concomitantes y la exposición a sustancias tóxicas son factores de riesgo adicionales para la neuropatía del SIDA. La mayoría de los pacientes manifiestan dolor urente, hormigueo y entumecimiento de los pies. Por lo general los síntomas son bilaterales, de inicio gradual y más intensos por la noche (características comunes a todas las neuropatías dolorosas). La exploración física casi siempre muestra pérdida distal de la sensibilidad al dolor y la temperatura

#### CUADRO 379-9 NEUROPATÍAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

Neuropatía por VIH	Síntomas y signos	Cuentas típicas de CD4, células/pl	Pruebas diagnósticas
Polineuropatía simétrica distal	Parestesias dolorosas, perdida sensitiva distal, ausencia del reflejo del tobillo	<200	Estudios EDx Biopsia cutánea
GB5, CIDP	Debilidad progresiva, arreflexia, entumecimiento	<500; >50	Estudios EDx Estudio LCR: proteínas elevadas, pleocitosis variable
Mononeuropatía múltiple (crioglobulinemia, hepatitis C)	Pie pélvico, muñeca pélvula, debilidad facial V	<500; >50	Estudios EDx, biopsia de nervios
Poliradiculopatía por CMV	Paraparesia flácida, anestesia en silla de montar, retención urinaria	<50	Estudios EDx, LCR
<b>Herpes zoster, tuberculosis, linfoma</b>	Depende de la causa específica	<50	Estudios EDx, LCR Biopsia de nervios
<b>Neuropatía tóxica</b>	Similar a DSPN	<500	Eliminar fármaco: estavudina (d4T), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC)

**Nota:** GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDx, estudios de electrodiagnóstico; LCR, líquido cefalorraquídeo; CMV, citomegalovirus; DSPN, polineuropatía sensitiva diabética.

y ausencia o disminución del reflejo aquileo. La debilidad no se detecta o se limita a los músculos intrínsecos del pie. Las manifestaciones asimétricas sugieren la posibilidad de vasculitis (está indicada la biopsia del nervio) o una neuropatía por atrapamiento. También se debe contemplar la posibilidad de una neuropatía diabética, alcohólica, nutricional o tóxica que confunda el diagnóstico.

La biopsia de nervios muestra degeneración axónica de las fibras sensitivas supeditadas a la longitud con poca evidencia de regeneración de las fibras. Se pierden tanto las fibras grandes mielinizadas como las no mielinizadas. Es posible encontrar infiltrados inflamatorios de linfocitos y macrófagos activados, así como cantidades reducidas de neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

**NEUROPATÍA TÓXICA POR FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS.** El uso de didesoxinucleósidos específicos (estavudina, didesoxiinosina y en especial didesoxicitidina), sobre todo en la infección avanzada por VIH, genera una neuropatía tóxica. La biopsia del nervio safeno externo muestra destrucción axónica pronunciada, en especial de las fibras no mielinizadas, además de anomalías mitocondriales. La concentración sérica de lactato se eleva y la de acetilcarnitina disminuye a causa de la disfunción mitocondrial. También se ha observado *in vitro* que los didesoxinucleósidos inhiben a la polimerasa gamma de DNA, mientras que la zidovudina, lamivudina y abacavir (fármacos que no causan neuropatía), tienen efectos muy limitados sobre esta enzima.

## NEUROPATÍA TOXICA POR FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS

EL tratamiento consiste en suspender el didesoxinucleósido agresor y cambiar el régimen antirretrovírico altamente activo (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), siempre que haya otra opción que ofrecer. Oe no ser así, quizás el paciente deba continuar el mismo régimen añadiendo fármacos para reducir el dolor. Los patrones de prescripción cambiaron en los países industrializados para limitar el uso de ciertos didesoxinucleósidos. Sin embargo, en los países con recursos limitados, las combinaciones antirretrovíricas suelen incluir estavudina. Después de suspender un didesoxinucleósido tóxico, los síntomas casi siempre mejoran en unos tres meses.

Se han intentado diversas sustancias modificadoras del dolor sin éxito, incluidos los antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. En un estudio clase I se encontró que la lamotrigina fue eficaz en un subgrupo de pacientes, pero los resultados de un estudio clase II más pequeño fueron contradictorios. Se han obtenido algunos resultados positivos con capsaicina o lidocaína tópicas, sobre todo en los pacientes con síntomas limitados a los pies. Algunos pacientes con neuropatías avanzadas necesitan narcóticos para aliviar su dolor y de éstos son especialmente útiles los narcóticos de acción prolongada como fentanilo, morfina u oxicodeona por vía transdérmica. Es importante seguir ciertos principios para la prescripción, sobre todo si existe el antecedente de adicción. También se han intentado estrategias de regeneración, como estudios con factor de crecimiento nervioso recombinante.

**Neuropatías con enfermedad de Lyme.** (Véase también cap. 166.) La infección por *Borrelia burgdorferi* se acompaña en ocasiones de una radiculoneuropatía focal o multifocal. En ocasiones se trata de una neuropatía craneal subaguda (en especial del VII par craneal) y en otras de una radiculopatía dolorosa en la fase aguda de la enfermedad de Lyme, con o sin meningitis concomitante. La radiculitis es disestésica o dolorosa, con distribución variable. El LCR exhibe pleocitosis típica con producción intratecal de anticuerpos contra *B. burgdorferi*. La mayoría de los pacientes mejoran espontáneamente o después del tratamiento con ceftriaxona por vía intravenosa (IV). Se ha descrito una polineuropatía distal crónica leve en la fase crónica (más sensitiva que motora). Sin embargo, el LCR es normal y quizás su relación es una coincidencia.

**Herpes zoster.** (Véase cap. 173.) La reactivación del virus de varicela zoster (*varicella zoster virus*, VZV) en los ganglios de la raíz dorsal genera dolor lancinante e hiperalgesia en la distribución de los dermatomas. Despues de tres a cuatro días con dolor, aparece una dermatosis vesicular. Algunas veces la inflamación daña las raíces nerviosas motoras adyacentes, lo que causa debilidad y atrofia. El herpes zoster oftalmoplético provoca debilidad en la distribución de uno o más nervios oculomotores; el herpes zoster facial causa parálisis facial (síndrome de Ramsay Hunt); el zoster toracolumbar produce dermatosis y pérdida sensitiva en un nervio radicular torácico o lumbar. Aunque el dolor casi siempre cede después de unos cuantos días o una semana, a veces persiste (neuralgia posherpética).

El herpes zoster y la neuralgia posherpética son más frecuentes en los ancianos y sujetos inmunodeprimidos. En la fase aguda tanto el aciclovir como el famciclovir y el valaciclovir son igual de efectivos, si bien el aciclovir se debe administrar cinco veces al día mientras que los otros dos fármacos sólo se administran tres veces diarias. Los glucocorticoides no generan beneficios comprobados. El tratamiento de la neuralgia posherpética comprende antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina, pregabalina, oxicodona, sulfato de morfina, tramadol, parche de lidocaína y capsaicina tópica. Se aprobó una vacuna contra zoster (Zostavax) para prevenir este trastorno en los ancianos; la incidencia de herpes zoster se redujo en 50% y la de neuralgia posherpética 67 por ciento.

**Neuritis leprosa.** (Véase también cap. 159.) *Mycobacterium leprae* provoca una mononeuropatía múltiple que daña a los nervios periféricos de las regiones más frías del cuerpo, reflejo de la predilección de esta bacteria por las temperaturas más bajas. Las deformidades generadas por la neuritis leprosa no tratada son la causa del temor y el estigma vinculados con esta enfermedad. Si bien la incidencia de neuritis leprosa ha disminuido, aún es una causa importante de neuritis en todo el mundo. La lepra se clasifica en los tipos tuberculoide, lepromatosa y limítrofe; los nervios periféricos se dañan en las tres variedades y a menudo los nervios afectados exhiben un engrasamiento palpable. En la lepra tuberculoide aparece una sola placa de piel con hipoestesia o hiperestesia en cualquier parte. Por lo general, esa zona manifiesta hiperpigmentación, engrasamiento o enrojecimiento. Se acompaña de mononeuropatía del nervio superficial cercano. La lepra lepromatosa provoca engrasamiento cutáneo más diseminado, con hipoestesia y anhidrosis que abarca a las orejas, el dorso de manos o pies, la superficie dorsomedial de los antebrazos y la cara anteromedial de las piernas. La pérdida sensitiva evade la línea media de la cara anterior del tronco, ingles, axilas y piel cabelluda; estas son las regiones más tibias del cuerpo. Algunas veces se dañan los pares craneales V y VII, el nervio auricular mayor del cuello y los nervios mediano, cubital y peroneo. A largo plazo, la lepra sin tratamiento origina una deformidad de la mano en garra (debilidad de los nervios cubital y mediano), pie pélvico e incapacidad para cerrar los ojos por debilidad del músculo orbicular de los párpados.

## NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

### ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

**Manifestaciones clínicas.** La neuropatía de la enfermedad de CMT es el trastorno neuromuscular hereditario más frecuente, con una frecuencia calculada de 17 a 40 casos por 100 000 (cuadro 379-10). Es una neuropatía distal

sensitiva y motora crónica que se manifiesta con dificultad para la marcha prolongada con tropiezos frecuentes seguida de dificultad para abotonarse, manejar llaves, girar perillas de las puertas y abrir frascos. A menudo existe antecedente de torpeza, lesiones frecuentes en los tobillos, incapacidad para saltar o alcanzar a otros niños al correr, así como un rendimiento deportivo deficiente. En algunos pacientes, el interrogatorio sugiere un inicio más reciente. Si se investiga con cuidado, a menudo es posible obtener un antecedente familiar. Con frecuencia se acompaña de atrofia y debilidad de los músculos distales de las piernas (aspecto de botella de champaña invertida) con dedos de los pies en martillo y arcos de los pies exagerados (pie cavo), así como marcha equina, pérdida sensitiva distal y pérdida de los reflejos distales. El pie cavo y los dedos en martillo indican que la neuropatía se remonta a la juventud. El paciente es incapaz de caminar sobre los talones o en línea recta. El diagnóstico diferencial se limita si la edad de inicio es temprana, si existe un antecedente familiar y los síntomas son prolongados. Cuando los resultados de los estudios de electrodiagnóstico indican un proceso desmielinizante, el diagnóstico de CMT se confirma, aunque algunas veces es necesario realizar pruebas genéticas para confirmar el genotipo preciso. Si los hallazgos de los estudios de electrodiagnóstico muestran rasgos axónicos o si el antecedente familiar es incierto o negativo, la CMT se convierte en un diagnóstico de exclusión. Es necesario descartar diabetes, así como causas nutricionales, tóxicas, endocrinas, inflamatorias, paraproteínas e infecciosas. La exploración física y los estudios de electrodiagnóstico de los familiares con riesgo tienen mayor utilidad diagnóstica que las pruebas de laboratorio adicionales en el paciente. El tratamiento es de sostén, a menudo

se necesitan ortesis para los pies, pero rara vez, si acaso ocurre, el paciente dependerá de una silla de ruedas. La CMT no reduce la longevidad y pocas veces daña a los músculos respiratorios.

**Clasificación.** Las variedades desmielinizantes de CMT se clasifican como CMT1 y las formas axónicas como CMT2. Los pacientes con velocidad de la conducción nerviosa (*nerve conduction velocities*, NCV) intermedia, entre CMT1 y CMT2, se clasifican como "CMT intermedia" y la mayoría de los casos está ligada a X. La CMT casi siempre se transmite como rasgo autosómico dominante, pero la CMT ligada a X es la causa de cerca de 10% de los casos. Las formas autosómicas recesivas raras, designadas CMT4, tienden a ser de inicio temprano y son más graves que las variedades dominantes. En total, se han identificado cerca de 35 loci y más de 24 genes en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

**Neuropatías desmielinizantes de Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1).** La CMT1 es la variedad más frecuente de las neuropatías hereditarias y se transmite en forma autosómica dominante. Al igual que en las demás formas de CMT, se acompaña de debilidad distal, atrofia y pérdida sensitiva con disminución de los reflejos tendinosos distales y deformidades de los pies. Comienza entre el primer y segundo decenios de edad, aunque algunos pacientes no lo perciben hasta mucho más adelante. Los estudios de electrodiagnóstico muestran un patrón de desmielinización generalizada con disminución uniforme y proporcional de la NCV en los segmentos distal, intermedio y proximal del nervio contralateral, así como en los nervios adyacentes. No existen hallazgos sugestivos de desmielinización heterogénea, como bloqueo o dispersión de la conducción. En ocasiones predomina la evidencia electrofisiológica de desmielinización, incluso en los pacientes asintomáticos. Las biopsias de nervios muestran evidencia de episodios repetidos de desmielinización y remielinización. Las células de Schwann proliferan en un intento por recuperar la mielinización; las células de Schwann supernumerarias se disponen alrededor de los axones desmielinizados y remielinizados, lo que produce la apariencia característica de "bulbo de cebolla". También aumenta la colágena entre las capas de células de Schwann, lo que explica los nervios engrosados palpables.

La CMT1 se clasifica en varios subtipos genéticos (cuadro 379-10), los cuales tienen similitudes clínicas. Además, se identifican distintos fenotipos con genotipos superpuestos. Este grupo comprende al HNPP; las variedades neonatales o pediátricas, que comprenden al síndrome de Déjerine-Sottas (*Déjerine-Sottas syndrome*, DSS) y las neuropatías congénitas hipomielinizantes (*congenital hypomyelinating neuropathies*, CHN), además del síndrome de Roussy-Lévy.

**CMT1A.** Esta es la variedad más frecuente; se acompaña de la duplicación de 17p11.2-p12 en el gen *PMP22* expresado por las células de Schwann. La duplicación daña a un segmento grande de DNA (alrededor de 1.4 Mb) que codifica una proteína de 160 aminoácidos que compacta la mielina en los nervios periféricos. La CMT1A representa hasta 90% de los casos de CMT1 y 50% de CMT. La supresión del gen *PMP22* origina un fenotipo diferente, HNPP (véase más adelante en este capítulo). Ya existen pruebas comerciales para duplicación o supresión de *PMP22*. Aparentemente *PMP22* es importante para el inicio de las espirales de mielina; la regulación y crecimiento de las células de Schwann, y la regulación del grosor, estabilidad y mantenimiento de las vainas de mielina.

**CMT1B.** La CMT1B representa menos de 5% de los casos de CMT1. Es secundaria a una mutación en el gen de la proteína de mielina cero (*myelin protein zero*, MPZ) o *PQ*. Diversas mutaciones en ese mismo gen producen un amplio espectro de fenotipos, incluidos DSS, CHN o CMT2. Desde el punto de vista cuantitativo, *PQ* es la principal proteína estructural de la mielina de nervios periféricos y es importante para la compactación de la mielina. El cuadro clínico de CMT1B es idéntico al de CMT1A y existe una variedad que comienza en el adulto con pie pélvico. Ya se dispone de una prueba genética.

**CMT1X.** Esta es la forma dominante ligada a X de CMT que también afecta a mujeres heterocigotas. Produce hasta 10% de los casos de CMT. Es más frecuente en varones y las mujeres portadoras casi siempre tienen un daño insignificante o permanecen asintomáticas. No hay transmisión de varón a varón. En los hombres, la enfermedad se manifiesta entre los cinco y 20 años de edad; se caracteriza por dificultad para correr, esguinces de tobillo, pie

FORMAS DE ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (NEUROPATÍA MOTORA Y SENSITIVA HEREDITARIA) Y TRASTORNOS RELACIONADOS			
Trastorno	Locus	Gen	Herencia
<b>Charcot-Marie-Tooth tipo 1</b>			
(HMSN I)			
CMT1A	17p11.2-p12	PMP22	AD
CMT1B	1q22-q23	<sup>o</sup> SIMPLE	AD
CMT1C	16p12-p13	SIMPLEx	AD
CMT1D	10q21-q22	EGR2	AD/AR
CMT1X	Xq13.1	GJB1	Ligada a X
CMT1Sx	Xq21.32-24	PRPS1	Ligada a X
CMT4A	8q13-q21	GDAP1	AR
CMT4B1	11q22	MTMR2	AR
CMT4B2	11p15	SBF2	AR
CMT4D (HMSN-Lom)	8q24	NDRG1	AR
CMT4E	10q21.1-q22.1	EGR2	AR
CMT4F	19q13	PRX	AR
CMT4J	6q21	FIG4	AR
<b>Charcot-Marie-Tooth tipo 2</b>			
(HMSN II)			
CMT2A	1p35-p36	KIF1B	AD
CMT2B	3q13-q22	RAB7	AD
CMT2C	12q23-q24	Desconocido	AD
CMT2D	7p14	GARS	AD
CMT2E	8p21	NEF-L	AD
CMT2B1	11q21	LMNA	AR
<b>Déjerine-Sottas</b>			
(HMSN III)			
DSS	17p11.2-p12	PMP22	AD
	1q22-p23	<sup>o</sup> EGR2	AD
	10q21-q22	AD/AR	
	19q13	PRX	AD
<b>Hipomielinización congénita</b>			
CHN	1q22-23	<sup>o</sup> EGR2	AD
	10q21-q22	AR/AD	
<b>Neuropatía hereditaria con parálisis por presión</b>			
HNPP	17p11.2-p12	PMP22	AD

**Abreviaturas:** HMSN, neuropatías motoras y sensitivas hereditarias (*hereditary motor and sensory neuropathies*); PMP22, proteína 22 de mielina periférica; <sup>o</sup> P, proteína de mielina cero; SIMPLE, proteína integral pequeña de membrana del endosoma tardío (*small integral membrane protein of late endosome*); Cx32, conexina 32; EGR2 (Krox-20), gen de respuesta de crecimiento temprano 2 (*earlygrowth response 2 gene*); GDI, proteína 1 relacionada con la diferenciación inducida por gangliósido; MTMR2, proteína 2 relacionada con miotubularia; SBF2, factor 2 de unión con SET; NDRG1, gen 1 regulado por N-myc corriente abajo; PRX, perixina; KIF1B, miembro IB de la familia de cinesina (*kinesin familymember IB*); RAB7, proteína 7 relacionada con ras; GARS, sintetasa de glicil-tRNA; NEFL, polipéptido ligero de neurofilamento; LMNA, laminina A.

péndulo, atrofia distal, debilidad, pérdida sensitiva e hiporreflexia. El cuadro clínico no permite distinguir a la CMT1X de otras formas de CMT1. En ocasiones se acompaña de alteraciones del sistema nervioso central (SNC), que comprenden ataxia, disgracia, debilidad, afasia, desorientación y pérdida auditiva, principalmente en varones. En la MRI se observan en ocasiones cambios confluentes de la sustancia blanca que se resuelven de manera espontánea. La NCV se encuentra en el intervalo intermedio, aunque los varones tienen menor velocidad de la conducción (25 a 45 m/s) que no siempre corresponde al bloqueo y dispersión de la conducción. Este patrón desigual puede simular los hallazgos de un trastorno adquirido, como CIDP. El gen mutante **GJB1**, codifica la proteína de la unión comunicante conexina 32, que se expresa en las regiones paranodales y en las incisuras de Schmidt-Lanterman de la mielina no compacta.

**NEUROPATÍA HEREDITARIA CON TENDENCIA A LA PARÁLISIS POR COMPRESIÓN.** También se denomina **neuropatía tomaculosa**. Es un trastorno autosómico dominante que se manifiesta en forma de episodios recurrentes de neuropatía focal por atrapamiento con crisis de entumecimiento y debilidad en los nervios peroneo, cubital, radial y mediano (en orden descendente) o en la distribución del plexo braquial. La mala posición de una extremidad o un traumatismo puede desencadenar episodios de neuropatía. Algunos pacientes manifiestan polineuropatía progresiva supeditada a la longitud en lugar de mononeuropatías recurrentes, mientras que otros permanecen asintomáticos. En ocasiones se acompaña de latencia distal prolongada en los nervios mediano y peroneo, así como velocidad reducida del segmento cubital a través del codo y del nervio peroneo por el segmento de la cabeza del peroné. Las tomáculas son cuerpos con forma cilíndrica que indican desmielinización segmentaria. Las CMT1A y HNPP se acompañan de cambios en el número de copias del gen **PMP22**, una duplicación causa CMT1A y la supresión produce HNPP. Por lo tanto, CMT1A y HNPP son los productos recíprocos de un cruceamiento desigual durante la meiosis. Cuando la HNPP se manifiesta como neuropatía indolora del plexo braquial, se debe distinguir de la neuritis del plexo braquial y de la amiotrofia neurálgica hereditaria, trastorno familiar con debilidad dolorosa y pérdida sensitiva en la distribución del plexo braquial. El tratamiento de la HNPP es de sostén. Es preferible evitar la compresión o traumatismo adicionales en los sitios de atrapamiento que la liberación o transposición quirúrgicas.

**SÍNDROME DE DÉJERINE-SOTTAS Y NEUROPATÍA HIPOMIELINIZANTE CONGÉNITA.** Estas son variedades infantiles graves de CMT1. Tanto el DSS como la CHN se caracterizan por debilidad muscular al nacer o en la lactancia, con ausencia o lentitud marcada de la NCV. Durante la lactancia se observa retraso en la aparición de los hitos del desarrollo motor. Algunos de estos pacientes nunca caminan o pierden la capacidad de hacerlo durante la lactancia o infancia. La NCV es muy lenta (casi siempre 10 m/s); las proteínas del LCR se elevan. El cuadro clínico del DSS y la CHN son idénticos. El DSS puede ser autosómico dominante o recesivo; la CHN se transmite en forma autosómica recesiva. La biopsia de los nervios permite distinguir ambos trastornos; el DSS exhibe una vaina delgada de mielina rodeada por bulbos de cebolla formados por capas concéntricas de lámina basal (las células de Schwann degeneran y abandonan la lámina basal), mientras que la CHN exhibe ausencia de bulbos de cebolla y de vainas de mielina. El DSS puede ser resultado de mutaciones en **PMP22**, la proteína cero de mielina (**MPZ**) o del gen de respuesta temprana de crecimiento (**early growth response gene, ERG2**); las mutaciones en **ERG2** o **MPZ** son las causantes de la neuropatía hipomielinizante congénita.

**SÍNDROME DE ROUSSY-LÉVY.** Este término describe la combinación de CMT desmielinizante con temblor postural y de acción. Los familiares originales tenían la mutación **MPZ**, pero las mutaciones en los genes **PMP22** (CMT1A), **AIPZ** (CMTIB) o **GJB1** (CMTIX) también pueden causar este síndrome.

**Neuropatías axónicas de Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2).** La CMT2 es una neuropatía autosómica dominante que provoca 33% de la neuropatía de CMT, aunque el número de pacientes va en aumento conforme se identifican más anomalías genéticas. La CMT2 aparece a una edad mayor que la CMT1; quizás algunos familiares padecen una variedad subclínica. Aunque con los años se desarrolla la pérdida sensitiva y motora típica supeditada a la longitud, no se presentan la debilidad intrínseca de la mano ni la atrofia de la CMT tipo 1.

La forma CMT2A (CMT2 clásica) es resultado de mutaciones en **MFN2** y representa 10% de la CMT2 dominante; la CMT2B es consecuencia de mutaciones en **RAB7**, un miembro de la familia Rab de trifosfatasas de guanosina (**guanosine triphosphatases, GTP-asa**) relacionadas con **ras** que participan en el tráfico de la membrana intracelular. Se acompaña de deterioro sensitivo pronunciado y úlceras en las extremidades. La CMT2B se superpone con la neuropatía sensitiva hereditaria (**hereditary sensory neuropathy, HSN**) tipo I, la cual conlleva pérdida sensitiva importante y pérdida sensitiva grave al contacto y al dolor (véase más adelante en este capítulo). La CMT2C se acompaña de lesión de las cuerdas vocales y músculos respiratorios (diafragma); todavía no se identifican los defectos genéticos. La CMT2D es una forma axónica de CMT, con predominio de las extremidades superiores secundario a mutaciones en el gen de la sintetasa de glicil-tRNA. La afección predominante de la mano con atrofia de los músculos distales de la mano en un paciente con antecedentes familiares de CMT sugiere la variedad 2D de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

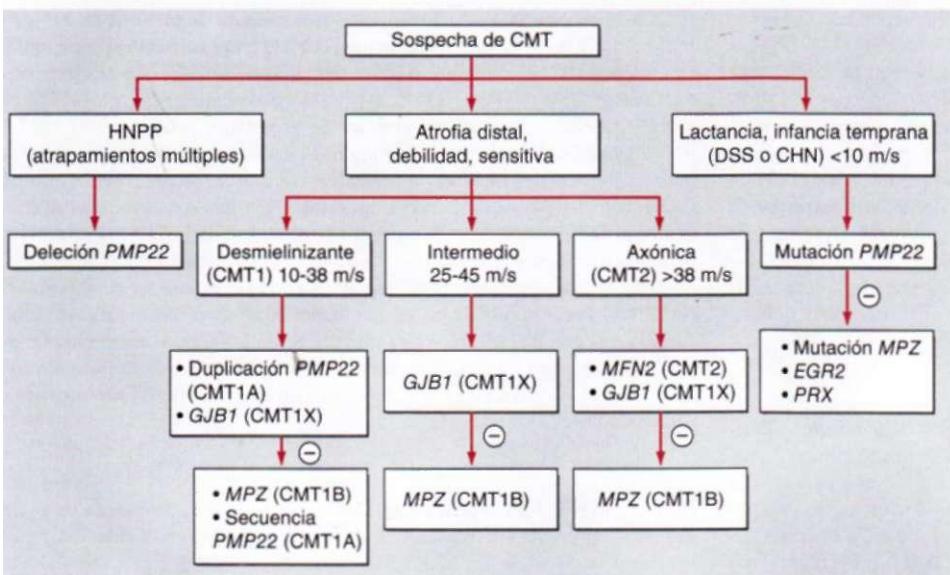
**Formas autOSÓmicas recesivas de CMT.** Las formas autosómicas recesivas de CMT representan menos de 10% de los casos de neuropatía hereditaria en los países occidentales, pero quizás su frecuencia es mayor en las regiones del mundo donde es frecuente la endogamia. Se han identificado varios genes, especialmente en familias endogámicas. Las formas autosómicas recesivas desmielinizantes, denominadas CMT4, casi siempre se caracterizan por su inicio temprano y un daño más grave, con retraso de los hitos congénitos o del desarrollo motor, debilidad facial, debilidad bulbar, sordera sensorineurial, debilidad del diafragma y parálisis de las cuerdas vocales.

**Análisis molecular.** El fenotipo, el patrón de herencia y los datos electrofisiológicos guían la estrategia diagnóstica de una neuropatía hereditaria. La figura 379-2 resume un abordaje de pruebas genéticas para la CMT. Si el probando tiene CMT1, un solo estudio nervioso (velocidad de la conducción motora del mediano en el antebrazo) en los familiares constituye una herramienta rápida de detección. Sin embargo, si el probando padece CMT axónica (CMT2), quizás se necesita una evaluación más detallada de los familiares. La evaluación para HNPP utiliza el mismo análisis molecular que para la duplicación en la CMT1A. La mayor parte de los árboles genealógicos de CMT1 y CMT2 son autosómicos dominantes. Se debe sospechar de herencia ligada a X si la enfermedad es más común en los varones, si no hay transmisión de un varón a otro y si los estudios de electrodiagnóstico muestran datos heterogéneos. Los casos esporádicos son difíciles de evaluar, puesto que quizás no haya familiares disponibles. Las pruebas para la duplicación/supresión en CMT1A y para la mutación **GJB1** permiten diagnosticar cerca de 80% de los casos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

## OTRAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

**Neuropatías motoras hereditarias (HMN).** Las neuropatías motoras hereditarias (**hereditary motor neuropathies, HMN**) distales se caracterizan por debilidad motora distal sin daño de las fibras sensitivas. Se han descrito siete subtipos con base en la edad de inicio y el modo de herencia, que casi siempre es autosómico dominante o recesivo. Las HMN más frecuentes se caracterizan por pie péndulo, atrofia marcada y debilidad distal. Algunas variables se acompañan de lesión predominante en las extremidades superiores, parálisis de las cuerdas vocales o signos de la neurona motora superior, similares a la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369); el pronóstico es relativamente bueno.

**Neuropatías Sensitivas hereditarias (HSN).** Las HSN, también llamadas **neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias (hereditary sensory and autonomic neuropathies, HSAN)**, forman un grupo heterogéneo de trastornos que dañan a las neuronas sensitivas y/o autonómicas. El cuadro clínico se caracteriza por pérdida sensitiva distal progresiva, aunque también se observan cierta debilidad y atrofia. La clasificación de HSN y HSAN se basa en la edad de inicio y el modo de herencia. Se describen cinco subtipos. El más frecuente es HSN 1 (también llamado HSAN 1), una neuropatía autosómica dominante que se manifiesta por daño sensitivo principalmente de fibras pequeñas con dolor lancinante, pérdida de la sensibilidad al dolor y temperatura y úlceras en los pies. Hay que señalar que la CMT2B (véase antes en este capítulo) también se acompaña principalmente de pérdida sensitiva general y úlceras en los pies. Las HSN 2 a 5 constituyen variedades autosómicas recesivas. La HSN 2 aparece en los primeros 20 años de vida con pérdida sensitiva prominente y mutilación



- Extremidad superior > extremidad inferior:** CMT2D  
**Sensitiva > motora:** axónica CMT2 (MPZ o RAB7)  
**Debilidad proximal (silla de ruedas):** DI CMT1B  
**Manifestaciones piramidales:** HMSN V  
**Pupila tónica:** CMT2J (MPZ)
- Pérdida sensitiva grave y ataxia:** CMT4F (periaxinia)  
**Cuerda vocal/diafragma:** CMT2C  
**Sordera:** CMT1E  
**CMT con atrofia óptica:** gen MFN2 (HMSN VI)  
**Escoliosis:** CMT4C

**FIGURA 379-2. Abordaje diagnóstico para la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).** HNPP, neuropatía hereditaria con parálisis por compresión; DSS, síndrome de Déjerine-Sottas; CHN, neuropatía hipomielinizante congénita; HMSN, neuropatía hereditaria motora y sensitiva.

de manos y pies. La HSN 3 (HSAN 3), también llamada **síndrome de Riley-Day**, se acompaña de disautonomía marcada. La HSN 4 (HSAN 4) se manifiesta por fiebre episódica, anhidrosis y disminución de la respuesta a los estímulos dolorosos. La HSAN 5 se manifiesta por insensibilidad congénita al dolor; la causa son mutaciones en un canal del sodio (SCN1.7).

**Enfermedad de Refsum.** Se trata de una neuropatía hipertrófica autosómica recesiva causada por la oxidación efectiva del ácido titánico, un ácido graso de cadena ramificada que se encuentra en productos lácteos, carne de res, cordero y pescado. La enfermedad se manifiesta durante la infancia tardía o adolescencia por neuropatía desmielinizante sensitivomotora lentamente progresiva; se acompaña de sordera sensorineuronal, ataxia cerebelosa y anemia. La neuropatía a menudo es precedida por una rinitis pigmentada que se manifiesta por ceguera nocturna. Otras manifestaciones son engrasamiento cutáneo (ictiosis), sindactilia y acortamiento del cuarto dedo del pie, miocardiopatía y cataratas. Por lo general las proteínas del LCR se elevan. La concentración elevada de ácido fitánico en plasma y orina es diagnóstica. Si bien la alimentación con ácido fitánico reducido previene la aparición de algunas complicaciones, el régimen es difícil de seguir. La plasmaférésis y la diálisis son útiles en los episodios de reclutamiento.

**Neuropatía amiloidea familiar.** Este es un trastorno autosómico dominante en el que se deposita un material amiloide extracelular en los nervios y otros órganos (cap. 324). La manifestación típica es la neuropatía sensitiva dolorosa con daño precoz de los nervios autónomos y miocardiopatía. La edad de inicio varía entre 18 y 83 años. Las fibras pequeñas (dolor y temperatura) se dañan con más frecuencia que las fibras grandes (vibración y propiocepción); otras manifestaciones posibles comprenden anhidrosis, trastornos digestivos (diarrea alterna con estreñimiento), impotencia, intolerancia ortostática, cambios visuales y arritmias. La causa son mutaciones en la transtirretina (FAP 1 y 2), apolipoproteína AI (FAP 3) o gelosina (FAP 4). La transtirretina es la causa más frecuente en la neuropatía periférica. Se han identificado casi 100 mutaciones en el gen **TTR**, la más frecuente es la **Val30Met**. El trasplante hepático detiene el avance de la enfermedad.

**Enfermedad de Tangier (TD).** La enfermedad de Tangier (**Tangier disease**, TD) es un síndrome raro producido por la deficiencia marcada de lipoproteínas de alta densidad (**high-density lipoproteins**, HDL) en el plasma (cap. 350). La neuropatía periférica es la manifestación más incapacitante de esta enfer-

medad y afecta a casi la mitad de los pacientes. Se reconocen tres patrones: una neuropatía transitoria o recidivante, a menudo asimétrica (incluye deficiencias aisladas de pares craneales); una neuropatía simétrica de avance lento más marcada en la parte distal de las extremidades superiores (parecida a la siringomielia) y una neuropatía sensitiva motora simétrica de avance lento más marcada en las extremidades inferiores. Se acompañan de mononeuropatías que se extienden a los nervios oculomotores, nervios torácicos largos o cualesquier de los de las extremidades. Su cuadro clínico similar al de la siringomielia comprende atrofia de los músculos de las manos; pérdida de la sensibilidad al dolor y temperatura y diplopia facial. El patrón de neuropatía sensitivomotora supeditada a la longitud es la variedad menos frecuente. Los depósitos de esterol en amigdalas, hígado, bazo, mucosa rectal y córnea originan las otras manifestaciones no neurológicas de la TD. No se dispone de un tratamiento; la alimentación con colesterol reducido y otros cambios en la alimentación no modifican la evolución natural. Tal vez en el futuro sea posible la terapia génica.

**Neuropatía porfírica.** Las porfirias hepáticas hereditarias suelen acompañarse de neuropatía periférica (cap. 352). La triada de neuropatía aguda, síntomas psiquiátricos y molestias abdominales es similar en todas las porfirias hepáticas.

La porfiria diversificada y la coproporfiria hereditaria se caracterizan por lesiones cutáneas adicionales (vesículas y ampollas) en cerca de 50% de los pacientes. La mayoría de los sujetos con porfiria permanecen asintomáticos entre las crisis. Las crisis pueden ser espontáneas o desencadenadas por ciertos fármacos, estrés, factores hormonales e ingesta calórica baja. Muchas veces los ataques son precedidos por dolor abdominal, estreñimiento, vómito y cambios mentales. La neuropatía periférica es de inicio repentino y puede ir precedida o acompañada de manifestaciones autónomas como taquicardia, hipertensión e hipotensión postural. La neuropatía casi siempre avanza en forma subaguda (durante dos a cuatro semanas) con debilidad difusa (más a menudo proximal que distal) y arreflexia. La pérdida sensitiva suele ser leve y predomina en las regiones proximales, con distribución en "baño de tronco". La neuropatía porfírica debe considerarse en el diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré, la causa más frecuente de parálisis ascendente de avance rápido.

El líquido cefalorraquídeo no contiene células, pero la concentración de proteínas es elevada, similar al GBS. Las crisis agudas se acompañan de aumento en la excreción urinaria de ácido aminolevulínico y/o porfobilinógeno. El método más útil para establecer si los síntomas se deben a porfiria aguda es medir la excreción urinaria en 24 h de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico, así como la excreción fecal en 24 h de protoporfirina y coproporfirina durante un período asintomático. Puesto que las porfirinas son sensibles a la luz, la muestra debe conservarse en la oscuridad y someterse a la prueba lo antes posible.

El tratamiento es básicamente de sostén durante la crisis aguda y comprende manejo de líquidos, apoyo respiratorio, manejo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (disfunción autonómica) y evitar los medicamentos que desencadenan los ataques agudos. Las bases de la terapéutica son glucosa oral e intravenosa y arginato de hemo (cap. 352). La recuperación de una crisis aguda puede tardar varios meses.

**Neuropatía de las enfermedades críticas.** (Véase el capítulo 269.)

## PRESENTACIONES ESPECIALES DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

### NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Los síntomas comprenden hipotensión ortostática (síncope, mareo, fatiga y letargo), intolerancia al calor, transpiración anormal (reducida o excesiva), estreñimiento, diarrea, incontinencia, disfunción sexual, xeroftalmia, xerostomia o visión borrosa. La neuropatía autonómica casi siempre es manifestación de una polineuropatía más generalizada, como en la diabetes, GBS y polineu-

ropatía alcohólica, aunque en ocasiones se encuentran síndromes de pandisautonomía pura. Otras causas son amiloidosis, múltiples fármacos y toxinas, las neuropatías autónomas se describen con detalle en el capítulo 370.

### NEUROPATÍA MOTORA PURA

Los ejemplos de neuropatía con predominio motor comprenden neuropatías inflamatorias agudas, como el GBS; neuropatías crónicas como CIDP y neuropatía motora multifocal (***multifocal motor neuropathy***, MMN) (cap. 380); algunas neuropatías hereditarias; neuropatía braquial; neuropatía diabética de raíces y plexos lumbosacros (amiotrofia diabética) y neuropatía causada por atrofia muscular espinal, porfiria intermitente aguda, difteria, plomo y dapsona. Las neuropatías motoras comprenden a la variedad motora inferior de la esclerosis lateral amiotrófica, poliomielitis, atrofias musculares espinales hereditarias y una variante de deficiencia de hexosaminidasa A en el adulto (cap. 369). Los trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., síndrome miasténico de Lambert-Eaton, parálisis por mordedura de garrapata y otros tipos de bloqueo neuromuscular tóxico) son motores puros; se pueden reconocer y ubicar con estudios de electrodiagnóstico (cap. 381).

### NEUROPATÍA SENSITIVA PURA

Las causas comprenden ataxia de Friedreich, neuropatía sensitiva idiopática, neuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren, neuropatía por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (el principal elemento es el daño de la columna dorsal), intoxicación por piridoxina y neuropatía por cisplatino. Los síndromes sensitivos puros más graves y diseminados no se recuperan, lo que sugiere lesiones irreversibles en los cuerpos celulares neuronales en los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino (neuronopatía). La neuropatía sensitiva dolorosa es una manifestación temprana de las neuropatías sensitivas hereditarias, lepra lepromatosa, neuropatía diabética de fibras pequeñas, amiloidosis, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry y disautonomía. Puede haber pérdida sensitiva global en la neuropatía sensitiva carcinomatosa, neuropatías sensitivas hereditarias, neuropatía sensitiva diabética, intoxicación por vacor y neuropatía xantomatosa de la cirrosis biliar primaria.

### PIEXOPATÍA

Se trata de trastornos del plexo braquial o lumbosacro. La **plexopatía braquial** es un término amplio usado para definir cualquier lesión, traumática o de otro tipo, del plexo braquial. Algunas causas son lesión durante el nacimiento, traumatismo, neoplasia, radiación, trastornos familiares y procesos inmunitarios (fig. 379-3; cuadro 379-11). Hasta 70% de las lesiones del plexo son de tipo traumático; la parte superior del plexo es la más vulnerable. La neuritis braquial (amiotrofia neurológica; cap. 16), caracterizada por el inicio súbito de dolor en la región del hombro seguido de debilidad y atrofia, es la segunda causa más frecuente. En este trastorno se dañan principalmente los músculos de la cintura escapular y participan con más frecuencia los nervios periféricos. Otras causas son la costilla o banda cervical, la infiltración neoplásica y la radioterapia previa.

Las lesiones del plexo braquial se manifiestan por signos motores y sensitivos característicos. Cuando se dañan las partes superiores del plexo braquial (raíces cervicales 5 a 7) se acompañan de debilidad y atrofia de los músculos de la cintura escapular y del brazo. Las lesiones en la parte inferior del plexo braquial (raíces C8 a T1) producen debilidad distal en el brazo, atrofia y deficiencias sensitivas focales en el antebrazo y mano. En general, la neuritis braquial idiopática, la radiación con más de 60 Gy (6 000 rads) y ciertos traumatismos

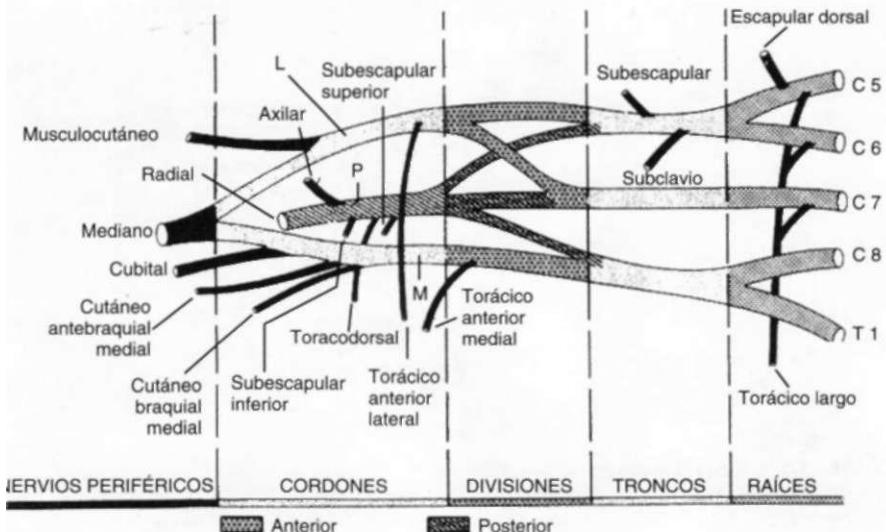


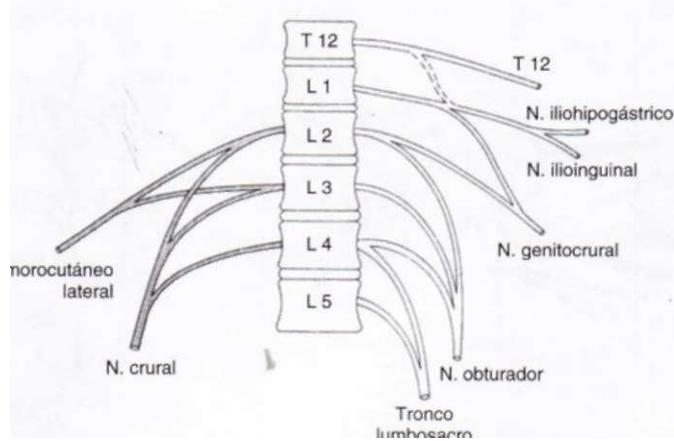
FIGURA 379-3. Anatomía del plexo braquial. L, lateral; M, medial; P, posterior. (Tomada con autorización a partir de J Qoodgold: *Anatomical Correlates of Clinical Electromyography*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.)

(tirón del brazo hacia abajo) dañan las partes superiores del plexo braquial. Por el contrario, la infiltración neoplásica, una costilla o banda cervicales y tipos específicos de traumatismos (tirón del brazo hacia arriba) dañan la parte inferior del plexo braquial.

El **plexo lumbosacro** está formado por las ramas primarias ventrales de L1 a S4. Aunque a menudo se considera una sola entidad, se puede dividir en plexo lumbar (ramas ventrales de L1 a L4) y plexo sacro (tronco lumbosacro L4 y L5 y ramas ventrales de S1 a S4) (figs. 379-4 y 379-5). El crural y obturador son los principales nervios formados por el plexo lumbar; el ciático, glúteo y pudendo son los principales nervios formados por el plexo sacro. El plexo lumbosacro viaja cerca del músculo psoas paravertebral, desde la hendidura sacroiliaca y el ala del sacro, donde está relativamente bien protegido contra las lesiones, a diferencia de su contraparte superior. El plexo lumbar se lesionará por traumatismos, traumatismo transoperatorio, hemorragia

CUADRO 379-11 LESIONES DEL PLEXO BRAQUIAL

Sitio de lesión	Nervios/raíz nerviosa	Músculos afectados	Pérdida sensitiva	Causas frecuentes
Tronco superior	C5yC6	Debilidad para abducción de hombro (supraespínoso y deltoides), rotación externa (infraespínoso) y flexión del codo (biceps)	Pequeño parche de piel sobre el deltoides	Lesión durante el nacimiento en partos difíciles (parálisis de Erb-Duchenne); neuritis braquial, también llamada miotrofia neurálgica (síndrome de Parsonage-Turner)
Tronco inferior	C8yT1	Debilidad y atrofia de músculos pequeños de la mano (mano en garra)	Borde cubital de mano y cara interna de antebrazo	Lesión durante el nacimiento, principalmente en presentación pélvica (parálisis de Déjerine-Klumpke), compresión por costilla o banda cervical (síndrome de opérculo torácico), infiltración tumoral
Cordón lateral	Nervio musculocutáneo y parte lateral del nervio mediano	Debilidad de la flexión y pronación del antebrazo	Borde radial de antebrazo y mano	Traumatismo, estiramiento
Cordón medial	Parte medial del nervio mediano y nervio cubital	Debilidad y atrofia de músculos pequeños de la mano (mano en garra)	Borde cubital de mano y cara interna de antebrazo	Traumatismo
Cordón posterior	Nervios axilar y radial	Deltoides, extensores del codo, muñeca y dedos	Cara externa de brazo	Traumatismo, luxación de hombro

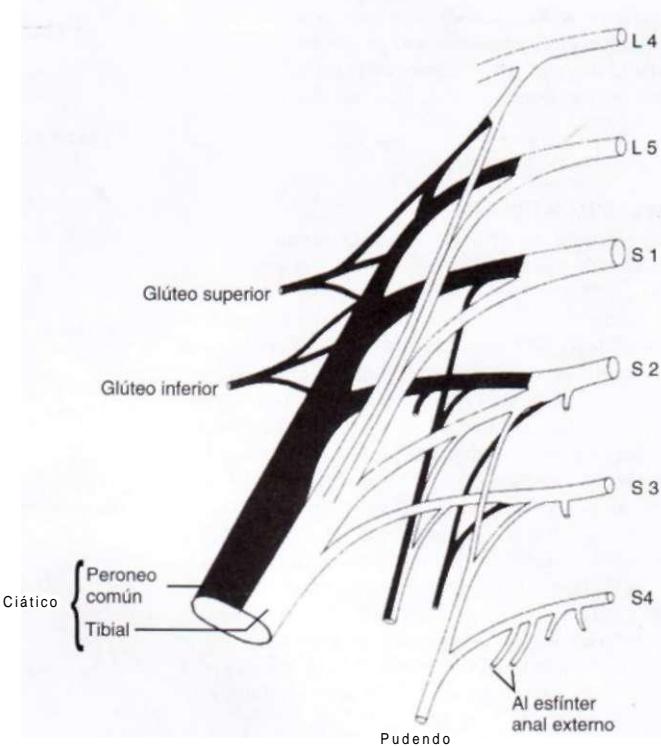


**FIGURA 379-4. Plexo lumbar.** Las ramas posteriores se muestran en gris, las anteriores se muestran en blanco. (Tomada con autorización a partir de J Goodgold: *Anatomical Correlates of Clinical Electromyography*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.)

retroperitoneal, radioterapia, invasión neoplásica, diabetes mellitus, embarazo y trabajo de parto, absceso o hemorragia retroperitoneal, aneurisma aórtico abdominal y plexopatía lumbosacra idiopática (cuadro 379-12). La mayoría de los pacientes manifiestan grados variables de dolor, deficiencias sensitivas y debilidad en las extremidades inferiores, casi siempre con distribución asimétrica. El inicio puede ser agudo, subagudo o insidioso, según la causa; la evolución varía y puede ser monofásica, gradual o progresiva. Los estudios de electrodiagnóstico son auxiliares invaluables para el diagnóstico y ubicación.

#### LESIÓN DE UN NERVIO PERIFÉRICO

El daño físico de los nervios periféricos puede ser resultado de compresión, aplastamiento, sección o estiramiento del nervio. La forma más leve de lesión nerviosa se produce cuando el estiramiento o la compresión distorsionan la mielina que cubre los nudos de Ranvier y provoca un bloqueo focal en la conducción. Este tipo de lesión, con bloqueo de la conducción pero sin degeneración walleriana, se conoce como *neuropaxia* o *lesión clase 1*. Esto produce una sensación pasajera de entumecimiento en una extremidad, como ocurre después de permanecer acostado o sentado en cierta posición. La lesión nerviosa que interrumpe la continuidad del axón y causa degeneración walleriana del nervio distal a la lesión se considera moderada o grave. Si se conserva el endoneuro, la lesión se considera moderada y se denomina *axonotmesis* o *lesión clase 2*. Si el endoneuro se destruye, la lesión se considera grave y se denomina *neurotmesis*. Las lesiones del nervio periférico a menudo son mixtas; pueden coexistir neuropaxia y axonotmesis. De igual manera, es posible que un fascículo se interrumpa por completo mientras que el otro sólo se daña parcialmente. Si la exploración física y electrofisiológica muestran que la lesión es completa y si se sabe que el mecanismo de la lesión es una laceración limpia, se debe contemplar la posibilidad de repararla por medio de cirugía dentro de las primeras 24 h después de la lesión. Si el mecanismo de la lesión es una contusión, estiramiento, tracción o compresión, los estudios de la conducción nerviosa para determinar si la lesión es neuopráxica o axonotmésica se posponen tres semanas. En la neuopraxia la función suele recuperarse, siempre que se tenga el cuidado de confirmar la ausencia de compresión continua. Si la exploración clínica y el estudio electrofisiológico (no se ven unidades motoras en el EMG) no muestran evidencia de recuperación funcional después de tres meses, lo más probable es que la lesión sea neurotmésica y que sea necesario realizar una exploración y reparación quirúrgicas. Si la lesión es incompleta, se harán evaluaciones de seguimiento cada mes; si no se observa mejoría, a veces es necesario operar. Cerca de 80% de las lesiones cerradas se resuelven en forma espontánea puesto que no se pierde la continuidad. La aparición de un signo de Tinel progresivo en la distribución del nervio lesionado indica que el nervio conserva la continuidad y está justificado el retraso de la cirugía. La velocidad



**FIGURA 379-5. Plexo lumbosacro.** Las ramas posteriores se muestran en negro, las anteriores en blanco. (Tomada con autorización a partir de J Goodgold: *Anatomical Correlates of Clinical Electromyography*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126)

de crecimiento de los axones en regeneración es de unos 2.5 cm/mes. El tiempo necesario para la regeneración depende de la distancia entre el sitio de lesión y el primer músculo inervado distal a la lesión. Puesto que esta distancia es mayor para las lesiones nerviosas proximales, el daño proximal grave se recupera poco y mal. Las lesiones del plexo braquial durante el nacimiento tienen un mejor pronóstico para la recuperación espontánea que las lesiones del adulto.

#### TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Los tumores de los nervios periféricos, que se manifiestan en forma de neuropatía periférica, casi siempre son benignos y se forman en cualquier tronco o rama nerviosa. Aunque los tumores de los nervios periféricos pueden formarse en cualquier parte del cuerpo, incluidos nervios radiculares y cauda equina, muchos yacen en el tejido subcutáneo y se manifiestan como tumoración blanda, a veces con coloración purpúrea de la piel. Los síntomas comprenden hormigueo o dolor al tocar la lesión. Los estudios diagnósticos comprenden imágenes (CT/MRI), EMG, estudios de la conducción nerviosa y biopsia del tumor. Se reconocen dos categorías principales de tumores en los nervios periféricos: neurilemoma (schwannoma) y neurofibroma. Por lo general, los neurilemomas son solitarios y crecen en la vaina del nervio, lo que facilita su extracción. Por el contrario, los neurofibromas tienden a crecer en

**CUADRO 379-12 LESIONES DEL PLEXO LUMBOSACRO**

Sitio	Raíces nerviosas	Músculos	Pérdida sensitiva	Causas frecuentes
Plexo superior	L2, L3, L4	Debilidad para flexión del muslo (psaos), aducción del muslo y extensión de rodilla (cuadríceps)	Cara anterior del muslo y medial de la pierna; ausencia de reflejo rotuliano	Amiotrofia diabética, cirugía abdominal, ya sea directamente/por separación o debido a la posición, plexitis lumbosacra
Plexo inferior	L4, L5, S1, S2	Debilidad para extensión del muslo (glúteos), flexión de rodilla (tendones de la corva), dorsiflexión del pie y flexión plantar	Cara posterior del muslo, lateral de la pierna y todo el pie; ausencia de reflejo del tobillo	Plexitis lumbosacra, perioperatoria, infiltración cancerosa, radiación

la sustancia endoneurial, lo que dificulta su disección. Pueden sufrir cambios malignos. Los neurofibromas son la marca distintiva de la neurofibromatosis de von Recklinghausen (NF1) (cap. 374).

## LECTURAS ADICIONALES

- BROMBERG MB, SMITH AG (eds): *Handbook of Peripheral Neuropathy*. Taylor & Francis Group, FL, 2005
- DYCK PJ et al (eds): *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 2005
- HARATI Y (ed): *Neurologic Clinics. Peripheral Neuropathies*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007, pp 1-330
- MENDELI JR et al: *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*. Oxford University Press, NY, 2001
- MYGLAND A: Approach to the patient with chronic polyneuropathy Acta Neurol Scand Suppl 187:15, 2007
- PAREYSON E et al: Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromol Med 8:559, 2006
- PRESTON DC, SHAPIRO BE (eds): *Electromyography and Neuromuscular Disorders, Clinical Electrophysiological Correlations*, 2d ed. Elsevier, Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2005
- SAID G: Diabetic neuropathy—a review. Nat Clin Pract Neurol 3:331, 2007
- STEWART JD: *Focal Peripheral Neuropathies*, 3d ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000

# 380 Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré (*Guillain-Barré syndrome*, GBS) es una poliradiculoneuropatía aguda, frecuentemente grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Ocurre a lo largo de todo el año y con frecuencia aproximada de un caso por millón de personas por mes, o de casi 3 500 casos anuales en Estados Unidos y Canadá. El riesgo de GBS para los varones es 1,5 veces mayor que para las mujeres, y en los países occidentales la enfermedad afecta a los adultos más a menudo que a los niños.

**Manifestaciones clínicas.** El GBS se manifiesta como un cuadro de parálisis motora arrefléxica de evolución rápida, con o sin alteraciones sensitivas. El modelo más habitual es una parálisis ascendente que el paciente nota al principio como un acochamiento de las piernas. Característicamente, la debilidad evoluciona en un lapso de horas a pocos días, y a menudo se acompaña de disestesias con hormigueos en las extremidades. Las piernas son afectadas con mayor intensidad que los brazos y en 50% de los pacientes se observa paresia facial. Los nervios craneales inferiores también se afectan con frecuencia, con debilidad bulbar que causa dificultad para el manejo de secreciones y mantenimiento de la vía respiratoria; a veces, en estos pacientes el diagnóstico se confunde al principio con isquemia del tallo encefálico. También es usual el dolor en el cuello, hombro, espalda o difuso en toda la columna en las etapas iniciales del GBS y ocurre en cerca de 50% de los casos. En la mayoría de los pacientes es necesaria la hospitalización y alrededor de 30% requieren ventilación asistida en algún momento de la enfermedad. Al inicio no suele haber fiebre ni síntomas generales; cuando el paciente los presenta, hay que poner en duda el diagnóstico. Los reflejos tendinosos profundos suelen desaparecer a los pocos días del inicio. Los déficit sensitivos cutáneos (como pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) suelen ser relativamente leves; no obstante, las funciones mantenidas por fibras sensitivas de calibre grueso, como los reflejos tendinosos profundos y la propiocepción, suelen estar alteradas más intensamente. En los casos graves suele observarse disfunción vesical, aunque de manera transitoria. Cuando la disfunción vesical es una característica destacada y aparece al inicio de la enfermedad es necesario considerar otras posibilidades distintas del GBS, en especial procesos medulares. Después de que se interrumpe el empeoramiento del cuadro y el paciente se estabiliza clínicamente (casi siempre a las cuatro semanas del inicio), es improbable que la enfermedad siga avanzando.

Es frecuente el daño neurovegetativo; puede ocurrir incluso en pacientes con GBS leve. Las manifestaciones usuales son pérdida del control vaso-motor con amplia fluctuación en la presión arterial, hipotensión postural y arritmias cardíacas. Estas manifestaciones ameritan vigilancia y tratamiento estrechos y pueden ser letales. El dolor es otra manifestación frecuente del GBS; además del dolor agudo descrito antes, es factible que haya dolor sordo en los músculos debilitados que los pacientes comparan al que se siente al

día siguiente de un ejercicio excesivo. Otros cuadros dolorosos que se observan en el GBS incluyen el dolor disestésico en las extremidades, debido a la afección de fibras nerviosas sensitivas. Estos cuadros dolorosos se resuelven espontáneamente y se deben tratar con analgésicos comunes (cap. 12).

En la actualidad se consideran varios subtipos de GBS, determinados principalmente por sus características electrodiagnósticas y anatopatológicas (cuadro 380-1). Se incluyen las variantes axónicas, que a menudo tienen un cuadro clínico grave, ya sea neuropatía axónica motora aguda (*acute motor axonal neuropathy*, AMAN) o neuropatía axónica motora sensitiva aguda (*acute motor sensory axonal neuropathy*, AMSAN). Además también existen diversos síndromes de Guillain-Barré limitados o regionales. Entre éstos, es notable el síndrome de Miller-Fisher (*[Miller-Fisher syndrome, MFS]*, cuadro 380-1), que se presenta como ataxia y arreflexia de evolución rápida en las extremidades sin debilidad, junto con oftalmoplejía, muchas veces con parálisis pupilar. La variante del MFS representa cerca de 5% de todos los casos de GBS y tiene una relación marcada con anticuerpos contra el gangliósido GQ1b (véase "Inmunopatogenia", más adelante). Otras variantes regionales del GBS incluyen: 1) formas sensitivas puras; 2) oftalmoplejía con anticuerpos contra GQ1b como parte del GBS motor-sensitivo grave; 3) GBS con parálisis bulbar y facial grave, a veces relacionada con infección previa por citomegalovirus (CMV) y anticuerpos contra GM2, y 4) pandisautonomía aguda (cap. 370).

**Antecedentes.** Alrededor de 70% de los casos de GBS son precedidos en una a tres semanas por un proceso infeccioso agudo, generalmente respiratorio o gastrointestinal. Los cultivos y las pruebas seroepidemiológicas muestran que 20 a 30% de todos los casos que ocurren en Estados Unidos, Europa y Australia van precedidos de infección o reinfección por *Campylobacter jejuni*. Una proporción similar es precedida de infección por alguno de los virus del herpes, a menudo citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr. Otros virus, así como *Mycoplasma pneumoniae*, han sido identificados como agentes implicados en las infecciones que anteceden al GBS. También la vacunación reciente se ha asociado al GBS. El ejemplo más notable es la vacuna antigripal porcina, administrada en todo Estados Unidos durante 1976; sin embargo, las vacunas antigripales que se usaron desde 1992 a 1994 dieron lugar a sólo un caso adicional de GBS por millón de personas vacunadas. Las vacunas antirrábicas antiguas, que se preparaban con tejido nervioso, están implicadas como factor desencadenante del GBS en los países pobres, en los que todavía se usan; es posible que el mecanismo patógeno sea la inmunización contra los antígenos nerviosos. El GBS también se observa con frecuencia mayor de la que podría atribuirse al azar en los pacientes con linfoma, incluida la enfermedad de Hodgkin, en los pacientes seropositivos para el VIH y en los pacientes con lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE). *C. jejuni* se ha visto implicado en los brotes estivales de AMAN entre niños y adultos jóvenes expuestos a pollos en las regiones rurales de China.

**Inmunopatogenia.** Existen diferentes datos que apoyan el origen autoinmunitario de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP), que es el tipo más frecuente y mejor estudiado de GBS; por analogía, este concepto se extiende a todos los subtipos de GBS (cuadro 380-1).

Es probable que a la lesión hística producida en la AIDP contribuyan mecanismos inmunitarios celulares y humorales. La activación de las células T es

## | SUBTIPOS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (GBS)

Subtipo	Características	Electrodiagnóstico	Patología
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	Afección más frecuente en adultos que en niños; 90% de los casos en países occidentales; recuperación rápida; anticuerpos anti-GMI (<5	Desmielinizante	Ataque inicial en la superficie de las células de Schwann; lesión difusa de la mielina, activación de macrófagos e infiltración linfocítica; lesión axónica secundaria variable
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	Niños y adultos jóvenes; prevalencia elevada en China y México; puede ser estacional; recuperación rápida; anticuerpos anti-GDI a	Axónico	Ataque inicial en los nodos motores de Ranvier; activación de macrófagos, escasos linfocitos, abundantes macrófagos periaxónicos; grandes variaciones en la intensidad de la lesión axónica
Neuropatía axómica sensitivomotora aguda (AMSAN)	Principalmente adultos; rara; recuperación lenta y a menudo incompleta; muy relacionada con la AMAN	Axónico	Similares a las de la AMAN, pero también con afectación de nervios y raíces sensitivos; lesión axónica por lo común intensa
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	Adultos y niños; rara; oftalmoplejía, ataxia y arreflexia; anticuerpos anti-GQ1b	Desmielinizante	Pocos casos estudiados; características similares a las de la AIDP

glucoconjungados están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso y en puntos clave, como los nodulos de Ranvier. En el GBS son frecuentes los anticuerpos antigangliósido (20 a 50% de los casos), sobre todo contra GM1, en particular en los casos precedidos de infección por *C. jejuni*. Además, *C. jejuni* aislado de las heces de los pacientes con GBS presenta estructuras glucolipídicas en la superficie que muestran reactividad cruzada antigenética con los gangliósidos, incluido GM1, más abundantes en los nervios del ser humano. Otra serie de datos procede de la experiencia obtenida en Europa con el uso parenteral de gangliósidos de cerebro bovino purificados para el tratamiento de diferentes cuadros neuropáticos. Al cabo de cinco a 15 días de su inyección, algunos receptores han desarrollado un GBS axónico motor agudo con títulos elevados de anticuerpos anti-GMI que reconocen epítopos en los nodulos de Ranvier y en las placas motoras. En condiciones experimentales, los anticuerpos contra GM1 pueden desencadenar una lesión mediada por complemento en las uniones paranodales entre el axón y la célula glial, lo que interrumpe la aglomeración de canales del sodio y tal vez contribuya al bloqueo en la conducción (véase "Fisiopatología", más adelante en este capítulo).

En >90% de los pacientes con MFS se detectan anticuerpos anti-GQ1b IgG (cuadro 380-2; fig. 380-2) y las concentraciones de IgG son mayores al inicio del cuadro. En otras formas de GBS no se detectan anticuerpos anti-GQ1b a menos que exista afectación de los nervios motores extraoculares. Una posible explicación para este vínculo es que dichos nervios presentan cantidades importantes de gangliósidos GQ1b, en comparación

sugerida por la observación de valores elevados de citocinas y receptores de citocinas en el suero [interleucina (IL) 2, receptor de IL-2 soluble] y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma]. La AIDP presenta además una intensa analogía con una inmunopatología experimental mediada por células T denominada *neuritis alérgica experimental* (*experimental allergic neuritis*, EAN); la EAN puede ser inducida en animales de laboratorio mediante sensibilización inmunitaria contra fragmentos proteínicos derivados de proteínas del nervio periférico y, en particular, contra la proteína P2. Con base en su analogía con la EAN, en un inicio se consideró que la AIDP podría ser una enfermedad primariamente mediada por células T; sin embargo, en la actualidad existen abundantes datos que sugieren que los autoanticuerpos dirigidos contra determinantes no proteínicos podrían ser esenciales en la patogenia de muchos casos.

Datos de tipo circunstancial sugieren que todos los casos de GBS se deben a respuestas inmunitarias contra抗ígenos extraños (agentes infecciosos, vacunas) que afectan el tejido nervioso del hospedador a través de un mecanismo de similitud de epítopo (semejanza molecular) (fig. 380-1). Es probable que los objetivos nerviosos sean glucoconjungados, específicamente gangliósidos (cuadro 380-2; fig. 380-2). Los gangliósidos son glucosfingolípidos complejos que contienen uno o más residuos de ácido siálico; diferentes gangliósidos participan en las interacciones célula-célula (incluidas las interacciones entre los axones y las células de la neuroglia), en la modulación de los receptores y en la regulación del crecimiento. Suelen estar expuestos en la membrana plasmática celular, lo que los hace vulnerables a un ataque mediado por anticuerpos. En el ser humano, los gangliósidos y otros

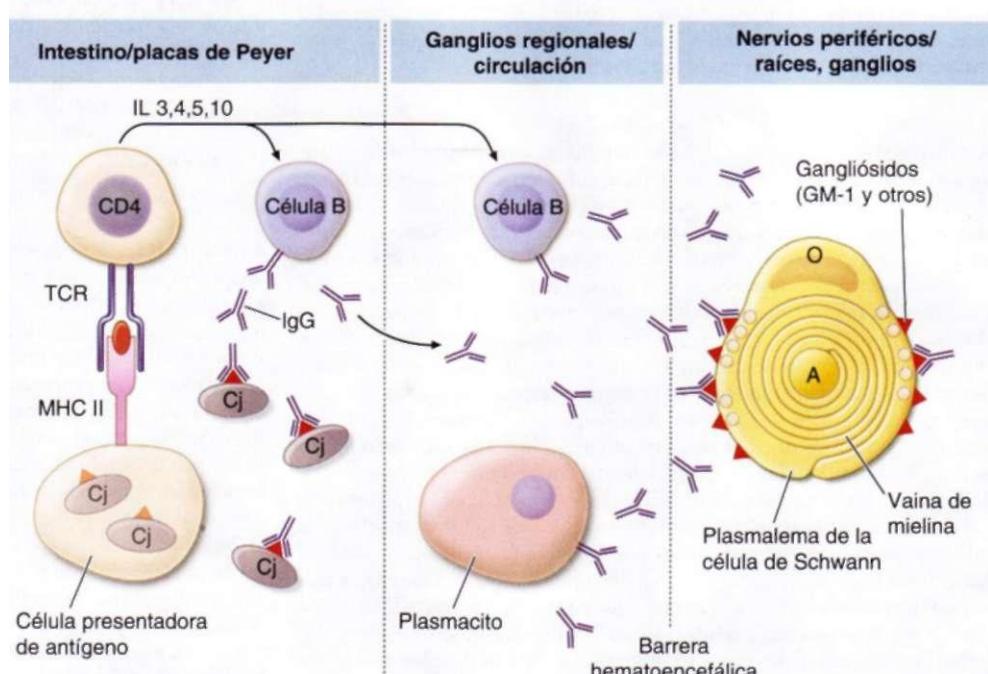


FIGURA 380-1. Inmunopatogenia propuesta para el GBS asociado a la infección por *C. jejuni*. Las células B reconocen glucoconjungados en *C. jejuni* (Cj) [triángulos] que presentan reactividad cruzada con el gangliósido presente en la superficie celular de Schwann y en la mielina del nervio periférico. Algunas células B, activadas a través de un mecanismo independiente de las células T, secretan principalmente IgM (no mostrado en el dibujo). Otras células B [parte superior izquierda] son activadas a través de una vía parcialmente dependiente de células T y secretan principalmente IgG; la participación de las células T está representada por las células CD4 activadas localmente por fragmentos de proteínas Cj que son presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Un paso esencial en el desarrollo del GBS es la salida de células B activadas de las placas de Peyer hacia los ganglios linfáticos regionales. Probablemente, las células T activadas también facilitan la abertura de la barrera hematoencefálica, propiciando de esta manera la penetración de autoanticuerpos patógenos. Las primeras alteraciones en la mielina (derecha) consisten en edema entre las laminillas de la propia mielina y rotura vesicular (se muestra como pequeñas burbujas circulares) en las capas más externas de la mielina. Estos efectos se asocian a la activación del complejo de ataque de membrana C5b-C9 y probablemente son mediados por la entrada de calcio; es posible que la atocina de macrófagos denominada factor de necrosis tumoral (*tumornecrosis factor, TNF*) también participe en la lesión de la mielina. B, Célula B; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*) de clase II; TCR, receptor de células T (*Tcell receptor*); A, axón; O, oligodendrocito.

I PRINCIPALES ANTICUERPOS CONTRA GLUCOLÍPIDOS QUE AL PARECER  
INTERVIENEN EN LAS NEUROPATÍAS DE ORIGEN INMUNITARIO

Cuadro clínico inicial	Anticuerpo blanco	Isotipo usual
<b>Neuropatías inmunitarias agudas (síndrome de Guillain-Barré)</b>		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (ADP)	No hay tipos claros GMI más común	IgG (policlonal)
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	GDla, GMI, GMI b, GalNAc-GD1a (<50% para cualquiera)	IgG (policlonal)
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	GQ1b (>90%)	IgG (policlonal)
Neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (APCBN)	GT1a (¿casi todos?)	IgG (policlonal)
<b>Neuropatías inmunitarias crónicas</b>		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) (75%)	En algunos casos Po	No hay un modelo claro
CIDPa (vinculada a MGUS) (25%)	Sitios de unión neural	IgG, IgA (monoclonal)
Neuropatía crónica sensitiva > motora	SPGP, SGLPG (en MAG) (50%) Incierto (50%)	IgM (monoclonal)
Neuropatía motora multifocal (MMN)	GMI, Ga 1 NAc-GDI a, otros (25-50%)	IgM (policlonal, monoclonal)
Neuropatía atáxica sensitiva crónica	GD1b, GQ1b y otros gangliósidos de serie b	IgM (monoclonal)

**Nota:** MGUS, gammaglobulina monoclonal de significación incierta; MAG, glucoproteína vinculada con mielina; APCBN, neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (*acute pharyngeal cervicobrachial neuropathy*).

**Fuente:** modificado con permiso de HJ Willison, N Yuki: *Brain* 125:2591,2002.

con los nervios periféricos de los miembros. Además, en modelos experimentales se ha observado que un anticuerpo monoclonal anti-GQ1b elaborado contra *C. jejuni* aislado de un paciente con MFS bloquea la transmisión neuromuscular.

En conjunto, las observaciones anteriores constituyen pruebas de gran peso, pero no concluyentes, de que los autoanticuerpos tienen un cometido importante en la patogenia del síndrome de Guillain-Barré. Se han estudiado de manera más intensiva anticuerpos contra gangliósidos, pero pudieran ser importantes también otros抗原s en la patogenia. Un estudio identificó anticuerpos de tipo IgG contra células de Schwann y neuronas (región del cono de crecimiento nervioso) en algunos casos de GBS. Para probar que tales

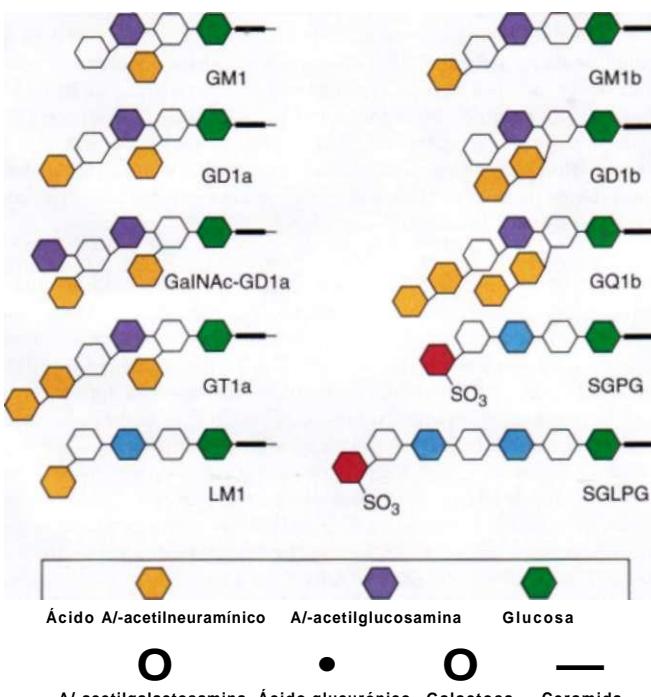
anticuerpos son patógenos es necesario demostrar que son capaces de mediar la enfermedad después de la transferencia pasiva directa a hospedadores "innocentes" o "virgenes"; esto no ha ocurrido, aunque se ha descrito un caso de aparente transferencia transplacentaria del GBS de madre a feto.

En la encefalomielitis diseminada aguda parece que un paso temprano en la inducción del daño hístico es el depósito de complemento sobre la superficie externa de las células de Schwann. La activación del complemento inicia una desintegración vesicular característica de la vaina de mielina y también conduce al reclutamiento de macrófagos activados que participan en el daño a la mielina y los axones. En la AMAN, la configuración es diferente, ya que el complemento se deposita junto con IgG en los nodulos de Ranvier sobre los axones motores grandes.

**Fisiopatología.** En las formas desmielinizantes del GBS, el mecanismo fisiopatológico de la parálisis flácida y de las alteraciones sensitivas es el bloqueo de la conducción. Esta observación, demostrable por medios electrofisiológicos, implica que las conexiones axónicas permanecen intactas. Por tanto, la recuperación puede tener lugar tan pronto como se produzca la desmielinización. En casos graves de GBS desmielinizante se suele producir degeneración axónica secundaria; su intensidad se demuestra electrofisiológicamente. La mayor intensidad de la degeneración axónica secundaria se relaciona con mayor lentitud en la recuperación y con un mayor grado de discapacidad residual. Cuando el estudio electrofisiológico indica un modelo axónico primario, la explicación es que los axones han sufrido degeneración y se han desconectado de sus objetivos (específicamente, de las uniones neuromusculares) y, por tanto, deben regenerarse para que ocurra la recuperación. En los casos con afección axónica motora en que la recuperación es rápida, se considera que la lesión está localizada en ramas motoras preterminales, lo que permite que tengan lugar rápidamente la regeneración y la reinervación. Otra posibilidad en los casos leves es que los renuevos colaterales y la reinervación a partir de los axones motores supervivientes cercanos a la unión neuromuscular empiecen a restablecer la continuidad fisiológica con las células musculares a lo largo de un período de varios meses.

**Datos de laboratorio.** Los datos en LCR son peculiares y comprenden un mayor valor de proteína en dicho líquido [1 a 10 g/L (100 a 1 000 mg/100 ml)] sin pleocitos acompañante. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal cuando los síntomas han durado 48 h o menos; al final de la primera semana por lo común aumentan los valores de proteínas. A veces, en un GBS por lo demás típico se advierte un incremento transitorio en el número de leucocitos en LCR (10 a 100/ml); sin embargo, la pleocitos sostenida en LCR sugiere otra entidad diagnóstica (mielitis vírica) o un trastorno coexistente, como una infección por VIH no diagnosticada. Las características patológicas electrodiagnósticas son leves o inexistentes durante las fases iniciales, y van por detrás de la evolución clínica. En los casos con desmielinización (cuadro 380-1) las características más habituales son latencias distales prolongadas, descenso de la velocidad de conducción, signos de bloqueo de la conducción y dispersión temporal del potencial de acción compuesto. En los casos con afección axónica primaria, el principal dato electrodiagnóstico es el decremento de la amplitud de los potenciales de acción compuestos, sin retraso de la conducción ni prolongación de las latencias distales.

**Diagnóstico.** El síndrome de Guillain-Barré es una entidad "descriptiva". El diagnóstico se hace al identificar el perfil de parálisis de evolución rápida junto con arreflexia, ausencia de fiebre u otros síntomas generalizados y los acontecimientos precursores característicos (cuadro 380-3). Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están mielopatías agudas (en particular con lumbalgia prolongada y trastornos de los esfínteres); botulismo (pérdida temprana de la reactividad pupilar); distonía (perturbaciones bucofaríngeas tempranas); polirradiculitis de Lyme y otras parálisis transmitidas por garrapatas; porfiria (dolor abdominal, convulsiones, psicosis); neuropatía de origen vascular (medir la velocidad de eritrosedimentación, que se describe más adelante); poliomielitis (son comunes la fiebre y el meningismo); radiculitis por CMV (en personas inmunodeficientes); neuropatía de enfermedades críticas; trastornos neuromusculares como miastenia grave; o intoxicaciones por organofosforados, talio o arsénico; parálisis por garrapatas; intoxicación paralítica por mariscos; o hipofosfatemia grave (rara). Los estudios de laboratorio son útiles predominantemente para descartar cuadros que se parecen al GBS. Las alteraciones electrodiagnósticas pueden ser mínimas, y el valor de proteínas en el LCR a veces no aumenta sino hasta el final de la primera semana. Cuando se sospecha firmemente el diagnóstico se debe iniciar el tratamiento sin esperar a la aparición de las alteraciones electrodiagnósticas y del LCR.



**FIGURA 380-2. Glucolípidos implicados como antígenos en las neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios.** (Modificada de HJ Willison, N Yuki: *Brain* 125:2591,2002.)

**Necesarios**

1. Debilidad progresiva en dos o más miembros por neuropatía<sup>a</sup>
2. Areflexia
3. Evolución de la enfermedad <4 semanas
4. Exclusión de otras causas [p. ej., vasculitis (poliarteritis nudosa, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Churg-Strauss), toxinas (organofosforados, plomo), botulismo, difteria, porfiria, síndrome localizado en médula espinal o cola de caballo]

**De apoyo**

1. Debilidad relativamente simétrica
2. Afección sensitiva de grado leve
3. Afección del nervio facial o de tyros pares craneales
4. Ausencia de fiebre
5. Perfil típico en el LCR (acelular, aumento en el valor de proteínas)
6. Signos electrofisiológicos de desmielinización

<sup>a</sup> Con exclusión del síndrome de Miller-Fisher y de otras variantes.

Fuente: modificado de AK Asbury, DR Cornblath: Ann Neurol 27:S21,1990.

características. Hay informes de que tanto tau como los niveles proteínicos 14-3-3 se elevan pronto (durante los primeros días con síntomas) en algunos casos de GBS. El aumento de tau en el líquido cefalorraquídeo podría reflejar daño axónico y predecir una deficiencia residual. Los pacientes con GBS y factores de riesgo para el VIH, o con pleocitosis en el LCR, deben ser estudiados mediante pruebas serológicas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

### [3] SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE

En la vasta mayoría de los pacientes con GBS, el tratamiento debe iniciarse tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. Cada día es importante; alrededor de dos semanas después de la aparición de los primeros síntomas motores la inmunoterapia ya no es eficaz. Se puede comenzar con dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immune globulin, IVIg*) o plasmaféresis, dado que ambas medidas tienen eficacia similar. La combinación de ambos tratamientos no es significativamente mejor que cualquiera de ellos administrado por separado. La IVIg suele ser el primer producto escogido para la terapéutica, por su facilidad de administración y seguridad corroborada. Se administra en cinco sesiones diarias de venoclisis, hasta alcanzar una dosis total de 2 g/kg de peso corporal. Hay algunos datos de que los autoanticuerpos en el síndrome de Guillain-Barré son neutralizados por otros antidiotípicos presentes en los preparados de IVIg, y ello quizás explica el efecto terapéutico. Por lo general, un curso de plasmaféresis consiste en plasmaféresis [*plasma exchange, PE*] a razón de aproximadamente 40 a 50 ml/kg cuatro veces en una semana. El metaanálisis de estudios clínicos aleatorios indica que el tratamiento disminuye la necesidad de ventilación mecánica a casi la mitad (de 27 a 14% con PE) y aumenta la probabilidad de recuperación completa después de un año (de 55 a 68%). En individuos tratados tempranamente en la evolución de la enfermedad y que mejoran, puede observarse recidiva en la segunda o tercera semana. Por lo común es eficaz en estos casos repetir un tratamiento breve con las medidas originales. No han sido eficaces en el GBS los glucocorticoides. Algunos enfermos con formas muy benignas de GBS, en particular los que al parecer llegaron a una etapa de "estabilidad" en comparación con el cuadro inicial, pueden ser tratados con medidas conservadoras sin recurrir a la IVIg o a la plasmaféresis.

En la fase de empeoramiento del GBS, la mayoría de los enfermos requieren vigilancia en una unidad de cuidados intensivos, con atención especial en la capacidad vital, ritmo cardíaco, presión arterial, nutrición, profilaxis de trombosis venosa profunda, estado cardiovascular, consideración temprana de traqueotomía (después de dos semanas de intubación) y fisioterapia torácica. Como ya se dijo, alrededor de 30% de los individuos con GBS necesitan asistencia ventilatoria, a veces por largo tiempo (semanas o más). Son medidas importantes los cambios frecuentes de posición y la higiene y cuidado minuciosos de la piel, y también los ejercicios diarios del arco de movimiento para evitar contracturas articulares. Asimismo, el personal debe asegurar diariamente al enfermo que las posibilidades de recuperación son satisfactorias en términos generales.

**Pronóstico y recuperación.** Alrededor de 85% de los pacientes con GBS logran la recuperación funcional completa al cabo de varios meses o un año, aunque pueden persistir pequeñas alteraciones en la exploración física (como la areflexia). La tasa de mortalidad es <5% en el mejor de los contextos; en los casos de fallecimiento, la causa de la muerte suelen ser complicaciones pulmonares secundarias. El pronóstico es peor en los pacientes con lesión axónica proximal motora y sensitiva grave. Esta lesión axónica puede ser primaria o secundaria (véase "Fisiopatología" antes en este capítulo), pero en cualquier caso no es posible una regeneración eficaz. Otros factores que empeoran el

pronóstico de recuperación son edad avanzada, cuadros fulminantes o muy graves y retraso en el inicio del tratamiento. Se sabe que 5 a 10% de los pacientes con GBS típico tienen una o más recidivas tardías; en tal situación, se clasifica a dichos casos como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*).

### POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La CIDP se diferencia del GBS por su evolución crónica. En otros aspectos, esta neuropatía comparte muchas características con el GBS, como la elevación de los valores de proteínas en el LCR y las alteraciones electrodiagnósticas de desmielinización adquirida. La mayor parte de los casos se observan en adultos y el proceso es ligeramente más común en varones que en mujeres. La incidencia de la CIDP es menor que la del GBS, pero debido a su evolución más prolongada su prevalencia es mayor.

**Manifestaciones clínicas.** El inicio suele ser gradual, en ocasiones subagudo; además, en algunos pacientes el cuadro inicial es indistinguible del propio del GBS. Debe considerarse una forma de inicio agudo de CIDP cuando hay deterioro en el GBS más de nueve semanas después del inicio o si hay por lo menos tres recaídas. Los síntomas son motores y sensitivos en la mayor parte de los casos. La debilidad de los miembros suele ser simétrica, aunque puede ser notablemente asimétrica. Se observan variaciones considerables en los distintos casos. Algunos pacientes muestran una evolución progresiva crónica, mientras que otros, por lo general de menor edad, tienen una evolución con recidivas y remisiones. Algunos pacientes sólo presentan alteraciones motoras, y en unos pocos casos se observa un síndrome relativamente puro de ataxia de origen sensitivo. El temblor se detecta en casi 10% de los casos, y puede ser más intenso durante los períodos de empeoramiento subagudo o de mejoría. Una pequeña proporción de los pacientes presenta alteraciones de los pares craneales, como oftalmoplejía externa. En los casos que reciben tratamiento la CIDP suele reducir su intensidad con el transcurso del tiempo; el resultado es que muchos años después de su inicio, alrededor de 75% de los pacientes presentan una recuperación funcional razonable. En la CIDP es inusual el fallecimiento.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se basa en los datos clínicos, del LCR y del estudio electrofisiológico característicos. Por lo general el LCR es acelular, con valor de proteínas elevado, en ocasiones varias veces por encima del normal. Desde el punto de vista electrodiagnóstico, las alteraciones principales son grados variables de retraso de la conducción, latencias distales prolongadas, dispersión temporal de los potenciales de acción compuestos y bloqueo de la conducción. En particular, la presencia de bloqueo de la conducción es un signo cierto de que existe un proceso desmielinizante adquirido. La pérdida axónica, probablemente secundaria a la desmielinización, se detecta en >50% de los pacientes. Convive practicar la electroforesis de proteínas séricas con inmunofijación para identificar la gammaglobulina monoclonal y cuadros con ella vinculados (véase "Gammaglobulina monoclonal de significación incierta", más adelante en este capítulo). En todos los enfermos en quienes se supone CIDP también es razonable descartar vasculitis, conjuntivopatías (en particular lupus eritematoso generalizado), hepatitis crónica, infección por VIH y diabetes mellitus. Otros trastornos relacionados incluyen enfermedad intestinal inflamatoria y linfoma de Hodgkin.

**Patogenia.** Aunque en la CIDP existen indicios de activación inmunitaria, los mecanismos precisos de la patogenia son desconocidos. La biopsia suele revelar poca inflamación y formación de capas de cebolla (capas imbricadas de prolongaciones atenuadas de las células de Schwann alrededor de un axón) debido a las fases recurrentes de desmielinización y remielinización (fig. 380-1). La respuesta al tratamiento sugiere que la CIDP es mediada por mecanismos inmunitarios; la CIDP responde a los glucocorticoides, mientras que el GBS no. En fecha reciente se logró la transferencia pasiva de la desmielinización en animales de laboratorio, y para ello se utilizó IgG purificada obtenida del suero de algunos enfermos de CIDP, lo cual apoya una patogenia autoinmunitaria humorla. No se ha identificado el antígeno o antígenos "patógenos" en la CIDP, pero un estudio reciente señaló que la proteína mielinica P0 podría ser un autoantígeno en algunos enfermos. También es interesante que se haya desarrollado en forma espontánea una enfermedad semejante a CIDP en ratones diabéticos no obesos (*nonobese diabetic, NOD*) cuando se eliminó por medios genéticos la molécula coestimulante inmunitaria B7-2 (CD86). Esto sugiere que la CIDP puede ser resultado de la activación alterada de las células T por las células presentadoras de antígeno.

Alrededor de 25% de los pacientes con características clínicas de CIDP también presentan una gammaglobulina monoclonal de significación incierta (*mono-*

*clonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS). Los casos asociados a IgA o IgG monoclonales suelen responder al tratamiento de manera tan favorable como los casos sin gammapatía monoclonal. Los pacientes con gammapatía monoclonal por IgM tienden a presentar una afección sensitiva mayor, una evolución más prolongada y una respuesta menos satisfactoria al tratamiento, aunque esto último es objeto de debate.

## 0 POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La mayoría de los expertos inician el tratamiento de la CIDP cuando la progresión es rápida o el paciente tiene dificultades para caminar. Si el trastorno es leve, puede ser mejor una actitud expectante en espera de una remisión espontánea. En estudios controlados se ha demostrado que las dosis elevadas de IVIg, la plasmaférésis y los glucocorticoides son más eficaces que el placebo. El tratamiento inicial suele ser IVIg, que se administra en dosis de 0.4 g/kg de peso corporal al día, durante cinco días; en la mayoría de los pacientes son necesarios nuevos ciclos periódicos de tratamiento a intervalos aproximados de seis semanas. La plasmaférésis, que al parecer es tan eficaz como la IVIg, se inicia con dos a tres tratamientos a la semana, durante seis semanas; también puede ser necesaria la repetición periódica de ciclos de tratamiento. La administración de glucocorticoides por vía oral es otra opción (60 a 80 mg de prednisona al día durante uno a dos meses, seguidos de una reducción gradual de la dosis de 10 mg al mes, según se tolere), pero son problemáticos sus efectos adversos a largo plazo, como desmineralización ósea, hemorragia digestiva y alteraciones de tipo cushingoide. La experiencia anecdótica sugería que los glucocorticoides podrían ser dañinos para algunos pacientes con una forma motora pura de CIDP, por lo que tal vez debieran evitarse cuando no hay manifestaciones sensitivas. Alrededor de la mitad de los pacientes con CIDP no responden adecuadamente al tratamiento inicial elegido; entonces se debe intentar un tratamiento distinto. En los pacientes que no responden a IVIg, plasmaférésis y glucocorticoides, puede ser útil la administración de inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina y ciclofosfamida, de manera aislada o como tratamiento coadyuvante. La experiencia inicial con anti-CD20 (rituximab) también es alentadora. El uso de estos tratamientos requiere revaloraciones periódicas de sus riesgos y beneficios.

## NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

La neuropatía motora multifocal (*multifocal motor neuropathy*, MMN) es una neuropatía peculiar pero rara que cursa con debilidad motora lentamente progresiva y atrofia que evoluciona en un periodo de años y que afecta el territorio de distribución de troncos nerviosos concretos, en asociación con zonas de bloqueo persistente de la conducción motora focal en los mismos troncos nerviosos. Las fibras nerviosas sensitivas están relativamente respetadas. Los brazos son afectados con mayor frecuencia que las piernas y >75% de los pacientes son varones. En algunos casos este proceso se puede confundir con las formas de segunda neurona motora de la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369). Alrededor de 50% de los pacientes presentan títulos elevados de anticuerpos IgM policlonales contra el gangliósido GM1. No se sabe qué relación tiene este dato con los focos de bloqueo persistente de la conducción motora, pero en los nodulos de Ranvier de los nervios periféricos son normales las concentraciones elevadas de gangliósidos GM1. El estudio anatomopatológico del nervio demuestra la presencia de desmielinización y alteraciones inflamatorias de grado leve en las zonas de bloqueo de la conducción.

La mayoría de los pacientes con MMN responden a dosis altas de IVIg (dosis iguales a las de CIDP, mencionadas antes); en más de la mitad de los sujetos con respuesta es necesario el tratamiento repetido periódico para mantener el beneficio. Algunos pacientes insensibles respondieron a la ciclofosfamida. Los glucocorticoides y la plasmaférésis no son efectivos.

## NEUROPATÍAS CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL

### MIELOMA MÚLTIPLE

Occurre una polineuropatía clínicamente manifiesta en aproximadamente 5% de los pacientes con la forma más frecuente de mieloma múltiple, que causa lesiones óseas líticas u osteoporóticas difusas. Estas neuropatías son sensitivo-motoras, y por lo común de grado leve, aunque pueden ser graves; por lo general la neuropatía no desaparece tras la eliminación del mieloma. En la mayor parte de los casos las características electrodiagnósticas y anatomicopatológicas son congruentes con un proceso de degeneración axónica.

Por el contrario, el mieloma con características osteoescleróticas (que representa sólo 3% de todos los mielomas) se asocia a polineuropatía en la mitad de los casos. Estas neuropatías, que también pueden ocurrir en cuan-

dros de plasmacitoma solitario, se caracterizan porque 1) suelen ser de naturaleza desmielinizante, 2) a menudo responden a la radioterapia o a la eliminación de la lesión primaria, 3) se asocian a la presencia de diferentes proteínas monoclonales y cadenas ligeras (casi siempre lambda, al contrario del predominio kappa en la forma lítica del mieloma múltiple) y 4) se pueden acompañar de otras alteraciones generales, como engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación, hipertrofiosis, organomegalia, endocrinopatía, anasarca y dedos en palillo de tambor. Todas estas son las características del síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y alteraciones cutáneas [*skin changes*]). Se desconoce la patogenia de este síndrome infrecuente, así como el mecanismo de su asociación con las cadenas ligeras lambda. El tratamiento de la neuropatía se orienta mejor al mieloma osteoclástico, y para ello se recurre a cirugía, radioterapia o quimioterapia, según estén indicadas.

También se pueden encontrar neuropatías en otras enfermedades generalizadas con gammapatía, como macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis generalizada primaria y procesos crioglobulinémicos (crioglobulinemia esencial mixta, algunos casos de hepatitis C).

### GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICACIÓN INCERTA

Las polineuropatías crónicas que acompañan a la gammapatía monoclonal de significación incierta (MGUS) se suelen asociar a los isótipos inmunglobulínicos IgG, IgA e IgM. Desde el punto de vista clínico, muchos de estos pacientes son indistinguibles de los que presentan CIDP asociada a gammapatía monoclonal (véase "Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica", antes en este capítulo), y su respuesta al tratamiento con inmunodepresores también es similar. Una excepción la constituye el síndrome de la gammapatía monoclonal IgM kappa asociada a una neuropatía sensitiva de evolución lenta y larga, a menudo con temblor y ataxia sensitiva. Muchos de los pacientes son varones mayores de 50 años de edad. En la mayoría la inmunoglobulina IgM monoclonal se une a un constituyente normal del nervio periférico, la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), que se encuentra principalmente en las regiones paranodulares de las células de Schwann. Esta unión parece ser específica para un epítopo polisacárido que también se encuentra en otras glucoproteínas de la mielina del nervio periférico normal, PO y PMP22, así como en otros glucosafingolípidos del nervio normal (fig. 380-1). En los casos con positividad para MAG, la paraproteína IgM aparece incorporada en las vainas de mielina de los pacientes afectados, amplía la distancia entre las laminillas de mielina y da lugar de esta manera a un modelo distintivo en el estudio ultraestructural. Lo característico de estas lesiones son los signos de desmielinización y remielinización. La neuropatía desmielinizante crónica parece ser el resultado de una desestabilización del metabolismo de la mielina más que de la activación de una respuesta inmunitaria. El tratamiento con clorambucilo, o ciclofosfamida combinada con glucocorticoides o con PE, a menudo induce mejoría en la neuropatía relacionada con un descenso prolongado en los niveles de la paraproteína circulante; el uso crónico de estos agentes alquilantes conlleva riesgos significativos. Los datos preliminares recientes sugieren que el tratamiento anti-CD20 (rituximab) puede ser efectivo. En un pequeño porcentaje de pacientes (30% a los 10 años), con el tiempo la MGUS evoluciona a trastornos francamente malignos, como mieloma múltiple o linfoma.

## NEUROPATÍA VASCULITICA

La afección de nervios periféricos es frecuente en la poliarteritis nudosa (PAN), con manifestaciones clínicas en la mitad de los casos y lesiones anatomicopatológicas en la necropsia en 100% (cap. 319). El modelo más frecuente es una neuropatía motora-sensitiva multifocal asimétrica (mononeuropatía múltiple) debida a lesiones isquémicas en troncos nerviosos y raíces; no obstante, algunos casos de neuropatía vasculítica evolucionan como una polineuropatía motora-sensitiva simétrica y distal. Los síntomas de neuropatía constituyen una forma de presentación frecuente en los pacientes con PAN. Los datos electrodiagnósticos son los de un proceso axónico. En la PAN se afectan las arterias de calibre pequeño e intermedio correspondientes a los vasos de los nervios, especialmente los vasos epineuriales, lo que ocasiona una neuropatía isquémica diseminada. También se observa una elevada frecuencia de neuropatía en los pacientes con vasculitis y granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Siempre se debe considerar la posibilidad de una vasculitis generalizada cuando aparece una mononeuropatía múltiple subaguda o crónica junto con síntomas generales ( fiebre, anorexia, pérdida de peso, sensación de fatiga, malestar y molestias inespecíficas). El diagnóstico de sospecha de neuropatía vasculítica se establece mediante la combinación de biopsias de nervio y músculo, con cortes seriados para detectar las lesiones vasculares (cap. 379).

Alrededor de la tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica demostrados mediante biopsia corresponden a cuadros "no generalizados", en el sentido de que la vasculitis parece afectar sólo el nervio periférico. Los pacientes no presentan síntomas generales y la evolución es menos activa que la de la PAN. La velocidad de sedimentación eritrocítica puede estar elevada, pero otras pruebas para detectar enfermedades generalizadas son negativas. De todas maneras, es probable la afección clínicamente silenciosa de otros órganos, y es común observar vasculitis en la biopsia de músculo esquelético tomada al mismo tiempo que la del nervio.

La neuropatía vasculítica también puede formar parte del síndrome vasculítico que ocurre en la evolución de otras enfermedades del tejido conjuntivo (cap. 319). La más frecuente es la artritis reumatoide, pero la neuropatía isquémica por afección de los vasos de los nervios también se puede observar en la crioglobulinemia mixta, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis por hipersensibilidad y la esclerosis generalizada progresiva. El tratamiento de estas neuropatías, incluida la neuropatía vasculítica "no generalizada", consiste en tratar la enfermedad subyacente y en administrar de manera intensiva glucocorticoides y otros fármacos immunodepresores. Un régimen inicial razonable es la prednisona diaria (dosis inicial 1 mg/kg al día por vía oral con reducción gradual después de un mes) más un pulso intravenoso (o dosis diaria oral) de ciclofosfamida por tres a seis meses.

## NEUROPATÍA PARANEOPLÁSICA ANTI-HU

Este trastorno infrecuente mediado por mecanismos inmunitarios se manifiesta como neuronopatía sensitiva (o sea, daño selectivo de los cuerpos neuronales sensitivos en los ganglios de la raíz dorsal). El inicio a menudo es asimétrico, con disestesias y pérdida sensitiva en las extremidades que pronto progresa hasta afectar todas las extremidades, el tronco y la cara. Las manifestaciones frecuentes incluyen ataxia sensitiva marcada, seudoataetosis e incapacidad para caminar, ponerse de pie e incluso para sentarse sin apoyo; estas alteraciones son secundarias a la desaferenciación extensa. La neuronopatía sensitiva subaguda puede ser idiopática, pero en más de la mitad de los casos es paraneoplásica, sobre todo relacionada con cáncer pulmonar y más frecuente entre aquellos con cáncer pulmonar de células pequeñas (*small cell lung cancer*, SCLC). Para hacer el diagnóstico del SCLC subyacente es necesario estar consciente de la relación, hacer pruebas paraneoplásicas y, a menudo, tomografía por emisión de positrones en busca del tumor. Los antígenos implicados son una familia de proteínas que se unen a RNA (HuD, HuC y Hel-

N1), que en los tejidos normales son expresadas únicamente por las neuronas. Las mismas proteínas por lo común son expresadas por SCLC, y en algunos pacientes desencadenan una respuesta inmunitaria que se caracteriza por la aparición de anticuerpos y la actividad de células T citotóxicas que muestran reacción cruzada con las proteínas Hu de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, con lo que ocurre destrucción de tales células mediada por mecanismos inmunitarios. La neuropatía sensitiva se puede acompañar de un cuadro de encefalomielitis, que probablemente tiene la misma patogenia. Los síntomas neurológicos en muchos casos anteceden a la identificación del SCLC en seis meses o menos. La neuropatía sensitiva evoluciona durante unas pocas semanas o meses y después se estabiliza, dejando incapacitado al paciente. La mayor parte de los casos no responden al tratamiento con glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis o fármacos inmunosupresores.

## LECTURAS ADICIONALES

- GORSON KC: Vasculitic neuropathies. An update. *The Neurologist* 13:12, 2007  
HADDEN RDM et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 13:809, 2006  
HUGHES RAC et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 13:326, 2006  
— et al: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: A systematic review. *Brain*. March 2, 2007, epub ahead of print  
MATHEW L et al: Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: A retrospective analysis of outcome. *QJ Med* 100:41, 2007  
RUTS L et al: Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment-related fluctuations. *Neurology* 65(1): 138, 2005  
SUSUKI K et al: Anti-GMI antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 27:3956, 2007  
VAN SCHAIK IN et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 13:802, 2006

# 381 Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular

Daniel B. Drachman

La miastenia grave (MG) es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos. El defecto subyacente es una disminución del número de receptores de acetilcolina (*acetylcholine receptors*, AChR) en las uniones neuromusculares debido a un proceso autoinmunitario regulado por anticuerpos. El tratamiento actualmente disponible para la MG es muy eficaz, aunque todavía no se logra una curación específica.

## FITOPATOLOGÍA

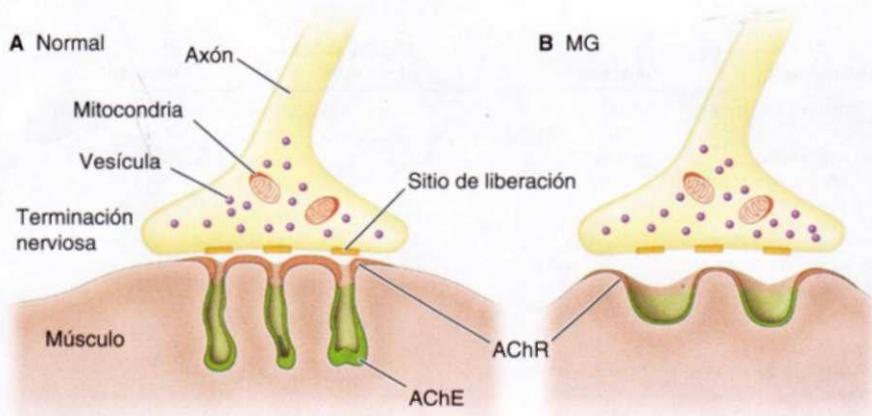
En la unión neuromuscular (fig. 381-1), la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) se sintetiza en las terminaciones nerviosas motoras y se almacena en vesículas (llamadas "quants" de ACh). Cuando un potencial de acción recorre un nervio motor y alcanza la terminación nerviosa, se libera la ACh de 150 a 200 vesículas y se combina con AChR presentes de manera importante en las crestas de los pliegues postsinápticos. La estructura de los AChR ha sido identificada por completo; está constituida por cinco subunidades (2α, 1β, 1γ y 1δ o ε) dispuestas alrededor de un poro central. Cuando la ACh se combina con los sitios de unión en el AChR se abre el canal en el receptor, lo que permite la entrada rápida de cationes, principalmente sodio, que a su vez hace que se despolarice la región de la placa terminal de la fibra muscular. Cuando la despolarización tiene una intensidad suficiente, inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la fibra muscular, desencadenando la contracción muscular. Este proceso finaliza rápidamente por la

hidrólisis de la ACh por acción de la acetilcolinesterasa (*acetylcholinesterase*, AChE), presente en los pliegues sinápticos y por la difusión de la ACh lejos del receptor.

En la MG, el defecto fundamental es un descenso del número de AChR disponibles en la membrana muscular postsináptica. Además, los pliegues postsinápticos están aplandados o "simplificados". Estas alteraciones disminuyen la eficacia de la transmisión neuromuscular. Por lo tanto, aunque la ACh se libera normalmente, genera potenciales de placa terminal de poca intensidad que pueden no ser capaces de provocar potenciales de acción muscular. El fracaso de la transmisión en muchas uniones neuromusculares produce debilidad de la contracción muscular.

La cantidad de ACh liberada por cada impulso normalmente disminuye con la actividad repetida (lo que se denomina *agotamiento presináptico*). En el paciente miásténico, el decremento de la eficacia de la transmisión neuromuscular y el agotamiento normal produce la activación de un número cada vez menor de fibras musculares por impulsos nerviosos sucesivos y, por tanto, un aumento de la debilidad *o fatiga miásténica*. Este mecanismo también explica la respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva que se observa en las pruebas electrodiagnósticas.

Las alteraciones neuromusculares en la MG son secundarias a una respuesta autoinmunitaria regulada por anticuerpos específicos anti-AChR. Los anticuerpos anti-AChR disminuyen el número de los AChR en las uniones neuromusculares por tres mecanismos diferentes: 1) degradación acelerada de los AChR debida a un mecanismo en el que intervienen la formación de enlaces cruzados y la endocitosis rápida de los receptores; 2) bloqueo del sitio activo del AChR, es decir, el sitio al que normalmente se fija la ACh, y 3) lesión de la membrana muscular postsináptica por los anticuerpos en colaboración con el complemento. Una respuesta inmunitaria contra la cinasa mioespecífica (*muscle-specific kinase*, MuSK) también puede causar miastenia grave, tal vez por interferencia con la concentración del AChR. Los anticuerpos son IgG dependientes de linfocitos T. Por lo tanto, en esta enfermedad regulada por



**FIGURA 381-1.** Diagramas de la unión neuromuscular normal (A) y miasténica (B). AChE, acetilcolinesterasa. Véase el texto para obtener la descripción de la transmisión neuromuscular normal. La unión con MG muestra una terminación nerviosa normal; una cantidad menor del AChR (punteado); pliegues postsinápticos aplandados y simplificados y ensanchamiento del espacio sináptico. (Modificada con autorización a partir de DB Drachman: N Engl J Med, 330:1797, 1994.)

anticuerpos son eficaces las estrategias inmunoterapéuticas dirigidas contra las células T.

No se conoce en detalle la forma en que comienza y se perpetúa la respuesta inmunitaria en la MG. Sin embargo, en este fenómeno al parecer interviene el timo. Esta glándula es anormal en alrededor de 75% de individuos con miastenia grave; en alrededor de 65% de estos casos el timo es "hiperplásico" y posee centros germinativos activos detectados por técnicas histológicas, aunque el timo hiperplásico no necesariamente aumenta de volumen. Un 10% adicional de pacientes tienen tumores del timo (timomas). Células similares a miocitos dentro del timo (células mioídes), que poseen receptores de acetilcolina en su superficie, pueden actuar como productoras de autoantígeno y desencadenar una reacción autoinmunitaria dentro del propio timo.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La miastenia grave es frecuente y tiene una prevalencia de al menos una a siete por cada 10 000 personas. Afecta a personas de cualquier edad, aunque se observan picos de incidencia en mujeres en el tercer y cuarto decenios de la vida y en varones en el sexto y séptimo decenios. En conjunto, las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los varones, en una proporción de aproximadamente 3:2. Las alteraciones clínicas características de la MG son *debilidad* y *fatigabilidad* musculares. La debilidad aumenta con la actividad repetida (fatiga) y puede mejorar después del reposo o el sueño. La evolución de la MG es variable. Se pueden producir exacerbaciones y remisiones, sobre todo durante los primeros años después del inicio de la enfermedad. Las remisiones rara vez son completas o permanentes. Las infecciones o los trastornos generalizados no asociados a menudo producen aumento de la debilidad miasténica y pueden desencadenar "crisis" (véase más adelante en este capítulo).

La distribución de la debilidad muscular a menudo presenta un patrón característico. Los músculos craneales, en especial los de los labios y los extraoculares, suelen ser los primeros afectados y a menudo los síntomas iniciales son diplopía y ptosis. La debilidad facial provoca la expresión propia de un "gruñido" cuando el paciente intenta sonreír. La debilidad en la masticación es más evidente tras un esfuerzo prolongado, como después de masticar carne. La voz puede tener un timbre nasal producido por la debilidad del paladar o una calidad disártrica "pastosa" secundaria a la debilidad de la lengua. Es posible la dificultad para la deglución secundaria o debilidad del paladar, la lengua o la faringe, lo que produce regurgitación nasal o aspiración de líquidos o alimentos sólidos. La debilidad bulbar es muy notoria en la MG con anticuerpos positivos contra MuSK. En cerca de 85% de los pacientes la debilidad se generaliza, afectando también a los músculos de las extremidades. Si la debilidad permanece limitada a los músculos extraoculares durante tres años, es probable que no se generalice; se dice que estos pacientes tienen *miastenia grave ocular*. En la MG, la debilidad en los miembros suele ser proximal y puede ser asimétrica. A pesar de la debilidad muscular, los reflejos tendinosos profundos están conservados. Cuando la debilidad de los músculos de la respiración o de la deglución alcanza un grado suficiente para que sea necesaria la ventilación asistida, se dice que el paciente sufre una *crisis*.

#### DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

(Cuadro 381-1.) El diagnóstico se sospecha por la presencia de debilidad y fatiga de distribución típica descrita antes, sin pérdida de reflejos ni alteración de la sensibilidad ni de otras funciones neurológicas. El diagnóstico de sospecha siempre se debe confirmar para establecer un diagnóstico definitivo antes de iniciar el tratamiento; esto es esencial debido a que: 1) existen otros trastornos susceptibles de tratamiento que pueden simular una MG y 2) el tratamiento de la MG puede implicar cirugía y la utilización prolongada de fármacos con efectos adversos.

**Anticuerpos contra AChR O MuSK.** Como ya se ha señalado, se puede detectar la presencia de anticuerpos anti-AChR en el suero de casi 85% de los pacientes miasténicos, aunque sólo en 50% de los enfermos con debilidad limitada a la musculatura ocular. La presencia de anticuerpos anti-AChR es prácticamente diagnóstica de MG, aunque la negatividad de esta prueba no excluye la enfermedad. La concentración de anticuerpos anti-AChR no corresponde de manera exacta con la gravedad de la MG en todos los pacientes. Sin embargo, en algunos de ellos, la disminución de los anticuerpos inducida por el tratamiento se suele relacionar con la mejoría clínica. Se ha observado que cerca de 40% de los sujetos sin anticuerpos contra receptores de acetilcolina y que tienen miastenia grave generalizada poseen anticuerpos contra la cinasa mioespecífica (MuSK) y su presencia es un indicador diagnóstico útil. Los anticuerpos MuSK rara vez se detectan en individuos con anticuerpos contra receptores de acetilcolina o en pacientes con miastenia grave limitada a los músculos extraoculares. Se sabe que la MuSK puede interferir con la concentración del AChR en las uniones neuromusculares durante las fases iniciales de la enfermedad. También hay evidencia de que los pacientes con MG sin anticuerpos demostrables contra AChR o MuSK tienen otros anticuerpos, aún no identificados, que afectan la transmisión neuromuscular.

**Estudio electrodiagnóstico.** La estimulación nerviosa repetitiva con frecuencia proporciona datos diagnósticos de MG. Se debe interrumpir la administración de anticolinesterásicos 6 a 24 h antes de la prueba. Es mejor estudiar los músculos debilitados o los grupos musculares proximales. Se aplican descargas eléctricas con una frecuencia de 2 o 3/s en los nervios adecuados y se registran los potenciales de acción en los músculos. En las personas normales, la amplitud de los potenciales de acción provocados en los músculos no se

**CUADRO 381-1 DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA GRAVE (MG)**

**Anamnesis**

- Diplopía, ptosis, debilidad
- Debilidad en la distribución característica
- Fluctuación y fatiga: empeora con la actividad repetitiva y mejora con el reposo
- Efectos de tratamientos previos

**Exploración física**

- Ptosis, diplopía
- Examen de la potencia motora; cuantificación de la potencia muscular
- Tiempo de abducción del brazo extendido hacia delante (5 min)
- Capacidad vital
- Ausencia de otros signos neurológicos

**Métodos de laboratorio**

- Radioinmunoensayo para detectar anticuerpos contra AChR: positividad de alrededor de 85% en la MG generalizada; 50% en la MG ocular; diagnóstico definitivo si existe positividad; el resultado negativo no descarta miastenia grave; alrededor de 40% de los individuos sin anticuerpos contra AChR y con MG generalizada tienen anticuerpos contra MuSK
- Estimulación nerviosa repetitiva; decremento mayor de 15% en 3 Hz; muy probable
- Electromiografía de una fibra: bloqueo y oscilación con número normal de las fibras; dato confirmatorio pero ¡n específico!
- Cloruro de edrofonio (Tensilon), 2 mg ± 8 mg IV; diagnóstico muy probable si inequívocamente es positiva la prueba
- En el caso de MG ocular craneal: por medio de CT o MRI descartar lesiones intracraneales

**Afota:** AChR, receptor de acetilcolina; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; MuSK, cinasa mioespecífica.

**Fuente:** tomado con autorización de RT Johnson, JW Griffin (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease*, 4th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1994.

Tipo	Características clínicas	Electrofisiología	Genética	Efectos sobre la placa motora	Tratamiento
Canal lento	El más frecuente; debilidad en los extensores del antebrazo; inicio en el segundo o tercer decenio; gravedad variable	Respuesta muscular repetitiva a la estimulación nerviosa; abertura del canal y duración de los MEPP prolongados	Autosómico dominante; mutaciones a, (3 y e) del AChR	Miopatía excitotóxica de placa motora; disminución de los AChR; lesión postsináptica	Quinidina: disminuye la lesión de la placa motora; empeora con anti-AchE
Canal rápido de baja afinidad	Inicio en edades tempranas; gravedad moderada; ptosis y afectación de la musculatura extraocular; <b>debilidad</b> y fatiga	Aberturas de canal breves e infrecuentes; opuesto al síndrome de canal lento	Autosómico recesivo; puede ser heteroalélico	Estructura normal de la placa motora	3,4-DAP; anti-AchE
Deficiencia grave del AChR	Inicio en edades tempranas; gravedad variable; fatiga; características típicas de la MG	Respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva; disminución de las amplitudes de los MEPP	Autosómico recesivo; las mutaciones épsilon son las más frecuentes; muchas formas distintas	Aumento de tamaño de la placa motora; pliegues sinápticos variables	Anti-AChE; 3,4-DAP?
Deficiencia de AChE	Inicio a edades tempranas; gravedad variable; escoliosis; los movimientos extraoculares pueden ser normales; ausencia de respuestas pupilares	Respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva	Mutación del gen de anclaje al colágeno de la AChE	Terminaciones nerviosas pequeñas; pliegues de la unión degenerados	Empeora con fármacos anti-AChE

**Abreviaturas:** AChR, receptor de la acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; MEPP, potenciales de placa motora en miniatura (*miniature end-plate potentials*); 3,4-DAP, 3,4-diaminopiridina.

modifica con esta frecuencia de estimulación. Sin embargo, en los pacientes miasténicos se produce un descenso rápido de más de 10 a 15% en la amplitud de las respuestas provocadas. Para una evaluación más completa se puede administrar una única dosis de edrofonio para impedir o reducir esta reacción decreciente.

**Prueba de anticolinesterasa.** Los fármacos que inhiben la enzima AChE permiten que la ACh interactúe de manera repetida con un número limitado de AChR, induciendo un incremento de la fuerza en los músculos miasténicos. Se suele utilizar el edrofonio debido a que su acción se inicia rápidamente (30 s) y dura poco tiempo (unos 5 min). Se debe seleccionar un parámetro de valoración objetivo para evaluar el efecto del edrofonio, como la debilidad de los músculos extraoculares, alteración del habla o el tiempo que el paciente puede mantener los brazos en abducción anterior. Se administra una dosis inicial de 2 mg de edrofonio por vía intravenosa. Si se produce una mejoría definitiva, la prueba se considera positiva y se da por finalizada. Cuando no hay modificaciones, se administran 8 mg adicionales por vía intravenosa. Esta dosis se debe dividir en dos debido a que en algunos pacientes el edrofonio produce efectos adversos desagradables como náusea, diarrea, salivación, fasciculaciones y, rara vez, síncope o bradicardia. Se debe tener atropina (0.6 mg) disponible para su administración intravenosa en caso de que estos síntomas lleguen a ser problemáticos.

En algunos pacientes que presentan otros trastornos neurológicos (como esclerosis lateral amiotrófica) y en los enfermos que reaccionan al placebo se pueden obtener resultados falsos positivos. También son posibles resultados falsos negativos o ambiguos. En algunos casos conviene utilizar un fármaco de acción más prolongada, como la neostigmina (15 mg por vía oral), ya que de esta forma se dispone de más tiempo para realizar una evaluación detallada de la fuerza muscular. Actualmente, la prueba de edrofonio se reserva para pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de MG, pero que tienen resultados negativos en las pruebas de anticuerpos y electrodiagnóstico.

**Síndromes miasténicos hereditarios.** Los síndromes miasténicos congénitos (*congenital myasthenic syndromes*, CMS) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de la unión neuromuscular cuyo origen no es autoinmunitario. Estos síndromes se deben a mutaciones genéticas en las que puede estar afectado prácticamente cualquier componente de la unión neuromuscular. En las diferentes formas de CMS se han identificado alteraciones en la función de la terminación nerviosa presináptica, así como en las distintas subunidades del AChR o de la AChE. Estos trastornos comparten muchas de las características clínicas de la MG autoinmunitaria, como la debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos que en ocasiones afecta músculos extraoculares (*extraocular muscles*, EOM), párpados y músculos proximales, con distribución similar a la que se observa en la MG autoinmunitaria. Se debe sospechar CMS cuando los síntomas de miastenia se inician durante la lactancia o la niñez y las determinaciones de anticuerpos anti-AChR son negativas de ma-

nera constante. En el cuadro 381-2 se recogen las características de cuatro de las formas más frecuentes de CMS. Aunque las características clínicas, electrodiagnósticas y farmacológicas pueden sugerir el diagnóstico correcto, son necesarios análisis electrofisiológicos y moleculares complejos para establecer el diagnóstico preciso del defecto; de esta manera se pueden aplicar el tratamiento y el consejo genético correctos. En las formas en que está implicado el AChR se ha identificado una amplia gama de mutaciones en cada una de las subunidades, pero la subunidad épsilon es afectada en casi 75% de estos casos. En la mayor parte de las formas de CMS con herencia recesiva las mutaciones son heteroalélicas, es decir, cada uno de los dos alelos presentes muestra una mutación diferente.

**Diagnóstico diferencial.** En el diagnóstico diferencial de la MG se deben considerar otros trastornos que causan debilidad de la musculatura craneal y somática, incluyendo al CMS no autoinmunitario, revisado anteriormente en este capítulo; se debe citar la miastenia inducida por fármacos, síndrome miasténico de Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, LEMS), neurastenia, hipertiroidismo, botulismo, lesiones ocupativas intracraneales (tumoraciones) y oftalmoplejía externa progresiva. El tratamiento con penicilamina (utilizada para la esclerodermia o la artritis reumatoide) puede ocasionar una MG verdadera, aunque la debilidad es leve y el paciente se recupera al cabo de varias semanas o meses de interrumpida la administración del fármaco. Los aminoglucósidos en dosis muy elevadas y la procainamida pueden producir debilidad neuromuscular en las personas sanas o bien exacerbación de la debilidad en los pacientes miasténicos; en dosis muy elevadas pueden causar debilidad neuromuscular en individuos sanos.

El LEMS es un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede causar una debilidad similar a la que se produce en la MG. La musculatura proximal de los miembros inferiores está afectada con frecuencia, aunque también pueden estar afectados otros grupos musculares. Hasta en 70% de los pacientes se observan alteraciones de los pares craneales, como ptosis palpebral y diplopia, características también observadas en la MG. No obstante, ambas afecciones se pueden diferenciar fácilmente, ya que los pacientes con LEMS muestran disminución o ausencia de los reflejos; alteraciones del sistema nervioso autónomo, como sequedad de boca e impotencia, así como incremento de las respuestas después de la estimulación nerviosa repetitiva. El LEMS se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras, lo que se puede detectar por radioinmunoensayo en aproximadamente 85% de los pacientes con LEMS. Estos autoanticuerpos alteran la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas. La mayoría de los pacientes con este síndrome presentan un tumor asociado, principalmente un carcinoma pulmonar de células pequeñas, que quizás sea el causante de la respuesta autoinmunitaria. El diagnóstico de LEMS puede indicar la presencia del tumor mucho antes de que sea detectado por otros medios, lo que permite su extirpación precoz. El tratamiento del trastorno neuromuscular consiste en plasmaféresis e inmunodepresión, igual que en la MG. En el LEMS pueden ser útiles la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP)

y la piridostigmina contra los síntomas. La primera bloquea los canales del potasio, con lo que prolonga la despolarización de las terminaciones nerviosas motoras y, de este modo, intensifica la liberación de ACh. La segunda prolonga la acción de la ACh y permite interacciones repetidas con los receptores de dicho neurotransmisor.

El *botulismo* es causado por una toxina bacteriana potente producida por *Clostridium botulinum*. La toxina interfiere con la liberación de acetilcolina en la porción presináptica de la unión neuromuscular, lo que interfiere con la transmisión neuromuscular. La forma más frecuente es el botulismo alimentario, transmitido por la ingestión de alimento con la toxina; en el botulismo por heridas e intestinal, las esporas germinan y dan lugar a microorganismos que producen la toxina. Los pacientes se presentan con debilidad bulbar (p. ej., diplopía, disartria, disfagia), pero carecen de signos y síntomas sensitivos; se conservan los reflejos tendinosos profundos en la etapa inicial de la enfermedad. La debilidad se generaliza a las extremidades y puede producir insuficiencia respiratoria; los reflejos disminuyen conforme avanza la enfermedad. El estado mental es normal. Los hallazgos autonómicos incluyen fleo paralítico, estreñimiento, retención urinaria, pupilas dilatadas o poco reactivas y boca seca. La demostración de la toxina en el suero mediante bioensayo es definitiva, aunque puede ser negativa. Los estudios de conducción nerviosa revelan datos de bloqueo neuromuscular presináptico con disminución de los potenciales de acción musculares compuestos (*compound muscle action potentials, CMAP*) que aumentan de amplitud después de la estimulación repetitiva de alta frecuencia. El tratamiento incluye intubación para proteger la vía respiratoria, apoyo ventilatorio o atención hospitalaria agresiva de apoyo (p. ej., nutrición, profilaxis de trombosis venosa profunda). La antitoxina equina se administra rápidamente, antes de tener los resultados de las pruebas de laboratorio. El pronóstico es mejor entre los pacientes con la infección tipo B menores de 60 años de edad. Existe una vacuna para las personas con riesgo de exposición.

*Neurastenia* era el término acostumbrado para un síndrome de fatiga similar a la miastenia, sin una base orgánica. Estos pacientes se pueden presentar con síntomas como debilidad y fatiga, aunque en el estudio del músculo habitualmente se observa la "liberación espasmódica" característica de los trastornos no orgánicos y la fatiga en estos pacientes implica cansancio o apatía en lugar de una disminución de la fuerza muscular tras el esfuerzo repetido. El hipertiroidismo se diagnostica o excluye fácilmente mediante las pruebas de función tiroidea, que se deben realizar sistemáticamente en los pacientes con sospecha de MG. Se debe subrayar que las alteraciones de la función tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) pueden incrementar la debilidad de tipo miásténico. El botulismo puede producir esta clase de debilidad, aunque en estos casos las pupilas suelen estar afectadas y la estimulación nerviosa repetitiva determina una respuesta de incremento y no de disminución. Las tumoraciones intracraneales a veces pueden causar una diplopía que simula los síntomas de la MG, debido a la compresión de los nervios que inervan la musculatura extraocular (p. ej., meningioma de la cresta esfenoidal), aunque habitualmente la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) del cráneo y de las órbitas demuestra la lesión.

La oftalmoplejía progresiva externa es un trastorno poco frecuente que produce debilidad de la musculatura extraocular y que se puede acompañar de debilidad en la musculatura proximal de los miembros y de otras alteraciones generalizadas. La mayoría de los pacientes con este trastorno muestran alteraciones mitocondriales que pueden ser detectadas en la biopsia muscular (cap. 382).

**Búsqueda de trastornos asociados.** (Cuadro 381 -3.) Los pacientes miásténicos tienen mayor incidencia de varios procesos asociados. Se producen anomalías tímicas en alrededor de 75% de los casos. Los procesos neoplásicos (timomas) pueden producir un aumento de tamaño del timo, que se detecta mediante tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) o MRI del mediastino anterior. En los adultos jóvenes se puede observar una sombra tímica en la CT, pero el aumento del tamaño del timo en un paciente de más de 40 años de edad es muy indicativo de timoma. En 3 a 8% de los pacientes se desarrolla hiperparatiroidismo, que puede agravar el cuadro de debilidad miásténica. Se deben realizar pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con sospecha de MG. Debido a la asociación de la MG con otras enfermedades autoinmunitarias, se deben efectuar pruebas para la detección de factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares en todos los pacientes. Las infecciones crónicas de cualquier tipo pueden exacerbar la MG, por lo que deben ser descartadas meticulosamente. Por último, son útiles las cuantificaciones de la función ventilatoria, por la frecuencia y gravedad de las alteraciones respiratorias en los pacientes miásténicos.

Como consecuencia de los efectos colaterales de los glucocorticoides y de otros inmunodepresores utilizados en el tratamiento de la MG, se debe efec-

## I TRASTORNOS QUE SE ACOMPAÑAN DE MIASTENIA GRAVE

### | Y MÉTODOS DE LABORATORIO RECOMENDADOS

#### Trastornos coexistentes

**Trastornos del timo:** timoma, hiperplasia

Otras **trastornos autoinmunitarios:** *tiroideos* de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatosis, antecedente familiar de trastorno autoinmunitario

**Trastornos o circunstancias que pueden exacerbar la miastenia grave:** hipertiroidismo o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico de otras enfermedades (véase cuadro 381-4)

**Enfermedades que pueden interferir en el tratamiento:** tuberculosis, diabetes, úlcera péptica, hemorragia del aparato gastrointestinal, nefropatías, hipertensión, asma, osteoporosis, obesidad

#### Métodos de laboratorio o gabinete recomendados

CT o MRI de mediastino

Métodos para diagnóstico de lupus eritematoso, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos antitiroideos

Estudios de función tiroidea

Cutirreacciones con PPD

Radiografía de tórax

Medición de glucemia con sujeto en ayunas, hemoglobina A1c

Pruebas de función pulmonar

Densitometría ósea en ancianos

Moto: PPD, derivado proteíncico purificado (*puriñed protein derivative*).

**Fuente:** con autorización de RT Johnson, JW Griffin (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease*, 4th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p 379.

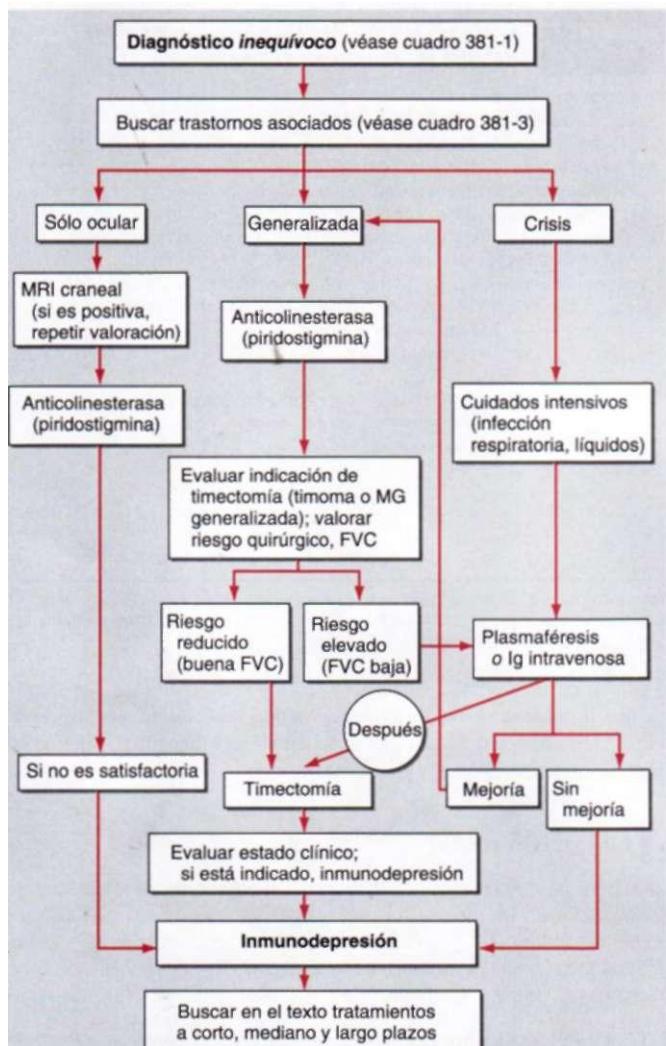
tuar una minuciosa investigación, descartando específicamente la presencia de infección crónica o latente (como tuberculosis o hepatitis), hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y glaucoma.

## 0 MIASTENIA GRAVE

El pronóstico ha mejorado considerablemente como resultado de los avances terapéuticos; casi todos los pacientes miásténicos pueden reanudar una vida normal con tratamiento adecuado. Los métodos terapéuticos más importantes que se emplean en la MG son anticolinesterásicos, inmunodepresores, timectomía y plasmaféresis o inmunglobulina por vía intravenosa (*intravenous immunoglobulin, IVIg*) (fig. 381-2).

**ANTICOLINESTERÁSICOS.** La mayoría de los pacientes miásténicos experimentan al menos mejoría parcial con los anticolinesterásicos, aunque sólo unos pocos consiguen una mejoría completa. La piridostigmina es el anticolinesterásico que se utiliza con mayor frecuencia. Como norma, el efecto beneficioso de la piridostigmina por vía oral comienza al cabo de 15 a 30 min y dura entre 3 y 4 h, aunque la respuesta individual es variable. El tratamiento se inicia con una dosis moderada, por ejemplo 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día. La frecuencia y la cantidad de la dosis se deben ajustar a las necesidades individuales del paciente durante el día. Así, los pacientes con debilidad para masticar y deglutar pueden tomar el medicamento antes de las comidas, de modo que la concentración máxima coincida con la hora de la comida. Los comprimidos de piridostigmina de acción prolongada pueden ser útiles para ayudar a los pacientes a pasar la noche, pero no se deben utilizar nunca como medicación diurna debido a que su absorción es variable. La dosis útil máxima de piridostigmina rara vez excede de 120 mg cada 3 a 6 h durante el día. La sobredosis de anticolinesterásicos puede producir aumento de la debilidad y otros efectos secundarios. En algunos pacientes, la aparición de efectos secundarios muscarínicos debidos a los anticolinesterásicos (diarreas, espasmos abdominales, salivación, náusea) puede limitar la dosis tolerada. Son útiles atropina-difenoxilato o loperamida para tratar síntomas digestivos.

**TIMECTOMÍA.** Hay dos aspectos que se deben diferenciar: 1) la extirpación quirúrgica de un timoma y 2) la timectomía como tratamiento de la MG. En el caso del timoma, la extirpación quirúrgica es necesaria por la posibilidad de diseminación local del tumor, aunque la mayor parte de los timomas son benignos. Si no hay tumor, los datos sugieren que hasta 85% de los pacientes mejoran después de la timectomía; de ellos, casi 35% alcanzan un estado de remisión sin necesidad de tratamiento farmacológico. No obstante, la mejoría se suele retrasar meses a años. La ventaja de la timectomía es que ofrece la posibilidad de un efecto beneficioso a largo plazo y disminuye o elimina en algunos casos la necesidad de tratamiento médico continuo. Debido a estos posibles efectos beneficiosos y del escaso riesgo que tiene en manos experimentadas, la timectomía ha ganado aceptación de forma general en el tratamiento de la MG. Se considera que hay que llevar a cabo una timectomía en todos los pacientes con MG generalizada entre la pubertad y los 55 años de edad como mínimo. Todavía no se ha llegado a un acuerdo sobre si se debe recomendar la timectomía como norma en los niños, en los adultos mayores de 55 años y en los pacientes con debilidad limitada a la musculatura ocular. También hay evidencia de que los pacientes con MG y anticuerpos contra MuSK a veces no responden a la timectomía. La timectomía se debe llevar a cabo en un hospital donde este procedimiento se realice regularmente y se disponga



de personal experimentado en el tratamiento preoperatorio y posquirúrgico, en la anestesia y en las técnicas quirúrgicas de la timectomía total.

**INMUNODEPRESIÓN.** La inmunodepresión con glucocorticoides, azatioprina y otros fármacos es eficaz en casi todos los pacientes con MG. La elección de los fármacos o de otros tratamientos immunorreguladores debe estar basada en sus beneficios y riesgos relativos para cada paciente, así como en la urgencia del tratamiento. Es útil establecer un plan terapéutico según los objetivos a corto, mediano y largo plazos. Por ejemplo, si es esencial la mejoría inmediata debido a la magnitud de la debilidad o a la necesidad del paciente de retornar a sus actividades lo antes posible, se puede realizar plasmaférésis o administrar inmunoglobulina por vía intravenosa (IVIg). Con respecto al plazo medio, los glucocorticoides y la ciclosporina suelen producir una mejoría clínica en un lapso de uno a tres meses. Los efectos beneficiosos de la azatioprina y del mofetil de micofenolato suelen comenzar al cabo de muchos meses (hasta un año), pero estos fármacos tienen ventajas en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con MG. Para el paciente ocasional de miastenia grave que es genuinamente refractario al tratamiento con los inmunodepresores comunes, un ciclo de ciclofosfamida en altas dosis puede brindar beneficio perdurable (tal vez permanente) al "reestimular" el sistema inmunitario. En dosis altas, este antineoplásico elimina los linfocitos maduros pero deja indemnes a los precursores hematopoyéticos (hemoblastos), porque expresan la enzima deshidrogenasa de aldehido, que hidroliza la ciclofosfamida. En la actualidad, esta estrategia se reserva para individuos verdaderamente refractarios y se realizará sólo en una institución que conozca en detalle esta farmacoterapia.

**Corticoterapia.** Los glucocorticoides, si se utilizan de manera apropiada, producen mejoría de la debilidad miasténica en la gran mayoría de los enfermos. Para llevar al mínimo los efectos adversos de estos productos habrá que administrar prednisona en una sola dosis, en vez de dosis fraccionadas durante el día. La dosis inicial de prednisona debe ser relativamente baja (15 a 25 mg/día) para evitar la debilidad precoz que se produce en alrededor de 33% de los pacientes tratados inicialmente con un régimen de dosis elevadas. Esta dosis se incrementa de manera gradual, dependiendo de la

tolerancia del paciente (por lo general 5 mg/día a intervalos de dos a tres días), hasta que se produzca una mejoría clínica significativa o se alcance una dosis de 50 a 60 mg/día. Esta dosis se mantiene durante uno a tres meses; el objetivo es reducir la dosis a cero o a una cantidad mínima el día "que no se aplica". Por lo general, los pacientes comienzan a mejorar varias semanas después de alcanzar la dosis máxima y esta mejoría sigue progresando durante meses o años. La dosis de prednisona se puede reducir de manera gradual, aunque se suelen requerir muchos años o meses para determinar la dosis mínima eficaz, por lo que es necesario un control meticuloso. Sólo unos pocos pacientes pueden prescindir completamente de inmunodepresores. Los enfermos que toman glucocorticoides a largo plazo deben ser controlados de manera minuciosa para evitar o tratar los efectos adversos de estos fármacos. Los errores más frecuentes en el tratamiento esteroideo de los pacientes miasténicos son: 1) persistencia insuficiente: la mejoría puede tardar en presentarse y hacerlo de manera gradual; 2) disminución de la dosis de esteroides con demasiada prontitud, rapidez o cantidad, y 3) falta de atención a la prevención y tratamiento de los efectos secundarios. El control de los pacientes tratados con glucocorticoides se expone en el capítulo 336.

**Otros inmunodepresores.** El mofetil de micofenolato, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y a veces la ciclofosfamida son efectivos en muchos pacientes, ya sea solos o en diversas combinaciones.

El mofetil de micofenolato es uno de los fármacos más usuales en el tratamiento de la MG por su efectividad y falta relativa de efectos colaterales. Se recomienda una dosis de 1 a 1.5 g dos veces al día. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de purinas por la vía *de novo*. Debido a que los linfocitos carecen de la vía alternativa de "rescate" presente en el resto de las células, el micofenolato inhibe la proliferación de linfocitos pero no la de otras células. No destruye ni elimina los linfocitos autorreactivos preexistentes y, por tanto, la mejoría clínica en enfermedades autoinmunitarias como la MG se puede retrasar durante varios meses y hasta un año, hasta que desaparecen de manera espontánea los linfocitos autorreactivos preexistentes. La ventaja del micofenolato radica en su ausencia relativa de efectos adversos, con producción sólo ocasional de diarrea y algunos casos de leucopenia. Este fármaco se ha convertido en el tratamiento a largo plazo de elección en los pacientes miasténicos. Desafortunadamente, el costo del micofenolato aún es muy alto (alrededor de 6 400 dólares anuales para 1 g cada 12 h).

Hasta hace poco, la azatioprina era el más utilizado de estos fármacos debido a su relativa inocuidad en la mayoría de los pacientes. Su efecto terapéutico se puede sumar al que producen los glucocorticoides, permite disminuir la dosis de estos últimos, o ambos efectos. No obstante, hasta 10% de los pacientes no toleran la azatioprina debido a reacciones idiosincrásicas consistentes en síntomas seudogripales como fiebre y malestar, depresión de la médula ósea o alteraciones de la función hepática. Para comprobar la aparición de efectos adversos se debe administrar una dosis inicial de 50 mg/día. Si el paciente tolera esta dosis, se debe incrementar de modo gradual hasta que el recuento leucocítico disminuya aproximadamente 3 000 a 4 000/pl. En los pacientes que están recibiendo simultáneamente esteroides, la leucocitosis excluye la utilización de esta medida. Se pueden utilizar como indicadores de la idoneidad de la dosis de azatioprina la reducción del recuento de linfocitos por debajo de 1 000/pl o el aumento del volumen corporcular medio (o ambos). La dosificación más frecuente es de 2 a 3 mg/kg de peso corporal total. El efecto benéfico de la azatioprina tarda al menos tres a seis meses en iniciarse y aún más en alcanzar su máximo. En personas que reciben azatioprina nunca se utilizará alopurinol para combatir la hiperuricemia, porque los dos fármacos comparten una vía de degradación común; el resultado puede ser depresión profunda de la médula ósea, por intensificación de los efectos de la azatioprina.

Los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y tacrolimus (FK506) son casi tan efectivos como la azatioprina y se usan cada vez más en el tratamiento de la MG. Su efecto benéfico se alcanza en menos tiempo que el de la azatioprina. Cualesquier de estos fármacos se puede usar solo, pero casi siempre se utilizan como adjunto a los glucocorticoides para reducir la dosis de éstos. La dosis usual de ciclosporina es 4 a 5 mg/kg al día y la dosis promedio de tacrolimus es 0.1 mg/kg al día, dividido en dos dosis iguales al día (para minimizar los efectos colaterales). Los efectos secundarios de estos fármacos son hipertensión y nefrotoxicidad, por lo que se debe mantener una vigilancia cuidadosa. Las concentraciones sanguíneas "mínimas" se cuantifican 12 h después de la dosis despitiva. La dosis terapéutica para la ciclosporina es 150 a 200 ng/L y la de tacrolimus es de 5 a 15 ng/litro.

La ciclofosfamida se reserva para los pacientes ocasionales que no responden a otros fármacos (véase antes la discusión sobre tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida).

**PLASMAFÉRESIS Y CONCENTRADO INTRAVENOSO DE INMUNOGLOBULINA.** La plasmaférésis se ha utilizado como tratamiento en la MG. El plasma, que contiene los anticuerpos patógenos, es separado mecánicamente de las células sanguíneas, que son devueltas al paciente. Por lo general se realiza un ciclo de cinco intercambios (3 a 4 L por intercambio) durante un periodo de 10 a 14 días. La plasmaférésis disminuye en un corto tiempo la concentración de anticuerpos anti-AChR, produciendo una mejoría clínica en muchos pacientes. Por tanto, es útil como medida

terapéutica temporal en los pacientes graves, así como para mejorar el estado del enfermo antes de la cirugía (p. ej., timectomía).

Las indicaciones para el uso del concentrado de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) son las mismas que para la plasmaférésis: producir una mejoría rápida en el paciente que está atravesando un periodo difícil de debilidad miasténica o antes de la intervención quirúrgica. Este tratamiento ofrece las ventajas de que no requiere un equipo especial ni una vía venosa de gran calibre. La dosis habitual es de 2 g/kg durante cinco días consecutivos (dosis total, 400 mg/kg/día). Si lo tolera el paciente, el ciclo de IVIg se puede reducir para administrar toda la dosis en un periodo de tres días. Alrededor de 70% de los pacientes experimentan mejoría, que comienza durante el tratamiento o en la semana que sigue y persiste durante semanas a meses. No se conoce el mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa; el tratamiento no tiene un efecto constante sobre el valor detectable de anticuerpos anti-AChR circulantes. Las reacciones adversas por lo común no son graves, pero incluyen cefalea, sobrecarga hídrica y en raras ocasiones meningitis aséptica o insuficiencia renal. Es mejor usar pocas veces el concentrado de IVIg como tratamiento a largo plazo, en vez de los inmunodepresores administrados racionalmente. Por desgracia existe una tendencia cada vez mayor de los médicos no familiarizados con los tratamientos inmunodepresores a depender de la administración repetida del concentrado de IVIg en goteo intravenoso, que es una técnica incómoda, que produce sólo beneficios intermitentes y que es costosa. El tratamiento a mediano y largo plazos de los pacientes miasténicos obliga a recurrir a otros métodos terapéuticos ya mencionados en este capítulo.

**TRATAMIENTO DE LA CRISIS MIASTÉNICA.** La crisis miasténica se define como una exacerbación de la debilidad suficiente para poner en peligro la vida; suele consistir en insuficiencia respiratoria causada por debilidad de la musculatura intercostal y diafragmática. Rara vez ocurre en pacientes que reciben cuidados adecuados. El tratamiento se debe llevar a cabo en una unidad de cuidados intensivos por médicos con experiencia en el tratamiento de miastenia grave, insuficiencia respiratoria y enfermedades infecciosas así como en la terapia hidroelectrolítica. La posibilidad de que el deterioro se deba a medicación anticolinesterásica excesiva ("crisis colinérgica") se debe excluir mediante la interrupción temporal de los anticolinesterásicos. La causa más frecuente de la crisis miasténica es infección intercurrente. Ésta debe ser tratada de inmediato debido a que pueden estar afectadas las defensas mecánicas e inmunitarias del paciente. El enfermo miasténico con fiebre e infección precoz debe ser tratado como cualquier otro paciente inmunodeprimido. Las bases esenciales del tratamiento son el tratamiento antibiótico rápido y eficaz, la ventilación asistida y la fisioterapia pulmonar. Como ya se dijo, la plasmaférésis o la IVIg suele ser útil para acelerar la recuperación del paciente.

#### FÁRMACOS QUE SE DEBEN EVITAR EN PACIENTES MIASTÉNICOS.

Hay informes sobre los efectos adversos de muchos medicamentos en los pacientes con miastenia grave (cuadro 381-4). Sin embargo, no todos los sujetos tienen reacciones desfavorables con todos estos fármacos. Por otra parte, no todos los fármacos "seguros" se pueden usar con impunidad en pacientes con MG. Como regla, los medi-

#### | FÁRMACOS CON INTERACCIONES EN LA MIASTENIA GRAVE (MG)

##### Fármacos que pueden exacerbar la MG

###### Antibióticos

**Aminoglucósidos:** por ejemplo, estreptomicina, tobramicina, kanamicina

**Quinolonas:** por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina

**Macrólidos:** por ejemplo, eritromicina, azitromicina, telitromicina

###### Relajantes musculares no despolarizantes para cirugía

D-tubocurarina (curare), pancuronio, vecuronio, atracurio

###### Bloqueadores beta

Propranolol, atenolol, metoprolol

###### Anestésicos locales y fármacos relacionados

Procaina, lidocaína en grandes cantidades

Procaínamida (para arritmias)

###### Toxina botulínica

El botox exacerbaba la debilidad

###### Derivados de la quinina

Quinina, quinidina, cloroquina, melfloquina (Lariam)

###### Magnesio

Disminuye la liberación de acetilcolina

###### Penicilamina

Puede causar miastenia grave

###### Fármacos con interacciones importantes en la MG

###### Ciclosporina

Gran variedad de interacciones farmacológicas que pueden elevar o reducir la concentración de ciclosporina

###### Azatioprina

Evitar allopurinol; la combinación causa mielosupresión

Hoja de evolución de la miastenia grave				
Datos de la anamnesis	Normales	Satisfactorios	Regulares	Inadecuados
Diplopia	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Ptosis	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Extremidades escapulares	Normales	Limitación leve	Deficiencia en algunas actividades de la vida diaria	Limitación clara
Extremidades pélvicas	Normales	Fatiga al caminar y correr	Marcha sólo en distancias limitadas	Marcha mínima
Lenguaje	Normal	Disartria	Disartria profunda	Habla ininteligible
Voz	Normal	Apagamiento	Deficiente	Muy deteriorada
Masticación	Normal	Fatiga al masticar alimentos normales	Fatiga al masticar alimentos blandos	Alimentación por sonda
Deglución	Normal	Alimentos normales	Sólo alimentos blandos	Alimentación por sonda
Respiración	Normal	Disnea con esfuerzos poco comunes	Disnea con cualquier esfuerzo	Disnea en reposo

#### Datos de la exploración

Tiempo de abducción	
Presión arterial	Pulso
Peso	de extremidades escapulares
Edema	Deltoides
Capacidad vital	Biceps
¿Cataratas?	Tríceps
D	Prensión
Movimientos extraoculares	Psoas ilíaco
Tiempo que dura la ptosis	Cuadríceps
Cara	Músculos isquiotibiales
	Otros

**FIGURA 381-3. Formulario abreviado para la evaluación del tratamiento de la miastenia grave.**

camentos listados se deben evitar siempre que sea posible^ los individuos con miastenia se deben vigilar de cerca cuando se les administre cualquier fármaco nuevo.

#### EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Para valorar la eficacia del tratamiento y las reacciones adversas farmacoinducidas es importante valorar en la primera sesión el estado clínico del enfermo y repetir la revisión de manera sistemática en exploraciones prefijadas. Dada la variabilidad de los síntomas de la miastenia, hay que tomar en consideración los datos propios del momento y también los signos detectados en la exploración. Los métodos clínicos más útiles comprenden el tiempo de abducción con el brazo extendido hacia delante (incluso 5 min completos); la capacidad vital forzada; el arco de los movimientos extraoculares y el lapso que transcurre hasta que surge ptosis en la mirada ascendente. También es importante valorar la fuerza de los músculos manuales o, de preferencia, la dinamometría cuantitativa de los músculos de las extremidades, en particular los proximales. Un formulario de valores normales puede incluir un resumen del estado del enfermo y orientar en los resultados del tratamiento; en la figura 381-3 se presenta un ejemplo abreviado. La disminución progresiva de los anticuerpos contra receptores de acetilcolina también puede aportar información útil en la clínica sobre la eficacia y el tratamiento; por el contrario, el incremento de este valor durante la fase de disminución gradual de las dosis de los inmunodepresores puede anticipar la exacerbación clínica. Para medir de manera fiable los valores de anticuerpos contra receptores de ACh, es mejor comparar los cuantificados en alícuotas de suero congelado obtenido previamente con los de muestras séricas actuales en cuantificaciones simultáneas.

#### LECTURAS ADICIONALES

DRACHMAN DB et al: Treatment of refractory myasthenia gravis: "Rebooting" with high dose cyclophosphamide. Ann Neurol 53:29, 2003

LINDSTROM JM: Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 23:453, 2000

SCHNEIDER-GOLD C et al: Mycophenolate mofetil and tacrolimus: New therapeutic options in neuroimmunological diseases. Muscle Nerve 34:284, 2006

ZINMAN L et al: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. Neurology 68:837, 2007

# 382

## Distrofias musculares y otras enfermedades musculares

Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato,  
Jerry R. Mendell

Las enfermedades que afectan músculos de fibra estriada (esqueléticos), llamadas también miopatías, son trastornos con cambios estructurales o deficiencia funcional de tales órganos. Los cuadros patológicos de esta categoría se pueden diferenciar de otras enfermedades de la unidad motora (como serían las de la motoneurona inferior o de la unión neuromuscular) por algunos signos clínicos y datos de laboratorio característicos. La miastenia grave y enfermedades similares se exponen en el capítulo 381; derinatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión se tratan en el capítulo 383.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de una miopatía incluyen debilidad simétrica proximal en las extremidades (brazos o piernas) con conservación de reflejos y sensibilidad. La pérdida sensitiva relacionada sugiere lesión del nervio periférico o el sistema nervioso central (SNC), más que una miopatía. En ocasiones los trastornos que afectan los cuerpos celulares de las neuronas motoras en la médula espinal (enfermedad de las células del asta anterior), la unión neuromuscular o los nervios periféricos simulan el cuadro clínico de la miopatía.

**Debilidad muscular.** Los síntomas de debilidad muscular pueden ser intermitentes o persistentes. Los trastornos que ocasionan *debilidad intermitente* (fig. 382-1) son miastenia grave, parálisis periódicas (hipopotasiémica, hipertoniasiemica y paramiotonía congénita) y cuadros de déficit energético metabólico de la glucólisis (en especial por déficit de miofosforilasa) y de la utilización de los ácidos grasos (déficit de palmitoiltransferasa de carnitina y algunas miopatías mitocondriales). Las situaciones de déficit energético provocan roturas de las fibras musculares debidas a la actividad física, acompañadas de mioglobinuria, que da a la orina un color marrón claro u oscuro.

La mayor parte de las enfermedades musculares causan *debilidad persistente* (fig. 382-2). En gran parte de ellas, incluidas casi todas las formas de distrofia muscular, polimiositis y dermatomiositis, los músculos proximales presentan mayor debilidad que los distales, y los músculos faciales están respetados, un patrón que se denomina en *cinturas*. El diagnóstico diferencial se limita más

bien a otras características de la debilidad. La debilidad de los músculos de la cara (dificultad para el cierre de párpados y falta de sonrisa) y la escápula alada (fig. 382-3) son características de la distrofia facioescapulohumeral. La debilidad de músculos de la cara y zona distal de extremidades que se acompaña de miotonía en la prensión manual prácticamente es patognomónica de la distrofia miotónica. Cuando hay debilidad en otros músculos inervados por pares craneales, con ptosis o debilidad de músculos extraoculares, los principales trastornos a considerar incluyen alteraciones de la unión neuromuscular, distrofia muscular oculofaríngea, miopatías mitocondriales o alguna de las miopatías congénitas (cuadro 382-1). Un modelo patognomónico de la miositis con cuerpos de inclusión es el de atrofia y debilidad de los músculos flexores del antebrazo (flexores de la muñeca y dedos) y del cuadríceps, a menudo asimétrico. Aunque menos frecuente, tiene gran importancia diagnóstica la presencia de un síndrome de cabeza caída, indicativo de debilidad selectiva de los músculos extensores del cuello. Las enfermedades neuromusculares más importantes manifestadas con este patrón de debilidad incluyen miastenia grave, esclerosis lateral amiotrófica, miopatía nemalina de inicio tardío, hiperparatiroidismo, miositis focal y algunas formas de miopatía con cuerpos de inclusión. Un tipo final, reconocido por la debilidad preferencial en la parte distal de las extremidades, es típico de una categoría única de distrofia muscular, las miopatías distales.

Es importante la exploración física de la capacidad funcional para descubrir el patrón de la debilidad (cuadro 382-2). El signo de Gowers (fig. 382-4) es especialmente útil. La observación de la marcha del paciente puede poner de manifiesto una postura lordótica debida a la combinación de debilidad en tronco y en cadera, a menudo exagerada porque el paciente camina de puntillas (fig. 382-5). La "marcha de ánade" se debe a la incapacidad de los músculos de la cadera de impedir la caída de la propia cadera. La hiperextensión de la rodilla (*genu recurvatum*) es característica de la debilidad del cuadríceps; la marcha de gallo, debida a pie péndulo, acompaña a la debilidad distal.

Cualquier trastorno que causa debilidad muscular se puede acompañar de *fatiga* dada la imposibilidad de mantener la fuerza (fatigabilidad patológica). Este trastorno se debe diferenciar de la astenia, un tipo de fatiga ocasionada por el cansancio excesivo o la falta de energía. Los síntomas asociados pueden ser útiles para diferenciar la astenia y la fatigabilidad patológica. La astenia suele acompañarse de tendencia del paciente a evitar las actividades físicas, somnolencia diurna con necesidad de siestas frecuentes y dificultad de concentración en actividades como la lectura. El paciente también puede presentar estrés intenso y depresión. Por tanto, la astenia no es una miopatía. Por el contrario, la fatigabilidad patológica se observa en enfermedades de la transmisión neuromuscular y en trastornos de la producción de energía como los defectos en la glucólisis, en el metabolismo lipídico o en la producción energética mitocondrial. La fatigabilidad patológica también se observa en las miopatías crónicas debido a la dificultad del paciente de realizar una tarea con su masa muscular disminuida. La fatigabilidad patológica se acompaña de

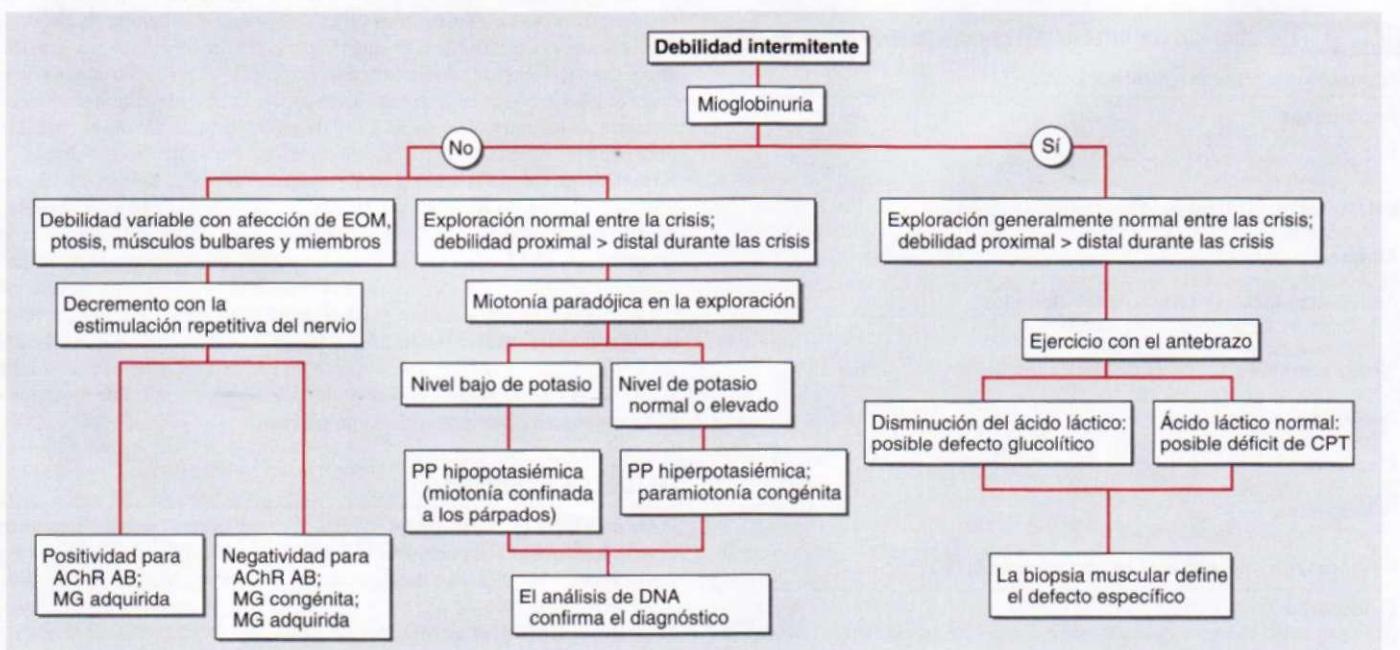
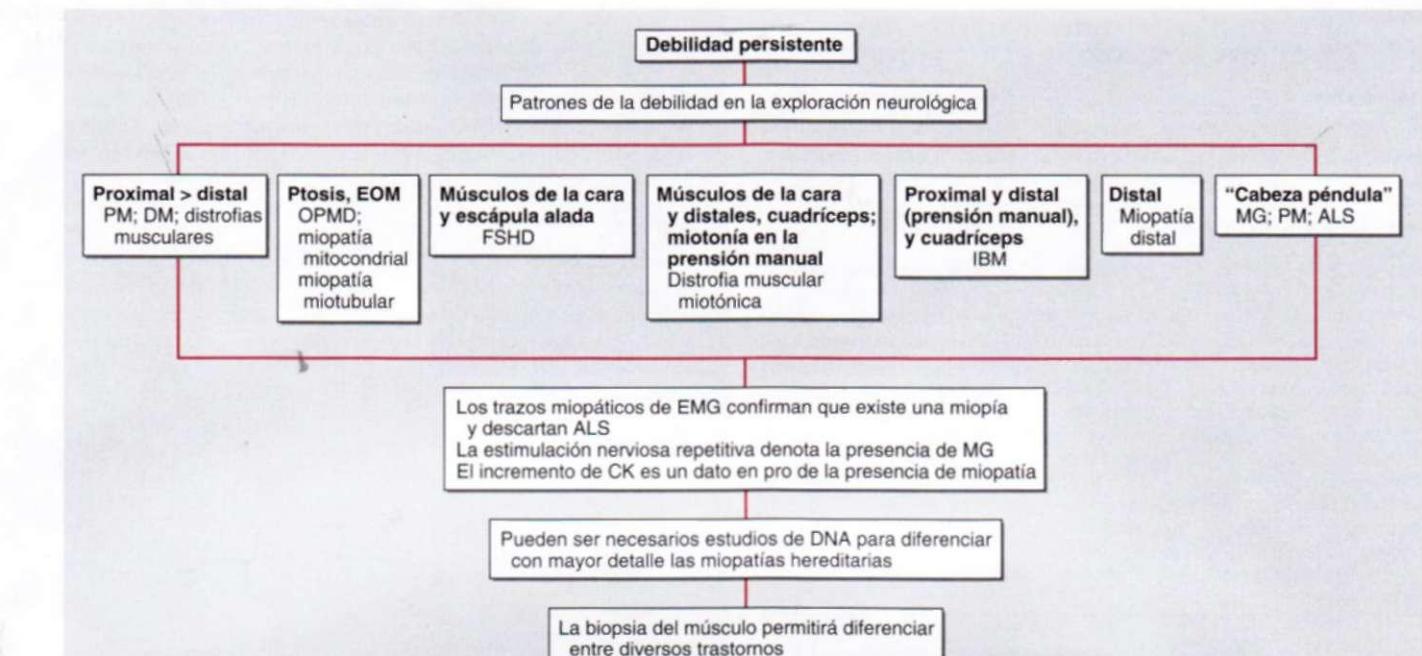


FIGURA 382-1. Evaluación diagnóstica en los cuadros de debilidad intermitente. EOM, músculos extraoculares (extraocular muscles); AChR AB, anticuerpo

contra el receptor de la acetilcolina (acetylcholine receptor antibody); PP, parálisis periódica; CPT, palmitoiltransferasa de carnitina; MG, miastenia grave.



**FIGURA 382-2.** Evaluación diagnóstica de la debilidad persistente. La exploración revela uno de siete perfiles de debilidad. El perfil de debilidad, en combinación con los datos de laboratorio, permite llegar al diagnóstico. EOM, músculo extraocular; OPMD, distrofia muscular oculofaringea (*oculopharyngeal muscular dystrophy*); FSHD, distrofia facioescapulohumeral (*fascioscapulohumeral dystrophy*); IBM, miositis de cuerpos de inclusión (*inclusion body myositis*); DM, dermatomiositis; PM, polimiositis; MG, miastenia grave; ALS, esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*); CK, creatincinasa.

alteraciones clínicas o analíticas. La fatiga sin estas características casi nunca indica una enfermedad muscular primaria.

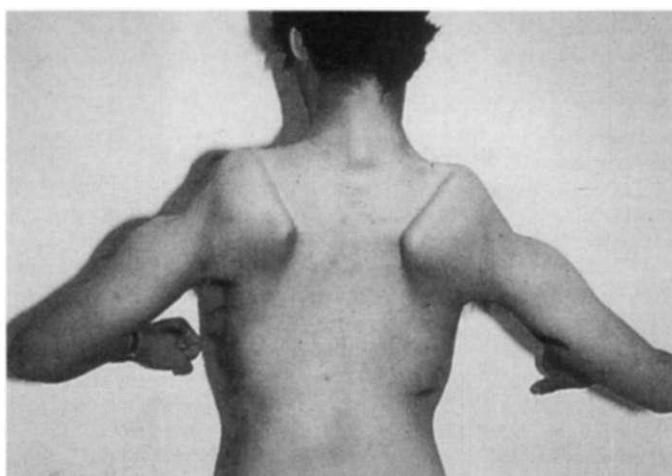
**Olor muscular (mialgias), calambres y rigidez.** El dolor muscular se puede asociar a actividad muscular involuntaria que produce calambres, contracciones o rigidez muscular. Por el contrario, la mialgia verdadera, que puede ser localizada o generalizada, no implica actividad involuntaria y se puede acompañar de debilidad, dolor con la palpación o tumefacción. Ciertos fármacos causan mialgias verdaderas (cuadro 382-3).

Existen dos trastornos musculares dolorosos de especial importancia, ninguno de los cuales se asocia a debilidad muscular. La **fibromialgia** es una forma frecuente y mal conocida de síndrome doloroso miofascial. Los pacientes presentan dolor muscular intenso espontáneo y a la palpación, con puntos dolorosos específicos, trastornos del sueño y fatigabilidad. Las mediciones de la creatincinasa (**creatine kinase**, CK) sérica y la velocidad de eritrosedimentación (**erythrocyte sedimentation rate**, FSR) son normales (cap. 329). La **polimialgia reumática** se observa más bien en personas mayores de 50 años y se caracteriza por rigidez y dolor de hombros, zona lumbar, caderas y muslos (cap. 319). Aumenta la ESR, en tanto que son normales CK sérica, signos electromiográficos (EMG) y datos de la biopsia de músculo. La arteritis temporal, un cuadro inflamatorio de las arterias de mediano o gran calibre que por lo

común afecta una o más ramas de la arteria carótida, puede acompañarse de polimialgia reumática. Hay peligro de que la visión disminuya o desaparezca por neuritis isquémica del nervio óptico. Los glucocorticoides pueden aliviar las mialgias y proteger de la pérdida visual.

El dolor localizado de músculos más a menudo es de origen traumático. Una causa frecuente del dolor de comienzo repentino es la rotura de tendones; el vientre muscular tiene aspecto redondeado y más corto, en comparación con el del lado normal. El bíceps braquial y los tendones de Aquiles son particularmente vulnerables a la rotura. Son causas raras de mialgia localizada la infección y la infiltración neoplásica de un músculo.

El **espasmo muscular (calambre)** es una contracción muscular localizada, involuntaria y dolorosa, con endurecimiento visible o palpable del músculo. Dichos espasmos comienzan de modo repentino, son breves y pueden occasionar posturas anormales de las articulaciones. En el electromiograma se observa descarga de unidades motoras, lo cual refleja su origen, que son las descargas neuronales espontáneas. Los espasmos musculares suelen aparecer en trastornos neurológicos, en particular la enfermedad de motoneuronas (cap. 369), radiculopatías y polineuropatías (cap. 379), pero no constituye un signo característico de muchas de las miopatías primarias. La excepción sería la distrofia muscular de Duchenne, porque una de las manifestaciones frecuentes son los trastornos en los músculos de la pantorrilla. Los calambres musculares también son frecuentes en el embarazo.



**FIGURA 382-3.** Distrofia facioescapulohumeral con escápula alada prominente.

#### • CAUSAS NEUROMUSCULARES DE PTOSIS

##### I U OFTALMOPLEJÍA

Neuropatía periférica

Síndrome de Guillain-Barré

Síndrome de Miller-Fisher

Unión neuromuscular

Botulismo

Síndrome de Lambert-Eaton

Miastenia grave

Miastenia congénita

Miopatía

Miopatías mitocondriales

Síndrome de Kearns-Sayre

Oftalmoplejía externa progresiva

Distrofia muscular oculofaringea y oculofaríngeal distal

Distrofia miotónica (sólo ptosis)

Miopatía congénita

Miotubular

Nemalina (sólo ptosis)

Hipertiroidismo/enfermedad de Graves (oftalmoplejía sin ptosis)

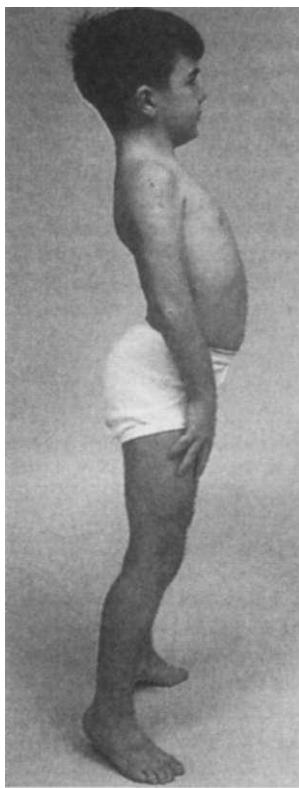
**CUADRO 382-2 CARACTERÍSTICAS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA QUE PERMITEN DETECTAR DEBILIDAD MUSCULAR**

**Alteración funcional**

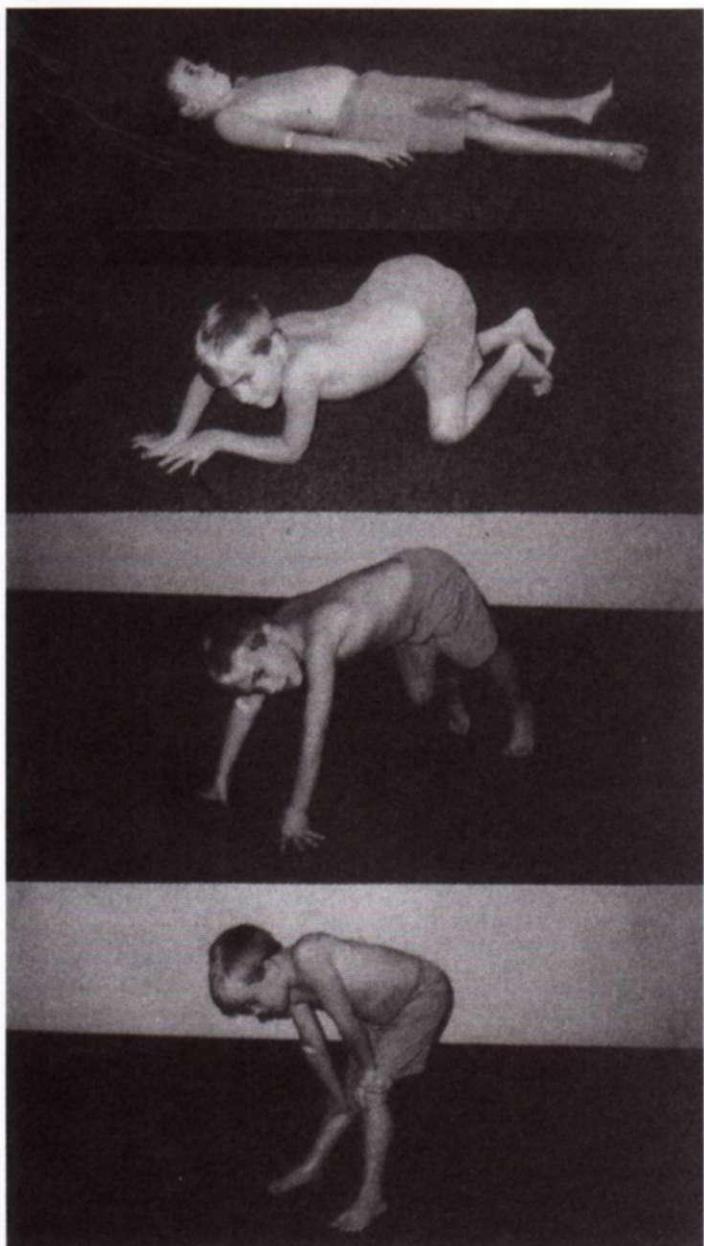
Incapacidad de cerrar los párpados con fuerza  
 Incapacidad de "hacer buches" con la boca  
 Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición prona  
 Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición supina  
 Incapacidad de levantar los brazos por encima de la cabeza  
 Incapacidad de caminar sin hiperefctender la rodilla (*genu recurvatum*)  
 Incapacidad de caminar estableciendo contacto de los talones con el suelo (de puntillas)  
 Incapacidad de levantar el pie al caminar (marcha de gallo o pie péndulo)  
 Incapacidad de caminar sin "marcha de ánade"  
 Incapacidad de levantarse del suelo sin subir primero las extremidades (signo de Gowers)  
 Incapacidad de levantarse de la silla sin utilizar los brazos

**Debilidad muscular**

Músculos faciales superiores  
 Músculos faciales inferiores  
 Músculos extensores del cuello  
 Músculos flexores del cuello  
 Músculos proximales de los brazos (pueden ser sólo los músculos que estabilizan la escápula)  
 Músculos extensores de la rodilla  
 Acortamiento del tendón de Aquiles  
 Compartimiento anterior de la pierna  
 Músculos de la cadera  
 Músculos de la cadera  
 Músculos de la cadera



**FIGURA 382-5.** Postura lordótica exagerada por la permanencia de puntillas, asociada a debilidad del tronco y la cadera.



**FIGURA 382-4.** Signo de Gowers en el que el paciente utiliza los brazos para subir las piernas y así levantarse del suelo.

La *contractura muscular* es diferente de los calambres musculares. En ambos procesos el músculo presenta endurecimiento, pero la contractura se debe a un fracaso energético en los trastornos de la glucólisis. El músculo no puede relajarse tras la contracción muscular activa. En el EMG se observa silencio eléctrico. Existe confusión debido a que el término "contractura" también se refiere a un músculo que no puede ser distendido de manera pasiva hasta su longitud normal (contractura fija) por fibrosis. En algunas enfermedades musculares, especialmente en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y en la miopatía de Bethlem, se producen contracturas fijas en las fases iniciales, lo que constituye una característica distintiva importante de estas enfermedades.

La *rigidez muscular* se refiere a un fenómeno diferente. Algunos pacientes con inflamación articular y periarticular sienten rigidez. Este trastorno es distinto de los cuadros de hiperexcitabilidad motora que causan rigidez muscular. En el *síndrome de la persona rígida* las descargas espontáneas de las neuronas motoras de la médula producen contracciones musculares involuntarias que afectan principalmente los músculos axiles (tronco) y proximales de las extremidades inferiores. La marcha se torna rígida y difícil y hay hiperlordosis de la columna lumbar. Los espasmos musculares episódicos y sobreañadidos son desencadenados por movimientos repentinos, ruidos inesperados y perturbaciones emocionales. Los músculos se relajan durante el sueño. En alrededor de dos tercios de los casos hay anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (en suero). En la *neuromiotonía* (*síndrome de Isaac*) ocurre hiperexcitabilidad de los nervios periféricos, que se manifiesta por actividad continua de fibras musculares. La *miocimia* (ondulaciones continuas del músculo) y la deficiente relajación muscular son los

**CUADRO 382-3 FÁRMACOS QUE CAUSAN MIALGIA VERDADERA**

Aminocaproico épsilon, ácido  
 Ciclosporina  
 Cimetidina  
 Cocaína  
 Danazol  
 Emetina  
 Estatinas y otros agentes reductores del colesterol  
 Heroína  
 Labetalol  
 Metadona  
 Oro  
**D**-penicilamina  
**L**-triptófano  
 Zidovudina

resultados. Los músculos del miembro pélvico están rígidos y su contracción constante origina hiperhidrosis de las extremidades. Dicha hiperexcitabilidad de nervios periféricos es mediada por anticuerpos dirigidos contra los canales (conductos) del potasio regulados por voltaje. El sitio de origen de las descargas nerviosas espontáneas es predominantemente la porción distal de los nervios motores.

La *miotonía* es un cuadro de contracción muscular prolongada que se sigue de relajación muscular lenta. Siempre se produce tras activación muscular (miotonía de acción), generalmente voluntaria, aunque también puede aparecer por estimulación mecánica (miotonía por percusión) del músculo. La miotonía causa dificultades para liberar los objetos tras su sujeción firme con la mano. En la distrofia muscular miotónica tipo 1 (DM1), la debilidad distal casi siempre acompaña a la miotonía, mientras que en la DM2 están más afectados los músculos proximales; por consiguiente, para describir este trastorno se usa el término *miopatía miotónica proximal (proximal myotonic myopathy, PROMM)*. También existe miotonía en la *miotonía congenita* (un trastorno en el canal del cloruro), pero en este caso la debilidad muscular no es prominente. Además, puede haber miotonía en personas con mutaciones que afectan el canal del sodio (*parálisis periódica hipercryptosímica o miotonía sensible al potasio*). Otra alteración del canal del sodio, la *paramiotonía congenita*, se acompaña también de rigidez muscular. En contraste con otros trastornos acompañados de miotonía en los que ésta mejora con la actividad repetitiva, la paramiotonía congenita recibe su nombre por el fenómeno paradójico en el que la miotonía se intensifica con la actividad repetitiva.

**Hipertrofia y atrofia de músculos.** En casi todas las miopatías el parénquima muscular es sustituido por grasa y tejido conjuntivo, pero por lo común no cambia el volumen del músculo. Sin embargo, en muchas distrofias musculares de la cintura pélvica (en particular las distrofinopatías), en forma típica hay hipertrofia de músculos de la pantorrilla. El agrandamiento representa hipertrofia verdadera; por tal razón será mejor no usar el término "seudohipertrofia" para referirse a tal entidad. Los músculos de la pantorrilla siguen siendo muy potentes incluso en etapa tardía de tales enfermedades. El agrandamiento muscular también puede ser consecuencia de infiltración por granulomas sarcoides, depósitos de amiloide, infecciones bacterianas y parasitarias y miositis focal. En contraste, la atrofia muscular es característica de otras miopatías. En las disferlinopatías (LGMD2B) existe predilección por la atrofia temprana de los músculos gastrocnemios. La atrofia de los músculos humerales es característica de la distrofia muscular facioescapulohumeral.

## EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Se puede utilizar una batería limitada de pruebas analíticas para evaluar un cuadro de posible miopatía. En casi todos los pacientes es necesario determinar el valor sérico de enzimas y realizar estudios electrodiagnósticos, como pruebas de detección para diferenciar las enfermedades musculares de las enfermedades de la unidad motora. Las otras pruebas que se describen (estudios de DNA, prueba de ejercicio con el antebrazo y biopsia muscular) sólo se usan para el diagnóstico de tipos específicos de miopatías.

**Enzimas séricas.** La creatincinasa (CK) es la enzima muscular que suele medirse para la evaluación de las miopatías. La lesión del músculo provoca que la CK salga de las fibras musculares hacia el suero. En el músculo esquelético predomina la isoenzima MM, mientras que la isoenzima CK-MB es un marcador del músculo cardíaco. Los valores séricos de CK pueden estar elevados en las personas sanas sin que se haya producido ninguna maniobra de provocación, supuestamente por un rasgo genético; también pueden estar elevados después de actividad física intensa, traumatismos leves (incluida la inserción de agujas para EMG), calambres musculares prolongados o una crisis convulsiva generalizada. Aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase, AST*), aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase, ALT*) y deshidrogenasa de lactato (*lactic dehydrogenase, LDH*) son enzimas que se originan tanto en el músculo como en el hígado. Puede ser problemática la observación de valores elevados de estas enzimas en pruebas de detección habituales, ya que existe la posibilidad de que lleven a un diagnóstico erróneo de hepatopatía cuando, de hecho, el origen podría ser el músculo. La elevación de la glutamiltransferasa gamma (*gamma-glutamyl transferase, GGT*) es útil para establecer un origen hepático, ya que esta enzima no existe en el músculo.

**Estudios electrodiagnósticos.** El EMG, la estimulación nerviosa repetitiva y los estudios de la conducción nerviosa (cap. e31) son métodos esenciales para la evaluación de los pacientes con posible enfermedad muscular. En combinación, estos métodos aportan la información necesaria para diferenciar las miopatías de las neuropatías y de las enfermedades de la unión neuromuscular. Por lo general, los estudios de conducción nerviosa de rutina son nor-

## I TRASTORNOS MIOTÓNICOS

Distrofia miotónica tipo 1

Distrofia miotónica tipo 2/miopatía miotónica proximal

Miotonía congénita

Paramiotonía congénita

Parálisis periódica hipertonásica

Miotonía condrodistrofica (síndrome de Schwartz-Jampel)

Miopatía centronuclear/miotubular<sup>a</sup>

Inducida por fármacos

Agentes reductores del colesterol (estatinas, fibratos)

Ciclosporina

Cloroquina

Trastornos por almacenamiento de glucógeno<sup>b</sup> (enfermedad de Pompe, deficiencia de enzima desramificante, deficiencia de enzima ramificante)

Miopatías miofibrilares<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Relacionadas con descargas miotónicas en el EMG, pero sin miotonía clínica.

males en las miopatías, aunque puede haber disminución en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos en los músculos atrofiados. La EMG con aguja a veces revela irritabilidad con la aplicación de la aguja, sugestiva de una miopatía necrosante (miopatías inflamatorias, distrofias, miopatías tóxicas, miopatías miotónicas), mientras que la falta de irritabilidad es característica de los trastornos miopáticos de larga evolución (distrofias musculares, miopatías endocrinas, atrofia por desuso y muchas de las miopatías metabólicas). Además, a veces la EMG muestra descargas miotónicas que reducen el diagnóstico diferencial (cuadro 382-4). Otro hallazgo de EMG importante es la presencia de potenciales de acción polifásicos de la unidad motora (*motor unit action potentialS, MUAP*) de corta duración y pequeña amplitud. Estos MUAP se encuentran tanto en trastornos miopáticos como en los neuropáticos, pero el tipo de reclutamiento o disparo es diferente. En las miopatías, los MUAP se disparan temprano, pero a una frecuencia normal para compensar la pérdida de las fibras musculares individuales, mientras que en los trastornos neurológicos, los MUAP se disparan a mayor velocidad. La EMG casi siempre es normal en la miopatía esteroidea o por desuso; ambas se relacionan con atrofia de fibras tipo 2. Esto se debe a que la EMG valora de manera preferencial la actividad fisiológica de las fibras tipo 1. La EMG también resulta invaluable para elegir un músculo afectado a fin de tomar una muestra de biopsia.

**Análisis de DNA.** Hoy en día, esta técnica es una herramienta importante para el diagnóstico definitivo de muchos trastornos musculares. No obstante, el diagnóstico molecular también adolece de limitaciones importantes. Por ejemplo, en las distrofias de Duchenne y Becker, las dos terceras partes de los pacientes presentan mutaciones por eliminación o por duplicación que son fáciles de detectar, mientras que los restantes pacientes muestran mutaciones puntuales mucho más difíciles de localizar. En los pacientes sin alteraciones genéticas identificables, la biopsia muscular sigue siendo el método diagnóstico principal.

**Prueba de ejercicio CON el antebrazo.** En las miopatías con síntomas intermitentes, en especial las que se acompañan de mioglobinuria, puede haber un defecto en la glucólisis. Existen muchas variaciones en la prueba de ejercicio con el antebrazo. Por motivos de seguridad, esta prueba no debe realizarse en condiciones de isquemia, a fin de evitar una lesión innecesaria del músculo, con rabdomiolisis. La prueba se efectúa colocando un pequeño catéter permanente en una vena antecubital. Se obtiene una muestra de sangre antes de comenzar la prueba, para comprobar los valores de ácido láctico y de amoniaco. Se solicita al paciente que oprima con firmeza la perilla de un esfigmomanómetro durante 1 min para que se ejercent los músculos del antebrazo. Después, se obtienen muestras de sangre a intervalos de 1, 2, 4, 6 y 10 min para comparar sus valores con los obtenidos en la muestra anterior a la prueba. Es frecuente un incremento de tres a cuatro veces en el ácido láctico. La medición simultánea del amoniaco sirve como testigo, ya que también debe aumentar con el ejercicio. En los pacientes con déficit de miofosforilasa u otros defectos glucolíticos el ácido láctico es normal o inexistente, mientras que el amoniaco aumenta respecto al testigo. Si no se realiza ejercicio no aumentan los valores de ácido láctico ni de amoniaco. Los pacientes con ausencia selectiva del aumento de amoniaco pueden presentar un déficit de desaminasa de mioadenilato. Este proceso provoca mioglobinuria, pero el déficit de esta enzima en las personas asintomáticas motiva que la interpretación sea controvertida.

**Biopsia muscular.** La biopsia muscular es un paso importante para establecer el diagnóstico cuando se sospecha una miopatía. Por lo general, la biopsia se

**CUADRO 382-5 DISTROFIAS MUSCULARES PROGRESIVAS**

Tipo	Mecanismo de herencia	Geró/proteína defectuosos	Edad de comienzo	Cuadro clínico	Otros aparatos y sistemas afectados
Duchenne	XR	Distrofina	Antes de los 5 años	Debilidad progresiva de músculos de cinturas de extremidades Incapaz de caminar después de los 12 años Cifoescoliosis progresiva Insuficiencia respiratoria entre el segundo y tercer decenios de la vida	Miocardiopatía Deficiencia mental
Becker	XR	Distrofina	Comienzos de la niñez hasta la vida adulta	Debilidad progresiva de músculos de cinturas de extremidades Posibilidad de caminar después de los 15 años Para el cuarto decenio puede surgir insuficiencia respiratoria	Miocardiopatía
De cinturas escapulares	AD/AR	Vafjps (cuadros 382-6 y 382-7)	Comienzos de la niñez hasta la fase temprana de la vida adulta	Debilidad de evolución lenta de los músculos del hombro y la cintura pélvica	+ Miocardiopatía
De Emery-Dreifuss	XR/AD	Emerina/lamininas A/C	Niñez a vida adulta	Contractura de músculos del codo, debilidad de músculos humerales y peroneos	Miocardiopatía
Congénitas	AR	Varios	Al nacimiento o en los primeros meses	Hipotonía, contracturas, retraso en los signos motores definitorios Evolución e insuficiencia respiratoria en algunos casos; evolución estática en otros	Anormalidades del SNC (hipomielinización, malformaciones) Anormalidades de los ojos
Miotónicas <sup>a</sup> (DM1, DM2)	AD	DM1: expansión de la repetición CTG DM2: expansión de la repetición CCTG	Por lo común en el segundo decenio de la vida Puede ser la infancia, si la mujer está afectada (solamente DM1)	Debilidad de evolución lenta de músculos de cara, cintura del hombro y los de flexión del pie Debilidad proximal preferente en DM2	Defectos en la conducción cardíaca Deficiencia mental Cataratas Calvicie frontal Atrofia gonadal
Facioescapulo-humeral	AD	Eliminación de la porción distal de 4q	Antes de los 20 años	Debilidad de evolución lenta en músculos de la cara, cintura del hombro y dorsiflexión del pie	Sordera Enfermedad de Coat (oftalmopatía)
Oculofaríngea	AD	Expansión, proteína de unión a RNA poli-A	Quinto a sexto decenios	Debilidad de evolución lenta de músculos extraoculares, faríngeos y de extremidades	

<sup>a</sup> Se han identificado dos formas de distrofia miotónica, DM1 y DM2. Muchas de sus características presentan superposición (consultese el texto).

**Abreviaturas:** XR, recesiva ligada al cromosoma X; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central.

obtiene del cuádriceps o del bíceps braquial, con menor frecuencia del deltoides. La evaluación incluye una combinación de técnicas: microscopía óptica, histoquímica, inmunocitoquímica con una batería de anticuerpos y microscopia electrónica. No todas las técnicas son necesarias en todos los casos. En muchos trastornos es posible establecer un diagnóstico específico. Una combinación de tinciones para identificar células mononucleares (polimiositis), complemento (dermatomiositis) y amiloide (miositis con cuerpos de inclusión) ayuda a distinguir las miopatías inflamatorias. Además, las miopatías congénitas tienen rasgos distintivos a la microscopía óptica y la electrónica que son esenciales para el diagnóstico. Las miopatías mitocondriales y metabólicas (p. ej., deficiencias de miofosforilasa y de maltasa ácida) también tienen perfiles histoquímicos y microscópicos electrónicos distintivos. El tejido muscular de la biopsia puede enviarse para estudios de enzimas metabólicas o análisis de DNA mitocondrial. Existe una batería de anticuerpos disponible para identificar componentes faltantes del complejo distrofina-glucoproteína y proteínas relacionadas, a fin de ayudar al diagnóstico de tipos específicos de distrofias musculares. Se puede practicar un análisis por inmunotransferencia en muestras musculares para establecer si hay disminución en la cantidad de proteínas musculares específicas y si su tamaño es anormal.

### MIOPATÍAS HEREDITARIAS

El término *distrofia muscular* hace referencia a un grupo de las enfermedades hereditarias progresivas. Cada tipo de distrofia muscular presenta características fenotípicas y genéticas exclusivas (cuadros 382-5 a 382-7).

### DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Esta enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, a veces denominada también *distrofia muscular seudohipertrófica*, se produce con incidencia aproximada de 30 por 100 000 varones nacidos vivos.

**Manifestaciones clínicas.** La distrofia de Duchenne está presente al nacer, pero suele manifestarse entre los 3 y 5 años de edad. Los niños caen con frecuencia y tienen dificultad para jugar con sus amigos. Invariabilmente presentan alteraciones al correr y al saltar. Hacia los 5 años de edad, la debilidad muscular es evidente en las pruebas musculares. Al levantarse del suelo, el paciente utiliza las manos para apoyarse (maniobra de Gowers, fig. 382-4). Las contracturas de los tendones de Aquiles y de las bandas iliotibiales aparecen hacia los 6

**CUADRO 382-6 DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS DE EXTREMIDADES CON MECANISMO DE HERENCIA AUTOSÓMICO DOMINANTE (LGMD)**

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Datos de laboratorio	Locus o gen
LGMD1A	Comienza entre el tercer y el cuarto decenios de la vida La debilidad muscular afecta los músculos distales de las extremidades, cuerdas vocales y músculos faríngeos	La CK sérica es dos veces mayor de lo normal Miopatía mixta en EMG, neuropatía NCS normal	Miotilina
LGMD1B	Comienza entre el primer y el segundo decenios de la vida Debilidad de zona proximal de la extremidad pélvica y miocardiopatía con defectos de conducción Algunos casos son prácticamente idénticos a la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, con contracturas articulares	CK sérica 3-5 veces mayor de lo normal NCS normales EMG miopática	Lamininas A/C
LGMD1C	Comienza en la niñez temprana Debilidad proximal Signo de Gowers e hipertrofia en la pantorrilla Calambres por ejercicio	Los valores de creatincinasa sérica son 4-25 veces mayores de lo normal NCS normales EMG miopática	Caveolina 3
LGMD1D	Comienza en el tercero y el quinto decenios Debilidad de músculos proximales Miocardiopatía y arritmias	El valor sérico de creatincinasa es 2-4 veces mayor de lo normal NCS normales EMG miopática	Vinculada con el cromosoma 7q Gen no identificado
LGMD1E	Comienza en la niñez Debilidad de músculos proximales	La CK sérica por lo común es normal NCS normales EMG miopática	Vinculada con el cromosoma 6q23 Gen no identificado

**Abreviaturas:** CK, creatincinasa; NCS, estudios de conducción nerviosa (*nerveconduction stud/es*); EMG, electromiografía.

**CUADRO 382-7 DISTROFIAS MUSCULARES DE LAS CINTURAS DE EXTREMIDADES CON MECANISMO DE HERENCIA AUTOSÓMICO RECESIVO (LGMD)**

Enfermedad	Cuadro clínico	Resultados de laboratorio	Locus o gen
LGMD2A	Comienza entre el primer y segundo decenios de la vida Gran tensión del tendón de Aquiles Contracturas de codos, muñecas y dedos de la mano; en algunos casos hay rigidez de la columna Debilidad proximal y distal	El valor sérico de creatincinasa es 3-15 veces mayor de lo normal NCS normales EMG miopática	Calpaína 3
LGMD2B	Comienza en el segundo y tercer decenios de la vida En el comienzo hay debilidad de músculos proximales <sup>a</sup> y más tarde afección de los distales (pantorrilla) La miopatía de Miyoshi es variante de LGMD2B, con ataque de los músculos de la pantorrilla desde el comienzo	CK sérica 3-100 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática La inflamación en la biopsia de músculo puede remediar la polimiositis	Disferdina
LGMD2C-F	Comienza en la niñez hasta la adolescencia El cuadro clínico es semejante a las distrofias musculares de Duchenne y Becker La miocardiopatía es poco frecuente La función cognitiva es normal	Los valores séricos de CK son 5-100 mayores de lo normal NCS normal EMG miopática	Sarcoglu- canos y, a, p18
LGMD2G	Edad de comienzo 10-15 años Debilidad de músculos proximales y distales	CK sérica 3-17 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Teletonina
LGMD2H	Comienza entre el primer y el tercer decenios de la vida Debilidad de músculos proximales	CK sérica 2-25 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Gen TRIM32
LGMD2I	Comienza entre el primer y el tercer decenios Cuadro clínico similar al de las distrofias de Duchenne o Becker Miocardiopatía (algunos casos, no todos) Función cognitiva normal	CK sérica 10-30 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Proteína vinculada con fukutina
LGMD2J	Comienza en el primer al tercer decenios Debilidad en la porción proximal de la extremidad pélvica Debilidad distal leve Debilidad progresiva que origina falta de locomoción	CK sérica 1,5-2 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Titina

<sup>a</sup> La distrofia muscular tibial es una forma de deficiencia de titina con debilidad sólo de músculos distales (cuadro 382-8).  
**Abreviaturas:** CK, creatincinasa; NCS, estudios de conducción nerviosa; EMG, electromiografía.

años, cuando andar de puntillas se asocia a una postura lordótica. La pérdida de fuerza muscular es progresiva y afecta de manera predominante la musculatura proximal de los miembros y los músculos flexores del cuello; la afección de las piernas es más intensa que la de los brazos. Entre los 8 y los 10 años de edad, el niño necesita muletas para caminar; las contracturas articulares, la limitación de la flexión de la cadera y la limitación de la extensión de rodilla, codo y muñeca empeoran cuando el paciente permanece sentado durante un periodo prolongado. Hacia los 12 años, la mayoría de los enfermos permanecen confinados en una silla de ruedas. Las contracturas se estabilizan y a menudo aparece una escoliosis progresiva que puede causar dolor. La deformidad torácica con escoliosis altera todavía más la función pulmonar, ya comprometida por la debilidad muscular. Hacia los 16 a 18 años, los pacientes tienen predisposición a infecciones pulmonares graves que a veces son letales. Otras causas de muerte son aspiración de alimentos y dilatación gástrica aguda.

Es poco frecuente que la muerte tenga una causa cardiaca, a pesar de que casi todos los pacientes presentan una miocardiopatía. Excepto en los casos de enfermedad grave, como en la neumonía, no es frecuente que haya insuficiencia cardiaca congestiva. Las arritmias cardíacas son raras. El electrocardiograma (ECG) típico muestra un incremento neto RS en la derivación V<sub>j</sub>, ondas Q estrechas y profundas en las derivaciones precordiales, y ondas R precordiales derechas altas en V<sub>j</sub>. El deterioro intelectual es común en la distrofia de Duchenne; el cociente intelectual (*intelligence quotient*, IQ) medio está aproximadamente una desviación estándar por debajo de la media. El deterioro de la función intelectual no parece ser progresivo y afecta la capacidad verbal más que el desempeño.

**Pruebas de laboratorio.** La actividad sérica de creatincinasa (CK) está invariablemente elevada entre 20 y 100 veces el valor normal. La actividad es

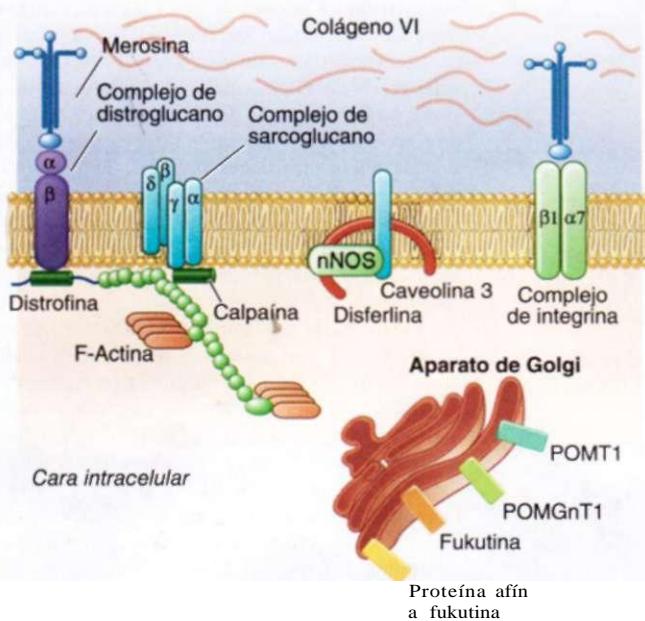
anormal al nacer, pero disminuye avanzada la enfermedad debido a la inactividad y a la pérdida de masa muscular. La electromiografía (EMG) demuestra las características típicas de la miopatía. La biopsia muscular revela fibras musculares de varios tamaños, así como pequeños grupos de fibras necróticas y en fase de regeneración. Tejido conjuntivo y grasa reemplazan las fibras musculares perdidas. El diagnóstico definitivo de la distrofia de Duchenne puede hacerse basándose en el déficit de distrofina en el tejido muscular de la biopsia o mediante el análisis de mutación en los leucocitos de sangre periférica, que se expone a continuación.

La distrofia de Duchenne es causada por una mutación del gen que codifica la distrofina, la cual es una proteína de 427 kDa localizada en la superficie interna del sarcolema de la fibra muscular. El gen de la distrofina tiene tamaño > 2 000 kb y es, por tanto, uno de los mayores genes humanos identificados. Se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en Xp21. La mutación génica más común es la eliminación. Su tamaño varía, pero no se correlaciona con la intensidad de la enfermedad. Las eliminaciones no están distribuidas uniformemente en el gen, sino más bien son frecuentes cerca del comienzo de dicha estructura (terminación 5') y en su zona media. Con menor frecuencia, la distrofia de Duchenne es causada por una duplicación génica o por una mutación puntual. La identificación de una mutación específica permite un diagnóstico inequívoco y posibilita un análisis preciso de los portadores potenciales, así como el diagnóstico prenatal.

El diagnóstico de la enfermedad de Duchenne también se puede realizar mediante inmunoelectrotransferencia (mancha de Western) de muestras de biopsia muscular, que descubren anomalías de la cantidad y el peso molecular de la proteína distrofina. Además, puede utilizarse la tinción inmunocitoquímica del músculo, con anticuerpos contra la distrofina, para demostrar la ausencia o el déficit de distrofina en la membrana sarcolémica. Los portadores de la enfermedad pueden presentar un patrón en mosaico, pero el análisis de distrofina en las muestras de biopsia muscular no es fiable para la detección de portadores.

**Patogenia.** La distrofina forma parte de un gran complejo de proteínas y glucoproteínas sarcolémicas (fig. 382-6). Se une a la F-actina en su extremo amino y al distroglucano beta en su extremo carboxilo. El distroglucano beta forma un complejo con el distroglucano alfa, que se une a la laminina en la matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM). La laminina tiene estructura molecular heterotrimérica con forma de cruz constituida por una cadena pesada y dos cadenas ligeras, f3l y y1. La cadena pesada de la laminina del músculo esquelético se designa  $\alpha_2\beta_1\gamma_1$ . En la matriz extracelular también se identifican los colágenos IV y VI. A semejanza del distroglucano beta, las proteínas sarcoglucanos transmembrana también se unen a la distrofina; estas cinco proteínas (sarcoglucanos alfa a epsilon) forman complejos estables entre sí. En fecha reciente se han detectado otras proteínas de membrana que intervienen en la distrofia muscular, y que están "afiliadas" laxamente con constituyentes del complejo de distrofina; incluyen caveolina 3, integrina  $\alpha_5$  y colágeno VI.

El complejo distrofina-glucoproteína parece aportar estabilidad al sarcolema, aunque sólo se conoce de manera parcial la función de cada componente individual del complejo. El déficit de algunos de sus constituyentes puede dar lugar a alteraciones en los demás componentes. Por ejemplo, un déficit primario de distrofina (distrofia de Duchenne) puede ocasionar pérdida secundaria de sarcoglucanos y de distroglucanos. La pérdida primaria de un único sarcoglucano (véase "Distrofia muscular de cinturas", más adelante en este capítulo) induce la pérdida secundaria de otros sarcoglucanos en la membrana, sin alterar de manera uniforme la distrofina. En cualquier caso, la disruptión de los complejos distrofina-glucoproteína debilita el sarcolema provocando desgarros en la membrana y el inicio de una secuencia de acontecimientos que finaliza con la necrosis de las fibras musculares. Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar de manera repetida durante toda la vida del paciente con distrofia muscular.

**Cara extracelular**

**FIGURA 382-6. Proteínas escogidas vinculadas con distrofia muscular** en la membrana celular y el complejo de Golgi. La distrofina se sitúa en la cara citoplasmática de la membrana del miocito. Forma complejos con otros dos complejos de proteínas transmembrana, que son los distroglucanos y los sarcoglucanos. Los distroglucanos se unen a la meroquina, proteína de la matriz intracelular que forma complejos con las integrinas p, y a, (cuadros 382-5 a 382-7). La disferlina forma complejos con la caveolina 3 [que se une a la sintasa de óxido nítrico neuronal (*neuronal nitric oxide synthase*, nNOS)] pero no con las proteínas vinculadas con distrofina o las integrinas. En cada una de las cuatro distrofias congénitas se pierde la función de diferentes proteínas vinculadas con el aparato de Golgi: POMT1, POMGnT1, fukutina y proteína afín a fukutina.

**DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Se ha demostrado que la prednisona (glucocorticoide) en dosis de 0,75 mg/kg/día disminuye en grado significativo la progresión de la distrofia de Duchenne hasta en tres años. Algunos pacientes no toleran el tratamiento con glucocorticoides. El aumento de peso representa un impedimento para algunos chicos. Como en otras distrofias con herencia recesiva que se supone derivan de la pérdida funcional de un gen muscular crítico, existe una actitud optimista de que la enfermedad de Duchenne mejore con tratamientos nuevos que reponen el gen defectuoso o la proteína faltante, o que implementan correcciones corriente abajo (p. ej., con salto de los exones mutados o lectura a través de mutaciones que introducen codones de paro).

**DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER**

Esta forma menos grave de distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X se debe a defectos alélicos del mismo gen responsable de la distrofia de Duchenne. La distrofia muscular de Becker es unas 10 veces menos frecuente que la de Duchenne, con incidencia aproximada de tres por 100 000 recién nacidos vivos varones.

**Manifestaciones clínicas.** El patrón de debilidad muscular de la distrofia muscular de Becker se parece mucho al que se observa en la distrofia de Duchenne. Los músculos proximales, en especial los de las extremidades inferiores, están afectados en grado notable. A medida que la enfermedad avanza, la debilidad se generaliza. No hay debilidad muscular facial significativa. La hipertrofia muscular, sobre todo de las pantorrillas, es un dato precoz y destacado.

La mayoría de los pacientes con distrofia de Becker experimentan los primeros síntomas entre los 5 y 15 años de edad, aunque el cuadro clínico puede comenzar en el tercer o cuarto decenio de la vida o incluso después. Por definición, los pacientes con distrofia de Becker pueden caminar hasta después de los 15 años de edad, mientras que los pacientes con distrofia de Duchenne permanecen confinados en la silla de ruedas ya a los 12 años. Los pacientes con distrofia de Becker tienen esperanza de vida reducida, pero la mayoría sobreviven hasta el cuarto o quinto decenio de la vida.

En la distrofia de Becker puede haber retraso mental, pero no es tan frecuente como en la enfermedad de Duchenne. También existe afección cardíaca

que puede llegar a la cardioinsuficiencia; algunos pacientes sólo presentan insuficiencia cardíaca. Otras formas de presentación menos frecuentes incluyen aumento asintomático del nivel sanguíneo de CK, mialgias sin debilidad y mioglobinuria.

**Datos de laboratorio.** Los niveles séricos de CK, los resultados de la EMG y los hallazgos en la biopsia muscular son muy parecidos a los de la distrofia de Duchenne. El diagnóstico de distrofia muscular de Becker requiere análisis por inmunotransferencia en muestras de biopsia muscular que demuestre una cantidad reducida o tamaño anormal de la distrofina, o un análisis de mutación en el DNA de leucocitos de sangre periférica. Las pruebas genéticas revelan eliminaciones o duplicaciones del gen de distrofina en 65% de los pacientes con distrofia de Becker, más o menos el mismo porcentaje que en la distrofia de Duchenne. Tanto en la distrofia de Becker como en la distrofia de Duchenne, el tamaño de la pérdida del DNA no predice la gravedad clínica; sin embargo, en aproximadamente 95% de los pacientes con distrofia de Becker la eliminación del DNA no altera el marco de lectura de traducción del RNA mensajero. Este tipo de mutación "dentro del marco" permite la producción de una pequeña cantidad de distrofina, y es responsable de la presencia, en el análisis de mancha de Western, de una distrofina alterada en vez de ausente.

**DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER**

No se ha estudiado lo suficiente el uso de glucocorticoides en la distrofia de Becker.

**DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS**

El síndrome de la distrofia muscular de cinturas (*limb-girdle muscular dystrophy*, LGMD) engloba más de un trastorno. La distrofia afecta por igual a varones y mujeres, y su comienzo varía desde el final del primer decenio de la vida hasta el cuarto decenio. Las LGMD suelen manifestarse por debilidad progresiva en los músculos de las cinturas pélvica y escapular. A veces ocurre insuficiencia respiratoria por debilidad del diafragma y también miocardiopatía.

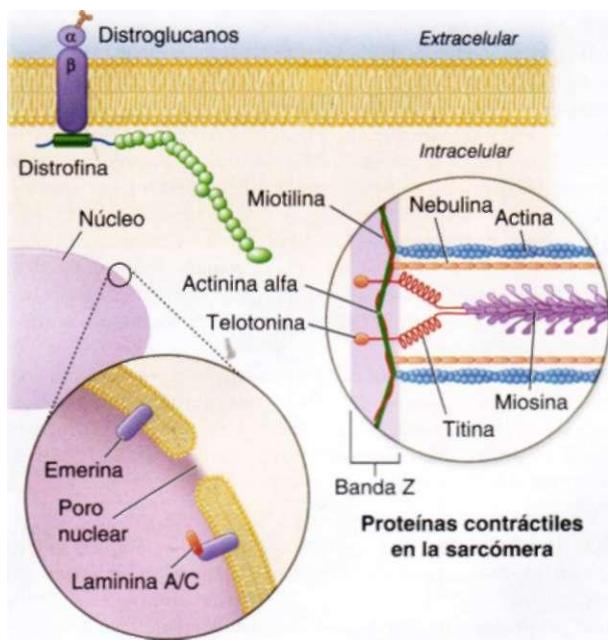
Una clasificación sistemática de LGMD se basa en el mecanismo de herencia autosómico dominante (LGMD1) y autosómico recesivo (LGMD2). Añadido al esquema binario de LGMD1 y LGMD2, la clasificación utiliza un sistema seriado de letras (LGMD1A, LGMD2A, etc.). Se asignan letras a las enfermedades en el orden en que se descubre que poseen ligamiento cromosómico; ello origina una lista cada vez más amplia de trastornos. En la actualidad se conocen cinco enfermedades autosómicas dominantes y 10 autosómicas recesivas, que se resumen en los cuadros 382-6 y 382-7. Ninguna es tan común como las distrofinopatías; sin embargo, no se han reunido de manera sistemática datos de prevalencia de las LGMD en ninguna población heterogénea grande. En poblaciones clínicas referidas, la deficiencia de proteína relacionada con fukutina (*fukutin-related protein*, FKRP) (LGMD2I), las calpainopatías (LGMD2A) y, en menor medida, las disferlinopatías (LGMD2B) han surgido como los trastornos más frecuentes.

**DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS**

Se han identificado dos formas genéticamente distintas de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (*Emery-Dreifuss muscular dystrophy*, EDMD). Una se hereda por un mecanismo ligado al cromosoma X, en tanto que en la otra el mecanismo es autosómico dominante. Esta última se ha clasificado como LGMD1B, pero en su manifestación clínica las enfermedades guardan íntima semejanza.

**Manifestaciones clínicas.** En los comienzos de la niñez y la adolescencia a veces se observan contracturas notables, con frecuencia antes de la debilidad muscular. Persisten durante toda la enfermedad y aparecen en los codos y el cuello. La debilidad muscular afecta músculos humerales y peroneos en primer lugar, y más tarde se propaga siguiendo la distribución de cinturas. La miocardiopatía puede ser letal o ocasionar muerte repentina. Diversos defectos del ritmo y la conducción auriculares incluyen fibrilación y parálisis auriculares y bloqueo auriculoventricular. Algunos enfermos tienen miocardiopatía dilatada. Las portadoras de la variante ligada al sexo también pueden tener manifestaciones cardíacas que asumen importancia clínica.

**Datos de laboratorio.** El valor de creatincinasa sérica suele aumentar dos a 10 veces. Los trazos EMG corresponden a miopatía. En la biopsia de músculo



**FIGURA 382-7.** Algunas proteínas vinculadas con distrofia muscular en la membrana nuclear y la sarcómera. Como se indica en el *círculo del lado izquierdo*, la emergina y la laminina A/C son constituyentes de la membrana nuclear interna. Algunas de las proteínas que se producen en las distrofias se representan en la sarcómera e incluyen titina, nebulina, calpaína, telotonina, actinina y miotilina. También se ilustra la posición de cada complejo de distrofina-distroglucano.

se observan signos distróficos inespecíficos. El estudio inmunohistoquímico revela ausencia de tinción con emergina de los núcleos musculares en la EDMD ligada a X. El electrocardiograma muestra trastornos en el ritmo auricular o auriculoventricular.

La EDMD ligada al sexo se debe a defectos en el gen de emergina que codifica una proteína de la cubierta nuclear. La enfermedad autosómica dominante es causada por mutaciones del gen *LMNA* en el cromosoma 1q21.2 que codifica las lamininas A y C. Estas proteínas son productos del gen *LMNA* empalmados de manera alternada y constituyen componentes esenciales de la red filamentosa que sirve de base a la membrana nuclear interna. La pérdida de la integridad estructural de la cubierta nuclear por defectos de emergina, o laminina A/C, explica los fenotipos superpuestos (fig. 382-7).

## 0 DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Es necesario emprender medidas de apoyo en la discapacidad neuromuscular, que incluyan auxiliares de la ambulación en caso necesario. Es difícil estirar o distender las contracturas. El tratamiento de la miocardiopatía y las arritmias (p. ej., mediante el uso temprano de un marcapasos) puede salvar la vida.

### DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA (CMD)

No se trata de una sola entidad, sino un grupo de trastornos con grados variables de debilidad muscular, daño del sistema nervioso central (SNC) y alteraciones oftálmicas.

**Manifestaciones clínicas.** Como grupo, las distrofias musculares congénitas (*congenital muscular dystrophy*, CMD) se manifiestan desde el nacimiento o en los primeros meses de edad con hipotonía y debilidad muscular proximal o generalizada. Algunos pacientes presentan hipertrofia de los músculos de la pantorrilla. Es probable que los músculos faciales sean débiles, pero no se afectan otros músculos inervados por pares craneales (p. ej., los músculos extraoculares permanecen normales). La mayoría de los pacientes tiene contracturas articulares de grado variable en codos, caderas, rodillas y tobillos. Las contracturas presentes desde el nacimiento se denominan *arthrogriposis*. Pocas veces existe insuficiencia respiratoria.

En algunas formas de CMD se afecta el sistema nervioso central. En la deficiencia de merosina y FKRP, es posible observar hipomielinización cerebral en la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), aunque sólo un pequeño porcentaje de pacientes tiene retraso mental y convulsiones. Tres formas de distrofia muscular congénita tienen daño cerebral

grave. Son la distrofia muscular congénita de Fukuyama (*Fukuyama congenital muscular dystrophy*, FCMD), la enfermedad muscular-ocular-cerebral (*muscle-eye-brain*, MEB) y el síndrome de Walker-Warburg (*Walker-Warburg syndrome*, WWS). Los tres trastornos producen discapacidad grave. En la enfermedad MEB y el WWS, pero no en la FCMD, las alteraciones oculares afectan la visión. El WWS es la distrofia muscular congénita más grave y causa la muerte alrededor del primer año de edad.

**Datos de laboratorio.** La CK sérica es muy alta en todos estos trastornos. El EMG expresa datos miopáticos y la biopsia muscular muestra rasgos distróficos inespecíficos. En la deficiencia de merosina hay carencia de merosina, o de la cadena cx2 de la laminina (una proteína de la lámina basal), alrededor de las fibras musculares. Las biopsias de piel también presentan defectos en la cadena a2 de la laminina. En otros trastornos (deficiencia de FKRP, FCMD, enfermedad MEB, WWS) hay resultados anormales con la tinción muscular de distroglucano alfa. En la deficiencia de merosina es frecuente encontrar hipomielinización cerebral y existen diversas malformaciones cerebrales en la FCMD, enfermedad MEB y síndrome de Walker-Warburg.

Todas las formas de CMD se heredan como trastornos autosómicos recesivos. Salvo por la merosina, los otros defectos génicos afectan la glucosilación posterior a la traducción del distroglucano alfa. Se cree que esta anomalía afecta la unión con merosina y causa debilitamiento del complejo distrofina-glucoproteína, inestabilidad de la membrana muscular y anormalidades en la contracción muscular. Es probable que las CMD con fenotipos que afectan al cerebro y los ojos incluyan glucosilación defectuosa de otras proteínas, lo que explica los fenotipos más extensos.

## 0 DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA

No existe un tratamiento específico para la CMD. Es importante el asiento apropiado en la silla de ruedas. En algunos pacientes es necesario el tratamiento de la epilepsia y manifestaciones cardíacas.

### DISTROFIA MIOTÓNICA

Esta entidad (DM) está compuesta de dos trastornos clínicos, con fenotipos superpuestos y defectos genéticos moleculares propios: el tipo 1 (DM1), que es la enfermedad clásica descrita originalmente por Steinert, y el tipo 2 (DM2), llamado también *miopatía miotónica proximal* (PROMM).

**Manifestaciones clínicas.** La expresión clínica de la distrofia miotónica varía ampliamente y afecta muchos sistemas además del muscular. Los pacientes con distrofia miotónica tienen un aspecto típico de "cara de cuchillo" debido a la atrofia y debilidad de los músculos temporales, maseteros y faciales. La calvicie frontal es una de las características de los varones con la enfermedad. Los músculos del cuello, entre ellos los flexores y los esternocleidomastoideos, están afectados precozmente, al igual que los músculos distales de los miembros. La debilidad de los músculos extensores de las muñecas, extensores de los dedos e intrínsecos de la mano produce un déficit funcional. La debilidad de los flexores dorsales del tobillo puede dar lugar a pie péndulo. Los músculos proximales permanecen fuertes a lo largo de la enfermedad, aunque en muchos pacientes se producen atrofia y debilidad preferentes de los músculos cuadríceps. La afección palatina, faríngea y lingual produce disartria, voz nasal y problemas de deglución. Algunos pacientes presentan debilidad en el diafragma y los músculos intercostales, con insuficiencia respiratoria.

La miotonía, que habitualmente aparece hacia los 5 años de edad, puede demostrarse percutiendo la eminencia tenar, la lengua y los músculos extensores de la muñeca. La miotonía produce relajación lenta de la mano tras cerrarla al máximo voluntariamente. El deterioro muscular avanzado dificulta más la detección de la miotonía.

También se observan frecuentemente perturbaciones cardíacas en sujetos con DM1. Las anormalidades ECG incluyen bloqueo de primer grado y afección más extensa del sistema de conducción. A veces ocurren bloqueo cardiaco completo y muerte repentina. Pocas veces se observa insuficiencia cardiaca congestiva, pero puede ser consecuencia de la cardiopatía pulmonar que a su vez se debe a insuficiencia respiratoria. También se observa a menudo prolapsio de la válvula mitral. Otros signos acompañantes incluyen deficiencia intelectual, hipersomnio, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, resistencia a la insulina e hipomotilidad de esófago y colon.

La *distrofia miotónica congénita* es una forma más grave de la enfermedad que ocurre en aproximadamente 25% de los hijos de madres afectadas. Se ca-

racteriza por debilidad facial y bulbar intensa, insuficiencia respiratoria neonatal y retardo mental.

La DM2 (o PROMM) posee un perfil preciso de debilidad muscular que afecta predominantemente músculos de la zona proximal. Otros signos de la enfermedad se superponen con los de DM1 e incluyen cataratas, atrofia testicular, resistencia a la insulina, estreñimiento, hipersomnia y defectos cognitivos. Aparecen también defectos en la conducción cardíaca, pero son menos frecuentes; la "cara de cuchillo" y la calvicie frontal son menos constantes. Una diferencia muy notable es el hecho de que no se puede identificar con claridad una forma congénita de distrofia miotónica tipo 2.

**Pruebas de laboratorio.** El diagnóstico de la distrofia miotónica puede establecerse habitualmente según los datos clínicos. La actividad sérica de CK puede ser normal o estar levemente elevada. En la mayor parte de los casos de DM1 hay evidencia electromiográfica de miotonía, pero en la DM2 puede tener un modelo en parches. La biopsia muscular muestra atrofia muscular que afecta en forma selectiva las fibras tipo I en 50% de los casos y a las fibras anilladas en DM1, pero no en DM2. Es típico encontrar numerosos núcleos interiorizados en fibras musculares individuales, así como fibras atroncas con cúmulos nucleares picnóticos tanto en DM1 como en DM2. La necrosis de las fibras musculares y el aumento del tejido conjuntivo, frecuentes en otras distrofias musculares, son menos aparentes en la distrofia miotónica.

DM1 y DM2 son enfermedades con mecanismo de herencia autosómico dominante. Las nuevas mutaciones al parecer no contribuyen al conjunto de personas afectadas. La DM1 es transmitida por una mutación intrónica que consiste en una expansión inestable de un trinucleótido CTG que se repite en el gen de la proteincinasa de serotreonina (llamado *DMPK*), en el cromosoma 19q13.3. El aumento de la gravedad del fenotipo de la enfermedad en las generaciones sucesivas (anticipación genética) se acompaña de aumento del número de repeticiones del trinucleótido. Se ha identificado un tipo similar de mutación en el síndrome del cromosoma X frágil (cap. 62). La repetición del triplete inestable de la distrofia miotónica puede utilizarse para el diagnóstico prenatal. La enfermedad congénita ocurre casi exclusivamente en los niños nacidos de madres afectadas; es posible que el espermatozoide con una gran expansión de la repetición del triplete presente una deficiencia funcional.

La distrofia miotónica tipo 2 se debe a una mutación por expansión del DNA, consistente en una repetición CCTG en el intrón 1 del gen *ZNF9*, situado en el cromosoma 3q13.3-q24. Se cree que el gen codifica una proteína de unión con RNA expresada en muchos tejidos distintos, incluidos el músculo esquelético y el cardíaco.

Es casi seguro que las expansiones de DNA en DM1 y DM2 afecten la función muscular por una ganancia tóxica de función del mRNA. En ambas formas de distrofia miotónica parece que el RNA mutante forma inclusiones intranucleares compuestas por RNA anormal. Estas inclusiones de RNA seuestran proteínas para unión con RNA esenciales para el corte y empalme apropiados de otras moléculas de mRNA. Esto conduce a la transcripción anormal de múltiples proteínas en diversos tejidos y sistemas, lo que a su vez causa las manifestaciones sistémicas de los dos tipos de distrofia miotónica.

## 0 DISTROFIA MIOTÓNICA

La miotonía de **DM1** rara vez amerita tratamiento, aunque algunos pacientes con **DM2** se sienten muy molestos por la incomodidad que les causa la rigidez muscular relacionada. La fenitoína y la mexiletina son los agentes preferidos para el paciente ocasional que requiere un fármaco para la miotonía, otros agentes, en especial quinina y procainamida, pueden agravar la conducción cardíaca. Hay que considerar un marcapasos cardíaco en sujetos con síntoma inexplicable, alteraciones avanzadas en el sistema de conducción con evidencia de bloqueo cardíaco de segundo grado o trastornos en la conducción de tres fascículos con prolongación marcada del intervalo PR. Las ortesis moldeadas para tobillo y pie ayudan a prevenir la caída del pie en pacientes con debilidad distal en la extremidad inferior. No es infrecuente la somnolencia diurna excesiva con o sin apnea durante el sueño. A veces son convenientes los estudios del sueño, el apoyo respiratorio no invasivo (BiPAP [ventilación de presión positiva]) y el tratamiento con modafinilo.

## DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL

Esta forma de distrofia muscular tiene incidencia aproximada de un caso por 20 000. Es diferente de un trastorno ligeramente similar conocido como distrofia escapuloperoneal.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad suele iniciarse en la niñez o al principio de la vida adulta. En la mayor parte de los casos, la debilidad facial es la manifestación inicial, que aparece como incapacidad para sonreír, silbar

o cerrar completamente los ojos. La debilidad de la cintura escapular, en lugar de las de los músculos faciales, suele ser el motivo de consulta al médico. La pérdida de los músculos estabilizadores de la escápula dificulta la elevación del brazo. La escápula alada (fig. 382-3) se hace evidente al intentar la abducción y el movimiento hacia delante de los brazos. Los músculos bíceps y tríceps pueden afectarse intensamente, con preservación relativa de los músculos deltoides. La debilidad de la extensión de la muñeca es siempre mayor que la de su flexión, y la debilidad de los músculos del compartimiento anterior de las piernas puede dar lugar a pie péndulo.

En la mayoría de los pacientes la debilidad se limita a los músculos faciales, de la extremidad superior y distales de la extremidad inferior. En 20% de los casos la debilidad avanza hasta afectar los músculos de la cintura pélvica, y se produce un déficit funcional intenso y el posible confinamiento a una silla de ruedas.

De manera característica, los pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral (*facioscapulohumeral*, FSH) no tienen afección de otros sistemas orgánicos, aunque es común la hipertensión lábil, y hay mayor incidencia de sordera de origen neural. También se produce *enfermedad de Coats*, un trastorno que consiste en telangiectasia, exudación y desprendimiento de retina.

**Pruebas de laboratorio.** La CK sérica es normal o levemente elevada. El EMG suele mostrar un patrón miopático. La biopsia muscular presenta características inespecíficas de miopatía. En algunas biopsias hay un infiltrado inflamatorio prominente, a menudo con distribución multifocal. Se desconoce la causa o el significado de este dato.

Se ha establecido un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa, pero es necesario un examen de todos los miembros de la familia en busca de la enfermedad, dado que casi 30% de los afectados ignoran su enfermedad. La distrofia FSH se debe a pérdidas de las repeticiones en tandem de 3.3 kb en el cromosoma 4q35. La eliminación disminuye el número de repeticiones hasta un fragmento menor de 35 kb en casi todos los enfermos. Tal mutación origina sobreexpresión de genes "corriente arriba" y pérdida de la unión a DNA de un complejo multiproteínico que media la represión transcripcional de genes 4q35. La mutación permite la detección del estado de portador y el diagnóstico prenatal. Muchos de los casos esporádicos representan mutaciones nuevas.

## 0 DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL

No existe un tratamiento específico; las ortesis tobillo-pie son útiles para los pacientes que tienen pie péndulo. Los procedimientos de estabilización mejoran la escápula alada, pero puede ser que no mejoren la función.

## DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

Esta forma de distrofia muscular representa uno de los diversos trastornos caracterizados por oftalmoplejía externa progresiva, que consiste en ptosis que avanza lentamente y limitación de la movilidad ocular, con preservación de las reacciones pupilares a la luz y la acomodación. Por lo general los pacientes no presentan diplopía, al contrario de lo que ocurre en los trastornos de debilidad de la musculatura ocular de inicio más agudo (p. ej., miastenia grave).

**Manifestaciones clínicas.** La distrofia muscular oculofaríngea es una forma de distrofia muscular de aparición tardía. Habitualmente se presenta con ptosis, disfagia o ambas en el cuarto a sexto decenios de la vida. El daño muscular extraocular es menor en la fase temprana pero puede ser grave más tarde. Los trastornos de la deglución pueden llegar a ser debilitantes y causar acumulación de secreciones y episodios repetidos de aspiración. También puede haber una leve debilidad en cuello y extremidades.

**Pruebas de laboratorio.** La CK sérica puede ser dos a tres veces superior al valor normal. Es típico observar un patrón de EMG miopático. En la biopsia las fibras musculares contienen vacuolas, que al microscopio electrónico se observa que contienen espirales membranosas, acumulación de glucógeno y otros desechos inespecíficos relacionados con los lisosomas. Una característica distintiva de la distrofia oculofaríngea es la presencia de filamentos tubulares de 8.5 nm de diámetro dentro de los núcleos de las células musculares.

La distrofia oculofaríngea tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia completa. La incidencia es elevada en familias franco-canadienses e hispanoestadounidenses del suroeste de Estados Unidos. Se han documentado grandes grupos familiares judíos procedentes de Italia y de Europa oriental. El defecto molecular responsable de la distrofia muscular oculofaríngea es una expansión sutil de una pequeña repetición de polialaní-

CUADRO 382-8 MIOPATÍAS DISTALES

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Datos de laboratorio	Herencia/locus o gen
Miopatía distal de Welander	Inicio en el quinto decenio La debilidad comienza en las manos Progresión lenta con disseminación a parte distal de extremidades inferiores Esperanza de vida normal	CK sérica 2-3 x normal EMG miopático NCS normal La biopsia muscular muestra rasgos distróficos	AD Cromosoma 2p13
Distrofia muscular tibial (de Udd)	Inicio entre el cuarto y octavo decenios Debilidad distal de extremidades inferiores (distribución tibial) Extremidades superiores casi siempre normales Esperanza de vida normal	CK sérica 2-4 x normal EMG miopático NCS normal Biopsia muscular con datos distróficos Ausencia de titina en la línea M del músculo	AD Titina
Miopatía distal de Markesberry-Griggs	Inicio entre el cuarto y octavo decenios Debilidad distal en extremidades inferiores (distribución tibial) con progresión a parte distal de extremidades superiores y músculos proximales	CK sérica casi siempre poco elevada EMG revela miopatía irritativa Biopsias musculares con vacuolas con rebordes y rasgos de miopatía miofibrilar	AD Banda Z empalmada alternada con proteína que contiene el motivo PDX (ZASP)
Miopatía distal de Laing	Inicio en la infancia a tercer decenio Debilidad distal en extremidades inferiores (distribución tibial) y compromiso temprano de flexores cervicales	CK sérica normal o un poco elevada Biopsias musculares sin vacuolas con rebordes Grandes depósitos de cadena pesada de miosina en las fibras musculares tipo 1	AD Cadena pesada 7 de miosina
Miopatía distal de Nonaka (miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria autosómica recesiva)	Inicio en el segundo a tercer decenios Debilidad distal en extremidades inferiores Puede haber debilidad leve en parte distal de extremidades superiores en etapa temprana Progresión a otros músculos, respetando el cuadríceps Puede perderse la ambulación en 10-15 años	CK sérica 3-10 x normal EMG miopático NCS normal Rasgos distróficos en la biopsia muscular más vacuolas con reborde y filamentos de 15-19 nm dentro de las vacuolas	Gen <i>ARGNE</i> ; 2-epimerasa de UDP-N-acetylglucosamina/cinasa de N-acetilmanosamina Alélico con miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión
Miopatía de Miyoshi	Inicio en el segundo a tercer decenio Debilidad de extremidad inferior en músculos del compartimiento posterior La progresión causa debilidad en otros grupos musculares Se pierde la ambulación después de 10-15 años en casi un tercio de los casos	CK sérica 20-100 x normal EMG miopático NCS normal La biopsia muscular muestra rasgos distróficos, a menudo con infiltración prominente de células inflamatorias; sin vacuolas contorneadas	AR Alélico con LGMD2B (véase cuadro 382-7) Disferlina
Miopatías miofibrilares	Inicio desde la infancia temprana hasta la adultez tardía La debilidad puede ser distal, proximal o generalizada Son frecuentes la miocardiopatía y el compromiso respiratorio	La CK sérica es normal o con incremento moderado EMG miopático y a menudo con descargas miopáticas La biopsia muscular muestra acumulación anormal de desmina y otras proteínas, vacuolas con reborde y degeneración miofibrilar	Heterogeneidad genética AD: Miotilina (también llamada LGMD 1A) ZASP (véase Miopatía distal de Markesberry-Griggs) Filamina C Desmina Cristalina alfa B AR: Desmina Selenoproteína N1

**Abreviaturas:** CK, creatincinasa; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EMG, electromiograma; NCS, estudios de conducción nerviosa; ZASP, banda Z empalmada alternada con proteína que contiene el motivo PDX (*Z-band alternatively spliced PDX motif-containing protein*).

## DISTROFIA OCULOFARINGEA

La disfagia puede causar inanición y convierte a la distrofia muscular oculofaríngea en una enfermedad potencialmente letal. La miotomía cricofaríngea puede mejorar la deglución, aunque no evita las aspiraciones. Dispositivos palpebrales a modo de "muletas" pueden mejorar la visión en los pacientes en que ésta se ve afectada por la ptosis. Deben seleccionarse cuidadosamente los candidatos para la cirugía de la ptosis; no son apropiados los pacientes con debilidad facial intensa.

## MIOPATÍAS DISTALES

Un grupo de enfermedades musculares, las miopatías distales, son notables por la distribución de la debilidad preferentemente en zonas distales de los músculos, a diferencia de muchas de las miopatías que se acompañan de debilidad en la zona proximal. Las principales miopatías distales se resumen en el cuadro 382-8.

**Manifestaciones clínicas.** Las *miopatías de Welander, Udd y Markesberry-Griggs* son trastornos heredados en forma dominante de inicio tardío que afectan los músculos distales de las extremidades, casi siempre a partir de los 40 años de edad. La miopatía distal de Welander tiene preferencia por los extensores de la muñeca y los dedos, mientras que las otras se acompañan de debilidad tibial anterior, con caída de pie progresiva. La *miopatía distal de Laing* también es un trastorno que se hereda con patrón dominante anunciado por debilidad tibial; sin embargo, se distingue por su inicio en la infancia o al principio de la edad adulta. La *miopatía distal de Nonaka* y la *miopatía de Miyoshi* se distinguen por su herencia autosómica recesiva e inicio al final de la adolescencia o en el tercer decenio de edad. La miopatía de Nonaka incluye debilidad tibial anterior, mientras que la de Miyoshi es única, ya que se afectan sobre todo los músculos gastrocnemios al principio. Por último, las *miopatías miofibrilares (myofibrillar myopathies, MFM)* son un grupo de rasgos clínicos y genéticos heterogéneos que pueden acompañarse de debilidad distal marcada; suelen heredarse en forma autosómica dominante o recesiva.

Un hecho que permite confundir estas manifestaciones clínicas es que pueden afectarse los músculos proximales conforme estos trastornos progresan (menos para la enfermedad de Welander que para los demás). En contraste con muchas otras enfermedades musculares hereditarias, las miopatías distales se limitan casi exclusivamente al músculo esquelético.

**Otros de laboratorio.** Las cifras de creatincinasa sérica son particularmente útiles para diagnosticar la miopatía de Miyoshi, porque suelen ser muy altas. En las otras enfermedades el incremento de dicha enzima es leve. Los trazos EMG son miopáticos. En las miopatías miofibrilares (MFM) son frecuentes las descargas miotónicas o seudomióticas. La biopsia muscular muestra rasgos distróficos inespecíficos y, salvo las miopatías distales de Laing y Nonaka, a menudo se observan vacuolas con reborde. La MFM se acompaña de acumulación de inclusiones densas, así como de material amorfo que se ve mejor con tricromo de Gomori y en la interrupción fibrilar al microscopio electrónico. La tinción inmunitaria a veces muestra acumulación de desmina y otras proteínas en MFM; grandes depósitos de la cadena pesada de miosina en la región subsarcolémica de las fibras musculares tipo 1 en la miopatía de Laing, y disminución o ausencia de disferlina en la miopatía de Miyoshi.

Los genes afectados y sus productos se presentan en el cuadro 382-8. Todavía no se ha identificado el gen correspondiente a la enfermedad de Welander.

### |3 MIOPATÍAS DISTALES

Se ofrece terapia ocupacional para la pérdida de la función manual; las ortesis de tobillo y pie apoyan a los músculos distales de la extremidad inferior. Las MFM pueden acompañarse de miocardiopatía (insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias) e insuficiencia respiratoria que en ocasiones requiere tratamiento médico.

### MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Los trastornos de este tipo son poco comunes y se diferencian de las distrofias musculares por la presencia de anomalías histoquímicas y estructurales específicas en los músculos. A pesar de que ocurren predominantemente en la lactancia o la niñez hay tres formas que pueden aparecer en la vida adulta y que se describen aquí: enfermedad de los núcleos centrales; miopatía por nemalina (cilindro), y miopatía centronuclear (miotubular). No se abordan otros tipos como la miopatía "minicentral" (enfermedad multiminicentral), la miopatía de cuerpos de impresión dactilar y la miopatía sarcotubular.

#### ENFERMEDAD DE LOS NÚCLEOS CENTRALES

Los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales (o centronuclear) pueden manifestar reducción de los movimientos fetales y presentación de nalgas. Existe hipotonía y retraso motor, sobre todo para el inicio de la marcha. Más tarde en la infancia los pacientes presentan problemas para subir escaleras, correr y levantarse del suelo. En la exploración se observa debilidad leve facial, de los flexores del cuello y de los músculos proximales de las extremidades. Las piernas están afectadas con mayor frecuencia que los brazos. Las alteraciones esqueléticas que caracterizan a esta enfermedad son luxación congénita de la cadera, escoliosis y pie cavo; también puede observarse pie zambo. La mayor parte de los casos no son progresivos, pero se han registrado excepciones. Hay que pensar en la susceptibilidad de los pacientes a la hipertermia maligna como un posible factor de peligro en el caso de quienes padecen la enfermedad centronuclear.

La CK sérica suele ser normal. La EMG con agujas muestra un patrón miopático. La biopsia muscular revela fibras con una o múltiples zonas centrales o excéntricas claramente definidas desprovistas de enzimas oxidativas. Estas zonas se localizan preferentemente en las fibras de tipo I y representan sarcómeras mal alineadas asociadas con irregularidad de la banda Z.

Es característica la herencia autosómica dominante; también puede haber casos esporádicos. La enfermedad se debe a mutaciones puntuales del gen del receptor de la rianodina, situado en el cromosoma 19q, que codifica el canal de liberación de calcio del retículo sarcoplasmico del músculo esquelético; las mutaciones de este gen también son responsables de algunos casos de hipertermia maligna hereditaria (cap. 17). La hipertermia maligna es una enfermedad alélica; las mutaciones en el extremo C del gen *RYR1* predisponen a tal complicación.

Esta enfermedad no precisa un tratamiento específico, pero es extremadamente importante establecer el diagnóstico, ya que estos pacientes presentan una predisposición bien definida a la hipertermia maligna durante la anestesia.

#### MIOPATÍA NEMALÍNICA

El término *nemalínica* hace referencia a la presencia característica de bastoncillos o estructuras fibrilares (del griego *nema*, "hilo") en las fibras musculares. La miopatía nemalínica es clínicamente heterogénea. Puede producirse una forma neonatal grave, que se caracteriza por hipotonía y dificultades para la alimentación que causan muerte prematura. Con mayor frecuencia, la miopatía nemalínica se presenta en la lactancia o la niñez con retraso motor. La evolución no es progresiva, o es sólo lentamente progresiva. El aspecto físico puede ser llamativo debido a la cara alargada y estrecha, con paladar ojival y la boca abierta por la presencia de prognatismo. Otras alteraciones esqueléticas son tórax en embudo, cifoescoliosis, pie cavo y pie zambo. La debilidad de los músculos de la cara y de índole general, incluida la de los músculos que intervienen en la respiración, es un signo frecuente. Se puede identificar un trastorno de debilidad proximal progresiva que comienza en la vida adulta. A veces hay afección del miocardio en las formas infantil y del adulto. El valor de creatincinasa sérica suele ser normal o un poco mayor. En la EMG se demuestran trazos miopáticos. La biopsia de músculo indica la presencia de cúmulos de pequeños cilindros (cuerpos de nemalina), que aparecen preferentemente (aunque no de modo exclusivo) en las fibras musculares de tipo I. A veces, los cilindros también se observan en los mionúcleos. El músculo por lo común tiene predominio de fibras musculares de tipo I. Los cilindros provienen del material del disco Z de la fibra muscular.

Se ha vinculado a cinco genes con la miopatía por nemalina. Todos codifican proteínas asociadas a filamentos finos, lo cual sugiere perturbación del ensamblado o interrelación de estas estructuras como mecanismo fundamental. Las mutaciones del gen de nebulina (*NEB*) explican casi todos los casos, incluyendo las formas graves neonatal y de la niñez temprana que se heredan por un mecanismo autosómico recesivo. Los casos en la fase neonatal e infantil que se heredan por mecanismos predominantemente autosómicos dominantes son causados por mutaciones del gen de la actinina alfa de músculo estriado (*ACTA1*). En formas menos graves de la enfermedad con mecanismo de herencia autosómico dominante se han identificado mutaciones en los genes de tropomiosina alfa lenta (*TPM3*) y tropomiosina beta (*TPM2*) que comprenden menos de 3% de los casos. Las mutaciones del gen de troponina T muscular (*TNN1I*) al parecer se circunscriben a la población Amish en Estados Unidos. No se cuenta con tratamiento específico alguno.

#### MIOPATÍA MIOTUBULAR (CENTRONUCLEAR)

Existen tres variedades distintas de la enfermedad. La forma neonatal, también denominada *miopatía miotubular*, se manifiesta por hipotonía y debilidad intensas al nacimiento. La forma de inicio al final de la lactancia o principios de la niñez se caracteriza por retraso motor. Más tarde se hacen evidentes las dificultades para correr y subir escaleras. Son típicos un aspecto marfanoides, hábito asténico, cara alargada y estrecha y paladar ojival. Puede haber escoliosis y pie zambo. La mayoría de los pacientes presenta debilidad progresiva y algunos requieren una silla de ruedas. La oftalmoplejía externa progresiva con ptosis y grados variables de afección de la musculatura extraocular son características de las formas neonatal y de aparición tardía en la niñez. Una tercera variante, la forma de inicio al final de la niñez o en el adulto, tiene su inicio en el segundo o tercer decenio de la vida. Los pacientes tienen conservada la movilidad de la musculatura extraocular y rara vez presentan ptosis. Hay debilidad ligera de la extremidad que progresa con lentitud y puede ser de predominio distal [algunos de estos pacientes se clasifican con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (CMT2; cap. 379)].

En todas las formas hay niveles normales o un poco altos de CK. Los estudios de conducción nerviosa revelan disminución en la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos distales, sobre todo en casos de inicio en el adulto parecidos a CMT2. Los estudios EMG a menudo proporcionan resultados característicos, con ondas positivas agudas y potenciales de fibrillación, descargas complejas y repetitivas y, raras veces, descargas miotónicas. Las muestras de biopsia muscular en corte longitudinal revelan filas de núcleos centrales, a menudo rodeadas por un halo. En los cortes transversales, los núcleos centrales se encuentran presentes en 25 a 80% de las fibras musculares.

Se ha localizado el gen para la forma neonatal de la miopatía centronuclear en el cromosoma Xq28; este gen codifica la miotubularina, una fosfatasa de tirosina proteínica. Las mutaciones de sentido erróneo, por desplazamiento del marco de lectura o de los lugares de corte y empalme dan lugar a la pérdida de función de la miotubularina en los pacientes afectados. Es posible la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal. En la forma de inicio al final de la lactancia o comienzos de la niñez el patrón de herencia probablemente sea autosómico recesivo, y en la forma de inicio al final de la niñez o en el adulto el patrón es autosómico dominante. No se dispone de tratamiento específico. Algunos de los casos autosómicos dominantes de inicio tardío, que son alélicos para una forma de CMT2, se relacionan con mutaciones en el gen que codifica la dinamina 2.

#### TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO DEL MÚSCULO

El músculo esquelético utiliza dos fuentes principales de energía: los ácidos grasos y la glucosa. Las alteraciones en la utilización de la glucosa o de los lípidos pueden asociarse a diferentes presentaciones clínicas. Éstas varían desde un síndrome doloroso agudo con rabdomiolisis hasta una debilidad muscular progresiva crónica que simula distrofia muscular.

#### DEFECTOS EN EL DEPÓSITO DE GLUCÓGENO Y EN ENZIMAS GLUCOLÍTICAS

Trastornos del depósito de glucógeno que originan debilidad progresiva • DEFICIENCIA DE GLUCOSIDASA ALFA O MALTASA ACIDA (ENFERMEDAD DE POMPE). Se pueden diferenciar tres formas clínicas de la deficiencia de glucosidasa alfa o maltasa acida (*glucogenosis de tipo II*). La forma del lactante es la más común, con inicio de los síntomas en los tres primeros meses de edad. Los lactantes presentan intensa debilidad muscular, cardiomegalia, hepatomegalia e insuficiencia respiratoria. La acumulación de glucógeno en las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico contribuye a la debilidad muscular. La muerte suele ocurrir al año de edad. En la forma infantil, el cuadro se parece al de la distrofia muscular. Se produce retraso motor

por la debilidad de los músculos proximales de los miembros y afección de los músculos respiratorios. El corazón puede estar afectado, pero no el hígado ni el cerebro. La forma del adulto comienza en el tercer o cuarto decenio de la vida. A menudo, las manifestaciones iniciales son insuficiencia respiratoria y debilidad del diafragma, que anuncian la debilidad muscular proximal progresiva. El corazón y el hígado no están afectados.

El nivel sérico de CK es dos a 10 veces mayor al normal en la enfermedad de Pompe con inicio en el lactante o el niño, pero puede ser normal en casos de inicio en la edad adulta. El estudio EMG muestra una configuración miopática, pero hay otras características muy distintivas, como descargas miotónicas, trenes de fibrilación y ondas positivas, y descargas repetitivas complejas. Las descargas EMG son muy prominentes en los músculos paravertebrales lumbo-sacros. La biopsia muscular en lactantes suele mostrar vacuolas con glucógeno y la enzima lisosómica fosfatasa ácida. El estudio al microscopio electrónico revela glucógeno unido a la membrana y libre en el tejido. Sin embargo, es posible que las biopsias musculares en la etapa tardía de la enfermedad de Pompe muestren sólo alteraciones inespecíficas. El análisis enzimático de manchas sanguíneas secas es una técnica nueva y sensible para detectar la enfermedad de Pompe. El diagnóstico definitivo se establece por ensayo enzimático en el músculo o fibroblastos cultivados, o por prueba genética.

La deficiencia de maltasa ácida se hereda como rasgo autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen de la glucosidasa alfa. En fecha reciente se demostró que el tratamiento de reposición con glucosidasa alfa humana recombinante intravenosa es beneficiosa en la enfermedad de Pompe con inicio en la lactancia y ya recibió la aprobación de la **L'S Food and Drug Administration** (FDA). La eficacia en casos de inicio tardío está en investigación. Los beneficios clínicos en la enfermedad infantil incluyen disminución del tamaño cardiaco, mejoría de la función muscular, menor necesidad de apoyo ventilatorio y vida más prolongada.

**OTRAS ENFERMEDADES DEL ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO CON DEBILIDAD PROGRESIVA.** En el déficit de la enzima desramificante (*glucogenosis de tipo III*) puede aparecer una forma de progresión lenta de debilidad muscular después de la pubertad. Raras veces se observa mioglobinuria. Sin embargo, los pacientes suelen diagnosticarse en la lactancia por la presencia de hipotonía, retraso motor, hepatomegalia, retraso del crecimiento e hipoglucemía. El déficit de enzima ramificante (*glucogenosis de tipo IV*) es una forma rara y letal de depósito de glucógeno que se caracteriza por déficit de crecimiento y hepatomegalia. Puede existir hipotonía y deterioro muscular, pero las manifestaciones de los músculos esqueléticos son relativamente poco importantes en comparación con la insuficiencia hepática.

**Trastornos de la glucólisis que causan intolerancia al ejercicio.** Se han identificado varios defectos glucolíticos asociados a mioglobinuria recidivante: déficit de miofosforilasa (*glucogenosis tipo V*), déficit de fosfofructocinasa (*glucogenosis tipo VII*), déficit de cinasa de fosfoglicerato (*glucogenosis tipo IX*), déficit de mutasa de fosfoglicerato (*glucogenosis tipo X*) y déficit de deshidrogenasa láctica (*glucogenosis tipo XI*), y déficit de enolasa beta. El déficit de miofosforilasa, también conocido como *enfermedad de McArdle*, es con mucho el defecto glucolítico más frecuente asociado con intolerancia al ejercicio. Estos trastornos glucolíticos causan una incapacidad común de apoyar la producción de energía al inicio del ejercicio, aunque existe cierta controversia con respecto al lugar exacto de la falla energética.

Las manifestaciones musculares clínicas de estos cinco trastornos generalmente comienzan en la adolescencia. Los síntomas son precipitados por ejercicios bruscos y breves de gran intensidad, como correr o levantar objetos pesados. Una historia de mialgia y rigidez muscular suele preceder a las contracturas musculares muy dolorosas, que pueden continuar con mioglobinuria. La insuficiencia renal aguda acompaña a la pigmenturia significativa.

Ciertas características ayudan a distinguir algunos defectos enzimáticos. En la enfermedad de McArdle, la tolerancia al ejercicio puede aumentarse con una fase de inducción lenta (calentamiento) o con períodos breves de reposo, lo que permite el inicio del fenómeno de "segundo aire" (cambio a la utilización de ácidos grasos). Los déficit de fosfofructocinasa (leve) y cinasa de fosfoglicerato (grave) se acompañan de grados variables de anemia hemolítica. En el déficit de cinasa de fosfoglicerato, la presentación clínica común consiste en un trastorno convulsivo con retraso mental; la intolerancia al ejercicio es una manifestación infrecuente.

En todos estos trastornos, la actividad sérica de CK fluctúa ampliamente y puede estar elevada incluso durante los períodos asintomáticos. Se considera que los valores de CK más de 100 veces mayores que el normal se acompañan de mioglobinuria. Todos los pacientes con un presunto defecto glucolítico que cause intolerancia al ejercicio deben someterse a una prueba de ejercicio del

antebrazo. El trastorno de la elevación del lactato venoso es muy indicativa de un defecto glucolítico. En la deficiencia de deshidrogenasa de lactato no aumentan los valores venosos del ácido láctico, pero el piruvato si lo hace a valores normales. El diagnóstico definitivo de la enfermedad glucolítica se hace con biopsia muscular y análisis enzimático subsiguiente, o con prueba genética.

Las deficiencias de miofosforilasa, fosfofructocinasa y mutasa de fosfoglicerato se heredan por mecanismos autosómicos recesivos. La deficiencia de cinasa de fosfoglicerato es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Se pueden identificar mutaciones en los genes respectivos que codifican las proteínas anormales en cada uno de los trastornos mencionados.

El entrenamiento aumenta la tolerancia al ejercicio, tal vez porque incrementa la perfusión al músculo. La ingesta dietética de glucosa o fructosa libres antes de la actividad mejora la función, pero debe tenerse cuidado de evitar la obesidad por la ingesta de calorías excesivas.

## USO DE LÍPIDOS COMO FUENTE DE ENERGÍA Y DEFECTOS ASOCIADOS

Los lípidos constituyen una importante fuente de energía para el músculo durante el reposo y el ejercicio submáximo prolongado. Los ácidos grasos proceden de las lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein, VLDL*) circulantes en la sangre o de los triglicéridos almacenados en las fibras musculares. La oxidación de los ácidos grasos tiene lugar en las mitocondrias. Para entrar en la mitocondria, el ácido graso debe transformarse en un "ácido graso activado", o acil-CoA. La acil-CoA debe unirse a la carnitina, por medio de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina (*carnitine palmitoyltransferase, CPT*) I, para su transporte al interior de la mitocondria. La CPTI se encuentra en la superficie interna de la membrana mitocondrial externa. La carnitina es separada por la CPT II, una enzima existente en la membrana mitocondrial interna, lo que permite el transporte de la acil-CoA al interior de la matriz mitocondrial para la oxidación beta.

**Deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina (CPT).** La deficiencia de CPT II es la causa más identificable de mioglobinuria recurrente, más común que los defectos glucolíticos. Suele manifestarse por primera vez en los años de la adolescencia o antes de los 25 años de vida. El dolor muscular y la mioglobinuria suelen aparecer después de ejercicio prolongado, pero también se desencadenan con el ayuno o infecciones. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes no presenta mioglobinuria. En la fase que media entre las crisis, la potencia muscular es normal. A diferencia de trastornos causados por defectos en la glucólisis, en los que ocurren calambres musculares después de lapsos breves e intensos de ejercicio, la mialgia en la deficiencia de CPT II surge sólo después de haber rebasado los límites de utilización y de que haya comenzado el catabolismo muscular. Los episodios de rabdomiolisis pueden originar debilidad profunda. En niños de corta edad y neonatos el cuadro inicial de la deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina puede incluir un conjunto clínico muy grave que comprende hipoglucemía hipocetósica, miocardiopatía, insuficiencia hepática y muerte repentina.

Entre los episodios, la CK sérica y el EMG suelen ser normales. El aumento normal del lactato venoso durante el ejercicio del antebrazo distingue esta enfermedad de los defectos glucolíticos, en especial del déficit de miofosforilasa. La biopsia muscular no muestra acumulación de lípidos y suele ser normal entre las crisis. El diagnóstico precisa la medición directa de la CPT muscular o pruebas genéticas.

El déficit de CPT II es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres (5:1); no obstante, todos los datos indican que se hereda de forma autosómica recesiva. Una mutación del gen que codifica la CPT II (cromosoma 1p36) causa la enfermedad en algunas personas. No se han demostrado beneficios con los intentos para mejorar la tolerancia al ejercicio mediante comidas frecuentes y una dieta baja en grasa rica en carbohidratos, o mediante la sustitución de triglicéridos de cadena media en la dieta.

**Déficit de desaminasa de mioadenilato.** La enzima muscular desaminasa de mioadenilato convierte el 5'-monofosfato de adenosina (*adenosine 5'-monophosphate, 5'-AMP*) en monofosfato de inosina (*inosine monophosphate, IMP*) con liberación de amoniaco. La desaminasa de mioadenilato puede participar en la regulación de los valores de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate, ATP*) en el músculo esquelético. La mayoría de los pacientes con déficit de desaminasa de mioadenilato no manifiestan síntomas. Se han descrito casos de pacientes con este trastorno que presentan mialgias y mioglobinuria que se agravan con el ejercicio. Se han planteado muchas dudas respecto a los efectos clínicos de la deficiencia de desaminasa de mioadenilato y específicamente su relación con la mialgia y la fatigabilidad con el ejercicio, pero no hay consenso al respecto.

En 1972, Olson *et al.* descubrieron que las fibras musculares con un número importante de mitocondrias anormales podían destacarse con la tinción tricrómica modificada; se acuñó el término *fibras rojas rasgadas*. Mediante microscopía electrónica, las mitocondrias de las fibras rojas rotas aparecen aumentadas de tamaño, a menudo con formas extrañas y con inclusiones cristalinas. Desde la observación inicial, la comprensión de estos trastornos del músculo y de otros tejidos ha evolucionado notablemente (cap. 62).

Las mitocondrias tienen un cometido fundamental en la producción de energía. La oxidación de los principales nutrientes derivados de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas conduce a la generación de equivalentes reductores. Éstos son transportados a través de la cadena respiratoria en el proceso conocido como *fosforilación oxidativa*. La energía generada por las reacciones de oxidoreducción de la cadena respiratoria se almacena en un gradiente electroquímico acoplado a la síntesis de trifosfato de adenosina.

Una característica novedosa de las mitocondrias es su composición genética. Cada mitocondria posee un genoma de DNA diferente del DNA nuclear. El DNA mitocondrial (mtDNA) humano consta de una molécula de DNA circular bicatenario compuesta por 16 569 pares de bases. El mtDNA codifica 22 RNA de transferencia, dos RNA ribosómicos y 13 polipéptidos de las enzimas de la cadena respiratoria. La genética de las enfermedades mitocondriales es diferente de la de las enfermedades cromosómicas. El DNA de la mitocondria se hereda directamente del citoplasma de los gametos, principalmente del ovocito. Las mitocondrias del espermatozoide contribuyen muy poco en el momento de la fecundación. De este modo, los genes mitocondriales derivan casi exclusivamente de la madre, lo que explica la transmisión materna de algunos trastornos mitocondriales.

Las personas con enfermedades de origen mitocondrial muestran manifestaciones clínicas que pueden agruparse en tres categorías: oftalmoplejía externa progresiva crónica (*chronic progressive external ophthalmoplegia*, CPEO), síndromes de músculos de fibra estriada-sistema nervioso central y miopatía pura que se parece a la distrofia muscular o a la miopatía metabólica.

#### SÍNDROMES DE OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA CON FIBRAS ROJAS RASGADAS

El signo individual más frecuente de una miopatía de origen mitocondrial es CPEO, que ocurre en más de la mitad de todas las miopatías de este tipo. Se observan grados variables de ptosis y debilidad de músculos extraoculares, por lo común sin diplopia, punto que permite diferenciarla de trastornos en donde hay debilidad extraocular fluctuante (como la miastenia grave).

#### SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

El síndrome de Kearns-Sayre (*Kearns-Sayre syndrome*, KSS) es un trastorno generalizado que afecta diversos órganos y sistemas y que muestra una triada bien definida de signos clínicos: comienzo antes de los 20 años de edad, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) y retinopatía pigmentada, así como uno o más de los signos siguientes: bloqueo cardíaco completo, proteína en líquido cefalorraquídeo (LCR) mayor de 1.0 g/L (100 mg/100 ml) o ataxia cerebelosa. Algunas personas con CPEO y fibras rojas rasgadas tal vez no cumplen con todos los criterios para que se les diagnostique KSS. La cardiopatía incluye ataques sincópales y paro cardíaco vinculado con anomalías en el sistema de conducción del corazón: prolongación del tiempo de conducción intraventricular, bloqueo de ramas del haz de His y bloqueo auriculoventricular completo. En alrededor de 20% de los enfermos la muerte puede atribuirse al bloqueo cardíaco. Los grados variables de debilidad progresiva de músculos de extremidades y la fatigabilidad menoscaban las actividades de la vida diaria. Las anomalías de tipo endocrino son frecuentes e incluyen disfunción gonadal en los dos géneros (con retraso de la pubertad), talla corta e infertilidad. La diabetes mellitus es un signo cardinal de los trastornos de origen mitocondrial y se estima que afecta a 13% de los pacientes de KSS. Otras endocrinopatías menos frecuentes son enfermedad de tiroides, hiperaldosteronismo, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo. Son signos acompañantes frecuentes retraso mental y demencia. Los valores de creatincinasa sérica son normales o levemente mayores. También puede haber incremento de los valores de lactato y piruvato séricos. Los trazos EMG son miopáticos. Los resultados de estudios de conducción nerviosa pueden ser anormales y ello depende de alguna neuropatía coexistente. En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas, que se destacan con la tinción de enzimas oxidativas, y muchas muestran defectos en la oxidasa de citocromo. En la microscopía electrónica cantidades mayores de mitocondrias suelen mostrar agrandamiento, con inclusiones paracristalinas.

El KSS es un trastorno esporádico. La enfermedad es causada por eliminaciones aisladas del mtDNA que se supone ocurren de manera espontánea en

el óvulo o el cigoto. La eliminación más común, que se observa en alrededor de 33% de los pacientes, elimina 4 977 pares de bases de mtDNA contiguos. Es de máxima importancia identificar y vigilar los defectos de conducción del corazón. Conviene colocar un marcapasos con fines profilácticos cuando en los electrocardiogramas se observan trazos de bloqueo bifascicular. En el KSS no han sido benéficos los tratamientos suplementarios, como los multivitamínicos o la coenzima Q10. De todas las opciones planteadas, la más útil y aplicable sería el ejercicio, pero hay que emprenderlo con gran cautela por los defectos en el sistema de conducción del corazón.

#### OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA (PEO)

La oftalmoplejía externa progresiva (*progressive external ophthalmoplegia*, PEO) es causada por mutaciones del DNA nuclear que afectan el número de copias y la integridad del mtDNA, por lo cual se hereda por un mecanismo mendeliano. Suele comenzar después de la pubertad. Son signos típicos fatiga, intolerancia al ejercicio y señalamientos de debilidad muscular. Algunos pacientes perciben problemas con la deglución. La exploración neurológica confirma la presencia de ptosis y oftalmoplejía, por lo común de distribución asimétrica. A veces se observa hipoacusia neurosensorial. Otro de los signos típicos es la debilidad leve de músculos de la cara, flexores del cuello y porciones proximales. En raras ocasiones hay ataque progresivo de músculos de la respiración, y éste puede ser la causa directa del fallecimiento. Hay normalidad o incremento mínimo de las creatincinatas séricas. Las mediciones de lactato en el sujeto en reposo son normales o un poco elevadas, pero después del ejercicio aumentan excesivamente. Las proteínas en líquido cefalorraquídeo son normales. Los trazos del EMG son miopáticos y los estudios de conducción nerviosa por lo común son normales. Las fibras rojas rasgadas destacan notablemente en la biopsia de músculo. Los estudios de inmunotransferencia Southern de músculo indican que es normal la banda de mtDNA situada a 16.6 kb, y otras bandas más de eliminación de mtDNA surgen con genomas que varían de 0.5 a 10 kilobases.

Esta forma autosómica dominante de CPEO ha sido vinculada con loci en tres cromosomas: 4q35, 10q24 y 15q22-26. En la forma vinculada al cromosoma 4q de la enfermedad se identifican mutaciones del gen que codifica la isoforma específica de músculo cardíaco y de fibra estriada del gen translador 1 del nucleótido de adenina (*adenine nucleotide translocator 1*, ANT1); dicha proteína mitocondrial muy abundante forma un conducto mitocondrial interno homodimérico a través del cual penetra ADP y sale ATP de la matriz mitocondrial. En la enfermedad ligada al cromosoma 10q se observan mutaciones del gen *CIOorfl*. Su producto génico, centelleante (*twinkle*), se colocaliza con el mtDNA y recibe su nombre porque a la tinción muestra un perfil puntiforme brillante. Se supone que la función del producto centelleante es crítica para la conservación permanente de la integridad de las mitocondrias. En los casos atribuidos al cromosoma 15q, una mutación afecta el gen que codifica la polimerasa de mtDNA (*POLG*), enzima importante en la réplica de dicho ácido nucleico. También se ha descrito la PEO autosómica recesiva con mutaciones en el gen *POLG*. Se identificaron mutaciones puntuales en varios genes de tRNA mitocondrial (Leu, Ile, Asn, Trp) en familias con PEO heredada por línea materna.

El ejercicio puede mejorar el funcionamiento general del sujeto, pero dependerá de la capacidad de participación que él muestre.

#### MIOCARDIOPATÍA Y OFTALMOPLEJÍA AUTOSÓMICAS RECESIVAS (ARCO)

La miocardiopatía y la oftalmoplejía autosómicas recesivas (*autosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia*, ARCO) constituyen una enfermedad mitocondrial rara de importancia clínica porque entre sus componentes está una miocardiopatía potencialmente letal. La CPEO es la manifestación inicial, entre los ocho y 10 años de vida. Después de los primeros síntomas se observan intolerancia al ejercicio y fatiga con palpitaciones y dolor retroesternal. En la exploración se advierte debilidad de músculos extraoculares, ptosis, debilidad de músculos de la cara, disminución del volumen muscular y debilidad de extremidades que es mayor en los músculos proximales. Suele haber miocardiopatía dilatada y en algunos pacientes hay ataque del sistema de conducción. El sujeto puede fallecer por insuficiencia cardíaca congestiva incluso a los 13 años. El lactato sérico es normal en el reposo, pero aumenta con el ejercicio leve. El valor de creatincinasa sérica se eleva dos a tres tantos. Los trazos EMG son normales o miopáticos. En la biopsia de músculos se advierten las típicas fibras rojas rasgadas. En la inmunotransferencia Southern de músculo se identifican múltiples eliminaciones de mtDNA. En los ecocardiogramas se observa disminución de la fracción de expulsión. En los electrocardiogramas hay bloqueo de conducción. La enfermedad se hereda por un mecanismo autosómico recesivo, aunque no se ha identificado el gen. Para combatir la insuficiencia cardíaca a veces se necesita un trasplante ortotópico de corazón. En sujetos con bloqueo cardíaco son apropiados los marcapasos.

CUADRO 382-9 CARACTÉRISTICAS CLÍNICAS DE LA PARÁLISIS PERIÓDICA Y DE MIOTONIAS NO DISTRÓFICAS

Característica	Canal del calcio	Canal del sodio	Canal del potasio	
	PP hipopotasiémica	PP hiperpotasiémica	Paramiotonía congénita	Síndrome de Anderson <sup>†</sup>
Mecanismo de herencia	AD	AD	AD	AD
Edad de comienzo	Adolescencia	Niñez temprana	Niñez temprana	Niñez temprana
Miotonía <sup>‡</sup>	No	Sí	Sí	No
Debilidad episódica	Sí	Sí	Sí	Sí
Frecuencia de las crisis de debilidad	Frecuencia diaria a anual	Puede ser de 2-3 al día	Con el frío, por lo común rara	Frecuencia diaria a anual
Duración de las crisis de debilidad	2-12 h	Va de 1-2 h hasta más de un día	2-24 h	2-24 h
Valor de potasio sérico durante las crisis de debilidad	Disminución	Mayor o normal	Por lo común normal	Variable
Efecto de la carga de potasio <sup>§</sup>	Sin cambio	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Sin cambios
Efecto del enfriamiento muscular	Sin cambio	Intensificación de la miotonía	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Sin cambios
Debilidad fija		Sí	Sí	Sí

<sup>†</sup> Puede ser paradójica en la paramiotonía congénita.<sup>‡</sup> Entre los signos definitorios están los dismórficos y las arritmias cardíacas (véase el texto).**Abreviaturas:** AD, autosómico dominante; PP, parálisis periódica.

### SÍNDROMES DE mtDNA DE MÚSCULO DE FIBRA ESTRADIADA Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas.** El comienzo de la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (*myodonic epilepsy with ragged red fibers*, MERRF) es variable y va desde finales de la niñez a la etapa media de la vida adulta. Los signos característicos comprenden epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y debilidad progresiva de músculo. El cuadro convulsivo es un elemento integral de la enfermedad y puede ser la manifestación inicial. La ataxia cerebelosa antecede o acompaña a la epilepsia. Su evolución es lenta, progresiva y generalizada. El tercer signo importante de la enfermedad es la debilidad de músculos en las cinturas de extremidades. Otros signos más variables incluyen demencia, neuropatía periférica, atrofia del nervio óptico, hipoacusia y diabetes mellitus.

Los valores de creatincinasa sérica son normales o un poco elevados. El lactato sérico también puede mostrar incremento. Los trazos EMG son miopáticos y en algunos enfermos los estudios de conducción nerviosa denotan la presencia de la neuropatía. Los trazos del electroencefalograma son anormales y corroboran los datos clínicos de epilepsia. En la biopsia de músculo se identifican las típicas fibras rojas rasgadas. La MERRF es causada por mutaciones puntuales, heredadas de la madre, de genes del RNA de transferencia mitocondrial (tRNA). La mutación más frecuente, observada en 80% de sujetos con MERRF, es una sustitución de A a G en el nucleótido 8344 de la lisina de tRNA (A8344G tRNA<sup>Lys</sup>). Otras mutaciones de tipo tRNA<sup>Lys</sup> incluyen sustituciones de los pares de bases T8356C y G8363A. En estos casos sólo se cuenta con medidas de apoyo, con atención especial a la epilepsia.

**Miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios apoplectiformes de origen mitocondrial (MELAS).** El síndrome MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) es la encefalomielopatía de origen mitocondrial más frecuente. Es adecuado el término *apoplectiforme*, porque las lesiones encefálicas no siguen estrechamente una distribución vascular. En casi todos los enfermos se presenta antes de los 20 años. Es frecuente que ocurran convulsiones, motoras parciales o generalizadas, y pueden representar el primer signo claramente identificable de la enfermedad. Los elementos lesivos del encéfalo que se semejan a los accidentes apopléticos originan hemiparesia, hemianopsia y ceguera cortical. Un posible accidente antes de los 40 años de edad debe situar a tales encefalopatías de origen mitocondrial en la escala alta de prioridades en el diagnóstico diferencial. Cuadros coexistentes comprenden hipoacusia, diabetes mellitus, disfunción hipotalamohipofisaria que origina deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo y ausencia de características sexuales secundarias. El síndrome MELAS en su expresión completa culmina en demencia, invalidez absoluta y muerte. Suele haber incremento del valor de ácido láctico en suero. También aumenta la cantidad de proteína de líquido cefalorraquídeo, pero por lo común es de 1.0 g/L (100 mg/100 ml) o menor. En las biopsias se observan fibras rojas rasgadas de músculos. Los estudios neuroimágenes demuestran calcificación de ganglios basales en un elevado porcentaje de pacientes. Parecen lesiones focales que semejan infartos, predominantemente en los lóbulos occipital y parietal. No se respetan los territorios vasculares estrictos y en la angiografía cerebral no se demuestran lesiones de los grandes vasos encefálicos.

El síndrome MELAS es causado por mutaciones puntuales de los genes del tRNA mitocondrial heredados de la madre. Casi todas las mutaciones de tRNA

son letales y ello explicaría las poquísimas familias con varias generaciones que tienen este síndrome. La mutación puntual A3243G en tRNA<sup>Ieu</sup> es la más común y afecta alrededor de 80% de los fetos con MELAS. En promedio, 10% de los pacientes de MELAS tienen otras mutaciones del gen de tRNA<sup>Ieu</sup>. Leu(UUR)<sub>3243</sub> es 3252G, 3256T, 3271C y 3291C. También se han señalado en MELAS otras mutaciones del gen de tRNA que comprenden G583A de tRNA<sup>Asn</sup>, G1642A de tRNA<sup>Val</sup>, G4332A de tRNA<sup>Gln</sup> y T8316C de tRNA<sup>Leu</sup>. También se han informado mutaciones en los genes que codifican el polipéptido de mtDNA. En la subunidad ND5 del complejo I de la cadena respiratoria se han identificado dos mutaciones. Se ha señalado una mutación de sentido erróneo en la posición 9957 de mtDNA del gen que codifica la subunidad III de la oxidasa de citocromo C. No se cuenta con tratamiento específico. Las medidas de apoyo son esenciales en los episodios apoplectiformes, las convulsiones y las endocrinopatías.

### SÍNDROMES DE MIOPATÍA PURA

La debilidad muscular y la fatiga pueden ser las manifestaciones predominantes de las mutaciones de mtDNA. Cuando el trastorno afecta exclusivamente músculos (miopatía pura) es difícil identificar la enfermedad. En ocasiones, las miopatías mitocondriales pueden presentarse con mioglobinuria recurrente sin debilidad fija, por lo que parecen un trastorno por almacenamiento de glucógeno o deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina.

**Miopatía por agotamiento de DNA mitocondrial.** Este trastorno, prácticamente idéntico a la distrofia muscular, se manifiesta por primera vez en el período neonatal con debilidad, hipotonía y retraso en los signos motores definitorios del crecimiento. Algunos casos culminan a muy breve plazo en la muerte; es decir, el pequeño muere antes de tener dos años de vida. Una forma menos grave ataca a edad un poco mayor; estos enfermos por lo común tienen debilidad de músculos proximales, de evolución lenta, que se parece a la distrofia muscular de Duchenne. En algunos casos puede haber convulsiones y miocardiopatía. La creatincinasa sérica puede alcanzar valores 20 a 30 veces mayores de lo normal. El ácido láctico en el sujeto en reposo varía de cifras normales a ligeramente aumentadas. Los trazos del EMG son miopáticos y en la biopsia de músculo se identifican fibras rojas rasgadas. El síndrome de agotamiento de mtDNA se hereda por un mecanismo autosómico recesivo. Se han identificado mutaciones en el gen TK2 del cromosoma 16q22 que codifica la timidin cinasa 2. El gen afectado controla el suministro de desoxirribonucleótidos utilizados para la síntesis de mtDNA. No se dispone de tratamiento específico alguno. Las medidas de apoyo son las mismas que en casos de distrofia muscular.

### ENFERMEDADES DE EXCITABILIDAD EN LA MEMBRANA MUSCULAR

La excitabilidad en la membrana muscular es afectada en un grupo de trastornos conocidos como *ductopatías* (canalopatías). El corazón también puede ser afectado, de lo que resultan complicaciones letales (cuadro 382-9).

### ENFERMEDADES MUSCULARES ORIGINADAS EN LOS CANALES DEL CALCIO

**Parálisis periódica hipopotasiémica.** Las enfermedades de este tipo comienzan en la adolescencia. Hay un mayor ataque de varones por la menor penetrancia en mujeres. La debilidad episódica que comienza después de los 25 años casi nunca proviene de parálisis periódicas, con excepción de la parálisis

**2692** periódica tirotóxica (véase más adelante en este capítulo). Las crisis suelen ser desencadenadas por alimentos con abundantes carbohidratos o sodio y pueden acompañar al reposo después de ejercicio prolongado. La debilidad por lo común afecta músculos proximales de las extremidades, en mayor grado que los distales. Hay menor posibilidad de afección de músculos extraoculares y bulbares. Los músculos que intervienen en la respiración por lo común quedan indemnes, pero si muestran ataque el problema puede ser letal. La debilidad a veces necesita 24 h para mostrar resolución. Durante las crisis a veces surgen arritmias que pueden ser letales, provenientes de la hipopotasemia. Como complicación tardía los pacientes por lo común presentan debilidad incapacitante y grave en la porción proximal de las extremidades inferiores.

Las crisis de parálisis periódica tirotóxica se asemejan a las de la parálisis periódica hipopotasémica (*hypokalemic periodic paralysis*, hipo-KPP) primaria. A pesar de la mayor incidencia de tirotoxicosis en mujeres, existe mayor posibilidad de que presenten dicha complicación los varones, y en particular los que tienen antepasados asiáticos. Las crisis ceden al tratar la tiroidopatía primaria.

El diagnóstico se confirma por la hipopotasemia durante un ataque, que descarta causas secundarias. La biopsia de fragmentos de músculo obtenidos entre un ataque y otro indican la presencia de agregados tubulares o vacuolas centrales solos o múltiples. Por lo regular no se necesitan métodos de estimulación con glucosa e insulina para corroborar el diagnóstico, y pueden ser peligrosos.

Durante un ataque de debilidad, los estudios de conducción motora presentan amplitudes bajas, mientras que la EMG muestra silencio eléctrico en los músculos muy débiles. Entre los ataques, los estudios de EMG y conducción nerviosa tienen resultados normales, salvo por los potenciales de acción miotípicos de la unidad motora que se observan en pacientes con debilidad fija.

La hipo-KPP se produce por mutaciones en alguno de dos genes. El tipo 1 del trastorno, la forma más frecuente, se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta. Estos pacientes tienen mutaciones en el gen para el canal del calcio del músculo esquelético sensible al voltaje (*CALCLIA3*) (fig. 382-8). Cerca de 10% de los casos tiene el tipo 2 de hipo-KPP, causado por mutaciones en el gen del canal del sodio sensible al voltaje (*SCN4A*).

## PARTE 16

### Trastornos neurológicos

#### ■ PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÍMICA

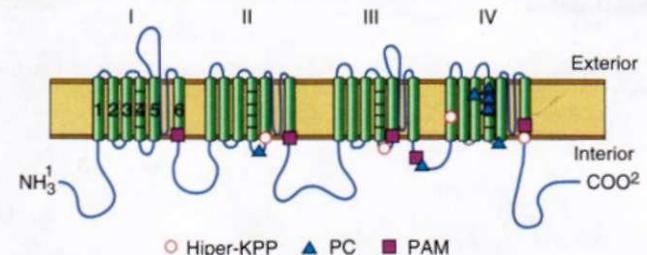
La parálisis aguda mejora después de administrar potasio. Es importante la medición seriada de la potencia muscular y la práctica de electrocardiogramas. Cada 30 min el enfermo ingerirá cloruro de potasio (0.2 a 0.4 mmol/kg de peso). Sólo en raras ocasiones se necesita la administración intravenosa (cuando hay problemas de deglución o vómito). Debe evitarse la administración de potasio en una solución de glucosa porque esto reduce aún más el nivel sérico de potasio. El manitol es el vehículo preferido para administrar potasio intravenoso. El objetivo a largo plazo de la terapia es evitar las crisis; de ese modo, se puede disminuir la debilidad fija de comienzo tardío. Los enfermos deben estar conscientes de la importancia de seguir una dieta baja en carbohidratos y sodio, y de las consecuencias del ejercicio intenso. La administración profiláctica de acetazolamida (125 a 1 000 mg/día en fracciones) reduce o quizás incluso suprime las crisis de hipo-KPP tipo 1. De manera paradójica el valor del potasio disminuye, pero tal situación es "compensada" por el efecto beneficioso de la acidosis metabólica. Si persisten las crisis a pesar de recibir el sujeto acetazolamida habrá que agregar cloruro de potasio ingerible. Algunos pacientes necesitan tratamiento con triamterina (25 a 100 mg/día) o espironolactona (25 a 100 mg/día). Sin embargo, en pacientes con hipo-KPP tipo 2, los ataques de debilidad pueden exacerbarse con acetazolamida.

#### TRASTORNOS MUSCULARES ORIGINADOS EN LOS CANALES DEL SODIO

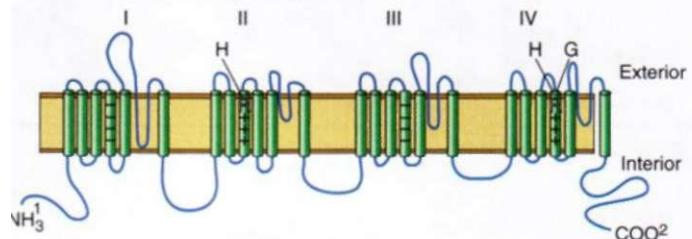
**Parálisis periódica hipopotasémica (hiper-KPP).** En este caso el término *hiperpotasémica* es desorientador, porque durante las crisis los pacientes por lo común están en un valor normopotasémico. El hecho de que las crisis sean desencadenadas por la administración de potasio es el elemento que mejor define la enfermedad. El trastorno por lo común comienza en el primer decenio de la vida. Las crisis son breves y benignas y suelen durar 30 min a 4 h. La enfermedad afecta músculos proximales y deja indemnes los bulbares. Las crisis son desencadenadas por el reposo después de ejercicio y ayuno. En una variante de la enfermedad, el síntoma predominante es la miotonía sin debilidad (*miotonía agravada por potasio*). Los síntomas son agravados por el frío, y la miotonía torna los músculos rígidos y dolorosos. Este trastorno puede confundirse con paramiotonía congénita, miotonía congénita y miopatía miotónica proximal (DM2).

Es probable que el potasio esté un poco elevado, pero también puede ser normal durante un ataque. Como ocurre en la hipo-KPP, los estudios de conducción nerviosa en hiper-KPP muestran disminución en las amplitudes motoras y el EMG puede ser silencioso en los músculos muy débiles. Entre los

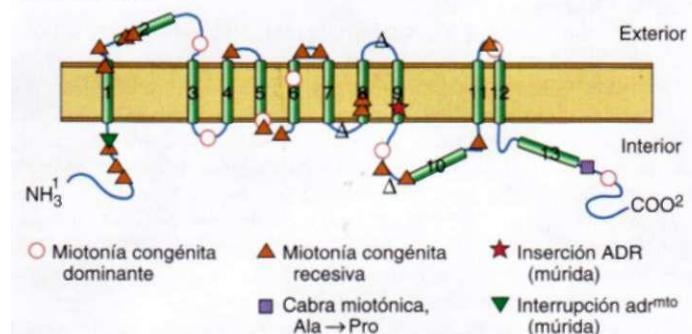
#### Subunidad alfa del canal del sodio



#### Subunidad alfa del canal del calcio



#### Canal del cloruro



**FIGURA 382-8.** Se representan los canales del sodio y del calcio con cuatro dominios homólogos, cada uno con segmentos que atraviesan la membrana seis veces (seis pasos por membrana). El cuarto segmento de cada dominio contiene cargas positivas y actúa como el "sensor de voltaje" del canal. Se piensa que la asociación de los cuatro dominios forma un poro a través del cual pasan los iones. Se muestran las mutaciones del canal del sodio junto con el fenotipo a que dan lugar. Hiper-KPP, parálisis periódica hipopotasémica; PC, paramiotonía congénita; PAM, miotonía agravada por potasio (*potassium-aggravated myotonia*). Véanse los detalles en el texto.

**El canal del cloruro** se representa con dominios de 10 pasos por membrana. Se indican las posiciones de las mutaciones que dan lugar a miotonía congénita con herencia dominante y recesiva, junto con las mutaciones que dan lugar a esta enfermedad en el ratón y la cabra.

ataques de debilidad, los estudios de conducción tienen resultados normales. El EMG a menudo muestra descargas miotónicas durante y entre los ataques.

La biopsia muscular revela vacuolas más pequeñas, menos numerosas y más periféricas que en la forma hipopotasémica; en ocasiones hay agregados tubulares. Los métodos de estimulación que incluyen administración de potasio pueden inducir la debilidad, pero por lo regular no se necesitan para corroborar el diagnóstico. La hiper-KPP y la miotonía agravada por potasio se heredan como mecanismos autosómicos dominantes. Los trastornos de este tipo son causados por mutaciones de *SCN4A* del canal del sodio regulado por voltaje (fig. 382-8). En el caso de ataques frecuentes es útil administrar 125 a 1 000 mg de acetazolamida al día. Los autores han tenido buenos resultados con mexiletina en pacientes con miotonía significativa.

**Paramiotonía congénita.** En la paramiotonía congénita (PC) las crisis de debilidad son inducidas por el frío u ocurren espontáneamente y son de poca intensidad. La miotonía es un signo notable, pero empeora con la actividad muscular (miotonía paradójica), situación distinta de lo que ocurre en la miotonía clásica, en donde el ejercicio alivia el trastorno. Rara vez las crisis por debilidad son lo suficientemente intensas para obligar atención en la sala de urgencias. Con el tiempo los pacientes comienzan a presentar debilidad en el lapso que media entre uno y otro ataques, al igual que se observa en otras formas de parálisis periódica. La PC por lo común se acompaña de normopotasemia o hipopotasemia.

La CK sérica suele elevarse un poco. Los estudios rutinarios de conducción nerviosa sensitiva y motora son normales. El enfriamiento del músculo a menudo disminuye en forma drástica la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos. La EMG revela potenciales miotónicos difusos en la PC. Con el enfriamiento local del músculo desaparecen las descargas miotónicas conforme el paciente se vuelve incapaz de activar los potenciales de acción de la unidad motora.

La PC se hereda como trastorno autosómico dominante; la causa son las mutaciones en el canal del sodio activado con voltaje (fig. 382-8), por lo que este trastorno es alélico con hiper-KPP y la miotonía agravada por el potasio. Los individuos con PC rara vez acuden al médico durante las crisis. La ingestión de soluciones glucosadas o de otros carbohidratos acelera la recuperación. La debilidad entre ataques puede comenzar después de episodios repetidos, y por ello suelen estar indicadas medidas profilácticas. Se informa que son útiles los diuréticos tiazídicos (como clorotiazida, 250 a 1 000 mg/día) y la mexiletina (incrementos lentos de la dosis a partir de 450 mg/día). Es importante recomendar a los enfermos que incrementen el aporte de carbohidratos en su alimentación.

#### TRASTORNOS DE LOS CANALES DEL POTASIO

**Síndrome de Andersen-Tawil.** Se trata de una enfermedad rara caracterizada por debilidad episódica, arritmias cardíacas y signos dismorfológicos (talla corta, escoliosis, clinodactilia, hipertelorismo, orejas pequeñas o sobresalientes de implantación baja, micrognatia y frente amplia). Las arritmias son potencialmente graves y letales; incluyen QT largo, ectopia ventricular, arritmias ventriculares bidireccionales y taquicardia. Durante muchos años no había certidumbre en la clasificación de la enfermedad, porque los episodios de debilidad se acompañaban de valores de potasio mayores, normales o menores durante un ataque. Además, dichos valores diferían de un grupo familiar a otro, pero eran compatibles y constantes dentro de una familia. El mecanismo de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen (*Kir 2.1*) de los canales del potasio rectificadores hacia dentro. El tratamiento es semejante al de otras formas de parálisis periódica y debe incluir el monitoreo cardiaco. Los episodios de debilidad pueden diferir de un paciente a otro, por la variabilidad en el valor del potasio. Con la acetazolamida disminuirá la frecuencia e intensidad de las crisis.

#### TRASTORNOS DE LOS CANALES DEL CLORURO

Las dos formas de esta enfermedad, la autosómica dominante (*enfermedad de Thomsen*) y la autosómica recesiva (*enfermedad de Becker*), provienen de la misma anormalidad génica. Los síntomas se manifiestan en la lactancia y comienzos de la niñez. La intensidad disminuye en el tercer o cuarto decenio de la vida. La miotonía empeora con el frío y mejora con la actividad. La marcha puede parecer lenta y difícil en primer término, pero mejora conforme la persona camina. En la enfermedad de Thomsen la potencia muscular es normal, pero en la de Becker, que suele ser más intensa, casi siempre hay debilidad de músculo. Por lo regular hay hipertrofia muscular. La miotonía se destaca notablemente en los registros electromiográficos.

El valor de creatincinasa en suero es normal o con mínimo aumento. En la biopsia de músculo se identifican fibras hipertróficas. La enfermedad se hereda por un mecanismo dominante o recesivo y es causada por mutaciones del gen de los conductos del cloruro (fig. 382-8). Muchos enfermos no necesitarán tratamiento y aprenden que los síntomas mejoran con la actividad. Entre los fármacos que disminuyen la miotonía están quinina, fenilhidantoína y mexiletina.

#### MIOPATÍAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Muchos trastornos endocrinos producen debilidad. La fatiga muscular es más frecuente que la debilidad verdadera. No se ha definido bien la causa de la debilidad en estos trastornos. Tampoco se ha precisado si la debilidad se debe a una enfermedad del músculo o de alguna otra parte de la unidad motora, ya que con frecuencia la actividad sérica de CK es normal (excepto en el hipotiroidismo), y la histología muscular se caracteriza por atrofia y no por destrucción de fibras musculares. Casi todas las miopatías endocrinas responden al tratamiento.

#### TRASTORNOS TIROIDEOS

(Véase también cap. 335.) Las alteraciones de la función tiroidea pueden causar una gran variedad de afecciones musculares. Estos trastornos están relacionados con el importante cometido de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, así como en la velocidad de la síntesis de proteínas y la producción de enzimas. Las hormonas tiroideas

también estimulan la producción de calor por el músculo, aumentan las demandas musculares de vitaminas y elevan la sensibilidad muscular a las catecolaminas circulantes.

**Hipotiroidismo.** Los pacientes hipotiroideos presentan síntomas musculares frecuentes, y en casi la tercera parte de ellos se produce debilidad muscular proximal. A menudo hay calambres, dolor y rigidez muscular. En algunos casos hay crecimiento de los músculos. El 25% de los pacientes presenta características de contracción y relajación musculares lentas, y la fase de relajación de los reflejos de estiramiento muscular suele estar prolongada. La actividad sérica de CK está con frecuencia elevada (hasta 10 veces el valor normal), incluso cuando los signos clínicos de enfermedad muscular son mínimos. El EMG suele ser normal. No se ha determinado la causa del aumento del tamaño muscular y la biopsia muscular muestra únicamente alteraciones inespecíficas.

**Hipertiroidismo.** Los pacientes con tiroiditis tóxica a menudo presentan debilidad y atrofia muscular proximal en la exploración, pero rara vez se quejan de síntomas miotónicos. A veces se intensifica la actividad de los reflejos tendinosos profundos. En ocasiones se afectan los músculos bulbares, respiratorios e incluso los esofágicos, lo que causa disfagia, disfonía y aspiración. Cuando hay compromiso bulbar, suele acompañarse de debilidad proximal crónica de las extremidades, aunque a veces se presenta en ausencia de miopatía tóxica generalizada. Es posible que haya fasciculaciones evidentes y, cuando se acompañan de aumento en los reflejos por estiramiento muscular, pueden conducir al diagnóstico erróneo de esclerosis lateral amiotrófica. Hay otros trastornos neuromusculares que se observan en presencia de hipertiroidismo, como la parálisis periódica hipopotasémica adquirida, miastenia grave y miopatía ocular progresiva acompañada de proptosis (*oftalmopatía de Graves*). Los niveles séricos de CK no se incrementan en la miopatía tóxica, el EMG es normal y el estudio histológico muscular suele mostrar sólo atrofia de las fibras musculares.

#### TRASTORNOS PARATIROIDEOS

(Véase también cap. 347.)

**Hiperparatiroidismo.** La debilidad muscular es parte integral del hiperparatiroidismo primario y secundario. Las principales manifestaciones de esta endocrinopatía son debilidad muscular proximal, la atrofia muscular y los reflejos de estiramiento muscular enérgicos. Algunos pacientes desarrollan debilidad de los extensores del cuello (parte del síndrome de la cabeza caída). La concentración de CK sérica es normal o un poco alta. Los niveles séricos de hormona paratiroidea son elevados. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo no tienen relación con las manifestaciones neuromusculares clínicas. La biopsia muscular sólo revela grados variables de atrofia sin degeneración de la fibra muscular.

**Hipoparatiroidismo.** Rara vez se ve una miopatía evidente debida a hipocalcemia. Los síntomas neuromusculares se relacionan habitualmente con tetania local o generalizada. Las actividades séricas de CK pueden estar elevadas por la lesión muscular tras la tetania. Por lo común hay hiporreflexia o arreflexia, contrastando con la hiperreflexia que se observa en el hiperparatiroidismo.

#### TRASTORNOS SUPRARRENALES

(Véase también cap. 336.) Los trastornos asociados al exceso de glucocorticoides producen miopatía y, de hecho, la miopatía esteroidea es la enfermedad muscular endocrina que se diagnostica con más frecuencia. El exceso de glucocorticoides, endógenos o exógenos (véase "Miopatías por fármacos" más adelante) origina grados variables de debilidad en la zona proximal de las extremidades. La consunción muscular puede ser notable. El aspecto cushingoid suele acompañar a los signos clínicos de la miopatía. Los cortes histológicos demuestran atrofia de la fibra muscular, con afección preferencial de las fibras 2b, y no degeneración ni necrosis de las fibras musculares. Comúnmente la insuficiencia suprarrenal origina fatiga muscular. Puede ser difícil valorar el grado de debilidad, pero lo típico es que sea leve. En el hiperaldosteronismo primario (*síndrome de Conn*), las complicaciones neuromusculares provienen del agotamiento de potasio. El cuadro clínico comprende la debilidad muscular persistente. El hiperaldosteronismo de vieja fecha puede originar debilidad y consunción en la zona proximal de las extremidades. Pueden aumentar los valores de creatincinasa sérica, y en la biopsia de músculos se advierten fibras en degeneración, algunas con vacuolas. Los cambios anteriores provienen de la hipopotasemia y no son efecto directo de la aldosterona en el músculo de fibra estriada.

## TRASTORNOS HIPOFISARIOS

(Véase también cap. 333.) Los pacientes con acromegalia suelen presentar debilidad proximal leve sin atrofia muscular. Los músculos están a menudo aumentados de tamaño, pero tienen menos fuerza. La duración de la acromegalia, y no la concentración sérica de la hormona del crecimiento, se correlaciona con el grado de miopatía.

## DIABETES MELLITUS

(Véase también cap. 338.) Las complicaciones neuromusculares de la diabetes mellitus están con frecuencia relacionadas con neuropatía craneal y parálisis de nervios periféricos o polineuropatía distal sensitivomotora. Recientemente se ha descubierto que la "*amiotrofia diabética*" es una neuropatía que afecta la parte proximal de los troncos nerviosos principales y el plexo lumbosacral. Son términos apropiados para este trastorno los de *neuropatía proximal diabética* y *radiculoplexopatía lumbosacra*.

La única miopatía notable de la diabetes mellitus es el infarto isquémico de músculos de la pierna, casi siempre de alguno de los del muslo, aunque en ocasiones afecta la parte distal de la extremidad. El cuadro aparece en individuos con diabetes mal controlada y tiene como manifestaciones iniciales dolor espontáneo y de comienzo repentino, dolor a la palpación y edema de un muslo. La zona del infarto está indurada. Los músculos más afectados comprenden el vasto externo, los aductores del muslo y el bíceps crural. En la tomografía computadora (*computed tomography, CT*) o la resonancia magnética se identifican anormalidades focales del músculo afectado. Si es posible, es preferible establecer el diagnóstico con estudios de imagen que con biopsia muscular, por la posibilidad de hemorragia en el sitio de biopsia.

## DEFICIENCIA DE VITAMINAS

La deficiencia de vitamina D (cap. 71) por menor ingreso de ella, disminución de su absorción o deficiencia del metabolismo de la vitamina (como ocurre en las nefropatías) puede culminar en debilidad crónica muscular. El dolor refleja la osteopatía subyacente (*osteomalacia*). La deficiencia de vitamina E puede ser consecuencia de malabsorción. Entre las manifestaciones clínicas están la neuropatía atáxica por pérdida de propriocepción y la miopatía con debilidad proximal. La oftalmoplejía externa progresiva es un dato peculiar; no se ha demostrado que la deficiencia de otras vitaminas cause alguna miopatía.

## MIOPATÍAS DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS

Las enfermedades generalizadas como las insuficiencias respiratoria, cardíaca o hepática crónicas se acompañan de consunción muscular profunda y síntomas de debilidad. La fatiga por lo común es un problema más significativo que la debilidad, que de manera típica es leve.

La miopatía puede ser una manifestación de insuficiencia renal crónica independiente de la polineuropatía urémica, mejor conocida. Las alteraciones de la homeostasis del calcio y el fósforo y del metabolismo óseo que ocurren en la insuficiencia renal crónica dan lugar a una reducción de la 1,25-dihidroxivitamina D, lo que ocasiona una menor absorción intestinal de calcio. La hipocalciemia, más acentuada por la hiperfosfatemia debida a la eliminación renal reducida de fosfatos, conduce a hiperparatiroidismo secundario. La osteodistrofia renal es el resultado de un hiperparatiroidismo compensador que provoca osteomalacia por la reducida disponibilidad de calcio y osteítis fibrosa por el exceso de hormona paratiroidea. El cuadro clínico de la miopatía de la insuficiencia renal es idéntico al del hiperparatiroidismo primario y al de la osteomalacia. Hay debilidad proximal de las extremidades con dolor óseo.

Las calcificaciones gangrenosas representan una complicación independiente, rara y a veces letal de la insuficiencia renal crónica. En esta enfermedad se producen calcificaciones arteriales generalizadas que dan lugar a isquemia. Puede producirse necrosis cutánea extensa junto con miopatía dolorosa e incluso mioglobinuria.

## MIOPATÍAS POR FÁRMACOS

Las miopatías por fármacos son relativamente poco comunes en la práctica clínica, con la excepción de las causadas por agentes hipocolesterolemiantes y por glucocorticoides. Otras ocurren aun con menor frecuencia, pero es importante considerarlas en situaciones específicas. El cuadro 382-10 incluye una lista global de miopatías de origen tóxico y sus signos diferenciales.

## MIOPATÍA POR AGENTES HIPOLIPEMIANTES

Se ha dicho que todas las clases de agentes hipolipemiantes originan efectos tóxicos en los músculos; entre ellos se incluyen fibratos (clofibrato, gemfibro-

## CUADRO 382-10 MIOPATÍAS DE ORIGEN TÓXICO

Fármacos o drogas	Principal reacción tóxica
Agentes hipolipemiantes	Los fármacos de las tres clases principales de agentes hipolipemiantes pueden producir efectos tóxicos muy diversos: incremento asintomático de la creatinincasa sérica, mialgias, dolor inducido por ejercicio, rabdomiolisis y mioglobinuria.
Derivados del ácido fíbrico	
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA	
Niacina (ácido nicotínico)	
Glucocorticoïdes	
Bloqueadores neuromusculares no despolarlizantes	
Zidovudina	
Estupefacientes	
Alcohol	
Anfetaminas	
Cocaína	
Heroína	
Fenciclidina	
Meperidina	
Miopatía tóxica autoinmunitaria	
D-penicilamina	
Fármacos catiónicos	
anfófilos	
Amiodarona	
Cloroquina	
Hidroxicloroquina	
Fármacos antimicrotúbulos	
Colquicina	

zilo), inhibidores de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) (conocidos como *estatinas*), niacina (ácido nicotínico) y ezetimibe. Las manifestaciones más frecuentes son mialgias, malestar general y dolor de los músculos a la palpación. Las mialgias pueden relacionarse con el ejercicio. Los pacientes pueden tener debilidad de zonas proximales. Se observan grados variables de necrosis muscular y en las reacciones graves hay rabdomiolisis y mioglobinuria. Es más probable que el uso concomitante de estatinas con fibratos y ciclosporina cause reacciones adversas que el uso de un agente solo. El nivel sérico alto de CK es un indicador importante de toxicidad. La debilidad muscular se acompaña de datos miopáticos en el EMG y en la biopsia muscular se encuentra necrosis del músculo. Las mialgias intensas, debilidad muscular, incrementos significativos en la CK sérica (más de tres veces la cifra basal) y la mioglobinuria son indicaciones para suspender el fármaco. Por lo general, los pacientes mejoran cuando se suprime el medicamento, aunque pueden tardar varias semanas. En algunos casos raros continúa la progresión después de suspender el fármaco agresor. Es posible que en tales casos la estatina haya desencadenado una miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios, ya que estas personas responden a veces a los glucocorticoides.

## MIOPATÍAS VINCULADAS CON GLUCOCORTICOÏDES

La miopatía por glucocorticoides ocurre con la administración a largo plazo de dichos productos o como una miopatía "cuadripléjica aguda" que es consecuencia del empleo de altas dosis de glucocorticoides intravenosos. La administración por largo tiempo origina debilidad proximal acompañada de manifestaciones cushingoides que pueden ser muy debilitantes; las dosis diarias de 30 mg de prednisona o más al día por largo tiempo muy a menudo se acompañan de efectos tóxicos. Las personas que reciben glucocorticoides fluorados (triamcinolona, betametasona, dexametasona) al parecer están expuestas a un riesgo particularmente elevado de sufrir una miopatía. Los individuos que reciben glucocorticoides intravenosos en altas dosis contra estado asmático, neumopatía obstructiva crónica u otras indicaciones pueden mostrar al final debilidad generalizada profunda. El ataque del diafragma y de los músculos intercostales origina insuficiencia respiratoria y obliga a usar medios de apoyo

ventilatorio. En tal situación, el empleo de glucocorticoides con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes para disminuir todavía más la resistencia de vías respiratorias muy probablemente culminará en dicha complicación. En la miopatía crónica por corticoesteroides el valor sérico de creatincinasa suele ser normal. El valor del potasio en suero puede ser bajo. En la biopsia de músculo en casos de veja fecha se advierte atrofia preferente de fibras musculares de tipo 2; ello no se refleja en los trazos EMG, que suelen ser normales. En los casos agudos con miopatía cuadripléjica, los datos de la biopsia de músculo son anormales y se advierte una pérdida característica de los filamentos gruesos (miosina) en la microscopía electrónica. En la microscopía óptica se identifica pérdida focal de la tinción de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) en áreas centrales o paracentrales de la fibra muscular. Las tinciones con calpaína indican la presencia de fibras atroncas con reactividad difusa. La interrupción del empleo de glucocorticoides mejorará la miopatía crónica. En la miopatía cuadripléjica aguda la recuperación es lenta y los pacientes necesitan cuidados de apoyo y rehabilitación.

#### MIOPATÍA DE LOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Los enfermos pueden recibir agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes debido a la resistencia de vías respiratorias, que pone en peligro la vida. Una posible consecuencia es la miopatía cuadripléjica aguda, con el uso de glucocorticoides o sin él. Los signos clínicos son idénticos a los de la miopatía cuadripléjica aguda debida a corticoterapia.

#### MIOPATÍA MITOCONDRIAL FARMACOINDUCIDA

La zidovudina utilizada para tratar la infección por VIH es un análogo timidínico que inhibe la duplicación vírica al interrumpir la acción de la transcriptasa inversa. La miopatía es una complicación perfectamente definida del uso de este agente. El cuadro inicial incluye mialgias, debilidad muscular y atrofia que afecta los músculos del muslo y la pantorrilla. En 17% de las personas tratadas con dosis de 1 200 mg/día durante seis meses aparece dicha complicación. La introducción de los inhibidores de proteasa para tratar la infección por VIH ha hecho que se reduzcan las dosis de zidovudina y haya menor frecuencia de miopatía. La creatincinasa sérica aumenta y el trazo EMG es miopático. En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas, con inflamación mínima; la ausencia de inflamación al parecer permite diferenciar entre los efectos tóxicos de la zidovudina y los de la miopatía vinculada al VIH. Si se piensa que la miopatía guarda relación con los fármacos habrá que interrumpir éstos o disminuir su dosis.

#### ESTUPEFACIENTES Y MIOPATÍAS AFINES

Los efectos miotóxicos pueden ser consecuencia de la adicción a alcohol y drogas ilícitas. El etanol es uno de los enervantes de los que más se abusa y tiene la capacidad de lesionar los músculos. Otras toxinas posibles incluyen cocaína, heroína y anfetaminas. Las reacciones más nocivas se deben a sobredosisificación que culmina en coma y convulsiones y origina rabdomiólisis, mioglobinuria e insuficiencia renal. Es posible la toxicosis directa por cocaína, heroína y anfetaminas, que degradan el músculo y causan grados diversos de debilidad. Los efectos del alcohol son más controvertidos. No hay tanta certeza acerca del daño directo que ocasiona al músculo, porque los efectos tóxicos por lo común aparecen en una situación de nutrición deficiente, y entre los posibles factores contribuyentes están hipopotasemia e hipofosfatemia. Los alcohólicos también son propensos a neuropatías y trastornos diversos del sistema nervioso central (cap. 387).

Las miopatías focales por la autoadministración de meperidina, heroína y pentazocina causan dolor, hinchazón, necrosis muscular y hemorragia. Los orígenes son multifactoriales: pueden intervenir traumatismo por la aguja, efectos tóxicos directos del fármaco o droga o vehículo, e infección. Si son intensos puede haber induración cutánea suprayacente y contracturas, al ser sustituido el tejido muscular por tejido conjuntivo. Las reacciones mencionadas se caracterizan por incremento de los valores séricos de creatincinasa y los trazos miopáticos en EMG. En la biopsia de músculo se observan áreas de necrosis generalizadas o focales. En situaciones que culminan con la rabdomiólisis las personas necesitan hidratación adecuada para disminuir la mio-

globina sérica y proteger la función renal. En todos estos trastornos es esencial el consejo para frenar las toxicomanías y el abuso de drogas.

#### MIOPATÍAS AUTOINMUNITARIAS FARMACOINDUCIDAS

La miopatía mediada por anticuerpos o de tipo inflamatorio vinculada con fármacos más constante es la causada por la **D**-penicilamina. Este fármaco quela el cobre y se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Wilson. También se le usa para combatir otras enfermedades como esclerodermia, artritis reumatoide y cirrosis biliar primaria. Entre las reacciones adversas están polimiositis farmacoinducida prácticamente idéntica a la que caracteriza a la enfermedad espontánea. La incidencia de esta miopatía inflamatoria se acerca a 1%. La miastenia grave también es inducida por **D**-penicilamina y se calcula que su incidencia llega a 7%. Los trastornos en cuestión ceden al interrumpir el fármaco, aunque en casos graves quizás esté justificado el uso de la terapéutica inmunosupresora.

Son raros y dispersos los informes de otros fármacos que originan miopatía inflamatoria, y se refieren a un grupo heterogéneo de ellos: cimetidina, fenilhidantoina, procainamida y propiltiouracilo. En casi todos los casos no hay certidumbre de una relación de causa-efecto. Una complicación interesante se refiere al **L**-triptófano. En 1989 una epidemia del síndrome de eosinofilia-mialgia (*eosinophilia-myalgia syndrome*, EMS) en Estados Unidos provino de un elemento que contaminaba el producto de un fabricante. Se retiró del mercado el producto y después de tal medida disminuyó repentinamente la incidencia del síndrome mencionado.

#### OTRAS MIOPATÍAS FARMACOINDUCIDAS

Algunos medicamentos originan debilidad muscular indolora, en gran medida en zonas proximales. Entre ellos se incluyen fármacos catiónicos anfófilos (amiodarona, cloroquina, hidroxichloroquina) y los que tienen acción contra microtúbulos (colquicina) (cuadro 382-10). La biopsia de músculo puede ser útil para identificar efectos tóxicos, porque entre los signos patológicos notables de tales toxinas están las vacuolas autofágicas.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ABU-BAKER A, ROULEAU GA: Oculopharyngeal muscular dystrophy: Recent advances in the understanding of the molecular pathogenic mechanisms and treatment strategies. *Biochim Biophys Acta* 772:173, 2007
- CANNON SC: Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Ann Rev Neurosci* 29:387, 2006
- DAVIES KE, NOWAK K: Molecular mechanisms of muscular dystrophies: Old and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:762, 2006
- DIMAUCIO S, DAVIDZON G: Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 37:222, 2005
- GLOVER L, BROWN RH Jr: Dysferlin in membrane trafficking and patch repair. *Traffic* 8:785, 2007
- GODFREY C et al: Eukutin mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 60:603, 2006
- LUECK JD et al: Chloride channelopathy in myotonic dystrophy resulting from loss of post-transcriptional regulation for CLCN1. *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C1291, 2007
- MENDELL JR et al: The congenital muscular dystrophies: Recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Path* 9:427, 2006
- MOORE SA et al: Limb girdle dystrophy in the United States. *J Neuropath Exp Neurol* 65:995, 2006
- RANUM LPW, COOPER TA: RNA-mediated neuromuscular disorders. *Ann Rev Neurosci* 29:259, 2006
- RODINO-KLAPAC LR et al: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: Expectations and challenges. *Arch Neurol* 64:1236, 2007
- SAMPAOLESI M et al: Mesangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 444:574, 2006
- VAN DE MAAREL SM et al: Facioscapuloperoneal muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta* 189:697, 2007
- WELCH E et al: PTC 124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 447:87, 2007

# 383 Polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión

Marinos C. Dalakas

Las miopatías inflamatorias constituyen el principal grupo de causas adquiridas y potencialmente curables de debilidad muscular. Se clasifican en tres grupos principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (*inclusión body myositis*, IBM).

V

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se estima que en Estados Unidos la prevalencia de miopatías inflamatorias es de un caso por 100 000 personas. La polimiositis, como enfermedad por derecho propio, es una enfermedad rara que afecta a adultos. La dermatomiositis ataca a niños y adultos y a mujeres con mayor frecuencia que a varones. La miositis con cuerpos de inclusión tiene frecuencia tres veces mayor en varones que en mujeres, es más común en sujetos de raza blanca que en los de raza negra y es más probable que afecte a personas mayores de 50 años.

Estas enfermedades evolucionan como enfermedades de debilidad muscular progresiva y a menudo simétrica excepto la IBM, que puede tener un patrón asimétrico. Por lo general, los pacientes experimentan dificultad progresiva para realizar las tareas cotidianas que requieren el uso de los músculos proximales, como levantarse de la silla, subir escaleras, caminar sobre un piso irregular, levantar objetos o peinarse. Los movimientos motores finos que dependen de la fuerza de los músculos distales, como abrocharse la camisa, coser, tejer o escribir, sólo son afectados en las fases tardías de la evolución de la PM y la DM, aunque en la IBM lo son en fases iniciales. En la IBM son frecuentes las caídas por la afección inicial del cuadríceps con falla de las rodillas. Los músculos oculares están respetados, incluso en los casos avanzados y que no han recibido tratamiento; si hay ataque a estos músculos se debe poner en duda el diagnóstico de miopatía inflamatoria. La musculatura facial tampoco está alterada en la PM y la DM, aunque es común que en los pacientes con IBM se produzca una debilidad de grado leve en los músculos faciales. En todas las formas de miopatía inflamatoria están alterados los músculos faríngeos y flexores del cuello, ocasionando disfagia y dificultad para levantar la cabeza (*cabeza caída*). En los casos avanzados y rara vez en los agudos, también pueden estar afectados los músculos respiratorios. En los casos no tratados, la debilidad grave se vincula casi siempre a atrofia muscular. La sensibilidad es normal. Los reflejos tendinosos están preservados, aunque en los músculos con debilidad o atrofia grave pueden desaparecer, especialmente en los casos de IBM, ya que en esta enfermedad es frecuente la atrofia del cuadríceps y de los músculos distales. Las mialgias y dolor muscular a la palpación se observan a veces en algunos enfermos, por lo general al inicio de la enfermedad y particularmente en la DM que se acompaña con conjuntivopatías. La debilidad en la PM y la DM evoluciona subagudamente en semanas o meses y rara vez llega a ser una enfermedad aguda; a diferencia de ello, la IBM evoluciona con gran lentitud, durante años y parece una distrofia muscular en etapa tardía de la vida (cap. 382) o un trastorno de motoneurona de evolución lenta (cap. 369).

## SIGLOS ESPECÍFICOS

(Cuadro 383-1)

**Polimiositis.** No es fácil precisar la fecha real de inicio de la polimiositis y de manera típica los pacientes retrasan varios meses la consulta con el médico; esto es diferente de lo que ocurre con la dermatomiositis en que el eritema facilita la identificación temprana (véase más adelante en este capítulo). La polimiositis se parece a otras miopatías y es un diagnóstico de exclusión. Es una miopatía inflamatoria subaguda que afecta a adultos y rara vez a niños y que **no presenta** alguna de las manifestaciones siguientes: erupción o eritema, afección de músculos extraoculares y de la cara, antecedente familiar de una enfermedad neuromuscular, antecedente de exposición a fármacos o toxinas miotóxicos, endocrinopatías, enfermedades neurológicas, distrofia muscular, trastornos musculares de tipo bioquímico (deficiencia de una enzima muscular) o IBM, según el análisis de biopsia de músculos (véase más adelante en este capítulo). La polimiositis, como entidad aislada, es rara (y se le diagnostica en exceso); con más frecuencia aparece con algún trastorno autoinmunitario generalizado o una conjuntivopatía o con alguna infección vírica o bacteriana identificada. Los fármacos, en particular D-penicilamina o zidovudina (AZT), pueden también originar una miopatía inflamatoria similar a la polimiositis.

**Dermatomiositis.** La DM es una entidad peculiar que se identifica por un eritema característico que acompaña (y más a menudo antecede) a la debilidad muscular. La erupción puede ser una zona hipercrómica de color azul violáceo en los párpados superiores con edema (el eritema en heliotropo; véase fig. 55-3); una erupción rojiza plana en la cara y mitad superior del tronco; y eritema de los nudillos como una erupción violácea exfoliativa sobresaliente (*signo de Gottron*; véase fig. 55-4). La erupción eritematoso también puede aparecer en otras superficies corporales como rodillas, codos, maléolos, cuello y cara anterior del tórax (a menudo con un "*signo en V*") o dorso y hombros (*signo del chai*) y empeorar después de exposición a la luz solar. En algunos enfermos la erupción es pruriginosa, especialmente en cuero cabelludo, tórax y dorso. También son características las asas capilares dilatadas en la base de las uñas de los dedos de la mano. Las cutículas pueden ser irregulares, engrosadas o deformes y las zonas laterales y palmares de los dedos de la mano se pueden tornar ásperas y agrietadas, con líneas horizontales "sucias" irregulares, que recuerdan las *manos de mecánico*. La debilidad puede ser leve, moderada o tener la suficiente intensidad para originar cuadriparesias. A veces la potencia de los músculos parece normal, por lo que se ha acuñado el término *dermatomiositis sin miositis*. Pero, al hacer una biopsia del músculo en estos casos a menudo se observa notable inflamación alrededor de los vasos y el perimisio.

La DM ocurre de manera aislada, aunque a veces coincide con características clínicas de esclerodermia y de enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En los pacientes con el *síndrome de eosinofilia y mialgia* secundario a la ingestión de L-triptófano contaminado se han observado fascitis y engrosamiento cutáneo similares a los que se aprecian en los casos crónicos de dermatomiositis.

**Miositis CON Cuerpos de inclusión.** En los pacientes de 50 o más años de edad, la IBM es la miopatía inflamatoria más frecuente. A menudo se diagnostica erróneamente como PM y es habitual que el diagnóstico correcto se realice de manera retrospectiva cuando el paciente con el supuesto diagnóstico de PM no responde al tratamiento. En casi todos los casos de IBM se observan debilidad y atrofia de los músculos distales, en especial de los extensores del pie y de los flexores profundos de los dedos de las manos, lo que constituye un dato importante para establecer el diagnóstico inicial. Algunos

CUADRO 383-1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis con cuerpos de inclusión
Edad del comienzo	>18 años	Edad adulta y niñez	>50 años
Asociación familiar	No	No	Sí, en algunos casos
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Enfermedades co-existentes			
Conjuntivopatías	Sí <sup>†</sup>	Esclerodermia y enfermedad mixta de tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos <sup>‡</sup>
Enfermedades autoinmunitarias generalizadas <sup>§</sup>	Frecuentes	Poco frecuente	Poco frecuente
Cánceres	No	Sí, hasta en 15% de los casos	No
Virus	Sí <sup>†</sup>	No probado	Sí <sup>†</sup>
Fármacos <sup>§</sup>	Sí	Sí, en raras ocasiones	No
Parásitos y bacterias <sup>§</sup>	Sí	No	No

<sup>†</sup> Lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis generalizada, enfermedad mixta de tejido conjuntivo.

<sup>‡</sup> Enfermedad de Crohn, vasculitis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca del adulto, enfermedad crónica de rechazo inverso (injerto contra hospedador), lupus discoleido, espondilitis anquilosante, síndrome de Behcet, miastenia grave, acné fulminante, dermatitis herpetiforme, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, enfermedades granulomatosas, agammaglobulinemia, gammaglobulina monoclonal, síndrome hipereosinófilo, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura hipergammaglobulinémica, deficiencia hereditaria de complemento, deficiencia de inmunoglobulina A.

<sup>§</sup> VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y HTLV-1 (virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I).

<sup>¶</sup> Los fármacos son penicilamina (dermatomiositis y polimiositis); zidovudina (polimiositis) y triptófano contaminado (enfermedad similar a dermatomiositis). Otros productos miotóxicos pueden ocasionar miopatía, pero no la de tipo inflamatorio (véase el texto).

<sup>\*\*</sup> Parásitos (protozoarios, cestodos, nematodos) miositis tropical y bacteriana (piomiositis).

pacientes sufren caídas al inicio de la enfermedad, debido a que las rodillas no pueden soportar el peso a causa de la debilidad del cuadríceps. Otros pacientes presentan debilidad en los músculos pequeños de las manos, en especial en los flexores de los dedos, con dificultades para sostener algunos objetos (como los palos de golf) o para realizar ciertas tareas, como hacer nudos o abrir y cerrar puertas usando llaves. En ocasiones la debilidad y la atrofia acompañantes pueden ser asimétricas, afectando de manera selectiva cuadríceps, iliopsoas, tríceps, bíceps y flexores de los dedos de las manos, de modo similar a como ocurre en la enfermedad de la segunda neurona motora. Es frecuente la disfagia, que llega a afectar a 60% de los pacientes con IBM y que puede originar episodios de asfixia. La exploración de la sensibilidad suele ser normal; algunos pacientes presentan disminución leve de la sensibilidad vibratoria en los tobillos, probablemente relacionada con la edad. El perfil de la debilidad distal que a simple vista se asemeja a enfermedad de motoneurona o de nervios periféricos es consecuencia del trastorno miopático que afecta de manera selectiva los músculos distales. La enfermedad evoluciona de manera lenta pero implacable y muchos pacientes necesitan dispositivos de apoyo como bastón, andadera o silla de ruedas algunos años después de haber comenzado el problema.

En al menos 20% de los casos, la IBM se acompaña de enfermedades autoinmunitarias generalizadas o conjuntivopatías. Puede haber agregación de IBM típica en familias y se ha calificado a estos casos como *IBM inflamatoria familiar*. Este trastorno es diferente de la *miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión* (h-IBM), que describe un grupo heterogéneo de síndromes hereditarios y de tipo recesivo y con menor frecuencia dominante; las h-IBM son miopatías no inflamatorias. Ha surgido como una entidad propia un subgrupo de casos de h-IBM que no afectan los músculos cuadríceps; el trastorno, descrito originalmente en judíos iraníes, se observa ahora en muchos grupos étnicos, está vinculado al cromosoma 9p1 y es consecuencia de mutaciones en el gen de 2-epimerasa de UDP-N-acetilglucosamina/cinasa de N-acetilmnosamina (*GNE*).

## SÍGNOS CLÍNICOS ASOCIADOS

**Manifestaciones extramusculares.** Éstas pueden estar presentes en grado variable en individuos con PM o DM y son:

1. **Síntomas generales**, como fiebre, malestar, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud, en especial cuando la miopatía inflamatoria se asocia a algún trastorno del tejido conjuntivo.
2. **Contracturas articulares**, sobre todo en la DM y en particular en niños.
3. **Disfagia y síntomas digestivos**, por afección de la musculatura estriada de la bucofaringe y del tercio superior esofágico, especialmente en DM y miosisitis con cuerpos de inclusión.
4. **Trastornos cardíacos**, como alteraciones en la conducción auriculoventricular, taquiarritmias, miocardiopatía dilatada y decremento de la fracción de eyección. También se pueden observar insuficiencia cardiaca congestiva y miocarditis, secundarias a la propia enfermedad o debidas a hipertensión asociada al uso prolongado de glucocorticoides.
5. **Disfunción pulmonar** por debilidad de los músculos torácicos, neumopatía intersticial o neumonitis farmacoinducida (p. ej., por metotrexato) que pueden causar disnea, tos no productiva o neumonía por broncoaspiración. La neumopatía intersticial a veces antecede a la miopatía o se presenta en fase temprana de la enfermedad y ocurre incluso en 10% de individuos con PM o DM, de los cuales muchos tienen anticuerpos contra las sintetasas de t-RNA, como se verá más adelante.
6. **Calcificaciones subcutáneas**, en la DM, que a veces sobresalen en la piel y originan úlceras e infecciones.
7. **Artralgias**, sinovitis o artropatía deformante con subluxación de las articulaciones interfalangicas, que pueden ocurrir en algunos pacientes con DM y PM con anticuerpos Jo-1 (véase más adelante en este capítulo).

**Vínculo CON Cánceres.** Todas las miopatías inflamatorias se pueden vincular aleatoriamente con lesiones cancerosas, en especial en grupos de ancianos, pero la incidencia de estos cánceres al parecer aumenta específicamente sólo en personas con DM y no en las que tienen PM o IBM. Los cánceres que con mayor frecuencia acompañan a DM son los de ovario y mama, colon, melanoma y linfoma no hodgkiniano. La acusosidad con que se debe buscar una neoplasia oculta en adultos con DM depende de las circunstancias clínicas. Los tumores en estos pacientes por lo general se identifican por datos anormales en la anamnesis y la exploración física y no a través de una búsqueda extensa a ciegas. Las pruebas no se orientan a la práctica de búsquedas costosas, invasoras y no dirigidas de tumores. En casi todos los casos bastará una exploración física completa cada año, con tacto ginecológico y revisión de

mamas (mamograma si así está indicado) en mujeres y tacto rectal (o colonoscopia según la edad y los antecedentes familiares), análisis de orina, biometría hemática completa, química sanguínea y una radiografía de tórax. En los asiáticos el cáncer nasofaríngeo es frecuente y conviene la exploración cuidadosa de oídos, vías nasales y faringe.

**Síndromes de superposición.** Este calificativo se da a la asociación de miopatías inflamatorias con conjuntivopatías. Un síndrome de superposición bien caracterizado es el que presentan los pacientes con DM que muestran además manifestaciones clínicas de esclerosis generalizada o de enfermedad mixta del tejido conjuntivo, como engrosamiento esclerótico de la dermis, contracturas, hipomotilidad esofágica, microangiopatía y depósitos de calcio (cuadro 383-1). Por el contrario, los signos de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado o síndrome de Sjögren son poco frecuentes en los pacientes con DM. En los pacientes con el síndrome de superposición de DM y de esclerosis generalizada se puede detectar la presencia de un autoanticuerpo antinuclear específico, el anti-PM/Scl, dirigido contra un complejo nucléolo-proteína.

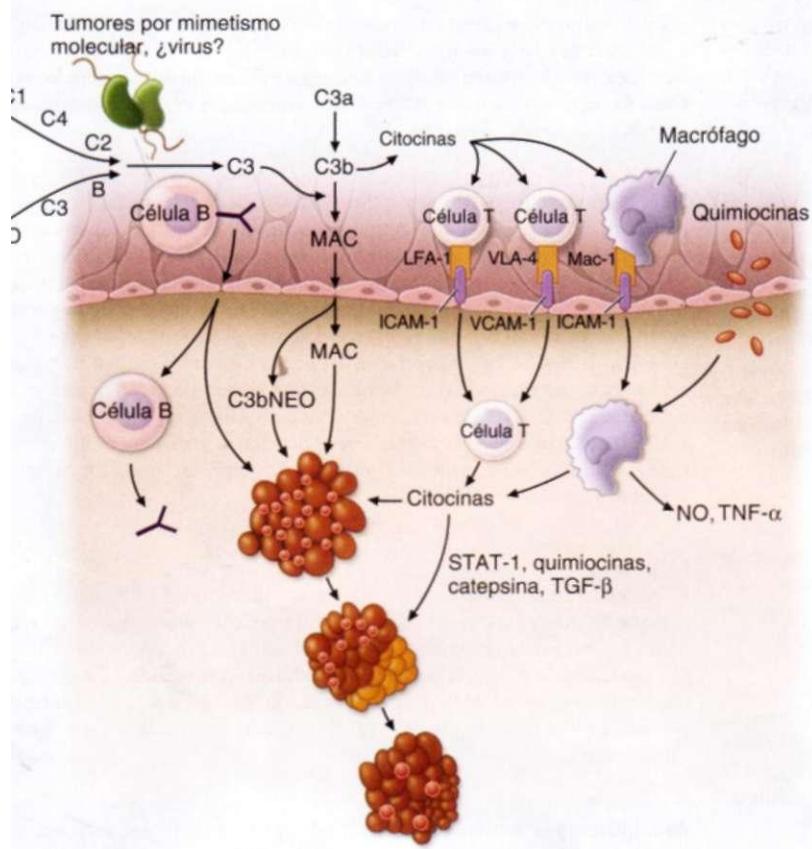
## PATOGENIA

El origen autoinmunitario de las miopatías inflamatorias es reforzado indirectamente por la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias o del tejido conjuntivo; la presencia de varios autoanticuerpos; un vínculo con genes específicos del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC); la demostración de miocitotoxicidad regulada por células T o microangiopatía regulada por complemento y reacción a la inmunoterapia.

**Autoanticuerpos e inmunogenética.** Hasta en 20% de las personas con miopatías inflamatorias se detectan autoanticuerpos contra antígenos nucleares (anticuerpos antinucleares) y antígenos citoplasmáticos. Los anticuerpos contra estos últimos antígenos están dirigidos contra las ribonucleoproteínas que intervienen en la síntesis de proteínas (antisintetasas) o el transporte transduccional (partículas antirreconocimiento de señales). El anticuerpo dirigido contra la sintasa de histidil-RNA de transferencia, llamado *anti-Jo-1*, constituye 75% de todas las antisintetasas y es útil clínicamente porque hasta 80% de las personas con anticuerpos contra Jo-1 presentan neumopatía intersticial. Algunos enfermos con el anticuerpo anti-Jo-1 presentan también fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva y las moléculas de MHC DR3 y DRw52. Se observan haplotipos DR3 (designación molecular **DRB1\*0301, DQBr0201**) hasta en 75% de los individuos con PM e IBM, en tanto que en la dermatomiositis juvenil se advierte una mayor frecuencia de DQA 1\*0501 (cap. 309).

**Mecanismos inmunopatológicos.** En la dermatomiositis intervienen mecanismos de inmunidad de tipo humoral, de lo que resultan microangiopatía e isquemia muscular (fig. 383-1). Los infiltrados de células inflamatorias en el endomisio están constituidos por linfocitos B muy cerca de células T CD4, células dendríticas y macrófagos; no se observan relativamente linfocitos que invadan las fibras musculares no necróticas. Se piensa que la activación del complejo membranolítico C5b-9 del complemento es un elemento temprano de máxima importancia que desencadena la liberación de atocinas y quimiocinas proinflamatorias, induce la expresión de la molécula 1 de adherencia de células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM) y la molécula 1 de adherencia intracelular (*intracellular adhesion molecule*, ICAM) en células del endotelio y facilita la migración de células linfoides activadas a los espacios del perimisio y el endomisio. Se observa necrosis de las células endoteliales, menor número de capilares del endomisio, isquemia y destrucción de fibras musculares que simula a la de los microinfartos. Los capilares restantes muestran dilatación de su diámetro interior en reacción a la isquemia. Los vasos intramusculares de mayor calibre también pueden ser afectados con el mismo perfil. La atrofia perifascicular residual refleja la deficiencia de riego endofascicular que es notable en la periferia de los fascículos musculares.

En cambio, en la PM y la IBM es probable que intervenga un mecanismo de citotoxicidad regulado por células T. Inicialmente las células T CD8 y los macrófagos rodean y al final invaden y destruyen las fibras musculares sanas no necróticas que de manera aberrante expresan moléculas de MHC de clase I. Es probable que la expresión de MHC-I, ausente en el sarcolema de las fibras musculares normales, sea inducida por citocinas secretadas por células T activadas y macrófagos. El complejo CD8/MHC-I es característico de PM e IBM;



**FIGURA 383-1. Inmunopatogenia de la dermatomiositis.** Activación del complemento, tal vez por autoanticuerpos (Y), contra células endoteliales y formación de C3 por la vía clásica o la alternativa. El C3 activado hace que se formen C3b, C3bNEO y complejos de ataque a la membrana (membrane attack complexes, MAC) que se depositan en el interior de la pared de células del endotelio y alrededor de ellas en los capilares del endomiosio. El depósito de MAC causa destrucción de los capilares, isquemia o microinfartos (más acentuados en la periferia de los fascículos) y atrofia perifascicular. Las células B, células TCD4 y macrófagos van de la circulación al músculo. La expresión endotelial de las moléculas de adherencia de células de vasos (VCAM) y de adherencia intercelular (ICAM) es inducida por citocinas liberadas por los mononucleares. Las integrinas y específicamente el antígeno de activación muy tardío (*very late activation antigen*, VLA)-4 así como el antígeno vinculado con la función leucocitaria (*leukocyte function-associated antigen*, LFA)-1, se unen a VCAM e ICAM y estimulan la infiltración de células T y macrófagos en el músculo a través de la pared de las células endoteliales. TGF- $\beta$ , factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*); NO, óxido nítrico (*nitric oxide*); TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*).

su detección es necesaria para confirmar el diagnóstico histológico de PM, como se verá más adelante. Las células T CD8 citotóxicas contienen perforina y granulos de granzima dirigidos contra la superficie de las fibras musculares y capaces de inducir mionecrosis. El análisis de las moléculas del receptor de células T, expresado por las células CD8 infiltrantes, ha revelado la expansión clonal y la presencia de secuencias conservadas en la región de fijación a antígeno; ambos datos sugieren una respuesta de células T activada por antígenos. No se sabe si los supuestos antígenos son secuencias endógenas (como las del músculo) o exógenas (como los virus). No se han identificado virus dentro de las fibras musculares. Hay una regulación en ascenso muy importante de las moléculas coestimulantes y sus contrarrreceptores, fundamentales para la activación de las células T y el reconocimiento de antígenos, en la PM y la IBM. Las moléculas clave participantes en la citotoxicidad regulada por células T se muestran en la figura 383-2.

**Efecto de factores no inmunitarios en la IBM.** En la IBM, la presencia de vacuolas (casi siempre en fibras no invadidas por células T) junto a los depósitos de material amiloide beta en algunas fibras musculares con vacuolas, dentro de las mitocondrias musculares vacuoladas y mitocondrias anormales con fibras negativas a la oxidasa del citocromo, sugieren que además del componente autoinmunitario, también existe un proceso degenerativo. De manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de amiloide en la IBM son inmunorreactivos contra la proteína precursora del amiloide (*amyloid precursor protein*, APP), quimotripsina, apolipoproteína E y tau fosforilada, pero no se sabe si estos depósitos contribuyen directamente a la patogenia de la enfermedad o son sólo fenómenos secundarios. Ocurre lo mismo con las alteraciones mitocondriales, que también podrían ser secundarias a los efectos del envejecimiento y del incremento en los valores de citocinas. La expresión de las citocinas y la regulación en aumento de MHC clase I en las fibras musculares pueden hacer que la respuesta al estrés del retículo endoplásmico conduzca a la acumulación intracelular de glucoproteínas mal plegadas y a la activación del factor nuclear KB (*nuclear factor kappa B*, NFkB), lo que induce una activación adicional de citocinas.

teína E y tau fosforilada, pero no se sabe si estos depósitos contribuyen directamente a la patogenia de la enfermedad o son sólo fenómenos secundarios. Ocurre lo mismo con las alteraciones mitocondriales, que también podrían ser secundarias a los efectos del envejecimiento y del incremento en los valores de citocinas. La expresión de las citocinas y la regulación en aumento de MHC clase I en las fibras musculares pueden hacer que la respuesta al estrés del retículo endoplásmico conduzca a la acumulación intracelular de glucoproteínas mal plegadas y a la activación del factor nuclear KB (*nuclear factor kappa B*, NFkB), lo que induce una activación adicional de citocinas.

**Asociación con infecciones víricas y efecto de los retrovirus.** Las formas aguda y crónica de la miositis se han asociado de manera indirecta con varios virus, como el coxsackie, el virus de la gripe, los paramixovirus, los virus de la parotiditis, los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Con respecto a los virus coxsackie, se ha propuesto una miositis autoinmunitaria iniciada por mecanismos de similitud molecular dada la homología estructural entre la sintasa de histidil-RNA de transferencia (que es el objetivo de los anticuerpos anti-Jo-1; véase antes en este capítulo) y el RNA genómico de un picornavirus animal, el virus de la encefalomieloencefalitis. Sin embargo, estudios sensibles realizados por medio de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) de alta sensibilidad han fracasado de manera repetida en la detección de estos virus en las biopsias musculares de los pacientes con miositis.

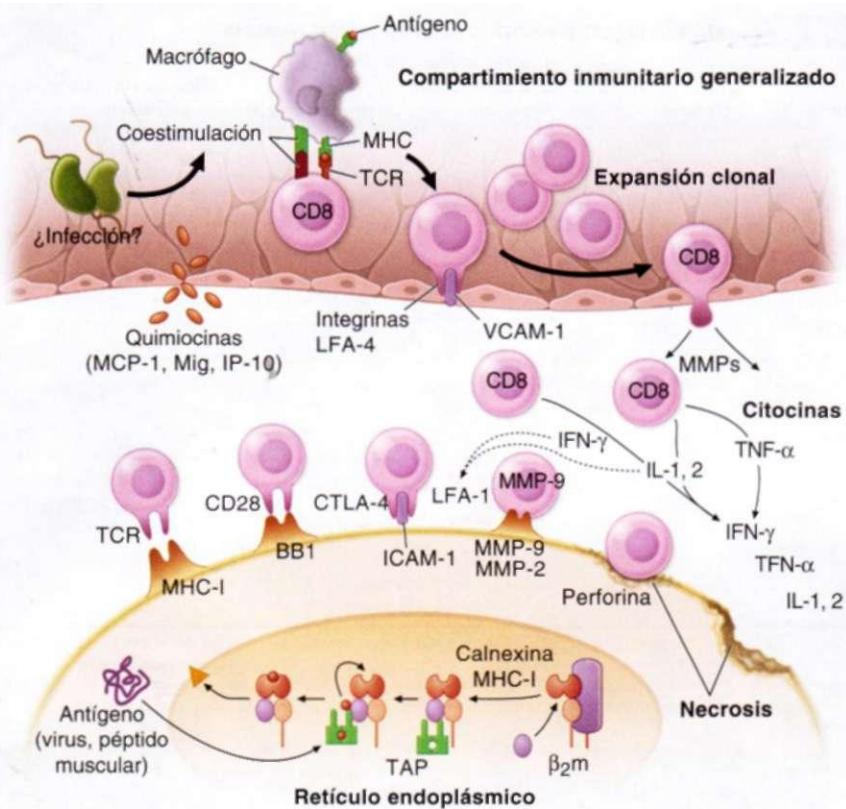
El mejor indicio de una participación vírica en PM e IBM tiene que ver con retrovirus. Algunas personas infectadas por VIH o por el virus I linfotrópico de linfocitos T humanos (*human T-cell lymphotropic virus I*, HTLV-I) desarrollan PM o IBM; se ha descrito un trastorno similar en primates infectados por el virus de inmunodeficiencia de los simios. La miopatía inflamatoria puede surgir como manifestación inicial de la infección por retrovirus o bien ocurrir miositis en etapa ulterior de la enfermedad. Se han detectado anticuerpos retroviricos sólo en macrófagos ocasionales del endomiosio y no dentro de las propias fibras musculares, lo cual sugiere que no se produce infección persistente ni réplica de virus dentro del músculo. Los signos histológicos son idénticos a los de PM o IBM sin participación de retrovirus. Las células T que infiltran el músculo se inducen por mecanismos clónales y muchas de ellas son retrovirales específicas. La enfermedad debe ser diferenciada de la miopatía tóxica vinculada con la administración de AZT por largo tiempo y que se caracteriza por fatiga, mialgias, debilidad muscular

leve y elevación mínima del valor de creatincinasa (*creatine kinase*, CK). La miopatía inducida por azidotimidina (AZT), que suele mejorar cuando se interrumpe el uso del fármaco, es un trastorno originado en las mitocondrias que se caracteriza histológicamente por fibras rojas rasgadas. La AZT inhibe la polimerasa de DNA gamma, enzima que sólo se encuentra en la matriz mitocondrial.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sintomatología del exantema cutáneo y de la debilidad muscular proximal o difusa tiene pocas causas, además de la DM. Sin embargo, la debilidad muscular proximal sin afección cutánea se puede deber a otras enfermedades, aparte de PM o miositis con cuerpos de inclusión.

**Debilidad muscular progresiva subaguda o crónica.** Esta enfermedad se puede deber a episodios de desnervación como la atrofia de músculos espinales o la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369). En la esclerosis lateral amiotrófica facilitan el diagnóstico la debilidad muscular, los signos de motoneurona superior y los de desnervación detectados por electromiografía (EMG). En las distrofias musculares (cap. 382) caben otras consideraciones; sin embargo, estos trastornos se suelen desarrollar con el curso de los años y no después de semanas o meses y rara vez después de los 30 años de edad. Puede ser difícil, incluso por medio de una biopsia de músculo, diferenciar entre la polimiositis crónica y una distrofia muscular de evolución rápida. Esta situación es parti-



**FIGURA 383-2. Mecanismos celulares de lesión de músculos en la polimiositis (PM) y la miositis con cuerpos de inclusión (IBM).** Las células CD8 específicas de antígeno se expanden en la periferia, cruzan la barrera endotelial y se unen directamente a fibras musculares a través de las moléculas del receptor de células T (*T cell receptor*, TCR) que reconocen MHC-I expresado de modo aberrante. El ensamblado de moléculas coestimulantes (BB1 e ICOSL) con sus ligandos (CD28, CTLA-4 e ICOS), así como ICAM-1/LFA-1, estabiliza la interacción de fibras de músculo-CD8. Las metaloproteinasas (MMP) facilitan la migración de las células T y su fijación a la superficie muscular. La necrosis de fibras musculares se produce a través de los granulos de perforina liberados por las células T autoagresivas. También interviene un efecto miocitotóxico directo ejercido por las citocinas interferón (IFN) gamma, interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. La muerte de la fibra muscular es regulada por mecanismos necróticos. Las moléculas de MHC clase I consisten en una cadena pesada y otra ligera [microglobulina p, (p<sup>8m</sup>)<sup>n</sup>] complejos con el péptido antigénico que es transportado por las proteínas TAP al interior del retículo endoplásmico (cap. 309).

Cularmente válida en el caso de la distrofia muscular fascioescapulohumeral, la miopatía por disferlina y las distrofinopatías en que desde el inicio de la enfermedad a menudo se detectan infiltrados con células de inflamación. En estos casos dudosos, siempre se debe hacer una prueba terapéutica adecuada con glucocorticoides, además de una prueba genética para descartar distrofia muscular. La identificación de la lesión MHC/CD8 en la biopsia muscular ayuda a identificar los casos de PM. Algunas miopatías metabólicas, incluidas la enfermedad por depósito de glucógeno debida a deficiencia de miosoforlasa o de maltasa ácida, las miopatías por depósito de lípido a causa de deficiencia de carnitina y las enfermedades mitocondriales, producen debilidad que se suele acompañar de otros signos característicos; el diagnóstico se basa en datos de estudios histquímicos y bioquímicos de la biopsia de músculos. Las miopatías endocrinas como las causadas por hiperfuncionamiento hipofisario, hipertiroidismo e hipotiroidismo, e hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo, obligan a realizar estudios adecuados de laboratorio para el diagnóstico. La consunción muscular en individuos con neoplasia oculta pudiera provenir de la falta de uso, la caquexia o en raras ocasiones de una neuromiopatía paraneoplásica (cap. 97).

Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave o el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, causan fatiga y debilidad y también pueden afectar los músculos oculares y los inervados por pares craneales (cap. 381). La estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía (EMG) de fibras aisladas facilitan el diagnóstico.

**Debilidad muscular aguda.** Ésta puede ser causada por neuropatías agudas como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 380), la mielitis transversa (cap. 372), una neurotoxina (cap. 382) o una infección vírica como la poliomielitis

o la infección por virus del Nilo occidental (cap. 376). Si la debilidad aguda se acompaña de espasmos musculares dolorosos, rabdomiolisis y mioglobinuria, puede ser causada por enfermedades del metabolismo, por ejemplo una enfermedad por depósito de glucógeno como la deficiencia de miosoforlasa o la de palmitoiltransferasa de carnitina (cap. 382). Algunos parásitos de animales como protozoarios (*Toxoplasma*, *Trypanosoma*), cestodos (cisticercos) y nemátodos (triquinas) pueden originar una miopatía inflamatoria focal o difusa conocida como *polimiositis parasitaria*. *Staphylococcus aureus*, *Yersinia*, *Streptococcus* u otras bacterias anaerobias pueden occasionar una miositis supurativa conocida como *poliomiositis tropical* (*poliomiositis tropical* o *poliomiositis*). Esta última, que era rara en el hemisferio occidental, a veces se identifica en sujetos con SIDA. En contadas ocasiones otras bacterias como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios) causan miopatías.

Los individuos con parálisis periódica presentan episodios de debilidad muscular aguda, indolora y recurrente, que siempre comienza en la niñez. Los alcohólicos crónicos pueden padecer miopatía dolorosa con mioglobinuria después de una ingestión abundante de alcohol. La debilidad muscular aguda indolora con mioglobinuria puede aparecer con hipopotasemia acentuada prolongada o con hipofosfatemia o hipomagnesemia, que ocurren a menudo en alcohólicos crónicos o en individuos con aspiración nasogástrica que reciben hiperalimentación parenteral.

**Miofascitis.** Este peculiar trastorno inflamatorio que afecta al músculo y la fascia se presenta con mialgias difusas, induración cutánea, fatiga y debilidad muscular ligera; por lo general hay elevación leve de la CK sérica. La forma más frecuente es la miofascitis eosinofílica, caracterizada por eosinofilia en sangre periférica e infiltrados eosinofílicos en el endomisio. En algunos pacientes, la miositis/fascitis eosinofílica se presenta en el contexto de infecciones parasitarias, vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome de hipereosinofilia o exposiciones tóxicas (p. ej., síndrome del aceite tóxico, L-triptófano contaminado) o con mutaciones en el gen de la calpaína. Un subtipo distintivo de miofascitis se caracteriza por infiltración marcada del tejido conjuntivo alrededor del músculo

por hojas de macrófagos positivos al ácido peryódico de Schiff y células T CD8 ocasionales (miofascitis macrofágica). Este compromiso histológico es focal y se limita a sitios de vacunaciones previas, las cuales se pudieron haber aplicado meses o años antes. Este trastorno, que hasta ahora no se ha observado fuera de Francia, se relaciona con un sustrato de las vacunas que contienen aluminio. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con glucocorticoides y en general el pronóstico parece favorable.

**Miositis necrosante.** Esta entidad se identifica cada vez con más frecuencia y tiene manifestaciones distintivas, aunque muchas veces se califica como PM. A menudo se presenta en el otoño o invierno con inicio agudo o subagudo de debilidad muscular simétrica; la CK casi siempre es muy elevada. La debilidad puede ser acentuada. En ocasiones hay enfermedad pulmonar intersticial y miocardiopatía concomitantes. Este trastorno puede aparecer después de una infección vírica o en presencia de cáncer. Algunos pacientes tienen anticuerpos contra la partícula para reconocimiento de señal (*signal recognition particle*, SRP). La biopsia muscular muestra fibras necróticas infiltradas con macrófagos, pero sólo rara vez hay infiltrados de células T. La expresión MHC-I del músculo sólo presenta regulación en ascenso ligera y focal. A veces los capilares están edematizados, con hialinización, engrasamiento de la pared capilar y depósito de complemento. Algunos pacientes responden a la inmunoterapia, otros son resistentes.

**Miopatías inducidas por fármacos.** La D-penicilamina y la procainamida pueden producir una miopatía verdadera que se asemeja a la PM y una enfermedad similar a la DM se ha vinculado con preparados contaminados de L-

triptófano. Como ya se dijo, la azidotimidina origina una miopatía de tipo mitocondrial. Otros medicamentos pueden desencadenar una miopatía no inflamatoria tóxica histológicamente diferente de DM, PM o IBM; como los fármacos hipocolesterolemiantes como clofibrato, lovastatina, simvastatina o provastatina, en particular cuando se combinan con ciclosporina o gemfibrozil. La rabdomiólisis y la mioglobinuria rara vez se han vinculado con la administración de anfotericina B, ácido aminocaproico épsilon, fenfluramina, heroína y fenciclidina. El empleo de amiodarona, clo-roquina, colquicina, carbimazol, emetina, etetritrato, jarabe de ipecacuana, laxantes o regaliz (que originan hipopotasemia) y el uso de glucocorticoides o de hormona del crecimiento se han señalado como causantes de la debilidad miopática. Algunos fármacos que causan bloqueo neuromuscular como el pancuronio, en combinación con glucocorticoides, pueden ocasionar miopatía crónica aguda. Es esencial obtener los antecedentes de exposición a medicamentos para el diagnóstico de estas miopatías inducidas por fármacos, que no necesitan de inmunosupresores.

**"Debilidad" por dolor e hipersensibilidad muscular a la palpación.** En el diagnóstico diferencial de la miopatía inflamatoria se deben incluir algunos trastornos como la *polimialgia reumática* (cap. 319) y procesos atípicos de las articulaciones adyacentes, aun teniendo en cuenta que no producen miositis. La biopsia muscular es normal o presenta únicamente atrofia de fibras de tipo II. Los pacientes con *fibrositis* y *fibromialgia* (cap. 329) muestran sensibilidad dolorosa muscular a la palpación de manera focal o difusa, fatiga y molestias, en ocasiones difíciles de diferenciar del dolor articular. Sin embargo, algunos pacientes tienen hipersensibilidad muscular, dolor muscular al movimiento y signos sugestivos de un trastorno vascular de la colágena, como aumento en la velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide, así como un ligero aumento en las concentraciones séricas de CK y aldolasa. Presentan un patrón de "conde-cendencia" en la debilidad, con dificultad para mantener un esfuerzo, pero sin debilidad muscular real. La biopsia muscular suele tener resultados normales o inespecíficos. Muchos de estos sujetos tienen cierta respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos o a los glucocorticoides, aunque la mayoría continúa con molestias indolentes. Es probable que haya fascitis indolente en presencia de un trastorno del tejido conjuntivo poco definido y estos pacientes no se deben etiquetar como portadores de un trastorno psicosomático. El *síndrome de fatiga crónica*, que se puede iniciar después de una infección vírica, cursa con fatiga de carácter debilitante, fiebre, faringitis, linfadenopatía dolorosa, mialgias, artralgias, alteraciones del sueño y cefalea (cap. 384). Estos pacientes no presentan debilidad muscular y la biopsia muscular suele ser normal.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico presuncional de PM, DM o IBM se confirma por medio de la determinación de los valores séricos de las enzimas musculares, los datos EMG y la biopsia muscular (cuadro 383-2).

La enzima más sensible es la creatincinasa, la cual en la enfermedad activa puede aumentar incluso 50 veces. El valor de esta enzima suele corresponder a la actividad de la enfermedad, pero puede ser normal en algunas personas con IBM o DM activas, en particular cuando acompañan a una conjuntivopatía. El valor de CK aumenta siempre en personas con PM activa. Con la creatincinasa también puede haber aumento en las concentraciones de las transaminasas glutámica oxaloacética y glutámica pirúvica, de deshidrogenasa láctica y de aldolasa sérica.

La EMG con aguja muestra potenciales miopáticos caracterizados por duración breve, unidades policíclicas de baja amplitud en la activación voluntaria y aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas afiladas positivas. En la IBM son frecuentes los potenciales mixtos (unidades polifásicas de duración corta y larga) que indican un proceso crónico con regeneración de las fibras musculares. Estos

CUADRO 383-2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Criterio	Polimiositis			Miositis con cuerpos de inclusión
	Definida	Probable	Dermatomiositis	
Debilidad muscular miopática*	Sí	Sí	Sí	Sí; comienzo lento, afección temprana de músculos distales, caídas frecuentes
Signos electromiográficos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos con potenciales mixtos
Enzimas de músculo	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces) o normal	Elevado (aumento, hasta 10 veces) o normal
Signos en la biopsia muscular*	Inflamación "primaria" con el complejo CD8/MHC-I y ausencia de vacuolas	Expresión muy difundida de MCH-I, pero inflamación mínima y ausencia de vacuolas <sup>a</sup>	Infiltrados alrededor de fascículos, perimisio o vasos; atrofia perifascicular	Inflamación primaria con complejo CD8/MHC-I; fibras vacuoladas con depósitos de amiloide beta; fibras que no captan la oxigenasa de citocromo; signos de miopatía crónica <sup>a</sup>
Erupción o calcinosis	Ausente	Ausente	Presente <sup>b</sup>	Ausente

\* La debilidad muscular miopática que afecta músculos proximales en mayor grado que los distales y que no ataca los músculos extraoculares y de la cara se caracteriza por comienzo subagudo (semanas a meses) y evolución rápida en pacientes sin el antecedente familiar de enfermedades neuromusculares, que no tienen endocrinopatías, exposición a fármacos o toxinas miotóxicas ni miopatías de origen bioquímico (descartadas con base en los resultados de la biopsia de músculo).

<sup>a</sup> En algunos casos con erupción típica al parecer es normal la potencia muscular (dermatomiositis sin miositis); los pacientes de esta categoría a menudo han presentado en fecha reciente fatiga y disminución de la resistencia corporal. Los estudios cuidadosos en músculos pueden revelar debilidad leve.

<sup>b</sup> Consultese el texto.

<sup>c</sup> En casos probables está justificado un periodo adecuado de prueba con prednisona u otros inmunosupresores. Si en retrospectiva la enfermedad no mejora con el tratamiento, habrá que pensar en la práctica de otra biopsia de músculo para descartar otras enfermedades o la posible evolución dentro de la miositis con cuerpos de inclusión.

<sup>d</sup> Si en la biopsia de músculo no se identifican fibras vacuoladas pero sí miopatía crónica con fibras hipertróficas, inflamación primaria con el complejo CD8/MHC-I y fibras que no se tiñen con oxigenasa de citocromo, el diagnóstico es probable miositis por cuerpos de inclusión.

<sup>e</sup> Si no hay erupción pero los datos de la biopsia de músculos son característicos de la dermatomiositis, el diagnóstico es dermatomiositis probable.

datos EMG no son diagnósticos de miopatía inflamatoria, pero son útiles para identificar la presencia de miopatía activa o crónica y para excluir trastornos neurológicos.

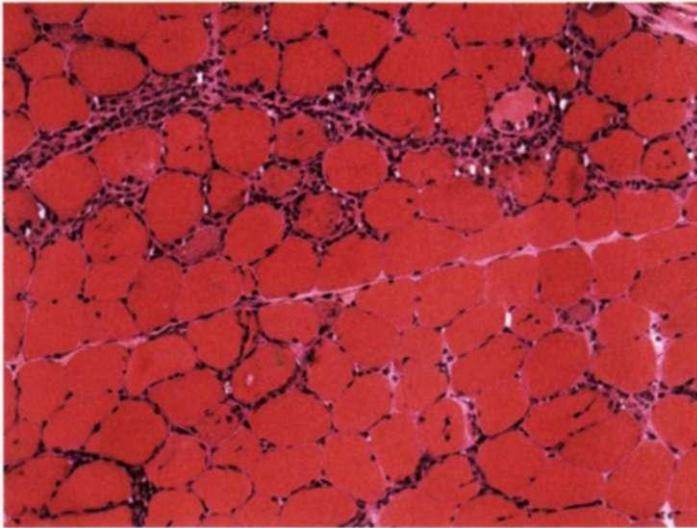
La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) no se utiliza de manera sistemática para el diagnóstico de PM, DM o IBM. Sin embargo, permite guiar la localización de la biopsia muscular en ciertos contextos clínicos.

La biopsia muscular es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico de miopatía inflamatoria y excluir otras enfermedades neuromusculares. La inflamación es la característica histológica típica de estas enfermedades; no obstante, en cada subtipo se observan otras alteraciones (figs. 383-3 a 383-5).

En la polimiositis la inflamación es *primaria*, término usado para indicar que los infiltrados a base de células T, situados más bien dentro de los fascículos musculares (en plano del endomisio) rodean fibras musculares sanas e individuales y ocasionan fagocitosis y necrosis (fig. 383-3). La molécula de MHC-I es expresada muy ampliamente en el sarcolema, incluso en fibras que no están invadidas por células CD8+. La lesión por CD8/MHC-I es fundamental para confirmar o corroborar el diagnóstico y descartar trastornos con inflamación secundaria inespecífica. Si la enfermedad es crónica hay aumento del tejido conjuntivo y éste puede mostrar reacción positiva a la fosfatasa alcalina.

En la DM, la inflamación endomisial es predominantemente perivascular o se localiza en los tabiques interfasciculares y alrededor de los fascículos musculares, más que en su interior (fig. 383-4). Los vasos sanguíneos intramusculares presentan hiperplasia endotelial con perfiles tubuloreticulares, trombos de fibrina y obliteración de los capilares. Las fibras musculares sufren necrosis, degeneración y fagocitosis, a menudo en grupos y con afectación de zonas de los fascículos musculares con configuración en cuña o bien en la periferia de los fascículos, debido a microinfartos musculares. Todo ello da lugar a atrofia perifascicular, caracterizada por la presencia de dos a 10 capas de fibras atróficas en la periferia de los fascículos. La presencia de atrofia perifascicular es diagnóstica de DM, incluso en ausencia de inflamación.

En la IBM (fig. 383-5) hay inflamación del endomisio con invasión de las fibras musculares no vacuoladas que expresan MHC-I por linfocitos T; de-



**FIGURA 383-3.** Corte transversal de una biopsia muscular de un paciente con polimiositis que muestra focos inflamatorios dispersos con linfocitos que invaden o rodean a las fibras musculares. Nótese la falta de rasgos miopáticos crónicos (aumento de tejido conjuntivo, fibras atroncas o hipertróficas) como se ven en la miositis con cuerpos de inclusión.

pósitos granulares básenlos distribuidos alrededor del borde de las vacuolas a manera de hendiduras (vacuolas "con reborde"); pérdida de fibras y su sustitución por grasa y tejido conjuntivo, fibras hipertróficas y fibras anguladas o redondas; inclusiones citoplasmáticas eosinófilas; mitocondrias anormales caracterizadas por la presencia de fibras rojas rasgadas o fibras que no se tiñen con la oxidasa de citocromo; depósitos de amiloide en el interior de las vacuolas o junto a ellas; e inclusiones filamentosas observadas por microscopía electrónica muy cerca de las vacuolas con reborde.

## 0 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Con el tratamiento se busca mejorar la potencia muscular y con ello también la función de los músculos en actividades de la vida diaria y reducir las manifestaciones extra-musculares (erupciones, disfagia, disnea, fiebre). Cuando aumenta la fuerza muscular disminuye el valor sérico de CK; sin embargo, lo contrario no siempre es cierto. Por desgracia, existe una tendencia habitual a "perseguir" o tratar el valor sérico de CK en vez de la debilidad muscular, una práctica que ha dado lugar al uso prolongado e innecesario de fármacos inmunodepresores con una evaluación errónea de su eficacia. Una medida prudente consiste en interrumpir estos fármacos cuando, después de un ciclo adecuado, no se observa una mejoría objetiva de la fuerza muscular, con independencia de si disminuyen o no los valores séricos de CK. Los fármacos utilizados en el tratamiento de PM y OM son:

1. **Glucocorticoides.** La prednisona por vía oral es el tratamiento inicial de elección; la eficacia y los efectos adversos de este tratamiento determinan la necesidad de utilizar inmunodepresores más potentes en el futuro. Lo antes posible se deben administrar dosis elevadas de prednisona, al menos 1 mg/kg/día. Luego de tres a cuatro semanas, se reduce lentamente la prednisona en un período de 10 semanas, hasta 1 mg/kg en días alternos. Después, si existen indicios de eficacia y no han aparecido efectos adversos graves, la dosis se vuelve a disminuir 5 o 10 mg cada tres a cuatro semanas hasta alcanzar la dosis menor que permita controlar la enfermedad. La eficacia de la prednisona es determinada por el incremento objetivo de la fuerza muscular y de la capacidad para realizar actividades cotidianas, lo que casi siempre ocurre hacia el tercer mes de tratamiento. La sensación de aumento de la fuerza o el decremento del valor sérico de CK sin un incremento concomitante de la fuerza muscular no constituyen un signo fiable de mejoría. Si la prednisona no consigue un efecto beneficioso objetivo al cabo de unos tres meses de tratamiento con dosis elevadas, tal vez la enfermedad no responderá a este fármaco y se debe acelerar la disminución progresiva de la dosis al tiempo que se inicia la administración de un nuevo inmunosupresor más potente. Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados, casi todos los pacientes con PM o DM verdadera responden a los glucocorticoides *en cierto grado y durante un cierto período*, en general, la DM responde mejor que la polimiositis.

La administración a largo plazo de prednisona puede inducir un aumento de la debilidad muscular en asociación con valores séricos de CK normales o sin

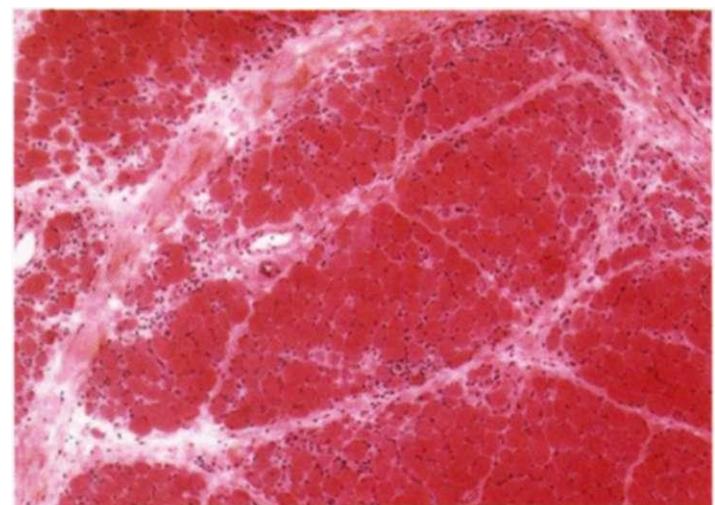
modificaciones; este efecto se denomina *miopatía esteroidea*. En los pacientes que han respondido previamente a las dosis elevadas de prednisona, la aparición reciente de debilidad muscular puede estar relacionada con la miopatía esteroidea o con un aumento de la actividad de la enfermedad que podría responder a dosis mayores de glucocorticoides; también se puede deber a la aparición de resistencia a éstos. En los casos dudosos, la dosis de prednisona se puede ajustar de manera arbitraria; teniendo en cuenta las modificaciones en la fuerza que presente el enfermo, la causa de la debilidad se suele poner de manifiesto entre dos y ocho semanas.

2. **Otros fármacos inmunodepresores.** Alrededor de 75% de los pacientes requieren tratamiento adicional; esta situación se observa cuando la persona no reacciona adecuadamente a los glucocorticoides después de una fase de prueba de 90 días; el paciente se torna resistente a estos productos; aparecen reacciones adversas a la corticoterapia; los intentos de disminuir repetidamente la dosis de prednisona ocasionan recidivas o surge enfermedad de evolución rápida que en el curso de semanas evoluciona con debilidad acentuada e insuficiencia respiratoria.

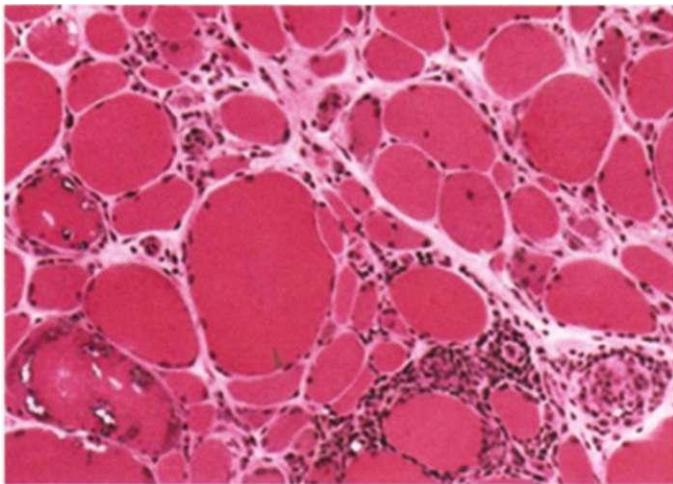
Se suelen utilizar los siguientes fármacos, aunque nunca se les ha sometido a estudios controlados: 1) *Azatioprina*, que es bien tolerada, presenta pocos efectos adversos y parece ser tan eficaz a largo plazo como otros medicamentos. La dosis puede ser hasta de 3 mg/kg/día. 2) *Metotrexato*, que tiene inicio de acción más rápido que la azatioprina. Se administra por vía oral comenzando con 7.5 mg a la semana durante las tres primeras semanas (2.5 mg cada 12 h, en tres dosis), con aumento gradual de la dosis en 2.5 mg a la semana, hasta un total de 25 mg semanales. Una reacción adversa rara es la neumonitis por metotrexato que a veces es difícil de diferenciar de la neumopatía intersticial propia de la miopatía primaria vinculada con anticuerpos contra Jo-1 (descrita anteriormente en este capítulo). 3) El *mofetil de micofenolato* también tiene acción de inicio más rápido que la azatioprina. Con dosis de hasta 2.5 mg/día es bien tolerado y parece prometedor como fármaco a largo plazo. 4) En una serie pequeña no controlada se observó que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) mejora a los pacientes con DM. 5) La *ciclosporina* tiene un efecto inconsistente y ligero. 6) La *ciclofosfamida* (0.5 a 1 g IV cada mes por seis meses) alcanza un éxito limitado y tiene efectos tóxicos significativos. 7) El *tacrolimus* (antes conocido como FK506) ha sido efectivo en algunos casos difíciles de polimiositis.

3. **Inmunomodulación.** En un estudio comparativo de pacientes con DM refractario, la administración de concentrado de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) mejoró la potencia muscular y las erupciones y también los aspectos inmunopatológicos básicos. El beneficio a menudo fue breve (ocho semanas o menos); por lo general se necesita repetir la administración en goteo (IV) cada seis a ocho semanas para conservar la mejoría. Se ha recomendado una dosis de 2 g/kg de peso fraccionada en el transcurso de dos a cinco días por ciclo terapéutico. Observaciones no comparativas sugieren que este concentrado también puede ser beneficioso en individuos con polimiositis. Al parecer la plasmaféresis o la leuocaféresis no es eficaz en la PM y en la dermatomiositis.

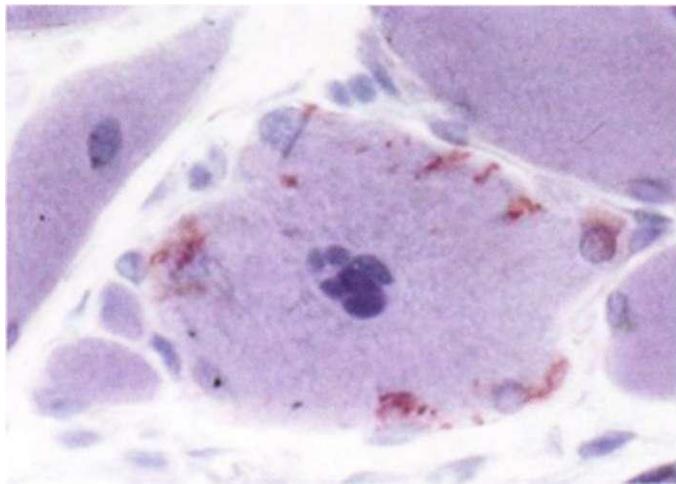
Para el tratamiento de la PM y la DM se ha propuesto el siguiente enfoque empírico secuencial: **paso 1-** prednisona en dosis elevadas; **paso 2-** azatioprina o metotrexato; **paso 3-** IVIg; **paso 4-** un ciclo con alguno de los siguientes fármacos, elegidos según la edad del paciente, su grado de discapacidad, su tolerancia, la experiencia del médico



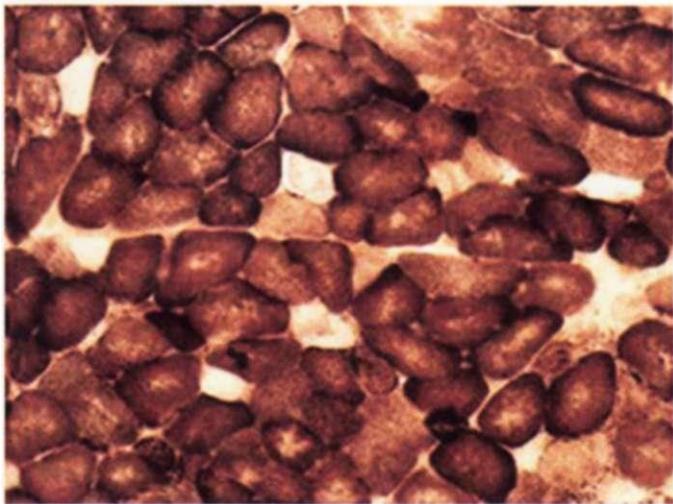
**FIGURA 383-4.** Corte transversal de una biopsia muscular de un paciente con dermatomiositis que muestra la atrofia de las fibras en la periferia del fascículo (atrofia perifascicular).



A



B



C

D

**FIGURA 383-5.** Cortes transversales de la biopsia muscular de un paciente con miositis por cuerpos de inclusión. **A.** Se observan las características típicas de vacuolas con infiltrados linfocíticos alrededor de fibras sin vacuolas o necróticas.

**fi.** Depósitos de amiloide en el endomisio visualizados con violeta cristal. **C.** Fibras negativas a la oxidasa de citocromo, lo que indica disfunción mitocondrial. **D.** Expressión ubicua de MHC-I en la periferia de todas las fibras.

con el fármaco y el estado de salud general del enfermo: rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimus. En los pacientes con neumonitis intersticial es adecuado el tratamiento activo con ciclofosfamida o tacrolimus.

La persona con supuesta polimiositis que no ha mejorado con inmunoterapia alguna muy probablemente tiene IBM u otra enfermedad, por lo general una miopatía metabólica, distrofia muscular, miopatía farmacoinducida o endocrinopatía. En estos casos conviene repetir la biopsia de músculo y buscar otra causa de la miopatía.

La *ciclinosis*, una manifestación de la DM, es difícil de tratar; sin embargo, es posible prevenir la aparición de nuevos depósitos de calcio cuando la enfermedad primaria responde a los tratamientos disponibles. Se han intentado sin éxito bisfosfonatos, hidróxido de aluminio, probenecid, colquicina, warfarina en dosis bajas, antagonistas del calcio y extirpación quirúrgica.

Por lo general la IBM es resistente a los tratamientos inmunodepresores. A menudo, en pacientes recién diagnosticados se prueba durante unos meses la combinación de prednisona y azatioprina o metotrexato, aunque los resultados suelen ser desalentadores. Algunos pacientes pueden sentir subjetivamente que están más débiles después de interrumpir el uso de estos fármacos, razón por la cual algunos clínicos prefieren que ciertos individuos reciban siempre dosis bajas, es decir, prednisona cada 48 h o metotrexato cada semana, en un intento por frenar la evolución de la enfermedad, a pesar de que no hay pruebas subjetivas ni estudios comparativos en pro de esta práctica. En dos investigaciones comparativas del concentrado IVIg en IBM se detectó beneficio mínimo incluso en 30% de los pacientes, sin embargo, el incremento de la potencia no alcanzó una magnitud suficiente para justificar su empleo sistemático. Los datos de otro estudio en que se combinaron el concentrado IVIg con la prednisona señalaron ineffectividad del protocolo. A pesar de ello, muchos expertos piensan que un lapso de prueba de dos a tres meses con el concentrado IVIg pudiera ser una medida razonable en enfermos de IBM escogidos, que presentan evolución máxima de la debilidad muscular o episodios de asfixia por empeoramiento de la disfagia.

#### PRONÓSTICO

El índice de supervivencia quinquenal de personas tratadas con PM y DM es de alrededor de 95% y la supervivencia decenal de 84%; los enfermos suelen morir por complicaciones pulmonares, cardíacas o generalizadas de otro tipo. Los que tienen un peor pronóstico son los pacientes con afección grave al inicio o tratados con mucho retraso, los enfermos con disfagia grave o dificultades respiratorias, los sujetos de edad avanzada y los que tienen tumor maligno asociado. La DM responde mejor al tratamiento que la PM y por tanto su pronóstico es también mejor. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento y muchos de ellos experimentan una recuperación funcional completa que a menudo se puede mantener con el tratamiento. Hasta en 30% de los pacientes puede quedar cierta debilidad muscular residual. Las recidivas pueden aparecer en cualquier momento.

La IBM es la miopatía inflamatoria que tiene peor pronóstico. La mayoría de los pacientes necesitan algún dispositivo de ayuda como bastón o silla de ruedas al cabo de cinco a 10 años desde el inicio de la enfermedad. En general, cuanto mayor es la edad del paciente al inicio de la IBM, tanto más rápida es la evolución de esta enfermedad.

#### LECTURAS ADICIONALES

ASKANAS V et al: Inclusion-body myositis: Clinical and pathologic aspects, and basic research potentially relevant to treatment. Neurology 24:66(Suppl 1), 2006

DALAKAS MC: Signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. Nat Clin Pract Rheumatol 2:219, 2006

— et al: Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. Ann Neurol 61:466, 2007

- : Sporadic inclusion body myositis: Diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2:437, 2006
- , HOHLFELD R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971, 2003
- ENGEL AG, HOHLFELD R: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1321-1366
- HILTON-JONES D: Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 14:591, 2001

- MARIE I et al: Polymyositis and dermatomyositis: Short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 28:2230, 2001
- MASTAGLIA FL: Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 27:407, 2003
- MIKOL J, ENGEL AG: Inclusion body myositis, in: *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1367-1388
- SONTHEIMER RD: Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* 20:387, 2002

## SECCIÓN 4 SINDROME DE FATIGA CRÓNICA

### 384 Síndrome de fatiga crónica

Stephen E. Straus<sup>1</sup>

#### DEFINICIÓN

*Síndrome de fatiga crónica (chronic fatigue syndrome, CFS)* es el nombre actual para un trastorno caracterizado por fatiga debilitante y diversas manifestaciones físicas, generales y neuropsicológicas asociadas (cuadro 384-1). No es un síndrome nuevo; anteriormente, algunas personas a las que se les diagnosticó meteorismo, neurastenia, síndrome de esfuerzo, síndrome de hiperventilación, brucelosis crónica, neuromiastenia epidémica, encefalomielitis miálgica, hipoglucemias, síndrome de sensibilidad química múltiple, candidosis crónica, mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus, EBV*) y síndrome de fatiga posvirica, probablemente padecían lo que ahora conocemos como síndrome de fatiga crónica. Un grupo de veteranos de guerra sufren CFS. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de Estados Unidos, han formulado los criterios diagnósticos para el síndrome de fatiga crónica basándose fundamentalmente en los síntomas y en la exclusión de otras enfermedades (cuadro 384-2).

#### EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de fatiga crónica es dos veces más probable en mujeres que en varones; en general los pacientes tienen entre 25 y 45 años de edad, aunque se han descrito casos en la infancia y en etapas posteriores de la vida.

Se han identificado casos en muchos países desarrollados. Gran parte ocurren de manera esporádica, pero se han comunicado también muchos casos agrupados de enfermedad. Algunos brotes epidémicos renombrados tuvieron lugar en el *County Hospital* de Los Ángeles en 1934; en Akureyri, Islandia, en 1948; en el *Royal Free Hospital*, Londres, en 1955; y en *Incline Village*, Nevada, en 1985. Aunque estos casos agrupados sugieren una causa ambiental o infecciosa común, no se ha identificado.

Las estimaciones de la prevalencia del síndrome de fatiga crónica han variado según la definición de caso y el método de estudio utilizado. La propia fatiga crónica es un síntoma frecuente, que se presenta hasta en 20% de los pacientes que acuden a consulta de medicina general; el síndrome de fatiga crónica es mucho menos frecuente. En estudios basados en comunidades se estimó que entre 100 y 300 personas por 100 000 habitantes en Estados Unidos cumplían los criterios actuales de la definición de caso de los *Centers for Disease Control and Prevention*.

#### PATOGÉNIA

Los diversos nombres que se han asignado a este síndrome reflejan las hipótesis, tan numerosas como controvertidas, sobre su causa. En el intento de comprender este trastorno subyacen varios aspectos comunes: 1) a menudo es posinfeccioso; 2) se relaciona con trastornos inmunitarios leves y comportamiento sedentario durante la infancia, y 3) muchas veces se acompaña de molestias neuropsicológicas, preocupación somática y/o depresión.

En los últimos 25 años, muchos estudios buscaron vincular el CFS con infecciones agudas o persistentes con EBV, citomegalovirus, herpesvirus humano tipo 6, retrovirus, enterovirus, *Candida albicans*, especies de *Mycoplasma* o *Coxiella burnetii*, entre otros microorganismos patógenos. En comparación

**CUADRO 384-1 SÍNTOMAS ESPECÍFICOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA**

Síntoma	Porcentaje
Fatiga	100
Dificultad para concentrarse	90
Cefalea	90
Dolor de garganta	85
Ganglios dolorosos	80
Mialgia	80
Artralgia	75
Febre	75
Dificultad para dormir	70
Problemas psiquiátricos	65
Alergias	55
Calambres abdominales	40
Pérdida de peso	20
Exantema	10
Pulso rápido	10
Ganancia de peso	5
Dolor torácico	5
Sudoración nocturna	5

Fuente: de SE Straus: *J Infect Diseases* 157:405, 1988; con autorización.

con los hallazgos en sujetos control de edad equiparable, la concentración de anticuerpos contra algunos microorganismos está elevada en los pacientes con CFS. Sin embargo, no se han confirmado las notificaciones de que en personas con CFS se pueden identificar específicamente antígenos y ácidos nucleicos de virus. En una investigación efectuada en Inglaterra no se detectó vínculo entre infecciones agudas y fatiga prolongada posterior. En un estudio se advirtió que no ocurrió fatiga crónica después de las típicas infecciones de vías respiratorias altas, pero sí en algunos individuos después de mononucleosis infecciosa. Por esto, a pesar de que las infecciones víricas precedentes se suelen vincular con CFS, no se ha corroborado y es poco probable que haya una patogenia vírica directa.

**CUADRO 384-2 CRITERIOS DE LOS CDC PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA**

Un caso de síndrome de fatiga crónica se define por la presencia de:

1. Fatiga persistente o recidivante evaluada clínicamente y no explicada de aparición nueva o claramente definida; no es el resultado de un ejercicio continuo; no se alivia con el reposo; causa una reducción importante de las actividades profesionales, educativas, sociales o personales; y
2. Cuatro o más de los siguientes síntomas que persisten o recidivan durante seis o más meses consecutivos de enfermedad y no preceden a la fatiga:
  - Deficiencia de la memoria reciente o la concentración referida por el propio paciente
  - Dolor de garganta
  - Ganglios cervicales o axilares dolorosos
  - Dolor muscular
  - Dolor multiarticular sin rubor ni tumefacción
  - Cefalea de patrón o gravedad nuevos
  - Sueño no reparador
  - Malestar después del ejercicio que persiste 24 h o más

*Nota:* CDC, U.S. *Centers for Disease Control and Prevention*.

*Fuente:* adaptado de K Fukuda et al: *Ann Intern Med* 121:953, 1994; con autorización.

<sup>1</sup> Fallecido.

En el CFS se han identificado cambios en muchos parámetros inmunitarios de importancia funcional incierta. Se han descrito elevaciones pequeñas en la concentración de anticuerpos antinucleares, disminuciones en las subclases de inmunoglobulinas, deficiencias en la proliferación linfocítica activada por mitógenos, disminución en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, perturbación en la producción de citocinas y desplazamientos en los subgrupos de linfocitos. Ninguno de los signos inmunológicos aparece en todos los enfermos ni hay correlación con la intensidad del CFS. La comparación de pares de gemelos monocigóticos discordantes para CFS no mostró diferencias inmunitarias sustanciales entre los individuos afectados y los no afectados. En teoría, los síntomas de CFS podrían ser consecuencia de la producción excesiva de una citocina como la interleucina 1, que induce astenia y otros síntomas seudogripos. Sin embargo, no se cuenta con datos de importancia que refuercen esta antigua hipótesis.<sup>1</sup> Un estudio de población publicado recientemente en Wichita, Kansas, reportó diferencias en los patrones de expresión génica y polimorfismos en genes entre pacientes con CFS y los controles; estos resultados son controversiales y requieren confirmación.

En algunos estudios, pero no en los más recientes, los pacientes con CFS a menudo manifestaron sensibilidad a la postura vertical sostenida o a la inclinación, que causaron hipotensión y síncope, lo que sugiere alguna forma de disautonomía.

En algunos estudios comparativos de CFS se han identificado perturbaciones de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, y hay algunos datos de normalización en personas después de que desaparece la fatiga. Las anomalías neuroendocrinas podrían contribuir a la disminución de la energía y la depresión del ánimo.

Entre 50 y 66% de los pacientes presentan depresión leve a moderada. Gran parte de estos casos de depresión pueden ser reactivos, pero la prevalencia supera a la observada en otras enfermedades crónicas. Algunos autores proponen que el síndrome de fatiga crónica es básicamente un trastorno psiquiátrico y que las diferentes alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas son secundarias a este trastorno.

## MANIFESTACIONES

En el caso típico, el síndrome de fatiga crónica se origina de manera súbita en una persona previamente activa. Una enfermedad de tipo gripal o algún otro estrés agudo, por lo demás poco destacable, deja como secuela un agotamiento insoportable. Otros síntomas, como cefalea, odinofagia, ganglios linfáticos dolorosos, dolor muscular y articular, y episodios distérmicos frecuentes, inducen a creer que la infección persiste, por lo que el paciente acude al médico. Durante varias semanas, a pesar de los intentos iniciales de tranquilizar al paciente acerca de que nada serio ocurre, los síntomas persisten y se manifiestan otras características del síndrome, como alteración del sueño, dificultad para concentrarse y depresión (cuadro 384-1).

Dependiendo de los síntomas predominantes y de las creencias del paciente, es posible que consulte además a alergólogos, reumatólogos, infectólogos, psiquiatras, terapeutas ecológicos, homeópatas u otros profesionales, a menudo sin resultados satisfactorios. Una vez establecido el patrón de la enfermedad, los síntomas pueden fluctuar. Muchos pacientes refieren que los síntomas del CFS, incluidos los problemas cognitivos, se exacerbaban con la actividad física intensa y otros motivos de estrés, aunque los estudios prospectivos recientes no confirman esta idea.

La mayoría de los pacientes conservan la capacidad de continuar con sus obligaciones familiares, laborales o sociales. Primero se abandonan las actividades discrecionales. Algunos se sienten incapaces de realizar cualquier trabajo remunerado. Una minoría de pacientes requiere ayuda para las actividades de la vida diaria. Los análisis económicos realizados por los CDC confirmaron que el CFS impone un costo significativo para la productividad doméstica y laboral.

Con el tiempo, el aislamiento, una resignación patética y la frustración pueden marcar el curso prolongado de la enfermedad. Los pacientes suelen enojarse con los médicos por no conocer o resolver su problema. Por fortuna, el síndrome de fatiga crónica no parece progresar. Por el contrario, muchos pacientes experimentan mejoría gradual y una minoría se recupera totalmente.

## DIAGNÓSTICO

Para descartar otras causas de los síntomas se requiere una anamnesis minuciosa, exploración física completa y empleo cuidadoso de pruebas de laboratorio. Las anomalías notables orientan la balanza hacia otras entidades

diagnósticas. Sin embargo, ningún estudio de laboratorio puede diagnosticar el problema ni cuantificar su intensidad. En pocos casos son útiles las investigaciones costosas y complejas. No se han corroborado después de algunos estudios las afirmaciones tempranas de que la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) o la tomografía computadorizada (*computed tomography, CT*) con emisión monofotónica identifiquen anomalías en el encéfalo de personas con CFS. El dilema para el paciente y el médico es que el síndrome de fatiga crónica no tiene características patognomónicas y continúa siendo una constelación de síntomas y un diagnóstico de exclusión. A menudo el paciente presenta manifestaciones que reúnen también criterios de otros trastornos subjetivos como fibromialgia o síndrome de colon irritable. Existen dudas sobre los méritos relativos del diagnóstico de CFS. Una vez diagnosticado, proporciona una validación a los síntomas percibidos por el paciente, pero también puede perpetuarlos o exacerbarlos. Sin embargo, la renuencia a colocar al paciente la etiqueta del CFS puede negarle la oportunidad de recibir tratamientos que a menudo son benéficos.

## 0 SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Una vez que se excluyen otras enfermedades hay varios puntos por abordar en la asistencia a largo plazo de un paciente con fatiga crónica.

Se debe informar al paciente sobre su enfermedad y lo que realmente se sabe acerca de su patogenia; sus posibles consecuencias sobre las dimensiones física, psicológica y social de su vida; y su pronóstico. Resulta apropiada una reevaluación periódica para identificar un posible proceso subyacente que se manifieste tardíamente y tratar los problemas intercurrentes, que no se deben menospreciar como otra queja subjetiva.

Muchos síntomas del síndrome de fatiga crónica responden al tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos alivian la cefalea, el dolor difuso y la febrícula. La rinitis alérgica y la sinusitis son frecuentes, pueden ser útiles los antihistamínicos o los descongestivos. Aunque los pacientes a menudo muestran aversión a los diagnósticos psiquiátricos, la depresión es un síntoma destacado que, si está presente, se debe tratar. A veces es recomendable la valoración por un psiquiatra experto. Los antidepresivos no sedantes mejoran el estado de ánimo y la alteración del sueño, por lo que reducen la fatiga en cierta medida. Incluso pequeñas mejorías en los síntomas pueden suponer una gran diferencia en el grado de autonomía del paciente, así como en su capacidad para apreciar los placeres de la vida.

Se deben dar consejos prácticos con respecto al modo de vida. Son frecuentes las alteraciones del sueño; el consumo de comidas pesadas con alcohol y cafeína por la noche puede dificultar el sueño, favoreciendo la fatiga. El reposo total ocasiona pérdida de la condición física y crea una autoimagen de invalidez, mientras que el ejercicio intenso puede agravar el agotamiento y provocar que se abandone por completo. Se debe animar al paciente a realizar un plan de acondicionamiento físico cuidadosamente graduado, lo que ha demostrado que alivia los síntomas y potencia la tolerancia al ejercicio.

Los estudios terapéuticos comparativos han definido que en el CFS tienen escaso o nulo valor fármacos como aciclovir, fludrocortisona e inmunoglobulinas intravenosas. Las dosis pequeñas de hidrocortisona producen escaso beneficio, pero pueden originar supresión suprarrenal. Existen innumerables anécdotas en cuanto a otros tratamientos tradicionales y no tradicionales. Es importante orientar a los enfermos para que no realicen modalidades terapéuticas que puedan ser tóxicas, costosas o irrationales.

El médico debe alentar al paciente en sus intentos de recuperación. Estudios comparativos realizados en el Reino Unido, Australia y los Países Bajos indicaron que en adolescentes y adultos con CFS puede ser útil la terapia cognitivo-conductual; en esta estrategia se busca descartar creencias y miedos mal orientados en cuanto al CFS que contribuyan a la inactividad y la desesperación. En lo referente al síndrome, al igual que otros muchos trastornos, conviene seguir una estrategia integral que incluya aspectos del bienestar físico, psicológico y social.

## LECTURAS ADICIONALES

BAKER R, SHAW EJ: Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalitis (or encephalopathy); Summary of NICE guidance. *BMJ* 335:446, 2007

PRINS JB et al: Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 367:346, 2006

VERNON SD, REEVES WC: The challenge of integrating high-content data: Epidemiological, clinical and laboratory data collected during an in-hospital study of chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 7:341, 2006

# SECCIÓN 5i TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

## 385 Biología de trastornos psiquiátricos

Steven E. Hyman, Eric Kandel

Los trastornos psiquiátricos constituyen un grupo diverso de perturbaciones cerebrales con síntomas que afectan sobre todo las emociones, la función cognitiva superior y la capacidad para controlar comportamientos complejos. Se puede encontrar un compendio de trastornos psiquiátricos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* de la American Psychiatric Association, cuarta edición (DSM-IV). Este compendio ilustra que el límite entre los trastornos psiquiátricos y los neurológicos, otro grupo heterogéneo de alteraciones cerebrales, es arbitrario y cambiante. En áreas de superposición, como el autismo, el trastorno de Tourette y la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad a menudo es tratada por un psiquiatra o por un neurólogo. Aunque el término *trastornos mentales* aún se utiliza mucho, no reconoce los sustratos neurales de estas alteraciones ni sus efectos sobre la fisiología y el comportamiento.

Las principales enfermedades psiquiátricas son frecuentes y muchas veces tienen una evolución crónica. Las enfermedades crónicas incluyen trastornos por ansiedad, trastorno por deficiencia de atención e hiperactividad, autismo, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia. Otras alteraciones psiquiátricas, como los trastornos depresivos recurren a lo largo de la vida, pero incluso el trastorno bipolar, clásicamente descrito como episódico, puede tener evolución crónica.

Los síntomas de los trastornos psiquiátricos a menudo aparecen pronto, y afectan la capacidad de los niños y adolescentes para aprender y avenirse al funcionamiento de los adultos en el trabajo y otros roles de la vida. A causa de su alta prevalencia, inicio temprano y persistencia, los trastornos psiquiátricos contribuyen en gran medida a la carga de enfermedad en todos los países en los que se han estudiado. En Estados Unidos no sólo son una de las principales causas de discapacidad, también son motivo importante de muerte prematura, ya que los trastornos en el estado de ánimo, la esquizofrenia y en cierta medida otros trastornos psiquiátricos constituyen los factores de riesgo más importantes para el suicidio, una causa importante de muerte en todo el mundo.

### ANATOMÍA

El avance en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas ha sido lento, a pesar de su importancia fundamental. Tal vez el principal desafío lo imponen las dificultades inherentes al conocimiento de las funciones cognitivas superiores y afectivas del cerebro que se alteran en los trastornos psiquiátricos. Como resultado, a diferencia de muchos trastornos neurológicos, las enfermedades psiquiátricas frecuentes parecen afectar redes neurales de distribución amplia y carecen de una neuropatología localizada evidente, que de existir ayudaría a reducir la búsqueda de alteraciones celulares y de las causas bioquímicas y moleculares subyacentes. Así, los trastornos motores de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica se deben a lesiones macroscópicas discretas en distintas partes del sistema motor. En contraste, cuando se han identificado probables regiones afectadas en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, depresión y autismo, ha sido difícil establecer diferencias convincentes entre estas anomalías y las variaciones normales, en parte porque estas regiones determinadas representan sólo un componente de un trastorno que afecta a un circuito neural mucho mayor (cap. 27).



**CONSIDERACIONES GENÉTICAS.** Dados los desafíos para identificar la neuropatología relativamente sutil, desde hace mucho se espera que la identificación de las variantes genéticas que confieren un riesgo para las enfermedades psiquiátricas aporte indicios efectivos sobre las variantes que contribuyen al trastorno psiquiátrico referido. Esta esperanza se basa en la cantidad significativa de datos derivados de estudios familiares, en gemelos y de adopción, que demuestran un papel importante de la herencia en el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos mayores, incluida esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos

depresivos y muchos más. Por ejemplo, el índice de esquizofrenia en la población general es cercano a 1%. Sin embargo, cuando un miembro de una pareja de gemelos monogénicos tiene diagnóstico de esquizofrenia, el otro gemelo, con material genético idéntico, tiene una probabilidad cercana a 50% de manifestar también la enfermedad. Un familiar en primer grado de un probando afectado (que comparte 50% de las secuencias de DNA, en promedio) tiene un riesgo de 9% de desarrollar esquizofrenia. Los estudios de adopción al momento del nacimiento brindan un fuerte apoyo adicional a la contribución genética para el espectro de trastornos esquizofrénicos. En un estudio en Finlandia se observó una enfermedad relacionada con la esquizofrenia en casi 25% de los adoptados cuya madre biológica tenía un diagnóstico similar.

Aunque seguirán surgiendo indicios alentadores en la búsqueda de los alelos que implican riesgo, la investigación en los últimos 20 años no ha podido identificar con certeza los genes de riesgo para enfermedades psiquiátricas. Se han hecho grandes esfuerzos con diversas estrategias, incluidos estudios de vinculación y estudios de genes candidatos, en un intento por identificar a los genes causantes de la esquizofrenia; en fechas más recientes, varios grupos empezaron a realizar estudios de relación con el genoma completo. Los candidatos más probables son: desorganizado en esquizofrenia (*DISC1*), un gen alterado por una translocación cromosómica balanceada en una familia escocesa con síntomas parecidos a esquizofrenia, - proteína 1 de unión con distrobrevina (*distrobrevin-binding protein 7*, *DTNBP1*), y neurorregulina 1 (*NRG1*), que codifica una proteína implicada en la migración neuronal y la expresión de los receptores para *Al-metil-D-aspartato* (NMDA) glutamato. Otros candidatos potenciales son *DAOA*, *RGS4* y *AKT1*, pero la evidencia que los respalda es más débil (cuadro 385-1).

Un problema en la identificación de genes de riesgo para enfermedades psiquiátricas es la incapacidad de replicar de manera convincente los genes de riesgo. La falla deriva, en gran medida, de la naturaleza compleja del riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos, que parece implicar múltiples genes de pequeño efecto que interactúan con factores no genéticos. Además, parece que hay distintos genes de riesgo en diferentes grupos poblacionales, lo que tal vez sea un reflejo de mutaciones nuevas o recientes.

Ahora es relativamente sencillo identificar genes que tienen grandes efectos causales en la enfermedad. Varios trastornos neurológicos menos frecuentes se deben a mutaciones en genes determinados. Por tanto, se identificaron genes que contribuyen a las distrofias musculares, trastornos por repetición de tripletas como la enfermedad de Huntington y la X frágil, así como el síndrome de Down. A partir del descubrimiento del gen en la enfermedad de Huntington, se desarrollaron herramientas importantes para investigar las bases neurales de la enfermedad, al trasladar el gen mutado a gusanos, moscas o ratones a fin de estudiar los mecanismos patogénicos. Aunque estas herramientas son sólo el principio y en realidad aún no conducen al desarrollo de tratamientos, la identificación de genes y el estudio de su función ya permitieron crear una plataforma sólida para la investigación. Por ejemplo, permite caracterizar el marco cerebral de espacio y tiempo para la expresión de los genes relacionados con la enfermedad, la producción de anticuerpos contra las proteínas normales y alteradas y la aplicación de la ingeniería genética para producir modelos en gusano, mosca y ratón que puedan servir como ensayos para probar posibles tratamientos. Además, la identificación de formas mendelianas raras de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y epilepsia aportó conocimientos importantes sobre las formas más frecuentes de estos trastornos. Sin embargo, hasta ahora no se ha identificado de manera convincente ninguna forma mendeliana de alguno de los trastornos cerebrales psiquiátricos frecuentes de inicio temprano. Un pequeño número de trastornos mendelianos tiene síntomas que se superponen con los de trastornos psiquiátricos frecuentes. Por ejemplo, el síndrome de Rett, que deriva de las mutaciones en la proteína de unión con metil-DNA *MECP2*, incluye síntomas parecidos al autismo, pero también muchas manifestaciones graves que no son características del autismo.

En trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, los genes no son los causantes por sí mismos; deben contribuir otros factores que representan un "segundo golpe". Por desgracia, estos factores ambientales potenciales han sido difíciles de identificar. Un hallazgo interesante, documentado en los Países Bajos después de la Segunda Guerra Mundial y en China, es que la hambruna materna durante la gestación se relaciona con una mayor incidencia de esquizofrenia, tal vez porque contribuye a mutaciones nuevas en la línea celular germinal. Otros factores de riesgo potenciales incluyen el nacimiento en zonas urbanas, migración, edad paterna avanzada y exposición intrauterina a la infección vírica.

Ya existen nuevas tecnologías genéticas para la investigación de trastornos genéticos complejos; incluyen mapas más completos de variabilidad genética, métodos

Proteína	Gen	Localización cromosómica	Evidencia	Función
Desorganizada en esquizofrenia	DISCI	1q42	Al principio se identificó por medio de una translocación balanceada en una sola familia con esquizofrenia y trastorno afectivo; se confirmó por vinculación y relación en distintas poblaciones.	Participa en el transporte microtubular y migración neuronal (por interacciones con <i>Lis1</i> y <i>NudEL</i> ); influye en las respuestas postsinápticas (interacciones con <i>Citrón</i> ); activa la fosfodiesterasa 4B, lo que aumenta el cAMP (blanco del antidepresivo <i>rolipram</i> ).
Disbindina (proteína 1 de unión con distrobrevina)	DTNBP1	6p22	Vínculo y relación; mutaciones en la región no codificadora; ningún alelo consistente o haplotipo implicado en diferentes estudios; los síntomas negativos de la esquizofrenia se pueden relacionar con un haplotipo específico de <i>DTNBP1</i> ; expresión disminuida en cerebro con esquizofrenia.	Distribución amplia en el SNC; expresión en terminaciones sinápticas del hipocampo; <i>in vitro</i> , las concentraciones reducidas reducen el glutamato en las neuronas?
Neurorregulina 1	<i>NRG 1</i>	8p12-21	Vínculo y relación; mutaciones en región no codificadora; ningún alelo consistente o haplotipo implicado en diferentes estudios; expresión disminuida en cerebro con esquizofrenia.	Suprime la función de los receptores de NMDA; participa en la diferenciación y migración neuronal.
Activador de la D-amino-oxidasa	DAOA	13q32-34	Vínculo y relación; mutaciones en región no codificadora; ningún alelo consistente o haplotipo implicado en diferentes estudios.	Activa la D-aminooxidasa, la cual oxida a la D-serina, un agonista en los receptores para NMDA; informes de concentraciones reducidas de D-serina en sangre y LCF <sub>i</sub> en esquizofrenia.
Regulador de la señalización 4 de la proteína G	RGS4	1q21-22	Vínculo y relación; el alelo de susceptibilidad tal vez afecte la memoria funcional y cause disminución regional de volúmenes cerebrales.	Modula la traducción de señales postsinápticas, incluida la regulación en descenso de receptores para 5HT <sub>1A</sub> (serotonina).
Homólogo 1 del oncogén vírico de timoma murino V-akt	AKT1	14q22-32	Vínculo, relación y estudios de expresión cerebral inconsistentes.	Fosforila y desactiva la cinasa de síntesis de glucógeno (GSK 30).

Mota: SNC, sistema nervioso central; LCF, líquido cefalorraquídeo; NMDA, W-metil-D-aspartato; GSK, cinasa de síntesis de glucógeno (*glycogen synthase kinase*); cAMP, monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*).

de relación del genoma completo de alta densidad y tecnologías eficientes de alto rendimiento para identificación de secuencias que emplean conjuntos de polimorfismo en nucleótidos únicos (*single nucleotide polymorphism*, SNP). El uso de estas herramientas ya empezó a aportar resultados significativos en varios trastornos complejos, como la enfermedad intestinal inflamatoria, degeneración macular relacionada con la edad y la diabetes mellitus de tipo 2. Los trastornos psiquiátricos tienen rasgos adecuados para beneficiarse con estas nuevas estrategias. Además, se espera que pronto estén disponibles otras tecnologías emergentes, como los métodos eficientes y con bajo costo para identificación de secuencia del genoma completo, lo que aumentaría aún más la probabilidad de identificar los alelos que confieren riesgo para trastornos psiquiátricos en los próximos años. Para aprovechar al máximo estos nuevos métodos es necesario que la comunidad de investigación psiquiátrica reúna poblaciones muy grandes para realizar estudios genéticos con la capacidad suficiente para identificar (por medio de imágenes de alta resolución, patrones de expresión génica u otros marcadores) fenotipos biológicamente significativos y estratificar los datos genéticos.

#### DESAFÍOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE FENOTIPOS

Los trastornos psiquiátricos tienen un obstáculo adicional para la identificación de genes de riesgo o procesos fisiopatológicos que no pueden explicarse sólo por medio del avance en las tecnologías genéticas. Por ahora no hay medidas diagnósticas objetivas para ninguno de los padecimientos psiquiátricos frecuentes. Tampoco hay todavía una neuropatología bien definida para estas enfermedades ni existen marcadores biológicos. El esquema de clasificación diagnóstica (p. ej., DSM-IV) en el que se basa tanto la investigación como la práctica clínica proviene del consenso de expertos con base en conjuntos de síntomas y signos, así como de la evolución de la enfermedad. Como resultado, la práctica de la investigación psiquiátrica se ha visto acosada por la incapacidad para delinear entidades nosológicas bien definidas y para asignar a las personas un estado afectado o no afectado de manera confiable.

La falta de pruebas objetivas para la identificación de un fenotipo presenta dificultades enormes para la investigación genética y de otro tipo. Aunque por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 2 y la hipertensión son enfermedades muy heterogéneas, la medición de la tolerancia a la glucosa o de la presión sanguínea sistólica y diastólica establecen un marco firme dentro del cual pueden definirse subtipos, casi siempre con base en medidas objetivas adicionales. En

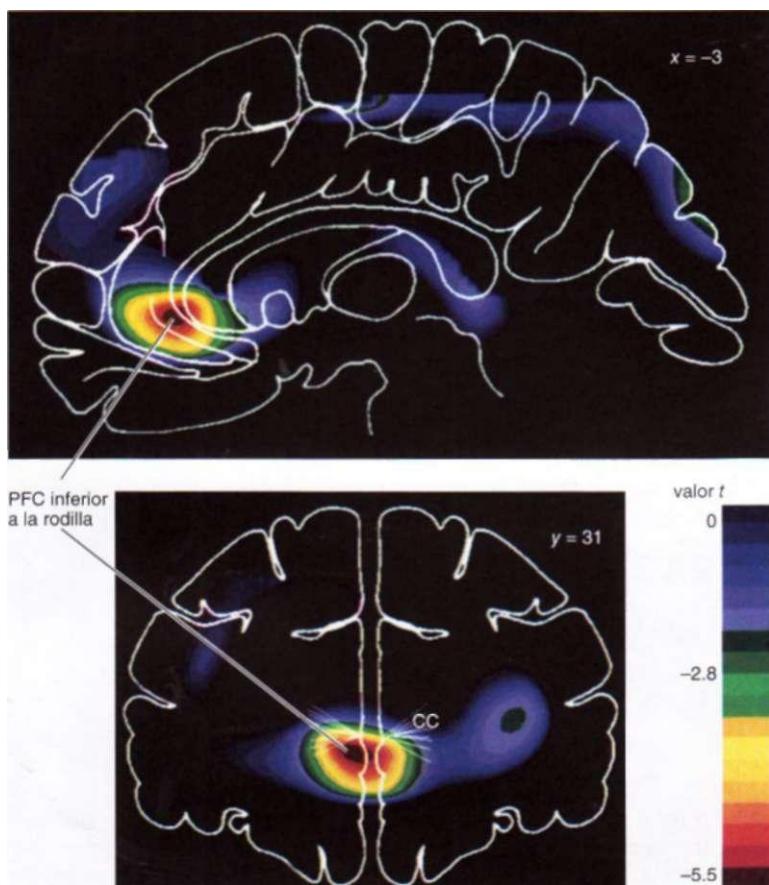
contraste, de ninguna manera es cierto que los límites de los trastornos establecidos por ahora en el DSM-IV permitan establecer un conjunto subyacente y distinguible de factores neurobiológicos. Por ejemplo, hay un gran debate sobre los límites de la esquizofrenia. El DSM-IV lista tres trastornos psicóticos como independientes: esquizofrenia, trastorno esquizoaffective y trastorno esquizofreniforme (*American Psychiatric Association*, 2000). Aún así, no hay acuerdo acerca de si los dos últimos son entidades clínicas lo bastante homogéneas para ameritar una identificación independiente.

A pesar de los problemas con la clasificación actual de las enfermedades psiquiátricas, existe un acuerdo acerca de los síntomas centrales y una similitud intercultural marcada en las manifestaciones de la enfermedad. Además, los principales trastornos psiquiátricos tienen una fuerte naturaleza familiar y también se distingue una participación importante de la herencia, la cual se puede inferir a partir de estudios en gemelos y de hijos adoptivos. Estos hallazgos sugieren que los criterios centrales para el diagnóstico de la esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo y otros trastornos psiquiátricos mayores permiten identificar enfermedades cerebrales naturales distintivas, aunque la distinción sea imperfecta.

#### NEUROIMÁGENES

Al mismo tiempo que se mejora la clasificación y los estudios genéticos se hacen intentos para usar las neuroimágenes en la definición de anomalías anatómicas como fenotipos objetivos y mensurables de la enfermedad. Por ejemplo, métodos cuantitativos nuevos combinados con resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) estructural sugirieron que en la esquizofrenia puede haber patrones específicos para esa enfermedad de pérdida de sustancia gris en la corteza cerebral frontal y temporal. Los estudios longitudinales en personas con esquizofrenia de inicio en la infancia documentaron la pérdida acelerada de sustancia gris. En fechas más recientes se han hecho intentos para relacionar haplotipos específicos de DISCI con la reducción de la sustancia gris frontal. Aunque estas estrategias están en sus inicios, parece prometedor el esfuerzo para definir fenotipos objetivos cerebrales para estudios genéticos y clínicos.

Los estudios de imagen funcional en individuos con depresión también señalan una actividad anormal en el área de Brodmann 25, la corteza prefrontal interior a la rodilla, una región cerebral que se conecta con la amígdala y a la que se le adjudica un papel crucial en el procesamiento de información relacionada con las emociones (fig. 385-1). El área 25 muestra actividad



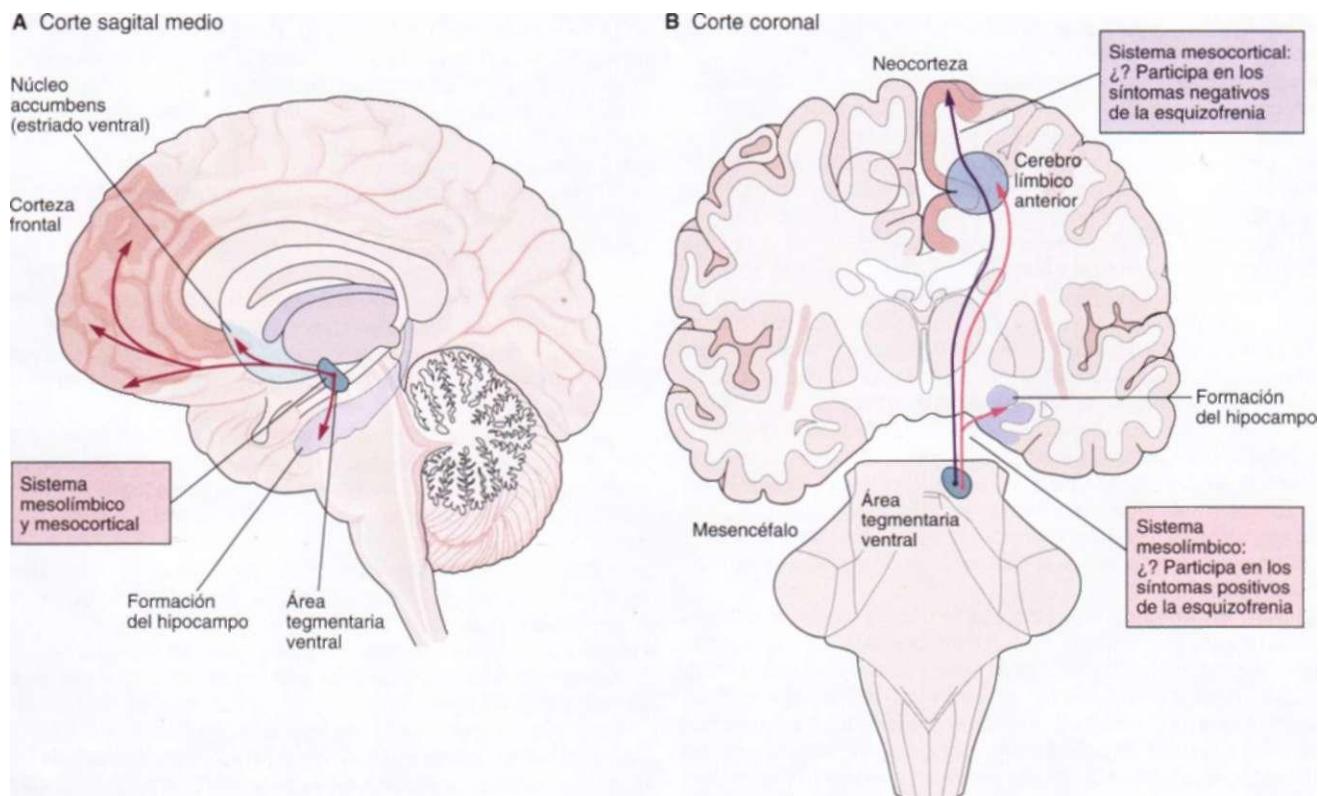
**FIGURA 385-1.** Algunos pacientes con enfermedad unipolar y bipolar presentan una anomalía funcional en la corteza prefrontal, ventral a la rodilla del cuerpo calloso. (Tomada con autorización de ER Kandel et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.)

metabólica excesiva en la depresión mayor, lo cual se revierte con el tratamiento antidepresivo exitoso. Esta región también se activa en sujetos normales en los que se induce tristeza por medio de estímulos con carga emocional. Esta información sirve como base para un abordaje experimental de la depresión grave que implica el uso de estimulación cerebral profunda en la corteza prefrontal inferior a la región de la rodilla por medio de electrodos implantados. En una serie inicial, cuatro de seis pacientes con depresión grave que no respondía a todos los tratamientos probados vigentes, incluida la terapia electroconvulsiva, tuvieron respuestas inmediatas y sostenidas. Sin embargo, debido a la invasividad, riesgo y costo, esta estrategia no se puede convertir en un tratamiento difundido. Su importancia radica en la identificación putativa del circuito involucrado en la regulación del estado de ánimo que se puede manipular para obtener un beneficio terapéutico.

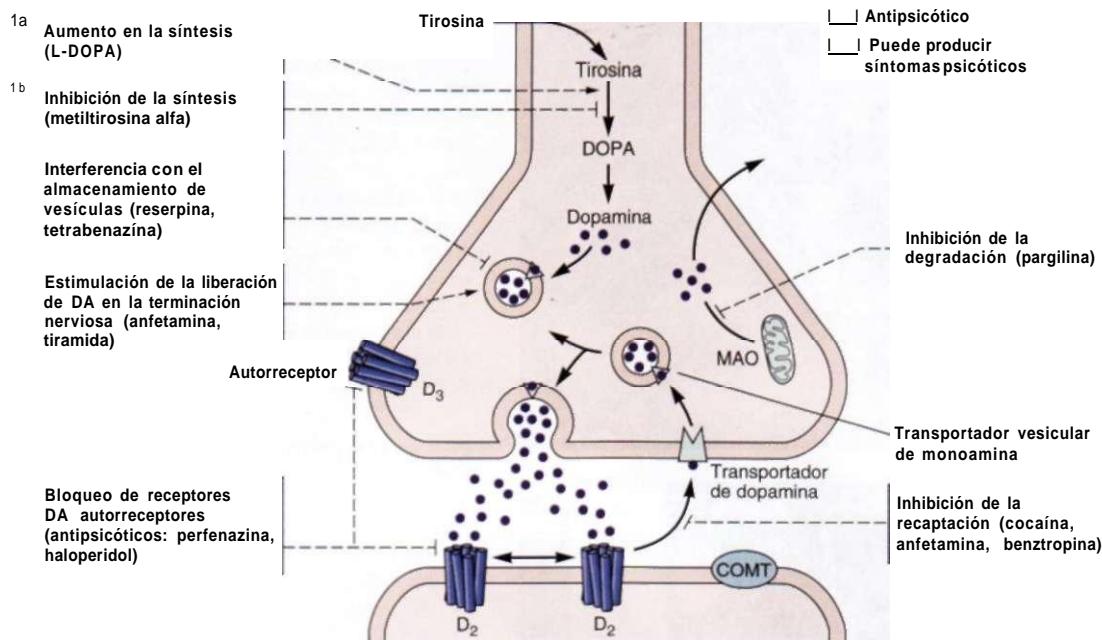
#### A TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La alta prevalencia y las consecuencias graves de los trastornos psiquiátricos hacen que la disponibilidad de tratamientos efectivos sea un asunto de gran importancia para la salud pública. Desde mediados del siglo xx se han desarrollado varias clases de fármacos (antipsicóticos, antidepresivos, litio, benzodiazepinas y anticonvulsivos) y diversas psicoterapias estandarizadas a corto plazo y su eficacia se han demostrado en estudios clínicos. El resultado es un arsenal de tratamientos útiles para muchas de las enfermedades cotidianas; no obstante, como ocurre con muchos trastornos frecuentes, no hay cura para las enfermedades psiquiátricas. Son frecuentes los síntomas residuales y las recurrencias, y muchos fármacos tienen efectos colaterales importantes.

Esta situación se tipifica con la esquizofrenia, para la que se han desarrollado muchos fármacos. Al principio se pensó que estos medicamentos eran útiles sólo en el tratamiento de la esquizofrenia, pero ahora se usan a menudo para tratar cualquier psicosis, sin importar el origen. En la esquizofrenia, además de los síntomas psicóticos existen alucinaciones e ilusiones, conocidas como *síntomas positivos* y *síntomas negativos* (aislamiento social, empobrecimiento del lenguaje, falta de motivación) y *síntomas cognitivos* (función ejecutiva deficiente). Se cree que tanto los síntomas positivos como los negativos se relacionan con los sistemas dopaminérgicos del cerebro (fig. 385-2). El principal beneficio clínico de los antipsicóticos es la disminución de



**FIGURA 385-2.** Los principales trayectos dopaminérgicos del cerebro. (Tomada de ER Kandel et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.)



**FIGURA 385-3. Pasos clave en la síntesis y degradación de dopamina y los sitios de acción de varias sustancias psicoactivas en la sinapsis dopamínica.**

los síntomas psicóticos positivos. Salvo por la clozapina, a menudo descrita como un fármaco antipsicótico atípico que induce mejoría en algunos pacientes que no responden a otros fármacos, todos los antipsicóticos existentes tienen eficacia similar y difieren sobre todo en su patrón de efectos colaterales. Se cree que la clozapina y algunos medicamentos atípicos tienen al menos un efecto terapéutico escaso en los síntomas negativos de la esquizofrenia. Sin embargo, ninguno de estos fármacos es efectivo contra los síntomas cognitivos, cruciales en la enfermedad. Además, su presencia residual durante toda la evolución de la enfermedad contribuye en gran medida a la persistencia de la discapacidad durante toda la vida del paciente. La búsqueda de nuevos fármacos para tratar la esquizofrenia se enfoca ahora en la capacidad para modificar los síntomas cognitivos. Todos los antipsicóticos actuales bloquean o disminuyen la acción de la dopamina en sus receptores D<sub>2</sub> (fig. 385-3); difieren en su afinidad relativa para estos receptores y en sus efectos en otros receptores para neurotransmisores. Estos medicamentos representan un progreso importante, pero hay una gran necesidad de tratamientos más efectivos y seguros.

Los fármacos útiles en la depresión actúan al incrementar las concentraciones sinápticas de serotonina, noradrenalina o, con menor frecuencia, de dopamina (fig. 385-4). Sin embargo, el término *antidepresivo* es erróneo para esta clase farmacológica diversa porque su espectro de acción es mucho más amplio que la depresión. Estos fármacos también son efectivos en el tratamiento de trastornos por ansiedad basada en el temor, como los trastornos por pánico y por ansiedad generalizada. Con dosis altas, los inhibidores de la captación de serotonina son efectivos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Los antidepresivos son efectivos en el tratamiento de la depresión, pero su efectividad es moderada. Muchos enfermos requieren pruebas sucesivas con varios fármacos distintos, solos o combinados, para obtener un beneficio clínico significativo y cerca de 30% de los pacientes no obtienen beneficio. Cuando las opciones farmacológicas fallan en la depresión, la terapia electroconvulsiva aún es una alternativa efectiva. El litio y varios anticonvulsivos amortiguan los cambios anímicos del trastorno bipolar y también mejoran los episodios maniacos agudos. No obstante, lo usual es que haya síntomas depresivos residuales, recurrencias y efectos colaterales significativos. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del litio. En concentraciones terapéuticas, el fármaco interactúa con dos vías de señalización importantes: 1) bloquea la monofosfatasa de inositol, lo que influye en las señales por medio de fosfatos de inositol, como IP<sub>3</sub>, y 2) bloquea también la cinasa 3 beta de la sintetasa de glucógeno (*glycogen synthase kinase 3 beta*, GSK3b).

Por desgracia, hoy en día hay muy pocos objetivos farmacológicos prometedores que se puedan explotar para desarrollar medicamentos con mecanismos de acción en verdad novedosos. De hecho, todas las clases de fármacos usadas en el tratamiento de trastornos psiquiátricos se identificaron por medio de observaciones empíricas de los efectos farmacológicos en poblaciones de pacientes y no por medio de la comprensión de la fisiopatología. Los objetivos moleculares de estos compuestos se identificaron por medio del estudio de fármacos eficaces y luego se explotaron para producir mejores compuestos dentro de la misma clase.

La psicoterapia cognitivo-conductual, diseñada para enfocarse en el manejo de síntomas específicos, como lo muestra el beneficio en la depresión leve a moderada-

te grave, trastornos por ansiedad basada en temor y trastorno obsesivo-compulsivo. Una mejoría significativa en el tratamiento de la depresión en el último decenio fue la estandarización de la psicoterapia y su evaluación en estudios clínicos. Ya existen instrumentos como el *Depression Inventory and Suicide intentScale* (escala de depresión e intento de suicidio) para medir la enfermedad mental; estas herramientas ayudan a dar un carácter objetivo a la investigación en psicopatología.

La información nueva sobre la etiología de la depresión también ha ayudado a guiar el tratamiento. Los pacientes deprimidos tienen una tendencia negativa sistemática en sus estilos cognitivos, en la manera en que piensan de sí mismos y su futuro. Estos patrones de pensamiento distorsionados no sólo reflejan un conflicto inconsciente en la psique, sino un trastorno en el estilo cognitivo y el comportamiento que es la causa clave para mantener el trastorno.

La terapia cognitiva es una estrategia que se enfoca en el pensamiento distorsionado y en estudios aleatorios se demostró que es una terapia psicológica efectiva para la depresión. Esta estrategia se basa en aumentar la objetividad del paciente sobre sus interpretaciones erróneas de las situaciones cotidianas (sus distorsiones cognitivas), su evaluación equivocada de sus procesos internos (sensaciones corporales, pensamientos e imágenes invasivas) y en sus expectativas negativas. Son muchos los profesionales que pueden usar estos métodos con resultados muy positivos.

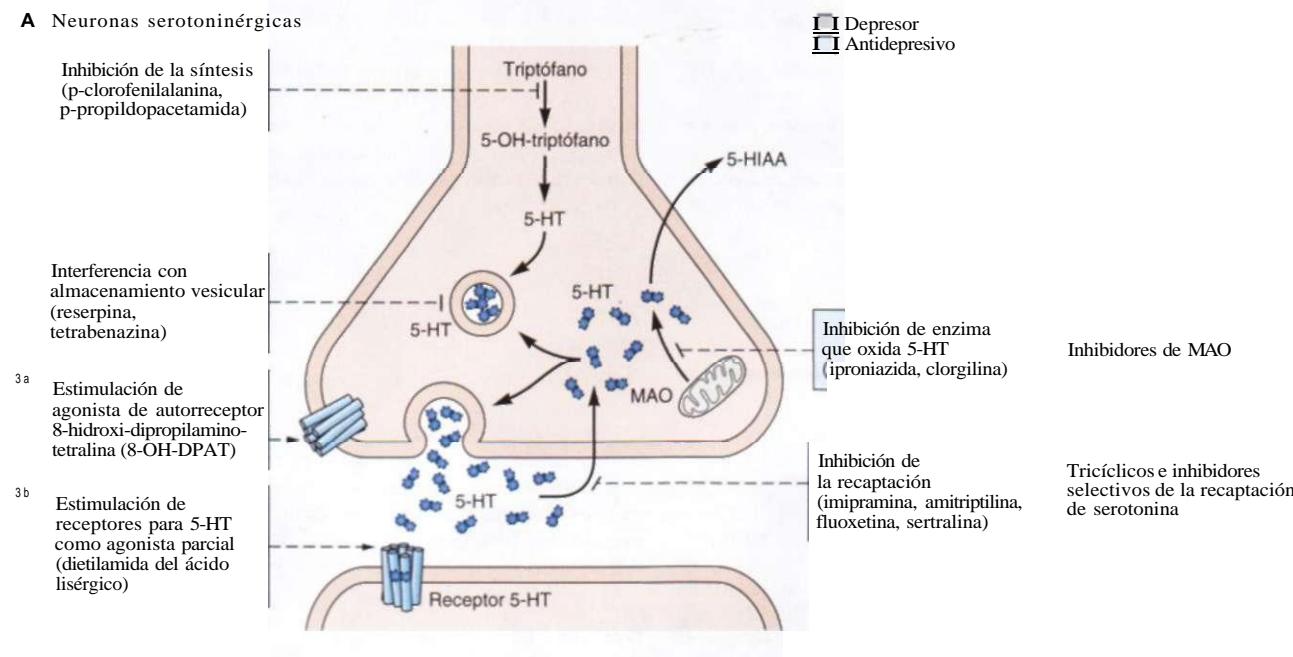
La terapia cognitiva también es útil en personas con riesgo de suicidio. Existen instrumentos validados para la identificación prospectiva de los individuos con alto riesgo. La identificación de variables clínicas y psicológicas que predicen el suicidio ha tenido gran importancia. La desesperanza y las ideas suicidas consecuentes son mejores factores predictivos del suicidio que la depresión clínica en sí misma y se puede cuantificar y disminuir mucho con intervenciones cognitivas. Varios estudios en sujetos con un intento de suicidio reciente demostraron que la intervención cognitiva a corto plazo puede disminuir en forma significativa los intentos suicidas ulteriores, en comparación con un grupo control.

Esta terapia se extendió al tratamiento de otros trastornos, incluidos estados de ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo. Con respecto a los trastornos obsesivo-compulsivos está demostrado que la terapia cognitiva revierte una anormalidad metabólica identificada en neuroimágenes, de manera paralela a la mejoría clínica (fig. 385-5).

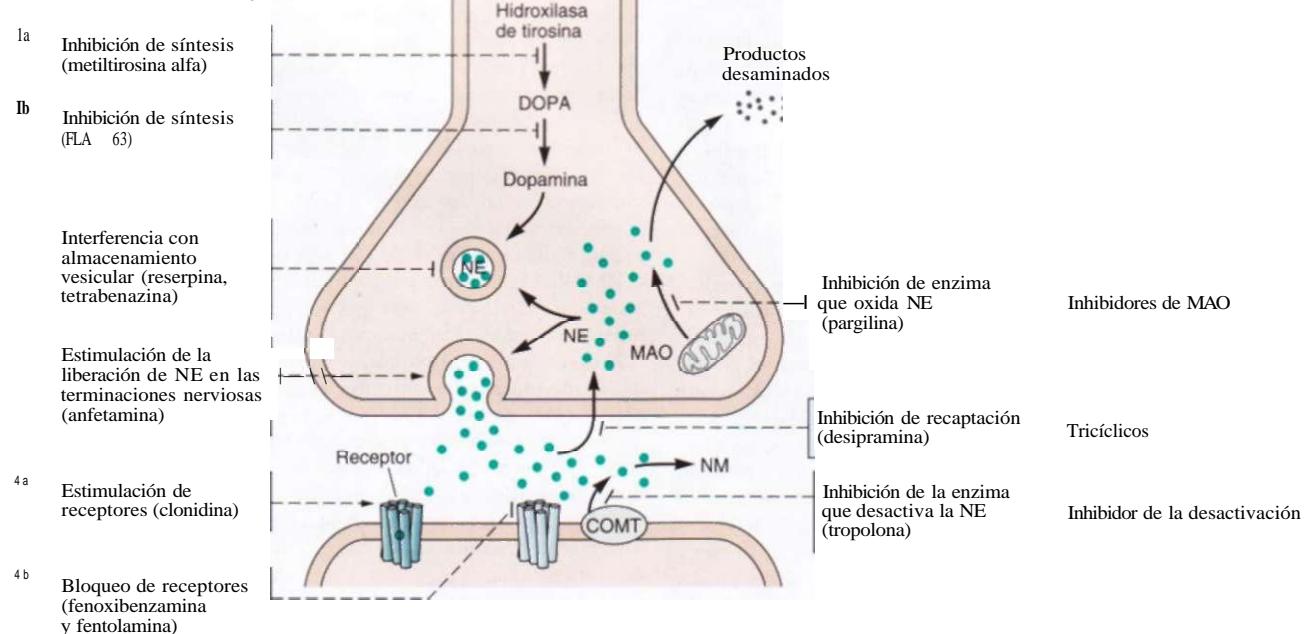
La terapia cognitiva sustituyó a la psicoterapia dinámica con base psicoanalítica como principal terapia psicológica impartida por especialistas en ciertos países. Su éxito estimuló el desarrollo de otras formas de psicoterapia a corto plazo, incluida la Psiquiatría Interpersonal y la Terapia de Introspección con Orientación Psicoanalítica. Estas estrategias están en proceso de estudios clínicos y se observó que son efectivas en varias situaciones clínicas.

Por tanto, es paradójico que uno de los avances significativos en la era de la nueva psiquiatría biológica fundamentada en el cerebro ha sido el desarrollo de la psicoterapia basada en evidencia, un desarrollo sustentado en la certeza de que en lo que respecta al trabajo de la psicoterapia y otros tratamientos psiquiátricos, actúan por medio de la modificación del funcionamiento, tal vez incluso de la estructura cerebral.

### A Neuronas serotoninérgicas



### B Neuronas noradrenérgicas



**FIGURA 385-4. Acciones de los antidepresivos y otros fármacos en las sinapsis serotoninérgicas y noradrenérgicas. 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético (5-hydroxy indolacetic acid); MAO, monoaminoxidasa; NE, noradrenalina (norepinephrine); COMT, catecol-O-metiltransferasa. (Tomada de ER Kandel et al: Principles of Neural Science, 4th ed Nueva York. McGraw-Hill, 2000.)**

COMT, catecol-O-metiltransferasa. (Tomada de ER Kandel et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed Nueva York. McGraw-Hill, 2000.)

### LECTURAS ADICIONALES

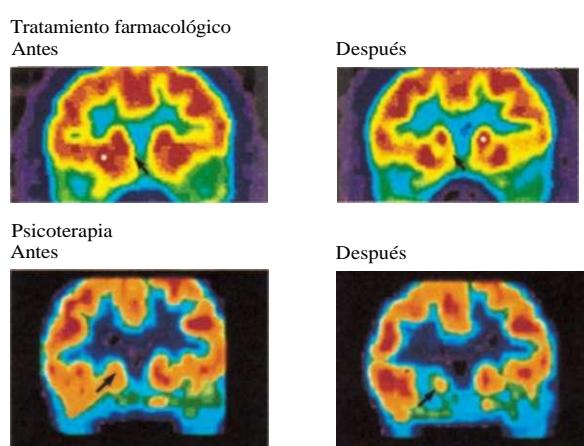
CANNON T et al: Association of DISCI/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Arch Gen Psychiatry* 62:1205, 2005

DORPH-PETERSEN KA et al: Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia. *J Comp Neurol* 501:290, 2007

FREITAG CM: The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Mol Psychiatr* 12:2, 2007

HAHN CG et al: Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nature Med* 12: 824, 2006

**FIGURA 385-5. Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tienden a presentar hiperactividad en la cabeza del núcleo caudado. (Tomada de ER Kandel et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.)**



- HYMAN SE**: Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nat Rev Neurop* 9:725, 2007
- KANDEL ER** et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000
- KENDLER KS** et al: A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 163:107, 2006
- MACDONALD AW** 3d et al: Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162:475, 2005
- MAYBERG HS** et al: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651, 2005
- MCCLELLAN JM** et al: Maternal famine, de novo mutations, and schizophrenia. *JAMA* 296:582, 2006
- Ross CA** et al: Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 52:139, 2006
- TIENARI P** et al: Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: Evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1587, 2003

# 386 Trastornos mentales

Victor I. Reus

Las enfermedades mentales son frecuentes en la práctica médica y sus manifestaciones iniciales pueden ser las de un trastorno primario o un cuadro coexistente. La prevalencia de trastornos mentales o por uso de sustancias en Estados Unidos se aproxima a 30%. Sólo un tercio de esos individuos reciben tratamiento en la actualidad. La carga mundial de las estadísticas de enfermedad indican que cuatro de las 10 causas más importantes de enfermedad en todo el mundo son de origen psiquiátrico.

La cuarta edición revisada del *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV-PC) para médicos familiares y generales incluye una sinopsis útil de las enfermedades mentales que más a menudo atiende el facultativo en su práctica de primer nivel. El sistema nosológico utilizado en la actualidad es multiaxial y evalúa la presencia o ausencia de un trastorno mental mayor (eje I), de un posible trastorno de la personalidad subyacente (eje II), de una enfermedad médica general (eje III) y de problemas psicosociales y del entorno (eje IV), así como una puntuación global del funcionamiento psicosocial general (eje V).

Los cambios a que se halla sometido el sistema de atención sanitaria actual subrayan la necesidad de que los médicos de atención primaria asuman la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento iniciales de los trastornos mentales más frecuentes. Es importante que se realice un diagnóstico lo antes posible para asegurar que los pacientes accedan a los servicios médicos adecuados y mejorar el pronóstico clínico. Se han elaborado cuestionarios validados basados en el paciente, que indagan sistemáticamente la presencia de signos y síntomas vinculados con las entidades psiquiátricas más prevalentes y orientan al médico hacia una evaluación "más selectiva". *Prime MD* (y una forma de autocuestionamiento, PHQ) y el llamado *Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care* (SDDS-PC) son inventarios que se completan en 10 min y vinculan las respuestas del enfermo con los criterios diagnósticos formales en casos de trastornos de ansiedad, del ánimo, somatomorfos y de la alimentación, y de abuso o dependencia de alcohol.

El médico que envía pacientes al psiquiatra debe conocer no sólo cuándo conviene hacerlo, sino también cómo hacerlo, ya que la concepción social y el estigma asociado a los trastornos mentales dificultan el proceso. Los médicos de atención primaria deben basar su consulta en el psiquiatra en presencia de los síntomas o signos de un trastorno mental, y no en la simple ausencia de razones físicas que justifiquen la sintomatología del paciente. El médico debe analizar con el paciente las razones por las que se indica la derivación o la consulta, y tranquilizarlo acerca de que continuará prestándole los cuidados médicos y que trabajará en colaboración con el profesional de la salud mental. Está indicada la consulta o derivación a un psiquiatra cuando el médico general detecte síntomas de enfermedad psicótica, manía, depresión o ansiedad grave, síntomas de trastorno de estrés posttraumático (*posttraumatic stress disorder*, PTSD), ideas tanto suicidas como homicidas, o ausencia de respuesta a un tratamiento de primera línea. Los trastornos de la alimentación se describen en el capítulo 76 y la patogenia de los trastornos psiquiátricos y adictivos, en el capítulo 385.

## TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad son las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población y se encuentran en 15 a 20% de los pacientes que acuden a las consultas médicas. La ansiedad, definida como una sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión, puede indicar un proceso psiquiátrico primario o formar parte de una enfermedad médica primaria, o ser una reacción a ésta. Los trastornos primarios de ansiedad se clasifican de acuerdo

con su duración y evolución, y según la existencia y naturaleza de todos los factores desencadenantes.

En la evaluación del paciente ansioso, el médico debe establecer primero si la ansiedad precede o sigue a la enfermedad médica o si se debe a un efecto secundario de los medicamentos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes que se presentan con ansiedad tienen una etiología médica de sus síntomas psiquiátricos, pero también puede haber un trastorno de ansiedad con síntomas somáticos en ausencia de una enfermedad médica identificable.

### TRASTORNO DE ANGUSTIA

**Manifestaciones Clínicas.** El trastorno de angustia (o trastorno de pánico) se define por la presencia de crisis recurrentes e impredecibles de angustia, que son episodios identificables de miedo y malestar intensos asociados a distintos síntomas físicos, como palpitaciones, sudor, temblor, sensación de ahogo, dolor torácico, mareo y temor a una desgracia inminente o a morir (cuadro 386-1). También son frecuentes parestesias, molestias digestivas y sensación de irrealidad. Entre los criterios diagnósticos también se exige como mínimo un mes de preocupación o interés por los ataques o un cambio en el comportamiento vinculado con ellos. La prevalencia de por vida del trastorno de angustia es de 1 a 3%. Los ataques de angustia comienzan de modo repentino, se manifiestan en término de 10 min y por lo regular muestran resolución en el lapso de 1 h, y aparecen inesperadamente. La frecuencia y la intensidad de los ataques varía, y va desde una vez por semana hasta un cúmulo de ellos separados por meses de bienestar. El primer ataque por lo común acaece fuera del hogar y comienza típicamente en el final de la adolescencia o el comienzo de la vida adulta. Con el tiempo, algunas personas desarrollan ansiedad de anticipación, que desemboca en miedo generalizado que les obliga a evitar un número progresivamente creciente de lugares o situaciones que pueden provocar el episodio. La *agorafobia*, que suele aparecer en los pacientes con trastorno de angustia, es un miedo irracional adquirido a hallarse en un lugar en el que alguien puede sentirse atrapado o ser incapaz de escapar (cuadro 386-2). Típicamente, hace que los pacientes limiten cada vez más sus actividades y, en un sentido literal, su geografía. A menudo los pacientes sienten vergüenza por no poder abandonar la casa y depender de la compañía de terceros para salir a la calle; no es raro que el diagnóstico pase inadvertido si el médico omite hacer un interrogatorio directo.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico del trastorno de angustia se hace después de descartar la etiología orgánica de las crisis. Son muchos los pro-

### | CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CRISIS DE ANGUSTIA

Periodo bien delimitado de miedo intenso o malestar, durante el cual al menos cuatro de los síntomas siguientes aparecieron bruscamente y alcanzaron su punto crítico en un plazo de 10 min:

1. Palpitaciones, taquicardia o sensación de que el corazón se sale del pecho
2. Sudorán
3. Temblor o sacudidas
4. Sensación de ahogo o de asfixia
5. Sofocación
6. Dolor o malestar torácico
7. Náusea o malestar abdominal
8. Sensación de mareo, inestabilidad, vértigo o pérdida de la conciencia
9. Desrealización (sensación de irreabilidad) o despertar (sensación de estar separado de uno mismo)
10. Miedo a perder el control o volverse loco
11. Miedo a morir
12. Parestesias (cosquilleo, entumecimiento)
13. Escalofríos o bochornos

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

## ] CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE AGORAFOBIA

1. Ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones de los que puede ser difícil (o embarazoso) escapar, o en los que no es fácil conseguir ayuda en caso de sufrir una crisis de angustia o síntomas similares a la angustia de manera inesperada o a causa de la situación. Los temores agorafóbicos típicos comprenden un conjunto característico de situaciones entre las que se incluyen estar solo y lejos del hogar, hallarse en medio de una multitud o en una fila, estar sobre un puente, y viajar en autobús, tren o automóvil.
2. Estas situaciones se evitan (p. ej., restricción de los desplazamientos), se soportan con gran angustia o con temor a sufrir una crisis de angustia o síntomas afines, o requieren la presencia de algún conocido para tolerarlas.
3. La ansiedad o la evitación fóbica no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental, como una fobia social (p. ej., evitación limitada a los acontecimientos sociales po^miedo a pasar vergüenza), una fobia específica (p. ej., evitación limitada a una situación especial, como subir en ascensor), un trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., evitación de todo lo que pueda ensuciar en el caso de una persona con ^ideas obsesivas de contaminación), un trastorno de estrés postraumático (p. ej., evitación de estímulos asociados a un agente que causa estrés intenso) o un trastorno de ansiedad por separación (p. ej., evitación de abandonar el hogar o la familia).

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

cesos cardiovasculares, respiratorios, endocrinos y neurológicos en los que la ansiedad es el síntoma principal. Los pacientes con trastorno de angustia verdadero a menudo prestan atención a un componente específico, marginando a los demás. Por ejemplo, 20% de los pacientes con síntoma clínico principal sufren un trastorno primario del estado de ánimo, de ansiedad o por abuso de sustancias, y el más frecuente de ellos es el trastorno de angustia. El diagnóstico diferencial del trastorno de angustia se complica por la frecuente existencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo el abuso de alcohol y de benzodiazepinas, que los pacientes pueden utilizar como forma de automedicación. El 75% de los pacientes con un trastorno de angustia satisfacen también los criterios de depresión mayor en algún momento de su enfermedad.

Cuando los antecedentes son inespecíficos, la exploración física y las pruebas analíticas orientadas permiten descartar los estados de ansiedad de causa orgánica, como los debidos a feocromocitoma, tirotoxicosis o hipoglucemias. El electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma permiten identificar los procesos cardiovasculares que se asocian a la angustia, como la taquicardia auricular paroxística y el prolapsio de la válvula mitral. En dos estudios, el trastorno de angustia fue el diagnóstico principal en 43% de los pacientes con dolor torácico que tenían angiografías normales, y se encontró en 9% de todos los pacientes ambulatorios remitidos para exploración cardiaca. Este trastorno se diagnostica también en muchos pacientes remitidos para pruebas funcionales respiratorias o con síntomas de síndrome de colon irritable.

**Etiología y fisiopatología.** La etiología del trastorno de angustia se desconoce, pero parecen confluir factores como predisposición genética, alteración de la respuesta vegetativa y aprendizaje social. El trastorno de angustia muestra agregación familiar; es concordante en 30 a 45% de los gemelos monocigotos, y mediante pruebas de detección en el genoma se han identificado loci de riesgo probables. Los ataques agudos de angustia al parecer guardan relación con mayores descargas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El goteo intravenoso de lactato sódico desencadena un ataque en 66% de los sujetos con el trastorno de angustia, y tienen el mismo efecto la yohimbina (un antiadrenérgico a<sub>1</sub>), el tetrapéptido de colecistocinina (*cholecystokinin tetrapeptide*, CCK-4) y la inhalación de dióxido de carbono. Se ha planteado la hipótesis de que cada uno de los estímulos mencionados activa una vía en la que participan neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. Los agentes que bloquean la recaptación de serotonina pueden evitar los ataques. Los sujetos con trastorno de angustia tienen mayor sensibilidad a los síntomas somáticos, lo cual induce "crisis de activación" encefálica cada vez más intensas y así se desencadena el ataque de angustia. Sobre tal base, las intervenciones terapéuticas entrañan modificar la interpretación cognitiva que hace el paciente de las experiencias ansiógenas y prevenir el propio ataque.

## 0 TRASTORNO DE ANGUSTIA

Los objetivos alcanzables del tratamiento consisten en reducir la frecuencia de las crisis de angustia y amortiguar su intensidad. La pieza fundamental del tratamiento

farmacológico son los antidepresivos (cuadros 386-3, 386-4 y 386-5). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) benefician a la mayoría de pacientes con trastorno de angustia y no tienen los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA). La fluoxetina, paroxetina y sertralina cuentan con la aprobación de la *US Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. Las dosis iniciales de SSRI deben ser entre la tercera parte y la mitad de la dosis antidepresiva habitual (p. ej., 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina). Los inhibidores de la monoaminoxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) son también eficaces y pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes que tienen manifestaciones comórbidas de depresión atípica (p. ej., hipersomnia y ganancia de peso). Sin embargo, el insomnio y la hipotensión ortostática que producen, junto a la necesidad de seguir una dieta baja en tiramina (evitando el queso y el vino), limitan su utilización. Los antidepresivos suelen tardar entre dos y seis semanas en producir su efecto, y las dosis deben ajustarse a la respuesta clínica.

Al comienzo del tratamiento y en forma esporádica después, son útiles las benzodiazepinas para mejorar la ansiedad de anticipación y aliviar de inmediato los síntomas de angustia (cuadro 386-6). Así, el alprazolam, en dosis iniciales de 0.5 mg cuatro veces al día, que pueden incrementarse hasta 4 mg/día en varias tomas, resulta eficaz, pero obliga a una estrecha vigilancia de los pacientes, ya que algunos presentan dependencia y comienzan a aumentar las dosis de esta medicación. El clonazepam, en una dosis de mantenimiento final de 2 a 4 mg/día, es igualmente útil; su semivida más larga permite administrarlo dos veces al día y parece que las probabilidades de dependencia son menores.

La intervención psicoterapéutica temprana y la orientación destinada a controlar los síntomas y desterrarlos mejora la eficacia de la farmacoterapia. Es posible enseñar a los enfermos técnicas de respiración, señalarles los cambios fisiológicos que se suceden con la angustia y enseñarles a exponerse voluntariamente a los hechos desencadenantes en un programa terapéutico que abarca 12 a 15 sesiones. Son componentes importantes de un tratamiento satisfactorio las asignaciones de tareas en el hogar y la vigilancia del cumplimiento de las órdenes terapéuticas. Una vez lograda una respuesta satisfactoria habrá que continuar la administración de fármacos durante uno a dos años, para evitar recidivas. Los datos de estudios comparativos indican un índice de buenos resultados de 75 a 85%, aunque es un poco menor la posibilidad de que se obtenga la remisión completa.

## TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

**Manifestaciones Clínicas.** Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (*generalized anxiety disorder*, GAD) tienen una preocupación persistente, excesiva o no realista asociada a otros signos y síntomas que, en general, consisten en tensión muscular, dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar "al límite" o inquietud e insomnio (cuadro 386-7). El trastorno suele comenzar antes de los 20 años, y pueden encontrarse antecedentes de miedos infantiles e inhibición social. La prevalencia de por vida del GAD es de 5 a 6%; el peligro es mayor en parientes de primer grado de personas con la entidad diagnóstica. Como dato interesante, estudios de familias indican que el GAD y el trastorno de angustia se segregan de manera independiente. Más de 80% de los pacientes con GAD y trastorno de angustia sufren también depresión mayor, distimia o fobia social. Es frecuente el consumo de sustancias, en especial de alcohol, sedantes hipnóticos o ambos. Estos pacientes admiten fácilmente que se preocupan en exceso por temas nimios, con grave repercusión para su vida cotidiana; sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en el trastorno por angustia, no suelen referir síntomas vegetativos, como sensación de ahogo, palpitaciones o taquicardia.

**Etiología y fisiopatología.** Los agentes que causan ansiedad comparten la propiedad común de alterar la unión de las benzodiazepinas con el complejo receptor para ácido aminobutyrico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA<sub>A</sub>)/conducto para el ion cloro, lo que implica a este sistema neurotransmisor en la patogenia de la ansiedad y los ataques de angustia. Se piensa que las benzodiazepinas se unen a dos lugares receptores de GABA<sup>A</sup> diferentes: el tipo I, con amplia distribución neuroanatómica, y el tipo II, concentrado en hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos antianxiety (ansiolíticos) de las distintas benzodiazepinas así como los efectos secundarios como sedación y dificultades de memoria están influidos por su unión relativa a los lugares receptores tipo I y tipo II. También parece que la serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y los esteroides neuroactivos reducidos 3a (moduladores alostéricos de GABA<sub>A</sub>) participan en la ansiedad, y la buspirona, un agonista parcial del receptor para 5-HT<sub>1A</sub>, y ciertos antagonistas del receptor 5-HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2B</sub> (p. ej., nefazodona) pueden tener efectos benéficos.

CUADRO 386-3 ANTIDEPRESIVOS

Nombre	Dosis diaria usual, mg	Efectos colaterales	Comentarios
<b>SSRI</b>			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; náusea y otros efectos GI; nerviosismo; insomnio; disfunción sexual; pueden afectar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos (excepto sertralina); acatisia rara	Administración una vez al día, casi siempre en la mañana; la fluoxetina tiene semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAOI
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
<b>TCA</b>			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (boca seca, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa); transpiración; temblor;	Administración una vez al día, casi siempre al acostarse; concentraciones sanguíneas disponibles de la mayor parte de TCA; la sobredosis puede ser letal (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, sobre todo en ancianos
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		
<b>Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y serotonina</b>			
Venlafaxina	75-375	Náusea; mareo; boca seca: cefalea; aumento de presión arterial; ansiedad e insomnio	Administración 2 a 3 veces al día (disponible en liberación extendida); menor probabilidad de interacciones farmacológicas que SSRI; contraindicados con MAOI
Duloxetina	40-60	Náusea, mareo, cefalea, insomnio, estreñimiento	Pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático e incontinencia de esfuerzo
Mirtazapina	15-45	Somnolencia, aumento de peso, neutropenia rara	Administración una vez al día
<b>Agentes de acción mixta</b>			
Bupropion	250-450	Nerviosismo; rubor; convulsiones en pacientes con riesgo; anorexia; taquicardia; psicosis	Administración 3 veces al día, pero hay formulación disponible de liberación sostenida; menos efectos colaterales sexuales que SSRI o TCA; puede ser útil para ADD del adulto
Trazodona	200-600	Sedación, boca seca, irritabilidad ventricular, hipotensión postural, priapismo raro	Útil en dosis bajas para el sueño por efectos sedantes, sin efectos colaterales anticolinérgicos
Nefazodona	300-600	Sedación, cefalea, boca seca, náusea, estreñimiento	Se suspendió su venta en Estados Unidos y varios países más por riesgo de insuficiencia hepática
Amoxapina	200-600	Disfunción sexual	Letal en sobredosis; EPS posible
<b>MAOI</b>			
Fenelzina	45-90	Insomnio, hipotensión, anorgasmia, aumento de peso, crisis hipertensiva, reacciones tóxicas con SSRI	Pueden ser más efectivos en pacientes con manifestaciones atípicas o depresión rebelde al tratamiento
Tranilcipromina	20-50		
Isocarboxazida	20-60		
Selegilina transdérmica	6-12	Reacción cutánea local, hipertensión	Sin restricciones dietéticas con dosis de 6 mg

**Nota:** ADD, trastorno por déficit de atención (*attention deficit disorder*); MAOI, inhibidor de la monoaminoxidasa; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepressivo triádico; EPS, síntomas extrapiramidales (*extrapyramidal symptoms*).

riesgo de abuso y de dependencia. Debe vigilarse de cerca la suspensión del tratamiento, ya que es posible que ocurran recaídas. Es importante advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol o de otros fármacos sedantes puede dar lugar a neurotoxicidad y dificultar su capacidad funcional. Son elementos esenciales de la terapéutica un planteamiento optimista que anime al paciente a clarificar los desencadenantes ambientales, a anticipar sus reacciones y a planificar estrategias de respuesta eficaces.

Los efectos indeseables de las benzodiazepinas suelen ser paralelos a sus respectivas semividas. Los agentes de acción más prolongada, como diazepam, clorodiazepóxido, flurazepam y clonazepam, tienden a producir acumulación de metabolitos activos, con sedación, alteración cognitiva y decremento del rendimiento psicomotor. Los agentes de acción más breve, como alprazolam y oxazepam, pueden dar lugar a ansiedad diurna y a insomnio matutino precoz, y provocar ansiedad e insomnio de rebote cuando se interrumpan. Si bien los pacientes presentan tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas, es menos probable que se habitúen a los efectos secundarios de tipo psicomotor. La retirada de las benzodiazepinas de acción más prolongada puede llevarse a cabo mediante el descenso progresivo y gradual de la dosis (10% cada una a dos semanas) a lo largo de seis a 12 semanas. La interrupción es más difícil en los pacientes que han recibido fármacos de acción breve; a veces, para lograrla es preciso cambiar a otra benzodiazepina de acción larga o usar medicación coadyuvante, como un antiadrenérgico beta o carbamazepina, antes de intentar la suspensión de la benzodiazepina. Las reacciones de supresión o abstinencia varían en cuanto a su gravedad y duración, y comprenden depresión, ansiedad, letargía, diaforesis, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo y, en raras ocasiones, convulsiones.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico. No tiene efecto sedante, no induce tolerancia ni dependencia, no interactúa con el receptor de benzodiazepinas ni con el alcohol, y carece de potencial de desinhibición o abuso. Sin embargo, su efecto sólo aparece después de varias semanas y precisa tres dosis diarias. No es probable que los pacientes con respuesta previa a las benzodiazepinas consideren que este fármaco es tan eficaz como aquéllas, pero los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos o tienen demencia suelen responder bien a este agente. El escitalopram, paroxetina y venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento del GAD, casi siempre en dosis comparables a las eficaces en la depresión mayor. Las benzodiazepinas están contraindicadas durante el embarazo y el amamantamiento.

Los anticonvulsivos con propiedades GABAérgicas pueden ser eficaces también contra la ansiedad. Fármacos como gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex han producido algún beneficio en diversos síndromes vinculados con la ansiedad. Los agentes que de modo selectivo actúan en los subtipos de receptores de GABA, están en fase de síntesis y estudio; se espera que no tendrán las propiedades sedantes, amnésicas y adictivas de las benzodiazepinas.

## 0 TRASTORNO POR ANSIEDAD GENERALIZADA

En el tratamiento del GAD, la combinación de intervenciones farmacológica y psicoterapéutica es la más eficaz, aunque rara vez se consigue un alivio completo de los síntomas. Suele estar indicado un ciclo breve de benzodiazepinas, preferiblemente lorazepam, oxazepam o temazepam (los dos primeros se metabolizan por conjugación más que por oxidación y, por tanto, no se acumulan en caso de afección hepática). Su administración debe iniciarse con la menor dosis posible y según las necesidades. Existen diferencias entre la potencia en miligramos por kilogramo, la semivida, la liposolubilidad, las rutas metabólicas y la presencia de metabolitos activos entre las distintas benzodiazepinas. Los compuestos liposolubles que se absorben con rapidez, como el diazepam, tienen un comienzo rápido de acción y mayor potencial de abuso. En general, las benzodiazepinas no deben prescribirse durante más de cuatro a seis semanas, debido a la aparición de tolerancia y el

## TRASTORNOS FÓBICOS

**Manifestaciones clínicas.** La característica fundamental de los trastornos fóbicos es un miedo intenso y persistente a ciertos objetos o situaciones, de modo que la exposición a ellos provoca una reacción de ansiedad inmediata. El paciente evita el estímulo fóbico y esta evitación suele deteriorar su funcionamiento profesional o social. Las crisis de angustia pueden ser desencadenadas por el estímulo fóbico o aparecer espontáneamente. Al contrario de los pacientes con otras formas de trastornos de ansiedad, los que sufren fobias desarrollan ansiedad sólo en situaciones específicas. Las fobias más frecuentes son el miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), a la sangre o a viajar en aeronaves. La fobia social se caracteriza por un miedo específico a situaciones sociales o a actividades ("ansiedad de actuación") donde la persona se ve expuesta a desconocidos, o a su posible examen o evaluación por terceros. Como

CUADRO 386-4 TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Síntomas	Comentarios y estrategias terapéuticas
Digestivos	
Náusea, anorexia	Generalmente breves y proporcionales a las dosis; considerar una reducción transitoria de la dosis o administrar con las comidas o con antiácidos
Diarrea	Famotidina, 20-40 mg/día
Estreñimiento	Esperar tolerancia; intentar cambios de dieta, ablandadores de heces, ejercicio; evitar los laxantes
Disfunción sexual	Considerar la reducción de la dosis o las vacaciones terapéuticas
Anorgasmia-impotencia; trastorno de la eyaculación	Betaneclp, 10-20 mg 2 h antes de la actividad, o ciproheptadini, 4-8 mg 2 h antes de la actividad, o bupropion, 100 mg dos veces al día, o amantadina, 100 mg 2-3 veces al día
Hipotensión ortostática	Tolerancia improbable; aumentar la ingesta de líquidos, ejercicios de piernas, usar medias elásticas; fludrocortisona, 0.025 mg/día
Anticolinérgicos	Esperar tolerancia
Sequedad de boca, ojos	Mantener una buena higiene oral; usar lágrimas artificiales; goma de mascar sin azúcar
Temblor, sacudidas	Los antiparkinsonianos no son eficaces; usar reducción de dosis-incremento lento; lorazepam, 0.5 mg dos veces al día, o propranolol, 10-20 mg dos veces al día
Insomnio	Programar las dosis por la mañana; trazodona, 50-100 mg al acostarse
Sedación	Caféína; programar todas las dosis para la hora de acostarse; bupropion, 75-100 mg por la tarde
Cefalea	Evaluando alimentación, estrés, otros medicamentos; intentar la reducción de dosis; amitriptilina, 50 mg/día
Ganancia de peso	Reducir los carbohidratos; ejercicio; considerar fluoxetina
Pérdida del efecto terapéutico con el tiempo	Relacionada con tolerancia (?); aumentar la dosis o dar descansos terapéuticos; añadir amantadina, 100 mg dos veces al día, o buspirona, 10 mg tres veces al día, o pindolol, 2.5 mg dos veces al día

ejemplos pueden citarse mantener una conversación en una fiesta, usar baños públicos o conocer extraños. En cada caso, el afectado sabe que el miedo que experimenta es irracional y exagerado, dadas las circunstancias. El contenido específico de cada fobia puede variar según el sexo, el origen étnico o los límites culturales.

Los trastornos fóbicos son frecuentes y afectan alrededor de 10% de la población. Los criterios completos para el diagnóstico por lo común son satisfechos primariamente en la etapa inicial de la vida adulta, pero es frecuente que desde su niñez temprana el sujeto evite en su conducta situaciones u objetos no familiares.

En un estudio de gemelas se observó que los índices de concordancia en entidades como agorafobia, fobias sociales y fobia a animales eran de 23% para las gemelas monocigotas y 15% para las dicigotas. En un estudio del condicionamiento al miedo en gemelos, un modelo para la adquisición de fobias demostró una heredabilidad de 35 a 45%, y el rastreo de ligamiento en el genoma ha identificado un locus de riesgo en el cromosoma 14, en una región a la cual antes se había vinculado con el miedo en un modelo murino. Estudios de condicionamiento al miedo en animales han señalado que el procesamiento del estímulo del miedo se hace a través del núcleo lateral de la amígdala, que se extiende por el núcleo central y que envía proyecciones a la región gris periacueductal y a las zonas lateral y paraventricular del hipotálamo.

### TRASTORNOS FÓBICOS

Los antiadrenérgicos beta (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg vía oral 2 h antes del acontecimiento) resultan especialmente eficaces en la "ansiedad de actuación" (aunque no en la fobia social general) y parecen lograr sus efectos previniendo la aparición de las manifestaciones periféricas de la ansiedad, como son sudor, taquicardia, palpitaciones y temblor. Los MAOI alivian la fobia social de manera independiente a

CUADRO 386-5 POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBidores SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Agente	Efecto
Inhibidores de la monoamino-oxidasa	Síndrome de serotonina: <sup>a</sup> contraindicación absoluta
Agonistas serotoninérgicos, por ejemplo triptófano, fenfluramina	Possible síndrome de serotonina
Fármacos metabolizados por las isoenzimas de P450: tricíclicos, otros SSRI, antipsicóticos, bloqueadores beta, codeína, triazolobenzodiazepinas, bloqueadores del canal del calcio	Lenificación del metabolismo con aumento de las concentraciones sanguíneas y toxicosis potencial: muerte posible por prolongación de QT con terfenadina o astemizol
Fármacos que se unen fuertemente a las proteínas del plasma, por ejemplo warfarina	Tendencia a la hemorragia por desplazamiento
Fármacos inhibidores del metabolismo de los SSRI por las isoenzimas P450, por ejemplo quinidina	Aumento de los efectos secundarios de los SSRI

<sup>a</sup>Véase "RX Trastornos depresivos", en el texto.

**Nota:** SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

su actividad antidepresiva, y la paroxetina, sertralina y venlafaxina tienen la aprobación de la FOA para el tratamiento de la ansiedad social. Las benzodiazepinas pueden ser útiles para reducir la conducta de evitación temerosa, pero el carácter crónico de estos trastornos fóbicos limita su administración.

La psicoterapia centrada en la conducta es un componente importante del tratamiento, ya que cuando sólo se utilizan fármacos suele haber elevadas tasas de recaída. Las estrategias cognitivo-conductuales son la clave del tratamiento; están basadas en el hecho de que la perpetuación de las fobias se debe en gran medida a las percepciones e interpretaciones distorsionadas de los estímulos causantes del miedo. Las sesiones de terapia individual y de grupo enseñan al afectado a identificar los pensamientos negativos específicos asociados a la situación productora de ansiedad y lo ayudan a reducir su temor a perder el control. En la terapia de desensibilización se establecen jerarquías de situaciones temidas y se anima al paciente a buscar y dominar la exposición gradual a los estímulos provocadores de ansiedad.

Los pacientes con fobia social en especial tienen una elevada incidencia de consumo de alcohol, así como de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., de la conducta alimentaria), por lo que debe intervenirse sobre cada uno de ellos para poder lograr el alivio de la ansiedad.

CUADRO 386-6 ANSIOLÍTICOS

Nombre	Dosis oral equivalente, mg	Comienzo de la acción	Semi-vida, horas	Comentarios
Benzodiazepinas				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; bastante sedante
Flurazepam	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; bastante sedante
Triazolam	0.25	Intermedio	1.5-5	Sin metabolitos activos; puede inducir confusión y delirio, especialmente en ancianos
Lorazepam	1	Intermedio	10-20	Sin metabolitos activos; conjugación hepática directa con glucurónido; bastante sedante
Alprazolam	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no demasiado sedante; puede poseer actividad antidepresiva y antiangustia específica; aparición fácil de tolerancia y dependencia
Clordiazepóxido	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam	15	Lento	5-15	Sin metabolitos activos; conjugación directa con glucurónido; no demasiado sedante
Temazepam	15	Lento	9-12	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clonazepam	0.5	Lento	18-50	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
No benzodiazepínicos				
Buspirona	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; dosificación 3 veces al día; dosis diaria habitual 10-20 mg tres veces al día; no sedante; sin efectos aditivos con alcohol; útil para la agitación en dementes o traumatizados cerebrales

#### CUADRO 386-7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

- A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) que ocurren la mayor parte de los días durante un periodo de al menos 6 meses, en relación con ciertas actividades o acontecimientos (como el rendimiento laboral o escolar).
- B. El paciente encuentra difícil controlar la preocupación.
- C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y algunos de estos síntomas se hallan presentes la mayor parte de los días durante un periodo de 6 meses): 1) inquietud o sensación de estar atrapado o al límite; 2) fatigabilidad excesiva; 3) dificultad para concentrarse o bien la mente se queda en blanco; 4) irritabilidad; 5) tensión muscular; 6) alteraciones del sueño (dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormido, sueño inquieto no reparador).
- D. El foco de la ansiedad y preocupación no se limita a las características de un trastorno del eje I; por ejemplo, la ansiedad y la preocupación no se refieren a sufrir una crisis de angustia (como en el trastorno de angustia), a sentirse avergonzado en público (como en la fobia social), al contagio (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), a estar lejos del hogar o de la familia (como en el trastorno de ansiedad por separación), a engordar (como en la anorexia nerviosa), a tener múltiples problemas físicos (como en el trastorno de somatización) o a sufrir una enfermedad grave (como en la hipochondría) **y** la ansiedad y la preocupación no ocurren exclusivamente durante un trastorno de estrés postraumático.
- E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar físico importante o deterioran el desempeño social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- F. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., toxicomanía, tratamiento medicamentoso) ni a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipertiroidismo) ni se produce exclusivamente durante un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

#### CUADRO 386-8 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

- A. La persona ha vivido un acontecimiento traumático en el que se dieron al menos dos de las circunstancias siguientes:
1. La persona vivió, contempló o se enfrentó a uno o más acontecimientos que implicaron una amenaza real o probable para la propia vida o la integridad física propia o de otros
  2. La respuesta de la persona consistió en temor intenso, desamparo u horror
- B. El acontecimiento traumático se reexperiencia persistentemente de una (o más) de las formas siguientes:
1. Recuerdos recurrentes e intrusivos del acontecimiento, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones
  2. Sueños angustiosos recurrentes sobre el acontecimiento
  3. Conductas o sentimientos que aparecen como si el acontecimiento traumático estuviera teniendo lugar de nuevo (incluye sensación de revivir la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios de recuerdo disociativo, comprendidos los que ocurren al despertar o en estados de intoxicación)
  4. Malestar psicológico intenso ante la posibilidad de exposición a claves interiores o exteriores que simbolizan o recuerdan algún aspecto del acontecimiento traumático
  5. Reactividad fisiológica ante la exposición a claves interiores o exteriores que simbolizan o recuerdan algún aspecto del acontecimiento traumático
- C. Evitación persistente de los estímulos asociados al acontecimiento traumático y embotamiento de la capacidad general de respuesta (no existente antes del acontecimiento traumático), puesta de manifiesto por tres o más de los siguientes:
1. Esfuerzos para evitar los pensamientos, sensaciones o conversaciones asociados al acontecimiento traumático
  2. Esfuerzos para evitar las actividades, lugares o personas que hacen recordar el acontecimiento traumático
  3. Incapacidad de recordar algún aspecto importante del acontecimiento traumático
  4. Disminución marcada del interés en las actividades significativas
  5. Sensación de distanciamiento o extrañamiento respecto a los demás
  6. Restricción del afecto (p. ej., incapacidad de amar)
  7. Sensación de acortamiento del futuro (p. ej., no espera realizar una carrera, casarse, tener hijos o llegar a la vejez)
- D. Síntomas persistentes de aumento de la activación (ausentes antes del acontecimiento traumático), indicados por dos (o más) de los siguientes:
1. Dificultad para conciliar o mantener el sueño
  2. Irritabilidad o explosiones de ira
  3. Dificultad para concentrarse
  4. Hipervigilancia
  5. Respuesta de sobresalto exagerada
- E. Duración de la alteración (síntomas de los criterios B, C y D) superior a un mes
- F. La alteración produce sufrimiento clínico significativo o deteriora el funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes de la relación

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

## TRASTORNOS POR ESTRÉS

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes pueden desarrollar ansiedad después de la exposición a eventos traumáticos extremos, como una amenaza de muerte o lesión, o la pérdida de un ser querido. Es probable que la reacción aparezca poco después del trauma (*trastorno por estrés agudo*) o que sea de inicio tardío y esté sujeta a recurrencias (PTSD) (cuadro 386-8). En ambos síndromes, los individuos presentan síntomas relacionados con el desprendimiento y pérdida de capacidad de respuesta emocional. Es probable que el paciente se sienta despersonalizado e incapaz de recordar aspectos específicos del trauma, aunque casi siempre lo experimenta de nuevo a través de intrusiones en el pensamiento, sueños o recuerdos, sobre todo en presencia de indicios del evento original. Muchas veces los pacientes evitan de manera activa los estímulos que precipitan los recuerdos del trauma y muestran un aumento consecuente en la vigilancia, vigilia y respuesta al sobresalto. Los pacientes con trastornos por estrés tienen riesgo de desarrollar otras alteraciones relacionadas con ansiedad, estado de ánimo y abuso de sustancias (sobre todo alcohol). Entre 5 y 10% de los estadounidenses en algún momento de su vida satisfacen los criterios para PTSD, con mayor probabilidad entre las mujeres que en los varones.

Los factores de riesgo para el desarrollo de PTSD incluyen antecedentes psiquiátricos y rasgos de personalidad con alto grado de neurosis y extroversión. Los estudios en gemelos muestran una influencia genética importante en todos los síntomas relacionados con PTSD, con menor evidencia de un efecto ambiental.

**Etiología y fisiopatología.** Se formuló la hipótesis de que en PTSD hay una liberación excesiva de noradrenalina del *locus coeruleus* como respuesta al estrés y aumento en la actividad noradrenérgica en los sitios de proyección en el hipocampo y la amígdala. En teoría, dichos cambios facilitarían la codificación de recuerdos basados en miedos. En el PTSD surgen respuestas simpáticas más intensas a estímulos vinculados con un hecho traumático, aunque están embutidas las respuestas hipofisarias-suprarrenales.

## O TRASTORNOS POR ESTRÉS

Las reacciones agudas por estrés por lo común ceden por sí solas, y de manera típica el tratamiento entraña el uso breve de benzodiazepinas, así como psicoterapia de apoyo y expresión. Sin embargo, la naturaleza crónica y recurrente del PTSD obliga a seguir una estrategia más compleja que utilice farmacoterapia y terapia conductual. El

PTSD guarda relación íntima con síntomas de disociación peritraumática y la aparición de un trastorno agudo de estrés en el momento del trauma. Antidepresivos tricíclicos como imipramina y amitriptilina, el MAOI fenelzina, y los SSRI aplacan la ansiedad, los síntomas de intrusión y las conductas de evitación, y también tiene ese efecto la prazosina (un antagonista α<sub>1</sub>). La administración de propranolol durante el periodo de estrés agudo a veces ayuda a prevenir el desarrollo del PTSD. La trazodona es un antidepresivo sedante que se usa para combatir el insomnio (50 a 150 mg al acostarse). Con carbamazepina, ácido valproico y alprazolam se ha obtenido de manera independiente mejoría en investigaciones no comparativas. Las estrategias psicoterapéuticas contra el PTSD permiten al paciente superar comportamientos de evitación y desmoralización y controlar el temor de que reaparezcan los traumas; las terapias que alientan al paciente a "desmembrar" los comportamientos de evitación por medio de los intentos graduales de enfocarse en la experiencia del hecho traumático son los más eficaces.

## TRASTORNO OBSESIIVO-COMPULSIVO

**Manifestaciones clínicas.** El trastorno obsesivo-compulsivo (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) se caracteriza por pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos que afectan el funcionamiento cotidiano. Son frecuentes los temores a los gérmenes y a la contaminación, al igual que el lavado de las manos, comportamientos de conteo y la necesidad de revisar y verificar acciones como si una puerta está cerrada con llave. El grado en el que el trastorno afecta al individuo es variable, pero en todos los casos las actividades obsesivo-compulsivas ocupan más de 1 h/día y se realizan para aliviar la ansiedad iniciada por un temor central. Los pacientes a menudo ocultan sus síntomas,

casi siempre porque se sienten avergonzados por el contenido de sus pensamientos o la naturaleza de sus acciones. Los médicos deben hacer preguntas específicas sobre pensamientos y comportamientos recurrentes, en especial si existen datos como irritación y enrojecimiento de las manos o pérdida de pelo en parches (por tirones repetidos del pelo, o tricotilomanía). Es frecuente que haya trastornos concomitantes, los más frecuentes son depresión, otros trastornos por ansiedad, trastornos en la alimentación y tics. El OCD tiene una prevalencia mundial de 2 a 3% durante toda la vida. Por lo general, el inicio es gradual, comienza en la edad adulta temprana, pero no es raro el inicio en la infancia. Este trastorno casi siempre tiene una evolución con mejorías y recurrencias, pero algunos casos presentan un deterioro constante en el funcionamiento psicosocial.

**Etiología y fisiopatología.** Los estudios en gemelos sugieren una contribución genética al OCD. Los estudios familiares señalan una agregación con el síndrome de Tourette. El OCD también es más frecuente en varones y en primogénitos.

Se cree que el origen anatómico del comportamiento obsesivo-compulsivo incluye la corteza frontal, núcleo caudado y globo pálido. Parece que el núcleo caudado participa en la adquisición y mantenimiento del hábito y el aprendizaje de una habilidad, y las intervenciones que logran disminuir los comportamientos obsesivo-compulsivos también reducen la actividad metabólica medida en el caudado.

## 0 TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

La clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina están aprobados en el tratamiento del OCD. La clomipramina es un KA que muchas veces resulta intolerable por sus efectos colaterales anticolinérgicos y sedantes en las dosis necesarias para tratar la enfermedad (25 a 250 mg/día). Su eficacia en el OCD no se relaciona con la actividad antidepresiva. La fluoxetina (5 a 60 mg/día), la fluvoxamina (25 a 300 mg/día) y la sertralina (50 a 150 mg/día) son tan efectivos como la clomipramina y tienen un perfil de efectos colaterales más benigno. Sólo 50 a 60% de los pacientes con OCD tiene una mejoría adecuada con la farmacoterapia. Los sujetos resistentes al tratamiento a veces se benefician del aumento con otros agentes serotonínergicos, como buspirona, o con un neuroléptico o benzodiazepina. Cuando se obtiene una respuesta terapéutica, casi siempre está indicado el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Para muchas personas, sobre todo aquellas con compulsiones que les requieren mucho tiempo, la terapia conductual induce una mejoría mucho mayor que los medicamentos. Las técnicas efectivas incluyen aumento gradual en la exposición a las situaciones estresantes, mantenimiento de un diario para aclarar los factores de estrés y tareas en casa que sustituyen los comportamientos compulsivos por actividades nuevas.

## TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por deterioro de la regulación del estado de ánimo, del comportamiento y de la afectividad. Se clasifican en: 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares y 3) depresión asociada a una enfermedad médica o a abuso de alcohol o de otras sustancias (caps. 387 a 389). Los trastornos depresivos difieren de los bipolares por la ausencia de episodios maníacos o hipomaníacos. La relación entre los síndromes depresivos puros y los trastornos bipolares no se conoce por completo; la depresión es más frecuente en las familias de los pacientes bipolares, pero no al revés. En el *Global Burden of Disease Study* realizado por la Organización Mundial de la Salud, la depresión mayor unipolar se colocó en el cuarto lugar en el porcentaje de años de vida ajustados a la incapacidad, y se calculó que pasará al segundo lugar en el año 2020. En Estados Unidos, la pérdida de la productividad que depende directamente de la depresión se ha estimado en 55 100 millones de dólares al año.

## DEPRESIÓN ASOCIADA A ENFERMEDADES MÉDICAS

La depresión que aparece en el contexto de una enfermedad orgánica es difícil de valorar. La sintomatología depresiva puede reflejar el estrés psicológico de afrontar la enfermedad, deberse al propio proceso de enfermedad o a la medicación administrada, o bien simplemente coexistir en el tiempo con el diagnóstico médico.

Prácticamente todos los tipos de fármacos contienen algún agente capaz de inducir depresión. Antihipertensivos, hipcolesterolemiantes y antiarrítmicos son disparadores comunes de síntomas depresivos. Entre los antihi-

pertensivos, los que más tienden a producir un estado de ánimo deprimido son los antiadrenérgicos beta y, en menor grado, los antagonistas del calcio. Es preciso valorar la posibilidad de depresión yatrogénica en los pacientes que toman glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generalizados, antiparkinsonianos y anticonvulsivos. Para decidir si existe una relación causal entre el tratamiento farmacológico y el cambio del estado de ánimo del paciente es preciso estudiar la cronología de los síntomas y, a veces, llevar a cabo incluso un ensayo empírico con un medicamento alternativo.

Se sabe que de 20 a 30% de los enfermos del *corazón* presentan un trastorno depresivo; un porcentaje mayor experimenta síntomas depresivos cuando se utilizan las escalas de autoinforme. Los síntomas de depresión surgen después de angina inestable, infarto del miocardio o trasplante de corazón, y entorpecen la rehabilitación. Se acompañan de índices mayores de mortalidad y complicaciones médicas. Los individuos deprimidos suelen mostrar menor variabilidad de la frecuencia cardíaca (un índice que refleja la menor actividad en el sistema nervioso parasimpático), y se ha planteado que éste pudiera ser el mecanismo por el cual la depresión puede predisponer a las personas a arritmias ventriculares y con ello a un incremento de la morbilidad. Al parecer, la depresión también agrava el peligro de presentar cardiopatía coronaria; se ha dicho que una de las causas posibles es la mayor agregación plaquetaria inducida por serotonina. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en personas con bloqueo de rama del haz de His y la taquicardia inducida por los antidepresivos constituye un punto adicional de preocupación en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina al parecer no inducen cambios ECG ni alteraciones en el corazón y, de este modo, constituyen fármacos razonables de primera línea para personas en peligro de mostrar complicaciones por los TCA. Sin embargo, los SSRI pueden interferir en el metabolismo de los anticoagulantes por el hígado y con ello prolongar o intensificar la anticoagulación.

En *cancerosos*, la prevalencia media de depresión es de 25%, pero tal problema surge en 40 a 50% de los individuos con cánceres del páncreas o la bucofaringe. Esta relación no se debe al efecto sólo de la caquexia, ya que la prevalencia más alta de depresión en pacientes con cáncer pancreático persiste cuando se les compara con aquellos que padecen cáncer gástrico avanzado. Se ha demostrado que el inicio del uso de antidepresivos en los cancerosos mejora su modo de vida y su ánimo. Las estrategias psicoterapéuticas y en particular la terapia de grupo pudieran tener alguna influencia en ciclos breves de depresión, ansiedad y dolor y, se especula, en los índices de recidiva y de supervivencia a largo plazo.

La depresión aparece a menudo en individuos con *trastornos del sistema nervioso*, en particular los de tipo cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, demencias, esclerosis múltiple y lesión encefálica traumática. Se sabe que uno de cada cinco individuos con accidente cerebrovascular del hemisferio izquierdo que afecta la corteza frontolateral dorsal presenta depresión profunda. La depresión de comienzo tardío en personas que por lo demás son normales en sus funciones cognitivas agrava el peligro de que más adelante surja la enfermedad de Alzheimer. Los TCA y los SSRI son eficaces contra tales depresiones, y también lo son los estimulantes y, en algunos pacientes, los inhibidores de la monoaminoxidasa.

La prevalencia notificada de depresión en individuos con *diabetes mellitus* varía de 8 a 27%, y la profundidad de las alteraciones del ánimo guarda relación con el nivel de hiperglucemia y la presencia de complicaciones de la diabetes. El tratamiento de la depresión puede complicarse por el efecto de los antidepresivos en el control de la glucemia. Los MAOI pueden inducir hipoglucemia e incremento ponderal. Un posible efecto de los TCA es hiperglucemia y apetito irrefrenable por carbohidratos. Los SSRI, a semejanza de los MAOI, pueden disminuir el valor de glucosa plasmática en el ayuno, pero son más fáciles de utilizar y con frecuencia mejoran el cumplimiento de órdenes dietéticas y de farmacoterapia.

El *hipotiroidismo* se asocia a menudo con síntomas de depresión, sobre todo con estado de ánimo deprimido y alteración de la memoria. Los estados hipertiroides también pueden dar lugar a estos cuadros, en especial en la población geriátrica. El restablecimiento de la función tiroidea normal suele ir acompañado de mejoría del estado de ánimo, pero a veces es necesario añadir un tratamiento antidepresivo. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden sufrir asimismo síntomas de depresión y dificultades cognitivas que responden al tratamiento de sustitución tiroidea.

Se ha calculado que la prevalencia permanente de depresión en sujetos *VIH-positivos* va de 22 a 45%. La relación entre la depresión y el avance de la enfermedad es multifactorial y posiblemente abarque factores psicológicos y sociales, alteraciones en la función inmunitaria y enfermedades del sistema nervioso central. La infección por hepatitis C crónica también se acompaña de depresión y a veces empeora al administrar interferon alfa.

Algunos trastornos crónicos de origen desconocido, como el síndrome de fatiga crónica (cap. 384) y la fibromialgia (cap. 329), se relacionan fuertemente con la depresión y la ansiedad, y suelen beneficiarse en parte del uso de antidepresivos, por lo común en dosis menores de lo normal.

## TRASTORNOS DEPRESIVOS

**Manifestaciones Clínicas.** La *depresión mayor* se define como un estado de ánimo deprimido que se mantiene diariamente por un mínimo de dos semanas (cuadro 386-9). El episodio puede caracterizarse por tristeza, indiferencia, apatía o irritabilidad, y suele asociarse a cambios de los modelos de sueño, apetito o peso corporal; agitación o retardo motor; fatiga; pérdida de la capacidad de concentración y de decisión; sensación de culpa o vergüenza; y pensamientos relacionados con la muerte. Los pacientes con depresión tienen una pérdida profunda de la capacidad de sentir placer en todas las actividades susceptibles de producirlo, despiertan muy pronto por la mañana, sienten que su estado de ánimo disfórico es cualitativamente distinto de la tristeza y con frecuencia observan variaciones diurnas de su estado de ánimo (peor por la mañana).

Alrededor de 15% de la población general sufre un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida, y entre 6 y 8% de todos los pacientes ambulatorios de los servicios de atención primaria cumplen los criterios diagnósticos de este trastorno. La depresión pasa muchas veces inadvertida y se trata incorrectamente incluso con mayor frecuencia. Si el médico sospecha un episodio de depresión mayor, su primera tarea será determinar si se trata de una depresión unipolar o bipolar, o si forma parte de 10 a 15% de los casos secundarios a una enfermedad orgánica o al abuso de sustancias. También deberá evaluar el riesgo de suicidio mediante un interrogatorio directo, pues los pacientes suelen mostrarse renuentes a exponer tales pensamientos por sí solos. Si se descubren planes específicos o existen otros factores de riesgo importantes (p. ej., antecedentes de intentos previos, desesperanza profunda, enfermedades médicas concomitantes, abuso de sustancias, aislamiento social), el paciente deberá ser remitido a un especialista de salud mental para su tratamiento inmediato. El médico debe investigar específicamente cada una

### I CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE UN EPISODIO DE DEPRESIÓN MAYOR

- A. Persistencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo periodo de dos semanas. Estos síntomas suponen un cambio con respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es: 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida del interés o del placer. **Nota:** no incluir síntomas claramente secundarios a una enfermedad orgánica generalizada ni ideación delirante incongruente con el estado de ánimo ni alucinaciones
1. Estado de ánimo deprimido casi todo el día, la mayor parte de los días, indicado por el propio paciente (p. ej., se siente triste o vacío) u observado por terceros (p. ej., parece lloroso)
  2. Pérdida marcada del interés o del placer por todas o casi todas las actividades, casi todo el día, la mayor parte de los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
  3. Pérdida de peso significativa en ausencia de dieta de adelgazamiento, o ganancia ponderal (p. ej., cambio de más de 5% del peso corporal en un mes), o aumento o pérdida del apetito casi todos los días
  4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
  5. Agitación o retardo psicomotor casi todos los días (observable por terceros, no sólo la sensación subjetiva de inquietud o de lentitud)
  6. Cansancio o pérdida de energía casi todos los días
  7. Sensación de inutilidad o culpa excesiva o inadecuada (que puede ser delirante), casi todos los días (no sólo autorreproches o sensación de culpa por estar enfermo)
  8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
  9. Ideas de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin plan específico, o intento de suicidio, o plan específico de suicidio
- B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
- C. Los síntomas producen sufrimiento significativo o deterioran el funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes de la relación
- D. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación) o a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipotiroidismo)
- E. Los síntomas no se justifican mejor por la pérdida de un ser querido; esto es, después de la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una importante afeción funcional, preocupación morbosa con sentimiento de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

de estas áreas de manera empática y esperanzadora, al tiempo que debe ser sensible a la posible negación o minimización del malestar. La presencia de ansiedad, angustia o agitación aumenta significativamente el riesgo de suicidio a corto plazo. En promedio, 4 a 5% de todos los sujetos deprimidos terminan por suicidarse. Muchos buscaron auxilio de un médico 30 días antes de su muerte.

En algunos pacientes deprimidos, el trastorno del estado de ánimo no parece ser episódico y no se asocia de manera tan clara a una disfunción psicosocial o a un cambio de la experiencia vital habitual de la persona. El *trastorno distímico* consiste en un tipo crónico (al menos dos años) de síntomas deprimivos leves y constantes, menos graves y que provocan menor incapacidad que los de la depresión mayor. Sin embargo, los dos procesos son a veces difíciles de diferenciar y pueden ocurrir a la vez ("depresión doble"). Muchos de los pacientes que muestran un perfil de pesimismo, desinterés y escasa autoestima responden al tratamiento antidepresivo. Alrededor de 5% de los pacientes de atención primaria sufren un trastorno distímico. El término *depresión menor* se utiliza para personas que presentan, como mínimo, dos síntomas depresivos durante dos semanas, pero que no cumplen con todos los criterios de la depresión mayor. A pesar de la denominación, la depresión menor se acompaña de morbilidad y discapacidad notables, y también mejora con la farmacoterapia.

La frecuencia de depresión es unas dos veces mayor en mujeres que en varones y la incidencia aumenta con el envejecimiento en ambos géneros. Los datos de estudios en gemelos indican que la propensión a sufrir depresión mayor en mujeres adultas en gran medida tiene origen genético. Desde luego, los acontecimientos vitales negativos pueden precipitar una depresión y contribuir a ella, pero estudios recientes indican que los factores genéticos influyen en la sensibilidad de las personas a los acontecimientos estresantes. En la mayor parte de los casos están implicados tanto los factores biológicos como los psicosociales en el desencadenamiento y en el mantenimiento de los episodios depresivos. Los factores de estrés más intensos son los relacionados con la muerte de un familiar, la agresión o los problemas graves de pareja o de relación.

Los *trastornos depresivos unipolares* por lo común comienzan en los inicios de la etapa adulta y reaparecen episódicamente durante toda la vida. El elemento que mejor predice el riesgo futuro es el número de episodios previos; 50 a 60% de los pacientes que tienen un primer episodio tendrán como mínimo una o dos recidivas. Algunos sujetos presentan múltiples episodios que se tornan más intensos y frecuentes con el paso del tiempo. La duración de un episodio no tratado varía enormemente y va de meses a un año o más. También es variable el tipo de recurrencia y evolución clínica en un episodio "en desarrollo". En el propio individuo puede ser similar la naturaleza de los ataques con el paso del tiempo (p. ej., síntomas iniciales específicos, frecuencia y duración de los episodios). En una minoría, la gravedad puede avanzar hacia la sintomatología psicótica; en los pacientes ancianos, los síntomas depresivos se pueden asociar a confusión mental y ser confundidos con demencia ("seudodemencia"). A veces existe un tipo estacional (*trastorno afectivo estacional*) que se manifiesta por comienzo y remisión de los episodios en épocas predecibles del año. Este trastorno es más frecuente en mujeres, y sus síntomas consisten en anergia, fatiga, ganancia de peso, hipersomnia y ansia episódica de hidratos de carbono. La prevalencia aumenta con la distancia desde el ecuador; puede lograrse una mejoría del estado de ánimo incrementando la exposición a la luz.

**Etiología y fisiopatología.** Las pruebas de que existe transmisión genética de la depresión unipolar no tienen tanto peso como en el trastorno bipolar, pero en los gemelos monocigotos existe un índice mayor de concordancia (46%) que en los hermanos dicigotos (20%), y hay pocos datos de que exista algún efecto del entorno familiar común. Hay pruebas de que un polimorfismo funcional en el gen de transportador de serotonina (*5-HTT*) podría interactuar con hechos estresantes de la vida, para incrementar enormemente el peligro de depresión y suicidio. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) indican una menor actividad metabólica en los núcleos caudados y los lóbulos frontales en sujetos deprimidos, que vuelve a la normalidad al recuperarse éstos. Los estudios de tomografía computadoraizada de emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) indican cambios similares en el flujo de sangre.

El estudio *post mortem* del encéfalo de suicidas indica alteraciones de la actividad noradrenérgica que incluyen mayor unión a los receptores *α<sub>1</sub>*, *α<sub>2</sub>* y adrenérgicos beta en la corteza encefálica y un menor número de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El hallazgo de concentraciones bajas de triptófano en el plasma, de ácido 5-hidroxiindolacético (el metabolito principal de la serotonina en el cerebro) en el líquido cefalorraquídeo y de la unión

del transportador serotoninérgico de las plaquetas sugiere la participación del sistema de la serotonina. También se ha descrito un aumento de la densidad de receptores de serotonina y un decremento en la expresión de la unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico (*cyclic AMP response element-binding*, CREB) en el cerebro de los suicidas. El agotamiento en la sangre del triptófano, aminoácido precursor de la serotonina, contrarresta rápidamente los efectos beneficiosos de los antidepresivos en los pacientes tratados con éxito. Sin embargo, en los pacientes no tratados, el descenso del estado de ánimo luego de la reducción del triptófano es considerablemente menos marcado, de lo que se deduce que, aunque en la depresión exista una disfunción serotoninérgica presináptica, su contribución no sería causal, sino accesoria.

Las alteraciones neuroendocrinas que reflejan los signos y síntomas neurovegetativas son: 1) aumento de la secreción de cortisol y de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), 2) aumento del tamaño de las suprarrenales, 3) descenso de la respuesta inhibitoria de los glucocorticoides a la dexametasona y 4) respuesta amortiguada de la tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) a la inyección de hormona liberadora de tirotropina (*thyroid-releasing hormone*, TRH). El tratamiento antidepresivo normaliza estas alteraciones hipofisoparacranales. La depresión mayor también se acompaña de plusregulación de citocinas proinflamatorias, que se normaliza con la administración de antidepresivos.

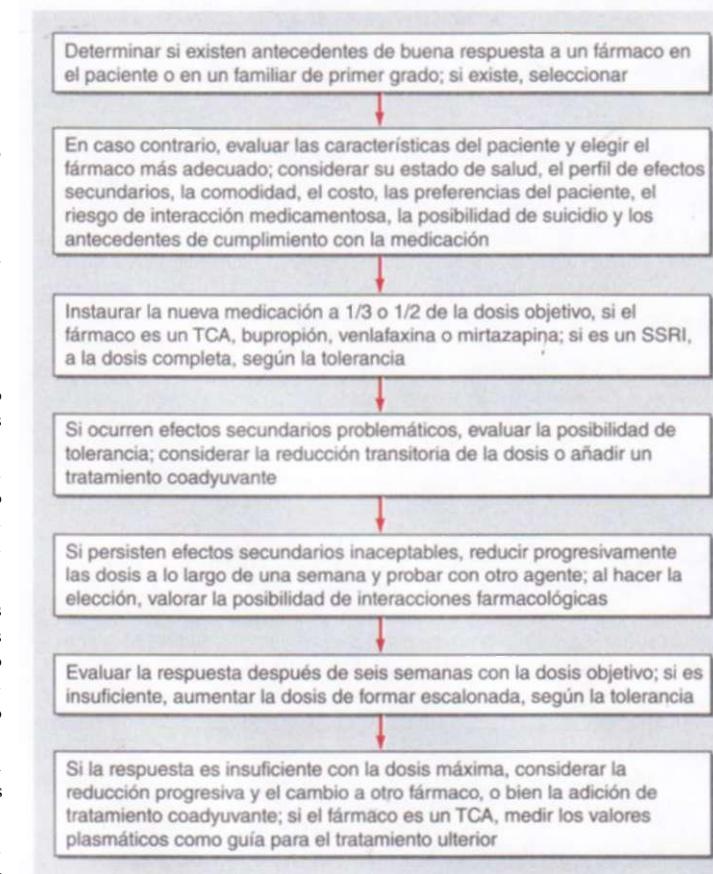
Las variaciones diurnas de la gravedad de los síntomas y las alteraciones del ritmo circadiano de varios factores neuroquímicos y neurohumorales sugieren que las diferencias biológicas pueden ser secundarias a un defecto primario de la regulación de los ritmos biológicos. En los pacientes con depresión mayor se encuentran datos constantes de acortamiento del tiempo de comienzo del sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) (latencia REM), aumento de la densidad de sueño REM y, en algunos pacientes, disminución de la fase IV de sueño profundo de ondas delta lentas.

Los antidepresivos inhiben en término de horas la captación del neurotransmisor, pero sus efectos terapéuticos suelen aparecer después de varias semanas, y ello denota cambios adaptativos en los sistemas de segundo mensajero y factores de transcripción, como posibles mecanismos de acción. Se ha demostrado que los antidepresivos regulan la plasticidad neuronal y la supervivencia de neuronas al incrementar la expresión del factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) a través de plusregulación de la proteína CREB, y que modifican la reactividad al estrés por un incremento en la transcripción del receptor de glucocorticoides. Se piensa también que son de máxima importancia en las acciones antidepresivas los efectos secundarios en la activación de las vías de cinasa de proteína activada por mitógeno (*mitogen-activated protein*, MAP) y de cinasa de fosfoinositol 3/AKT, así como la mayor expresión de la proteína antiapoptótica (Bcl-2).

## O TRASTORNOS DEPRESIVOS

Al planear el tratamiento es necesario coordinar la remisión de los síntomas a corto plazo con las estrategias de mantenimiento a largo plazo diseñadas para prevenir las recaídas y las recidivas. La intervención más eficaz para lograr la remisión y evitar la recaída es el tratamiento farmacológico, pero el tratamiento combinado, que incorpora la psicoterapia para ayudar al paciente a afrontar su pérdida de autoestima y su desmoralización, mejora significativamente los resultados (fig. 386-1). Alrededor de 40% de los pacientes de atención primaria con depresión abandonan el tratamiento e interrumpen la medicación cuando no aprecian mejoría sintomática en el plazo de un mes, salvo que reciban apoyo adicional. La respuesta mejora con: 1) mayor intensidad y frecuencia de las visitas durante las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento, 2) adición de material educativo y 3) consulta psiquiátrica cuando procede. Pese al empleo generalizado de los SSRI, no existen pruebas convincentes de que esta clase de antidepresivos sea más eficaz que los TCA. Entre 60 y 70% de los pacientes deprimidos responden al fármaco elegido, cualquiera que sea, si se administra en dosis suficientes por seis a ocho semanas. El antidepresivo ideal no existe; ninguno de los compuestos actuales combina comienzo rápido de la acción, semivida moderada, relación significativa entre dosis y concentración sanguínea, perfil de escasos efectos secundarios, interacción mínima con otros fármacos y seguridad en caso de sobredosis.

Para seleccionar el antidepresivo más adecuado es preciso adoptar un enfoque racional, basado en el conocimiento de las diferencias metabólicas y el perfil de efectos secundarios de los fármacos, así como de las preferencias del paciente (cuadros 386-4 y 386-5). Una respuesta anterior, o antecedentes familiares de respuesta positiva a un antidepresivo específico, hacen pensar que ese fármaco debe ser la primera elección. Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, el médico debe valorar la posible



**FIGURA 386-1. Normas para el tratamiento médico de la depresión mayor.** SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo triptílico.

contribución de las enfermedades comórbidas y considerar su tratamiento específico. En las personas con ideación suicida debe prestarse especial atención a la elección de un fármaco con escaso potencial de producir toxicidad en caso de sobredosis. Los SSRI y otros agentes modernos son claramente más seguros a este respecto, no obstante, no superan del todo las ventajas de los TCA. Los equivalentes genéricos de estos son relativamente económicos. Además, se han definido las relaciones entre dosis, concentración plasmática y respuesta terapéutica de algunos de los tricíclicos, especialmente de nortriptilina, imipramina y desipramina, lo que facilita la planeación individual del tratamiento. La concentración plasmática de estado estable con determinada dosis de fármaco puede variar más de 10 veces en las distintas personas. Las concentraciones plasmáticas pueden ayudar a interpretar la resistencia aparente al tratamiento, la toxicidad farmacológica inesperada, o ambas a la vez. Los inconvenientes principales de los TCA son sus efectos secundarios antihistamínicos (sedación) y anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, dificultad para iniciar la micción, visión borrosa). También se han descrito casos de toxicosis cardíaca grave con bloqueo de conducción o arritmias, pero son raros en las concentraciones terapéuticas. Los TCA probablemente están contraindicados en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. La sobre-dosis de tricíclicos es letal y la desipramina es el más peligroso de todos ellos. Puede ser sensato no prescribir dosis para más de 10 días cuando existe el riesgo de suicidio. Casi todos los pacientes precisan dosis diarias de 150 a 200 mg de imipramina o amitriptilina o su equivalente, para lograr una concentración sanguínea terapéutica de 150 a 300 ng/ml y una remisión satisfactoria; algunos pacientes presentan respuestas parciales con dosis menores. Los pacientes geriátricos, en especial, pueden empezar con una dosis baja para ir escalonando luego la dosis. Son importantes las diferencias del metabolismo del fármaco dependientes del origen étnico, ya que los pacientes de origen hispano, asiático o africano necesitan en general dosis más bajas para alcanzar niveles terapéuticos comparables a los de la raza blanca. La identificación del perfil de P450 con tecnología de chip genético puede ser útil en la clínica para predecir la sensibilidad individual.

Los antidepresivos de segunda generación son amoxapina, maprotilina, trazodona y bupropión. La primera es una dibenzoxazepina que bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina, y tiene un metabolito que provoca cierto grado de bloqueo de la dopamina. Su administración a largo plazo conlleva el riesgo de discinesia tardía. La maprotilina es un potente bloqueador de la recaptación noradrenérgica con escaso efecto anticolinérgico, pero puede producir convulsiones. El bupropión

es un antidepresivo nuevo en cuyo mecanismo de acción se cree participa la facilitación de la actividad noradrenérgica. No tiene efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes ni ortostáticos específicos y su incidencia de disfunción sexual es baja. Sin embargo, puede asociarse a efectos secundarios de tipo aversivo-estimulante y reducir el umbral para las convulsiones, y tiene semivida excepcionalmente breve, por lo que requiere varias tomas al día. Está disponible un preparado de liberación extendida.

Los SSRI, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram tienen menor frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares pero, posiblemente, mayor incidencia de molestias digestivas, alteraciones del sueño y disfunción sexual, en comparación con los TCA. También la acatisia, con una sensación interior de inquietud y ansiedad además de aumento de la actividad motora, puede ser más frecuente, sobre todo durante la primera semana de tratamiento. Un problema importante, además de las interacciones medicamentosas, es el riesgo del "síndrome serotoninérgico", que se cree se debe a la hiperestimulación de los receptores de 5HT<sub>1A</sub> del tallo encefálico y que se caracteriza por mioclonía, agitación, cólicos abdominales, hiperpirexia, hipertensión y, en algunos casos, la muerte. Ello obliga a vigilar estrechamente su combinación con los agonistas serotoninérgicos. La elección entre los SSRI depende principalmente de las variaciones de su semivida, el cumplimiento del tratamiento, la toxicidad y el riesgo de provocar interacciones farmacológicas nocivas. Por ejemplo, la fluoxetina y su metabolito activo más importante, la norfluoxetina, tienen una semivida combinada de casi siete días, lo que implica que tardan unas cinco semanas en alcanzar concentraciones de estado estable y que se necesita un periodo similar para su eliminación del organismo una vez que se suspende el fármaco. Todos los SSRI pueden alterar la función sexual, con disminución de la libido, impotencia o dificultad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual suele originar falta de cumplimiento de las órdenes terapéuticas y es importante preguntar al paciente específicamente sobre tal situación. La disfunción sexual a veces se reduce al disminuir la dosis, al suspender los fines de semana el uso de los fármacos (dos a tres veces al mes) o cuando se administran amantadina (100 mg tres veces al día), betane col (25 mg tres veces al día), buspirona (10 mg tres veces al día) o bupropión (100 a 150 mg/día). La paroxetina al parecer tiene mayores efectos anticolinérgicos que la fluoxetina o la sertralina, y esta última conlleva un menor riesgo de originar interacciones medicamentosas adversas que las dos anteriores. Entre los efectos adversos raros de los SSRI están angina por vasoespasmo y prolongación del tiempo de protrombina. Entre los SSRI disponibles, el escitalopram es el más específico y al parecer no ejerce efectos inhibidores específicos en el sistema de P450.

Venlafaxina y duloxetina bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero producen relativamente pocos de los efectos secundarios tradicionales de los tricíclicos. Al contrario que la de los SSRI, su curva dosis-respuesta es relativamente lineal. Obliga a vigilar el posible aumento de la presión diastólica de los pacientes y requiere múltiples dosis diarias, dada la brevedad de su semivida. Está disponible una fórmula de liberación retardada, con incidencia algo menor de efectos secundarios digestivos. La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico con espectro de actividad peculiar. Aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos α, centrales y los receptores de 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub>, postsinápticos; también es un potente antihistamínico y, como tal, puede causar sedación.

Exceptuando citalopram y escitalopram, todos los SSRI pueden inhibir una o más enzimas del citocromo P450. Dependiendo de la isoenzima específica inhibida pueden afectar de manera impresionante el metabolismo de otros fármacos administrados simultáneamente. Por ejemplo, la fluoxetina y la paroxetina pueden causar aumentos drásticos en el nivel sanguíneo de antiarrítmicos del tipo 1C porque inhiben la isoenzima 2D6, mientras que la sertralina actúa sobre 3A4 y altera la concentración sanguínea de carbamazepina y digoxina.

Los MAOI son muy eficaces, especialmente en el tratamiento de la depresión atípica, pero conllevan el riesgo de causar crisis hipertensivas cuando se ingieren junto a alimentos con abundante tiramina o agentes simpaticomiméticos, por lo que no están indicados como tratamiento de primera elección. Este riesgo puede evitarse con el uso transdérmico de selegilina en dosis bajas. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipotensión ortostática, ganancia de peso, insomnio y disfunción sexual. Los MAOI no deben administrarse en proximidad temporal con los SSRI, a causa del riesgo de inducir un síndrome serotoninérgico, ni tampoco con TCA, por los posibles efectos hipoadrenérgicos.

El tratamiento electroconvulsivo es al menos tan eficaz como el farmacológico, pero su uso se reserva para los casos resistentes a este último tratamiento y para la depresión delirante. La estimulación magnética transcraneal (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) es un tratamiento experimental de la depresión cuya eficacia se ha demostrado en varios estudios comparativos. Sin embargo, no se sabe si los beneficios observados tendrían importancia clínica. La estimulación del nervio vago (*vagus nerve stimulation*, VNS) se aprobó hace poco tiempo para la depresión resistente al tratamiento, pero la magnitud de su eficacia es tema de debate.

Sin importar el tratamiento emprendido, la respuesta debe evaluarse aproximadamente cada dos meses. Tres cuartos de los pacientes ya tienen mejoría para ese momento, pero si la remisión es inadecuada hay que interrogar al paciente sobre el cumplimiento, debe considerarse un aumento en la dosis del medicamento si los efectos colaterales no son molestos. Si esta estrategia no tiene éxito se recomienda la referencia a un especialista en enfermedades mentales. En ese caso, las estrategias terapéuticas incluirán un fármaco alternativo, combinaciones de antidepresivos y tratamiento adjunto con otras clases de medicamentos, incluidos litio, hormona tiroidea y agonistas de la dopamina. Un estudio extenso aleatorio (STAR-D) no pudo demostrar una eficacia preferencial. Los pacientes cuya respuesta a un SSRI se desvanece con el tiempo a veces mejoran con la adición de buspirona (10 mg tres veces al día) o pindolol (2 a 5 mg tres veces al día), o pequeñas dosis de TCA como desipramina (25 mg cada 12 h o tres veces al día). La mayoría de los sujetos tienen cierto grado de respuesta, pero debe intentarse el tratamiento agresivo hasta obtener la remisión, luego el esquema se continúa al menos por seis a nueve meses más a fin de prevenir la recaída. En pacientes que han tenido dos o más episodios depresivos debe considerarse el tratamiento de mantenimiento por tiempo indefinido.

Es esencial orientar a los enfermos en lo referente a la depresión y los beneficios y reacciones adversas de los medicamentos que reciben. Es útil la orientación para disminuir el estrés y tener cautela con las bebidas alcohólicas, que pueden exacerbar los síntomas de depresión y menoscabar la respuesta farmacológica. Hay que dar tiempo a los pacientes para que describan su experiencia, su visión del futuro y el impacto que tiene la depresión en ellos y su familia. El silencio empático ocasional puede ser útil para establecer una alianza terapéutica, y lo mismo la tranquilización verbal. Investigaciones comparativas han indicado que las terapias cognitiva-conductual e interpersonal son eficaces para mejorar los ajustes psicológicos y sociales, y que en muchos enfermos es más útil un tratamiento combinado que el uso de fármacos solos.

## TRASTORNO BIPOLAR

**Manifestaciones clínicas.** El trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones impredecibles del estado de ánimo, desde la manía (o hipomanía) a la depresión. Algunos pacientes presentan sólo crisis repetidas de manía, que en su forma pura se asocia con un incremento de la actividad psicomotriz, extroversión social excesiva, menor necesidad de dormir, impulsividad y afección de la capacidad de juicio y un estado de ánimo expansivo, grandilocuente y a veces irritable (**cuadro 386-10**). En la manía grave puede haber ideas delirantes y paranoides, indistinguibles de las asociadas a la esquizofrenia. Casi la mitad de todos los pacientes con trastorno bipolar presentan una mezcla de agitación psicomotriz y activación con disforia, ansiedad e irritabilidad. Puede ser difícil distinguir la manía mixta de la depresión agitada. En algunos enfermos bipolares (*trastorno bipolar II*) faltan los criterios completos de manía, y los períodos recurrentes de depresión están separados por otros de activación leve y aumento de la energía (hipomanía). En el *trastorno ciclotímico* existen numerosos períodos de hipomanía, generalmente de escasa duración, alternados con agrupaciones de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de gravedad ni duración de la depresión mayor. Para poder hacer el diagnóstico, las fluctuaciones del estado de ánimo deben ser crónicas y estar presentes durante un intervalo mínimo de dos años.

Los episodios de manía suelenemerger a lo largo de un periodo de días a semanas, pero también es posible que aparezcan en un plazo de horas, por lo general de madrugada. Un episodio de manía o depresión no tratado puede durar desde varias semanas hasta ocho a 12 meses; en raras ocasiones, la enfermedad sigue un curso crónico sin remisiones. El término *ciclador rápido* se utiliza para los pacientes que tienen cuatro o más episodios de depresión o manía en un mismo año. Esta configuración se encuentra en 15% de todos los enfermos, en su mayoría mujeres. En ciertos casos, el ciclador rápido se asocia con una disfunción tiroidea subyacente y, en otros, es un efecto yatrógeno de un tratamiento antidepresivo prolongado. Alrededor de la mitad de los enfermos han tenido dificultades constantes al realizar su trabajo y en sus funciones psicosociales.

El trastorno bipolar es frecuente y afecta alrededor de 1.5% de la población estadounidense. Comienza típicamente entre los 20 y 30 años de edad, pero muchos sujetos señalan que desde finales de la niñez o comienzos de la adolescencia mostraban ya síntomas premorbosos. La prevalencia es similar en varones y mujeres; es posible que ellas tengan más episodios depresivos y ellos más episodios maniacos en toda su vida.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico diferencial de la manía incluye los efectos tóxicos de estimulantes o fármacos simpaticomiméticos y también la manía secundaria inducida por hipertiroidismo, SIDA, o enfermedades del sistema nervioso como las de Huntington o Wilson o accidentes cerebrovasculares. Es frecuente que las manías coexistan con alcoholismo y abuso de

**CUADRO 386-10 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE UN EPISODIO MANIACO**

- A. Periodo bien definido de anomalía con estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura más de una semana (o cualquier duración, si requiere hospitalización)
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, persistencia de tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro, si el estado de ánimo es sólo irritable) y presencia de ellos en grado significativo:
  - 1. Autoestima excesiva o grandiosidad
  - 2. Menor necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo 3 h de sueño)
  - 3. Habla más de lo habitual o siente la necesidad de seguir hablando
  - 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos se suceden a gran velocidad
  - 5. Distracción (facilidad para dirigir la atención a estímulos externos irrelevantes o poco importantes)
  - 6. Aumento de la actividad dirigida hacia un objetivo (social, laboral o escolar, sexual) o agitación psicomotriz
  - 7. Dedicación excesiva a actividades placenteras con gran potencial de consecuencias nocivas (p. ej., gastar mucho dinero en compras, indiscreciones sexuales, inversiones económicas absurdas)
- C. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
- D. La alteración del estado de ánimo es lo bastante grave para deteriorar el funcionamiento laboral, las actividades sociales habituales o las relaciones con los demás; o requiere hospitalización para evitar daños al propio paciente o a terceros; o muestra rasgos psicóticos
- E. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación, otros tratamientos) o a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipertiroidismo)

*Nota:* para hacer el diagnóstico de trastorno bipolar de tipo I hay que descartar los síntomas de tipo manía claramente secundarios al tratamiento con antidepresivos (p. ej., medicación, tratamiento electroconvulsivo, fototerapia).

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.* Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

enervantes, por el escaso juicio personal y una mayor impulsividad o debido a un intento de "autotratar" los síntomas primarios del ánimo y las perturbaciones del sueño.

**Etiología y fisiopatología.** La predisposición genética al trastorno bipolar es evidente en los estudios familiares; el índice de concordancia para gemelos monocigóticos se aproxima a 80%. Es probable que haya múltiples genes implicados.

En gran medida no se conocen los mecanismos fisiopatológicos que explicarían las oscilaciones profundas y recurrentes del ánimo en el trastorno bipolar. Los estudios neuroimágenes han corroborado la aparición de alteraciones en el volumen de las amigdalas cerebrales y también incremento en las hiperintensidades de la sustancia blanca. Los estudios moleculares señalan cambios en la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase, ATP-asA*) activada por Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en la membrana, así como transducción desordenada de señales vinculadas con el sistema del fosfoinositol y proteínas de unión con trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate, GTP*) como posibles mecanismos contribuyentes. También parece que los pacientes con trastorno bipolar tienen alteraciones en el ritmo circadiano y el litio ejerce su efecto terapéutico mediante la resincronización de los ritmos intrínsecos armonizados con el ciclo de luz y oscuridad.

## TRASTORNO BIPOLAR

(Cuadro 386-11.) El carbonato de litio es el medicamento básico para tratar el trastorno bipolar, si bien tienen igual eficacia en la manía aguda el valproato sódico y la olanzapina, y la lamotrigina en la fase de depresión. Las tasas de respuesta al carbonato de litio alcanzan 70 a 80% en la manía aguda y los efectos beneficiosos aparecen en un plazo de una a dos semanas. El litio posee también efectos profilácticos en la prevención de las recidivas de manía y, en menor grado, para prevenir la depresión recurrente. Como catión simple, el litio se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y no se une a las proteínas del plasma o de los tejidos. El 95% de la dosis administrada se excreta intacta por los riñones en el transcurso de 24 horas.

Los efectos secundarios graves asociados con la administración de litio son raros, pero son frecuentes las molestias leves, como malestar digestivo, náusea, diarrea, poliuria, ganancia de peso, erupciones cutáneas, alopecia y edema. Con el tiempo, puede producirse pérdida de la capacidad de concentración de la orina, pero no es común la nefrotoxicosis importante. El litio tiene efectos antitiroideos, pues interfiere en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Otros efectos secundarios más graves son temblor, interferencia en la capacidad de concentración y la memoria, ataxia, disartria y pérdida de la coordinación. Se ha sugerido, aunque no demostrado, que el litio es

**CUADRO 386-11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO**

Agente y dosificación	Reacciones adversas y de otro tipo
<b>Litio</b> Dosis inicial: 300 mg bid o tid Concentración terapéutica en sangre: 0.8-1.2 meq/L	<i>Efectos adversos comunes:</i> náusea-anorexia-diarrea, temblor fino, sed, poliuria, fatiga, incremento ponderal, acné, foliculitis, neutrofilia, hipotiroidismo <i>Efectos adversos raros:</i> neurotoxicosis, nefrotoxicosis, hipercalcemia, cambios ECG
<b>Ácido valproico</b> Dosis inicial: 250 mg tid Concentración terapéutica en sangre: 50-125 pg/ml	<i>Efectos adversos comunes:</i> náusea-anorexia, incremento ponderal, sedación, temblor, erupciones, alopecia <i>Efectos adversos raros:</i> pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
<b>Carbamazepina-oxcarbazepina</b> Dosis inicial: 200 mg bid, carbamazepina; 150 bid, oxcarbazepina Concentración terapéutica en sangre: 4-12 pg/ml para la carbamazepina	<i>Efectos adversos comunes:</i> náusea-anorexia, sedación, erupciones, mareos-ataxia <i>Efectos adversos raros:</i> hiponatremia, agranulocitos, síndrome de Stevens-Johnson
<b>Lamotrigina</b> Dosis inicial: 25 mg/día	<i>Efectos adversos comunes:</i> erupciones, mareos, cefalea, temblor, sedación, náusea <i>Efecto adverso raro:</i> síndrome de Stevens-Johnson

*Nota:* bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (nonsteroidal anti-inflammatory drugs); ECG, electrocardiograma.

teratógeno y que provoca malformaciones cardíacas cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

En el tratamiento de la manía aguda, la administración de litio se inicia con dosis de 300 mg dos a tres veces al día, pasando a incrementar la cantidad en fracciones de 300 mg cada dos a tres días, hasta conseguir concentraciones sanguíneas de 0.8 a 1.2 meq/L. Puesto que el efecto terapéutico tal vez no se manifieste sino hasta después de siete a 10 días de tratamiento, es útil administrar lorazepam (1 a 2 mg cada 4 h) o clonazepam (0.5 a 1 mg cada 4 h) como coadyuvantes para controlar la agitación. Los pacientes con agitación grave y que sólo responden parcialmente a las benzodiazepinas deben recibir antipsicóticos. Los tratados con litio deben ser objeto de vigilancia estrecha, ya que las concentraciones sanguíneas necesarias para conseguir el beneficio terapéutico se hallan muy próximas a las asociadas con toxicidad.

El ácido valproico podría ser preferible al litio en los enfermos cicladores rápidos (más de cuatro episodios al año) o que presentan una manía mixta o disfórica. Las reacciones adversas más frecuentes son temblor e incremento ponderal, y las más raras, efectos tóxicos en el hígado y pancreatitis.

Carbamazepina y oxcarbazepina, aunque no han sido aprobadas formalmente por la US Food and Drug Administration (FDA) contra el trastorno bipolar, tienen eficacia clínica en el tratamiento de la manía aguda. Los antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y aripiprazol) también son efectivos, ya sea solos o combinados con un estabilizador del estado de ánimo. Un motivo de preocupación con el uso de estos agentes es un mayor riesgo de aumento de peso y otras alteraciones metabólicas.

La naturaleza recurrente del trastorno bipolar del ánimo obliga a seguir un tratamiento de sostén. Para la profilaxis óptima es importante que haya en forma sostenida un valor de litio en sangre de 0.8 meq/L como mínimo, y se ha demostrado que éste disminuye el peligro de suicidio, dato que no se ha identificado con otros fármacos que estabilizan el ánimo. A veces surge el problema del cumplimiento de las órdenes terapéuticas, lo que obliga al "reclutamiento" y la enseñanza de parientes interesados en la terapia del enfermo. Es importante el intento por identificar y limitar los factores psicosociales que pueden desencadenar los episodios, así como insistir en la necesidad de observar una regularidad en la forma de vivir. A veces deben administrarse antidepresivos para los episodios de depresión grave intercurrente, pero conviene evitar su empleo durante el tratamiento de mantenimiento, dado el posible riesgo de precipitar la manía o de acelerar la frecuencia de los ciclos. Todos los agentes estabilizadores del estado de ánimo pueden perder eficacia con el tiempo. En estos casos, suele resultar útil el empleo de un agente alternativo o de un tratamiento combinado.

En el cuadro 386-12 se describen las directrices de consenso para el tratamiento de la manía aguda y del trastorno bipolar.

**CUADRO 386-12 DIRETRICES DE CONSENSO SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MANÍA AGUDA Y LA DEPRESIÓN BIPOLAR**

Trastorno	Fármacos preferidos
Manía eufórica	Litio
Manía disfórica/mixta	Ácido valproico
Manía con psicosis	Ácido valproico con olanzapina, antipsicótico ordinario o risperidona
Hipomanía	Litio, lamotrigina o ácido valproico solo
Depresión grave con psicosis	Venlafaxina, bupropion, o paroxetina <b>más</b> litio <b>más</b> olanzapina, o risperidona; considerar ECT
Depresión grave sin psicosis	Bupropion, paroxetina, sertralina, venlafaxina, o citalopram <b>más</b> litio
Depresión leve a moderada	Litio o lamotrigina solos; añadir bupropion en i. caso necesario

**Abreviatura:** ECT, terapia electroconvulsiva (*electroconvulsive therapy*).

**Fuente:** tomado de GS Sachs et al: Postgrad Med, April, 2000.

## TRASTORNOS SOMATOMORFOS

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes con múltiples síntomas somáticos que no se explican con base en una enfermedad conocida o los efectos de alcohol, medicamentos o sustancias psicoactivas son frecuentes en la atención primaria; una encuesta reveló una prevalencia de 5%. En el *trastorno de somatización*, el paciente presenta múltiples molestias físicas atribuibles a distintos aparatos y sistemas (cuadro 386-13). Suele comenzar antes de los 30 años y es persistente. Los criterios diagnósticos formales exigen el registro de al menos cuatro síntomas dolorosos, dos digestivos, uno sexual y uno seudoneuroológico. Estos pacientes suelen manifestar síntomas impresionantes pero inconsistentes. Suele haber síntomas asociados de ansiedad y de trastorno del estado de ánimo, que pueden ser consecuencia de interacciones farmacológicas por tratamientos iniciados de manera independiente por diferentes médicos. Los pacientes con trastorno de somatización suelen ser impulsivos y exigentes, y a menudo cumplen los criterios de un diagnóstico psiquiátrico formal comórbido. En el *trastorno de conversión*, los síntomas se centran en déficit de las funciones voluntarias motoras o sensitivas, y en factores psicológicos que inicián o agravan la presentación clínica. Al igual que en el trastorno de somatización, el déficit no es intencionado ni simulado, como ocurre en el trastorno facticio (simulación). La característica esencial de la *hipocondría* es la creencia de pa-

**CUADRO 386-13 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO POR SOMATIZACIÓN**

- Antecedente de muchas molestias físicas que comenzaron antes de los 30 años, duraron varios años y llevaron a buscar tratamiento o provocar deterioro significativo de las actividades sociales, laborales o de otras áreas importantes del funcionamiento
- Deben cumplirse todos los criterios siguientes y los distintos síntomas deben haberse producido en algún momento a lo largo de la evolución del trastorno:
  - Cuatro síntomas dolorosos:** antecedente de dolor relacionado con al menos cuatro localizaciones o funciones (p. ej., cabeza, abdomen, espalda, articulaciones, extremidades, tórax, recto, durante la menstruación, durante el coito, durante la micción)
  - Dos síntomas digestivos:** historia de al menos dos síntomas digestivos distintos al dolor (p. ej., náusea, flatulencia, vómito distinto a la hiperemesis del embarazo, diarrea o intolerancia a varios alimentos distintos)
  - Un síntoma sexual:** antecedentes de al menos un síntoma sexual o de la reproducción distinto al dolor (p. ej., indiferencia sexual, disfunción de la erección o la eyaculación, menstruación irregular, hemorragia menstrual excesiva, vómito durante todo el embarazo)
  - Un síntoma seudoneuroológico:** antecedentes de al menos un síntoma o déficit que sugiere un proceso neurológico no limitado al dolor (síntomas de conversión, como alteración de la coordinación o del equilibrio, parálisis o debilidad localizada, dificultad para tragarse o sensación de un nudo en la garganta, afonía, retención urinaria, alucinaciones, pérdida del tacto o sensación dolorosa, visión doble, ceguera, sordera, convulsiones; síntomas dissociativos como amnesia; o pérdida de la conciencia distinta a la lipotimia)
- Cualquiera de los siguientes:
  - Después de la exploración adecuada, no es posible explicar alguno de los síntomas del criterio B por una enfermedad orgánica generalizada ni por el efecto directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación)
  - En presencia de una enfermedad orgánica relacionada, las molestias físicas o el deterioro social o laboral resultante son superiores a lo que sería de esperar de la anamnesis, la exploración física o los datos de laboratorio
  - Los síntomas no son intencionados ni fingidos (como en el trastorno facticio o el fingimiento)

**Fuente:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

decer una enfermedad grave que persiste pese a las explicaciones tranquilizadoras del médico y de una valoración médica adecuada. Como en el trastorno de somatización, los pacientes hipocondriacos tienen antecedentes de malas relaciones con los médicos, surgidas de su convencimiento de que han sido explorados y tratados en forma incorrecta o insuficiente. La hipocondría puede ser lo bastante intensa para resultar incapacitante y es persistente, con altibajos en la sintomatología.

En las *enfermedades fingidas*, el paciente produce síntomas físicos de enfermedad de manera consciente y voluntaria. El término *síndrome de Munchausen* se reserva para aquellos que manifiestan procesos fingidos especialmente crónicos, graves o impresionantes. En las enfermedades fingidas verdaderas, lo que resulta gratificante para el sujeto es adoptar el papel de enfermo. Son muchos los signos, síntomas y enfermedades simuladas o causadas por el comportamiento referido; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia intestinal o hematuria, convulsiones e hipoglucemia. El trastorno fingido no suele diagnosticarse sino hasta transcurridos cinco a 10 años desde su comienzo, y puede traer consigo importantes costos médicos y sociales. En la *simulación*, la invención deriva del deseo de recibir una recompensa externa, como un medicamento narcótico o una compensación por incapacidad.

## 3 TRASTORNOS SOMATOMORFOS

Los pacientes con trastornos de somatización suelen ser objeto de numerosas pruebas diagnósticas e intervenciones exploratorias, en el intento de encontrar su enfermedad "real". Este enfoque está condenado al fracaso, pues no aborda el problema fundamental. El tratamiento debe dirigirse a la modificación del comportamiento, limitando estrictamente el acceso al médico y adaptándolo de manera que se preste un apoyo predecible y mantenido en el tiempo, y que sea menos claramente condicionado por el nivel de malestar del paciente. Las visitas deben ser breves y no asociadas a la necesidad de tomar una medida diagnóstica o terapéutica. Aunque la bibliografía al respecto es limitada, algunos pacientes con trastorno de somatización pueden mejorar con un tratamiento antidepressivo.

Cualquier intento de confrontar al paciente genera sólo una sensación de humillación y hace que éste abandone la consulta de ese profesional. La mejor estrategia consiste en introducir la causalidad psicológica como una de las posibles explicaciones y englobar la enfermedad simulada como opción en el diagnóstico diferencial que se plantea. Sin vincular directamente la intervención psicoterapéutica con el diagnóstico, es posible ofrecer al paciente una forma de conservar su orgullo y examinar su relación patológica con los servicios sanitarios, con el fin de desarrollar formas alternativas de afrontar los factores de estrés de su vida.

## TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

**Manifestaciones clínicas.** Los trastornos de la personalidad son modelos característicos del pensamiento, de los sentimientos y de la relación interpersonal que son relativamente inflexibles y que producen graves alteraciones funcionales o sufrimiento subjetivo en la persona. Los comportamientos observados no son secundarios a otros trastornos mentales ni desencadenados por el consumo de sustancias tóxicas o por una enfermedad orgánica general. Esta distinción es a menudo difícil de hacer en la práctica clínica, porque la alteración de la personalidad puede ser el primer signo de una enfermedad neurológica, endocrina u otra enfermedad médica grave. Los pacientes con tumores del lóbulo frontal, por ejemplo, pueden tener cambios de la motivación y de la personalidad durante el periodo en que la exploración neurológica se encuentra dentro de límites normales. Suele considerarse a las personas con trastornos de la personalidad como "pacientes difíciles" en la práctica clínica, porque parecen ser excesivamente exigentes, reacios a cumplir con los planes terapéuticos recomendados o tener ambas características. Aunque el DSM-IV muestra los trastornos de la personalidad como categorías cualitativamente distintas, hay una perspectiva alternativa según la cual las características de la personalidad varían como un continuo entre el funcionamiento normal y el trastorno mental formal.

Los trastornos de la personalidad se han agrupado en tres grupos que se superponen. El *grupo A* comprende los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, e incluye a personas peculiares y excéntricas que se mantienen emocionalmente distantes de los demás; estas personas tienen un abanico emocional restringido y permanecen aisladas socialmente. Los pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad suelen tener percepciones anómalas y expresan creencias mágicas sobre el mundo que los rodea. Los rasgos esenciales de la personalidad paranoide son desconfianza y sospecha constantes, no justificadas por la evidencia. El *grupo B*

comprende los tipos antisocial, límitrofe, histriónico y narcisista, y describe a personas de comportamiento impulsivo, excesivamente emocional y errático. El grupo C abarca los tipos de personalidad evitador, dependiente y obsesivo-compulsivo, cuyos rasgos más constantes son ansiedad y temor. Las fronteras entre los tipos son un tanto artificiales, y muchas personas que cumplen los criterios de un trastorno de la personalidad también tienen aspectos de otro. Además, los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad corren mayor riesgo de sufrir un trastorno mental mayor comórbido.

## 0 TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La terapia conductual dialéctica (*dialéctica/ behavior therapy*, DBT) es una estrategia cognitivo-conductual que se centra en los cambios conductuales, y al mismo tiempo brinda aceptación, compasión y validación del enfermo. Algunas investigaciones aleatorizadas han demostrado la eficacia de la DBT en el tratamiento de trastornos de la personalidad. Los antidepresivos y las dosis bajas de antipsicóticos pueden tener alguna eficacia en los trastornos de la personalidad de grupo A, en tanto que los estabilizadores del estado de ánimo (timolépticos), anticonvulsivos y los MAOI pudieran ser útiles en individuos con entidades del grupo B que presentan intensa reactividad anímica, descontrol conductual, hipersensibilidad de rechazo o alguna combinación de estas manifestaciones. Los sujetos ansiosos o temerosos del grupo C suelen mejorar con fármacos utilizados contra trastornos de ansiedad del eje I (véase antes en este capítulo). Es importante que el médico y el paciente tengan esperanzas razonables frente a los beneficios posibles de cualquier fármaco utilizado y sus reacciones adversas. La mejoría puede ser sutil y observable sólo después de un lapso considerable.

## ESQUIZOFRENIA

**Manifestaciones clínicas.** La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad. No tiene manifestaciones patognomónicas. Este síndrome suele aparecer en los últimos años de la adolescencia, su comienzo es insidioso (menos común, agudo) y, clásicamente, su pronóstico es adverso, ya que el paciente avanza desde el retramiento social y las distorsiones de la percepción hasta un estado crónico de ideación delirante y alucinaciones. Los enfermos con esquizofrenia pueden presentar síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) o síntomas negativos (deterioro funcional, anhedonia, expresión emocional reducida, alteración de la concentración y decremento de las relaciones sociales) y deben tener al menos dos de estos síntomas durante un período mínimo de un mes, y síntomas continuos de la enfermedad al menos durante seis meses para cumplir los criterios diagnósticos formales. Conforme los individuos envejecen, los síntomas psicóticos positivos tienden a atenuarse y recuperan cierta medida de funcionamiento social y ocupacional. Los síntomas "negativos" predominan en la tercera parte de los esquizofrénicos y se asocian con mal pronóstico a largo plazo y con escasa respuesta al tratamiento farmacológico; no obstante, la evolución es muy variable de unos pacientes a otros y los síntomas son típicamente individuales.

Los cuatro subtipos principales de la esquizofrenia son catatónica, paranoide, desorganizada y residual. Muchos sujetos tienen síntomas de varios subtipos. El *tipo catatónico* describe a pacientes en cuyo cuadro inicial predominan cambios profundos en la actividad motora, negativismo y ecolalia o ecopraxia. El *tipo paranoide* describe a aquéllos en quienes es notable la preocupación por un sistema delirante específico, y que por lo demás no cumplen con los requisitos para tener una enfermedad de *tipo desorganizado*, en quienes la desorganización del habla y el comportamiento se acompaña de afectividad superficial o "tonta". En el *subtipo residual* existen síntomas negativos sin que aparezcan delirios, alucinaciones y perturbaciones motoras. El término *trastorno esquizofrenimorfo* describe a pacientes que cumplen con las exigencias sintomáticas, pero no con las de duración de la esquizofrenia, y el *trastorno esquizoafectivo* es un término que se utiliza para individuos que manifiestan síntomas de esquizofrenia y períodos independientes de perturbación del estado de ánimo. El pronóstico no depende de la intensidad de los síntomas, sino de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. A veces se observa remisión permanente sin recidiva del trastorno. En promedio, 10% de los esquizofrénicos se suicidan.

La esquizofrenia afecta a 0.85% de la población mundial y tiene prevalencia de por vida de aproximadamente 1 a 1.5%. En Estados Unidos, cada año ocurren unos 300 000 episodios de esquizofrenia aguda, con costos directos e indirectos que suman **62 700 millones de dólares**.

**Diagnóstico diferencial.** Este diagnóstico es fundamentalmente de exclusión, y exige la ausencia de síntomas asociados y significativos del estado de ánimo, de cualquier enfermedad orgánica importante y de consumo de sustancias tóxicas. Los fármacos que con mayor frecuencia producen alucinaciones, paranoia, confusión o comportamientos extraños son antiadrenérgicos beta, clonidina, quinacrina y derivados de la procaína; las reacciones farmacológicas pueden ser proporcionales a la dosis o idiosincrásicas. Ante cualquier psicosis de nueva aparición hay que descartar una causa farmacológica. La exploración neurológica general de los pacientes con esquizofrenia suele ser normal, pero en la cuarta parte de los pacientes no tratados se aprecian rigidez motora, temblor y discinesias.

**Epidemiología y fisiopatología.** Las encuestas epidemiológicas han identificado varios factores de riesgo de esquizofrenia, entre los que se incluyen susceptibilidad genética, lesiones en los comienzos del desarrollo y haber nacido en meses de invierno y de padres añosos. Los factores genéticos intervienen cuando menos en un subgrupo de personas que terminan por mostrar esquizofrenia. El trastorno se observa en alrededor de 6.6% de todos los parientes de primer grado de un caso índice afectado. Si los padres tienen la enfermedad, el peligro de transmitirla a sus hijos es de 40%. El índice de concordancia de gemelos monocigotos es de 50%, en comparación con 10% para los dicigotos. Las familias predispostas a la esquizofrenia también están en peligro de presentar otros trastornos psiquiátricos como trastorno esquizoafectivo y trastornos de las *personalidades esquizotípica* y *esquizoide*; estas dos últimas entidades designan a personas que durante toda su vida presentan un perfil de déficit social e interpersonal que se caracteriza por incapacidad de consolidar relaciones interpersonales íntimas, comportamiento excéntrico y distorsiones perceptivas leves.

A pesar de los indicios de un origen genético, no son concluyentes los resultados de los estudios de ligamiento molecular genético en la esquizofrenia. Al parecer no son probables los efectos génicos importantes. Los posibles genes de susceptibilidad incluyen: de neurregulina 1 (cromosoma 8p21); de disbindina (6p22.3); de deshidrogenasa de la prolina (22q11); activador de oxidasa de D-aminoácido (13q34); desorganizado en esquizofrenia 1 (*disrupted in schizophrenia 1*, DISC1), (1q42), y catecol-O-metiltransferasa (COMT). La neurregulina 1, disbindina y activador de la oxidasa de D-aminoácido parecen participar en la función glutamatérgica, lo que aumenta el interés en la señalización del glutamato mediada por N-metil-D-aspartato (NMDA) como posible blanco terapéutico. La COMT participa en la eliminación de la dopamina de las sinapsis, y DISC1 es una proteína de andamiaje que participa en diversas interacciones entre proteínas importantes para el desarrollo neuronal. Un grupo de investigadores han señalado variantes de riesgo en el gen de la subunidad del receptor nicotínico CI7 de acetilcolina, y lo ha ligado a un déficit específico del procesamiento auditivo.

La esquizofrenia también se vincula con complicaciones gestacionales y perinatales, incluidas incompatibilidad del factor Rh, hipoxia fetal, exposición prenatal a la influenza durante el segundo trimestre y deficiencias nutricionales en fase prenatal. Los estudios de gemelos monocigotos que muestran discordancia en cuanto a esquizofrenia han destacado diferencias neuroanatómicas entre hermanos afectados y no afectados, lo cual apoya un posible mecanismo etiológico "de dos golpes" que incluyen la susceptibilidad genética y un factor lesivo ambiental. Éste podría ser la hipoxia localizada durante etapas críticas del desarrollo encefálico.

En la esquizofrenia se han identificado diversas anormalidades estructurales y funcionales que incluyen: 1) atrofia cortical y agrandamiento de ventrículos cerebrales; 2) pérdidas de volumen específicas en la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal derecha, la circunvolución fusiforme y el tálamo; 3) disminución progresiva del volumen cortical con el tiempo; 4) disminución del metabolismo en el tálamo y la corteza prefrontal; 5) anomalías del plano temporal, y 6) cambio de tamaño, orientación y número de células en hipocampo y corteza prefrontal, y un menor número de interneuronas corticales. Estas observaciones han sugerido que la esquizofrenia puede ser consecuencia de una perturbación en el circuito estriado talámico de la corteza, con lo que surgen anormalidades en la filtración sensitiva y la atención.

Los esquizofrénicos son personas que se distraen muy fácilmente y presentan déficit en la velocidad perceptiva-motora, la capacidad de desplazar la atención y el filtrado de estímulos del entorno. Los estudios de potenciales provocados vinculados con acontecimientos en la esquizofrenia han definido una disminución específica de amplitud en P300 ante un nuevo estímulo, lo cual denota una deficiencia en el procesamiento cognitivo. También se observa en miembros no afectados de la familia un procesamiento deficiente de la información.

La *hipótesis de la dopamina* en la esquizofrenia se basa en el descubrimiento de que agentes que disminuyen la actividad dopamínérgica también aplacan

CUADRO 386-14 AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Nombre	Dosis usual diaria oral. mg	Efectos colaterales	Sedación	Comentarios
<b>Antipsicóticos de primera generación</b>				
<b>Potencia baja</b>				
Clorpromazina	100-1 000	Efectos anticolinérgicos, ortostasis, fotosensibilidad, constipación, prolongación de QT	++	EPSE casi nunca prominentes; pueden causar delirio anticolinérgico en ancianos
Tioridazina	100-600			
Clozapina	150-60CL	Agranulocitosis(1%), aumento de peso, convulsiones, baba, hipertermia	++	Requiere cuenta de leucocitos semanal los primeros 6 meses, luego quincenal, si permanece estable
<b>Potencia intermedia</b>				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos colaterales anticolinérgicos, menos EPSE que con agentes de potencia alta	++	La mayoría de los pacientes lo tolera bien
Perfenazina	4-64		++	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	++	
Molindrona	30-100	EPSE frecuentes	0	Ligero aumento de peso
<b>Potencia alta</b>				
Haloperidol	5-20	Sin efectos colaterales anticolinérgicos, EPSE a menudo prominentes	0/+	A menudo se prescribe en dosis demasiado altas; existen formas inyectables de acción prolongada de haloperidol y flufenazina
Flufenazina	1-20	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	EPSE frecuentes	0/+	
<b>Antipsicóticos de segunda generación</b>				
Risperidona	2-8	Ortostasis	+	Requiere titulación lenta; EPSE observados con dosis >6 mg/día
Olanzapina	10-30	Aumento de peso	++	Elevación ligera de prolactina
Quetiapina	350-800	Sedación, aumento de peso, ansiedad	+++	Administración dos veces al día
Ziprasidona	120-200	Hipotensión ortostática	+//+	Aumento de peso mínimo, prolonga intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náusea, ansiedad, insomnio	0/+	Agonista-antagonista mixto

**Nota:** EPSE, efectos colaterales extrapiramidales (*extrapyramidal side effects*).

los síntomas y signos agudos de psicosis, en particular agitación, ansiedad y alucinaciones. La mejoría en los delirios organizados y la retracción social son menos impresionantes. Hasta la fecha, no obstante, son indirectas las pruebas de una mayor actividad dopamínérgica en la esquizofrenia, aunque hace poco se demostró en pacientes que nunca han estado en contacto con fármacos una menor ocupación de los receptores D<sub>2</sub> por la dopamina. Se ha propuesto la hipótesis de incremento de la actividad de los sistemas nigroestriatal y mesolímbico y disminución de las fibras mesocorticales que invaden la corteza prefrontal, aunque es posible que otros neurotransmisores como serotonina, acetilcolina, glutamato y GABA también contribuyan a la fisiopatología de la enfermedad. El posible ataque de los aminoácidos excitatorios se basa en los datos genéticos antes mencionados y en datos de que los antagonistas de receptores de NMDA y los bloquedores de calcio como la fenciclidina (PCP) y la cetamina producen los signos característicos de esquizofrenia en personas normales. La cicloserina, un agonista de receptores de NMDA, puede disminuir los síntomas negativos de la psicosis.

## ESQUIZOFRENIA

Los agentes antipsicóticos (cuadro 386-14) son el elemento básico del tratamiento inmediato y de sostén de la esquizofrenia; tienen eficacia para tratar alucinaciones,

delirios organizados y trastornos ideatorios, sea cual sea su causa. El mecanismo de acción incluye, al menos en parte, unión con receptores D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> para dopamina en la parte ventral del estriado; las potencias clínicas de los antipsicóticos tradicionales tienen afinidad semejante por el receptor D<sub>2</sub> e incluso los agentes "atípicos" nuevos ejercen cierto grado de bloqueo sobre el receptor D<sub>2</sub>. Todos los neurolepticos inducen la expresión del gen inmediatamente en el núcleo aéquimben, un sitio dopamínérgico que conecta las cortezas prefrontal y límbica. Sin embargo, la eficacia clínica de los neurolepticos atípicos nuevos tal vez incluya bloqueo del receptor para NMDA, actividad noradrenérgica α, y α<sub>2</sub>, alteración de la relación entre 5HT<sub>2</sub> y la actividad del receptor D<sub>2</sub>, así como una dissociación más rápida de la unión de D<sub>2</sub> y efectos en la neuroplasticidad.

Los neurolepticos ordinarios tienen distintas potencias y perfiles de efectos secundarios. Los más antiguos, como clorpromazina y tioridazina, son más sedantes y anticolinérgicos, y tienden a causar mayores grados de hipotensión ortostática, mientras que los antipsicóticos más potentes, como haloperidol, perfenazina y tiotixeno, conllevan mayor riesgo de inducir efectos secundarios extrapiramidales. El modelo de agente antipsicótico atípico es la clozapina, un derivado dibenzodiazepínico, que ejerce un bloqueo mucho más potente de los receptores de 5HT<sub>2</sub>, que de los de D<sub>2</sub> y mucho más grande en afinidad por el D<sub>2</sub>. Su inconveniente principal es el riesgo de discrasia sanguínea. Al contrario que otros antipsicóticos, este fármaco no incrementa la concentración de prolactina. Alrededor de 30% de los pacientes que no se benefician con los agentes antipsicóticos convencionales tienen una mejor respuesta a este fármaco, que también demostró su superioridad sobre otros antipsicóticos para prevenir el suicidio. Sin embargo, su perfil de efectos colaterales lo hace más apropiado para los casos resistentes al tratamiento. La risperidona, un derivado de benzisoxazol, es más potente a nivel de 5HT<sub>2</sub>, que en los sitios receptores de D<sub>2</sub>, a semejanza de la clozapina, pero también posee antagonismo notable de tipo α<sub>1</sub>, propiedad que puede contribuir a su capacidad percibida de mejorar el ánimo e intensificar la actividad motora. La risperidona no tiene tanta eficacia como la clozapina en casos rebeldes al tratamiento, pero no conlleva el peligro de discrasias sanguíneas. La olanzapina es, desde el punto de vista neurológico, semejante a la clozapina pero conlleva el peligro significativo de inducir incremento ponderal. La quetiapina tiene la peculiaridad de mostrar un débil efecto D<sub>2</sub>, pero un bloqueo potente α<sub>1</sub> e histamínico. La ziprasidona origina incremento ponderal mínimo y es poco probable que aumente los valores de prolactina, pero puede intensificar la prolongación de QT. El aripiprazol también conlleva poco riesgo de incremento ponderal o del valor de prolactina, pero puede intensificar la ansiedad, la náusea y el insomnio como resultado de sus propiedades agonistas parciales.

Los antipsicóticos son eficaces en alrededor de 70% de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad. La mejoría aparece en el plazo de horas o días, pero la remisión completa suele tardar de seis a ocho semanas. La elección depende sobre todo del perfil de efectos secundarios, de los antecedentes del paciente, del costo del tratamiento o de los antecedentes personales o familiares de respuesta favorable a uno de estos fármacos. Los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y en la mejoría de la función cognitiva. Suelen conseguirse respuestas terapéuticas equivalentes con dosis relativamente bajas de cualquiera de los fármacos elegidos: 4 a 6 mg/día de haloperidol, 10 a 15 mg/día de olanzapina o 4 a 6 mg/día de risperidona. Estas dosis producen bloqueos superiores a 80% de los receptores de D<sub>2</sub> y no se ha demostrado que dosis más altas incrementen la rapidez o la magnitud de la respuesta. El tratamiento de mantenimiento obliga a prestar gran atención tanto a la posibilidad de una recaída como a la aparición de alteraciones del movimiento. La terapia intermitente es menos eficaz que el tratamiento continuo, pero es probable que la reducción paulatina de las dosis mejore el funcionamiento social de muchos pacientes esquizofrénicos que reciben dosis de mantenimiento elevadas. Sin embargo, la interrupción total del tratamiento farmacológico se asocia con una tasa de recaídas de 60% en el plazo de seis meses. Los preparados inyectables de acción prolongada (risperidona) son útiles en los pacientes que no aceptan la medicación oral y sufren recaídas. En los que no responden al tratamiento, el paso a clozapina suele

producir una rápida mejoría, pero el retraso prolongado de la respuesta de algunos enfermos obliga a mantener la prueba terapéutica durante seis a nueve meses para lograr el máximo beneficio.

La medicación antipsicótica puede producir una amplia gama de efectos secundarios como somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, estreñimiento y sequedad de boca. Con los agentes tradicionales son también frecuentes los síntomas extrapiramidales, como distonía, acatisia y acinesia, y, si no se tratan, contribuyen al mal cumplimiento terapéutico. Los síntomas anticolinérgicos y parkinsonianos responden bien a trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o a mesilato de benzatropina, 1 a 2 mg dos veces al día. La acatisia puede responder a los bloqueadores beta. En casos raros ocurren efectos más graves y a veces letales, como arritmias ventriculares, obstrucción intestinal, pigmentación retiniana, ictericia obstructiva y síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo, rigidez muscular y ascenso de los valores de fosfocinasa de creatina). Los efectos más graves de la clozapina son la agranulocitosis, con incidencia de 1%, y la inducción de convulsiones, con incidencia de 10%. Es preciso hacer recuentos semanales de leucocitos, en especial durante los tres primeros meses de tratamiento.

El riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 al parecer aumenta en la esquizofrenia, y como grupo los agentes atípicos originan mayores efectos adversos en la regulación de glucosa, independientemente de los efectos en la obesidad, que los agentes tradicionales. Existe mayor posibilidad de que clozapina, olanzapina y quetiapina originen hiperglucemia, incremento ponderal e hipertrigliceridemia que otros fármacos antipsicóticos atípicos. Conviene la medición minuciosa y seriada de la glucosa plasmática y los valores de lípidos cuando se usan dichos agentes.

El efecto adverso grave del empleo a largo plazo de los antipsicóticos clásicos es la *discinesia tardía*, que se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios y quizás irreversibles de lengua y labios (tríada buco-linguo-masticatoria) y, en alrededor de la mitad de los enfermos, coreoatetosis. La discinesia tardía tiene incidencia de 2 a 4% por año de exposición y prevalencia de 20% en pacientes tratados por largo tiempo. La prevalencia aumenta con la edad, la dosis total y la duración de la farmacoterapia. El riesgo que acompaña al uso de nuevos agentes atípicos al parecer es mucho menor. La causa puede incluir la formación de radicales libres y quizás la falla de energía de la mitocondria. La vitamina E puede disminuir los movimientos anormales involuntarios si se le administra en los comienzos del síndrome.

El estudio CAITE, una investigación a gran escala sobre la efectividad de agentes antipsicóticos en pacientes del "mundo real", reveló un alto índice de suspensión del tratamiento en 18 meses. La olanzapina mostró mucho mayor efectividad que la quetiapina, risperidona, perfenazina o ziprasidona, aunque también mayor índice de suspensión a causa del aumento de peso y los efectos metabólicos. Sorprendentemente, la perfenazina, un fármaco de la primera generación, mostró poca evidencia de inferioridad con respecto a los medicamentos nuevos.

La farmacoterapia de la esquizofrenia por sí misma es insuficiente. Se ha demostrado que es necesario dedicar esfuerzos educativos dirigidos a familias y recursos importantes de la comunidad a fin de conservar la estabilidad y optimizar los resultados. Un modelo terapéutico en el que interviene un equipo multidisciplinario de tratamiento por casos, que busca y da seguimiento estrecho al paciente en la comunidad, ha resultado ser un método particularmente eficaz.

## DETERMINACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA VIOLENCIA

A veces, los médicos de atención primaria encuentran o sospechan situaciones de violencia familiar, doméstica o social cuando ejercen sus tareas profesionales. Este conocimiento puede traer consigo responsabilidades morales o legales; muchos estados tienen leyes que obligan a denunciar los abusos cometidos contra niños, el cónyuge o los ancianos. Los médicos son a menudo el primer punto de contacto tanto de la víctima como del agresor. Se calcula que, cada año, alrededor de dos millones de ancianos y 1.5 millones de niños sufren alguna forma de maltrato físico en Estados Unidos, y se cree que la violencia conyugal es aún más común. Un estudio de entrevista con 24 000 mujeres en 10 países encontró una prevalencia en toda la vida de violencia física o sexual entre 15 y 71%. Estas personas tienen mayor probabilidad de sufrir depresión, ansiedad, trastorno por somatización y abuso de sustancias, así como intentos de suicidio. Además, las víctimas de maltrato suelen expresar baja autoestima, síntomas somáticos imprecisos, aislamiento social y un sentimiento pasivo de pérdida de control. Aunque el tratamiento de estos aspectos es fundamen-

tal, la primera obligación del médico consiste en asegurar que el agresor se abstenga de seguir cometiendo actos de violencia. Cuando éste padece un trastorno de abuso o dependencia de sustancias o una enfermedad mental grave, el riesgo es mayor y obliga a una intervención directa. Dependiendo de la situación individual, el plan terapéutico puede incluir a las fuerzas de seguridad, a grupos de apoyo comunitario como las organizaciones de ayuda mutua o los hogares de acogida, y al asesoramiento personal y familiar. Es preciso diseñar un plan de seguridad con la víctima, además de proporcionar información sobre el maltrato, su probabilidad de repetición, y su tendencia a aumentar en intensidad y frecuencia con el tiempo. A veces, para tratar los síntomas agudos resultan útiles los antidepresivos y ansiolíticos, pero sólo deben prescribirse cuando existen datos independientes del correspondiente diagnóstico psiquiátrico.

## PROBLEMAS DE SALUD MENTAL EN INDIGENTES

Existe una elevada prevalencia de trastornos mentales y consumo de sustancias tóxicas entre vagabundos y personas desfavorecidas. Según la definición que se utilice, las estimaciones del número total de individuos indigentes en Estados Unidos varía entre 800 000 y dos millones, un tercio de los cuales califican para el diagnóstico de un trastorno mental grave. Falta de higiene y de nutrición, consumo de sustancias tóxicas, enfermedad psiquiátrica, traumatismos físicos y exposición a los elementos se combinan para hacer de la provisión de servicios médicos una empresa difícil. Sólo una minoría de estas personas reciben atención de salud mental formal; los puntos de contacto principales son los ambulatorios y los servicios de urgencia. El marco de la atención primaria es el lugar clave en que pueden tratarse la carencia de hogar y la dependencia de sustancias y donde puede procederse a la evaluación y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas de la forma más eficiente posible. Para que la intervención tenga éxito es preciso destruir las barreras administrativas tradicionales de la atención sanitaria y reconocer los obstáculos físicos y los costos emocionales asociados a la atención a las personas sin hogar. Entre las técnicas posibles para establecer una buena relación terapéutica se hallan la simplificación de las instrucciones y del seguimiento, las consultas frecuentes y la facilitación de los medicamentos en cantidades limitadas que obliguen a mantener un contacto constante.

## LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION:** *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2006*. Washington, DC, APA Press, 2006
- GALE C, DAVIDSON O:** Generalised anxiety disorder. BMJ 334:579, 2007
- KARLIN BE, FULLER JD:** Meeting the mental health needs of older adults. Geriatrics 62:26, 2007
- LESPERANCE F et al:** Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA 297:367, 2007
- LIEBERMAN JA:** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: Efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. J Clin Psychiatry 68:e04, 2007
- MAURER D, COLT R:** An evidence-based approach to the management of depression. Prim Care 33:923, 2007
- SACHS GS et al:** Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356:1711, 2007
- SCHANZER B et al:** Homelessness, health status, and health care use. Am J Public Health 97:464, 2007
- STEIN DJ et al:** Post-traumatic stress disorder: Medicine and politics. Lancet 369:139, 2007
- STEPHENSON DT, PRICE JR:** Medically unexplained physical symptoms in emergency medicine. Emerg Med J 23:595, 2006
- TYLEE A, WALTERS P:** Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: Why does the problem exist and what can be done? J Clin Psychiatry 68(Suppl 2):27, 2007

# SECCIÓN 6k ALCOHOLISMO Y FARMACODEPENDENCIA

387

## Alcohol y alcoholismo

Marc A. Schuckit

En algún momento de la vida, hasta 80% de los estadounidenses consumen o han consumido alcohol, que es una droga. En dosis bajas el alcohol puede tener algunos efectos benéficos como disminución en la frecuencia de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, cálculos vesiculares y posiblemente demencias vasculares o Alzheimer. Sin embargo, el consumo de más de dos copas al día aumenta el riesgo de problemas de salud en muchos aparatos y sistemas. Beber de manera repetitiva grandes cantidades de alcohol, como se observa en el abuso y la dependencia de esta droga, acorta la esperanza de vida unos 10 años en los dos géneros, en todos los grupos culturales y en todos los estratos socioeconómicos. Salvo que la persona deje de beber, el diagnóstico de dependencia de alcohol conlleva un riesgo de 80% o más de que persistirán problemas graves en los cinco años siguientes. Además, incluso cantidades relativamente pequeñas de alcohol pueden afectar de manera nociva muchas enfermedades preexistentes y modificar la eficacia de las concentraciones sanguíneas de muchos de los fármacos recetados y de otros que se adquieren sin receta.

### FARMACOLOGÍA E IMPACTO NUTRICIONAL DEL ETANOL

El etanol es una molécula con carga débil que se desplaza fácilmente a través de las membranas celulares y entra en equilibrio rápidamente entre la sangre y los tejidos. La concentración de alcohol en la sangre se expresa en miligramos o gramos de etanol por 100 ml (p. ej., 100 mg/100 ml o 0.10 g/100 ml); la ingestión de una bebida típica produce un valor de 0.02 g/100 ml. En cifras redondas, 340 ml (12 onzas) de cerveza, 115 ml (4 onzas) de vino de mesa y 43 ml (1.5 onzas) de una bebida con 40°GL (80°proof) como whisky, ginebra o vodka contienen cada uno aproximadamente 10 a 15 g de etanol; 500 ml de una bebida con 40°GL contienen casi 160 g (unas 16 bebidas típicas) y 1 L de vino de mesa contiene alrededor de 80 g de etanol. Estas bebidas tienen componentes adicionales llamados *congéneres* que afectan el gusto y sus efectos; entre estos compuestos están alcoholes de bajo peso molecular (como metanol y butanol), aldehídos, esteres, histamina, fenoles, taninos, hierro, plomo y cobalto. Todas estas sustancias pueden ocasionar efectos adversos, vinculados con el alcoholismo desmesurado.

El etanol es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que disminuye la actividad neuronal, aunque con cantidades reducidas en la sangre se observa estimulación conductual moderada; se advierte tolerancia cruzada con otros depresores como benzodiazepinas y barbitúricos y todos causan alteraciones similares en la conducta. El alcohol se absorbe por la mucosa bucal y esofágica (en cantidades muy pequeñas), por el estómago y el intestino grueso (en cantidades moderadas) y por la parte proximal del intestino delgado (la

mayor parte). La absorción aumenta con el vaciamiento rápido del estómago (como pueden inducirlo las bebidas carbonatadas); por la falta de proteínas, grasas o carbohidratos en el estómago (que interfieren en la absorción), por la ausencia de congéneres y por dilución hasta un porcentaje pequeño de etanol (máximo de 20% por volumen).

Entre 2 (con concentraciones bajas de alcohol en sangre) y 10% (con concentraciones altas de alcohol en sangre) del etanol se excreta directamente por los pulmones, la orina o el sudor, pero la mayor parte se metaboliza a acetaldehído en el hígado. La vía metabólica más importante se localiza en el citosol celular, donde la deshidrogenasa alcohólica (*alcohol dehydrogenase*, ADH) produce acetaldehído, que es destruido rápidamente por la deshidrogenasa de aldehído (*aldehyde dehydrogenase*, ALDH) en el citosol y las mitocondrias (fig. 387-1). Una segunda vía en los microsomas del retículo endoplásmico liso (el sistema microsómico oxidante de etanol [*microsomal ethanol-oxidizing system*, MEOS]) es el responsable de 10% o más de la oxidación del etanol cuando las concentraciones de alcohol en sangre son altas.

El alcohol aporta calorías (una copa contiene aproximadamente 300 kJ o 70 a 100 kcal), pero no tiene nutrientes como minerales, proteínas ni vitaminas; también puede interferir en la absorción de vitaminas en el yeyunoileon y reducir su almacenamiento en el hígado, con efectos sobre el folato (folacina o ácido fólico), piridoxina (B<sub>6</sub>), tiamina (B<sub>1</sub>), ácido nicotínico (niacina, B<sub>3</sub>) y vitamina A.

Una dosis abundante de etanol en una persona sana y en ayunas puede producir hipoglucemia transitoria en 6 a 36 h, secundaria a las acciones agudas del etanol sobre la gluconeogénesis. Esto puede causar intolerancia a la glucosa (con resultado erróneo en el diagnóstico de la diabetes mellitus), que se mantiene hasta que el alcohólico permanece sin beber durante dos a cuatro semanas. La cetoacidosis alcohólica, que probablemente refleja decremento en la oxidación de los ácidos grasos con alimentación deficiente o vómito repetido, no se debe diagnosticar erróneamente como cetosis diabética. En la primera, los pacientes presentan elevación de los cuerpos cetónicos en el suero, así como un ligero aumento de la glucemia, pero con una gran brecha aniónica, un incremento leve a moderado de lactato sérico y una proporción hidroxibutirato beta:lactato entre 2:1 y 9:1 (normal 1:1).

### EFEKTOS CONDUCTUALES, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Los efectos de cualquier droga dependen de muchos factores, incluidas la dosis, su velocidad de aumento en el plasma, la presencia simultánea de otras drogas y las experiencias anteriores con la sustancia. Con el alcohol, también hay que considerar si la concentración de éste está aumentando o disminuyendo; los efectos son más intensos en la primera fase.

En Estados Unidos, para declarar que existe intoxicación (ebriedad) legal se necesita una concentración mínima de alcohol en sangre de 0.08 a 0.10 g/100 ml, en tanto que en otros países se aceptan concentraciones de 0.04 o incluso menores. A pesar de ello, surgen cambios conductuales, psicomotores y cognitivos con concentraciones incluso de 0.02 a 0.03 g/100 ml (después de una a dos copas) (cuadro 387-1). Se puede observar un sueño profundo, aunque alterado, con una concentración del doble de la que marca la intoxicación legal y la muerte puede sobrevenir con concentraciones entre 0.30 y 0.40 g/100 ml. Es probable que el etanol sea responsable de más muertes por sobredosis que ninguna otra droga.

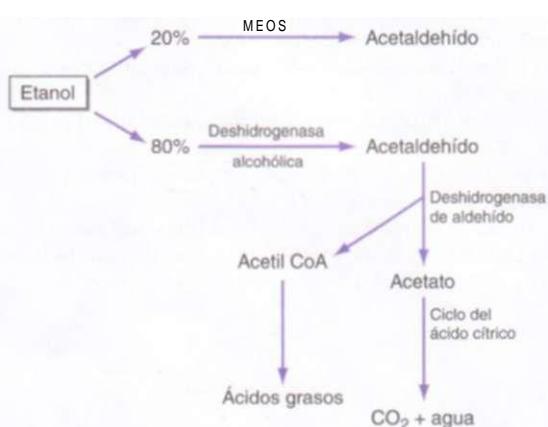


FIGURA 387-1. Metabolismo del alcohol. MEOS, sistema microsómico de oxidación del etanol.

CUADRO 387-1 EFECTOS DE ALGUNAS CONCENTRACIONES DE ALCOHOL EN LA SANGRE EN UN SUJETO SIN TOLERANCIA

Concentración sanguínea, g/100 ml	Efecto usual
0.02	Decremento de las inhibiciones y una sensación leve de ebriedad
0.08	Decremento de las funciones cognitivas complejas y del rendimiento motor
0.20	Balbuceo obvio al hablar, incoordinación motora, irritabilidad y deficiencia en el juicio
0.30	Coma superficial y disminución de signos vitales

Los efectos embriagantes del alcohol son consecuencia de sus acciones en neurotransmisores, receptores y transportadores de muy diversa índole. Como aspecto notable, el alcohol intensifica en forma aguda las acciones de los receptores A del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid A, GABA<sub>A</sub>*) e inhibe los del N-metil-D-aspartato (NMDA). Se observan también efectos en la adenosina, con inhibición de la captación de este transmisor y una translocación de la subunidad catalítica de la proteincinasa que depende de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate, AMP*) cíclico, del citoplasma al núcleo. El alcohol también modifica los sistemas de opioides y los receptores de cannabinol, intensifica la actividad del sistema de "recompensa" con abundancia de dopamina, intensifica las acciones serotonínicas y de manera directa o indirecta afecta muchos otros sistemas neuroquímicos. Las neuronas, como ocurre con muchos depresores del SNC, se adaptan en breve plazo a estas acciones y surge tolerancia a muchos efectos; después de una exposición repetida es posible que la disminución repentina de la concentración de alcohol en sangre ocasione cambios fisiológicos contrarios a los efectos inmediatos (agudos) de la droga (como abstinencia). La presencia de tolerancia, de abstinencia o de ambas reacciones caracteriza a la dependencia física.

La tolerancia es un fenómeno complejo que incluye, como mínimo, tres tipos de mecanismos compensatorios. 1) Después de beber diariamente durante una a dos semanas se puede observar *tolerancia metabólica o farmacocinética* e incluso hay un incremento de 30% en el metabolismo del etanol por el hígado; esta alteración desaparece casi con la misma rapidez con que apareció. 2) Surge *tolerancia celular o farmacodinámica*, por medio de cambios neuroquímicos, que conservan las funciones fisiológicas en límites relativamente normales, a pesar de la presencia de alcohol. Las disminuciones posteriores en las concentraciones sanguíneas contribuyen a los síntomas de abstinencia. 3) Las personas aprenden a adaptar su comportamiento, de manera que pueden actuar mejor de lo esperado bajo la influencia del alcohol (*tolerancia conductual*).

Los cambios celulares causados por la exposición al etanol durante largo tiempo, posiblemente no muestren resolución durante semanas o más de haber interrumpido su consumo. El síndrome de abstinencia resultante es más intenso en los primeros cinco días, pero a veces se requieren de cuatro a seis meses para la resolución de otras manifestaciones (como perturbaciones del sueño y ansiedad).

## EFFECTOS DEL ETANOL EN APARATOS Y SISTEMAS

Se ha dicho que si una persona sana y mujeres no embarazadas beben de una a dos copas al día, pueden obtener algunos efectos beneficiosos, pero en dosis mayores el alcohol es tóxico en casi todos los aparatos y sistemas. El conocimiento sobre los efectos nocivos del alcohol permite al médico identificar a los alcohólicos y aporta datos que se pueden utilizar para motivarlos a dejar de beber. Los datos que exponemos en este apartado suelen ser válidos para todas las personas, independientemente de su edad o género, aunque hay que destacar algunas diferencias. Es importante recordar que el típico alcohólico que es el trabajador intelectual y el que se dedica a labores manuales, actúa con una concentración elevada durante años, sin perder su trabajo y con la conservación de nexos con amigos y parientes, que quizás no se percaten de la gravedad de su problema étílico. No todas las personas manifiestan cada uno de los problemas que describiremos.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Alrededor de 35% de los bebedores presentan a veces un lapso de "*ausencia*", un episodio de amnesia anterógrada temporal, en la cual la persona olvida parte o todo lo que ocurrió durante una sesión étílica. Otro problema frecuente que surge después de ingerir unas cuantas copas es la perturbación del sueño. Al inicio, el alcohol puede auxiliar a la persona a conciliar el sueño, pero en el resto de la noche lo anula (*insomnio*). Se alteran las fases del sueño y se reduce el lapso de sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement, REM*) y el profundo. Las personas pueden tener ensueños notables y a veces perturbadores. El alcohol relaja los músculos de la faringe y puede ocasionar ronquidos y exacerbar la apnea del sueño; en 75% de los varones alcohólicos mayores de 60 años se observa este último trastorno. Otra consecuencia frecuente del consumo de alcohol es la deficiencia en el juicio y la coordinación, que agrava el riesgo de que sucedan accidentes y lesiones; 40% de los bebedores en Estados Unidos en algún momento de su actividad, estando alcoholizados, han conducido vehículos. El alcoholismo desmesurado también se puede acompañar de cefalea, sed, náusea, vómito y fatiga al día siguiente y aparecer un síndrome de "resaca" o "cruda" que ocasiona notables pérdidas pecuniarias en muchos entornos laborales.

El efecto del alcohol en el sistema nervioso es aún más acentuado en sujetos que dependen de él. Las dosis grandes consumidas por largo tiempo ocasionan *neuropatía periférica* en 5 a 15% de los alcohólicos: en forma semejante a lo que ocurre en la diabetes, la persona presenta reducción en la sensibilidad de ambas extremidades, hormigueo y parestesias más intensas en sentido distal. En promedio, 1% de los alcohólicos muestra degeneración o atrofia cerebelosa; se trata de un síndrome en que lentamente hay inestabilidad de la bipedestación y de la marcha acompañada a menudo de nistagmo leve; los estudios neuroimágenes indican atrofia del vermix cerebeloso. Por fortuna, muy pocos alcohólicos, tal vez uno de cada 500, muestran *síndrome de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y de *Korsakoff* (amnesia retrógrada y anterógrada). Los dos síndromes son consecuencia de deficiencia de tiamina, particularmente en sujetos predisponentes como los que tienen deficiencia de transketolasa. Los alcohólicos pueden presentar *problemas cognitivos* que perduren semanas a meses después de una intoxicación acentuada. En 50% de los alcohólicos crónicos se detecta atrofia encefálica, que se manifiesta por ventriculomegalia cerebral y ensanchamiento de los surcos corticales, que se observa en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) y la tomografía computadoraizada (*computed tomography, CT*); estos cambios suelen ser reversibles si el sujeto conserva su estado de abstinencia. No existe un solo síndrome de demencia por alcoholismo y más bien esa clasificación se utiliza para describir a individuos que al parecer tienen cambios cognitivos irreversibles (tal vez de diversas causas) en el contexto del alcoholismo crónico.

Se ha observado que incluso 66% de personas que dependen del alcohol cumplen con los criterios del síndrome psiquiátrico señalado en el *Fourth Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV)* de la *American Psychiatric Association* (cap. 386). La mitad de los criterios depende de la personalidad antisocial previa que se manifiesta por impulsividad y desinhibición. El riesgo permanente es de 3% en varones y 80% o más presentan dependencia del alcohol, drogas, fármacos o ambos. Otras complicaciones coexistentes frecuentes aparecen con la dependencia de estupefacientes ilícitos. El 33% restante de los alcohólicos con síntomas psiquiátricos tienen enfermedades pre-existentes como esquizofrenia o enfermedad maniacodepresiva y trastornos de ansiedad como pánico. No se sabe la razón de la coexistencia del alcoholismo con trastornos psiquiátricos independientes, pero pudiera representar una superposición de vulnerabilidades genéticas, deficiencia de juicio, que es consecuencia de la enfermedad psiquiátrica independiente o un intento de usar el alcohol para reducir algunos de los síntomas del trastorno o efectos adversos del fármaco.

Muchos síndromes psiquiátricos surgen en forma temporal durante el etilismo acentuado y en la abstinencia posterior; incluyen *tristeza* acentuada, la cual dura días a semanas a mitad de una borrachera copiosa, en 40% de los alcohólicos (trastorno del ánimo inducido por alcohol); en 10 a 30% de los alcohólicos hay *ansiedad* temporal grave que suele comenzar durante la etapa de abstinencia y que persiste durante un mes o más una vez que el sujeto dejó de tomar (el trastorno de ansiedad inducido por alcohol) y *alucinaciones* auditivas, delirios paranoides o ambos trastornos en una persona alerta u orientada, que se identifican en 3 a 5% de los alcohólicos (*trastorno psiquiátrico inducido por alcohol*).

El tratamiento de todas las formas de psicopatología inducida por alcohol incluye auxiliar a los pacientes a lograr y conservar la abstinencia y brindar medidas de apoyo así como tranquilización verbal y logoterapia como las técnicas cognitivo-conductuales. Sin embargo, con la excepción de los antipsicóticos a plazo breve contra la psicosis inducida por estupefacientes, las enfermedades psiquiátricas que tienen este origen rara vez necesitan fármacos. Es posible que la persona se recupere en unos días a cuatro semanas de abstinencia. El antecedente de consumo de alcohol es un aspecto importante por considerar en cualquier sujeto con algunos de los síntomas psiquiátricos referidos.

Es importante diferenciar entre entidades psiquiátricas independientes que han persistido por largo tiempo y los síndromes temporales inducidos por alcohol, porque son totalmente diferentes sus pronósticos y tratamientos. Es posible identificar síndromes independientes porque suelen comenzar antes de la dependencia del alcohol, persistir durante un mes o más de abstinencia o presentar ambas características.

## APARATO GASTROINTESTINAL

**Esófago y estómago.** La ingestión de alcohol puede originar inflamación del esófago y el estómago y ocasionar molestias epigástricas y hemorragia gástrica. El alcohol es una de las causas más comunes de gastritis hemorrágica. El vómito violento a veces origina hemorragia acentuada causada por la lesión de Mallory-Weiss, un desgarro longitudinal en la mucosa de la unión gastroesofágica.

**Páncreas e hígado.** La incidencia de pancreatitis aguda (en promedio 25 por 1 000 por año) aumenta tres veces más en alcohólicos que en la población general y explica el 10% calculado o más del total de casos. El alcohol disminuye la gluconeogénesis del hígado y con ello reduce la cantidad de glucosa producida a partir del glucógeno, con una mayor producción de lactato y disminución en la oxidación de ácidos grasos. Todo ello contribuye a una mayor acumulación de grasa en los hepatocitos. En sujetos sanos estos casos son reversibles, pero con la exposición repetida al etanol, surgen cambios más graves en el hígado incluidos hepatitis inducida por alcohol, esclerosis perivenular y cirrosis y esta última se observa en 15% de los alcohólicos (cap. 301).

## CÁNCER

El consumo de apenas 1.5 copas al día incrementa 1.4 veces el riesgo de cáncer mamario en la mujer. Para ambos géneros, cuatro bebidas al día incrementan el riesgo de cáncer de boca y esófago unas tres veces y de cáncer del recto, en 1.5; siete o más bebidas al día elevan cinco veces los riesgos de muchos cánceres.

## SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

El etanol hace que aumente el tamaño de los eritrocitos [volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV)]> lo que refleja los efectos en los hemoblastos. Si el consumo acentuado se acompaña de deficiencia de ácido fólico, puede haber también neutrófilos hipersegmentados, reticulocitopenia e hiperasplasia de la médula ósea; si la persona está mal nutrida se observan cambios sideroblásticos. El consumo acentuado por largo tiempo puede disminuir la producción leucocitaria, la movilidad y la adherencia de los granulocitos y la respuesta de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con la posibilidad de resultados negativos falsos de la cutirreacción con tuberculina). Por último, muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve que por lo regular muestra resolución en término de siete días de abstinencia, salvo que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva.

## APARATO CARDIOVASCULAR

De forma aguda, el etanol disminuye la contractilidad miocárdica y causa vasodilatación periférica, dando como resultado un descenso leve de la presión arterial y un aumento compensador del gasto cardiaco. Los incrementos del consumo cardíaco de oxígeno provocados por el ejercicio son mayores después de consumir alcohol. Estos efectos agudos tienen poca importancia clínica para el bebedor sano, pero pueden ocasionar problemas en los hombres y mujeres con enfermedad cardíaca.

El consumo de tres o más copas al día conlleva el aumento dependiente de la dosis de la presión arterial, que se normaliza después de unas semanas de abstinencia. Por lo tanto, el alcohol en grandes cantidades es un factor que contribuye a la hipertensión leve a moderada. Los bebedores desenfrenados crónicos tienen un incremento de seis veces en el riesgo de arteriopatía coronaria, así como un mayor riesgo de miocardiopatías. Los síntomas varían desde arritmias inexplicables en presencia de disfunción del ventrículo izquierdo hasta la insuficiencia cardíaca con dilatación de las cuatro cámaras del corazón e hipocontractilidad del miocardio. Es probable que 33% de los casos de miocardiopatía sean inducidos por el alcohol. Se pueden formar trombos murales en la aurícula o el ventrículo izquierdo, mientras que un aumento de tamaño del corazón superior a 25% puede causar insuficiencia mitral. Existen arritmias auriculares o ventriculares, sobre todo taquicardia paroxística, después de un exceso alcohólico en personas que no tienen otros signos de cardiopatía, síndrome denominado "corazón del día de fiesta". El trastorno se observa en forma transitoria en la mayor parte de los alcohólicos que inician su tratamiento.

La ingestión de cantidades pequeñas de alcohol por largo tiempo puede tener algunos efectos benéficos. Beber como máximo una a dos copas al día disminuye el riesgo de muerte cardiovascular, tal vez por un incremento de la concentración de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) o cambios en los mecanismos de coagulación. En un gran estudio nacional, en las personas que consumían una o dos copas al día, el índice de mortalidad cardiovascular disminuyó entre 30 y 40% en comparación con quienes no bebieron y la mortalidad global fue menor entre quienes consumieron aproximadamente una bebida al día. Datos recientes han corroborado también la disminución del riesgo de accidente isquémico (pero no el hemorragia) si la persona consume alcohol regularmente en cantidades moderadas.

## ALTERACIONES EN APARATO GENITOURINARIO, FUNCIONAMIENTO SEXUAL Y DESARROLLO FETAL

Las dosis moderadas de etanol (p. ej., concentración de alcohol en sangre de 0.06 g/100 ml) pueden aumentar el impulso sexual en los varones así como

disminuir la capacidad eréctil. Incluso en ausencia de trastorno hepático, una minoría significativa de varones alcohólicos crónicos presentan atrofia testicular irreversible con reducción concomitante de los túbulos seminíferos, disminución del volumen de eyaculado y descenso del recuento de espermatozoides (cap. 340).

La ingestión repetida de dosis elevadas de etanol en mujeres puede producir amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, ausencia de cuerpos amarillos con esterilidad asociada y abortos espontáneos. El consumo excesivo de alcohol durante el embarazo produce una transferencia placentaria rápida de etanol y acetaldehído, que puede acarrear graves consecuencias para el desarrollo fetal. El *síndrome de alcoholismo fetal* se manifiesta como una combinación de cualesquier de los fenómenos siguientes: cambios faciales con pliegues oculares epicánticos, conchas auriculares poco formadas y dientes pequeños con defectos del esmalte; comunicaciones interauriculares o interventriculares cardiacas, surco palmar aberrante y limitación del movimiento articular y microcefalia con retraso mental. La cantidad de etanol o el momento específico de vulnerabilidad durante el embarazo (o ambas cosas) no se han definido, por lo que se aconseja a las mujeres embarazadas que se abstengan totalmente de beber.

## OTROS EFECTOS DEL ETANOL

Entre 33 y 50% de los alcohólicos muestran disminución de la fuerza muscular esquelética causada por *miopatía alcohólica aguda*; este trastorno mejora pero puede persistir con la abstinencia. Los efectos sobre el *sistema esquelético* del exceso de alcohol consisten en trastorno del metabolismo del calcio, menor densidad ósea y menor crecimiento de las epífisis, con aumento del riesgo de fracturas óseas y osteonecrosis de la cabeza femoral. Los cambios hormonales comprenden aumento de la concentración de *cortisol*, que puede permanecer elevada durante todo el tiempo que perdure el consumo abundante; inhibición de la secreción de vasopresina al ascender la concentración de alcohol en sangre y el fenómeno opuesto cuando aquella desciende (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos suelen tender a una ligera sobrehidratación); decremento moderado y reversible de la tiroxina sérica (T<sub>4</sub>) y un descenso más acusado de la triyodotironina sérica (T<sub>3</sub>). Después de un mes de abstinencia hay que revalorar las irregularidades hormonales.

## ALCOHOLISMO (ABUSO O DEPENDENCIA DE ALCOHOL)

Muchos bebedores ocasionalmente llegan a excesos y por ello las alteraciones temporales vinculadas con el alcohol son frecuentes en personas no alcohólicas, especialmente entre los 16 y los 29 años de edad. Al surgir problemas repetitivos en múltiples aspectos de la vida, es probable que la persona cumpla los criterios para que se le clasifique dentro de la categoría de abuso o dependencia de alcohol.

## DEFINICIÓN Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el manual DSM-IV se define a la *dependencia de alcohol* como problemas repetidos, causados por el etanol, cuando menos en tres de siete áreas funcionales, reunidas en 12 meses. Dos de los siete puntos, que son la tolerancia y la abstinencia, tienen importancia especial porque caracterizan hacia una evolución clínica más grave. La dependencia del alcohol se detecta en todos los países en que se obtiene el etanol irrestrictamente y afecta a varones y mujeres de todos los estratos socioeconómicos y todas las razas. El diagnóstico de dependencia de alcohol anticipa un ciclo de problemas repetitivos con su consumo y el acortamiento de la vida, de 10 años en promedio.

El *abuso alcohólico* se define como problemas repetitivos con el alcohol en cualesquier de las cuatro áreas vitales como son la social, la interpersonal, la legal y la ocupacional o la repetición de situaciones peligrosas como conducir vehículos por una persona ebria. Si la persona no depende del alcohol, aun así puede pertenecer a la categoría de individuo que "abusa" de él.

El riesgo permanente de dependencia alcohólica en muchos países occidentales es de 10 a 15% en varones y de 5 a 8% en mujeres. Las cifras por lo general son semejantes en Estados Unidos, Canadá, Alemania, Australia e Inglaterra; tienden a ser menores en muchos países mediterráneos como Italia, Grecia e Israel y mayores en Irlanda, Francia y la Península Escandinava. Se han revelado cifras todavía mayores en algunas culturas nativas como indios norteamericanos, esquimales, grupos maori y tribus aborígenes de Australia. Las diferencias reflejan las influencias culturales y genéticas. Cuando se considera también el abuso alcohólico, aumentan las cifras de trastornos vinculados con él. En países occidentales el alcohólico típico no cumple con el estereotipo común de un residente de barrios miserables, sino más bien es un trabajador

no manual o manual o un jefe de familia. El riesgo permanente de alcoholismo en médicos es semejante al de la población general.

#### ASPECTOS GENÉTICOS DEL ALCOHOLISMO

Algunas características independientes y precisas al parecer contribuyen al riesgo de este problema. Por ejemplo, algunas familias portan el riesgo de alcoholismo y farmacodependencia vinculados con los niveles altos de impulsividad, como se puede observar en el trastorno de personalidad antisocial. En otras familias, el riesgo de estas dos entidades se puede vincular con una vulnerabilidad genética a la esquizofrenia, crisis de pánico o la enfermedad maniacdepresiva. Un tercer mecanismo diferente agrava solamente el riesgo de alcoholismo (p. ej., en algunos hijos de alcohólicos y estadounidenses nativos), por medio de una pequeña respuesta al alcohol y más adelante el consumo de volúmenes mayores hasta alcanzar los efectos buscados. La respuesta relativamente pequeña al alcohol contribuye a actitudes y perfiles de consumo que agravan el riesgo de problemas por el alcoholismo. A diferencia de lo anterior, el menor riesgo de alcoholismo desenfrenado puede ser consecuencia de una respuesta más acentuada al alcohol, como se observa aproximadamente en 50% de varones y mujeres asiáticos; ello se debe más bien a una mutación que origina la producción de una forma inactiva de la enzima ALDH, lo que resulta en mayores concentraciones de acetaldehído después de la ingestión de bebidas alcohólicas.

#### EVOLUCIÓN NATURAL

La edad en que una persona consume por primera vez alcohol es semejante en alcohólicos y no alcohólicos, aunque el hecho de que suceda en etapa más temprana (consumo corriente y ebriedad) se vincula con un mayor riesgo de problemas posteriores. Entre los 20 y los 25 años, muchos varones y mujeres no alcohólicos moderan su consumo (quizá aprenden de problemas pequeños), en tanto que es posible que los alcohólicos incrementen su forma de beber a pesar de las dificultades. El primer problema vital grave por el alcohol suele aparecer en este tiempo. Una vez establecido, el curso del alcoholismo probablemente se convierte en una historia de exacerbaciones y remisiones. Como regla general, es poca la dificultad para abstenerse de beber cuando surge un problema, lo que sigue de un periodo de días a meses de consumo controlado de alcohol. Salvo que se persevere en la abstinencia, los períodos inevitablemente ceden el paso a un incremento en la ingestión de alcohol y a nuevos problemas. Esta evolución no es inexorable, ya que entre 50 y 66% de los alcohólicos mantienen la abstinencia durante períodos prolongados después del tratamiento. Incluso sin un tratamiento formal o grupos de autoayuda, al menos 20% logran la abstinencia permanente. Sin embargo, si el alcohólico sigue bebiendo, su esperanza de vida se acortará en un promedio de 10 a 15 años; las principales causas de muerte, en orden decreciente, son cardiopatías, cáncer, accidentes y suicidio.

#### IDENTIFICACIÓN DEL ALCOHÓLICO E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Incluso en niveles socioeconómicos elevados, alrededor de 20% de las personas tienen algún trastorno relacionado con el alcohol. Es importante prestar atención a los síntomas y signos vinculados con el consumo de alcohol y también a los resultados de laboratorio que posiblemente sean anormales, en el marco de un consumo habitual de seis, ocho o más bebidas al día. Los dos estudios en sangre que poseen sensibilidad y especificidad >70% son la medición de la glutamiltransferasa gamma (*gamma-glutamyl transferase, GGT*) (>35 U) y la transferrina deficiente en carbohidrato (*carbohydrate-deficient transferrin, CDT*) (>20 U/L); es probable que la combinación de los dos métodos sea más exacta que cualquiera solo. Los médicos deben considerar estas pruebas cuando evalúen a individuos como indicadores de posible alcoholismo. Los marcadores serológicos de consumo acentuado también pueden ser útiles para vigilar la abstinencia, porque posiblemente se normalicen en término de semanas de abstinencia alcohólica; por tal motivo, los incrementos en las cifras incluso de 10% posiblemente denotan reanudación del consumo acentuado de alcohol. Otros estudios en sangre que pueden ser útiles para identificar a personas que consumen seis o más bebidas estándares al día, son valores en los límites altos de lo normal de MCV (>91 pm<sup>3</sup>) y ácido úrico en suero (>416 mol/L o 7 mg/100 ml). Los signos físicos y los síntomas que son útiles para identificar un alcohólico incluyen hipertensión leve y fluctuante, infecciones repetidas como neumonía y arritmias cardiacas no explicadas. Otros trastornos que sugieren dependencia de alcohol comprenden cáncer de cabeza y cuello, esófago o estómago y también cirrosis, hepatitis inexplicable, pancreatitis, edema de las parótidas en forma bilateral y neuropatía periférica.

**CUADRO 387-2 PRUEBA PARA IDENTIFICAR LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL (AUDIT)<sup>a</sup>**

Aspecto por dilucidar	Escala de cinco puntos (del mínimo al máximo)
1. ¿Con qué frecuencia consume usted una bebida alcohólica?	Nunca (0) hasta 4+ por semana (4)
2. En un día típico, ¿cuántas bebidas alcohólicas consume?	1 o 2 (0) a 10+ (4)
3. ¿Con qué frecuencia consume seis copas o más en una sola ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
4. En el último año, ¿cuántas veces detectó que le era imposible abandonar el consumo de alcohol una vez que había comenzado?	, Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
5. En el último año, ¿cuántas veces no pudo realizar todo lo que esperaba hacer normalmente, debido al consumo de alcohol?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
6. En el último año, ¿cuántas veces necesitó un primer trago por la mañana para "entonarse" y sentirse estimulado después de una borrachera intensa?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
7. En el último año, ¿cuántas veces tuvo un sentimiento de culpa o remordimiento después de consumir bebidas alcohólicas?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
8. En el último año, ¿cuántas veces no pudo recordar lo que había ocurrido la noche anterior, porque estaba alcoholizado?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
9. Como resultado de la ebriedad o el consumo de alcohol, ¿han ocurrido lesiones en otra persona o en usted?	No (0) a respuesta afirmativa durante el último año (4)
10. ¿Cuenta con un familiar, amigo, médico u otro personal asistencial que sienta interés y preocupación por su problema de alcoholismo o le han sugerido que se abstenga de esta costumbre?	No (0) a respuesta afirmativa en el último año (4)

<sup>a</sup> El AUDIT se cuantifica al sumar las cifras que se conceden a la respuesta correspondiente.

Fuente: con autorización de DF Reinert, GP Alien: *Alcoholism: Clinical&Experimental Research* 26:272, 2002.

El diagnóstico clínico del abuso o dependencia de alcohol depende en última instancia de la corroboración de un perfil de dificultades vinculadas con su consumo; la definición no se basa en la cantidad ni en la frecuencia de este consumo. Por consiguiente, en la detección sistemática es importante interrogar sobre los problemas cotidianos e intentar relacionar con ellos el consumo de alcohol u otro enervante. Es importante la información respecto a problemas maritales o laborales, dificultades legales, antecedente de accidentes, problemas médicos, signos de tolerancia y otros más. Todo médico deberá dedicar el tiempo necesario para reunir esta información, pero en este sentido son útiles algunos cuestionarios estandarizados de la *Alcohol Use Disorder Screening Test (AUDIT)* de 10 reactivos (cuadro 387-2). A pesar de todo, son sólo medios de detección sistemática o cribado y para llegar a un diagnóstico significativo se necesita una entrevista cuidadosa y directa con el alcohólico.

Una vez identificado el alcoholismo, el diagnóstico debe ser compartido con el paciente como parte de la intervención. El trastorno inicial se puede utilizar como un preámbulo para el problema del alcoholismo. Por ejemplo, se puede señalar a la persona con insomnio o hipertensión que son problemas clínicamente importantes que con otros signos físicos y datos de estudios de laboratorio, indican que el alcohol agrava el riesgo de nuevos problemas médicos y psicológicos. El médico debe compartir la información en cuanto a la evolución del alcoholismo y explorar posibles formas de abordar el problema; este proceso lo puede realizar un médico u otro miembro del personal asistencial. Para estos últimos se han distribuido protocolos, llamados *intervenciones breves* y *entrevista motivacional*. La técnica de intervenciones breves ha sido eficaz para disminuir el consumo y los problemas por alcohol cuando se realizan dos sesiones de 15 min con diferencia de un mes, así como el recordatorio telefónico de vigilancia. Las entrevistas motivacionales utilizan el grado de interés y conocimiento del médico respecto a la necesidad que los pacientes tienen de evolucionar por sus propias etapas para ampliar sus conocimientos del problema y así llevar a un nivel óptimo su propia capacidad de modificar su comportamiento alcohólico.

El proceso de intervención difícilmente se completa en una sesión. Suelen ser necesarias sesiones múltiples para explicar el problema, tratamientos óp-

timos y los beneficios de algunas modificaciones en el modo de vida. En el caso de las personas que en la primera intervención no aceptan abstenerse del alcohol, un paso lógico sería "dejar la puerta abierta" para reuniones futuras y así el paciente cuente con ayuda cuando se agraven sus problemas. Mientras tanto, la familia se puede beneficiar del consejo o el envío a grupos de autoayuda como Al-Anon (Alcohólicos Anónimos para miembros de la familia) y Alateen (para adolescentes hijos de alcohólicos).

### SÍNDROME DE SUPRESIÓN DE ALCOHOL

Una vez que el encéfalo ha estado expuesto repetidas veces a grandes dosis de alcohol, cualquier disminución repentina en el consumo puede ocasionar síntomas de abstinencia, muchos de los cuales son exactamente lo contrario de los originados por la intoxicación etílica. Los síntomas más frecuentes son temblor de las manos (sacudidas), agitación y ansiedad, hiperactividad del sistema nervioso autónomo con aumento del pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal e insomnio posiblemente acompañado de pesadillas. Debido a la semivida breve del alcohol, estos síntomas de supresión suelen comenzar en las primeras 5 a 10 h después de reducir la ingestión de etanol, alcanzan su máxima intensidad al segundo o tercer día y mejoran al cuarto a quinto días. La ansiedad, insomnio y concentraciones moderadas de disfunción autónoma pueden persistir durante cuatro a seis meses como síndromes de supresión (abstinencia) prolongados que contribuyen a la tendencia a volver a beber.

En algún momento de su vida, 2 a 5% de los alcohólicos presentan convulsiones por abstinencia, con frecuencia a las 48 h de haber dejado de beber. Estos fenómenos raros por lo general comprenden una sola convulsión generalizada y las anomalías electroencefalográficas se normalizan en días.

El término *delirium tremens* (DT) o alucinosis alcohólica denota un estado poco común de abstinencia aguda y acentuada con delirio (confusión psíquica, agitación y niveles fluctuantes de conciencia), que se acompaña de temblor e hiperactividad autonómica (p. ej., aceleración importante del pulso, incremento en la presión arterial y las respiraciones). Por fortuna esta complicación grave y potencialmente letal de la abstinencia se observa en menos de 5% de los sujetos que dependen de él y la posibilidad de que se presente es menor de 1%. Lo más probable es que las crisis de DT ocurran en personas que también tienen otros trastornos médicos graves y por lo general se pueden evitar al identificarlos y tratarlos.

## 0 TRASTORNOS VINCULADOS CON EL ALCOHOL

**INTOXICACIÓN AGUDA.** La prioridad en esa situación es tomar los signos vitales y tratar la depresión respiratoria, las arritmias o la inestabilidad de la presión arterial, si las hay. Se debe tener en cuenta la posibilidad de intoxicación por otras drogas, por lo que está indicado realizar un análisis de sangre y de orina para la detección de opioides o de otros depresores del SNC, como benzodiazepinas o barbitúricos. Otros trastornos médicos que se deben considerar son hipoglucemias, insuficiencia hepática o cetoacidosis diabética.

Los pacientes estables desde el punto de vista médico deben estar en un medio tranquilo y en decúbito lateral si manifiestan fatiga, para disminuir el riesgo de aspiración. Cuando hay señales del comportamiento que indican una alta probabilidad de conducta violenta, se deben seguir procedimientos hospitalarios, entre ellos hacer una manifestación de fuerza con un equipo de intervención. Ante una conducta agresiva, se debe recordar a los pacientes de forma no amenazadora que el objetivo es ayudarle a sentirse mejor y evitar los problemas. Si continúa la conducta agresiva, se puede hacer uso de dosis relativamente bajas de una benzodiazepina de semivida corta, como el lorazepam (1 a 2 mg por vía oral o IV) y repetirse si es necesario, con las precauciones debidas para que la adición de un segundo depresor del SNC no dé lugar a mayor desestabilización de las constantes vitales o empeore la confusión mental. Otra estrategia es utilizar un antipsicótico (p. ej., 0.5 a 5 mg de haloperidol oral o IM cada 48 h, si es necesario), aunque conlleva el riesgo de que disminuya el umbral para que surjan convulsiones. Otros dos fármacos que son útiles contra la agitación son la ziprasidona (10 mg IM cada 2 h si es necesario, hasta 40 mg) y la olanzapina (2.5 a 10 mg IM que se repiten a las 2 y 6 h si es necesario). Si la agresión aumenta, el paciente deberá ser hospitalizado en una unidad cerrada de breve estancia, en la que los medicamentos se pueden utilizar con más seguridad y controlarse más estrictamente las constantes vitales.

**ABSTINENCIA.** La primera medida es realizar una exploración física minuciosa de todo alcohólico con intención de dejar de beber, que incluya la búsqueda de signos de insuficiencia hepática, hemorragia de vías gastrointestinales, arritmias y desequilibrio de glucosa o electrolíticos.

El segundo paso en el tratamiento de la abstinencia, incluso en los alcohólicos bien nutridos, es proporcionar nutrición y reposo adecuados. Todos los enfermos

deben recibir vitaminas del complejo B por vía oral, incluyendo 50 a 100 mg/día de tiamina durante una semana o más. La mayoría de los pacientes inician la abstinencia con cantidades normales de agua corporal o cierto grado de sobrehidratación, por lo que deben evitarse los líquidos intravenosos, a no ser que haya hemorragia, vómito o diarrea significativos recientes. Es posible administrar los fármacos por vía oral.

La tercera fase del tratamiento es reconocer que casi todos los síntomas de supresión son causados por la interrupción repentina del uso de un depresor del SNC, en este caso alcohol. Es posible provocar abstinencia si se administra cualquier depresor y se disminuyen poco a poco sus dosis en tres a cinco días. Muchos de los depresores del SNC son eficaces, pero las benzodiazepinas (cap. 386) poseen el máximo margen de inocuidad y el costo más bajo, por ello constituyen los fármacos preferidos. Las benzodiazepinas con semivida corta son especialmente útiles en sujetos con deterioro grave del hígado o signos de encefalopatía o daño encefálico preexistente. Sin embargo, los fármacos de esa categoría como el lorazepam pueden inducir concentraciones del medicamento en sangre que cambian rápidamente y por ello se deben administrar cada 4 h para impedir las fluctuaciones repentina que pueden agravar el riesgo de convulsiones. Por esto, muchos clínicos utilizan fármacos con semividas largas como diazepam o clordiazepóxido y administran una cantidad suficiente el primer día para reducir gran parte de los síntomas de la supresión (el temblor y la taquicardia) y disminuyen la dosis gradualmente en los días sucesivos en un lapso de tres a cinco días. La estrategia es flexible; la dosis se aumenta si se agravan los signos de supresión y se interrumpe el uso del medicamento si la persona duerme o muestra signos de hipotensión ortostática cada vez más acentuados. El enfermo promedio necesita 25 a 50 mg de clordiazepóxido o 10 mg de diazepam por vía oral cada 4 a 6 h el primer día.

En el caso del paciente con DT, el tratamiento puede ser difícil y el trastorno suele durar de tres a cinco días independientemente del tratamiento empleado. El eje central de los cuidados es identificar los problemas médicos y corregirlos, controlar la conducta y evitar las lesiones. Muchos médicos recomiendan utilizar grandes dosis de benzodiazepinas (se han descrito dosis de hasta 800 mg/día de clordiazepóxido), tratamiento que disminuye la agitación y eleva el umbral para las convulsiones, pero que probablemente no mejora la confusión. Otros clínicos recomiendan usar antipsicóticos como el haloperidol, la ziprasidona o la olanzapina, aunque los tres fármacos no han sido evaluados directamente en el DT. Existe menos posibilidad de que estos fármacos exacerben la confusión, aunque pueden agravar el riesgo de convulsiones; no son útiles en el tratamiento de síntomas leves de abstinencia.

Ocasionalmente, las convulsiones generalizadas por supresión requieren intervenciones farmacológicas agresivas, más allá de las que habitualmente reciben los pacientes con síndromes de supresión, es decir, dosis adecuadas de benzodiazepinas. No se ha demostrado claramente que la fenitoína sea eficaz en las convulsiones por supresión de drogas y el riesgo de convulsiones suele desaparecer cuando se alcanzan las concentraciones eficaces del fármaco. El paciente en estado epiléptico debe ser tratado de manera agresiva (cap. 363).

Aunque la supresión alcohólica se trata a menudo en el hospital, el esfuerzo por reducir costos ha originado el intento de desintoxicación de los alcohólicos con síntomas de supresión leves como pacientes externos. Este enfoque es adecuado para los pacientes con buen estado general que muestran síntomas de supresión leves a pesar de tener bajas concentraciones de alcohol en sangre y para aquellos que no tienen antecedentes de DT o convulsiones por supresión. No obstante, en estas personas es necesaria una exploración física detallada, valoración de los análisis de sangre y tratamiento con suplementos vitamínicos. Se pueden dar benzodiazepinas al paciente durante uno a dos días, con objeto de que su cónyuge u otro familiar se las administre cuatro veces al día. Los pacientes tienen que volver diariamente para comprobar sus signos vitales y los familiares o amigos deben saber que han de acudir a un servicio de urgencias si aumentan los síntomas de supresión.

**REHABILITACIÓN DE ALCOHÓLICOS.** Después de completar la rehabilitación, 60% o más de los alcohólicos, especialmente pacientes de clase media, persisten sin beber un año como mínimo y muchos terminan siendo sobrios durante el resto de su vida.

El elemento básico del tratamiento comienza al auxiliar a los enfermos a identificar la necesidad de cambiar, mientras se colabora con ellos para cambiar sus comportamientos y mejorar el cumplimiento de órdenes terapéuticas, las maniobras de la rehabilitación pertenecen a algunas categorías generales y se aplican a todos los pacientes independientemente de su edad o grupo étnico. Sin embargo, la forma en que se aplican los tratamientos debe corresponder a las prácticas y necesidades de poblaciones específicas. En primer lugar están los intentos de ayudar al alcohólico a lograr y mantener un nivel alto de motivación favorable a la abstinencia. Esto consiste en educar al paciente acerca del alcoholismo y enseñar a la familia y a los amigos a dejar de proteger al alcohólico frente a los problemas causados por el alcohol. La segunda serie de maniobras ayuda al paciente a readaptarse a la vida sin alcohol y a restablecer un modo de vida funcional por medio de consejo personal, rehabilitación profesional y grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos (AA). El tercer componente, conocido

como *prevención de recaídas*, ayuda a la persona a identificar situaciones en las que es probable volver a beber, establece pautas para controlar estos riesgos, al tiempo que ofrece estrategias que aumenten las posibilidades de retornar a la abstinencia si se produce una recaída.

En el caso de muchos enfermos, en particular los que tienen gran motivación y cuentan con sistemas de apoyo social, el tratamiento puede ser en forma extrahospitalaria (ambulatoria). Sin embargo, las acciones más agresivas brindan mejores resultados que las menos agresivas y algunos alcohólicos no mejoran con las estrategias ambulatorias. Se puede hospitalizar o internar en una institución si: 1) el enfermo tiene problemas médicos difíciles de tratar fuera de un hospital; 2) elementos como depresión, confusión o psicosis interfieren en la asistencia ambulatoria; 3) surge una crisis vital profunda que impide actuar o trabajar en un medio extrahospitalario; 4) ha fracasado el tratamiento ambulatorio, o 5) la persona vive demasiado lejos del centro de tratamiento para participar en un programa como paciente externo. Los elementos que mejor predicen la perseverancia en la abstinencia incluyen signos mayores de estabilidad vital (p. ej., familia y amigos que apoyan) y capacidad más alta de función (como capacidad laboral, escolaridad y ausencia de delitos no vinculados con el alcohol).

Sea cual sea el tratamiento del paciente (institucionalizado o externo), el contacto se debe mantener durante al menos seis meses, de preferencia durante un año completo, después de que haya logrado la abstinencia. El asesoramiento por un médico individual o por medio de grupos se centra en la vida cotidiana, destacando las áreas en que ha mejorado el funcionamiento al dejar de beber (es decir, por qué es una buena idea seguir siendo abstemio) y ayudándole a enfrentarse al tiempo libre sin depender del alcohol, a formar un grupo de amigos no bebedores y a sobrelevar las tensiones profesionales sin recurrir al alcohol.

El médico desempeña una función importante a la hora de identificar al alcohólico, tratar los síndromes médicos o psiquiátricos asociados, llevar a cabo la deshabituación, remitir al paciente a programas de rehabilitación y aconsejar a los alcohólicos. Además, debe seleccionar el tratamiento farmacológico (si es que se emplea alguno) durante la rehabilitación del alcoholismo. Los pacientes a menudo tienen problemas continuos de sueño o de ansiedad cuando se les retira el tratamiento de la abstinencia aguda, lo cual puede ser un componente de un síndrome de supresión prolongada. En términos generales, es mejor no usar en esta situación hipnóticos ni ansiolíticos. Hay que tranquilizar verbalmente al individuo de que las perturbaciones del dormir constituyen signos normales después de la abstinencia de alcohol y que mejorarán en las semanas y meses siguientes. Es necesario que el individuo cumpla con horario rígido para acostarse y despertarse y evitar siestas o consumir cafeína por la noche. El sueño mejorará con el tiempo y el paciente puede evitar el insomnio de "rebote" que surge con muchos hipnóticos y el riesgo de presentar dependencia de otro depresivo. Es posible abordar la ansiedad si se auxilia a la persona a tener mayor introspección en cuanto a la naturaleza temporal de los síntomas y a crear estrategias para relajarse si se usan formas de terapia cognitiva.

Los elementos básicos de la rehabilitación incluyen orientación, enseñanza y estrategias cognitivas, pero pueden ser útiles algunos fármacos. El lapso óptimo para continuar con estos fármacos en el contexto de una respuesta positiva no se ha definido, pero muchos clínicos recomendarían seis a 12 meses. El primero sería el antagonista de opioide naltrexona, a dosis de 50 a 150 mg/día, que disminuye la probabilidad de que reincida la persona y alarga las recidivas. En fecha reciente, se ha planteado la posibilidad de inyectar el fármaco una vez al mes (380 mg) para mejorar el cumplimiento terapéutico. La naltrexona, al bloquear los receptores de opioides disminuye

la actividad en el sistema de recompensa del tegmento ventral en que abunda la dopamina o reducir la sensación de placer o recompensa cuando la persona bebe alcohol. La mejoría de la abstinencia con este fármaco es reducida. Las reacciones adversas son relativamente escasas con las dosis recomendadas e incluyen molestias del aparato gastrointestinal. El acamprosato, un segundo fármaco (Campral), a dosis de 2 g/día ha sido estudiado ampliamente en sujetos en Estados Unidos y en Europa y los resultados son semejantes a los publicados sobre la naltrexona. Este fármaco inhibe las acciones de los receptores de la NMDA y se ha planteado la hipótesis de que actúa al disminuir los síntomas leves de la abstinencia duradera. Son escasas las reacciones adversas, salvo leves molestias gastrointestinales. Algunas investigaciones a largo plazo con la combinación de naltrexona o acamprosato en dosis similares, han mostrado que la combinación es mejor que los fármacos separados, aunque no hay concordancia en todos los estudios.

En el pasado se utilizó ampliamente el disulfiram, inhibidor de la ALDH, para tratar el alcoholismo. En dosis de 250 mg/día, origina una reacción desagradable (y potencialmente peligrosa) en presencia de alcohol, fenómeno vinculado con las concentraciones del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído, que aumentan rápidamente en la sangre. Pocos estudios comparativos y adecuados han demostrado una superioridad neta del disulfiram respecto al placebo. El consumo de alcohol mientras la persona recibe disulfiram ocasiona taquifigmia, cambios en la presión arterial, vómito y diarrea, todo lo anterior puede ser peligroso, especialmente en individuos con cardiopatías, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus e hipertensión. Se sabe que el propio fármaco puede conllevar posibles riesgos de depresión, síntomas psicóticos, neuropatía periférica y lesión hepática. Por ello, la mayoría de los médicos reservan este fármaco para los pacientes que presentan un antecedente claro de abstinencia prolongada asociada al uso previo de disulfiram y para aquellos que pueden tomarlo bajo la supervisión de otra persona (como el cónyuge), en especial durante períodos que los pacientes han identificado como situaciones de alto riesgo para ellos (como las fiestas de Navidad). Otros fármacos en investigación para su uso en la rehabilitación de alcohólicos incluyen el ondansetron, antagonista de serotonina; el topiramato, un anticonvulsivo con efectos sobre la dopamina y el ramonivant, antagonista del receptor de canabinol; en la actualidad no hay datos suficientes para recomendar su empleo en clínica.

Los alcohólicos, sus familiares y amigos pueden obtener apoyo adicional de grupos de autoauxilio como Alcohólicos Anónimos (AA). Estos grupos, integrados típicamente por alcohólicos en fase de rehabilitación, brindan un modelo eficaz de abstinencia, constituyen grupos de "semejantes" sobrios y pueden realizar intervenciones cuando se agrava la urgencia para beber. Esto puede ayudar al alcohólico a llevar a nivel óptimo las posibilidades de recuperación, en particular si se incorporan en un medio de tratamiento mejor estructurado.

## LECTURAS ADICIONALES

- BABOR TF et al: Brief interventions for at-risk drinking: Patient outcomes and cost-effectiveness in managed care organizations. *Alcohol* 41:624, 2006  
GELENTER J et al: Opioid receptor gene (*OPRM1*, *OPRK1*, and *OPRD1*) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: Results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res* 31:555, 2007  
LAWRENCE AJ: Therapeutics for alcoholism: What's the future? *Drug Alcohol Rev* 26:3, 2007

## 388 Abuso y dependencia de opioides

Marc A. Schuckit

Es difícil imaginar la práctica médica actual sin el empleo de analgésicos opioides. Han sido parte del armamentario farmacológico desde el tercer siglo antes de la era cristiana. En los comienzos del siglo xix se aislaron el opio y la codeína; en el decenio de 1970 se identificaron las sustancias similares a opioides producidas por el organismo, y el primer opioide endógeno se aisló en 1995. Estas sustancias tienen enorme importancia en la medicina moderna, pero también tienen innumerables desventajas, que incluyen la sobredosificación y la dependencia; cerca de un millón de estadounidenses dependen de

opioides. Todos los opioides cuentan con la capacidad de producir una intoxicación muy parecida a la causada por la heroína, así como también tolerancia y supresión (abstinencia).

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Los opiáceos prototípicos morfina y codeína (3-metoximorfina), se obtienen del jugo lechoso de la amapola *Papaver somniferum*. Entre los productos semisintéticos obtenidos de las moléculas de morfina o tebana están hidromorfona, diacetilmorfina (heroína) y oxicodeona. Entre los opioides totalmente sintéticos y fármacos emparentados se encuentran petidina (meperidina), propoxifeno, difenoxilato, fentanilo, buprenorfina, tramadol, metadona y pentazocina.

Los péptidos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas, dinorfinas y otras) muestran distribuciones características en el sistema nervioso central (SNC) y al parecer son ligandos naturales de los receptores de opioides.

**CUADRO 388-1 ACCIONES DE LOS RECEPTORES DE OPIOIDES**

Tipo de receptor	Efecto usual
Mu (p. ej., morfina)	Analgesia, euforia de refuerzo, supresión de los y apetito, respiraciones disminuidas, disminución de la motilidad GI, sedación, cambios hormonales, liberación de dopamina y acetilcolina
Kappa (K) (p. ej., butorfanol)	Disminución de disforia, de la motilidad GI, del apetito y de la respiración; síntomas psicóticos, sedación, diuresis, analgesia
Delta (6) (p. ej., etorfina)	Cambios hormonales, supresión del apetito, liberación de dopamina

**Nota:** GI, vías gastrointestinales.

Como se resume en el cuadro 388-1, los receptores con que los péptidos opioides interactúan producen de manera diferencial analgesia, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia y otros fenómenos. Entre las sustancias capaces de antagonizar una o más de las acciones mencionadas se incluyen nalorfina, levalorfán, ciclazocina, butorfanol, buprenorfina y pentazocina, cada una de las cuales tiene propiedades agonistas y antagonistas combinadas, y también naloxona, nalmefeno y naltrexona, que son antagonistas opiáceos puros.

La disponibilidad de antagonistas relativamente específicos ha permitido identificar cuando menos tres subtipos diferentes de receptores: los mu (p), que influyen en algunas de las acciones más clásicas de los opioides como analgesia, refuerzo, estreñimiento, concentraciones hormonales y respiración; los receptores kappa (K), que poseen posiblemente funciones similares además de inducir sedación y efectos en las hormonas; y receptores delta (8), que al parecer se vinculan más bien con analgesia, estado de ánimo, refuerzo y respiración. Un cuarto subtipo de receptor posible, sensible a otro péptido endógeno, ha recibido el nombre de *nociceptina* u *orfanina* y puede influir en el dolor. Se piensa que las manifestaciones principales como tolerancia, dependencia y supresión son mediadas predominantemente por los receptores mu, y éstos son afectados por todos los opioides de prescripción.

Los efectos más rápidos e intensos de los opioides ocurren después de su administración intravenosa; la absorción es sólo ligeramente menor después de fumar o inhalar el vapor ("persiguiendo el dragón"). Los efectos más leves se producen con la ingestión. La mayor parte del metabolismo de estas sustancias se realiza en el hígado, en forma predominante por conjugación con ácido glucurónico; sólo cantidades pequeñas son excretadas de manera directa en la orina o las heces. La semivida plasmática de estos fármacos varía de 2.5 a 3 h en el caso de la morfina a más de 22 h en el caso de la metadona.

La heroína que se expende en las calles suele tener una pureza de sólo 5 a 10%, pues se le mezcla con azúcar, quinina, leche en polvo, fenacetina, cafeína, antipirina y estricnina. El aumento inesperado en la pureza de las drogas callejeras puede originar sobredosisificaciones letales involuntarias.

## EFEKTOS AGUDOS Y CRÓNICOS DE LOS OPIOIDES

Con excepción de la sobredosis y la dependencia física, muchos de los efectos de opioides pueden ser reversibles a muy breve plazo. Sin embargo, surge un grave peligro por el empleo de agujas contaminadas, por parte de los usuarios IV, que agrava el peligro de hepatitis B y C, endocarditis bacteriana e infección por VIH (cap. 182).

**Efectos en Órganos y sistemas.** La euforia y los efectos placenteros de los opioides provienen, cuando menos en parte, de estimulación de las vías dopamínergicas que nacen en el mesencéfalo y que terminan en el núcleo auditivo. También surgen efectos en otros sistemas de neurotransmisores. Los efectos de los opioides en el SNC comprenden náusea y vómito (bulbo raquídeo), menor percepción del dolor (médula espinal, tálamo y región gris periacueductal) y sedación (sistema de activación reticular). Los productos de adulteración que se agregan a las drogas del comercio callejero pueden causar lesiones del sistema nervioso, como neuropatías periféricas, ambliopia, mielopatía y leuconecefalopatía. La administración aguda de opioides inhibe la liberación de algunas hormonas del hipotálamo como el factor de liberación de corticotropina (*corticotropin-releasing factor*, CRF) y la hormona luteinizante, y como consecuencia disminuye la concentración de algunas hormonas sexuales, lo que podría reducir el impulso sexual y dificultar el afrontamiento del estrés. Otros cambios hormonales comprenden decremento de la liberación de tirotropina y aumento en la de prolactina y tal vez de la hormona del crecimiento (cap. 333).

Los cambios agudos en el aparato respiratorio incluyen disminución en el reflejo tusígeno (que puede ser útil como antitusígeno) y depresión respiratoria, ambos mediados por el SNC, que son consecuencia de una menor reacción del tallo encefálico a la tensión de dióxido de carbono, componente del síndrome de sobredosisificación de drogas que se describe más adelante. Incluso con dosis pequeñas, este efecto puede ser de importancia clínica en sujetos con neumopatías. Un riesgo adicional sería la neumonía por broncoaspiración. Los efectos de los opioides en vías gastrointestinales incluyen náusea y disminución de la motilidad intestinal (útiles en tratar la diarrea), de lo que resultan náusea, estreñimiento y anorexia con la consecuente pérdida de peso. Los cambios cardiovasculares tienden a ser relativamente leves, sin un efecto directo de los opioides en el ritmo o la contractilidad del miocardio, pero a veces surge hipotensión ortostática quizás secundaria a la liberación de histamina y dilatación de vasos periféricos. Las agujas contaminadas pueden introducir microorganismos que originen endocarditis bacterianas con émbolos sépticos y accidente cerebrovascular.

**Efectos tóxicos y sobredosis de Opioides.** Las dosis altas de opioides pueden ocasionar sobredosis que puede ser letal; la situación mencionada surge en algún punto en más de la mitad de sujetos que dependen de tales productos, especialmente con los fármacos más potentes como el fentanilo (80 a 100 veces más potente que la morfina). El síndrome típico, que ocurre inmediatamente con la sobredosisificación intravenosa, incluye respiraciones superficiales y lentas, miosis (con midriasis una vez que ha ocurrido anoxia encefálica), bradicardia, hipotermia y estupor o coma (cap. 268). Sin tratamiento inmediato pueden presentarse depresión respiratoria, paro cardiorrespiratorio y muerte. En el examen de necropsia se advierten pocos cambios específicos, excepto el edema cerebral difuso. También surge a veces una reacción "alergiforme" a la heroína intravenosa, en parte tal vez vinculada con las sustancias adulterantes, y se caracteriza por disminución del estado de alerta, edema pulmonar con líquido espumoso e incremento en el número de eosinófilos en la sangre.

## 1 SOBREDOSIS DE OPIOIDES

El primer paso para tratar la sobredosisificación es el apoyo de los signos vitales y para tal fin se puede recurrir a la intubación si es necesario. El tratamiento definitivo es la administración de un antagonista narcótico, como 0.4 a 2 mg de naloxona intravenosa o intramuscular. En término de 1 a 2 min debe surgir la respuesta, pero si es necesario puede repetirse la dosis cada 2 a 3 min hasta llegar a 10 mg. Con la excepción de la sobredosis de buprenorfina, la ausencia de respuestas después de administrar 10 mg vuelve poco probable que surja una reacción tóxica debida únicamente a los opioides. Es importante ajustar la dosis en relación con los síntomas del enfermo para aplacar la depresión respiratoria, pero no desencadenar un estado de abstinencia grave; esta última no puede ser tratada de manera intensiva, hasta que los signos vitales vinculados con la sobredosis sean relativamente estables. Los efectos de la naloxona disminuyen en término de horas y por ello hay que vigilar y evaluar al individuo durante 24 h, como mínimo, después de haber recibido una sobredosis de heroína y 72 h de la sobredosis de un producto de larga acción como la metadona. Si se advierte escasa respuesta a un antagonista de opioide, hay que pensar en la posibilidad de una sobredosis concomitante con alguna benzodiazepina, y cabe recurrir al flumazenilo por vía IV como "estimulante" a razón de 0.2 mg/min hasta un máximo de 3 mg en 1 h. El fármaco debe administrarse con cautela porque puede desencadenar convulsiones e incrementar la presión intracranal.

El tratamiento de la reacción típica o "alérgica" de tipo tóxico por opioides obliga a dar apoyo respiratorio ininterrumpido (a menudo con complemento de oxígeno y respiración a presión positiva contra el tipo "alérgico" de la sobredosis), soluciones IV y vasopresores cuando sea necesario para "apoyar" la presión arterial. Habrá que pensar en el uso de carbón vegetal activado (p. ej., 1 g/kg de peso en suspensión en agua), si se sospecha que el sujeto ingirió grandes dosis de opioides; como otra posibilidad, cabe recurrir al lavado estomacal para eliminar cualquier cantidad de droga o fármaco residual. Suele ser necesaria la intubación para evitar broncoaspiración en el individuo estuporoso o comatoso. Las arritmias, las convulsiones o ambas complicaciones también pueden ser parte de la reacción tóxica a opioides, especialmente en el caso de codeína, propoxifeno o meperidina.

## ABUSO Y DEPENDENCIA DE OPIOIDES

**Definición y aspectos epidemiológicos.** El *Fourth Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV) de la American Psychiatric Association define la dependencia como el empleo repetitivo de una droga o fármaco hasta el punto de ocasionar problemas repetidos en múltiples aspectos de la vida. Para la definición se necesitan pruebas de tres o más problemas en el mismo período de 12 meses que incluyen tolerancia, supresión, uso de cantidades cada vez

mayores de opioides de las deseadas y consumo a pesar de las consecuencias. Los pacientes que no muestran dependencia, pero tienen repetidas dificultades con la ley a causa de opioides, menor capacidad de cumplir obligaciones, uso en situaciones peligrosas o uso ininterrumpido a pesar de los problemas, pueden ser clasificados como personas que abusan de opioides.

El uso de opioides para la intoxicación es menos prevalente que el de alcohol, marihuana y estimulantes como cocaína o amfetaminas. Los datos de una encuesta nacional hecha en adolescentes y adultos jóvenes estadounidenses, publicados en 2005 indicaron que 13.5% de jóvenes preparatorianos habían probado un opioide fuera de la receta de un médico, e incluyó 1.5% que habían consumido heroína. Las cifras para adultos jóvenes y estudiantes universitarios fueron, en promedio, 17.6 y 1.9%, respectivamente. En todos los estudios, los índices de prevalencia fueron un poco mayores en varones que en mujeres. La prevalencia de la dependencia de opioides como un riesgo permanente se ha calculado en 1% en promedio.

**Aspectos genéticos.** Los factores genéticos al parecer influyen en el riesgo específico de cada persona de mostrar dependencia de opioides y también una vulnerabilidad más general hacia problemas vinculados con estupefacientes. Se ha calculado que la proporción y el riesgo total proveniente de los genes son en promedio de 50%. Los genes específicos pueden incluir variaciones en la subunidad α del receptor A del ácido aminobutírico gamma (*gamma-amino-butyric acid*, GABA); ello podría influir en el peligro de abuso o dependencia de sustancias de muy diverso tipo por medio de efectos en la impulsividad y la búsqueda de sensaciones placenteras. También, todas las influencias genéticas operan en el contexto de factores ambientales.

**Evolución natural.** Un trastorno por uso de opioides puede surgir en cualquier persona, pero como mínimo tres grupos están expuestos a un mayor peligro de dependencia o uso indebido. En primer lugar, una minoría de individuos con síndromes de dolor crónico (dorsalgia, artralgia y mialgias) utilizan indebidamente los fármacos que se les prescriben. Si se establece la dependencia física, cualquier disminución de las concentraciones del opioide en sangre podría intensificar el dolor y hacer que el sujeto continuamente ingiera el fármaco. Los médicos pueden evitar la dependencia física al auxiliar a la persona a aceptar el objetivo de moderación más que de desaparición del dolor y reconocer que es imposible eliminar del todo las molestias (cap. 12). Los analgésicos deben ser sólo un componente del tratamiento y limitarse a la administración oral del producto menos potente que pueda llevar al mínimo el dolor (p. ej., naproxén o ibuprofén). Conviene recurrir a técnicas de modificación conductual como relajación muscular y meditación, y deben usarse ejercicios perfectamente seleccionados para mejorar la función y disminuir el dolor. Por último, pueden ser útiles estrategias no medicinales como la neuroestimulación transcutánea eléctrica en situaciones patológicas en músculo y articulaciones.

El segundo grupo expuesto a riesgo alto lo constituyen médicos, enfermeras y farmacéuticos, más bien por el acceso fácil que tienen a los opioides. Los médicos a veces comienzan a usarlos para conciliar el sueño o aplacar el estrés o molestias físicas y dolores, y recurren a dosis cada vez mayores conforme surge tolerancia. Ante la conciencia cada vez mayor de estos problemas, se han creado programas para identificar y auxiliar a los médicos que se han vuelto dependientes de enervantes, y para este fin dan apoyo de colegas y enseñanza antes que los problemas lleguen al punto de anulación de la licencia profesional. Se recomienda a los médicos nunca prescribir opioides a sí mismos o a su familia.

El tercer grupo está formado por sujetos que adquieren fármacos callejeros para sentirse bien ("elevarse"). Algunos tienen antecedentes de graves problemas antisociales, pero la mayoría tienen un nivel relativamente alto de funcionamiento premorbido. El comprador típico comienza el consumo ocasional de opioides después de haber experimentado con tabaco, seguido con alcohol, marihuana, y por último depresores o estimulantes encefálicos. El uso ocasional de opiáceos puede continuar por algún tiempo y algunos sujetos nunca aumentan su consumo al punto de desarrollar dependencia. En el caso de otros, se intensifica la frecuencia de consumo y la cantidad necesaria, aparece tolerancia, se dan excusas siempre respecto a problemas coexistentes y surge un síndrome florido de dependencia.

Los sujetos que dependen de opioides están en riesgo de experimentar con otras drogas. Es posible que usen alcohol para aplacar los problemas de supresión, intensificar la estimulación de los opioides y sustituirlos cuando no se cuente con ellos, incluso durante los tratamientos con metadona y otras terapias de mantenimiento o con antagonistas. El etilismo problemático, incluida la dependencia de alcohol, se observa en alrededor de la mitad de las personas que dependen de opioides. Al parecer el individuo consume cocaína en gran medida por las mismas razones por las que ingiere alcohol, y a menudo se

la administra por vía intravenosa con el opioide. Otra clase importante de fármacos son las benzodiazepinas, en particular en individuos sometidos a un programa de mantenimiento con metadona.

Una vez establecido el uso persistente de opioides, es probable que se presenten problemas graves. Al menos 25% de los usuarios habituales fallecen en término de 10 a 20 años (índice de mortalidad 15 veces mayor que el de la población general) por suicidio, homicidio, accidentes o enfermedades infecciosas como tuberculosis, hepatitis o SIDA; este último se ha vuelto una epidemia entre quienes usan drogas inyectables, y se estima que 60% de estos varones y mujeres portan el VIH (cap. 182). La mayoría de los individuos que dependen de opioides presentan exacerbaciones y remisiones frecuentes, pero es importante recordar que incluso sin tratamiento, alrededor de 35% logran la abstinencia por largo tiempo y a veces permanente, en particular después de cumplir 40 años de edad. Como ocurre con casi todos los enervantes, el pronóstico favorable se vincula con el antecedente de estabilidad marital y laboral y menos actividades delictivas previas no relacionadas con el consumo de drogas.

## O ABUSO Y DEPENDENCIA DE OPIOIDES

El primer paso en el tratamiento es identificar el problema. Es importante desechar el estereotipo erróneo de que los sujetos que dependen de opioides no tienen empleo ni hogar. Son posibles el abuso o la dependencia en toda persona que muestra síntomas de lo que podría ser supresión de opioides; en todo aquel que haya tenido un síndrome de dolor crónico; médicos, enfermeras y farmacéuticos y otras personas que tienen acceso fácil a opioides, y todos los enfermos que solicitan repetidamente analgésicos que se obtienen por prescripción. Antes de prescribir un analgésico opioide es importante reunir antecedentes personales completos que permitan dilucidar los perfiles de problemas vitales y cualquier dato de consumo de opioides. Si se sospecha un problema con tales drogas, puede ser útil reunir más datos al respecto de un pariente o amigo cercano. Además, los médicos deben buscar estígmata físicos de abuso (como serían pinchazos de aguja) y, si es apropiado, buscar opioides en la sangre o la orina.

Después de identificar la dependencia de opioides, la fase siguiente es la intervención tal como se describe en el caso del alcoholismo en el capítulo 387. El médico puede señalar al paciente la necesidad de que se continúe el tratamiento, incluso si éste logra la abstinencia, y también puede insistir en que se dispone de ayuda para lograr un estilo de vida sin drogas.

**SÍNTOMAS DE SUPRESIÓN.** Los síntomas de supresión, que por lo común son lo opuesto a los efectos agudos de la droga, incluyen náusea y diarrea, tos, epífora, micturación, rinitis, sudación profusa, espasmos de músculos y piloerección (carne de gallina) y también incrementos mínimos en temperatura corporal, frecuencia respiratoria y presión arterial. Además, junto con el deseo intenso de la droga pueden presentarse dolor corporal difuso, insomnio y bostezos. La supresión de opioides con semividas más breves, como morfina o heroína, por lo regular causan síntomas en término de 8 a 16 h desde la última dosis; la intensidad alcanza su punto mayor en término de 36 a 72 h de haber interrumpido el uso de la droga, y el síndrome agudo desaparece en cinco a ocho días. Una fase de abstinencia tardía que incluye inestabilidad leve del estado de ánimo, disfunción del sistema autónomo y cambios de umbral del dolor y perfiles de sueño puede persistir seis meses o más y probablemente contribuye a la recaída. En el caso de opioides de acción más larga como la metadona o la morfina de liberación continua, es posible que no surjan signos durante varios días y alcancen su máximo siete a 10 días después.

**TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SUPRESIÓN.** Es indispensable hacer una exploración física minuciosa que incluya evaluación de la función neurológica y buscar infecciones focales y generalizadas, en particular abscesos. Los métodos de laboratorio incluyen evaluación de la función hepática, y en usuarios de drogas intravenosas, detección de VIH y virus de hepatitis B y C.

Un esquema terapéutico contra los síntomas de supresión incluye la administración de cualquier opioide (p. ej., 10 a 25 mg de metadona dos veces al día) el día primero, para aplacar los síntomas. Después de algunos días de estabilizar las dosis, la cantidad del opioide se disminuye todos los días 10 a 20% de la dosis original del primer día. Sin embargo, en muchas entidades federativas de Estados Unidos no se acepta o tiene limitaciones la desintoxicación a base de opioides. En tales circunstancias, las farmacoterapias suelen centrarse en el alivio de síntomas como diarrea con loperamida, congestión nasal con descongestivos y dolor con analgésicos no opioides (como ibuprofén). Se puede mejorar la comodidad administrando clonidina (un agonista adrenérgico α<sub>2</sub>) en dosis hasta de 0.3 mg dos a cuatro veces al día para aplacar la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Es importante cuantificar en forma seriada la presión arterial. Algunos clínicos amplían el régimen con dosis pequeñas a moderadas de benzodiazepinas durante dos a cinco días para reducir la agitación y favorecer el sueño. Se ha planteado un método ultrarrápido de desintoxicación que utiliza sedación profunda y precipitación de los síntomas de supresión por medio de naltrexona, pero conlleva muchos peligros inherentes y hay escasas o nulas pruebas de su eficacia.

**REHABILITACIÓN.** La estrategia básica, que es semejante a la que se sigue en alcohólicos, incluye desintoxicación y la fijación de objetivos reales para la abstinencia y mejoría de las funciones vitales, junto con consejo y educación para incrementar la motivación orientada a la abstinencia. Es esencial para evitar recidivas el "compromiso" permanente por parte del paciente para conservar su vida sin el consumo de sustancias ilícitas.

En gran parte de los programas los pacientes reciben enseñanza sobre su responsabilidad para mejorar su vida, y la motivación para la abstinencia mejora al dar información sobre los problemas médicos y psicológicos que cabe esperar en caso de persistir la dependencia. Se anima a los pacientes y sus familiares a establecer un modo de vida sin opioides al aprender a afrontar el dolor crónico y elaborar planes vocacionales realistas. Se orienta también al sujeto dependiente para establecer un grupo de "amigos" libres de la droga y participar en grupos de autoayuda como Narcóticos o Alcohólicos Anónimos.- este último-grupo es adecuado para personas que dependen de estupefacientes, independientemente de la droga usual de la que se abusa. Otro componente terapéutico importante es evitar las recaídas, orientado a identificar los elementos desencadenantes para el regreso al consumo de drogas y a crear estrategias de afrontamiento apropiadas.

El médico puede brindar gran parte de esta orientación y consejo o enviar a sus pacientes a programas formales de rehabilitación que incluyen clínicas de mantenimiento a base de metadona, programas que utilizan antagonistas de narcóticos y comunidades terapéuticas. La vigilancia a largo plazo de pacientes tratados indica que alrededor de un tercio termina por librarse de la droga y 60% ya no usan más opioides.

**Mantenimiento con opioides.** Los programas de mantenimiento con metadona o buprenorfeno deben utilizarse sólo de manera conjunta con enseñanza y orientación. El objetivo es contar con un fármaco sustitutivo que sea legalmente accesible, inocuo, que pueda ingerirse y tenga semivida larga, para consumirlo una sola vez al día. Ello podrá auxiliar a las personas que han fracasado repetidas veces en los programas sin drogas para mejorar su función dentro de la familia y el trabajo, disminuir los problemas legales y mejorar la salud. Es posible que las personas que no abandonan la fase de mantenimiento con metadona mejoren tanto su comportamiento antisocial como su estado laboral.

La metadona es un opioide de larga acción cuya dosis óptima estaría entre 80 y 120 mg/día (objetivo que se alcanza por incrementos lentos y cuidadosos con el paso del tiempo); dicho nivel es óptimo y eficaz para bloquear la euforia inducida por heroína, disminuir el deseo imperioso de droga y conservar la abstinencia de opioides ilegales. Más de 75% de los pacientes en clínicas que usan metadona y están perfectamente supervisados tal vez no consuman heroína durante seis meses o más. La metadona se administra en un preparado líquido ingerible una vez al día en el programa y el sujeto lleva a su hogar dosis para el fin de semana. Ospesúes de un lapso de mantenimiento (seis meses a un año o más) el clínico tratará de disminuir lentamente la dosis en alrededor de 5% por semana. Sin embargo, algunas personas no pueden disminuir la dosis del fármaco y necesitan seguir una estrategia de sostén a largo plazo.

Otro fármaco que se ha utilizado para el tratamiento de sostén es la buprenorfina, agonista mu de opioides y antagonista. Una dosis de 6 a 12 mg de dicho fármaco equivale en términos generales a 35 a 60 mg de metadona. Por medio del líquido o la tabletta sublingual es posible aumentar poco a poco las dosis y llegar a 8 a 16 mg/día en los primeros dos meses. Se necesitan a veces dosis de 16 a 32 mg/día de tratamiento si el fármaco se administra tres veces por semana. Se puede utilizar la buprenorfina como fármaco único o combinado con la naltrexona, un antagonista (2 a 8 mg de buprenorfina con 0.5 a 2 mg de naltrexona) que desencadena la abstinencia si la persona disuelve las tabletas y se las inyecta por vía IV. La buprenorfina conlleva algunas ventajas como sería el escaso peligro de sobredosis, la desintoxicación posiblemente más fácil que la que se observa con la metadona y un probable efecto de "techo" en que con dosis mayores no se intensifica la euforia. También puede administrarlos en el consultorio un médico que haya completado un programa exigido de adiestramiento. Algunos estudios señalan igual eficacia de la buprenorfina y la metadona, en tanto que otros sugieren cifras altas de deserción o el consumo más concomitante de fármacos ilícitos con la buprenorfina, en comparación con la metadona. Como ocurre con todos los opioides, existe el peligro de utilizar erróneamente dicho fármaco.

En el pasado, en Inglaterra se utilizaron programas de mantenimiento a base de heroína, con objetivos y directrices semejantes a los de los actuales programas con metadona. No hay pruebas de que la fase de mantenimiento con heroína conlleve

ventajas en relación con la metadona, y el método con heroína agrava el peligro de que la droga se venda en las calles.

**Antagonistas de opioides.** Los antagonistas opiáceos (como la naltrexona) compiten con la heroína y otros opioides a nivel de los receptores y así aminoran los efectos de los agonistas opioides. Administrados por largo tiempo con el objetivo de bloquear el efecto placentero ("elevación") del opioide, pueden ser útiles como parte de un tratamiento global que incluya orientación y apoyo. Dosis de 50 mg de naltrexona al día antagonizan 15 mg de heroína durante 24 h, y dosis más altas (125 a 150 mg), quizás más eficaces, bloquean los efectos de 25 mg de heroína intravenosa incluso tres días. Para no desencadenar un síndrome de supresión, los pacientes deben estar sin opioides cinco días, como mínimo, antes de comenzar el tratamiento con naltrexona, y en primer lugar se les estimula con 0.4 a 0.8 mg de naloxona, un agente de acción más corta, para tener la seguridad de que tolerarán el antagonista de acción más larga. Después de esta fase se aplica una dosis de prueba de 10 mg de naltrexona, que puede producir síntomas de supresión en 0.5 a 2 h. Si los síntomas no se presentan se puede comenzar con la dosis usual de 40 a 150 mg tres veces por semana.

**Programas sin droga.** La mayoría de los sujetos que dependen de opioides se incorporan a programas terapéuticos que están basados predominantemente en las estrategias conductuales cognitivas de mejorar el compromiso para lograr la abstinencia, auxiliar a los pacientes a rehacer sus vidas sin enervantes y evitar la recidiva. Ya sea en programas intrahospitalarios o extrahospitalarios, los pacientes no reciben medicamentos.

Una variante de esta estrategia se puede utilizar en personas que difícilmente conservan un estado sin drogas. En estos casos, se incorporan los elementos básicos del tratamiento no ambulatorio por largo tiempo (un año o más) en una comunidad terapéutica. La persona comienza con una inmersión casi total en el entorno, en que otros individuos en diversas etapas de recuperación se tornan el grupo de apoyo primario, brindan consejo y una atmósfera sin drogas en que la persona dependiente de opioides evoluciona hasta llegar a niveles cada vez mayores de independencia, incluso al grado de asumir un trabajo fuera de la atmósfera terapéutica.

Como ocurre en el tratamiento en todos los trastornos por estupefacientes, es probable que elementos como orientación, tratamientos conductuales y enfoques relativamente sencillos para la psicoterapia contribuyan de manera significativa para obtener resultados positivos. La mayoría de los programas se centran en: enseñar métodos para afrontar el estrés, mejorar el conocimiento de atributos de la personalidad, enseñar mejores estilos cognitivos y a través del proceso de evitar recaídas, abordar factores que pudieran contribuir a la intensificación del deseo de droga, a un acceso fácil a las drogas, o a períodos de menor motivación. La combinación de estas terapias con las estrategias descritas al parecer es la que produce los mejores resultados.

Por último, es importante comentar aspectos de prevención. Excepto en el caso de sujetos en fase terminal, los médicos deben vigilar con enorme cuidado el uso de opioides en sus pacientes, de modo que administren las dosis más bajas que convengan en la práctica y aplicarlas por un período tan breve como lo justifique el nivel del dolor en el paciente promedio. Los médicos también deben vigilar su propio riesgo de abuso y dependencia de opioides, y nunca se prescribirán ni administrarán a sí mismos estas drogas. En el caso de la persona que depende de drogas intravenosas y que no es médico, se harán todos los intentos posibles para evitar el contagio de SIDA, hepatitis, endocarditis bacterianas y otras consecuencias del uso de agujas contaminadas, mediante programas de mantenimiento a base de metadona y programas de intercambio de agujas.

## **LECTURAS ADICIONALES**

JOHNSTON LD et al: *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings*, 2005. Bethesda, MD, National Institute on Drug Abuse

SCHUCKIT MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 6th ed. New York, Springer, 2006

STRANG J et al: Does prescribing for opiate addiction change after national guidelines? Methadone and buprenorphine prescribing to opiate addicts by general practitioners and hospital doctors in England, 1995-2005. Addiction 102(5):761,2007

# 389 Cocaína y otras drogas comunes

jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

El comienzo y la perpetuación del abuso de cocaína y otros psicoestimulantes dependen de la interacción compleja entre sus propiedades farmacológicas y su disponibilidad relativa; la personalidad y las expectativas del usuario y el contexto ambiental en que se consume la droga. Se ha vuelto una situación cada vez más frecuente el abuso de varias drogas, es decir, el empleo simultáneo de varias de ellas con diferentes efectos farmacológicos. Algunas formas de dicho abuso como la combinación de heroína y cocaína por vía intravenosa, son particularmente peligrosas y siguen siendo un grave problema en personas que acuden a las salas de urgencia de hospitales. A veces se usa una droga para intensificar los efectos de otra como sería la mezcla de benzodiazepinas y metadona o de cocaína y heroína en sujetos que reciben metadona como fármaco de sostén.

El consumo crónico de cocaína y psicoestimulantes puede asociarse con diversas consecuencias negativas para la salud, que van desde afecciones pulmonares hasta disfunción reproductiva. Trastornos preexistentes como hipertensión y cardiopatía pueden ser agravados por la drogadicción, y el uso combinado de dos o más drogas puede acentuar complicaciones médicas asociadas con el consumo de una sola de ellas. Las consecuencias adversas de las toxicomanías son complicadas aún más por la mayor vulnerabilidad a infecciones.

El abuso de drogas agrava el peligro de exposición al VIH. El abuso de cocaína y psicoestimulantes contribuye al peligro de infección por dicho virus, en parte por supresión de la inmunidad. Además, el empleo combinado de cocaína y opiáceos suele acompañarse de uso compartido de agujas por los usuarios de drogas intravenosas; estos últimos siguen siendo el mayor grupo individual de personas infectadas por VIH en varias zonas metropolitanas importantes de Estados Unidos, así como en áreas urbanas de Escocia, Italia, España, Tailandia y China.

## COCAÍNA

La cocaína es un estimulante y anestésico local con potentes propiedades vasoconstrictoras. Las hojas de la *coca* (*Erythroxylon coca*) contienen alrededor de 0.5 a 1% de cocaína. La droga produce efectos fisiológicos y conductuales por las vías oral (PO), intranasal o intravenosa (IV), o por inhalación después de pirólisis. Los efectos de refuerzo de la cocaína al parecer dependen de sus acciones en neuronas dopamínergicas en el sistema mesolímbico. La cocaína intensifica las concentraciones sinápticas de los neurotransmisores monoamínicos dopamina, noradrenalina y serotonina al unirse a proteínas transportadoras en las neuronas presinápticas y bloquear la recaptación.

**Prevalencia del Consumo de COCaína.** La cocaína tiene amplia disponibilidad en Estados Unidos, y el abuso de esa droga se produce prácticamente en todos los estratos sociales y económicos de la sociedad. La prevalencia del abuso de cocaína en la población general se ha acompañado de un aumento de ese abuso entre los adictos a la heroína, incluidos los pacientes que participan en programas de mantenimiento con metadona. La cocaína intravenosa se emplea a menudo con heroína por la misma vía, una combinación que atenúa el "bajón" poscocaína y reemplaza la "elevación" de la heroína, bloqueada por la metadona, dada la "elevación" de la cocaína.

**Intoxicación aguda y crónica por cocaína.** Ha habido un incremento impresionante de la administración intravenosa y de la inhalación de material pirolizado fumado. Tras la administración intranasal, se aprecian cambios del estado de ánimo y de las sensaciones a los 3 a 5 min, con un efecto máximo a los 10 a 20 min. La duración del efecto de la cocaína rara vez supera 1 h tras la administración intranasal. La inhalación de materiales pirolizados comprende la inhalación de crack o cocaína o el fumar pasta de coca (un producto obtenido al extraer preparaciones de coca con disolventes inflamables), y el fumar cocaína en forma de base libre. La cocaína en forma de base libre, como la preparada con bicarbonato sódico (crack), se está haciendo cada vez más popular por la potencia relativamente elevada de estos compuestos y la rapidez de su acción (8 a 10 s tras fumarla).

La cocaína produce una estimulación breve proporcional a la dosis, mejora el estado de ánimo y aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La temperatura corporal suele aumentar tras su administración que, en dosis altas, puede inducir hipertermia letal o hipertensión. Debido a que la cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, potencia la actividad del sistema nervioso simpático; tiene semivida plasmática corta, de casi 45 a 60 min; se metaboliza en primer lugar mediante las esterasas del plasma y sus metabolitos se excretan en la orina. En los adictos crónicos, sus efectos euforizantes son de muy escasa duración debido probablemente a un fenómeno de tolerancia, tanto aguda como crónica. Los adictos crónicos a la cocaína a menudo refieren la autoadministración frecuente de la droga (dos a tres veces por hora). El alcohol se usa para modular la "estimulación" de la cocaína y la disforia asociada con la desaparición brusca de sus efectos. En la sangre y la orina de las personas que abusan simultáneamente de alcohol y cocaína se ha detectado un metabolito de esta última, el cocaetileno. Este metabolito induce alteraciones de la función cardiovascular similares a las de la cocaína propiamente dicha, y las consecuencias fisiopatológicas del abuso combinado de alcohol y cocaína pueden ser aditivas cuando la persona se autoadministra ambas sustancias juntas.

La suposición generalizada de que el uso de cocaína es relativamente inocuo se ve desmentida por los informes de muertes por depresión respiratoria, arritmias cardíacas y convulsiones asociadas al uso de cocaína. Además de convulsiones generalizadas, las complicaciones neurológicas comprenden cefaleas, accidentes cerebrovasculares de origen isquémico o hemorrágico, o hemorragia subaracnoidea. Los estudios con espectroscopia de resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS) permiten detectar trastornos del riego sanguíneo y de la perfusión cerebrales en las personas con adicción a la cocaína. Los individuos que inhalan crack pueden padecer enfermedades pulmonares graves, lo que se atribuye a los efectos directos de la sustancia y de los disolventes residuales contaminantes del material fumado. También se han observado casos de necrosis hepática después del consumo de crack.

Aunque los varones y las mujeres adictos a la cocaína refieren que esta droga aumenta la libido, su uso crónico la reduce significativamente y afecta la función reproductora. En los varones adictos a la cocaína se han observado impotencia y ginecomastia, y estas anomalías persisten durante mucho tiempo después de abandonar la droga. Las mujeres adictas tienen trastornos importantes del ciclo menstrual, con galactorrea, amenorrea y esterilidad. La adicción crónica a la cocaína puede causar hiperprolactinemia persistente, como consecuencia de los trastornos inducidos por la droga en la regulación dopamínérgica de la secreción de prolactina por la hipófisis. La adicción a la cocaína en las mujeres embarazadas, especialmente su consumo en forma de crack fumado, ha dado lugar a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en el feto y enfermedades cardiovasculares perinatales y trastornos cerebrovasculares en la madre. Sin embargo, es probable que el abuso de cocaína no sea la única causa de estos trastornos perinatales, ya que muchos de los problemas asociados al abuso materno de cocaína, incluidos la mala nutrición y el estado general de salud deficiente, así como la polidrogadicción, contribuyen también al riesgo de enfermedad perinatal.

La adicción prolongada a la cocaína puede causar ideación paranoide y alucinaciones visuales y auditivas, un estado similar a la alucinosis alcohólica. También se produce dependencia psicológica de la droga, que se manifiesta por la incapacidad de abstenerse de un uso compulsivo frecuente. Aunque sigue suscitando controversia el hecho de si ocurren o no síndromes de suspensión, con agitación psicomotriz e hiperactividad vegetativa, pueden producirse depresiones graves ("bajón") después de una intoxicación con cocaína en los cuadros de supresión de la droga.

## O Sobreosesis Y USO CRÓNICO DE COCAÍNA

**El tratamiento de la sobreosesis de cocaína representa una urgencia médica que se trata más adecuadamente en una unidad de cuidados intensivos. La toxicidad de la cocaína produce un estado hipoadrenérgico caracterizado por hipertensión, taquicardia, convulsiones tonicoclónicas, disnea y arritmias ventriculares. El diazepam intravenoso en dosis de hasta 0.5 mg/kg, administrado durante 8 h, resulta eficaz en el control de las convulsiones. Las arritmias ventriculares se han tratado con éxito mediante la administración de 0.5 a 1 mg de propranolol por vía intravenosa. Debido a que muchos casos de mortalidad relacionada con la cocaína también se han asociado al uso simultáneo de otras drogas ilegales (especialmente de heroína), el médico debe estar preparado para instaurar un tratamiento de urgencia eficaz frente a la toxicosis por múltiples drogas.**

El tratamiento del consumo crónico de cocaína requiere un esfuerzo combinado de médicos de atención primaria, psiquiatras y personal de asistencia psicosocial. La abstinencia temprana del uso de cocaína se complica a menudo con síntomas de depresión y culpa, insomnio y anorexia, que pueden ser tan graves como los observados en los trastornos mayores del estado de ánimo. Para inducir una remisión prolongada del uso de la droga, resultan a menudo útiles la psicoterapia individual y de grupo, la terapia familiar y los programas de ayuda mutua con pacientes que tienen el mismo problema. Con el fin de reducir la duración y la gravedad del abuso y la dependencia de la cocaína, se han administrado muchos de los fármacos actualmente empleados para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, ninguno de los fármacos disponibles es a la vez seguro y muy eficaz, ni para la desintoxicación ni para mantener el estado de abstinencia. Algunas intervenciones psicoterapéuticas han resultado eficaces en ocasiones; no obstante, no existe una forma determinada de psicoterapia, ni de modificación de la conducta que obtenga beneficios especiales.

## MARIHUANA Y COMPUESTOS DE CANNABIS

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 compuestos, además de la sustancia psicoactiva delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Los cigarrillos de marihuana se preparan con las hojas y las yemas de las flores de la planta; un cigarrillo típico de marihuana contiene entre 0.5 y 1 g de materia vegetal. Aunque la concentración habitual de THC oscila entre 10 y 40 mg, se han detectado concentraciones superiores a 100 mg por cigarrillo. El hachís se prepara con resina concentrada de *Cannabis sativa* y contiene concentraciones de THC de entre 8 y 12% en peso. El "aceite de hachís", un extracto liposoluble de la planta, puede contener concentraciones de THC de 25 a 60% y se puede añadir a la marihuana o al hachís para aumentar la concentración de THC. La forma de autoadministración más común de la marihuana y el hachís consiste en fumarlos. Durante la pirólisis se liberan en el humo más de 150 compuestos, además del THC. Aunque la mayor parte de estas sustancias no tienen propiedades psicoactivas, sí pueden ejercer efectos fisiológicos.

El THC se absorbe con rapidez desde los pulmones a la sangre y desde ésta pasa de inmediato a los tejidos. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado, donde se convierte en 11-hidroxi-THC, un compuesto psicoactivo, y en más de 20 metabolitos adicionales. Muchos metabolitos del THC se excretan por las heces, con un ritmo de depuración relativamente lento en comparación con la mayor parte de las sustancias psicoactivas.

Se han identificado receptores específicos de los cannabinoides (CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>) en el sistema nervioso central, incluida la médula espinal, y en el sistema nervioso periférico. Hay una alta densidad de estos receptores en la corteza cerebral, los ganglios de la base y el hipocampo. Los linfocitos T y B también poseen los receptores mencionados y ellos al parecer median las propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras de tales compuestos. Se ha identificado un ligando natural similar al THC en el sistema nervioso, donde está ampliamente distribuido.

**Prevalencia del consumo de marihuana.** La marihuana es la droga ilegal más consumida en Estados Unidos. La prevalencia de su consumo es particularmente elevada entre los adolescentes; los estudios sugieren que alrededor de 37% de los estudiantes de educación secundaria en ese país la han consumido. La marihuana es relativamente barata, y muchas personas la consideran menos peligrosa que otras drogas y sustancias. En muchas comunidades, se encuentran formas muy potentes de marihuana ("sin semilla"), y el uso concomitante de marihuana con crack-cocaína y fenciclidina está aumentando.

**Intoxicación aguda y crónica por marihuana.** La intoxicación aguda por marihuana y compuestos de cannabis depende de las dosis de THC y de la vía de administración. El THC se absorbe de forma más rápida cuando se fuma la marihuana que cuando los compuestos de cannabis se ingieren por vía oral. La forma más común de intoxicación aguda consiste en una percepción subjetiva de relajación y euforia suave que se asemeja a la intoxicación ligera a moderada por alcohol. Esto suele ir acompañado de cierta perturbación del pensamiento, de la capacidad de concentración y de las funciones perceptivas y psicomotoras. Las dosis más elevadas de cannabis pueden producir efectos sobre el comportamiento análogos a los de la intoxicación alcohólica grave. Aunque los efectos de la intoxicación aguda por marihuana son relativamente benignos en los usuarios normales, la droga puede desencadenar trastornos emocionales graves en personas que tienen antecedentes psicóticos o proble-

mas neuróticos. Como ocurre con otros compuestos psicoactivos, la actitud (expectativa del usuario) y el lugar (contexto ambiental) son determinantes importantes del tipo y gravedad de la alteración del comportamiento (intoxicación conductual).

Tal como ocurre con el abuso de cocaína, opioides y alcohol, quienes abusan por largo tiempo de la marihuana pierden interés en los objetivos socialmente deseables y dedican siempre más tiempo a obtener y consumir la droga. Sin embargo, el THC no causa un "síndrome amotivacional" específico y único. Los muchos síntomas que se atribuyen a la marihuana son difíciles de distinguir de las depresiones leves y de las disfunciones de la maduración, a menudo asociadas con una adolescencia prolongada. El uso crónico de la marihuana también aumenta el riesgo de síntomas psicóticos en personas con antecedentes de esquizofrenia. Quienes comienzan a consumir marihuana inhalada antes de los 17 años más adelante pueden presentar graves trastornos cognitivos y neuropsicológicos y estar en mayor peligro de presentar problemas de consumo de varias drogas y de alcohol en la vida posterior.

**Efectos físicos.** La hiperemia de conjuntivas y la taquicardia constituyen los signos físicos inmediatos más frecuentes de fumar marihuana. La tolerancia de la taquicardia inducida por dicha droga surge rápidamente entre los usuarios comunes. Sin embargo, la inhalación del humo de marihuana puede desencadenar angina en sujetos con el antecedente de insuficiencia coronaria. La angina inducida por el ejercicio puede agravarse después del uso de marihuana en mayor grado que después de fumar cigarrillos. Hay que recomendar decididamente a todo cardiópata que no fume marihuana ni use compuestos cannábicos.

En los fumadores de marihuana que la consumen a diario se ha descubierto una disminución significativa de la capacidad vital pulmonar. Debido a que esta forma de consumo generalmente supone la inhalación profunda y la retención prolongada del humo de la marihuana, los fumadores de esta sustancia pueden presentar irritación bronquial crónica. El deterioro de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en respiración única (*carbón monoxide diffusing capacity of the lung, DL<sub>A</sub>Q*) es mayor en las personas que fuman marihuana y tabaco que en las que fuman sólo tabaco.

Aunque la marihuana también se ha asociado con efectos adversos sobre una serie de aparatos y sistemas, muchos de estos estudios deben repetirse y confirmarse. Por ejemplo, la correlación descrita entre el consumo de marihuana y la disminución de la concentración de testosterona en los varones no está confirmada. También se han descrito disminución del número y de la movilidad de los espermatozoides y anomalías de su morfología después de consumirla. En estudios prospectivos se demostró una correlación significativa entre el retraso del crecimiento y desarrollo fetales y el consumo intenso de marihuana durante el embarazo. También se ha implicado a la marihuana en trastornos del sistema inmunitario, en anomalías cromosómicas y en la inhibición de la síntesis de RNA, DNA y proteínas, pero estos resultados no se han confirmado o relacionado con ningún efecto fisiológico específico de la marihuana en el ser humano.

**Tolerancia y dependencia física.** Los consumidores habituales de marihuana adquieren con rapidez tolerancia a los efectos psicoactivos de esta sustancia, y a menudo la fuman con más frecuencia y tratan de conseguir compuestos de cannabis más potentes. La tolerancia a los efectos fisiológicos de la marihuana se adquiere a un ritmo distinto; por ejemplo, la tolerancia a la taquicardia surge muy rápidamente, pero la tolerancia a la hiperemia conjuntival es mucho más lenta. La tolerancia a los efectos fisiológicos y sobre el comportamiento disminuye con rapidez cuando se interrumpe el consumo de la droga.

En los consumidores crónicos de marihuana se han descrito signos y síntomas de abstinencia cuya gravedad depende de la dosis y de la antigüedad del hábito. Estos síntomas consisten en temblor, nistagmo, sudación, náusea, vómito, diarrea, irritabilidad, anorexia y alteraciones del sueño. Los signos y síntomas de abstinencia en los usuarios crónicos de marihuana suelen ser relativamente leves en comparación con los observados en los adictos a los opiáceos o al alcohol, y rara vez requieren intervención médica o farmacológica. Después del consumo continuado de compuestos de cannabis durante largos períodos pueden aparecer síndromes de supresión más graves y prolongados.

**USO terapéutico de la marihuana.** Se ha propuesto que la marihuana, en forma de cigarrillo o como cannabinoide oral sintético (dronabinol), posee algunas propiedades que pueden ser útiles en determinadas situaciones clí-

nicas. Entre ellas se encuentran los efectos antieméticos para los pacientes en quimioterapia, los efectos favorecedores del apetito en los enfermos de SIDA, la reducción de la presión ocular en el glaucoma, y la reducción de la espasticidad en los enfermos de esclerosis múltiple, así como en otras enfermedades neurológicas. Con la posible excepción de la caquexia relacionada con el SIDA, ninguno de estos atributos de la marihuana es claramente superior a otras terapias disponibles.

## METANFETAMINA

La metanfetamina se conoce con muy diversas denominaciones populares en entornos legales e ilegales. En Estados Unidos aumentaron sustancialmente (de 3 a 8%) entre 1994 y 2004 las hospitalizaciones para el tratamiento del abuso de dichas drogas. El incremento mencionado tuvo efecto a pesar de confiscaciones, cierre de laboratorios clandestinos que producen ilegalmente tal estimulante y un incremento en los programas de prevención del abuso del psicoestimulante.

La metanfetamina se puede administrar al ingerirla o inhalarla o al aspirarla por la boca y también por inyección IV. Las personas que abusan de ella o que muestran dependencia de su consumo indican que ocasiona sentimientos de euforia y disminuye la fatiga que surge con situaciones difíciles de la vida diaria. Entre las consecuencias adversas del abuso de tal estimulante están cefalea, dificultad para la concentración, menor apetito, dolor abdominal, vómito o diarrea, perturbaciones del sueño, comportamiento paranoide o agresivo y psicosis. El abuso crónico puede ocasionar caries dental intensa, en la cual los dientes están oscuros y frágiles. Los efectos tóxicos graves y letales pueden asumir la forma inicialmente de hipertensión, arritmias o insuficiencia cardíaca, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico, hemorragia intracerebral, convulsiones o coma. Las metanfetaminas aumentan la liberación de monoaminas neurotransmisoras (dopamina, noradrenalina y serotonina) de las neuronas presinápticas. Se cree que los efectos euforizantes y de refuerzo de esta clase de droga son mediados por la dopamina y el sistema mesolímbico, mientras que los efectos cardiovasculares están relacionados con la noradrenalina. Los estudios con espectroscopia por resonancia magnética sugieren que el consumo crónico de metanfetamina puede lesionar las áreas frontales y los ganglios básales del cerebro.

El tratamiento de la sobredosis de metanfetamina es en gran parte sintomático. El cloruro amónico puede ser útil para acidificar la orina y potenciar la eliminación de la droga. La hipertensión puede responder a nitroprusiato sódico o a antagonistas adrenérgicos alfa. Los sedantes disminuyen la agitación y otros signos de hiperactividad del sistema nervioso central. El tratamiento de la dependencia de metanfetamina puede realizarse tanto en régimen de internamiento como ambulatorio, con estrategias similares a las descritas previamente para el abuso de cocaína.

El MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), o *éxtasis*, es un derivado de la metanfetamina. Suele consumirse por vía oral, pero puede inyectarse o inhalarse; sus efectos duran 3 a 6 h. Además de los efectos similares a los de la metanfetamina, el MDMA puede provocar alucinaciones vividas y otras alteraciones perceptivas.

En el último decenio en Estados Unidos se ha notificado un incremento de ocho tantos en los incidentes causados por MDMA, que culminan en atención en las salas de urgencias. Estudios recientes han indicado que el consumo de MDMA se acompaña de deficiencias en la esfera cognitiva y la memoria y un síndrome leve de abstinencia una vez que se interrumpe su uso. Apenas se comienzan a conocer las consecuencias a largo plazo del consumo de MDMA como droga de "abuso por placer".

## DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO

El descubrimiento accidental de los efectos psicodélicos de la dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD) en 1947 culminó con un abuso epidémico de esta sustancia durante el decenio de 1960. El establecimiento de leyes y regulaciones para la fabricación y distribución de la LSD (clasificada como sustancia del grupo I de la *US Food and Drug Administration* [FDA]), así como el reconocimiento público de que las experiencias psicodélicas con LSD eran un peligro para la salud, dieron lugar a una reducción significativa de su consumo. La droga sigue gozando de cierta popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes. Hay datos recientes de que la prevalencia del uso de LSD entre los jóvenes está aumentando en ciertas comunidades de Estados Unidos.

La LSD es una droga muy potente; dosis por vía oral de tan sólo 20 pg pueden causar efectos psicológicos y fisiológicos profundos. Minutos después de la ingestión por vía oral de 0.5 a 2 pg/kg, aparecen síntomas y signos como

taquicardia, hipertensión, dilatación de las pupilas, temblor e hiperpirexia. En los siguientes 30 min a la ingestión de LSD se produce una serie de alteraciones extrañas, a menudo conflictivas, de la percepción y del estado de ánimo, como ilusiones visuales, sinestesias y labilidad extrema del estado de ánimo. Estos efectos de la LSD pueden durar de 12 a 18 h, a pesar de que su semivida es de sólo 3 horas.

Cuando la droga se consume una o más veces al día durante un periodo de cuatro días o más, aparece rápidamente tolerancia a las alteraciones inducidas en la función psicológica. La abstinencia brusca después del uso continuado no produce signos ni síntomas de supresión. Hasta la fecha no se han publicado casos clínicos de muerte causada por los efectos directos de la dietilamida del ácido lisérgico.

La urgencia médica aguda más frecuentemente asociada con el uso de LSD son los episodios de angustia ("ataques de pánico"), que pueden durar 24 h (el "mal viaje"). La mejor forma de tratar estos problemas es tranquilizar al paciente y, en caso de necesidad, administrar pequeñas dosis de ansiolíticos. Las consecuencias adversas del uso crónico de LSD consisten en aumento del riesgo de psicosis esquizofreniforme y trastornos de la memoria, la resolución de problemas y el pensamiento abstracto. Estos trastornos se tratan mejor en centros psiquiátricos especializados.

## FENCICLIDINA

La fenciclidina (*phencyclidine*, PCP), un derivado de la ciclohexilamina, se usa mucho en medicina veterinaria para inmovilizar durante poco tiempo a animales grandes y a veces se describe como un anestésico disociativo. La PCP se une a los receptores ionotrópicos del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso, bloqueando la corriente de iones a través de estos canales; su síntesis es fácil, y su consumo afecta sobre todo a jóvenes y polidrogadictos; se ingiere por vía oral, se fuma o inyecta por vía intravenosa. También se usa como adulterante en ventas ilegales de THC, LSD, anfetaminas o cocaína. El preparado clandestino más frecuente, el "*polvo de ánger*", es un polvo blanco granulado que contiene entre 50 y 100% de droga. Las dosis bajas (5 mg) producen agitación, excitación, decremento de la coordinación motora, disartria y analgesia. Los consumidores pueden presentar nistagmo horizontal o vertical, rubefacción, diaforesis e hiperacusia. Las alteraciones del comportamiento comprenden distorsiones de la imagen corporal, desorganización del pensamiento y sensación de enajenación. Las dosis mayores (5 a 10 mg) pueden producir sialorrea, vómito, mioclonia, fiebre, estupor o coma. Las dosis de PCP de 10 mg o más causan convulsiones, opistotónos y postura de descerebración, que pueden ir seguidos de coma prolongado.

El diagnóstico de sobredosis de PCP resulta difícil porque los síntomas iniciales del paciente pueden sugerir una reacción esquizofrénica aguda. La confirmación es posible si se determina la concentración de PCP en suero y orina. Actualmente es posible realizar análisis de esta sustancia en casi todos los centros toxicológicos. Tras la ingestión de dosis elevadas de PCP, se detectan concentraciones urinarias altas durante uno a cinco días.

La sobredosis de PCP requiere medidas rápidas de soporte vital, con tratamiento del coma, de las convulsiones y de la depresión respiratoria en una unidad de cuidados intensivos. No existe un antídoto o antagonista específico para la PCP, pero su excreción puede facilitarse mediante acidificación de la orina y lavado gástrico. La muerte por sobredosis de PCP puede ocurrir como consecuencia de combinaciones de hipersecreción faríngea, hipertermia, depresión respiratoria, hipertensión grave, convulsiones, encefalopatía hipertensiva y hemorragia intracerebral.

La psicosis aguda asociada al uso de PCP debe considerarse una urgencia psiquiátrica, ya que los pacientes corren un alto riesgo de suicidio o de violencia extrema hacia los demás. Las fenotiazinas no deben usarse para el tratamiento de la psicosis aguda por PCP, ya que potencian los efectos anticolinérgicos de la droga. El haloperidol (5 mg por vía intramuscular) se ha administrado cada hora para inducir la supresión del comportamiento psicótico. La PCP, al igual que la LSD y la mezcalina, produce vasoespasmo de las arterias cerebrales con dosis relativamente bajas. El consumo crónico de PCP causa insomnio, anorexia, alteraciones sociales y de comportamiento acusadas y, en algunos casos, esquizofrenia crónica.

## POLIDROGADICCIÓN

Aunque los drogadictos suelen mostrar preferencia por una droga en particular, como el alcohol o los opiáceos, el uso concurrente de otras drogas es habitual. El uso de múltiples drogas implica a menudo el consumo de sustancias con efectos farmacológicos distintos a los de la droga favorita. Por ejemplo, el uso simultáneo de compuestos distintos, como estimulantes

y opiáceos o estimulantes y alcohol, es bastante frecuente. La diversidad de combinaciones de drogas parece demostrar que el refuerzo fundamental de uso de varias drogas es intentar conseguir variaciones perceptibles de cómo uno se encuentra, más que una dirección particular de cambio (estimulación o sedación). También se ha probado que la intoxicación por alcohol y opiáceos está asociada a un aumento del consumo de tabaco. Actualmente se dispone de escasa información adecuada sobre las interacciones de las drogas; sin embargo, se sabe que el uso combinado de cocaína, heroína y alcohol aumenta el riesgo de efectos tóxicos y de consecuencias médicas adversas, en comparación con el riesgo asociado al consumo de una sola de esas drogas. Un determinante práctico de los patrones de uso de varias drogas es la disponibilidad y costo de estas sustancias. Hay muchos ejemplos de modelos de uso de drogas determinados por la situación. Así, el consumo de alcohol y las complicaciones médicas que lo acompañan son uno de los problemas más graves de los ex adictos a la heroína que participan en los programas de mantenimiento con metadona.

El médico debe reconocer que la perpetuación del consumo y dependencia de varias drogas no es necesariamente un síntoma de trastorno emocional subyacente. Ni el alivio de la ansiedad ni la reducción de la depresión justifican el inicio y la perpetuación del abuso de varias drogas. La depresión y la ansiedad graves son con igual frecuencia el resultado del abuso de drogas como su causa. Hay ciertos datos que indican que alguna de las consecuencias adversas de la drogadicción puede reforzar o mantener el abuso de varias de ellas.

## POLIDROGADICCIÓN

El tratamiento adecuado de este problema, al igual que el de otras formas de drogadicción, requiere programas de intervención innovadores. El primer paso es el tratamiento

de desintoxicación, un proceso que puede resultar difícil dado que el paciente ha abusado de varias drogas con diferentes acciones farmacológicas (p. ej., alcohol, opiáceos y cocaína). A menudo los pacientes no recuerdan e incluso niegan el uso simultáneo de varios productos, por lo cual la evaluación diagnóstica debe incluir siempre un análisis de orina para la detección cualitativa de las sustancias psicoactivas y sus metabolitos. El tratamiento de la polidrogadicción requiere la hospitalización o la atención en una residencia durante la fase de desintoxicación y la fase inicial de abstinencia de la droga. Siempre que sea posible, deberán usarse los servicios de centros especializados en el cuidado y tratamiento de personas dependientes de sustancias químicas. La desintoxicación de los pacientes polidrogadictos en consulta externa será probablemente ineficaz y puede resultar peligrosa.

Las alteraciones causadas por el abuso de drogas suelen mejorar con el tratamiento eficaz, pero pueden surgir de modo impredecible recidivas. El médico continuará auxiliando a los pacientes durante ellas y sabrá que no es raro en un trastorno conductual complejo el consumo repetitivo ocasional de la droga.

## LECTURAS ADICIONALES

- CAMI J, FARRE M:** Mechanisms of disease: Drug addiction. *N Engl J Med* 349:975, 2003
- HALPERN JH et al:** Diminished interleukin-6 response to pro-inflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metabol* 88:1188, 2003
- TOUMBOUROU JW et al:** Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use. *Lancet* 369:1391, 2007
- Vocci FJ et al:** Medication development for addictive disorders: The state of the science. *Am J Psychiatry* 162:1432, 2005
- VOI.KOW ND et al:** Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *I Neurosci* 26:6583, 2006

## 390 Adicción a la nicotina

David M. Burns

El empleo de la hoja de tabaco para crear y satisfacer la adicción a la nicotina le fue presentado a Colón por los nativos americanos y se propagó rápidamente a Europa. Sin embargo, el uso de tabaco en forma de cigarrillos es predominantemente un fenómeno del siglo xx, al igual que la epidemia provocada por dicha presentación del tabaco.

La nicotina es el principal componente del tabaco; de ella depende su carácter adictivo. Los fumadores adictos regulan su ingestión de nicotina y sus concentraciones sanguíneas ajustando la frecuencia e intensidad del consumo de tabaco, tanto para obtener los efectos psicoactivos deseados como para evitar la supresión.

El tabaco curado no quemado contiene nicotina, carcinógenos y otras toxinas que pueden originar gingivopatías, cáncer de la boca y tal vez un incremento pequeño en el peligro de sufrir cardiopatías. Cuando se quema el tabaco el humo resultante contiene, además de nicotina, monóxido de carbono y 4 000 compuestos adicionales como resultado de volatilización, pirólisis y pirosíntesis del tabaco y de diversos aditivos químicos empleados en la elaboración de las diferentes formas de tabaco. El humo está compuesto de aerosol fino y una fase de vapor; las partículas en aerosol tienen un diámetro que permite su depósito en las vías respiratorias y superficies alveolares del pulmón. El grueso de la toxicidad y la carcinogenicidad del humo reside en la fase de partículas en aerosol, que contiene un elevado número de componentes tóxicos y compuestos carcinogénos. El conjunto de partículas, excepto la nicotina y la humedad, se denomina alquitrán. La fase de vapor contiene monóxido de carbono, irritantes respiratorios y ciliotoxinas, así como muchos de los componentes volátiles causantes del olor característico del humo de los cigarrillos.

El pH alcalino del humo de las mezclas de tabaco empleadas en pipas y cigarros puros permite una absorción suficiente de la nicotina a través de la mucosa para satisfacer la necesidad de esta droga en el fumador. Por tanto, los fumadores de pipa y de puros tienden a no inhalar el humo al pulmón, por lo que en este tipo de fumadores la exposición tóxica y carcinógena (y el aumento de los índices de patología) queda confinada en gran medida a las vías respiratorias superiores. El pH ácido del humo generado por el tabaco empleado en los cigarrillos disminuye demasiado la absorción de la nicotina en la boca,

haciendo necesario inhalar el humo a la mayor superficie pulmonar con el fin de absorber las cantidades de nicotina necesarias para satisfacer la adicción del fumador. El desplazamiento del consumo de tabaco hacia la forma de cigarrillos, con el consiguiente incremento del depósito de humo en el pulmón, ha creado la epidemia de cardiopatía, enfermedad pulmonar y cáncer de pulmón que domina las manifestaciones actuales de la patología relacionada con el consumo de tabaco.

Se ha establecido el vínculo de ciertos genes con la adicción a la nicotina. Algunos disminuyen la eliminación de este alcaloide, en tanto que otros se asocian a una mayor posibilidad de que la persona se torne dependiente del tabaco y otras drogas, y también a una mayor incidencia de depresión. Es poco probable que los solos factores genéticos sean los determinantes de la adicción. Los índices de inicio del tabaquismo en varones y las cifras correspondientes de adicción a la nicotina han disminuido casi 50% desde mediados del decenio de 1950, y ello sugiere que factores diferentes de los genéticos son importantes. Es más probable que la susceptibilidad genética influya en la probabilidad de que la experimentación con tabaco en el adolescente culmine en adicción en la vida adulta.

La prevalencia de tabaquismo (cigarrillos) en adultos ha disminuido en promedio 20% en Estados Unidos, con cifras similares en Canadá y muchos países del continente europeo. La prevalencia del tabaquismo en varones está en fase de disminución pero sigue siendo grande en muchos países asiáticos, y en ellos se ha observado una cifra cada vez mayor del uso en mujeres. Las cifras máximas de tabaquismo y las mínimas de abandono del vicio se observaron en los países del antiguo bloque soviético. De interés particular es la frecuencia cada vez mayor de tabaquismo en países en desarrollo; se espera que la recientemente ratificada *World Health Organization Framework Convention on Tobacco Control* estimulará técnicas de erradicación eficaz del tabaquismo en tales países, para evitar una epidemia futura de enfermedades vinculadas con el tabaco.

## MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS

En Estados Unidos, más de 400 000 personas mueren prematuramente cada año como consecuencia del consumo de cigarrillos; esto viene a representar aproximadamente una de cada cinco muertes en ese país. Alrededor de 40% de los fumadores de cigarrillos morirán prematuramente como consecuencia de su hábito si no consiguen abandonarlo.

Las principales enfermedades causadas por el humo de cigarrillos se incluyen en el cuadro 390-1. La proporción de cifras de enfermedades por taba-

**CUADRO 390-1 RIESGOS RELATIVOS DE QUIENES FUMAN CORRIENTEMENTE CIGARRILLOS**

Enfermedad o trastorno	Fumadores corrientes	
	Varones	Mujeres
Coronariopatía		
35-64 años	2.8	3.1
65 años o más	1.5	1.6
Enfermedad cerebrovascular		
35-64 años	3.3	4
65 años o más	1.6	1.5
Aneurisma aórtico	6.2	7.1
Obstrucción crónica de vías respiratorias	10.6	13.1
Cáncer		
De pulmón	23.3	12.7
Laringe	14.6	13
Labios, cavidad bucal, faringe	10.9	5.1
Esófago	6.8	7.8
Vejiga y otros órganos de vías urinarias	3.3	2.2
Ríñones	2.7	1.3
Páncreas	2.3	2.3
Estómago	2	1.4
Cuello uterino		1.6
Leucemia mieloide aguda	1.4	1.4
Síndrome de muerte repentina del lactante		2.3
Síndrome de membranas hialinas del lactante		1.3
Bajo peso natal		1.8

quismo en fumadores, en comparación con las observadas en no fumadores (riesgo relativo), es mayor en personas más jóvenes, particularmente en el caso de la arteriopatía coronaria y el accidente vascular. A edades más avanzadas, la frecuencia de fondo de las enfermedades en no fumadores aumenta, con lo que disminuye la aportación relativa del tabaquismo al riesgo relacionado; sin embargo, el exceso absoluto de la mortalidad debida a las enfermedades que se encuentran en los fumadores comparados con los no fumadores aumenta con la edad. La lesión de los órganos causada por fumar y el número de fumadores que mueren a consecuencia del hábito son mayores en los ancianos, como cabe esperar de un proceso de lesión acumulativa.

#### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los consumidores de cigarrillos tienen más probabilidad que los no fumadores de presentar ateroesclerosis de grandes vasos, así como patología de pequeños vasos. Casi 90% de la enfermedad vascular periférica en los no diabéticos puede atribuirse a fumar cigarrillos, al igual que alrededor de 50% de los aneurismas aórticos. Por el contrario, 20 a 30% de la cardiopatía isquémica y aproximadamente 10% de la enfermedad vascular cerebral oclusiva se deben al consumo de cigarrillos. Existe una interacción de efecto multiplicador entre el consumo de cigarrillos y otros factores de riesgo, de forma que el aumento de riesgo provocado por el fumar en los hipertensos o las personas con lípidos séricos elevados es sustancialmente mayor que el incremento de riesgo producido por el tabaco en las personas sin esos factores de riesgo.

Además de su participación en la ateroesclerosis, fumar cigarrillos aumenta la probabilidad de sufrir infarto del miocardio y muerte repentina al favorecer la agregación plaquetaria y la oclusión vascular. La inversión de estos efectos puede explicar los rápidos beneficios del abandono del hábito en cuanto a la posibilidad de sufrir un nuevo suceso coronario, demostrable en los supervivientes de un primer infarto del miocardio. Este efecto puede explicar también las tasas muy superiores de oclusión de los injertos en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria o periférica que continúan fumando.

El abandono del hábito de fumar cigarrillos reduce el riesgo de un segundo suceso coronario en seis a 12 meses a partir de la abstinencia, y las tasas de un primer infarto o de muerte de causa coronaria también disminuyen en el transcurso de unos pocos años tras el abandono. A partir de los 15 años del abandono, el riesgo de un nuevo infarto o de muerte de origen coronario en ex fumadores es similar al de quienes nunca fumaron.

#### CÁNCER

Fumar tabaco causa cáncer de pulmón, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaríngea y hipofaringe, cavidad nasal y senos paranasales, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñones (cuerpo y pelvis), uréteres, vejiga y cuello uterino, y también causa leucemia mieloide. Hay indicios de que fu-

mar cigarrillos contribuye de manera importante a incrementar el riesgo de cánceres colorrectal y mamario premenopáusico, pero no hay correlación con el cáncer mamario posmenopáusico. Al parecer no existe un vínculo causal entre el humo de cigarrillos y el cáncer del endometrio, y hay un menor riesgo de cáncer uterino en posmenopáusicas que fuman. Los riesgos de cáncer aumentan con el número de cigarrillos consumidos por día y la duración del hábito, y existe una interacción sinérgica entre el consumo de cigarrillos y de alcohol en el cáncer de la cavidad bucal, el esófago y posiblemente el pulmón. Diversas exposiciones laborales aumentan también de forma sinérgica el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores de cigarrillos, destacando especialmente la exposición laboral al asbestos (amianto) y al radón.

El abandono del hábito de fumar cigarrillos reduce el riesgo de sufrir cáncer en relación con quienes continúan fumando, pero incluso 20 años después del abandono persiste un discreto incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

#### PATOLOGÍA RESPIATORIA

El consumo de cigarrillos es causa de más de 90% de los casos de neumopatía obstructiva crónica. En el plazo de uno a dos años a partir del inicio del hábito regular de fumar, muchos fumadores jóvenes presentan alteraciones inflamatorias de las pequeñas vías respiratorias, aunque las mediciones de las variaciones de la función pulmonar debidas a estas alteraciones no predicen el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo. Pasados 20 años de fumar, aparecen alteraciones fisiopatológicas de los pulmones, y progresan en proporción a la intensidad y duración del hábito. La hiperplasia mucosa crónica de las vías respiratorias grandes produce tos crónica productiva hasta en 80% de los fumadores de más de 60 años de edad. La inflamación crónica y el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, la digestión enzimática de las paredes alveolares que provoca enfisema pulmonar, o ambos procesos, pueden reducir el flujo respiratorio lo suficiente para causar limitación respiratoria en alrededor de 15% de los fumadores.

Las alteraciones en las pequeñas vías respiratorias de los fumadores jóvenes se revertirán transcurridos uno a dos años desde el abandono del hábito. También puede haber un pequeño incremento en las medidas del flujo aéreo inspiratorio tras el abandono en las personas que han presentado obstrucción crónica al flujo aéreo, pero la principal variación tras la abstinencia es que disminuye la velocidad de declive de la función pulmonar que se produce con la edad, más que una tendencia a la normalización de la función.

#### EMBARAZO

Fumar cigarrillos se asocia con diversas complicaciones maternas del embarazo: rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa; también existe un pequeño aumento del riesgo de aborto espontáneo en las fumadoras. Los hijos de fumadoras tienen mayor posibilidad de nacer antes del término, presentar una cifra mayor de mortalidad perinatal, ser pequeños para la edad gestacional, mostrar índices mayores de síndrome disneico del lactante (membranas hialinas) mayor posibilidad de fallecer por el síndrome de muerte repentina y al parecer tener retrasos del desarrollo en los primeros años de la vida.

#### OTROS PROCESOS

Fumar retraza la curación de las úlceras pépticas; aumenta el riesgo de osteoporosis, cataratas seniles y degeneración macular; y provoca menopausia prematura, arrugas en la piel, colelitiasis y colecistitis en la mujer, e impotencia en el varón.

#### HUMO DE TABACO AMBIENTAL

La exposición prolongada a humo de tabaco ambiental aumenta el riesgo de cáncer de pulmón y de cardiopatía isquémica en no fumadores. También aumenta la frecuencia de infecciones respiratorias, otitis media crónica y asma en los niños, además de desencadenar agravamientos del asma en los niños.

#### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El humo de cigarrillos puede interactuar con drogas y fármacos diversos (cuadro 390-2). Induce el sistema del citocromo P450, que puede alterar la eliminación metabólica de fármacos como la teofilina. Lo anterior puede originar valores séricos inadecuados en los fumadores ambulatorios, cuando se define la dosis en el hospital en una situación que no incluye el tabaquismo. De manera correspondiente, los valores séricos de los fármacos pueden aumentar

**CUADRO 390-2 INTERACCIONES DEL TABACO Y FÁRMACOS DE PRESCRIPCIÓN**

Fármaco	Interacción
Benzodiazepinas	Menor sedación
Beta, antiadrenérgicos	Merma la acción reductora de la frecuencia cardiaca y la presión arterial
Cafeína	Mayor eliminación metabólica
Clomipramina	Menores concentraciones séricas*
Clorpromazina	Menores concentraciones séricas*
Clozapina	Menores concentraciones séricas*
Dextropropoxifeno	Menor analgesia
Estrógenos orales	Mayor eliminación por el hígado
Flecainida	Mayor eliminación de primer paso
Elufenazina	Menores concentraciones séricas*
Eluvoxamina	Menores concentraciones séricas*
Haloperidol	Menores concentraciones séricas*
Heparina	Eliminación más rápida
Imipramina	Menores concentraciones séricas*
Insulina	Retraso de la absorción por vasoconstricción cutánea
Lidocaína	Mayor eliminación de primer paso
Mexiletina	Mayor eliminación de primer paso
Olanzapina	Eliminación más rápida
Pentazocina	Analgesia menor, quizás mayor eliminación
Propranolol	Mayor eliminación de primer paso
Tacrina	Eliminación metabólica más rápida
Teofilina	Eliminación metabólica más rápida
Tiotixeno	Eliminación metabólica más rápida
Trazodona	Menores concentraciones séricas*

\* No hay certidumbre de las consecuencias clínicas.

cuando los fumadores son hospitalizados y no se les permite fumar. Ellos pueden tener una eliminación mayor del primer paso de productos como lidocaína, y los efectos estimulantes de la nicotina pueden aminorar la acción de benzodiazepinas o antiadrenérgicos beta.

### OTRAS FORMAS DE CONSUMO DE TABACO

Otras modalidades importantes de consumo de tabaco son el rapé húmedo que se deposita entre la mejilla y la encía, el tabaco de mascar, las pipas y cigarros puros, y recientemente el bidi (tabaco envuelto en hoja de tendu o de temburni empleado frecuentemente en la India), los cigarrillos de clavo y las pipas de agua. El consumo bucal de tabaco provoca patología gingival y puede dar lugar a cáncer de boca. Todas las formas de tabaco quemado generan un humo tóxico y carcinógeno similar al de los cigarrillos. Las diferencias en cuanto a las consecuencias patológicas radican en la frecuencia de consumo y la profundidad de la inhalación. El riesgo de cánceres de vías respiratorias superiores es similar en los fumadores de cigarrillos y de cigarros puros, mientras que quienes sólo han fumado cigarros puros tienen un riesgo muy inferior de cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y neuropatía obstructiva crónica. Sin embargo, los fumadores de cigarrillos que cambian a pipas o cigarros puros sí tienden a inhalar el humo, aumentando su riesgo; es probable que a igualdad de inhalación y de frecuencia de exposición al humo de tabaco de cualesquiera de estas formas de consumo los resultados patológicos sean similares.

El resurgimiento del consumo de puros y de bidi en los adolescentes de ambos性s suscita el temor de que estas formas antiguas de consumo de tabaco sean otra vez un motivo de preocupación en salud pública.

### CIGARRILLOS CON MENOR CONTENIDO DE ALQUITRÁN Y NICOTINA

Los cigarrillos con filtro que tienen aportes menores (medidos mecánicamente) de alquitrán y nicotina han sido recomendados para disminuir el peligro de enfermedades. Sin embargo, utilizan comúnmente orificios ventilatorios en los filtros y otros diseños de ingeniería para disminuir artificialmente las mediciones mecánicas. A pesar de ello, los fumadores pueden compensar la cantidad de nicotina y alquitrán que reciben y conservarla al cambiar la forma en que expulsan las bocanadas de humo del cigarrillo o el número de cigarrillos fumados cada día. No existe un beneficio significativo de disminución de enfermedades en fumadores que cambian a los cigarrillos con filtro, y se les deberá aclarar que estos cigarrillos no constituyen una alternativa al abandono del hábito.

### ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR

El proceso de abandonar el cigarrillo suele ser cíclico, y el fumador a veces hace múltiples intentos para dejarlo, pero recae antes de un logro definitivo. Se sabe que 70 a 80% de los fumadores desearían abandonar el tabaquismo;

en promedio, 33% de los fumadores comunes intentan abandonar el consumo cada año, y 90% de estos intentos no auxiliados culminan en fracasos. Las intervenciones del tabaquismo basadas en clínica deben estimular a los fumadores en sus intentos de abandonar el consumo a utilizar formas diferentes de auxilio para cada fin, con cada intento nuevo, y no centrarse exclusivamente en la interrupción inmediata en el momento de la primera visita.

El médico recomendará que el sujeto abandone el tabaquismo particularmente para las fechas en que tiene una enfermedad aguda y que constituye un elemento potente de motivación para sus intentos de dejar de fumar, e incluso la mitad de los pacientes a quienes se recomienda tal objetivo hacen un intento serio en este sentido. Otros elementos disuasorios incluyen el costo de los cigarrillos, las campañas de publicidad y cambios en las normas para restringir el tabaquismo en el sitio de trabajo.

### INTERVENCIÓN DEL MÉDICO (Cuadro 390-3)

Se debe preguntar a todos los pacientes si fuman, sus intentos previos de abandono, y si están interesados en dejarlo en la actualidad. Se debe animar y motivar al abandono a quienes no están interesados en la deshabituación; el médico debe darles un mensaje claro, energético y personalizado de que fumar es peligroso para la salud; y ofrecerles ayuda si en el futuro tienen interés en abandonar el hábito. Existe una relación entre la cantidad de ayuda que está dispuesto a aceptar un paciente y el éxito del intento de deshabituación. Se debe negociar una fecha de abandono, por lo común no el día de la consulta sino en el transcurso de unas pocas semanas después de ella, y se debe proporcionar un contacto de seguimiento con personal de la consulta en torno a la fecha de abandono propuesta.

Se expenden muy diversos productos que sustituyen la nicotina, como parches y goma de mascar nicotinados de venta libre, así como inhaladores nasales y bucales que se obtienen por prescripción. Los productos mencionados se pueden utilizar incluso durante tres a seis meses y algunos tienen una presentación que permite la disminución gradual de su dosis y con ello la duración mayor de la abstinencia. Se ha demostrado que son eficaces antidepresivos como el bupropion (300 mg en fracciones incluso durante seis meses) y también la vareniclina, agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico (dosis inicial 0.5 mg/día y aumentar a 1 mg dos veces al día en el octavo día; el tratamiento puede durar seis meses). Algunos datos refuerzan la utilidad de la combinación de nicotina y terapia de reposición y antidepresivos así como el uso de chicle o trociscos al surgir el deseo imperioso de fumar en sujetos que utilizan parche. Los medios de reposición de nicotina se expenden en dosis diferentes y las más altas se recomiendan para los fumadores inveterados. La clonidina o la nortriptilina pueden ser útiles en personas que han fracasado en sus primeros intentos con fármacos de primera línea o que no pueden recurrir a otras terapias. Los antidepresivos son más eficaces en personas con el antecedente de síntomas de depresión.

**CUADRO 390-3 DIRETRICES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

#### Acciones del médico

**Interrogar:** identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cada visita

**Aconsejar:** insistir a la persona que abandone el tabaquismo

**Identificar a los fumadores que desean abandonar el tabaquismo**

**Auxiliar al paciente en sus intentos de no fumar**

**Disponer contacto de vigilancia**

#### Intervenciones farmacológicas eficaces\*

**Terapias de primera línea**

Chicle nicotinado (1.5)

Parche nicotinado (1.9)

Inhalador nasal de nicotina (2.7)

Inhalador bucal de nicotina (2.5)

Trociscos de nicotina (2.0)

Bupropión (2.1)

Vareniclina (2.7)

**Terapias de segunda línea**

Clonidina (2.1)

Nortriptilina (3.2)

#### Otras intervenciones eficaces\*

Consejos del médico u otro personal asistencial (10 min) (1.3)

Programas de abandono intensivo del tabaquismo (como mínimo, 4-7 sesiones de 20-30 min que se practiquen durante 2 semanas, como mínimo, o de preferencia 8 semanas) (2.3)

Sistema de identificación del tabaquismo, basado en clínicas (3.1)

Consejo por personas extramédicas y apoyo social por parte de parientes y amigos

Consejo por teléfono (1.2)

\* La cifra después de la intervención representa el múltiplo de los intentos logrados de abandonar el tabaco en comparación con la ausencia de intervención.

Las recomendaciones actuales son ofrecer tratamiento farmacológico, tratamientos de reemplazo de nicotina (*nicotine replacement therapy*, NRT) y bupropión, a todos los que aceptan, proporcionando asesoramiento y otras medidas de apoyo al paciente como parte del intento de deshabituación. En la actualidad, las indicaciones aprobadas por la *US Food and Drug Administration* sobre productos con NRT limitan su empleo a lapsos breves junto con intentos de abandono del tabaco. Sin embargo, a veces los fumadores individuales utilizan estos productos, en particular los que se obtienen sin receta, por lapsos mayores y sin deseos de interrumpir su vicio. Se han publicado algunos datos y sugieren que el empleo del NRT por mayor tiempo permite el abandono del tabaco en algunos fumadores que no pueden hacerlo con lapsos más breves, es decir, algunos individuos llegan a la abstinencia nicotínica por el empleo a largo plazo de NRT. Es útil que el médico en su práctica sepa de estos perfiles de empleo entre fumadores que intentan abandonar el tabaquismo y que pueden contribuir a la abstinencia útil en algunos de ellos. Por sí sola, la recomendación que hace el médico o su personal de abandonar el hábito tiene más probabilidades de incrementar la tasa de éxito cuando se compara con no realizar ninguna intervención; un enfoque integral con orientación para el abandono, asistencia farmacológica y asesoramiento pueden aumentar el éxito del abandono casi tres veces.

La incorporación de ayuda para dejar el cigarrillo, en la práctica, obliga a cambiar la infraestructura de prestación de atención. Los cambios sencillos comprenden: 1) incluir preguntas sobre el consumo de tabaco y el interés en abandonar el hábito en los cuestionarios de recepción de los pacientes, 2) preguntar a los pacientes si fuman como parte de la toma de mediciones de signos vitales realizada por el personal de la consulta, 3) hacer constar el tabaquismo en la lista de problemas de la anamnesis, 4) automatizar el contacto de seguimiento de los pacientes en su fecha de abandono. Estas modificaciones son esenciales para institucionalizar la intervención sobre el tabaquismo en las consultas; sin esta institucionalización, las mejores intenciones de los médicos de intervenir sobre los pacientes que fuman con frecuencia se pierden con la falta de tiempo de una consulta atareada.

## PREVENCIÓN

Alrededor de 90% de las personas que se tornan fumadoras comienzan su comportamiento en la adolescencia. Los factores que estimulan la aparición del hábito en esa etapa son el tabaquismo de los padres o de personas mayores, la propaganda y las actividades promocionales de los fabricantes, la disponibilidad de los cigarrillos y la aceptación social del tabaquismo. La necesidad de una mejor autoimagen y de imitar el comportamiento de los adultos alcanza su máximo en los adolescentes que tienen la mínima validación externa de su autovalía, y ello podría explicar en parte las enormes diferencias en la prevalencia de tabaquismo en adolescentes, según los estratos socioeconómicos y el rendimiento escolar.

La prevención del inicio del tabaquismo debe comenzar en fecha temprana, de preferencia en las escuelas primarias. Los médicos que tratan adolescentes deben ser sensibles a la prevalencia del problema. Deben interrogar a todo adolescente para saber si ha probado el tabaco o lo utiliza, reforzar los hechos de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuman, y explicar que todas las formas de tabaco causan adicción y son nocivas.

## LECTURAS ADICIONALES

- FRIEDEN TR, BLOOMBERG MR: How to prevent 100 million deaths from tobacco. Lancet 369:1758, 2007
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Reversal of Risk After Quitting Smoking*. LARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Volume 11. Lyon, France, LARC, 2006
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *The Health Consequences of Tobacco Use: A Report of the Surgeon General*. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004
- \_\_\_\_\_: *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice Guideline, Public Health Service, DHHS, 2000

*i*

# PARTE 17: Intoxicación, sobredosis y envenenamiento

## 391 Trastornos producidos por mordeduras de serpiente y por venenos de animales marinos

Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

En este capítulo se describen los principios generales para la evaluación y tratamiento de las víctimas de envenenamiento por serpientes venenosas y animales marinos. La frecuencia de mordeduras y picaduras graves es relativamente reducida en los países desarrollados, por lo que las investigaciones clínicas significativas realizadas son reducidas y las decisiones terapéuticas se basan en información anecdótica.

### MORDEDURAS DE VÍBORAS VENENOSAS

#### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las serpientes venenosas pertenecen a las familias Viperidae (y subfamilia VIperinae: víboras del Viejo Mundo, subfamilia Crotilanae; víboras de hoyuelos del Nuevo Mundo y Asia); Elapidae (que incluyen cobras, kraits, coralillos y todas las serpientes venenosas de Australia); Hidrofidae (serpientes marinas); Atractaspididae (áspides excavadoras) y Colubridae (gran familia en la que muchas especies no son venenosas y solo unas cuantas son dañinas para los humanos). La frecuencia de las mordeduras de víboras alcanza su punto máximo en las regiones templadas y tropicales, donde la población subsiste de la agricultura manual. Los cálculos indican que a nivel mundial se producen más de cinco millones de mordeduras de serpientes venenosas cada año que ocasionan más de 125 000 fallecimientos.

#### ANATOMÍA/IDENTIFICACIÓN DE LAS VÍBORAS

El típico aparato de depósito e inyección de veneno consta de glándulas en ambos lados, por debajo y detrás de los ojos, conectadas por conductos a los dientes maxilares anteriores huecos. En los víperidos (víboras y serpientes de losetas), las piezas dentales son colmillos largos y móviles que se retraen hacia el techo de la boca cuando el animal se encuentra en reposo. En los elápidos y serpientes marinas, los colmillos tienen menor tamaño y están relativamente fijos en posición erecta. Aproximadamente en 20% de las mordeduras de víboras de fosetas y en porcentajes mayores en el caso de otras mordeduras (incluso 75% de las serpientes marinas) no se expulsa veneno (mordeduras "secas"). Quizá 50% de las mordeduras de víboras venenosas generan un envenenamiento grave.

Es difícil distinguir entre las serpientes venenosas y las no venenosas. Los víperidos se caracterizan por tener la cabeza moderadamente triangular (signo que comparten muchas serpientes no venenosas); pupilas elípticas (es el mismo signo en las serpientes como boas y pitones, que no son venenosas); colmillos maxilares agrandados y en las víboras de fosetas un par de fosetas

termosensibles (órganos de fóvea) en cada lado de la cabeza. Las víboras de cascabel del Nuevo Mundo por lo general poseen una serie de placas de queratina entrelazadas (el cascabel) en el extremo de la cola; este órgano se utiliza para amedrentar a los posibles intrusos amenazantes. La distribución de los colores no es un signo orientador ni fidedigno para identificar a muchas de las serpientes venenosas. Muchos ofidios inocuos tienen trazos coloridos muy similares a los de las serpientes venenosas que habitan en la misma región.

#### VENENOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los venenos de serpiente son mezclas complejas de enzimas, polipéptidos de bajo peso molecular, iones metálicos y glucoproteínas. Algunos de los componentes nocivos son: hemorraginas, que aumentan la permeabilidad vascular originando hemorragias circunscritas y generalizadas; diversas enzimas proteolíticas que producen necrosis de los tejidos, alteran diversas fases de los mecanismos de la coagulación o modifican la función de los órganos; factores que deprimen al miocardio y reducen el gasto cardíaco y neurotoxinas, que actúan a nivel presináptico o postsináptico inhibiendo los impulsos en los nervios periféricos. La mayor parte de los venenos de las serpientes alteran la función de muchos órganos en sus víctimas.

Numerosos víperidos y algunos elápidos envenenan con sustancias necrosantes que de manera característica generan edema, dolor y equimosis circunscritas y progresivas (fig. 391-1) y en el curso de horas o días, ampollas hemorrágicas y vesículas con suero. Las mordeduras graves se acompañan de pérdida considerable de tejido (fig. 391-2). Los signos generales comprenden cambios en el gusto, insensibilidad de la boca, fasciculaciones musculares, taquicardia o bradicardia, hipotensión, edema pulmonar, hemorragia (en cualquier sitio anatómico) y disfunción renal. El envenenamiento por elápidos neurotóxicos como las kraits (especies *Bungarus*); muchas elápidos australianas [como las serpientes de la muerte (especies de *Atractaspis*) y las víboras tigre (especies *Nolechis*)], algunas cobras (especies de *Naja*) y víperidos [como víbora de cascabel sudamericana (*Crotalus durissus*), así como ciertas víboras indias de Russell (*Daboia russelii*)] causan disfunción neurológica. Los signos incipientes comprenden debilidad de los pares craneales (que se manifiesta por ptosis) y alteraciones del estado psíquico. El envenenamiento grave origina parálisis de los músculos de la respiración y culmina con la muerte por insuficiencia respiratoria y broncoaspiración. Los efectos nocivos de la mordedura de un elárido aparecen varios minutos a horas después, según la especie atacante, el sitio anatómico de la mordedura y la cantidad de veneno inyectado. Por lo general el envenenamiento por serpientes de mar origina dolor circunscrito (variable), mialgias, rabdomílisis y efectos neurotóxicos; las manifestaciones algunas veces aparecen varias horas después de la mordedura.

#### MORDEDURAS DE SERPIENTES VENENOSAS

Asistencia de campo. El aspecto más importante de los cuidados que se ofrecen antes de la atención hospitalaria a una persona mordida por una víbora venenosa es su transporte rápido a una instalación médica que cuente con medios de apoyo (para vías respiratorias, respiración y circulación) y la aplicación del antiveneno.



FIGURA 391-1. Envenenamiento por veneno de víbora de cascabel de la costa septentrional del Pacífico (*Crotalus oregonus oregonus*). Izquierda: envenenamiento moderadamente intenso. Se destaca el edema y la equimosis



temprana 2 h después de la mordedura en el dedo. Derecha: envenenamiento grave. Equimosis extensa cinco días después de la mordedura en el tobillo.



**FIGURA 391-2.** Necrosis grave incipiente de todas las capas de la piel, cinco días después de la mordedura de una víbora de Russell (*Daboia russelii*) en la zona sudoccidental de la India.

Muchos de los primeros auxilios recomendados antiguamente ofrecen pocos beneficios y algunos incluso empeoran la situación. Es prudente aplicar una férula a la extremidad afectada para reducir la hemorragia y las molestias y de ser posible la extremidad debe permanecer a nivel del corazón. En las regiones subdesarrolladas es importante recomendar a los pobladores indígenas que acudan con la mayor rapidez posible a instalaciones médicas que cuenten con antiveneno y eviten a los curanderos tradicionales.

Durante muchos años se recomendó la succión mecánica como parte de la asistencia de campo de una mordedura de serpiente venenosa, pero se han acumulado pruebas de que no es beneficiosa y en realidad puede ser nociva, puesto que lesiona los tejidos cercanos.

No hay consenso en cuanto a las técnicas o dispositivos utilizados durante siglos en los intentos por limitar o impedir la propagación del veneno. Los vendajes o torniquetes linfooclusores limitan la difusión pero el daño de los tejidos circundantes es considerable, particularmente en el caso de los venenos necróticos. El uso de torniquetes conlleva una frecuencia de amputación y pérdida de la función mucho mayor, por lo que se deben evitar. Los venenos de elápidos que son principalmente neurotóxicos y que no ejercen efectos locales importantes se circunscriben por medio de presión-inmovilización, en la que se envuelve la extremidad completa con un vendaje (elástico o de crepé) y después se inmoviliza. La presión debe ser de 40 a 70 mmHg para que sea eficaz. Además, si la instalación médica se encuentra a más de unos cuantos minutos de distancia, la víctima debe ser cargada para alejarse del sitio donde fue mordida, puesto que el bombeo muscular estimula la dispersión del veneno incluso en mordeduras en las extremidades superiores. En resumen, la presión-inmovilización se utiliza únicamente cuando se ha identificado con certeza a la serpiente agresora, su veneno es principalmente neurotóxico, la persona que atiende al paciente sabe aplicar un vendaje con presión y la víctima se traslada a una institución médica, combinación de factores poco frecuente. Además de los torniquetes, otras medidas prohibidas son secionar o enfriar el sitio de la mordedura, dar a la víctima bebidas alcohólicas o aplicar choques eléctricos. El doctor Ian Simpson, del Grupo de Tratamiento de Mordeduras de Serpientes de la Organización Mundial de la Salud, recomienda tranquilizar verbalmente a la víctima, inmovilizar la extremidad, llevar a la persona al hospital y señalar al médico los síntomas y signos manifiestos.

**Asistencia en el hospital.** En el hospital es importante vigilar con gran detenimiento a la víctima (signos vitales, ritmo cardiaco, saturación de oxígeno y diuresis) en tanto se obtiene información por medio de una anamnesis rápida y se realiza una exploración física completa. En las víctimas de una agresión con venenos neurotóxicos se buscan signos de dificultad para la deglución o de insuficiencia respiratoria, que obligan a la inserción de una sonda endotraqueal para permitirle respirar. Con el fin de obtener pruebas subjetivas de la evolución del envenenamiento, se marca el nivel

de la hinchazón de la extremidad lesionada y medir la circunferencia en varios puntos cada 15 minutos hasta que se estabilice. Es importante contar con accesos para catéteres o agujas IV de grueso calibre en las extremidades sanas. La hipotensión es causada por la acumulación de sangre en los lechos vasculares pulmonares y esplácnicos. Más tarde asumen gran importancia la hemólisis y la salida del volumen intravascular a los tejidos blandos. Para el choque clínico se administran soluciones salinas isotónicas. Si la presión arterial no se regula con los cristaloïdes (20 a 40 ml/kg), conviene aplicar albúmina a 5% (10 a 20 ml/kg). Si la irrigación de los tejidos no mejora con la fluidoterapia y el goteo intravenoso de antiveneno (véase más adelante en este capítulo), cabe agregar vasopresores (como dopamina). En estos casos es de utilidad la vigilancia hemodinámica cruenta (presión venosa central, presión de la arteria pulmonar o ambas en forma seriada), aunque es peligroso introducir una venoclisis en presencia de una coagulopatía.

Se debe extraer sangre para identificar su tipo y realizar pruebas cruzadas y otros análisis lo más pronto posible. Algunos de los estudios más importantes son la hematimetría completa (para evaluar la magnitud de la hemorragia o hemólisis y hacer un recuento de plaquetas); los estudios de las funciones renal y hepática, pruebas de coagulación (para identificar una coagulopatía por consumo) y búsqueda de sangre o mioglobina en la orina. En las regiones que se encuentran en vías de desarrollo, cabe utilizar la prueba de coagulación de sangre completa (*whole-blood clotting test*, WBCT) que dura 20 min para diagnosticar con certeza la coagulopatía. En esta técnica se colocan unos cuantos mililitros de sangre recién obtenida en un recipiente plano y nuevo de vidrio (como un tubo de ensayo) y se dejan reposar 20 min. Posteriormente el tubo se inclina a 45° para saber si se ha formado un coágulo. En caso de no haberse formado, se diagnostica alguna coagulopatía. En envenenamientos graves o en presencia de otros cuadros patológicos concomitantes, se miden los gases en sangre arterial y se realizan una electrocardiografía y radiografías de tórax. Sin embargo, es importante tener cautela al realizar una punción arterial en presencia de una coagulopatía y se debe hacer en un sitio accesible a un taponamiento o a presión directa. Después de administrar el antiveneno (véase más adelante) los análisis se repiten cada 6 h hasta lograr la estabilidad clínica.

El aspecto fundamental del tratamiento de las mordeduras de serpientes venenosas es la administración del antiveneno específico. Los componentes del veneno circulante se fijan rápidamente a los anticuerpos heterólogos producidos por los animales inmunitados con el veneno en cuestión (o un veneno muy similar). Los antivenenos pueden ser monoespecíficos (para una especie en particular) o poliespecíficos (que abarcan a varias especies importantes desde el punto de vista médico en la región), pero pocas veces brindan protección contra especies de serpientes distintas de las utilizadas en su elaboración, salvo que se sepa que dicha especie posee venenos homólogos. En Estados Unidos es posible obtener ayuda para identificar el antiveneno las 24 horas del día en los centros regionales dedicados a las intoxicaciones.

Las indicaciones para administrar antiveneno en las víctimas de una mordedura de víspidos comprenden cualquier manifestación de envenenamiento generalizado (síntomas o signos generales; anomalías en análisis) y (posiblemente) signos locales progresivos y significativos (como edema de partes blandas que atraviesa una articulación o que abarca más de la mitad de la extremidad mordida, en ausencia de un torniquete). Es importante calcular la magnitud del edema circunscrito de partes blandas, dado que en muchos países la saliva de algunas serpientes relativamente inofensivas causa edema leve en el sitio de la mordedura. En estos sitios no es útil ni necesario el uso de antivenenos.

En los países que se encuentran en vías de desarrollo (gran parte de Asia y África), las mordeduras de elápidos son tratadas igual que las mordeduras de víspidos. Las indicaciones para administrar antiveneno son los signos de tipo generalizado como la ptosis, otras manifestaciones de disfunción de los pares craneales o deterioro de la función respiratoria. La decisión de administrar antiveneno a personas con signos o síntomas circunscritos aislados se basa en los criterios descritos en caso de mordedura de víspidos.

La producción del único antiveneno de que se disponía en Estados Unidos contra las mordeduras de coralillos se ha interrumpido y las reservas se agotarán o pronto alcanzarán su fecha de caducidad. Mientras no se produzca o importe algún sustitutivo adecuado, los médicos que atienden a las víctimas de mordeduras de *Miaurus* quizás tengan que depender de las medidas de sostén, especialmente de la intubación y la respiración asistida.

Es importante consultar los datos del fabricante del antiveneno elegido en cuanto a la especie particular, el método de administración, la dosis inicial y la necesidad (si la hay) de repetir la dosis. Sin embargo, la información del fabricante no siempre es precisa y fiable. En la medida de lo posible, es recomendable que los médicos y socorristas soliciten orientación a expertos en el tratamiento de mordeduras de serpientes en cuanto a indicaciones y dosis del antiveneno. En cuanto a las mordeduras de víspidos el antiveneno se administra según sea necesario hasta que la víctima mejore en forma definitiva (signos vitales estables, disminución del dolor y restauración de la coagulación). Los efectos neurotóxicos de las mordeduras de elápidos son difíciles de revertir con el antiveneno. Una vez que se confirma la presencia de efectos neurotóxicos y la necesidad de intubación endotraqueal el antiveneno no brinda beneficio

**CUADRO 391-1 COMPARACIÓN DE LOS ANTIVENENOS DISTRIBUIDOS RECENTEMENTE PARA TRATAR MORDEDURAS DE SERPIENTES DE FOSETAS EN ESTADOS UNIDOS**

	<b>Antiveneno polivalente<sup>1</sup> (Crotalidae)</b>	<b>CroFab<sup>2</sup></b>
Se le consigue desde	1954	2000
Origen	Equino	Ovina
Serpientes utilizadas en su elaboración	<i>Crotalus adamans teus</i> <i>C. atrox</i> <i>C. durissus terriacus</i> <i>Bothrops atrox</i>	<i>C. adamanteus</i> <i>C. atrox</i> <i>C. scutulatus</i> <i>Agkistrodon piscivorus</i>
Venenos abarcados	Todas las serpientes de fosetas de América del Norte, Centro y Sur y algunas asiáticas	Todas las serpientes de fosetas de América del Norte (posiblemente ofidios del mismo tipo en América Latina)
Contiene	IgG, albúmina equina	Fragmentos de Fab
El fabricante recomienda la cutirreacción	SI	No
Tratamiento previo con anti-histamínicos recomendable	SI*	No
Posología (solamente en el caso de mordeduras de serpientes de fosetas de Norteamérica)*		
Mordedura seca	Ninguna	Ninguna
Leve	0 o 5 ampolletas	4 ampolletas
Moderada	10 ampolletas	4-6 ampolletas
Grave	15-20 ampolletas	6 ampolletas
Repetir dosis	Según se necesite	Repetir la dosis inicial si no se logra estabilizar. Una vez estable, aplicar dos ampolletas cada 6 h, en un total de tres dosis más (como otra posibilidad, repetir la dosis según sea necesario, vigilando la reaparición de anormalidades)
Volumen de la solución para diluir	1 000 ml <sup>4</sup>	250 ml
Administrar en el curso de	2 h	1 h
Frecuencia de reacciones anafilácticas/anafilactoides	23-56%*	
Frecuencia de enfermedad tardía del suero	18-	3%

\*Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.  
Fougera, Melville, NY.

<sup>1</sup> Grados de envenenamiento: leve, signos locales progresivos (no hay signos generalizados ni anormalidades en las pruebas de laboratorio); moderado, signos locales y además signos generalizados leves o anormalidades leves en los análisis y graves, signos locales además de signos generalizados pronunciados o anormalidades graves en los análisis.

<sup>2</sup> Reducir en niños y pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

<sup>\*</sup> Algunas reacciones han sido intensas y otras incluso letales.

<sup>4</sup> Hasta la fecha, todas las reacciones han sido relativamente benignas.

9 La frecuencia aumenta con la dosis.

alguno. En esos casos, la víctima permanecerá conectada a un respirador artificial hasta su recuperación, lo que tarda varios días a semanas.

El antiveneno más nuevo que se distribuye en Estados Unidos (CroFab; Fougera, Melville, NY) se fabrica con un fragmento Fab de ovino que combate los efectos generalizados de los venenos de serpientes de fosetas de Norteamérica y conlleva un riesgo mínimo de producir secuelas alérgicas. El cuadro 391-1 comprende comparaciones de los dos antivenenos distribuidos recientemente para tratar las mordeduras de ese tipo de víboras en Estados Unidos. Hace poco el fabricante del antiveneno polivalente (Crotalidae) suspendió su producción, de manera que ahora sólo queda el CroFab como el más indicado para tratar los envenenamientos por mordedura de víboras de fosetas nativas de Estados Unidos. El empleo de cualquier otro producto sérico heterólogo conlleva el peligro de causar reacciones anafilactoides e hipersensibilidad tardía (enfermedad del suero). Las pruebas cutáneas para identificar posibles alergias no son sensibles ni específicas y conviene evitarlas. A nivel mundial, la calidad y distribución de los antivenenos varían considerablemente. En muchos países que se encuentran en vías de desarrollo los recursos para este fin escasean, lo que contribuye a sus cifras tan elevadas de morbilidad y mortalidad. Los índices de reacciones anafilactoides agudas con algunos de los productos mencionados rebasan 50%. Cuando el riesgo de provocar una reacción alérgica es elevado, conviene utilizar el tratamiento antiguo a base de una dosis inicial adecuada de antihistamínicos por vía IV (como difenhidramina, 1 mg/kg de peso hasta un máximo de 100 mg y cimetidina, de 5 a 10 mg/kg hasta un máximo de 300 mg). En algunas regiones se aplica una dosis profiláctica de adrenalina por vía SC o IM con el fin de atenuar el riesgo de una reacción. Se necesitan más investigaciones para saber si realmente se obtienen beneficios con cualquier medida previa al tratamiento. La expansión moderada del volumen intravascular con soluciones de cristaloide atenúa cualquier reacción adversa aguda.

El fabricante de CroFab no recomienda realizar medidas previas al tratamiento. Sin embargo, es importante contar con adrenalina y diluir la dosis del antiveneno en un

volumen apropiado de solución cristaloide, según las instrucciones del fabricante. El antiveneno se aplica solamente por vía IV; el goteo comienza lentamente y el médico debe permanecer con el paciente durante el periodo inicial para intervenir de inmediato ante la aparición de cualquier signo de una reacción aguda. En ausencia de reacciones, la velocidad del goteo se incrementa en forma gradual hasta administrar la dosis inicial completa (en un periodo de 1 h, en promedio). Algunas veces se necesita una dosis mayor de antiveneno si el cuadro clínico no se estabiliza o empeora. Una vez estabilizada la situación, a menudo se recomiendan más dosis de CroFab, dado que los fragmentos Fab de bajo peso molecular son eliminados rápidamente de la circulación. Los antivenenos a base de IgG completa o F(ab), de mayor tamaño molecular tienen una semivida más prolongada, con lo cual no es necesario repetir las dosis después de la estabilización inicial, salvo que reaparezcan signos definitivos de envenenamiento.

Cuando surge una reacción aguda al antiveneno habrá que interrumpir temporalmente su administración y combatir sin demora la reacción con adrenalina por vía IM y un antihistamínico y corticosteroides por vía IV (cap. 311). Si la magnitud del envenenamiento justifica la administración de más antiveneno, la dosis se debe diluir todavía más en solución salina isotónica y reiniciar su aplicación tan pronto sea posible. En los casos recalcitrantes algunas veces es necesario administrar simultáneamente adrenalina por goteo IV para interrumpir las secuelas alérgicas y más antiveneno. En estos casos es importante vigilar al paciente en forma estrecha, de preferencia en cuidados intensivos.

Rara vez es necesario administrar hemoderivados al paciente que ha sufrido una mordedura de serpiente. Los venenos de varias especies reducen el número de plaquetas o el hematocrito y provocan agotamiento de los factores de coagulación. Sin embargo, estos componentes por lo general se elevan en cuestión de horas de haber administrado el antiveneno adecuado. Si la persona encargada considera que es necesario aplicar hemoderivados (p. ej., en un paciente con plaquetas muy reducidas y hemorragia), lo hará solamente después de administrar el antiveneno adecuado para evitar agravar una coagulopatía por consumo en evolución.

La rabdomiolisis y la hemólisis se corrigen con las medidas corrientes. Los pacientes con insuficiencia renal aguda deben ser valorados por un nefrólogo y enviadas para diálisis (peritoneal o hemodiálisis), según se necesite. Esta compli-

cación por lo general es causada por necrosis tubular aguda y suele ser reversible. Sin embargo, en caso de necrosis cortical en ambos riñones el pronóstico de recuperación es menos satisfactorio y algunos pacientes necesitan diálisis a largo plazo con posible trasplante de riñón.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (como edrofonio y neostigmina) a veces provocan mejoría neurológica en los sujetos mordidos por serpientes con neurotoxinas postsinápticas. Las víctimas con signos subjetivos de disfunción neurológica después de este tipo de accidente deben recibir inhibidores de la acetilcolinesterasa en un lapso de prueba, como se señala en el cuadro 391-2. Si mejoran, cabe agregar más dosis de neostigmina de larga acción, según sea necesario. Se les debe vigilar para evitar la broncoaspiración si se usan dosis repetidas de neostigmina con el fin de evitar la intubación endotraqueal.

El tratamiento de la herida producida por la mordedura comprende la aplicación de un vendaje seco y estéril, así como la colocación de una férula en la extremidad con almohadillas entre los dedos. Una vez que se ha iniciado la administración del antídoto adecuado, la extremidad se coloca por encima del nivel del corazón para aliviar el edema. La vacuna antitetánica se debe actualizar. Después de la mordedura de una serpiente de Norteamérica no suele ser necesario administrar antimicrobianos puesto que la frecuencia de infecciones secundarias es reducida. Sin embargo, se pueden administrar cuando los primeros auxilios mal encaminados incluyeron incisiones o succión bucal. En algunas regiones del mundo es más frecuente la infección bacteriana secundaria y sus consecuencias son temibles. En estos casos se administran antibióticos con fines profiláticos (como las cefalosporinas).

En muchos de los envenenamientos causados por serpientes el veneno es depositado en la región subcutánea. Sin embargo, algunas veces el animal inyecta el veneno en un plano más profundo alcanzando los compartimientos musculares. Si la hinchazón de la extremidad afectada despierta la posibilidad de que el edema muscular en el plano subaponeurótico entorpece la circulación de los tejidos (síndrome del

## I INHIBIDORES DE ACETILCOLIN ESTERASA EN EL ENVENENAMIENTO I POR VENENO NEUROTÓXICO DE SERPIENTES

1. Los individuos con signos objetivos y claros de los efectos neurotóxicos de la mordedura de una serpiente (como ptosis o imposibilidad para mantener la mirada hacia arriba) deben recibir edrofonio durante un lapso de prueba (si se cuenta con él) o neostigmina.

a. Atropina preliminar: 0.6 mg IV (niños, 0.02 mg/kg, mínimo, 0.1 mg)

b. Continuar con

Edrofonio: 10 mg IV (niños, 0.25 mg/kg)

o

Neostigmina: 1.5-2.0 mg IM (niños, 0.025-0.08 mg/kg)

2. Si a los 5 min se advierte mejoría objetiva, continuar con neostigmina a dosis de 0.5 mg (niños, 0.01 mg/kg) cada 30 min, según sea necesario, combinada con atropina por goteo continuo a razón de 0.6 mg en un lapso de 8 h (niños, 0.02 mg/kg en un lapso de 8 h).

3. Vigilar en busca de broncoaspiración y asegurar la ventilación por medio de intubación endotraqueal, según sea necesario.

tasa de mortalidad es <1% en las víctimas que reciben el antídoto. La serpiente de cascabel "espalda de diamante" oriental y occidental (*Crotalus adamanteus* y *Crotalus atrox*, respectivamente) provoca la mayor parte de los fallecimientos por mordedura de serpiente en Estados Unidos. Las víboras que generan un gran número de muertes en otras regiones son las cobras (especies de *Naja*), víperidos (especies de *Echis*), víboras de Russell (*D. russelii*), grandes víboras africanas (especies de *Bitis*), las de fosetas de especie *Bothrops* y las cascabeles tropicales (*C. durissus*).

Es difícil calcular la frecuencia de morbilidad, definida como la pérdida funcional permanente de la extremidad en la que ocurrió la mordedura, pero es importante. Las complicaciones comprenden lesiones de músculos, nervios o vasos o contractura por la cicatriz. En Estados Unidos, este tipo de complicación es más frecuente y grave después de la mordedura de serpientes de cascabel que después de las causadas por *Agkistrodon contortrix* (copperheads) o moccasines de agua (*A. piscivorus*).

## ENVENENAMIENTOS POR ESPECIES MARINAS

El tratamiento del envenenamiento por especies marinas es similar al de las mordeduras de víboras venenosas, puesto que gran parte de las medidas son solamente de sostén. Cabe utilizar algún antiveneno específico contra las especies marinas si así conviene.

## INVERTEBRADOS

Tanto los hidroides, como el coral de fuego, las medusas (como la fragata portuguesa) y las anémonas marinas poseen células cáusticas especiales llamadas cnidocitos que contienen organelos citoplasmáticos cáusticos conocidos como cnidae (incluso los nematocistos). Los venenos de estas especies son mezclas de proteínas, carbohidratos y otros componentes. Las víctimas manifiestan de inmediato sensación punzante o urente, prurito, parestesias y dolor pulsátil que se irradia. La piel enrojece, se oscurece, se edemata y/o aparecen ampollas. Se ha descrito una gran variedad de sintonías neurológicos, cardiovasculares, respiratorios, reumatólogicos, digestivos, renales y oculares. Algunas veces manifiestan anafilaxis. Durante la estabilización la piel se descontamina de inmediato aplicando abundante vinagre (ácido acético a 5%), que inactiva a los nematocistos. También ayuda la aplicación tópica de alcohol (alcohol isopropílico a 40 a 70%), bicarbonato de sodio, papaína (ablandador de carne), limón fresco, jugo de limón o amoniaco casero, dependiendo de la criatura cáustica. En la picadura por medusa de cajón (*Chironex fleckeri*) se aplica vinagre. El alcohol, la loción para después de afeitarse y el etanol de graduación alcohólica alta son menos efectivos y pueden ser nocivos. Tampoco se debe aplicar formalina, éter, gasolina u otros solventes orgánicos. El hecho de rasurar la piel ayuda a eliminar a los nematocistos adheridos a picar más, de manera que se deben evitar. Se ha demostrado que las compresas frías comerciales (químicas) o con hielo aplicadas sobre un lienzo delgado y seco o una película de plástico son eficaces para aplacar las molestias de las picaduras leves o moderadas de *Physalia utriculus* (medusas azules). Observaciones recientes sugieren que la aplicación local de calor (hasta 45°C) es tan eficaz o incluso más que la aplicación de frío. Después de la descontaminación se puede obtener algún alivio con la aplicación de pomada anestésica (lidocaína, benzocaína), un antihistamínico (difenhidramina), o corticoesteroides (hidrocortisona) en preparados tópicos. El dolor intenso y persistente después de la descontaminación se puede combatir con morfina, meperidina, fentanilo u otro analgésico narcótico. Los espasmos musculares se corrigen con gluconato de calcio a 10% (5 a 10 ml) o diazepam (2 a 5 mg, ajustando la dosis según sea necesario) por vía IV. Los Commonwealth Serum Laboratories elaboran un antídoto de ovino (véase la sección sobre origen de los antídotos, más adelante en este capítulo) para la picadura de las medusas que residen en las aguas de Australia y los océanos Índico y Pacífico. En el momento de la presente publicación, este antídoto no se había utilizado para el tratamiento de la picadura por medusa con forma de cajón, que quizás es del género *Chiropsalmus*, encontrada recientemente en las aguas de Florida. No se recomienda la técnica de presión-inmovilización para circunscribir la propagación del veneno en el caso de una picadura de medusa. Se han hecho pruebas satisfactorias con un bloqueador solar llamado Safe Sea "contra medusas" ([www.nidaria.com](http://www.nidaria.com)) que se aplica a la piel antes que la persona se sumerja en el agua, e inactiva los mecanismos de reconocimiento y descarga de los nematocistos de diversos animales marinos nocivos y puede evitar o aplacar los efectos de las picaduras de celenterados.

El contacto con una esponja marina origina en ocasiones una dermatitis. En estos casos la piel lesionada se seca con suavidad, las espinas incrustedas

compartimiento muscular), será necesario medir las presiones intracompartimentales (*intracompartmental pressures*, ICP) con alguna técnica mínimamente cruenta como un catéter "mecha" o un monitor ICP (Stryker Instruments, Kalamazoo, MI). Si en cualquier lectura la presión mencionada rebasa los 30 a 40 mmHg la extremidad permanecerá elevada mientras se administra más antiveneno. Cabe administrar una dosis de manitol IV (1 g/kg) en un intento de aplacar el edema muscular si el estado hemodinámico de la víctima es estable. Si la ICP permanece elevada después de 1 h de haber administrado este tratamiento, será necesario solicitar una consulta quirúrgica ante la posibilidad de una fasciotomía. Los resultados de los estudios realizados en animales sugieren que esta incisión en realidad puede empeorar la mionecrosis, pero aún se necesita la descompresión compartimental para conservar la función de nervios. Por fortuna, la frecuencia de este síndrome es muy reducida después de una mordedura de serpiente.

Los cuidados en la herida en los días que siguen a la mordedura algunas veces incluyen el desbridamiento aseptico cuidadoso del tejido necrótico una vez que se ha restaurado la coagulación. Las vesículas con suero y las ampollas hemorrágicas se dejan intactas si se encuentran íntegras, pero si están rotas se deben desbridar con una técnica estéril.

La fisioterapia se inicia cuando el dolor permite que la víctima recupere su estado funcional. No se conoce la frecuencia con que se pierde la función a largo plazo (p. ej., reducción del arco de movimiento o de las funciones sensitivas), pero probablemente es mayor de 30%, especialmente después de la mordedura de un víperido.

Toda persona con signos de envenenamiento de este tipo debe ser observada en el hospital durante 24 h, como mínimo. En Estados Unidos se recomienda mantener bajo observación cuando menos durante 8 h antes de la baja hospitalaria a todo sujeto con una mordedura aparentemente "seca" de víperido, porque después de un lapso de varias horas algunas veces aparecen signos graves de envenenamiento. Los síntomas generalizados suelen aparecer varias horas después de la mordedura de algunos elápidos como coralillos; ciertos víperidos no norteamericanos [p. ej., la víbora "nariguda de fosetas" (*Hypnale hypnale*)] y las serpientes marinas. Los sujetos que han sufrido una mordedura de este tipo se deben vigilar cuando menos durante 24 h en un hospital. En caso de inestabilidad clínica se deben internar en una institución que permita vigilarlos continuamente.

Durante la baja hospitalaria, estos pacientes deben recibir recomendaciones en cuanto a los signos y síntomas de infección de la herida y de hipersensibilidad, así como de otras posibles secuelas a largo plazo como insuficiencia hipofisiaria en caso de mordedura de la víbora de Russell (*D. russelii*). Si desde el principio surgieron manifestaciones de coagulopatía, ésta puede reaparecer durante las dos a tres semanas que siguen a la mordedura. Habrá que aconsejar a las víctimas que durante ese periodo no se sometan a ninguna cirugía electiva ni actividad que conlleve un riesgo traumático elevado. Es necesario continuar en forma ambulatoria la administración de analgésicos y la fisioterapia.

En caso de enfermedad del suero ( fiebre, escalofríos, urticaria, mialgias, artralgias o posiblemente disfunción renal o nerviosa entre una y dos semanas después de administrar el antiveneno), la víctima debe recibir glucocorticoides de acción generalizada (como prednisona oral, 1 a 2 mg/kg de peso al día) hasta que desaparezcan todos los signos y en ese momento la dosis se reduce gradualmente en un lapso de una a dos semanas. Los antihistamínicos que se administran por vía oral (como difenhidramina en dosis corrientes) reducen todavía más los síntomas.

## MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Los índices globales de mortalidad por mordedura de serpiente venenosa son reducidos en las zonas geográficas en las que existe un acceso rápido al hospital y disponibilidad del antídoto adecuado. Por ejemplo, en Estados Unidos la

se extraen con cinta adhesiva. Inmediatamente se aplica vinagre durante 10 a 30 min y se repite tres o cuatro veces al día. En ausencia de vinagre se aplica alcohol frotando suavemente. Una vez extraídas las espículas y descontaminada la piel, se aplica una crema a base de esteroides o antihistamínicos. Las vesículas numerosas se corrigen con un ciclo de dos semanas de glucocorticoides por vía general.

Los gusanos anélidos (*poliquetos*) poseen filas de espinas blandas similares a las de los cactus que generan picaduras muy dolorosas. El contacto con estas especies origina síntomas similares a los del envenenamiento por nematoquitos. Si no se administra tratamiento, el dolor suele remitir al cabo de varias horas pero la inflamación persiste hasta una semana. El paciente debe resistir la tentación de rascarse puesto que esta maniobra rompe las espinas que se pueden extraer. Las espinas visibles se extraen con una pinza y cinta adhesiva, alguna mascarilla facial comercial o una capa delgada de pegamento. Otras medidas que suelen ofrecer alivio adicional son la aplicación de vinagre, el frotamiento con alcohol o amoniaco diluido, o la aplicación breve de ablandador de carne no condimentado (papaina). La inflamación local responde a los glucocorticoides tópicos o generalizados.

Los erizos marinos poseen espinas calcificadas, huecas y llenas de veneno, o bien pedicelos globoideos con mandíbula triple y glándulas venenosas. Su veneno contiene varios componentes tóxicos como glucósidos esteroideos, hemolisinas, proteasas, serotonina y sustancias colinérgicas. El contacto con cualquiera de los aparatos venenosos genera de inmediato pinchazos muy dolorosos. La zona afectada se introduce inmediatamente en agua caliente (véase más adelante en este capítulo). Las espinas accesibles que han quedado adheridas se extraen, pero en ocasiones se rompen y quedan alojadas en la víctima. El colorante residual que queda en la superficie tras la extracción de una espina simula algunas veces una espina retenida, pero no tiene ninguna consecuencia. La radiografía de tejidos blandos y la resonancia magnética (*magnetic resonant imaging, MRI*) confirmarán la presencia de espinas retenidas; estos estudios están justificados en el caso de una extracción quirúrgica si las espinas yacen cerca de alguna estructura vital (p. ej., articulaciones, haces neurovasculares). Las espinas retenidas provocan la formación de granulomas, que se eliminan extirpándolos o inyectando hexacetonido de triamcinolona (5 mg/ml) dentro de la lesión. Se han observado neuropatías locales y difusas después de la penetración de múltiples espinas de erizo marino negro (especie *Diadema*). No se ha identificado la fisiopatología de este fenómeno.

Se han descrito algunos casos de envenenamiento grave e incluso la muerte por picadura de los pulpos australianos con anillo azul (*Octopus maculosus* y *Octopus lunulata*). Aunque estos animales no suelen superar los 20 cm de longitud, su veneno contiene una potente neurotoxina (maculotoxina) que inhibe la transmisión del sistema nervioso periférico al bloquear la conductancia para el sodio. Al cabo de varios minutos de un envenenamiento grave, aparece un cuadro de hipoestesia bucal y facial que avanza rápidamente y degenera en parálisis flácida total con falla de los músculos respiratorios. Inmediatamente después del envenenamiento se debe aplicar directamente sobre la picadura un apósito circular de presión-inmovilización, de 15 cm de ancho, sobre un segmento de gasa de unos 7 x 7 x 2 cm. El apósito se aplica con una presión que anule la de las venas/linfáticos y que conserve los pulsos arteriales distales. Una vez que se ha transportado a la víctima a la institución médica más cercana, el vendaje se retira. No existe antídoto en estos casos, por lo que el tratamiento consta de medidas generales de sostén. Cuando la respiración es asistida, la víctima permanece consciente pese a su parálisis completa. Incluso en el caso de envenenamientos graves, la víctima suele recuperarse considerablemente después de 4 a 10 h. Las secuelas son poco comunes, salvo que se deriven de la hipoxia.

## VERTEBRADOS

La lesión que genera la *raya* consta tanto de envenenamiento como de una herida traumática. El veneno contiene serotonina, 5'-nucleotidasa y fosfodiesterasa y origina un dolor inmediato e intenso que puede durar hasta 48 h. La herida adquiere aspecto isquémico y su cicatrización es deficiente, con edema de los tejidos blandos adyacentes e incapacidad prolongada. Algunos de sus efectos generalizados son debilidad, diaforesis, náusea, vómito, diarrea, disritmias, síncope, hipotensión, calambres musculares, fasciculaciones, parálisis y (en casos raros) la muerte.

La denominación *pez escorpión* comprende a los miembros de la familia Scorpidae y, de hecho, incluye no sólo al pez escorpión sino también al pez león y al pez piedra. Estos peces poseen un veneno complejo que es tóxico para el sistema neuromuscular y que inyectan a través de 12 o 13 espinas dorsales, dos pélvicas y tres anales. En general, la picadura del pez piedra se considera la más grave (puede ser fatal), la del pez escorpión es moderadamente grave y la del pez león es la más leve. Al igual que la picadura de raya,

la picadura del pez escorpión es inmediata e intensamente dolorosa. El dolor producido por el envenenamiento del pez piedra puede durar varios días. Las manifestaciones generalizadas son similares a las causadas por la raya aunque pueden ser más intensas, sobre todo en lo que se refiere al pez piedra. Los pocos fallecimientos por picadura de pez piedra han ocurrido entre 6 y 8 h después del evento.

Dos especies de pez gato marino, *Plotosus lineatus* (o pez gato oriental) y *Galeichthys felis* (o pez gato común) y varias especies de pez gato de agua dulce pueden causar picaduras en el ser humano. El veneno es inyectado a través de una única espina dorsal y dos espinas pectorales. Desde el punto de vista clínico, la picadura del pez gato es comparable a la del raya, aunque los cuadros de envenenamiento por pez gato marino suelen ser más graves que los de sus homólogos de agua dulce. El pez cirujano (pez doctor, tiburón), el cazón, el pez rata y el tiburón cornudo venenoso también han causado algunos casos de envenenamiento en seres humanos.

## 0 PICADURAS DE VERTEBRADOS MARINOS

El tratamiento de las picaduras de estos vertebrados marinos es similar. Con excepción de los envenenamientos por pez piedra y los casos graves de picadura por pez escorpión (véase más adelante en este capítulo), no existe ningún antídoto. La parte afectada se introduce inmediatamente en agua caliente no hirviendo (45°C) durante 30 a 90 min o hasta que el dolor disminuya considerablemente. Muchas veces el dolor recurrente responde a una nueva inmersión en agua caliente. La crioterapia está contraindicada. Los opiáceos ayudan a aliviar el dolor, así como la infiltración local de la herida o el bloqueo nervioso regional con lidocaina a 1%, bupivacaína a 0.5% y bicarbonato de sodio mezclados en una proporción 5:5:1. Tras el remojo en agua caliente y la administración del anestésico, la herida se somete a exploración y desbridamiento. La radiografía (y en particular la resonancia magnética) es útil para identificar y ubicar los cuerpos extraños. Tras la exploración y desbridamiento, la herida se irriga con abundante agua caliente estéril, solución salina o solución de yoduro-povidona a 1%. La hemorragia se detiene aplicando presión local durante 10 a 15 min. En general, la herida debe permanecer abierta para cicatrizar por segunda intención o para su cierre primario diferido. Es necesario actualizar la vacuna antitetánica. En las heridas graves y en los pacientes inmunodeprimidos se contempla la posibilidad de administrar antimicrobianos. El esquema inicial con antimicrobianos debe cubrir a las especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Si el paciente manifiesta inmunodepresión o aparece una infección, la cobertura antimicrobiana se debe ampliar para incluir a las especies de *Vibrio*.

## ESTUDIO DEL PACIENTE: Envenenamiento por fauna marina

Resulta útil conocer la fauna marina local con el fin de reconocer los patrones de las lesiones que origina.

Una herida por punción muy grande o una laceración dentada, particularmente en la extremidad inferior y que es mucho más dolorosa de lo esperado por su tamaño o configuración probablemente corresponde a un envenenamiento por una raya. Las picaduras pequeñas, como se ha descrito antes, casi siempre son por un erizo o una estrella de mar. Los corales pétreos suelen producir abrasiones y, en raros casos, cortes o heridas punzantes.

Las picaduras de celentéreos (invertebrados marinos) algunas veces originan patrones cutáneos que son típicos. Un exantema con urticaria difusa sobre la piel expuesta indica con frecuencia contacto con hidroides fragmentados o anémonas larvarias. Un patrón lineal en forma de chorro sugiere que un tentáculo de una medusa ha tocado la piel. Cuando se sospecha de una picadura de medusa caja venenosa (fig. 391-3), su aspecto escarchado con forma de cruz que adquiere en unas horas un color púrpura oscuro anuncia la necrosis de la piel en la que se ha producido la picadura. Es posible que el aspecto congelado aumente con la aplicación de remedios a base de sales de aluminio en la herida. El contacto con un coral de fuego causa dolor inmediato, inflamación y enrojecimiento en la zona afectada, similar aunque más grave a la marca que deja el contacto con un hidroide intacto. Las erupciones en los bañistas de las playas producidas por medusas y anémonas larvarias originan un exantema difuso que consta de grupos de máculas eritematosas o pápulas elevadas acompañadas de prurito intenso (fig. 391-4). Las esponjas tóxicas (la exposición a las cuales generalmente se produce durante su manipulación) provocan un exantema urente, doloroso y rojo en la piel expuesta que avanza hasta que se forman ampollas y se descama. Prácticamente todas las picaduras



FIGURA 391-3. Lesiones cutáneas producidas por la picadura de *Chironex fleckeri*. (Por cortesía del Dr. V. Pranava Murthy; con autorización.)

por criaturas marinas provocan las secuelas propias de la inflamación, por lo que el eritema local, la tumefacción y la aparición de adenopatías son hallazgos inespecíficos.

#### DIRECCIONES PARA OBTENER ANTÍDOTOS Y AYUDA EN GENERAL

La mejor forma de localizar un antiveneno específico en Estados Unidos es dirigirse a un centro regional de control de envenenamientos y pedir ayuda. En ese país, *Divers Alert Network*, organización filantrópica fundada para auxiliar en la atención de buzos lesionados, puede ser útil en el tratamiento de las lesiones generadas por animales marinos. Se puede ingresar en Internet a [www.diversalertnetwork.org](http://www.diversalertnetwork.org) o por teléfono las 24 h, con el número (919) 684-8111. En Australia, los *Commonwealth Serum Laboratories (CSL)*; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; [www.csl.com.au](http://www.csl.com.au); 61-3-389-1911 fabrica un antiveneno contra el veneno del pez piedra (y algunos escorpiónidos) y también se puede obtener de la misma fuente el antiveneno polivalente contra serpientes marinas. No se recomienda utilizar el antiveneno contra la serpiente tigre si no se dispone del antiveneno de la serpiente marina.

## INTOXICACIONES MARINAS

### CIGUATERA

La intoxicación por ciguatera es el envenenamiento alimentario no bacteriano más común en Estados Unidos. La mayor parte de los casos ocurren en Flo-



FIGURA 391-4. Erupción cutánea eritematosa y papular típica de los baños marinos producida por las medusas dedal y las larvas de anémonas.

rida y Hawái. El envenenamiento proviene casi exclusivamente de los peces que viven en arrecifes coralinos tropicales y semitropicales, frecuentes en el océano Índico, el océano Pacífico sur y el mar Caribe. De los casos reportados, 75% (con excepción de Hawái) es causado por barracuda, guachinango, sollo o mero. El síndrome de la ciguatera es causado cuando menos por cinco toxinas activadoras de los canales del sodio que se originan en los dinoflagelados fotosintéticos (como *Gambierdiscus toxicus*) y se acumulan en la cadena alimentaria. Las principales ciguatoxinas aparecen en la carne y las visceras de peces que producen ciguatera; CTX-1, -2 y -3. Muchas de las ciguatoxinas (tal vez todas) no se modifican con la liofilización, el calor, el frío ni el ácido gástrico. Ninguna de las toxinas modifica el olor, el color o el sabor de la carne de los peces. Los métodos de cocción modifican la concentración relativa de las diversas toxinas.

Algunas veces los síntomas aparecen entre 15 y 30 min después de la ingestión, pero por lo general lo hacen entre las 2 y 6 h siguientes. Los síntomas son graduales en las 4 a 6 h posteriores. La gran mayoría de las víctimas manifiestan síntomas durante 12 h después a la ingestión y prácticamente todos padecen molestias a las 24 h. Algunos de los más de 150 síntomas descritos, son dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, escalofríos, parestesias, prurito, entumecimiento o "quemazón" de la lengua y garganta, sensación de "bebida carbonatada" al deglutar, odontalgia o disestesias dentales, disfagia, disuria, disnea, debilidad, fatiga, temblor, fasciculaciones, atetosis, meningismo, afonía, ataxia, vértigo, dolor y debilidad de las extremidades inferiores, visión borrosa, ceguera transitoria, hiporreflexia, convulsiones, congestión y sequedad nasal, conjuntivitis, exantema maculopapular, vesículas cutáneas, dermografismo, sialorrea, diaforesis, cefalea, artralgias, migrañas, insomnio, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria central y coma. La muerte es rara.

La diarrea, el vómito y el dolor abdominal suelen aparecer de 3 a 6 h después de la ingestión de un pescado contaminado con ciguatera. Los síntomas persisten durante 48 h y generalmente se resuelven (incluso sin tratamiento). Un síntoma patognomónico es la desaparición de la percepción de frío y calor, que se manifiesta en algunas personas después de tres a cinco días y puede durar meses. Se han descrito taquicardia e hipertensión, en algunos casos después de bradicardia e hipotensión transitorias y potencialmente graves. Las reacciones más graves tienden a ocurrir en personas que han padecido previamente otro episodio de la enfermedad. Las que han ingerido pez loro (escariotoxina) manifiestan un cuadro similar al de la intoxicación clásica por ciguatera, así como un síndrome de "segunda fase" (con un retraso de cinco a 10 días) que consta de desequilibrio y ataxia locomotora, dismetría y temblor en reposo o con el movimiento. Este cuadro puede durar de dos a seis semanas.

El diagnóstico diferencial de la ciguatera se realiza con envenenamiento paralítico por moluscos, meningitis eosinófila, botulismo de tipo E, intoxicación por insecticidas organofosforados, intoxicación por tetrodotoxina e hiperventilación psicogénica. Actualmente, el diagnóstico de intoxicación por ciguatera se establece por la clínica, ya que ningún análisis de rutina permite detectar a la ciguatoxina en la sangre humana. La cromatografía líquida de alto rendimiento (*high-performance liquid chromatography, HPLC*) se utiliza con ciguatoxinas y ácido okadaico, pero su utilidad clínica es limitada puesto que muchas instituciones asistenciales carecen del equipo necesario para realizar la prueba. Es posible realizar un inmunoanálisis o radioinmunoanálisis enzimático de la ciguatoxina en una pequeña porción del pescado sospechoso, pero ni estos estudios detectan la cantidad tan pequeña de toxina (0.1 partes por mil millones) necesaria para que la carne sea tóxica.

### O CIGUATERA

Las medidas de sostén dependen de los síntomas. Las náuseas y vómitos se reducen con un antiemético como proclorperazina (2.5 a 5 mg por vía IV). Para combatir la hipotensión en ocasiones es necesario administrar soluciones IV de cristaloideos y en raras ocasiones un vasopresor. Las bradiarritmias que culminan en insuficiencia cardíaca y la hipotensión por lo general desaparecen con la administración de atropina (0.5 mg IV hasta 2 mg). El prurito se atenúa con baños de agua fría o con hidroxina (25 mg por vía oral cada 6 a 8 h). Se ha descrito que 25 mg de amitriptilina cada 12 horas por vía oral atenían el prurito y las disestesias. En tres casos que no mejoraron con la amitriptilina, al parecer fue eficaz la tocaina. La nifedipina se utiliza para combatir la cefalea. En los casos moderados o graves se administra manitol por goteo IV, especialmente para eliminar los síntomas neurológicos o cardiovasculares, si bien su eficacia es controvertida y no se ha corroborado definitivamente su utilidad. Inicialmente el goteo se ajusta a razón de 1 g/kg de peso al día en un lapso de 45 a 60 min durante la fase aguda (días 1 a 5). Si los síntomas mejoran cabe administrar una segunda dosis entre 3 y 4 h después y repetirla al día siguiente. Es importante evitar la deshidratación en el paciente que recibe el tratamiento.

Probablemente el mecanismo que actúa contra la ciguatera es la acción de "arrastre hídrico" hiperosmótico que revierte el edema de las células de Schwann inducido por la ciguatoxina. El manitol también actúa de alguna forma como "captador de hidroxilos" o de manera competitiva al inhibir la acción de la ciguatoxina en la membrana celular.

Durante la recuperación de la intoxicación por ciguatera, la víctima debe excluir de su alimentación lo siguiente: pescado (fresco o conservado), salsas de pescado, moluscos y sus salsas, bebidas alcohólicas, nueces y aceite de nuez. También evitará el consumo de pescado en las regiones donde la ciguatera es endémica. Se debe sospechar la presencia de ciguatoxina en los peces grandes que pertenecen a cualesquiera de las especies predadoras de arrecife. No se deben comer las anguilas ni las visceras de los peces marinos tropicales.

## V

### ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS

El envenenamiento paralítico por moluscos es resultado de la ingestión de cualesquier de las especies silvestres o cultivadas que se alimentan por filtrado, como las almejas, ostras, vieiras, mejillones, chitones (mariscos con concha en cota de malla), lapas, estrellas de mar y cangrejos de arena. El origen de este envenenamiento es la toxina química que acumulan y concentran alimentándose de diversos dinoflagelados (p. ej. *Protogonyaulax*, *Ptychodiscus* y *Gymnodinium*) y protozoarios del plancton. Los microorganismos unicelulares del plancton son la base de la cadena alimentaria y en los meses cálidos de verano estos organismos "estallan" en las aguas costeras templadas y semitropicales. Estas especies de plancton liberan cantidades masivas de metabolitos tóxicos en el agua ocasionando una enorme mortalidad en las poblaciones de aves y otras especies de la vida marina. Las toxinas paralíticas de los mariscos son hidrosolubles, termoestables y acidorresistentes; no se pueden destruir con la cocción ordinaria. La más conocida y frecuente es la saxitoxina, que toma su nombre de la almeja de Alaska *Saxidomus giganteus*. Una concentración de toxina >75 pg/100 g de alimento se considera peligrosa para el ser humano. En la "marea roja" de Nueva Inglaterra en 1972 la concentración de saxitoxina en los mejillones azules superó los 9 000 pg/100 g de alimento. Al parecer, la saxitoxina bloquea la conductancia del sodio, inhibiendo la transmisión al nivel de las membranas axonal y muscular.

Las parestesias intrabucales y peribucales (especialmente en labios, lengua y encías) aparecen en cuestión de minutos a horas después de ingerir los mariscos contaminados y avanzan rápidamente hasta abarcar el cuello y el tercio distal de las extremidades. La sensación de picazón o quemazón inicial se transforma en adormecimiento. Otros síntomas que aparecen pronto son vértigo, desequilibrio, falta de coordinación, debilidad, hiperreflexia, incoherencia, disartria, sialorrea, disfagia, sed, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, nistagmo, dismetría, cefalea, diaforesis, pérdida de la visión, dolor torácico y taquicardia. Entre 2 y 12 h después de la ingestión aparecen parálisis flácida e insuficiencia respiratoria. En ausencia de hipoxia, la víctima con frecuencia permanece alerta, aunque paralizada.

### O ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS

El tratamiento es de sostén y depende de los síntomas. Cuando la víctima acude al médico dentro de las primeras horas después de haber ingerido la sustancia tóxica, el estómago se vacía por medio de un lavado gástrico y posteriormente se irriga con 2 L (en alícuotas de 200 ml) de una solución de bicarbonato de sodio a 2%; los beneficios de esta técnica no se han comprobado, pero se realiza con base en la creencia de que la acidez gástrica aumenta la potencia de la saxitoxina. La dificultad para respirar en ocasiones comienza rápidamente, de manera que no se recomienda inducir el vómito. La administración de carbón activado (de 50 a 100 g) y de algún catártico (sorbitol, de 20 a 50 g) tiene sentido empírico, puesto que se cree que estas toxinas se fijan fácilmente al carbón. Algunos autores desaprueban la administración de soluciones a base de magnesio, como ciertos catárticos, al considerar que la hipermagnesemia contribuye a la supresión de la conducción nerviosa.

El problema más serio es la parálisis respiratoria. La víctima debe permanecer bajo observación hospitalaria al menos durante 24 h hasta comprobar que no existen problemas respiratorios. Si la insuficiencia respiratoria se detecta con rapidez, la intubación endotraqueal y la respiración mecánica evitan la aparición de lesiones miocárdicas y cerebrales anóxicas.

No existe un método directo en el suero para identificar en el ser humano la toxina que genera la parálisis por intoxicación con mariscos; quizás es posible sustituir el bioanálisis en ratones que se utiliza con frecuencia por un bioanálisis automatizado en cultivos de tejido. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) polyclonal para medir toxinas específicas se está evaluando, al igual que el HPLC fluorométrico.

### ENVENENAMIENTO POR ÁCIDO DOMOICO (ENVENENAMIENTO AMNÉSICO POR MARISCOS)

A finales de 1987 en la región oriental de Canadá se corroboró un brote de síntomas digestivos y neurológicos (envenenamiento amnésico por mariscos) en personas que habían consumido mejillones contaminados por ácido domoico. En dicho brote, la toxina proviniente de *Nitzschia pungens*, una diatomea ingerida por los mejillones. En 1991, una epidemia de envenenamiento por ácido domoico en el estado de Washington se atribuyó al consumo de "navajas" (variedad de almejas). El ácido domoico es un aminoácido neuromodulador y termoestable cuyos análogos bioquímicos son el ácido cainíco y el ácido glutámico; actúa fijándose al receptor de glutamato tipo cainato con una afinidad tres veces mayor que la del ácido cainíco y es una toxina 20 veces más potente. El ácido domoico se identifica en los mariscos por medio de un bioanálisis en ratones y cromatografía líquida de alto rendimiento. El límite reglamentario para el ácido domoico en los mariscos es de 20 partes por millón.

Los trastornos que aparecen 24 h después de ingerir mejillones contaminados (*Mytilus edulis*) son inquietud, confusión, desorientación y pérdida de la memoria. El tiempo promedio que transcurre entre el consumo y los síntomas es de 5.5 h. Otros síntomas sobresalientes son cefalea intensa, náuseas, vómito, diarrea, cólicos abdominales, hipo, arritmias, hipotensión, convulsiones, oftalmoplejía, hemiparesia, mutismo, muecas, agitación, labilidad emocional, coma, secreciones bronquiales copiosas y edema pulmonar. El estudio histológico del tejido cerebral examinado en la necropsia exhibe necrosis neuronal o pérdida celular y astrocitosis, más pronunciada en el hipocampo y los núcleos amigdalinos (hallazgos similares a los de los animales envenenados con ácido cainíco). Varios meses después de la primera intoxicación las víctimas todavía manifiestan deficiencias residuales de la memoria y neuropatía o axonopatía motoras. Los trastornos no neurológicos no perduran.

### Q ENVENENAMIENTO POR ÁCIDO DOMOICO

El tratamiento es de sostén y depende de los síntomas. Dado que la neuropatología del ácido cainíco es mediada casi exclusivamente por las convulsiones, se debe hacer especial énfasis en el tratamiento con anticonvulsivos, el más eficaz de los cuales es el diazepam.

### ENVENENAMIENTO POR ESCÓMBRIDOS

Los peces escómbridos (de la familia de la caballa) son el albaca, los atunes de aleta azul o amarilla, la caballa (o macarela), el saury, el pez aguja, el peto; el atún skipjack y el bonito. Los peces no escómbridos que causan envenenamiento escombroide son los delfínidos (mahimahi hawaiano, *Coryphaena hippurus*), el salmón australiano, la sardina, el pez espada negro, la sardina *puchará*, la anchoa, el arenque, el pez limón (*amberjack*) y el salmón del océano australiano. En los estados del noroeste y el Atlántico medio de Estados Unidos el pez azul (*Pomatomus saltatrix*) ha causado envenenamiento escombroide. Se ha identificado a un número cada vez mayor de peces no escombroideos que son escombrotóxicos, por lo que quizás conviene llamar al síndrome *envenenamiento seudoalérgico por pescado*.

Cuando estos peces de carne oscura o roja no se almacenan o refrigeran correctamente, sus músculos sufren descomposición bacteriana con descarboxilación del aminoácido L-histidina a histamina, fosfato y clorhidrato de histamina. Los peces enfermos tienen una concentración de histamina de 20 a 50 mg/100 g y en ocasiones >400 mg/100 g. Sin embargo, probablemente otros compuestos son los que causan el envenenamiento, puesto que las grandes dosis de histamínicos ingeridos no "reproducen" el trastorno. Sea cual sea la toxina o toxinas patógenas, éstas son termoestables y no son destruidas por la cocción doméstica o comercial. Los peces nocivos tienen un sabor metálico o picante; sin embargo, su aspecto, color y olor pueden ser normales. No todas las personas que consumen pescado contaminado enferman, quizás por la distribución desigual de la descomposición en el pez.

Los síntomas aparecen entre 15 y 90 min después de la ingestión y constan de rubor (de límites nítidos; exacerbado por la exposición a los rayos ultravioleta, más pronunciado en la cara, cuello y tronco superior), sensación de calor sin elevación de la temperatura, hiperemia conjuntival, prurito, urticaria, edema angioneurótico, broncoespasmo, náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico, cólicos abdominales, disfagia, cefalea, sed, faringitis, sensación urente gingival, palpitaciones, taquicardia, inestabilidad e hipotensión. Sin tratamiento los síntomas se resuelven en 8 a 12 h. A causa del bloqueo de la histamina en el aparato digestivo, la reacción puede ser más intensa en una persona que está recibiendo isoniazida.

### 3 ENVENENAMIENTO POR ESCÓMBRIOOS

El tratamiento está encaminado a eliminar el efecto de la histamina por medio de antihistamínicos, ya sea H1 o H2. Si el broncoespasmo es pronunciado se administra un broncodilatador inhalado (o en raras ocasiones extremas, adrenalina inyectada). Los glucocorticoides no aportan ningún beneficio demostrado. Las náuseas y vómitos tardíos, que eliminan la toxina del estómago, se reducen con un antiemético específico, como la proclorperazina. La cefalea persistente del envenenamiento escombroide mejora con cimetidina o algún otro antihistamínico similar si los analgésicos habituales no son eficaces.

### LECTURAS ADICIONALES

ALERBACH PS (ed): *Wilderness Medicine*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 2007  
BUSH SP, HARDY DL: Immediate removal of Extractor is recommended. Ann EmergMed 38:607, 2001

- et al: Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model. Acad Emerg Med 7:495, 2000  
DART RC et al: A randomized multicenter trial of Crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom for the treatment for crotaline snakebite in the United States. Arch Intern Med 161:2030, 2001  
GOLD BS et al: Bites of venomous snakes. N Engl J Med 347:347, 2002  
MEBS D: *Venomous and Poisonous Animals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002  
MEIER J, WHITE J (eds): *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996, pp 89-176  
MEYER WP et al: First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: Randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (Ipser) Africa antivenom. Am J Trop Med Hyg 56:291, 1997  
PFARN J: Neurology of ciguatera. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:4, 2001  
SIMPSON ID, NORRIS RL: Snakes of medical importance in India: Is the "big 4" still relevant and useful? Wilderness Environ Med 18:2, 2007

## 392 Infestaciones por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos

Richard J. Pollack, James H. Maguire

Los ectoparásitos son artrópodos o helmintos que infestan la piel de otros animales de los que obtienen su sustento y abrigo. Se pueden encontrar bajo la piel del hospedador o adherirse superficialmente a la misma por medio de sus piezas bucales. Estos organismos lesionan a sus hospedadores por medio de traumatismo directo, reacción de hipersensibilidad o inoculación de toxinas y sustancias patógenas. Los ectoparásitos principales con importancia médica son los arácnidos (incluyendo ácaros y garrapatas), insectos (incluyendo piojos, pulgas y moscas), pentastómidos (gusanos de la lengua) y sanguíjuelas. Los artrópodos también producen lesiones en el ser humano por medio de contactos breves en los que ingieren sangre o se intentan defender por medio de mordedura, picadura o inoculación de veneno. Diversos arácnidos (arañas, escorpiones), insectos (abejas, avispas, avispones, hormigas, moscas, chinches, orugas y escarabajos), milpiés y ciempiés producen lesiones de esta manera, al igual que ciertos ectoparásitos de animales, como las garrapatas, los ácaros picadores y las pulgas. En Estados Unidos, anualmente fallecen más personas por picaduras de artrópodos que por mordeduras de serpientes venenosas.

### ES CABIOSIS

El acaro de la escabiosis (sarna) en humanos, *Sarcoptes scabiei*, es causa frecuente de dermatosis pruriginosa que afecta a cerca de 300 millones de personas en todo el mundo. Las hembras grávidas del parásito, que miden en promedio 0.3 mm de longitud, perforan de forma superficial, por debajo del estrato córneo y en esa zona depositan tres huevos o menos al día. En dos semanas maduran las ninfas, que emergen en forma de adultos en la superficie de la piel, en la que se aparean y la invaden de nuevo, en el mismo hospedador o en otros. La transferencia de hembras recién fertilizadas de una persona a otra surge con el contacto íntimo y es facilitado por el hacinamiento, la mala higiene y múltiples compañeros sexuales. Por lo general, los ácaros mueren aproximadamente en un día si no están en contacto con el hospedador. Por esto, es poco frecuente la transmisión por compartir ropa o artículos personales contaminados. En Estados Unidos, la escabiosis o sarna puede ser la causa de hasta 5% de consultas a los dermatólogos. Se observan brotes en asilos, instituciones psiquiátricas y hospitales.

El prurito y la erupción que surgen con la escabiosis son producto de una reacción de sensibilización dirigida contra las excretas que el acaro deposita en los surcos cutáneos. La infestación inicial puede no generar síntomas incluso durante seis semanas y la reinfección origina una reacción de hipersensibilidad casi inmediatamente. Los surcos quedan rodeados de infiltrados de eosinófilos, linfocitos e histiocitos y en sitios remotos aparece más tarde una reacción de hipersensibilidad generalizada. Los mecanismos inmunitarios y el rascado limitan muchas de las infestaciones a menos de 15 ácaros por persona. La hiperinfestación por miles de ácaros, situación

conocida como *sarna noruega* o *costrosa*, puede ser consecuencia de la corticoterapia, inmunodeficiencia y enfermedades neurológicas y psiquiátricas que limitan el prurito y el rascado.

El prurito intenso empeora por la noche y después de un baño con agua tibia. Puede ser difícil la localización de los típicos surcos, porque son escasos y pueden ser disimulados por las excoriaciones. Asumen la forma de líneas oscuras onduladas en la epidermis y miden incluso 15 mm. Las lesiones aparecen más a menudo en la cara palmar, pliegues interdigitales, codos o en el pene. En estos sitios y en los pliegues cutáneos inframamarios y alrededor de ombligo, axilas, línea de la cintura, glúteos, mitad superior de muslos y escroto, surgen pequeñas pápulas y vesículas acompañadas a menudo de placas, pústulas o nódulos eccematosos. Excepto en lactantes, la escabiosis no afecta la cara, el cuero cabelludo, el cuello, las palmas de las manos y las plantas de los pies. La sarna costrosa se asemeja a la psoriasis en cuanto a signos como el típico eritema diseminado, costras queratósicas gruesas, exfoliación y distrofia de uñas. En la sarna costrosa no se identifican los surcos característicos y no hay prurito, aunque es muy contagiosa y puede ser la causa de brotes de escabiosis clásica en los hospitales.

Hay que pensar en escabiosis en individuos con prurito y lesiones polimórficas simétricas de la piel en sitios característicos, en particular si hay el antecedente de contacto hogareño con un enfermo. Habrá que buscar los surcos y abrirlos con una aguja o bisturí estériles y examinar con microscopio las raspaduras en busca del acaro, sus huevos y sus heces esféricas. También se puede confirmar el diagnóstico por medio de biopsia, obtenido por raspado de las lesiones papulovesiculares y la inspección microscópica de una cinta adhesiva transparente colocada sobre las lesiones y desprendida de ellas. En caso de no identificar ácaros o sus productos, el diagnóstico se basa en la sintomatología inicial y los datos de la anamnesis. No es raro diagnosticar erróneamente como sarna otras dermatosis.

### 0 ESCABIOSIS

La *permeterina en crema (5%)* es menos tóxica que los preparados de lindano a 1% y es eficaz contra ácaros que resisten a este último escabicida. Los productos escabicidas se aplican en capa fina, pero en forma completa en la zona retroauricular y desde el cuello hacia abajo, después de un baño y se eliminan 8 h después con jabón y agua. El tratamiento satisfactorio de la sarna costrosa requiere la aplicación preliminar de un queratolítico como el ácido salicílico a 6% y después los escabicidas en el cuero cabelludo, la cara y las orejas. Se necesita a veces repetir los tratamientos o usar en forma seriada distintos fármacos. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado la ivermectina para cualquier forma de escabiosis, pero una sola dosis ingesta de 200 pg/kg combate eficazmente la enfermedad en personas por lo demás sanas; los individuos con sarna costrosa necesitan a veces dos dosis con un intervalo de una a dos semanas.

Aunque la infestación por escabiosis tratada de manera eficaz pierde su capacidad infectante al cabo de un día, con frecuencia el prurito y el eritema secundario a hipersensibilidad persisten durante semanas o meses. La repetición innecesaria del tratamiento puede provocar una dermatitis por contacto. Los antihistamínicos, salicilatos y loción de calamina alivian el prurito durante el tratamiento, mientras que los glucocorticoides por vía tópica son útiles para el prurito que reaparece después de un tratamiento eficaz. Para prevenir las nuevas infestaciones, es necesario lavar con

agua caliente la ropa de cama y la de vestir, secarla con calor intenso o plancharse en caliente y se debe realizar el tratamiento en las personas que conviven con el paciente incluso sin síntomas.

#### NIGUAS Y OTROS ACAROS PICADORES

Las niguas son larvas de los ácaros trombicúlidos (de las cosechas) que normalmente se alimentan de los ratones de campo o de otros animales cubiertos de pelo en las zonas tropicales o subtropicales y con menor frecuencia, en las áreas templadas durante los meses cálidos. Acechan a su hospedador en la hierba y saltan a él cuando pasa por encima. La larva penetra en la piel de su hospedador y origina una estructura tubuliforme (*estilstoma*) en la dermis, a través de la cual extrae líquidos hísticos. Esta estructura es muy antígenica y origina una lesión papulosa, papulovesiculosa o similar a la urticaria excepcionalmente pruriginosa (<2 cm de diámetro), en término de horas de su penetración en personas sensibilizadas al antígeno del acaro. Los ácaros en fase de alimentación asumen la forma de pequeñas vesículas rojas junto a los folículos pilosos. El rascado invariablemente destruye el cuerpo del acaro. Por lo general, las lesiones son vesiculosas y al final tienen una base hemorrágica. El prurito y el ardor persisten durante semanas. La erupción es frecuente en los tobillos y en sitios en que la ropa obstruye el desplazamiento futuro de los ácaros. Los repelentes son útiles para evitar las picaduras de los trombicúlidos.

Algunos ácaros de pájaros y roedores causan trastornos particularmente molestos cuando invaden hogares y pican a los humanos. En Estados Unidos, el acaro aviar meridional, que es el de los pollos, el tropical de la rata y el del ratón casero, normalmente se alimentan de líquidos corporales de aves de corral, pájaros canores o mamíferos pequeños y abundan en los nidos de los hospedadores o junto a ellos. Estos ácaros invaden los hogares después de que mueren sus hospedadores naturales o abandonan su nido. A menudo no se identifican los parásitos por su tamaño, pero su picadura puede ser dolorosa y pruriginosa. Las sensaciones molestas similares a picaduras, que ocurren sólo en algunos lugares de una casa, pueden provenir de ácaros picadores. Los ácaros de roedores y pájaros se eliminan mejor al eliminar a los hospedadores y sus nidos y limpiar y tratar la zona de nidos con acaricidas. *Pyemotes* y otros ácaros que infestan granos, paja, quesos y otros productos animales producen a veces erupciones y molestias.

El diagnóstico de las dermatitis inducidas por ácaros (incluidas las producidas por niguas) se basa principalmente en los antecedentes de exposición al acaro. Los antihistamínicos o los esferoides tópicos son eficaces para aliviar el prurito.

#### PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

Las garrapatas se adhieren al cuerpo y succionan su único alimento, que es la sangre, en forma indolora. Sus secreciones producen reacciones locales, fiebre o parálisis y transmiten diversos patógenos. En términos generales, las especies blandas se adhieren durante menos de 1 h y producen máculas y eritemas de 3 cm o menos de diámetro. Algunas especies en África, el oeste de Estados Unidos y México producen lesiones hemorrágicas dolorosas. A diferencia de ello, las garrapatas duras se adhieren y succionan alimento varios días o a veces por más de una semana. En el punto de las picaduras de las garrapatas duras aparecen zonas pequeñas de induración con eritema periférico y a veces úlceras necróticas. Los nódulos crónicos (granulomas por garrapatas) tienen varios centímetros de diámetro y obligan a veces a su extirpación quirúrgica. La fiebre inducida por garrapatas, que se acompaña de cefalea, náusea y malestar general, por lo general remite 36 h (o antes) después de separar la garrapata.

La parálisis por garrapata, que es flácida y ascendente, según expertos, es causada por una toxina en la saliva del animal que origina bloqueo neuromuscular y disminuye la conducción nerviosa. A nivel mundial, esta complicación rara aparece después de las picaduras de más de 40 especies de parásitos; en Estados Unidos las garrapatas del perro y la madera son las que atacan con más frecuencia. La debilidad inicia en las extremidades pélvicas seis días (o antes) después de la fijación de la garrapata y asciende en forma asimétrica en el curso de días hasta causar la parálisis completa de las extremidades y los pares craneales. Existe hiporreflexia tendinosa profunda o arreflexia, pero en forma típica, los datos de la exploración sensitiva y de la punción lumbar son normales. La separación de la garrapata por lo general origina mejoría en término de horas y recuperación completa después de varios días. Si la garrapata permanece adherida, puede originar disartria, disfagia y al final la muerte por broncoaspiración o parálisis respiratoria. El diagnóstico depende de detectar el parásito que suele estar escondido en el cabello. En Australia, el uso de un antisero contra la saliva de *Ixodes holocyclus*, que es la causa frecuente de



FIGURA 392-1. Garrapatas del venado (*Ixodes scapularis*, de patas negras) sobre una moneda estadounidense; larva (detrás de la oreja de la imagen), linfa (a la derecha), macho adulto (arriba) y hembra adulta (izquierda).

la parálisis por garrapatas en ese continente, revierte eficazmente la parálisis causada por el parásito.

Es importante separar las garrapatas por medio de tracción firme con una tenaza, cerca del punto en que están adheridas. El empleo de apositos oclusivos, calor u otras sustancias, simplemente retarda la eliminación del parásito. Es necesario desinfectar el sitio de adherencia. Las partes bucales que permanecen en la piel por lo general se desprenden en término de días, sin necesidad de extirparlas. La eliminación de las garrapatas en las primeras 48 h de su adherencia, casi siempre evita la transmisión de los microorganismos de la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis y ehrlichiosis. La manipulación suave (para que no se rompan las garrapatas) y el uso de guantes impiden la contaminación accidental con líquidos del parásito, que contienen patógenos. En vez de esperar los resultados de las pruebas cutáneas o la seroconversión en la enfermedad de Lyme, las personas con picaduras que, en opinión de los expertos, dependen de garrapatas del venado (fig. 392-1) pueden ser tratadas en forma presuncional con un ciclo breve de doxiciclina oral.

#### PEDICULOSIS (INFESTACIÓN POR PIOJOS)

Las ninfas y adultos de los tres tipos de piojos se alimentan cuando menos una vez al día exclusivamente de sangre humana. Los piojos de la cabeza (*Pediculus capitis*) infestan principalmente el cabello del cuero cabelludo, los piojos del cuerpo (*P. humanus*) habitan en la ropa y las ladrillas (*Pthirus pubis*) residen principalmente en el vello del pubis. La saliva del piojo provoca una erupción cutánea pruriginosa maculopapular o eritematosa en las personas sensibles. Las hembras de los piojos de la cabeza y el pubis adhieren fuertemente sus huevecillos al cabello, mientras que las de los piojos del cuerpo lo hacen a la ropa. La ninfa madura después de casi 10 días de desarrollo. El huevo vacío (liendre) permanece fijo durante meses.

En Estados Unidos los piojos de la cabeza infestan, en promedio, a 1% de los niños de primaria. Los piojos son transmitidos por contacto directo (cabeza/cabeza) y no por muebles inanimados (audífonos compartidos, artículos de aseo personal, ropa de cama). Las infestaciones por piojos de la cabeza tienden a ser asintomáticas. El prurito, por hipersensibilidad a la saliva del parásito, por lo general es transitorio y leve. Los piojos de la cabeza eliminados de una persona mueren por desecación e inanición en un día, en promedio. No son importantes como vectores de patógenos.

Los piojos del cuerpo permanecen en las ropas, excepto cuando se alimentan y por lo general mueren en un plazo de dos días o menos si se les separa de su hospedador. Infestan principalmente víctimas de desastres o individuos pobres que están en íntimo contacto con otras personas infestadas. La pediculosis se adquiere por contacto directo o al compartir ropas personales y de cama. Son vectores del tifus transmitido por piojos (cap. 167), de la fiebre recurrente por piojos (cap. 165) y la fiebre de las trincheras (cap. 153). Las lesiones pruriginosas son particularmente frecuentes en la "línea del cuello"; las infestaciones crónicas originan hiperpigmentación posinflamatoria y engrosamiento de la piel, entidad conocida como *enfermedad de los vagabundos*.

El piojo público (ladilla) es transmitido por contacto sexual. Se adhiere principalmente al vello púbico y con menor frecuencia al vello axilar y de la cara, incluidas las pestañas. Puede infestar niños y adultos por contacto



FIGURA 392-2. Hembra adulta del piojo de la cabeza del hombre (*Pediculus capitis*), en un peine de dientes finos (para liendres).

V

sexual o por intimidad no sexual. Las lesiones pruriginosas y máculas azuladas de 3 mm de diámetro, en promedio (*máculas cerúreas*) aparecen en los sitios de las picaduras. La blefaritis acompaña a las infestaciones de las pestanas.

Se puede sospechar la presencia de pediculosis al detectar las liendres en cabellos o en la ropa, pero la confirmación se basa en la identificación del parásito vivo.

## 0 PEDICULOSIS

En términos generales, está justificado el tratamiento solamente si se identifican parásitos vivos. La presencia de liendres solas es prueba de una infestación previa (pero no actual). La eliminación mecánica de los piojos y sus huevos por medio de peines de diente fino o para liendres (fig. 392-2) a menudo no elimina las infestaciones. El tratamiento de las infestaciones activas de identificación reciente se basa en la aplicación de permetrina o piretrinas a 1%, durante 10 min y se repite la aplicación 10 días después. Los parásitos que sobreviven al tratamiento pueden ser resistentes a los piretroides (véase más adelante en este capítulo). Las infestaciones crónicas se tratan durante 12 h o menos con malatió a 0.5%. El lindano se aplica exactamente 4 min, pero, al parecer, es menos eficaz y conlleva un riesgo mayor de reacciones adversas particularmente si se le utiliza en forma errónea. Existen casos de resistencia del piojo de la cabeza a permetrinas, malatió y lindano. La ivermectina puede ser útil en casos de resistencia al malatió y la permetrina, pero no ha sido aprobada por la FDA en Estados Unidos para esta finalidad. Los niños infestados por piojos de la cabeza a menudo son separados de las escuelas, pero esta práctica es injustificada.

Los piojos del cuerpo se eliminan por el baño y al cambiar la vestimenta por ropa lavada y planchada. Puede ser necesario en sujetos hirsutos aplicar pediculicidas tópicos desde la cabeza a los pies. Se despioja eficazmente a la ropa personal y de cama al calentarlas en una secadora para ropa a 55°C o más durante 30 min o con calor/presión. El despiojamiento de emergencia en grandes números de personas y de ropas puede estar justificado en períodos de guerras civiles y después de desastres naturales, para disminuir el riesgo de transmisión de patógenos por parte de los piojos del cuerpo.

Las infestaciones por piojos púbicos son tratadas con pediculicidas tópicos, salvo las de los párpados (*phthirusis palpebrum*) que mejora con una capa de vaselina sólida aplicada durante tres a cuatro días.

## MIASIS (INFESTACIÓN POR LARVAS DE MOSCAS)

\*\* El término *miasis* se refiere a las infestaciones por larvas de moscas (cresas) que invaden tejidos vivos o necróticos y cavidades corporales y producen diferentes síndromes clínicos, según la especie a la que pertenece la mosca.

En las zonas boscosas de América Central y del Sur, las larvas de *Dermatobia hominis*, la mosca de los humanos, originan nódulos subcutáneos similares a furúnculos de 3 cm de diámetro o menos. La hembra adulta captura un mosquito u otro insecto hematófago y deposita sus huevos en el abdomen. Cuando el insecto portador ataca a un hospedador humano o bovino varios días después, el calor y la humedad en la superficie del mismo estimulan las larvas hasta llegar a la eclosión. Las larvas penetran rápidamente la piel intacta. Despues de seis a 12 semanas de desarrollo, las larvas maduras salen de la piel y pasan a la tierra. *Cordylobia anthropophaga*, la mosca tumbo de África, deposita sus huevecillos en la arena o ropas en fase de secado, contaminadas con orina o sudor. Las larvas se incuban al entrar en contacto con el cuerpo, penetran la piel y producen furúnculos de los cuales salen unos nueve días después. La miasis furunculosa la sugiere la presencia de lesiones incómodas con un poro central "para respiración", que emite burbujas si se sumerge en agua. La sensación de movimientos debajo de la piel puede originar molestias emocionales graves. Es posible inducir a las larvas de *Dermatobia hominis* a emerger si se cubre el poro de aire con vaselina sólida u otra sustancia oclusiva.

La extracción se facilita si se inyecta un anestésico local, porque suele ser necesaria la extirpación quirúrgica ya que las espinas verticales de algunas especies sostienen firmemente a la larva en su sitio.

Las larvas de la mosca verde del caballo, *Gasterophilus intestinalis*, no maduran después de atravesar la piel humana sino que migran durante semanas en la epidermis. La erupción cutánea pruriginosa y serpiginosa resultante, presenta características similares a las de la larva migrans cutánea producida por uncinarias (cap. 209). Las personas que montan a caballo sin silla pueden sufrir la infestación cuando los huevecillos depositados en el costado del caballo maduran al contacto con las piernas desnudas. Las larvas se pueden eliminar con una aguja. Las larvas de la mosca verde del ganado infiltran más profundamente y provocan tumefacciones similares a furúnculos.

Algunas moscas son atraídas por la sangre y el pus, y las larvas de eclosión reciente penetran en las heridas o la piel afectadas. Las larvas de la mosca verde por lo general permanecen en la superficie y confinadas al tejido necrótico. Las de la mosca *Cochliomyia hominivorax* y la mosca de la carne, invaden planos más profundos de tejidos viables y originan grandes lesiones supurativas. Las larvas que producen la infestación de las heridas también afectan a las cavidades corporales como la boca, nariz, oídos, senos nasales, ano, vagina y vías urinarias bajas, principalmente en pacientes inconscientes o débiles. Las consecuencias van desde la colonización inocua hasta la destrucción de las estructuras nasales, meningitis y sordera. El tratamiento consiste en la eliminación de las larvas y el desbridamiento hístico.

Los gusanos que causan la miasis furunculosa y la miasis de las heridas también pueden producir afección oftalmológica. Las secuelas incluyen nodulos en el párpado, desprendimiento de retina y destrucción del globo ocular. La mayor parte de los casos en los que se encuentran gusanos en las heces humanas se debe al depósito de larvas por la mosca de la carne en heces recién eliminadas.

## PENTASTOMIASIS

 Los pentastómidos (gusanos de la lengua) viven en las vías respiratorias de reptiles y mamíferos carnívoros. La infestación de los humanos por *Linguatula serrata* es frecuente en el Oriente Medio y es consecuencia de la ingestión de larvas enquistadas en el hígado crudo o ganglios linfáticos de corderos y cabras que son hospedadores intermedios. Las larvas migran a la nasofaringe y producen un síndrome agudo autorremitente conocido como *Halzoun* o *Marrara*, caracterizado por dolor y prurito de la faringe de los oídos, tos, ronquera, disfagia y disnea. El edema intenso puede originar obstrucción que obligue a realizar una traqueostomía; se ha descrito invasión de los ojos. Las larvas cuya presencia es diagnóstica y que miden 10 mm o menos de longitud aparecen en abundantes secreciones nasales o en el vómito. Las personas se infectan por *Armillifer armillatus* al ingerir sus huevecillos en alimentos contaminados o bebidas o después de manipular el hospedador definitivo que es la serpiente pitón africana. Las larvas se enquistan en diversos órganos, pero rara vez ocasionan síntomas. A veces los quistes necesitan ser eliminados quirúrgicamente porque crecen durante la fase silenciosa, pero por lo regular se les detecta en forma accidental en la necropsia. En el sudeste asiático y América Central se han notificado síndromes de larva migratoria cutánea por otros pentastómidos.

## INFESTACIONES POR SANGUIJUELAS

Las sanguijuelas con importancia desde el punto de vista médico son gusanos anélidos que se fijan a sus hospedadores por medio de mandíbulas cortantes de quitina y que extraen su sangre a través de órganos succionadores musculares. La sanguijuela medicinal, *Hirudo medicinalis*, se utiliza todavía en ocasiones para disminuir la congestión venosa en colgajos quirúrgicos o en implantes corporales. Esta práctica ha dado lugar a complicaciones como infecciones de heridas, mionecrosis y sepsis por *Aeromonas hydrophila*, que colonizan el esófago de las sanguijuelas disponibles comercialmente.

Las sanguijuelas acuáticas que parasitan el pescado, las ranas y las tortugas se adhieren fácilmente a la piel del ser humano y succionan sangre de forma ávida. Más notorias son las sanguijuelas terrestres que viven en la vegetación húmeda de las selvas tropicales. La fijación suele ser indolora. La hirudinina es un potente anticoagulante secretado por las sanguijuelas que facilita la hemorragia continua incluso después de que se ha desprendido la sanguijuela. La curación de la herida es lenta, y son frecuentes las infecciones bacterianas. Diversas especies de sanguijuelas acuáticas en África, Asia y sur de Europa se pueden introducir a través de la boca, la nariz y el aparato digestivo fijándose en las superficies mucosas de zonas tan profundas como el esófago y la tráquea. Las sanguijuelas unidas a superficies externas por lo general se desprenden después de estar ingurgitadas con sangre, pero su separación se facilita por el raspado suave, cerca de sus órganos de succión o ventosas anterior y posterior y tracción con aplicación de alcohol, sal de mesa, vinagre, repelente

de insectos o la llama o un instrumento caliente. Las sanguíneas adheridas en planos internos se pueden desprenden si se les expone a solución salina en colutorios o pueden ser separadas con pinzas.

#### PICADURAS DE ARAÑA

De las más de 30 000 especies de arañas conocidas, sólo unas 100 se defienden de manera agresiva y presentan colmillos suficientemente largos como para atravesar la piel humana. El veneno que utilizan las arañas para inmovilizar y digerir a sus presas puede producir necrosis de la piel y toxicidad generalizada. Aunque las mordeduras producidas por la mayor parte de las arañas son dolorosas pero no peligrosas, el envenenamiento causado por las arañas pardas o en violín (especie *Loxosceles*) y la araña viuda negra (especie *Latrodectus*) puede ser potencialmente letal. Es necesario identificar a la araña responsable, ya que existen tratamientos específicos para las mordeduras producidas por la viuda negra y la reclusa parda y debido también a que las lesiones atribuidas a las arañas se deben con frecuencia a otras causas. Excepto en casos en que el paciente identifica en la realidad a una araña como causante inmediata de la picadura o que se aleja del sitio, muy a menudo las lesiones que al parecer son por picaduras de araña son por otras lesiones o de infecciones bacterianas.

**Picaduras de la araña reclusa parda y aracnoidismo necrótico.** La necrosis acentuada de la piel y tejido subcutáneo surge después de la intoxicación por el veneno de la araña reclusa parda que aparece en zonas meridionales y del medio oeste de Estados Unidos y por especies muy cercanas en zonas del continente americano, África y el Oriente Medio. Las úlceras necróticas también son consecuencia de picaduras de la araña hobo en la zona noroccidental del Pacífico en Estados Unidos y las arañas de saco en toda la Unión Americana y otros países. Estas arañas no son agresivas con los humanos y pican solamente si se sienten amenazadas o presionadas contra la piel. Se esconden debajo de las rocas o troncos en cavernas y madrigueras de animales. Invaden los hogares y buscan sitios oscuros y tranquilos en roperos, pliegues de ropas, debajo de muebles y desperdicios en salas de almacenamiento, cocheras y áticos. A pesar de que abundan impresionantemente en algunos hogares, sólo en contadas ocasiones pican a los humanos. Las picaduras suceden mientras la víctima se cambia de ropas y se localizan con más frecuencia en brazos, cuello y mitad inferior del abdomen.

Los venenos de estas arañas contienen una esterasa, fosfatasa alcalina, proteasas y otras enzimas que producen necrosis histica y hemólisis. La esfingomielinasa B, que es un factor de necrosis dérmica muy importante, se une a las membranas celulares e induce la quimiotaxis de los neutrófilos causando trombosis vascular y una reacción de tipo Arthus. Inicialmente, la picadura es indolora o produce sólo prurito. Al cabo de varias horas, la zona de la picadura presenta dolor y prurito y muestra una induración central rodeada por una zona pálida de isquemia y por una zona de eritema. En la mayor parte de los casos, la lesión desaparece sin tratamiento al cabo de unos pocos días. En los casos graves, el eritema se disemina y el centro de la lesión aparece hemorrágico y necrótico con una ampolla en la parte superior. Se forma una escara negra que se desprende varias semanas después, dejando una úlcera y finalmente una cicatriz deprimida. La curación tiene lugar seis meses o menos después, pero puede tardar hasta tres años cuando se afecta el tejido adiposo. Las complicaciones locales son lesiones de los nervios e infección secundaria. Durante las primeras 72 h posteriores a la picadura puede aparecer fiebre, escalofríos, debilidad, cefalea, náusea, vómito, migrañas, artralgias, eritema maculopapular y leucocitosis. Pocos casos son fatales, así como las complicaciones agudas, como anemia hemolítica, hemoglobinuria e insuficiencia renal.

#### Q PICADURAS DE ARAÑA RECLUSA PARDAS

El tratamiento inicial consiste en limpieza local, aplicación de vendaje estéril, compresas frías y elevación e inmovilización laxa del miembro afectado. En los casos en los que esté indicado, se deben administrar analgésicos, antihistamínicos, antibióticos y profilaxis antitetánica. En las primeras 48 a 72 h, la ingestión de dapsona (50 a 100 mg dos veces al día después de descartar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) puede frenar la evolución de la necrosis. Se puede requerir de desbridamiento e injerto cutáneo en fases posteriores a la remisión de los signos de inflamación aguda, pero la escisión quirúrgica inmediata de la herida puede ser perjudicial. Es necesario vigilar de manera cuidadosa la aparición de signos de hemólisis, insuficiencia renal y otras complicaciones generales.

**Picaduras de araña viuda negra.** Las picaduras de esta variedad de araña (hembra) se caracterizan por depósito de potentes neurotoxinas. La araña viuda

negra, muy abundante en la zona sureste de Estados Unidos, mide 1 cm o menos de su cuerpo y 5 cm de distancia entre sus patas y es de color negro brillante, con una imagen de reloj de arena rojo en la parte del abdomen ventral. Otras especies de *Latrodectus* peligrosas aparecen en zonas templadas y subtropicales del mundo.

Las arañas viuda negra tejen sus redes bajo las piedras, los desperdicios, las plantas o los acúmulos de piedras en las zonas oscuras de graneros, cocheras y paredes exteriores de las casas. Su picadura es más frecuente durante el verano y el principio del otoño y se produce cuando se altera la red o cuando la araña queda atrapada o se le provoca. La picadura inicial se suele pasar por alto o bien se percibe como un pinchazo agudo. En la zona donde se insertan los colmillos aparecen dos pequeñas marcas rojas, eritema leve y edema. El veneno que inyecta no produce necrosis local y algunas personas no experimentan ningún otro síntoma. La latroxina alfa, que es el componente más activo del veneno, se une de forma irreversible a los nervios y da lugar a la liberación con depleción final de acetilcolina, noradrenalina y otros neurotransmisores en las terminales presinápticas. Los calambres dolorosos se pueden propagar en un plazo de 60 min del sitio de la picadura a grandes músculos de las extremidades y el tronco. La rigidez extraordinaria de músculos del abdomen y el dolor intensísimo sugieren peritonitis, pero la zona no es dolorosa a la palpación. El dolor comienza a ceder en las primeras 12 h, pero puede reaparecer días o semanas después, antes de mostrar resolución espontánea. Otras características son salivación, diaforesis, vómito, hipertensión, taquicardia, respiración forzada, ansiedad, cefalea, debilidad, fasciculaciones, parestesias, hiperreflexia, retención urinaria, contracciones uterinas y parto prematuro. Se han observado casos de rabdomiolisis e insuficiencia renal y las complicaciones de paro respiratorio, hemorragia cerebral o insuficiencia cardiaca pueden causar el fallecimiento del paciente, sobre todo en los niños, los ancianos o las personas debilitadas.

#### O PICADURAS DE ARAÑA VIUDA NEGRA

El tratamiento consiste en limpieza local, aplicación de hielo y profilaxis antitetánica. La hipertensión que no responde a los analgésicos y antiespasmódicos, como las benzodiazepinas o el metocarbamol, requiere la administración de antihipertensivos específicos. La administración intravenosa de uno o dos viales de un antídoto equino de fácil adquisición alivia de manera rápida el dolor y puede salvar la vida del paciente. Debido al riesgo de anafilaxia y de enfermedad del suero, el antídoto se debe reservar para los casos graves con paro respiratorio, hipertensión no controlable, convulsiones o embarazo.

**Envenenamiento producido por tarántulas y otras arañas.** Las tarántulas son arañas peludas que viven mucho tiempo y de las que se han descrito 30 especies en Estados Unidos, principalmente en el sureste. Las tarántulas, que se han convertido en populares animales de compañía, son habitualmente especies importadas. Las tarántulas sólo muerden cuando se ven amenazadas y no producen más lesiones que la picadura de una abeja, aunque su veneno causa en ocasiones dolor y tumefacción intensos. Algunas especies están cubiertas por pelos que provocan urticaria y que son lanzados por miles cuando la araña se siente amenazada y frota sus patas sobre la parte dorsal del abdomen. Estos pelos o espinas atraviesan la piel humana y producen pápulas pruriginosas que duran varias semanas. El no llevar guantes o no lavarse las manos después de manipular la tarántula Rosa Chilena, la más empleada como mascota, ha producido infecciones oculares devastadoras al transmitir los pelos a los ojos sin darse cuenta. El tratamiento de la mordedura consiste en limpieza local y elevación de la zona afectada, profilaxis antitetánica y administración de analgésicos. Cuando se produce una exposición a los pelos urticantes, se deben administrar antihistamínicos y glucocorticoides por vía tópica o generalizada.



*Atrax robustus*, una araña australiana, con una red en forma de túnel, y la especie *Phoneutria*, arañas del plátano de Sudamérica, son las arañas más peligrosas del mundo debido a su conducta agresiva y a sus potentes neurotoxinas. El envenenamiento por *A. robustus* produce un síndrome neuromotor de progresión rápida que puede ser letal al cabo de 2 h. La mordedura por las arañas del plátano provoca dolor local grave seguido de síntomas generales intensos con parálisis respiratoria que puede causar la muerte en 2 a 6 h. Existen antídotos específicos para el envenenamiento producido por cada uno de estos tipos de araña.

#### PICADURAS DE ESCORPÍON

Los escorpiones (alacranes) son arácnidos que se alimentan de artrópodos terrestres y de pequeños lagartos, que sujetan con un par de pinzas frontales y

paralizan por medio de la inyección del veneno contenido en la punta de su cola. Las picaduras dolorosas, pero relativamente inocuas del escorpión, se deben distinguir de los envenenamientos potencialmente fatales causados por aproximadamente 30 de las más de casi 1 000 especies conocidas, que causan más de 5 000 muertes en todo el mundo cada año. Los escorpiones se alimentan durante la noche y permanecen ocultos durante el día en grietas, surcos o bajo la madera, las cortezas desprendidas de los árboles o las piedras. Buscan las zonas frescas bajo los edificios y se introducen con frecuencia en las casas, en donde se ocultan en los zapatos, la ropa o las camas; también se introducen en las bañeras y lavabos en busca de agua. Sólo pican al ser humano cuando son molestados.

De las 40 o más especies de escorpiones que existen en Estados Unidos, sólo *Centruroides sculpturatus* o *Centruroides exilicauda* producen un veneno que puede ser letal. Su veneno contiene una neurotoxina que mantiene abiertos los canales del sodio y hace que las neuronas se exciten de manera repetitiva. Estos envenenamientos se acompañan de una tumefacción reducida con dolor, parestesias e hipoestesia que se acentúan al comprimir la zona afectada (prueba de compresión). Estos síntomas se propagan rápidamente a otros lugares; al cabo de pocas horas aparecen disfunción de pares craneales e hiperexcitabilidad de los músculos esqueléticos. El paciente presenta inquietud, visión borrosa, movimientos oculares anormales, salivación profusa, lagrimeo, rinorrea, lenguaje balbuceante, dificultad para el manejo de las secreciones, diaforesis, náusea y vómito. Los espasmos musculares, las sacudidas y la agitación se pueden confundir con convulsiones. Las complicaciones pueden ser taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiolisis y acidosis. Los síntomas progresan hasta una intensidad máxima aproximadamente a las 5 h y remiten al cabo de uno o dos días, aunque el dolor y las parestesias pueden permanecer durante varias semanas. La parálisis respiratoria letal es más frecuente en los niños y los ancianos.

Los envenenamientos producidos por *Leiurus quinquestriatus* en **§H** Oriente Medio y norte de África, por *Mesobuthus tamulus* en India, por la especie *Androctonus* en el litoral Mediterráneo en el norte de África y Oriente Medio y por *Tityus serrulatus* en Brasil dan lugar a la liberación masiva de catecolaminas endógenas con crisis hipertensivas, arritmias, edema pulmonar y lesión miocárdica. Se observa pancreatitis aguda por la picadura de *Tityus trinitatis* en Trinidad y toxicidad del sistema nervioso central por la de los escorpiones *Parabuthus* y *Buthotus* de Sudáfrica. La picadura de *Hemiscorpius lepturus* de Irán causa necrosis hística y hemólisis.

Las picaduras de otras especies originan inmediatamente dolor penetrante y localizado, seguido de edema, equimosis y una sensación ardorosa. En forma típica los síntomas muestran resolución en horas y la piel no se esfaca. A veces aparecen reacciones alérgicas al veneno.

## 0 PICADURAS DE ALACRANES

La identificación del escorpión responsable facilita la planificación del tratamiento. Las picaduras producidas por especies no letales requieren solamente la aplicación de hielo, analgésicos y antihistamínicos. Debido a que la mayoría de las víctimas presenta sólo molestias locales, se pueden tratar en el propio hogar del paciente con instrucciones para regresar al departamento de urgencias si aparecen signos de disfunción de pares craneales o de tipo neuromuscular. La atención intensiva y la utilización prudente de antídotos reduce o elimina la mortalidad en los envenenamientos más graves. Mantener al paciente en calma y aplicar vendajes compresivos y hielo en la zona de la picadura disminuyen la absorción del veneno. Con una infusión continua de midazolam se controlan la agitación y las sacudidas de brazos y piernas, así como los movimientos musculares involuntarios que se producen con las picaduras de escorpión. En las personas con síntomas neuromusculares es necesario mantener una vigilancia cuidadosa por el riesgo de que, con este y otros sedantes, se produzca un paro respiratorio. La hipertensión y el edema pulmonar responden a la nifedipina, nitroprusiato, hidralazina o prazosina y las bradiarritmias se pueden controlar con atropina.

En varios países se comercializan antídotos para algunas de las especies más peligrosas. Un antídoto para *C. sculpturatus* se puede obtener sólo como fármaco en fase de investigación (todavía no está autorizado por la FDA) y sólo para su empleo en el estado de Arizona. La administración endovenosa rápida del antiveneno revierte la disfunción de pares craneales y los síntomas musculares, pero no modifica el dolor ni las parestesias. En investigaciones comparativas no se han definido los beneficios del antiveneno contra escorpiones (alacranes).

## PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Los insectos que producen picaduras para defender sus colonias o someter a sus presas pertenecen al orden Hymenoptera, que incluye los géneros *Apidae* (abejas y abejorros) y *Vespidae* (avispas, avispones y avispas papeleras) y formicídos (hormigas). Su veneno contiene una gran variedad de aminas, pépti-

dos y enzimas que son causantes de diversas reacciones locales y generalizadas. Aunque el efecto tóxico de las picaduras múltiples puede ser fatal, casi la totalidad de los 100 o más fallecimientos que se producen anualmente en Estados Unidos por picadura de himenóptero se deben a reacciones alérgicas.

**Picaduras de abejas y avispas.** Las abejas pierden su aparato productor de veneno cuando pican y posteriormente mueren, mientras que las avispas pueden causar muchas picaduras sucesivas. Las abejas de la miel (*Apis mellifera*) y los abejorros (*Bombus* y otros géneros) atacan cuando se molesta a la colonia, pero las abejas africanas, extremadamente agresivas, responden rápidamente y en gran número a mínimas intrusiones. Desde su introducción en Brasil en 1957, estas "abejas asesinas" se han disseminado hacia América Central y del Sur y hasta el sureste de Estados Unidos.

En abejas y avispas, el veneno se produce en glándulas situadas en el extremo posterior del abdomen y se expulsa rápidamente por la contracción de los músculos del saco de veneno, que tiene una capacidad de hasta 0.1 ml. Los venenos de las diferentes especies de himenópteros son distintos bioquímica e inmunológicamente. Los efectos tóxicos directos están producidos por mezclas de compuestos de bajo peso molecular como serotonina, histamina y acetilcolina, así como por varias cininas. Las toxinas polipeptídicas del veneno de la abeja de la miel son la melitina, que lesiona las membranas celulares, la proteína de desgranulación de las células cebadas, que da lugar a la liberación de histamina, la apamina, una neurotoxina, y la adolapina que tiene una acción antiinflamatoria. Las enzimas incluidas en el veneno son la hialuronidasa que facilita la propagación de otros componentes del veneno y las fosfolipasas que son los principales alérgenos del veneno. Al parecer, la sensibilidad cruzada entre el veneno de la abeja y la avispa es escasa.

Las picaduras no complicadas dan lugar a dolor inmediato, aparición de roncha y edema local con tumefacción que remiten al cabo de varias horas. Las picaduras producidas por insectos deglutiados de manera accidental pueden provocar un edema potencialmente letal en las vías respiratorias superiores. Las picaduras múltiples pueden causar vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión y colapso circulatorio. La rabdomiolisis y la hemólisis intravascular pueden provocar insuficiencia renal. Se han observado casos de fallecimiento por el efecto directo del veneno después de la picadura de 300 a 500 abejas.

Son frecuentes las reacciones locales de gran tamaño que se propagan >10 cm en 24 a 48 h alrededor de la zona de picadura. Estas reacciones pueden simular una celulitis pero están producidas por hipersensibilidad más que por infección secundaria y suelen recurrir tras una nueva exposición, pero no se suelen acompañar de anafilaxis y no se pueden evitar por medio de inmunoterapia frente al veneno.

Se ha calculado que entre 0.4 y 4% de la población estadounidense presenta hipersensibilidad de tipo inmediato frente a las picaduras de insectos y que 15% puede presentar una sensibilización asintomática que se manifiesta por la positividad de las pruebas cutáneas. Quienes presentan reacciones alérgicas graves tienen una gran probabilidad de sufrir reacciones similares tras una nueva picadura y en ocasiones las personas adultas que han presentado reacciones leves muestran una reacción grave después de una nueva exposición. Las reacciones anafiláticas leves producidas por la picadura de insectos, igual que las de cualquier otro origen, consisten en náusea, calambres abdominales, urticaria generalizada, rubor y angioedema. Las reacciones graves cursan con edema de la parte superior del sistema respiratorio, broncoespasmo, hipotensión y choque y pueden ser rápidamente fatales. Las reacciones graves se iniciaron habitualmente durante los primeros 10 min después de la picadura, aunque en casos poco frecuentes pueden aparecer después de transcurridas 5 horas.

## 0 PICADURAS DE ABEJAS Y AVISPAS

Es importante extraer lo más pronto posible los agujones de las abejas incrustados en la piel, utilizando cualquier método, para reducir la cantidad de veneno que se introduce. Las técnicas antiguas (raspar o quitar frotando el agujón con una navaja o la uña pero no con una pinza) simplemente retrasan la extracción y exacerbán las consecuencias. La zona se debe limpiar y desinfectar y es útil el hielo para retrazar la diseminación del veneno. La elevación de la zona afectada y la administración de analgésicos, antihistamínicos orales y loción de calamina por vía tópica alivian los síntomas. Las reacciones locales de gran tamaño pueden requerir un ciclo corto de tratamiento oral con glucocorticoides. Los pacientes que han sufrido numerosas picaduras se deben vigilar durante 24 h para descartar la aparición de signos de insuficiencia renal o coagulopatía.

La anafilaxis se debe tratar por medio de la inyección subcutánea de 0.3 a 0.5 ml de clorhidrato de adrenalina en dilución 1:1 000; este tratamiento se puede repetir cada 20 a 30 min en caso de ser necesario. La adrenalina intravenosa (2 a 5 ml de una solución 1:10 000 administrada lentamente) está indicada en los casos de choque

profundo. Un torniquete puede retrasar la propagación del veneno. También pueden ser necesarios antihistamínicos por vía parenteral, tratamiento con líquidos para reanimación, broncodilatadores, oxígeno, intubación y vasopresores. Es necesaria la observación del paciente durante 24 h para descartar la recidiva de la anafilaxia.

Las personas con antecedentes de alergia a las picaduras de insecto deben llevar un botiquín con una jeringa con adrenalina para su autoadministración. Estos pacientes deben buscar asistencia médica inmediatamente después de utilizar su equipo.

Las inyecciones repetidas de veneno purificado producen una respuesta de anticuerpos IgG bloqueadores frente al veneno y reducen la incidencia de anafilaxia recurrente. Los venenos de la abeja de la miel, la avispa "chaqueta amarilla" y de diversos véspidos mezclados están comercializados para la desensibilización y para las pruebas cutáneas. Los resultados tanto de las pruebas cutáneas como de las de radioalergoabsorción con especificidad para estos venenos facilitan la selección de los pacientes que deben recibir inmunoterapia y constituyen una guía para el diseño de este tratamiento.

**Picaduras de hormigas.** Las hormigas picadoras ("arrieras") constituyen un problema médico importante en Estados Unidos. Los estados infestados por hormigas importadas de ese tipo, varían de Texas a Carolina del Norte y hay colonias en California, Nuevo México, Arizona y Virginia. Las ligeras intrusiones en sus montículos han provocado la salida masiva de las hormigas, que han llegado a producir más de 10 000 picaduras en una sola persona. Los ancianos y las personas inmovilizadas tienen un alto riesgo de sufrir ataques por las hormigas "arrieras", cuando éstas invaden sus viviendas.

Las hormigas "arrieras" se fijan a la piel por sus mandíbulas potentes y rotan su cuerpo mientras inyectan repetidas veces veneno con agujones situados en un plano posterior. El alcaloide venenoso está formado por piperidinas citotóxicas y hemolíticas y por varias proteínas con actividad enzimática. La reacción inicial de roncha con sensación urente y prurito desaparece aproximadamente a los 30 min y a las 24 h aparece una pústula estéril. Esta pústula se ulcerá durante las siguientes 48 h y al cabo de una semana o más se cura. Son frecuentes las grandes áreas de eritema y edema, que duran varios días y que, en casos extremos, pueden comprimir nervios y vasos sanguíneos. Se observan reacciones de anafilaxia en <2% de las personas y también se han observado casos de convulsiones y mononeuritis. Las picaduras se deben tratar con aplicación de hielo, glucocorticoïdes por vía tópica y antihistamínicos orales. La cobertura de las pústulas con vendajes y pomada con antibióticos puede evitar la infección bacteriana. En los casos de reacción anafiláctica están indicadas la adrenalina y las medidas de sostén. Se han comercializado extractos corporales de las hormigas para la realización de pruebas cutáneas e inmunoterapia, que parece disminuir la frecuencia de reacciones anafilácticas.

En la zona occidental de Estados Unidos residen las hormigas cosechadoras. La reacción local dolorosa que se produce después de la picadura de la hormiga cosechadora se extiende hasta los ganglios linfáticos y se puede acompañar de anafilaxis.

**Picaduras de dípteros (moscas y mosquitos).** Los adultos de algunas especies de dípteros, durante su alimentación con sangre de vertebrados, infligen picaduras dolorosas, originan reacciones alérgicas locales o transmiten microorganismos patógenos. Las picaduras de mosquitos, jejenes casi invisibles y moscas de arena (flebótomos) típicamente producen una roncha y una pápula pruriginosa. Las lesiones nodulares en el sitio de la picadura de los jejenes pueden durar meses. Las picaduras de las pequeñas moscas "jorobadas" o simúlidos dejan una laceración hemorrágica y una llaga dolorosa y pruriginosa que cicatriza lentamente y a veces aparecen linfadenopatía regional, fiebre o anafilaxia. Las moscas del venado y del caballo, de distribución amplia, así como las tsé-tsé de África, son insectos resistentes que miden 25 mm o menos de longitud, atacan durante el día y producen lesiones grandes, dolorosas y hemorrágicas.

## 0 PICADURAS DE MOSCAS Y MOSQUITOS

El tratamiento de las picaduras producidas por las moscas es sintomático. La aplicación tópica de antipruriginosos, glucocorticoïdes y lociones antisépticas puede aliviar el prurito y el dolor. Las reacciones alérgicas pueden requerir la administración de antihistamínicos por vía oral. Los antibióticos pueden ser necesarios en las heridas por picadura de mayor tamaño que sufren infección secundaria.

**Picaduras de pulgas.** Las pulgas que habitualmente pican a los seres humanos son las del perro y el gato (especies *Ctenocephalides*) y la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*), que habitan en los nidos y lugares de descanso de sus hospedadores. Las personas sensibilizadas presentan pápulas eritematosas o urticaria pruriginosa y en algunas ocasiones aparecen vesículas y so-

breinfecciones bacterianas en el lugar de los mordiscos de la pulga. El tratamiento consiste en antihistamínicos y antipruriginosos.

Las infestaciones por pulgas se eliminan por medio de la limpieza frecuente de sus nidos, ropas de cama del hospedador y la aplicación de insecticidas por contacto. Estas infestaciones en el hogar pueden desaparecer si las mascotas son tratadas con antiparasitarios de tipo veterinario y reguladores del crecimiento de insectos.



*Tunga penetrans*, a semejanza de otros dípteros, es un insecto sin alas, aplano en sentido lateral, que se alimenta de sangre; también se le conoce como nigua o pulga de arena y aparece en regiones tropicales de África y el continente americano. Los adultos viven en tierra arenosa y socavan la piel en los pliegues interdigitales, el plano subungueal o en las plantas de los pies de personas descalzas. Las niguas se llenan de sangre y su tamaño aumenta desde la cabeza de un alfiler hasta el diámetro de un guisante en dos semanas. Las lesiones se asemejan a una pústula blanquecina con una depresión negra central y por ser pruriginosas o dolorosas. Algunas complicaciones ocasionales son el tétanos, las infecciones bacterianas y la autotomización de los dedos del pie. La tunguasisis es tratada por eliminación del insecto intacto con una aguja o un bisturí estériles, vacunación antitetánica y la aplicación tópica de antibióticos.

**Picadura de Hemiptera (chinche).** La picadura de varias chinches de la familia Reduviidae provoca reacciones alérgicas y en ocasiones es dolorosa. Las chinches "nariz de cono" (*cone nose*), llamadas así por su cabeza alargada, comprenden a la chinche "asesina" (*assassin*) y a la "circular" (*wheel bugs*) que se alimentan de otros insectos y pican al hombre únicamente en defensa propia y a las chinches "besadoras" (*kissing bugs*) que se alimentan de sangre de los vertebrados. Las picaduras de las chinches son indoloras. Las reacciones a estas picaduras dependen de la sensibilización previa y comprenden pápulas dolorosas y pruriginosas, lesiones vesiculares o ampollas, urticaria gigante, fiebre, linfadenopatía y anafilaxia. La picadura de chinche se trata con antipruriginosos tópicos y antihistamínicos orales. Las personas con reacciones anafilácticas a la picadura de redúvidos deben tener a la mano adrenalina. La chinche universal (especies de *Cimex*) se oculta en las arrugas de los colchones, los marcos de las camas, otros muebles y bajo el papel tapiz. Recientemente ha resurgido una plaga de hemípteros, afectan poblaciones y se han propagado en una forma no vista desde mediados del siglo pasado. Los parásitos son una plaga molesta y frecuente en hogares, dormitorios, hoteles y en cruceros marítimos. Estas chinches se ocultan durante el día y se alimentan de noche. Su picadura es indolora, pero en las personas sensibilizadas aparece una erupción cutánea, prurito y ampollas alrededor de un punto hemorrágico central. Se supone que no transmiten microorganismos patógenos.

**Mordeduras por ciempiés y dermatitis por milpiés.** Los colmillos de los ciempiés del género *Scolopendra* pueden atravesar la piel humana para inyectar un veneno que causa dolor urente intenso, edema, eritema y linfangitis. En ocasiones existe vértigo, náusea, ansiedad y raras veces, rabdomiolisis e insuficiencia renal. El tratamiento consiste en el lavado de la zona, la aplicación de vendajes fríos, la administración de analgésicos orales o la infiltración local con lidocaína y la profilaxis antitetánica.

A diferencia de los ciempiés, los milpiés no muerden sino que secretan y en ocasiones inyectan fluidos de tipo defensivo que quemar y decoloran la piel humana. La piel afectada adquiere una coloración marrón durante la noche y puede presentar vesículas y exfoliación. La afección del ojo por las secreciones suele causar dolor e inflamación intensos con ulceración corneal y ceguera. El tratamiento consiste en la irrigación con grandes cantidades de agua o solución salina, administración de analgésicos y cuidados locales de la piel.

**Picaduras y dermatitis por orugas.** La superficie de las orugas de diversas especies de polillas está cubierta por pelos o espinas que causan irritación mecánica y pueden contener o estar cubiertas por veneno. El contacto con estas orugas produce una sensación urente inmediata que evoluciona hacia tumefacción local con eritema y en ocasiones a linfadenopatía regional con náusea, vómito y cefalea; otras complicaciones poco frecuentes son el choque, las convulsiones y la coagulopatía. En Estados Unidos, la mayor parte de las picaduras es producida por orugas de las polillas io, puss, en silla de montar y de cola café. El contacto incluso con el pelo suelto de otras orugas, como de la polilla gitana (*Lymantria dispar*) origina una erupción cutánea papulosa o tipo urticaria. Las espinas pueden estar depositadas en los troncos de los árboles o en la ropa lavada y puesta a secar o ser transportadas por el aire, produciendo irritación ocular y de las vías respiratorias superiores. El tratamiento de las picaduras por orugas consiste en la aplicación repetida de cinta adhesiva o celofán para eliminar las espinas que se pueden identificar microscópicamente más tarde. La aplicación local de hielo, los esteroides tópicos y los antihistamínicos orales alivian los síntomas.



**Vesiculación por escarabajos.** Cuando son molestados, los escarabajos vesicantes producen cantaridina, una toxina de bajo peso molecular que da lugar a la aparición de ampollas de pared fina que miden <5 cm de diámetro, 2 a 5 h después del contacto con el escarabajo. Las ampollas no son dolorosas o pruriginosas hasta que se rompen y desaparecen sin tratamiento al cabo de <10 días. La exposición a cantidades importantes de cantaridina puede producir nefritis. El contacto se produce cuando las personas se sientan en el suelo, trabajan en el jardín o cogen los escarabajos de manera deliberada. La hemolinfa de algunas cantáridas contiene pederina, vesicante potente. Cuando los parásitos son aplastados o eliminados con un cepillo contra la piel, el líquido liberado puede ocasionar lesiones eritematosas y ampollas. Los parásitos muestran una distribución mundial, pero son más abundantes y problemáticos en zonas de África y de Asia. Las lesiones oculares son frecuentes al chocar los parásitos voladores por la noche o transferir el líquido vesicante a los dedos de la mano. Rara vez se necesita tratamiento, aunque las vesículas rotas se deben conservar limpias y cubiertas con vendaje.

#### INFESTACIONES ILUSORIAS

La convicción sin fundamento de que uno mismo presenta infestación por artrópodos u otros parásitos es un trastorno extremadamente difícil de tratar y, por desgracia, frecuente. Los pacientes señalan que presentan infestación en la piel, sus ropas o su hogar y describen sensaciones de que algo se mueve sobre su piel. Las excoriaciones acompañan con frecuencia a los síntomas de prurito o de picaduras de insectos. A menudo, los pacientes presentan como prueba de la infestación elementos que son identificados microscópicamente como artrópodos de las plantas o peridomésticos, fragmentos de piel, partículas vegetales u objetos inanimados. Es imprescindible excluir infestaciones reales y mordedura por artrópodos, endocrinopatías, neuropatías, uso de medicamentos, sustancias ambientales irritantes como fragmentos de fibra de vidrio y otras causas de sensación de hormigueo. A menudo los pacientes solicitan consulta médica frecuente, rebaten otras explicaciones de sus síntomas y exacerbán su incomodidad por el autotratamiento. En el tratamiento de esta enfermedad la administración de pimozide, que bloquea los receptores dopaminérgicos, ha sido más útil que la psicoterapia.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ARLIAN LG: Arthropod allergens and human health. *Annu Rev Entomol* 47:395, 2002
- BURGESS IF: Human lice and their control. *Annu Rev Entomol* 49:457, 2004
- CORAPI KM et al: Strategies for primary and secondary prevention of Lyme disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:20, 2007
- FRADIN MS: Mosquitoes and mosquito repellents: A clinicians guide. *Ann Intern Med* 128:931, 1998
- GODDARD J: *Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance*, 4th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002
- HALL M, WALL R: Myiasis of humans and domestic animals. *Adv Parasitol* 35:257, 1995
- HAYES EB, PIESMAN J: How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 348:2424, 2003
- LEONE PA: Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis* 44:S153, 2007
- MULLEN G, DURDEN L: *Medical and Veterinary Entomology*. Amsterdam, Academic Press, 2002
- PETERS W: *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. London, Wolfe, 1992
- POLLACK RJ, MARCUS L: A travel medicine guide to arthropods of medical importance. *Infect Dis Clin North Am* 19:169, 2005
- SAUCIER JR: Arachnid envenomation. *Emerg Med Clin North Am* 22:405, 2004
- STEEEN CJ et al: Insect sting reactions to bees, wasps, and ants. *Int J Dermatol* 44:91, 2005
- SWANSON DL, VETTER RS: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med* 352:700, 2005
- VETTER RS, BUSH SP: Reports of presumptive brown recluse spider bites reinforce improbable diagnosis in regions of North America where the spider is not endemic. *Clin Infect Dis* 35:442, 2002
- VISSCHER PK et al: Removing bee stings: Speed matters, method doesn't. *Lancet* 348:301, 1996
- WONG HC: Importance of proper identification of stinging insects. *Ann Intern Med* 132:418, 2000